

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ВІЛ/СНІД-АСОЦІЙОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВАРІАНТУ ПЕРЕБІГУ КО-ІНФЕКЦІЇ

Запорізький державний медичний університет

Мета. Встановити варіанти перебігу вперше діагностованого ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу легень з урахуванням клінічних, рентгенологічних, імунологічних, гематологічних і біохімічних змін та визначити тактику лікування пацієнтів в залежності від варіанту перебігу. Матеріали і методи. Обстежено 39 пацієнтів із ко-інфекцією, використано клінічні, рентгенологічні, імунологічні, гематологічні та біохімічні методи дослідження. Результати. Із урахуванням ФР прогресування визначено варіанти перебігу ко-інфекції: без РП при 0-1 ФР, РП із ССЗВ при 2-4 ФР, РП без ССЗВ при 2-3 ФР. У пацієнтів без РП відзначаються незначні гематологічні зрушення, незначне зростання реактантів гострої фази запалення та невиражені зміни в білковому обміні, але підвищувалися маркери окислювального стресу за рахунок продуктів перекисного окислення білків (спонтанного і індукованого). У хворих із РП відзначаються виразніші зрушення в гемограмі, більш низькі рівні CD₄₊ клітин, зростання реактантів гострої фази запалення, поглиблюються порушення в білковому обміні та зростають рівні продуктів перекисного окислення білків і ліпідів і відбувається зниження антиоксидантної відповіді за рахунок зниження рівнів глутатіону відновленого, активності каталази, рівня ГП. При розвитку ССЗВ у хворих із РП поглиблюються всі гематологічні і біохімічні зрушення та окислювальний стрес. Висновок. Для корекції клініко-біохімічних зрушень розроблено схему додаткового патогенетичного лікування із застосуванням Апротиніну, ГЦГД та лазеру у хворих із РП із ССЗВ та із застосуванням ГЦГД і лазеру для хворих із РП без ССЗВ.

Ключові слова: ВІЛ/СНІД-асоційований вперше діагностований туберкульоз легень, варіант перебігу, лікарська тактика.

Робота є частиною НДР кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ «Покращення ефективності і переносимості поліхіміотерапії у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень» (Шифр теми: шифр 14.01.26.09).

Вступ

Актуальною проблемою в Україні лишається проблема ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу [1]. Для лікування ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу легень застосовуються протитуберкульозні засоби, антиретровірусна терапія (АРТ) та лікарські засоби для лікування опортуністичних захворювань. Така терапія дозволяє знизити ризик смерті під час лікування протитуберкульозними засобами та одразу після завершення прийому протитуберкульозних засобів, збільшує частоту припинення бактеріовиділення [3, 8, 11, 16]. Але поряд із цим визначаються проблеми, пов'язані із одночасним прийомом протитуберкульозних препаратів та АРТ: сумація побічних дій, неефективність протівірусних засобів та зниження комплаєнтності пацієнтів, ризик виникнення синдрому відновлення імунної системи [6, 18], що зумовлює пошуки причин виникнення таких проблем та шляхів їх подолання.

У літературі визначено вагомий роль у патогенезі туберкульозу і ВІЛ/СНІДу біохімічних змін в організмі, зокрема, прозапальними зрушеннями у гематологічних показниках, реактантах гострої фази запалення, дисбалансі в системі окисланти-антиоксиданти, які створюють передумови для виникнення ССЗВ та зумовлюють перебіг захворювання [4, 5, 13]. Встановлено позитивний вплив патогенетичного лікування із застосуванням Апротиніну, Глутамілу-цистеїнілу-гліцину динатрію (ГЦГД) та лазеру на динаміку клініко-рентгенологічних, мікробіологічних, імунологічних та біохімічних показників у хворих на туберкульоз [2, 9, 12].

Недостатньо вивчені біохімічні зміни і фактори ризику прогресування та не визначено шляхи їхньої корекції у хворих на вперше діагностований ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень [14, 17, 19, 20]. Не вивчені особливості перекисного окислення білків та зміни в тіол-дисульфідній системі, роль біохімічних змін у прогресуванні ко-інфекції.

Мета роботи

Встановити варіанти перебігу вперше діагностованого ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу легень з урахуванням клінічних, рентгенологічних, імунологічних, гематологічних і біохімічних змін та визначити тактику лікування пацієнтів в залежності від варіанту перебігу.

Матеріали і методи досліджень

Проаналізовано 39 випадків вперше діагностованого ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу легень (далі в тексті ТБ/ВІЛ). Прогресуючим перебігом вважали летальні випадки ко-інфекції, негативну клініко-рентгенологічну динаміку, відсутність конверсії мокротиння через 3 місяці лікування та неефективно ліковані випадки туберкульозу в подальшому (термін спостереження за хворими 1 – 3 роки). Контрольну групу склали 32 практично здорових осіб.

Використовували клінічні, рентгенологічні, бактеріологічні методи дослідження, клінічний аналіз

крові [10]. Додатково вираховували лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за формулою Я.Ф. Кальф-Каліфа, індекс ядерного зрушення (ІЯЗ) та лімфоцитарний індекс (ЛІ). Кількість клітин CD₄₊ визначали в імуноферментному аналізі. Клінічно у хворих встановлювали синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) при наявності 2 та більше критеріїв за R. Bone et al. Серед реактантів гострої фази запалення визначали СРБ, ревматоїдний фактор (РФ), антистрептолізін-О (АСЛО), фібрин (Ф), сіроглоукоїди (СГ), α 1-антитрипсин (α 1-АТ). СРБ, РФ, АСЛО, Ф, СГ визначали за стандартними методиками [10], α 1-АТ імуноферментним методом із використанням набору ImmunDiagnostik.

Загальний білок визначали згідно інструкції в біуретовій реакції за стандартною методикою. В якості маркерів перекисного окислення білків (ПОБ) визначали в плазмі ранній – альдегідфенілгідрозон (АФГ), та пізній – кетонфенілгідрозон (КФГ) її маркери, спонтанні (АФГсп, КФГсп) та залізоіндуковані (АФГін, КФГін) за методикою В. Halliwell. В надосадовій рідині визначали ступінь фрагментації окислених білків, продукти якої виступали в ролі молекул середніх мас [15]. Серед продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) визначали малоновий діальдегід, дієнові кон'югати, трієноктени та Шифові основи за методикою В.Б. Гаврилова (1983). Тиол-дисульфідну систему оцінювали за рівнем відновленого глутатіону, вільних SH-груп, ферментів глутатіонредуктази (ГР), глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонтрансферази (ГТ) в гемолізаті. Глутатіон відновлений визначали за стандартною методикою [7], SH-групи по В. Halliwell [15], ГП і ГР визначали в гемолізаті за методикою Beutler E., ГТ – за методикою Habig W.H. Із ферментних антиоксидантів визначали активність каталази спектрофотометричним методом по М.А. Королюк, активність супероксиддисмутази (СОД) по В. Naglof.

Поширеним вважали ураження легень при дисемінованих процесах, окрім обмеженого дисемінованого; при інфільтративних процесах із ураженням більше однієї частки, з обміненням. Інші варіанти легеневого ураження розцінювали як обмежені.

Лікування ко-інфекції проводили із застосуванням протитуберкульозних препаратів та антиретровірусних засобів за наказами № 276, 384, 385, 600, 1091, 182, 597, 120.

Статистичну обробку матеріалів проводили із використанням пакету програмного забезпечення Statistika 7.0 для Windows. Для визначення нормального розподілу даних оцінювалися коефіцієнти асиметрії та ексцесу, якщо порядки їхніх оцінок не різнилися з порядками їхніх похибок, то підтверджувалася гіпотеза нормальності. Дані представлено у вигляді Me (Q₂₅-Q₇₅). Достовірність відмінностей у групах визначали за допомогою Т-критерія Ст'юдента (у випадку нормального розподілу), та критерію Манна-Уїтні (при відсутності критеріїв нормальності, достовірними вважали результати, де похибка р була <0,05. Для визначення факторів ризику прогресування ко-інфекції ВІЛ/СНІД-туберкульоз користувалися методикою ксі-квадратів із застосуванням правки Єтса для даних, де кількість спостережень не перевищувала 20 та точним критерієм Фішера, якщо кількість обстежень була менше 5 у бідь-якому із варіантів. Достовірними вважали результати, де похибка р була <0,05. Також оцінювали відносний ризик (RR) впливу виявлених факторів на прогресування захворювання, для підтвердження достовірності визначали довірчі інтервали (СІ), якщо ці інтервали не містили одиницю, вважали фактор таким, що має вплив на прогресування.

Результати та їх обговорення

Визначили наступні фактори ризику (ФР) прогресування ко-інфекції: синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) (RR=2,63, СІ (1,22-5,68)), кількість CD₄₊ клітин менша 200 (RR=2,52, СІ (1,06-5,98), поширений туберкульоз легень або обмежений+позалегеновий (RR=3,93, СІ(1,1-14,06), рівень Нв менше 90 г/л (RR=2,01, СІ (1,28-3,16), гематокрит менше 35 одиниць (RR=2,96, СІ (1,12-7,85), ІЯЗ більше 0,3 одиниць (RR=2,13, СІ (1,48-3,09), ЛІІ більше 4 одиниць (RR=2,01, СІ (1,28-3,16), СРБ в крові (RR=6,92, СІ (1,04-46,03), рівень фібрину менше 9 і більше 18 г/л (RR=6,86, СІ (1,07-43,97), рівень альбуміну менше 35 % (RR=7,5, СІ (1,14-49,54), альбумін-глобулінове співвідношення менше 0,5 одиниць (RR=4,0, СІ (1,09-14,75), рівень γ -глобулінів більше 45 % (RR=3,25, СІ (1,44-7,35). Для урахування лабораторного фактору ризику необхідно мінімум 4 із 9 лабораторних ФР (RR=8,0, СІ (1,24-51,51). Для визначення перебігу ко-інфекції прогресуючим необхідно мінімум 2 ФР (RR=7,24, СІ (1,11-47,12).

Визначено варіанти перебігу (ВП) ко-інфекції: без РП (БРП) при 0-1 ФР, РП із ССЗВ (РПізССЗВ) при 2-4 ФР, РП без ССЗВ (РПбССЗВ) при 2-3 ФР.

Рівні гемоглобіну і еритроцитів були достовірно зниженими у пацієнтів із РП порівняно із показниками у хворих без РП, (p<0,05). ШОЕ мала підвищені значення у всіх підгрупах, та найбільших рівнів досягала у пацієнтів із РПізССЗВ, (p<0,05) (таблиця 1).

Таблиця 1
Гематологічні показники у хворих на вперше діагностований ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень в залежності від варіанту перебігу ко-інфекції

показники	1) РП із ССЗВ, n=26, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	2) РП без ССЗВ, n=13, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	3) Без РП, n=15, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	p [*]
Нв, г/л	n=26 98,5 (84-112)	n=13 102,0 (92-124)	n=15 134,0 (128-148)	P ₁₋₃ <0,0001 P ₂₋₃ <0,05
Ер, *10 ¹² /л	n=26 3,3 (2,7-3,6)	n=13 3,4 (3,0-3,9)	n=15 4,2 (4,0-4,7)	P ₁₋₃ <0,0001 P ₂₋₃ <0,05

Л, *10 ⁹ /л	n=25	n=13	n=15	P ₁₋₃ <0,05
	7,5 (6,2-10,4)	6,3 (4,5-6,9)	5,6 (4,8-6,9)	
ШОЕ, мм/год	n=25	n=13	n=15	P ₁₋₃ <0,01 P ₁₋₂ <0,05
	59 (44-62)	40 (36-46)	35 (10-48)	
п, %	n=24	n=13	n=15	P ₁₋₃ <0,0005 P ₁₋₂ <0,01
	14 (10-22,5)	7 (5-8)	5 (4-8)	
е, %	n=25	n=13	n=15	P ₁₋₃ <0,05
	0 (0-1)	1 (0-3)	1 (0-3)	
л, %	n=25	n=13	n=15	P ₁₋₃ <0,0001 P ₁₋₂ <0,001
	14 (9-24)	32 (21-42)	35 (26-45)	
м, %	n=25	n=13	n=15	
	6 (4-9)	6 (3-10)	5 (3-10)	
гематокрит, ум. од.	n=12	n=5	n=9	P ₁₋₃ <0,005 P ₂₋₃ <0,005
	31 (28,5-39,3)	36 (33-36)	45 (42-47)	
ІЯЗ, одиниць	n=25	n=13	n=15	P ₁₋₃ <0,01
	0,22 (0,15-0,43)	0,16 (0,12-0,2)	0,12 (0,05-0,18)	
ЛІІ, одиниць	n=25	n=13	n=15	P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₂ <0,005
	3,74 (1,18-8,0)	1,32 (0,44-1,8)	0,52 (0,35-1,67)	
ЛІ, одиниць	n=25	n=13	n=15	P ₁₋₃ <0,0001 P ₁₋₂ <0,001
	0,17 (0,11-0,38)	0,62 (0,27-0,82)	0,56 (0,4-0,92)	
CD ₄ + клітини	n=22	n=11	n=15	P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05
	54 (36-147)	79 (30-135)	244 (88-404)	

** - продемонстровано лише дані, де є достовірна відмінність*

Значне збільшення паличко-ядерних нейтрофілів встановлено у пацієнтів із РПіЗССЗВ порівняно із показниками хворих із РПБССЗВ (p<0,01), і з показниками пацієнтів БРП (p<0,0005). У рівнях еозинофілів відзначали зниження у хворих із РП, достовірне – у пацієнтів із ССЗВ (p<0,05). Для цих пацієнтів також характерною була лімфопенія (p<0,001 порівняно із РПБССЗВ та p<0,0001 – із показниками хворих БРП). У пацієнтів із РП достовірно знижувався гематокрит порівняно із хворими без РП (p<0,05 для РПБССЗВ та p<0,005 для РПіЗССЗВ). Достовірно збільшеними були індекси у пацієнтів із РПіЗССЗВ: ІЯЗ в 1,7 разів порівняно із індексом пацієнтів БРП (p<0,01), ЛІІ в 3,9 разів порівняно із індексом хворих БРП (p<0,001) та в 2,8 разів – із індексом пацієнтів із РПБССЗВ (p<0,0005). ЛІ був зниженим при РПіЗССЗВ порівняно як з індексом при РПБССЗВ: в 3,6 разів (p<0,001), так і з індексом хворих БРП: в 3,3 рази (p<0,0001). Достовірно меншими були рівні клітин CD₄+ у пацієнтів із РП, порівняно із показниками хворих БРП (p<0,05)

У більшості пацієнтів зростали майже всі показники серед РГФЗ порівняно із нормою. Достовірно більші значення мав рівень СРБ у кількісній реакції у пацієнтів із РПіЗССЗВ (6,0 (6-48) мг/л), порівняно із рівнем у хворих БРП (0 (0-12) мг/л), p<0,05.

У протеїнограмі (таблиця 2) відзначалося зниження рівнів альбуміну та А/Г співвідношення і зростання рівнів γ-глобулінів у пацієнтів із РП, порівняно із хворими БРП.

Продукти дефрагментації білкових молекул (МСМ) при спонтанному окисленні мали вищі рівні, ніж у контрольній групі у всіх пацієнтів із ВДТБ/ВІЛ. Але рівні МСМ у пацієнтів із РПіЗССЗВ були достовірно вищими, ніж у хворих із РПБССЗВ та БРП для МСМ254, також рівні МСМ272 у хворих із РПБССЗВ були вищими, ніж у пацієнтів БРП (таблиця 3). Рівні МСМ при індукованому окисленні були вищими, ніж у контролі та у хворих БРП для МСМін254.

Таблиця 2
Показники протеїнограми у хворих на вперше діагностований ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень в залежності від варіанту перебігу ко-інфекції

показники	1) РП із ССЗВ, n=26, Ме (Q ₂₅ -Q ₇₅)	2) РП без ССЗВ, n=13, Ме (Q ₂₅ -Q ₇₅)	3) Без РП, n=15, Ме (Q ₂₅ -Q ₇₅)	p [*]
загальний білок, г/л	n=18	n=8	n=10	
	70,6 (60,5-77,5)	74,8 (68,5-79,9)	75,9 (71,3-80,2)	
альбумін, %	n=18	n=8	n=10	P ₁₋₃ <0,0005 P ₂₋₃ <0,05
	28,0 (20,9-35,1)	32,4 (25,3-36,7)	40,3 (37,2-51,1)	
А/Г, ум. од.	n=18	n=8	n=10	P ₁₋₃ <0,005 P ₂₋₃ <0,05
	0,42 (0,34-0,5)	0,49 (0,37-0,57)	0,68 (0,59-1,0)	
α1-глобуліни, %	n=14	n=7	n=10	
	3,4 (3,0-4,2)	3,4 (1,9-5,4)	3,7 (3,1-5,4)	
α2-глобуліни, %	n=14	n=7	n=10	
	10,2 (6,1-12,9)	8,2 (6,0-11,9)	8,0 (6,1-8,6)	
β-глобуліни, %	n=14	n=7	n=10	
	17,9 (14,2-22,9)	15,6 (11,4-17,2)	14,7 (12,8-19,0)	
γ-глобуліни, %	n=14	n=7	n=10	P ₁₋₃ <0,05
	38,2 (32,7-42,2)	37,2 (34,7-48,9)	30,1 (20,7-36,5)	

** - продемонстровано лише дані, де є достовірна відмінність*

Таблиця 3
Маркери окислювального стресу у хворих на вперше діагностований ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень в залежності від варіанту перебігу ко-інфекції

показники	1)	2)	3)	к)
-----------	----	----	----	----

	РП із ССЗВ, n=26, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	РП без ССЗВ, n=13, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Без РП, n=15, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	контроль, n=32, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)
MCM254, ум. од.	n=23 0,30 (0,27-0,39)	n=11 0,25 (0,23-0,36)	n=12 0,25 (0,23-0,31)	n=32 0,22 (0,21-0,24)
P*	P _{1-к} <0,0001 P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05	P _{2-к} <0,01	P _{3-к} <0,005	
MCM272, ум. од.	n=23 0,27 (0,20-0,33)	n=11 0,20 (0,15-0,27)	n=12 0,25 (0,20-0,27)	n=32 0,13 (0,12-0,15)
P	P _{1-к} <0,0001 P ₁₋₂ <0,05	P _{2-к} <0,0005 P ₂₋₃ <0,05	P _{3-к} <0,0001	
MCM280, ум. од.	n=23 0,29 (0,20-0,32)	n=11 0,20 (0,15-0,27)	n=12 0,26 (0,22-0,29)	n=32 0,13 (0,11-0,15)
P	P _{1-к} <0,0001 P ₁₋₂ <0,05	P _{2-к} <0,0005	P _{1-к} <0,0001	
MСМін254, ум. од.	n=23 3,92 (3,49-4,54)	n=11 3,80 (2,96-3,98)	n=12 3,92 (3,35-4,21)	n=32 3,70 (2,65-4,15)
P	P _{1-к} <0,05 P ₁₋₃ <0,05			
MСМін272, ум. од.	n=23 2,38 (2,18-2,64)	n=11 2,16 (1,95-2,64)	n=12 2,25 (1,98-2,43)	n=32 2,33 (2,19-2,48)
P				
MСМін280, ум. од.	n=23 1,82 (1,73-2,09)	n=11 1,75 (1,54-2,10)	n=12 1,77 (1,54-1,96)	n=32 1,78 (1,66-1,92)
P				
АФГсп, опт щільн/ г білка	n=23 4,65 (4,37-5,53)	n=11 4,74 (3,81-5,43)	n=11 4,21 (3,64-4,27)	n=32 3,75 (3,45-4,08)
P	P _{1-к} <0,0005 P ₁₋₃ <0,01	P _{2-к} <0,05		
КФГсп, опт щільн/ г білка	n=23 3,02 (2,77-3,51)	n=11 2,90 (2,32-3,57)	n=11 2,66 (2,24-3,32)	n=32 2,40 (1,88-2,65)
P	P _{1-к} <0,0001	P _{2-к} <0,01	P _{3-к} <0,05	
АФГін, опт щільн/ г білка	n=23 8,40 (7,54-10,24)	n=11 9,51 (7,06-10,44)	n=11 9,28 (7,99-11,22)	n=32 7,19 (6,71-7,91)
P	P _{1-к} <0,001	P _{2-к} <0,05	P _{3-к} <0,005	
КФГін, опт щільн/ г білка	n=23 3,81 (2,91-4,92)	n=11 3,69 (3,22-4,39)	n=11 3,92 (3,06-4,40)	n=32 2,90 (2,37-3,34)
P	P _{1-к} <0,005	P _{2-к} <0,01	P _{3-к} <0,005	
МДА, нмоль/л	n=16 6,96 (5,55-10,25)	n=9 4,32 (3,38-6,58)	n=12 4,42 (3,29-5,45)	n=21 4,89 (3,76-5,64)
P	P _{1-к} <0,005 P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,01	P ₂₋₃ <0,05		
ДК, ум. од.	n=16 0,93 (0,72-1,13)	n=9 1,29 (1,04-1,54)	n=13 1,12 (0,96-1,68)	n=23 1,12 (0,95-1,21)
P	P _{1-к} <0,05 P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05	P _{2-к} <0,05		
ТК, ум. од.	n=16 0,92 (0,82-1,29)	n=9 1,03 (0,68-1,11)	n=13 0,91 (0,83-1,12)	n=21 0,89 (0,84-0,98)
P	P _{1-к} <0,05			
ШО, ум. од.	n=16 0,19 (0,08-0,37)	n=9 0,39 (0,18-0,44)	n=13 0,19 (0,17-0,37)	n=20 0,38 (0,23-0,44)
P				

* - продемонстровано лише дані, де є достовірна відмінність

Рівні КФГсп були вищими у всіх пацієнтів, порівняно із контролем. Рівні АФГсп перевищували контрольні показники у хворих в обох підгрупах із РП та були вищими у пацієнтів із ССЗВ (p<0,01). Рівні АФГін та КФГін достовірно перевищували контрольні у всіх пацієнтів.

Рівень МДА перевищував контрольні значення у 1,4 рази (p<0,005) у хворих із РПізССЗВ, також цей показник був вищим, ніж у інших групах пацієнтів. А рівень ДК перевищував контрольні рівні у пацієнтів із РПізССЗВ у 1,2 рази (p<0,05). Рівень ТК був вищим у хворих із РПізССЗВ порівняно із показниками у контролі (p<0,05).

Таким чином, при захворюванні на ко-інфекцію у всіх пацієнтів зростали рівні МСМ і маркерів ПОВ при спонтанному окисленні, що свідчило про зростання рівня ендогенної інтоксикації та окислювального стресу, значні зрушення цих показників у сторону вираженого зростання призвели до появи клінічних проявів, зокрема ССЗВ, незалежно від кількості CD₄₊ клітин. Рівні маркерів індукованого ПОВ також майже однаково збільшені у всіх підгрупах пацієнтів, незалежно від кількості CD₄₊ клітин, і МСМ при індукованому окисленні перевищували показники у контролі в пацієнтів із РПізССЗВ. Це свідчить не лише про наявність окислювального стресу при ко-інфекції,

але і про зрив адаптаційно-компенсаторних можливостей у всіх групах пацієнтів. Маркери ПОЛ зростали порівняно із контролем у підгрупах пацієнтів із РП (МДА і ТК у хворих із ССЗВ, ДК – без ССЗВ). Це говорить про те, що у пацієнтів із РП відбувається окислювальний стрес як за рахунок ПОБ, так і за рахунок ПОЛ, що значно поглиблює порушення в організмі і призводить до летальних наслідків або неефективного лікування. У пацієнтів БРП окислювальний стрес теж відбувається, але лише за рахунок ПОБ, як більш раннього компоненту, і в менших масштабах, та це не призводить до розвитку ССЗВ і неефективного лікування.

Встановили, що у хворих із РП достовірно знижена активність каталази, порівняно із контролем, натомість, значно зростала активність СОД у пацієнтів із ССЗВ, $p < 0,005$. Рівні глутатіону відновленого були майже однаковою мірою зниженими у всіх підгрупах пацієнтів, $p < 0,05$. Вільні SH-групи підвищувалися у крові хворих із РП/ССЗВ (достовірно) і не достовірно у пацієнтів із РП/ізССЗВ порівняно із показниками у пацієнтів БРП, $p < 0,05$. Рівні ГР були достовірно зниженими у хворих із РП/ізССЗВ порівняно із контролем, $p < 0,001$, а показники ГП у всіх пацієнтів із РП порівняно із контролем, $p < 0,005$ (таблиця 4).

Таблиця 4
Показники антиоксидантної системи захисту у хворих на вперше діагностований ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень в залежності від варіанту перебігу ко-інфекції

показники	1) РП із ССЗВ, n=26, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	2) РП без ССЗВ, n=13, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	3) Без РП, n=15, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	к) контроль, n=32, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)
активність каталази, мкат/г/хв	n=23 2,14 (1,37-3,17)	n=11 2,34 (1,87-4,38)	n=12 2,79 (1,79-5,52)	n=32 3,89 (3,07-5,02)
P	P _{1-к} <0,0001	P _{2-к} <0,05		
активність СОД, од/мг білка	n=14 6,79 (4,47-9,72)	n=7 1,99 (1,28-10,56)	n=8 1,97 (1,33-6,83)	n=24 1,75 (0,81-5,11)
P	P _{1-к} <0,005 P ₁₋₃ <0,05			
глутатіон відновлений, мкмоль/г Нв	n=25 0,86 (0,55-1,54)	n=13 0,92 (0,67-0,97)	n=14 0,58 (0,44-0,96)	n=32 1,74 (0,79-2,16)
P	P _{1-к} <0,05	P _{2-к} <0,05	P _{3-к} <0,05	
вільні SH-групи, опт щільн/г Нв	n=25 6,69 (4,52-9,08)	n=13 7,34 (5,44-8,54)	n=15 4,32 (3,61-6,02)	n=32 6,14 (4,04-7,67)
P	P ₁₋₃ <0,05	P ₂₋₃ <0,05		
ГР, мкмоль НАДФН/г Нв	n=14 0,96 (0,68-1,26)	n=8 1,44 (0,47-2,42)	n=13 1,32 (0,50-2,06)	n=32 1,68 (1,34-3,01)
P	P _{1-к} <0,01			
ГП, МО/г Нв	n=14 7,72 (4,97-15,60)	n=8 7,81 (5,76-10,67)	n=13 10,23 (7,50-21,59)	n=32 17,51 (12,82-25,49)
P	P _{1-к} <0,005	P _{2-к} <0,005		
ГТ, ммоль/хв/г Нв	n=15 140,63 (68,25-254,24)	n=9 140,93 (105,3-204,13)	n=13 164,6 (141,6-234,38)	n=32 169,76 (125,56-224,75)
P				

* - продемонстровано лише дані, де є достовірна відмінність

Тобто, додаткова терапевтична дія має бути спрямована в першу чергу на хворих із РП і має нормалізувати гематологічні зрушення, сприяти зниженню інтоксикації, окислювального стресу, нормалізації білкового обміну і відновленню антиоксидантної відповіді.

З урахуванням попередніх наукових досліджень та визначених клініко-біохімічних змін було розроблено схему додаткового патогенетичного лікування. У хворих із РП при наявності ССЗВ від початку лікування доцільно призначати Апротинін з метою зниження інтоксикації та вираженості окислювального стресу, а через 1 місяць від початку лікування призначати ГЦГД протягом 10 діб щоденно, потім ГЦГД застосовувати через день в комбінації із проведенням лазеротерапії протягом 10 діб.

У пацієнтів із РП без ССЗВ слід одразу застосовувати ГЦГД в такому ж режимі, потім, після завершення курсу – в комбінації із лазеротерапією.

Висновки

У пацієнтів без РП відзначаються незначні гематологічні зрушення, незначне зростання реактантів гострої фази запалення та невиражені зміни в білковому обміні, але підвищувалися маркери окислювального стресу за рахунок продуктів перекисного окислення білків (спонтанного і індукованого).

У хворих із РП відзначаються виразніші зрушення в гемограмі, більш низькі рівні CD₄₊ клітин, зростання реактантів гострої фази запалення, зниження рівнів альбуміну та А/Г співвідношення і зростання γ-глобулінів, зростання окислювального стресу за рахунок продуктів перекисного окислення білків і ліпідів, більш виражені зрушення, порівняно із показниками у хворих без РП, порушення адаптаційно-компенсаторних можливостей організму і зниження антиоксидантної відповіді за рахунок зниження рівнів глутатіону відновленого, активності каталази, рівня ГП.

При розвитку ССЗВ у хворих із РП поглиблюються всі гематологічні і біохімічні зрушення та

окислювальний стрес і знижується рівень ГР. Зростання активності СОД та вільних SH-груп на тлі зниження активності каталази, ГП і ГР не компенсує порушення та призводить до прогресування ко-інфекції.

Для корекції клініко-біохімічних зрушень розроблено схему додаткового патогенетичного лікування із застосуванням Апротиніну, ГЦГД та лазера у хворих із РП із ССЗВ та із застосуванням ГЦГД і лазера для хворих із РП без ССЗВ.

Література

1. Александріна Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні / Т.А. Александріна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 7-13.
2. Винокурова М.К. Индивидуализированная лазерная терапия в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких: автореф. дис. д-ра мед. наук: спец. 14.01.26 «Фтизиатрия» / М.К. Винокурова. – М., 2005. – 44 с.
3. Гутинська Л.В. Вплив антиретровірусної терапії на клінічний перебіг та результати лікування хворих на конфекцію туберкульоз / ВІЛ : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.26 «Фтизиатрия» / Л.В. Гутинська. – Київ, 2009. – 24 с.
4. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е.Е. Дубинина, А.В. Пустыгина // Украинский биохимический журнал. – 2008. – Т. 80, № 6. – С. 5-18.
5. Каминская Г.О. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев, Е.В. Мартынова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 11. – С. 40-48.
6. Крижановський Д.Г. Сприйнятливості протитуберкульозної хіміотерапії у поєднанні з антиретровірусною терапією у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ / Д.Г. Крижановський, Н.А. Марченко // Львівський медичний часопис. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 21-25.
7. Кулинский В.И. Изучение глутатиона и ферментов его метаболизма у больных старших возрастных групп с хронической церебральной ишемией / Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., Шпрах В.В. [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – Т. 1 (39). – С. 63-65.
8. Леоненко-Бродецька О.М. Виявлення, клінічний перебіг та лікування туберкульозу в інфікованих ВІЛ осіб та хворих на СНІД : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.26 «Фтизиатрия» / О.М. Леоненко-Бродецька. – Київ, 2005. – 20 с.
9. Подгравський С.Г. Ефективність застосування інгібітору протеїнази в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень з супутнім хронічним бронхітом / С.Г. Подгравський, С.М. Куріло, М.М. Кужко [та ін.] // Укр. пульмон. журн. – 2003. – № 2. – С. 308.
10. Справочник по лабораторным методам исследования / под редакцией Л.А. Даниловой. – СПб. : Питер, 2003. – 736 с.
11. Черенко С.О. Ефективність та переносність протитуберкульозної хіміотерапії у поєднанні з антиретровірусною терапією у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ / С.О. Черенко, М.В. Погребна, Г.М. Роечко [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 4. – С. 25-30.
12. Фещенко Ю.И. Терапевтические возможности инновационного иммуномодулятора в пульмонологии и фтизиатрии / Ю.И. Фещенко, С.Г. Ищук, Ю.А. Матвиенко // Украинский пульмонологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 50-54.
13. Connell N.D. Control of mycobacterium tuberculosis infection by glutathione / N.D. Connell, V. Venketaraman // Recent Pat. Antiinfect. Drug. Discov. – 2009. – № 4 (3). – P. 214-226.
14. Gouripur T. Comparison of lipid peroxidation product and enzymatic antioxidants in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients with and without human deficiency virus infection / T. Gouripur, P.B. Desai, A. Vani [et al.] // Int. J. of Pharma and Bio Sciences. – 2012. – Vol. 3. – P. 391-397.
15. Halliwell B. Free radical in Biology and Medicine / B. Halliwell, M.C. Yutteridge. – Oxford: Clarendon press, 1999. – 320 p.
16. Harries A.D. Safety, effectiveness, and outcomes of concomitant use of highly active antiretroviral therapy with drugs for tuberculosis in resource-poor settings / A.D. Harries, R. Chimzizi, R. Zacharian // Lancet. – 2006. – Vol. 367, № 9514. – P. 944-945.
17. Lamsal M. Evaluation of lipid peroxidation product, nitrite and antioxidant levels in newly diagnosed and two months follow-up patients with pulmonary tuberculosis / M. Lamsal, N. Gautam, N. Bhatta [et al.] // Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health. – 2007. – Vol. 38 (4). – P. 695-703.
18. Laureillard D. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial / D. Laureillard, O. Marcy, Y. Madec [et al.] // AIDS. – 2013. – Vol. 27(16). – P. 2577-2586.
19. Oguntibeju O.O. Red palm oil and its antioxidant potential in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients / O.O. Oguntibeju, A.J. Esterhuysen, E.J. Truter // Biomedical Science, Engineering and technology. – 2012. – Vol. 1. – P. 151-164.
20. Shleicher G.K. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia / G.K. Shleicher, V. Herbert, A. Brink [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – № 28. – P. 688-692.

Реферат

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ВИЧ/СПИД-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ТЕЧЕНИЯ КО-ИНФЕКЦИИ

Ясинский Р.Н.

Ключевые слова: ВИЧ / СПИД-ассоциированный впервые диагностирован туберкулез легких, вариант течения, врачебная тактика.

В литературе определено существенную роль в течении туберкулеза и ВИЧ/СПИДА биохимических изменений. Определено положительное влияние Апротинина, Глутамила-цистеинила-глицина динатрия и лазера на динамику клинико-биохимических показателей и не достаточно изучено влияние биохимических показателей на течение ко-инфекции. Цель. Определить варианты течения впервые диагностированного ВИЧ/СПИД-ассоциированного туберкулеза легких с учетом клинических, рентгенологических, иммунологических, гематологических и биохимических изменений и определить тактику лечения пациентов в зависимости от варианта течения. Материалы и методы. Обследовано 39 пациентов с ко-инфекцией, использовались клинические, рентгенологические, иммунологические, гематологические и биохимические исследования. Результаты. С учетом ФР прогрессирования определено варианты течения ко-инфекции: без РП при наличии 0-1 ФР, РП из ССВО при наличии 2-4 ФР, РП без ССВО при наличии 2-3 ФР. У пациентов без РП определялись незначительные гематологические изменения, незначительно увеличение реактантов острой фазы воспаления и невыраженные изменения в белковом обмене, но повышались уровни маркеров окислительного стресса за счет продуктов перекисного окисления белков (спонтанного и индуцированного). У больных из РП определяются выраженные изменения в гемограмме, более низкие уровни CD₄₊ клеток, увеличение реактантов острой фазы воспаления, усугубляется белковый обмен, повышаются уровни продуктов перекисного окисления белков и липидов и происходит снижение антиоксидантного ответа за счет снижения уровней глутатиона восстановленного, активности каталазы, уровня ГП. При развитии ССВО у больных с РП усугубляются все гематологические и биохимические показатели и окислительный стресс. Вывод. Для коррекции клинико-биохимических нарушений разработана схема дополнительного патогенетического лечения с использованием Апротинина, ГЦГД и лазера у больных с РП с ССВО и с использованием ГЦГД и лазера у больных

Summary

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED HIV / AIDS-RELATED PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON THE VARIANT OF CO-INFECTION CLINICAL COURSE

Yasinskiy R.N.

Key words: HIV / AIDS-related pulmonary tuberculosis, co-infection, biochemical changes, therapy.

The literature identifies a significant role of biochemical changes in the clinical course of tuberculosis (TB) and HIV / AIDS. The latest reports have defined positive effects of aprotinin, glutamyl-cysteinyl-glycine disodium and laser on the dynamics of clinical and biochemical parameters, while the impact of biochemical parameters produced on the course of co-infections is still being little studied. Purpose: to identify options of the clinical course of newly diagnosed HIV / AIDS-associated pulmonary TB based on clinical, radiological, immunological, hematological and biochemical changes and to determine effective therapeutic approaches depending on the types of the course. Materials and methods. The study involved 39 patients with the co-infection. Relevant clinical, radiological, immunological, hematological and biochemical studies were used. Results. Taking into consideration the risk factors of progression there were detected two variants of the co-infection course: without RF in the presence of 0-1 risk factors, RF (rheumatoid factor) of SIRS in the presence of 2-4 risk factors, RF without SIRS in the presence of 2-3 risk factors. The patients without RF were observed to have minor hematologic changes, slightly increased amount of reactants of acute inflammation phase and no marked changes in protein metabolism, but increased levels of markers of oxidative stress due to proteins peroxidation (spontaneous and induced). The patients of RF showed marked changes in hemogram, lower levels of CD₄ + cells, an increase in the reactants of the acute phase of inflammation, exacerbated protein metabolism, increased levels of by-products of protein and lipid peroxidation and the decline in antioxidant response by lowering the levels of glutathione reduced, catalase activity, the Hb level. With the development of SIRS in patients with RF all hematological and biochemical parameters and oxidative stress worsened. Conclusion. In order to correct clinical and biochemical derangements there has been worked out a scheme of additional pathogenetic therapy with aprotinin, glutamyl-cysteinyl-glycine disodium and laser in patients with RP with SIRS and using GTSGD and laser for patients with RF without SIRS.