



Н.А. Мацегора, А.В. Капрош

Одеський національний медичний університет

## Ефективність застосування імуноглобуліну G у хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз у поєднанні з ВІЛ з рівнем CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл за даними біохімічних досліджень

**Мета роботи** — вивчити ефективність проведення імуноглобулінотерапії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз з лікарською стійкістю (ЛС-ТБ)/ВІЛ при рівні CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл на підставі дослідження динаміки біохімічних показників.

**Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 52 пацієнти віком від 20 до 55 років, середній вік склав (37,2 ± 7,8) року. Усі хворі були ВІЛ-позитивними з лабораторно підтвердженим ЛС-ТБ зі стійкістю мікобактерії до препаратів першого та другого ряду. Хворих на ЛС-ТБ/ВІЛ було розподілено на: групу 1 (контрольна) — 26 хворих на ЛС-ТБ/ВІЛ, що отримували стандартне лікування антимікобактеріальними препаратами (АМБП) другого ряду та антиретровірусну терапію (АРВТ); групу 2 (основна) — 26 хворих на ЛС-ТБ/ВІЛ, що отримували також стандартне лікування АМБП другого ряду та АРВТ, доповнені комплексною терапією внутрішньовенним імуноглобуліном G (IgG).

**Результати та обговорення.** На тлі проведеного лікування динаміка змін біохімічних показників була такою: у пацієнтів контрольної групи, уже після перших 2 тиж приймання АМБП, відбувалося збільшення інтоксикаційного навантаження на органи гепатобіліарної та сечовидільної систем, що призводило, з одного боку, до дисфункції печінки з гіпербілірубінемією, підвищення активності транс-аміназ, реакції тимолового помутніння, а з іншого — до розвитку ниркової недостатності з гіперкреатинемією, гіперурикемією, азотемією й олігурією. Унаслідок цього своєчасне призначення АРВТ (через 2 тиж після АМБП) у 19 (73,1 %) хворих було неможливим та здійснювалося набагато пізніше бажаних термінів (через 2–3 міс).

Лікування хворих на коморбідну патологію ЛС-ТБ/ВІЛ, яке на тлі комплексної терапії містило внутрішньовенний IgG, супроводжувалося позитивною клінічною та лабораторною динамікою, що створювало умови для залучення АРВТ вже після 2-го тижня комплексної терапії згідно з розробленим методом лікування.

**Висновки.** Використання імунологічно спрямованого лікування внутрішньовенним IgG дало можливість успішно призначати АРВТ хворим основної групи вже через 2 тиж від початку приймання АМБТ, що є вельми доцільним для запобігання побічним реакціям, підвищення ефективності лікування та зменшення показників летальності у хворих на коморбідну патологію ЛС-ТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії.

### Ключові слова

Туберкульоз, ВІЛ, туберкульоз із лікарською стійкістю.

Основним тягарем епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні є ко-інфекція туберкульозу (ТБ), асоційованого з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Досі невирішеним питанням у контролі за ТБ в Україні залишається постійне збільшення захворюваності та смертності від ко-інфекції лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ) та ВІЛ. Кількість зареєстрованих випадків з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ по Україні за 2019 р. склала: туберкульозу з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) у поєднанні з ВІЛ — 1406 випадків, туберкульозу із широкою медикаментозною резистентністю (ШЛС-ТБ) у поєднанні з ВІЛ — 249 випадків. Одеська область має найзначніший тягар ТБ в Україні та належить до регіонів з високим рівнем ЛС-ТБ та ко-інфекції ТБ/ВІЛ. Показник захворюваності на ТБ перевищує національний у 2,2 рази, а по ко-інфекції ТБ/ВІЛ — майже у 5 разів. У загальносвітовій когорті лікування хворих на ЛС-ТБ Україна посідає одне з останніх місць протягом останніх років. Відповідно до рекомендацій ВООЗ ефективність лікування таких хворих має бути не менше ніж 75 %. Показники ефективності лікування хворих на МЛС-ТБ в Україні невтішні: ефективно пролікованих — лише 54,2 %, померлих — 17,4 %, невдач лікування — 10,8 %, перерв лікування — 17 %. Серед контингенту хворих з ШЛС-ТБ показники ще сумніші: ефективно пролікованих — лише 37,5 %, померлих — 6,7 %, невдач лікування — 27,5 %, перерв лікування — 7,5 %.

Основою для лікування на сьогодні залишається тривала полікомпонентна хіміотерапія, антимікобактеріальні препарати (АМБП) другого ряду, які є менш ефективними та більш токсичними, ніж АМБП першого ряду. Майже 20 % пацієнтів достроково припиняють призначений курс лікування внаслідок побічних ефектів терапії, тривалості і складності її режиму [2, 4].

Небажані наслідки лікування ЛС-ТБ є найбільш вираженими у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Значні труднощі зумовлені, з одного боку, тим, що пацієнти з коморбідністю ЛС-ТБ/ВІЛ перебувають у стані вираженої імуносупресії, унаслідок чого перебіг ТБ набуває агресивного характеру, що з часом призводить до розвитку поліорганної дисфункції [7, 12]. А з іншого — поєднане застосування антиретровірусної терапії (АРВТ) зі значним медикаментозним навантаженням з приводу ЛС-ТБ призводить до кумуляції або навіть синергії побічних ефектів, які ставлять під загрозу дотримання обох режимів лікування і збільшення випадків невдачі чи перерви лікування ЛС-ТБ, обтяженого ВІЛ [3].

Контролем формування чи наявності інтоксикаційного синдрому є біохімічні показники функ-

ціонального стану печінки та нирок, оскільки останні виконують провідну роль у процесах детоксикації та елімінації в організмі людини [5, 7, 8].

У літературі [5, 6, 11] наведено переконливі дані про участь імунопатогенетичного механізму у формуванні інтоксикаційного навантаження у хворих на ЛС-ТБ, обтяжений ВІЛ у стані глибокої імуносупресії, до якого належить ЛС-ТБ/ВІЛ з рівнем CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів нижче 200 кл/мкл.

Наведено окремі відомості про ефективність лікування септичних станів у клініці інфекційних хвороб за допомогою імуноглобулінотерапії [4]. Разом з цим, принципи своєчасного та повноцінного імуноорієнтованого впливу на перебіг ЛС-ТБ, обтяженого ВІЛ, на сьогодні вивчено недостатньо [13].

Отже, запобігання побічним реакціям (ПР) під час лікування ЛС-ТБ/ВІЛ, спрямоване на зниження екзогенної та ендогенної інтоксикації, є пріоритетним напрямом наукових досліджень, оскільки воно дає змогу підтримувати високу якість життя на тлі призначеної комплексної етіотропної терапії, зменшити чисельність резистентних форм ТБ та летальних випадків серед ВІЛ-позитивних хворих на ЛС-ТБ [9].

**Мета роботи** — вивчити ефективність проведення імуноглобулінотерапії у хворих на ко-інфекцію ЛС-ТБ/ВІЛ при рівні CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл на підставі дослідження динаміки біохімічних показників.

### Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 52 пацієнти віком від 20 до 55 років, середній вік склав (37,2 ± 7,8) року. Усі хворі були ВІЛ-позитивні з лабораторно підтвердженим ЛС-ТБ зі стійкістю мікобактерії до АМБП першого та другого ряду. Хворі на ЛС-ТБ/ВІЛ були однорідними за анамнезом попереднього лікування, рівнем прихильності та профілем резистентності. Залежно від схеми лікування їх було розподілено так:

- група 1 (контрольна) група — 26 хворих на ЛС-ТБ/ВІЛ, які отримували стандартне лікування АМБП другого ряду з призначенням АРВТ під час лікування;
- група 2 (основна) — 26 хворих на ЛС-ТБ/ВІЛ, які додатково отримували внутрішньовенний IgG у комплексі стандартної АМБТ та АРВТ. Внутрішньовенний імуноглобулін G (IgG) (розчин 5 % для внутрішньовенно-краплинного введення 50 мл) є імунологічно активною білковою фракцією (співвідношення підкласів IgG у препараті: IgG<sub>1</sub>: 43–75 %, IgG<sub>2</sub>: 16–48 %, IgG<sub>3</sub>: 1,7–7,5 %, IgG<sub>4</sub>: 0,8–11,7 %), граничний вміст IgA у препараті складає 25 мкг/мл. Препарат не містить консерванту та антибіотиків, у ньому

відсутні антитіла до ВІЛ-1, ВІЛ-2, до вірусу гепатиту С, поверхневий антиген вірусу гепатиту В. Діючим компонентом препарату є антитіла, що володіють специфічною активністю проти різних збудників захворювань — вірусів і бактерій, зокрема збудників гепатиту А і В, герпесу, вітряної віспи, грипу, кору, епідемічного паротиту, поліомієліту, краснухи, кашлюку, а також проти стафілокока, кишкової палички, пневмококів, мікобактерії туберкульозу. Імуноглобулін G показаний для замісної імунотерапії під час лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних із ними захворювань, а також для лікування і профілактики захворювань, спричинених бактеріальною та вірусною інфекцією [11].

Внутрішньовенний IgG призначали за такою схемою: до початку АМБТ із розрахунку 0,4 г/кг, внутрішньовенно-краплинно у другій половині дня; на другу добу приєднували АМБП другого ряду, згідно з чутливістю, а через 2 тиж приєднували АРВТ. Наступні введення IgG виконували кожних 4 тиж протягом 3 міс, потім на 5-й та 8-й місяці інтенсивної фази, і на 14-й та 20-й місяці підтримувальної фази лікування ЛС-ТБ/ВІЛ.

Дизайн дослідження: просте, відкрите, рандомізоване.

Критерії залучення:

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

Критерії виключення:

- відмова пацієнта;
- повторні випадки ЛС-ТБ на тлі ВІЛ-інфекції;
- хворі, які раніше лікувалися препаратами другого ряду;
- хворі, які переривали лікування та яких було переведено на паліативне лікування в попередньому випадку;
- пацієнти, які перебували в термінальній фазі ЛС-ТБ та ВІЛ-інфекції;
- наявність гострої ниркової або печінкової недостатності;
- психічні розлади.

Біохімічні дослідження проводили щомісяця на базі клініко-діагностичної лабораторії Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру 3-го рівня акредитації. Визначали такі біохімічні показники: рівень загального білірубину, тимолову пробу, активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) і гамма-глутаматтранспептидази (ГГТП), рівня креатиніну і сечовини — на автоматичному ана-

лізаторі HUMASTAR 300 (Human GmbH, Німеччина), серійний номер № 520312. Для достовірності дослідження виконували щоденний контроль якості Serodos та щомісячний міжнародний контроль Prevesae. Проводили щорічну перевірку вимірювального приладу в ДО «Одеський регіональний центр стандартизації, метрології та сертифікації».

Результати проведених досліджень обробляли за допомогою методів варіаційної статистики, розраховували середні абсолютних та відносних величин, їхні похибки. Застосовували параметричні критерії відмінностей:  $M$  — середня арифметична;  $m$  — похибка середньої арифметичної, виражає надійність отриманої середньої величини досліджуваної ознаки;  $t$  — довірчий коефіцієнт (критерій достовірності відмінності Стьюдента—Фішера);  $p$  — показник рівня значущості.

Для зіставлення організованих груп використовували визначення частоти вивчених критеріїв. Показники якості подано у вигляді  $Q \pm mQ$  ( $Q$  — частота появи ознаки,  $mQ$  — стандартний відхил). Статистична значущість була достовірною при  $p < 0,05$ .

Статистичне оброблення даних проводили з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 2016 (ліцензія № 00201-10554-16848-AA351), усі обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0 (ліцензія № STA862 D175437Q).

Уся апаратура, на якій обстежували пацієнтів, перебувала під контролем метрологічної служби.

## Результати та обговорення

На початку приймання АМБТ та АРВТ показники біохімічних досліджень у більшості пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ з рівнем  $CD4^+$ -лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл перевищували норму (таблиця).

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

Тимолова проба була підвищеною в 96,2 % випадків, однаково в 1-й та 2-й групі, у середньому до ( $8,9 \pm 2,8$ ) та ( $8,9 \pm 1,9$ ) Од, що віддзеркалювало наявність порушень білкового обміну та дистрофії гепатоцитів [4, 7].

Наявність цитолітичного печінкового синдрому підтверджувалася гіперферментемією у значної кількості хворих. Так, активність АЛТ перевищувала норму у 30,8 % хворих 1-ї та у 34,6 % хворих 2-ї групи (див. таблицю).

Збільшену активність АСТ виявлено у 14 (53,8 %) пацієнтів контрольної і в 15 (57,7 %) основної груп, до середніх значень у 1,5 разу вище

Таблиця. Динаміка біохімічних показників крові хворих залежно від схеми лікування (0—8 міс), (ЛГ-1: n = 26; ЛГ-2: n = 26)

Показник	Група	До лікування		2 тиж		1 міс		4 міс		8 міс	
		Абс.	(Q ± mq), %	Абс.	(Q ± mq), %	Абс.	(Q ± mq), %	Абс.	(Q ± mq), %	Абс.	(Q ± mq), %
Підвищення рівня білірубину, мкмоль/л	ЛГ-1	14	53,8 ± 10,0	16	61,5 ± 9,7	17	65,4 ± 9,5	16	61,5 ± 9,7	7	26,9 ± 8,9
	ЛГ-2	13	50,0 ± 10,0	12	46,2 ± 10,0*	10	38,5 ± 9,7*	7	26,9 ± 8,9**	2	7,7 ± 5,3**
Підвищення рівня тимолової проби, Од	ЛГ-1	25	96,2 ± 3,8	26	100,0 ± 0,0	26	100,0 ± 0,0	25	96,2 ± 3,8	24	92,3 ± 5,3
	ЛГ-2	25	96,2 ± 3,8	25	96,2 ± 3,8*	25	96,2 ± 3,8*	24	92,3 ± 5,3*	23	88,5 ± 6,4*
Підвищення рівня АЛТ, Од/л	ЛГ-1	8	30,8 ± 9,2	9	34,6 ± 9,5	11	42,3 ± 9,9	12	46,2 ± 10,0	4	15,4 ± 7,2
	ЛГ-2	9	34,6 ± 9,5	8	30,8 ± 9,2*	7	26,9 ± 8,9*	2	7,7 ± 5,3***	1	3,8 ± 3,8**
Підвищення рівня АСТ, Од/л	ЛГ-1	14	53,8 ± 10,0	15	57,7 ± 9,9	16	61,5 ± 9,7	17	65,4 ± 9,5	8	30,8 ± 9,2
	ЛГ-2	15	57,7 ± 9,9	13	50,0 ± 10,0*	11	42,3 ± 9,9*	7	26,9 ± 8,9**	3	11,5 ± 6,4**
Підвищення рівня ГГТП, Од/л	ЛГ-1	11	42,3 ± 9,9	12	46,2 ± 10,0	13	50,0 ± 10,0	15	57,7 ± 9,9	10	38,5 ± 9,7
	ЛГ-2	12	46,2 ± 10,0	11	42,3 ± 9,9*	11	42,3 ± 9,9*	8	30,8 ± 9,2 *	4	15,4 ± 7,2**
Підвищення рівня креатиніну, мкмоль/л	ЛГ-1	13	50,0 ± 10,0	15	57,7 ± 9,9	16	61,5 ± 9,7	18	69,2 ± 9,2	10	38,5 ± 9,7
	ЛГ-2	14	53,8 ± 10,0	12	46,2 ± 10,0*	10	38,5 ± 9,7*	6	23,1 ± 8,4**	2	7,7 ± 5,3***
Підвищення рівня сечовини, ммоль/л	ЛГ-1	10	38,5 ± 9,7	11	42,3 ± 9,9	12	46,2 ± 10,0	14	53,8 ± 10,0	7	26,9 ± 8,9
	ЛГ-2	11	42,3 ± 9,9	10	38,5 ± 9,7*	8	30,8 ± 9,2*	4	15,4 ± 7,2**	1	3,8 ± 3,8**

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

за норму. Показник ферменту ГГТП був вищим за норму у 42,3 та 46,2 % хворих 1-ї та 2-ї групи відповідно, у яких середній рівень його досягав (56,5 ± 12,8) та (56,5 ± 8,2) Од/л (див. таблицю).

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

Крім того, визначалося підвищення рівня креатиніну у 13 (50 %) та у 14 (53,8 %) пацієнтів 1-ї та 2-ї групи відповідно, яке в середньому складало (123,1 ± 3,6) та (127,6 ± 7,2) мкмоль/л (рисунок).

Сечовина сироватки крові була понад норму у 38,5 % хворих 1-ї та в 42,3 % 2-ї груп і досягала рівня (9,1 ± 0,4) та (9,3 ± 0,6) ммоль/л відповідно.

Зміни показників сечовини та креатиніну в бік зростання відображали наявність підвищення токсичного навантаження на сечовидільну сис-

тему, із переважанням меж нормальних значень та розвитком ниркової недостатності.

Так, біохімічні показники до початку АМБТ та АРВТ були відхилені від норми в переважній кількості хворих, що свідчило про високий рівень інтоксикаційного впливу на органи гепатобіліарної та сечовидільної систем у хворих на ЛС-ТБ/ВІЛ з рівнем CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл, навіть до приймання високотоксичного етіотропного лікування. Отримані результати односпрямовано збігаються з даними авторів [6, 8].

На тлі проведеного стандартного лікування (група 1) спостерігалось наростання явищ інтоксикації та небажаних токсичних ефектів АМБТ та АРВТ. Розвиток клінічної симптоматики супроводжувався відповідними лабораторними змінами

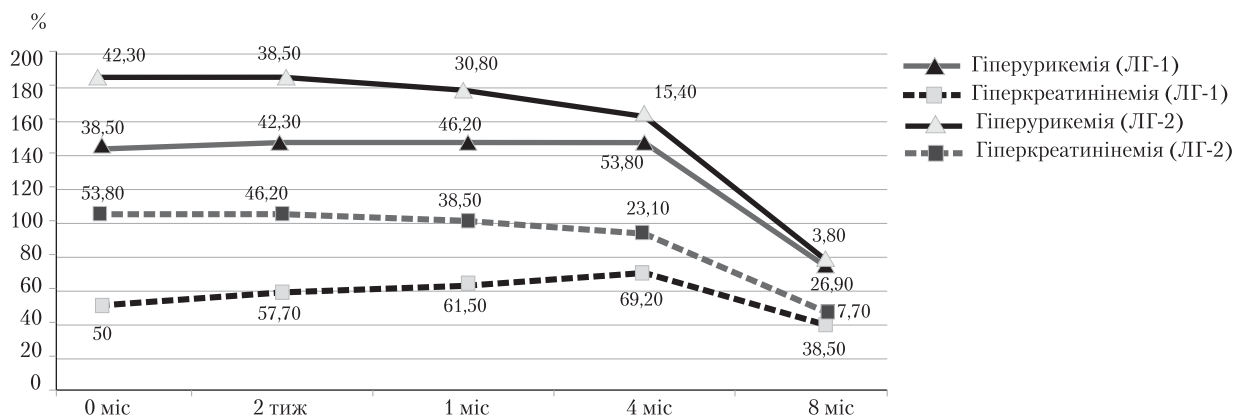


Рисунок. Кількість хворих із підвищенням рівня креатиніну та сечовини залежно від схеми лікування

у вигляді підвищення всіх показників біохімічного дослідження (див. таблицю, рисунок).

Так, гіпербілірубінемія за 2 тиж від початку призначення АМБТ реєструвалася частіше на 7,7 % ( $p < 0,05$ ) та надалі, після приєднання АРВТ, стабільно зростала щомісяця і на 4-му місяці приймання АМБТ та АРВТ мала місце у 73,1 % пацієнтів, досягаючи середнього значення ( $38,7 \pm 12,1$ ) мкмоль/л. Починаючи з 5-го місяця кількість випадків із підвищеним рівнем білірубіну поступово зменшилася в 1,4 разу та залишалася у 26,9 % випадків на 8-му місяці при середньому значенні ( $22,3 \pm 1,6$ ) мкмоль/л ( $p < 0,01$ ) (див. таблицю).

У групі 2, навпаки, з кожним наступним місяцем лікування кількість випадків з гіпербілірубінемією зменшувалася: через 1 міс лікування її було відмічено лише у 38,5 % пацієнтів, на початку 5-го місяця — у 23,1 % хворих ( $p < 0,01$ ), а на 8-му місяці — тільки у 2 пацієнтів, 7,7 % ( $p < 0,01$ ).

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

Перших 2 тиж зростання рівня АЛТ відбувалося в 1,1 разу частіше в 1-й групі порівняно з 2-ю (34,6 та 30,8 % відповідно) ( $p < 0,05$ ); на 3-му місяці — у 5 разів частіше (у 57,7 проти 11,5 %) ( $p < 0,01$ ). Починаючи з 5-го місяця підвищений рівень АЛТ реєструвався у 38,5 % хворих 1-ї групи та лише у 7,7 % 2-ї групи, що вказувало на активнішу нормалізацію АЛТ у пацієнтів групи 2. На 8-му місяці підвищення АЛТ значно рідше визначалося в обох групах хворих, але було в 4,1 разу частіше зареєстровано також у хворих групи 1: у 15,4 проти 3,8 % випадків групи 2 ( $p < 0,01$ ) (див. таблицю).

Збільшення активності АСТ протягом лікування було ще більш вираженим, і після перших 2 тиж у хворих групи 1 підвищений рівень її відмічався в 1,2 разу частіше, ніж у групі 2 (у 57,7 проти 50 %) ( $p < 0,05$ ). Причому чисельність випадків підвищення АСТ у хворих 1-ї групи із кожним місяцем зростала та на 4-му місяці лікування реєструвалася вже у 65,4 %. У групі 2 цей показник наприкінці 4-го місяця знизився у 2,4 разу і склав 26,9 % ( $p < 0,01$ ).

Після 5-го, 6–7-го та 8-го місяців лікування підвищення АСТ спостерігалось послідовно рідше в обох групах, але переважало в 1-й групі

(30,8 %) порівняно з 2-ю (11,5 %) ( $p < 0,01$ ) (див. таблицю).

Тобто зростання активності цитолітичних ферментів АЛТ та АСТ продовжувалося тільки у досліджуваних групи 1, проте в пацієнтів групи 2 відмічалася стабілізація показника або зниження активності амінотрансфераз.

Підвищення рівня ГГТП спостерігалось навіть до початку лікування у більшості хворих обох груп, що нарівні з гіпербілірубінемією підтверджувало наявність як холестатичного, так і інтоксикаційного синдрому [3, 12]. У перших 2 тиж в 1-й групі визначалося зростання показника до ( $59,5 \pm 14,7$ ) Од/л і, починаючи з 1-го місяця, він був підвищеним уже у 50 % хворих. Із 5-го місяця рівень ГГТП у них поступово знижувався, але залишався понад норму у 13 (50 %) випадках та наприкінці 8-го місяця — у 10 (38,5 %) пацієнтів.

У 2-й групі реєструвалося стабільне зниження рівня ГГТП щомісяця ( $p < 0,01$ ), на 3-му місяці підвищені значення залишалися у 9 (34,6 %), на 5-му — у 7 (26,9 %), на 8-му місяці — у 4 випадках (15,4 %) (див. таблицю).

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

Через 2 тиж лікування гіперкреатиніемія визначалася у 15 хворих (57,7 %) групи 1 до ( $131,7 \pm 20,1$ ) мкмоль/л порівняно з 12 хворими (46,2 %) групи 2 — до ( $125,9 \pm 8,5$ ) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Через 3 міс лікування у пацієнтів 1-ї групи цей показник зростав та реєструвався вищим за норму у 73,1 % випадків на ( $145,4 \pm 21,5$ ) мкмоль/л, на 5-му місяці вміст креатиніну поступово зменшувався, але залишався підвищеним у 61,5 % хворих, на 8-му місяці лікування — у 38,5 % ( $121,5 \pm 9,5$ ) мкмоль/л (див. рисунок).

Водночас у хворих групи 2 уже після 2 тиж лікування частота підвищення креатиніну зменшилася з 53,8 до 46,2 % випадків, після 5-го місяця — у 15,4 %, а з 8-го місяця — у 7,7 % пацієнтів ( $p < 0,001$ ).

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

Більш виражений темп зниження вмісту в крові сечовини спостерігався у пацієнтів 2-ї групи — у 3,5 разу (15,4 %) на 4-му місяці та в 4 рази — на 5-му місяці (11,5 %), у 7,1 разу (3,8 %) — на 8-му місяці лікування ( $p < 0,001$ ) (див. рисунок).

Аналіз результатів біохімічних досліджень хворих на ЛС-ТБ/ВІЛ з рівнем CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл, що були проведені до початку призначення АМБТ та АРВТ, показали таке: у більше ніж 50 % випадків визначено підвищення рівня білірубину (свідчило про наявність холестази), в 1/3 — АЛТ, у 57 % — АСТ, у 40 % — ГГТП (відображували активацію цитолітичних процесів у печінці), у 96,2 % пацієнтів більше ніж у 2 рази — тимолової проби (що є ознакою порушень білкового обміну внаслідок дистрофії гепатоцитів) (див. таблицю), у 50 % — рівня креатиніну і в 40 % — сечовини як речовин азотистого обміну зі зниженням функціонального стану нирок (див. рисунок) [2, 6, 8].

Наведені вище дані свідчать про високий рівень інтоксикаційного впливу цієї коморбідної патології на органи гепатобіліарної та сечовидільної систем.

### Висновки

Динаміка змін біохімічних показників хворих на ЛС-ТБ/ВІЛ з рівнем CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів від 200

до 50 кл/мкл протягом лікування показала таке: у пацієнтів контрольної групи вже після перших 2 тиж приймання АМБП формувалося тривале збільшення інтоксикаційного навантаження на органи гепатобіліарної та сечовидільної систем, що призводило до дисфункції печінки з гіпербілірубінемією, підвищенням активності трансаміназ, реакції тимолового помутніння (унаслідок порушення білкового обміну), до розвитку ниркової недостатності з гіперкреатиніемією, гіперурикемією, азотемією й олігурією. Зазначені вище процеси спричинювали розвиток ПР вже після перших тижнів застосування АМБП другого ряду, унаслідок чого своєчасне призначення АРВТ було під загрозою та здійснювалося набагато пізніше бажаних термінів.

Лікування хворих на коморбідну патологію ЛС-ТБ/ВІЛ, які в комплексній терапії отримували внутрішньовенний IgG, супроводжувалося позитивною клінічною та лабораторною динамікою, що створювало умови для залучення АРВТ уже після 2-го тижня комплексної терапії.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — Н.А. Мацегора, А.В. Капрош; збір матеріалу — А.В. Капрош; обробка матеріалу, статистична обробка даних, написання тексту — Н.А. Мацегора, А.В. Капрош; редагування тексту — Н.А. Мацегора.

### Список літератури

1. Зозуляк В.І., Зозуляк Н.В., Пилипенко І.І. Особливості порушення біохімічних показників функції печінки у хворих на деструктивний туберкульоз легень та їхня корекція // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2015.— № 2 (21).— С. 85—89. [http://tubvil.vitapol.com.ua/svzhij\\_nomer.php?nid=21](http://tubvil.vitapol.com.ua/svzhij_nomer.php?nid=21).
2. Мальцев Д.В. Иммуноглобулинолечение сепсиса // Хірургія України.— 2016.— № 2.— С. 120—127. [http://www.vitapol.com.ua/user\\_files/pdfs/hirurg/hir58i23isu2i16](http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/hirurg/hir58i23isu2i16).
3. Матвієнко Ю.О., Панасюкова О.Р. Гіперчутливість до протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень // Астма та алергія.— 2018.— № 2.— С. 12—19. doi: 10.31655/2307-3373-2018-2-12-19.
4. Наказ МОЗ України від 25.02.2020 № 530 «Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі».
5. Окусок О.М., Гришук Л.А. Вплив токсичного ураження печінки на ефективність лікування хіміорезистентного туберкульозу легень // Інфекційні хвороби.— 2016.— № 4.— С. 77—81. doi: 10.11603/1681-2727.2016.4.7220.
6. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Клинические проявления и эффективность лечения больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ-инфекция и гепатитом // Туберкулез и болезни легких — 2017.— № 95 (9).— С. 25—29. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-25-29.
7. Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Погребна М.В. та ін. Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2016.— №2 (25).— С. 22—29. [http://www.vitapol.com.ua/user\\_files/pdfs/tubvil/tub25i2ubi2i2016-3](http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/tubvil/tub25i2ubi2i2016-3).
8. Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Процик Л.М., Погребна М.В. та ін. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД) // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2017.— № 4 (31).— С. 21—28. [http://www.vitapol.com.ua/user\\_files/pdfs/tubvil/tub31itub-4-17-05](http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/tubvil/tub31itub-4-17-05).
9. Шальмін О.С., Ясінський Р.М., Растворов О.А. та співавт. Чинники ризику прогресування та критерії оцінки перебігу ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу легень // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2014.— № 4.— С. 58—63. [http://tubvil.vitapol.com.ua/svzhij\\_nomer.php?nid=19](http://tubvil.vitapol.com.ua/svzhij_nomer.php?nid=19).
10. Gomez H.G., Gonzalez S.M., Londoño J.M. et al. Immunological characterization of compensatory anti-inflammatory response syndrome in patients with severe sepsis: a longitudinal study // Crit. Care. Med.— 2014.— Vol. 42 (4).— P. 771—780. doi: 10.1097/ccm.000000000000100/.
11. James C.M. Brust, N. Sarita Shah, Koleka Mlisana. Improved Survival and Cure Rates With Concurrent Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis—Human Immunodeficiency Virus Coinfection in South Africa // Clin. Infect. Dis.— 2018.— Vol. 66 (15).— P. 1246—1253. doi: 10.1093/cid/cix1125.
12. Lee S.S., Lee C.M., Kim T.H. et al. Frequency and risk factors of drug-induced liver injury during treatment of multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2016.— Vol. 20, N 6.— P. 800—805. doi: 10.5588/ijtld.15.0668.
13. WHO. Global tuberculosis Control report. WHO report [Text] WHO.— 2018.— Geneva, Switzerland.— 273 p. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.

Н.А. Мацегора, А.В. Капрош  
Одесский национальный медицинский университет

## Эффективность применения иммуноглобулина G у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом в сочетании с ВИЧ с уровнем CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов от 200 до 50 кл/мкл по данным биохимических исследований

**Цель работы** — изучить эффективность проведения иммуноглобулинотерапии у больных ко-инфекцией лекарственно-устойчивый туберкулез (ЛУ-ТБ)/ВИЧ при уровне CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов от 200 до 50 кл/мкл на основании исследования динамики биохимических показателей.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 52 пациента в возрасте от 20 до 55 лет, средний возраст составлял  $(37,2 \pm 7,8)$  лет. Все больные были ВИЧ-позитивными, с лабораторно подтвержденным ЛУ-ТБ, с устойчивостью микобактерии к препаратам первого и второго ряда. Больные ЛУ-ТБ/ВИЧ были распределены так: группа 1 (контрольная) — 26 больных ЛУ-ТБ/ВИЧ, получавшие стандартное лечение антимикобактериальными препаратами (АМБП) второго ряда и антиретровирусной терапией; группа 2 (основная) — 26 больных ЛУ-ТБ/ВИЧ, получавшие также стандартное лечение АМБП второго ряда и АРВТ, с дополнением комплексной терапии внутривенным иммуноглобулином G (IgG).

**Результаты и обсуждение.** На фоне проводимого лечения динамика изменений биохимических показателей была следующей: у пациентов контрольной группы уже после первых 2 нед приема АМБП происходило увеличение интоксикационной нагрузки на органы гепатобилиарной и мочевыделительной систем, что приводило, с одной стороны, к дисфункции печени с гипербилирубинемией, повышением активности трансаминаз, реакции тимолового помутнения, а с другой — к развитию почечной недостаточности с гиперкреатининемией, гиперурикемией, азотемией и олигурией. В результате своевременное назначение АРВТ (через 2 нед после АМБП) у 19 (73,1 %) больных было невозможным и осуществлялось гораздо позже желаемых сроков (через 2–3 мес).

Лечение больных с коморбидной патологией ЛУ-ТБ/ВИЧ, которое на фоне комплексной терапии включало внутривенный IgG, сопровождалось положительной клинической и лабораторной динамикой, что создавало условия для назначения АРВТ уже после 2-й недели комплексной терапии, согласно разработанного метода лечения.

**Выводы.** Использование иммунологически направленного лечения внутривенным IgG позволило успешно назначать АРВТ больным основной группы уже через 2 нед от начала приема АМБТ, что является весьма целесообразным для предупреждения побочных реакций, повышения эффективности лечения и уменьшения показателей летальности у больных с коморбидной патологией ЛУ-ТБ/ВИЧ с глубокой иммуносупрессией.

**Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ, туберкулез с лекарственной устойчивостью.

N.A. Matsegora, A.V. Kaprosh  
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

## The effectiveness of immunoglobulin G application in patients with drug-resistant tuberculosis/HIV with CD4<sup>+</sup> lymphocytes from 200 to 50 cells/ $\mu$ l according to biochemical data

**Objective** — to study the effectiveness of immunoglobulin therapy in patients with co-infection of drug-resistant tuberculosis (DR-TB)/HIV at the level of CD4<sup>+</sup> lymphocytes from 200 to 50 cells/ $\mu$ l, based on a study of the dynamics of biochemical parameters.

**Materials and methods.** The study involved 52 patients aged 20 to 55 years, with a mean age of  $(37.2 \pm 7.8)$  years. All patients were HIV-positive with laboratory-confirmed DR-TB with mycobacterial resistance to first- and second-line drugs. Patients with DR-TB/HIV were distributed as follows: 1 group (control) — 26 patients with DR-TB/HIV, receiving standard treatment of second-line AMBP and ARVT;

group 2 (main) – 26 patients with DR-TB/HIV, who also received standard treatment of second-line AMBP and ARVT, with the addition of complex therapy with intravenous immunoglobulin G (IgG).

**Results and discussion.** Against the background of treatment, the dynamics of changes in biochemical parameters was as follows: patients in the control group, after the first 2 weeks of AMBP, there was an increase in intoxication load on the hepatobiliary and urinary systems, which led, on the one hand, to dysfunction liver with hyperbilirubinemia, increased transaminase activity, thymol turbidity, and on the other – to the development of renal failure with hypercreatininemia, hyperuricemia, azotemia and oliguria. As a result, timely appointment of ARVT (2 weeks after AMBP) in 19 (73.1 %) patients was impossible and was carried out much later than desired (after 2–3 months).

Treatment of patients with comorbid pathology of DR-TB/HIV, which included complex intravenous IgG on the background of complex therapy, was accompanied by positive clinical and laboratory dynamics, which created conditions for ARVT involvement after the second week of complex therapy according to the developed treatment method.

**Conclusions.** The use of immunologically targeted treatment with intravenous IgG made it possible to successfully prescribe ARVT to patients of the main group in 2 weeks from the start of AMBT, which is very useful to prevent adverse reactions, increase treatment efficacy and reduce mortality in patients with comorbid DR-TB/HIV in a state of deep immunosuppression.

**Keywords:** tuberculosis, HIV, drug-resistant tuberculosis.

---

**Контактна інформація:**

Капрош Антоніна Вікторівна, асист. кафедри фтизіопульмонології  
65003, Одеса, Французький бульв., 40  
E-mail: dr.kaprosh@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 27 серпня 2021 р.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Матсегора Н.А., Капрош А.В. Ефективність застосування імуноглобуліну G у хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз у поєднанні з ВІЛ з рівнем CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл за даними біохімічних досліджень // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.– 2021.– №3.– С. 43–50. doi: 10.30978/TB-2021-3-43.
- Matsegora NA, Kaprosh AV. The effectiveness of immunoglobulin G application in patients with MDR-TB/HIV with CD4<sup>+</sup> lymphocytes from 200 to 50 cells/ $\mu$ l according to biochemical data. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021;3:43-50. doi:10.30978/TB-2021-3-43.