

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

ЄРЕМЕНЧУК ІНГА ВАСИЛІВНА

УДК 616.24-002.5-097-07-085.28

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ У ВПЕРШЕ
ДІАГНОСТОВАНИХ ХВОРИХ, ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ
ЛІКУВАННЯ**

14.01.26 – фтизіатрія



АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Вищому державному навчальному закладі України «Буковинський державний медичний університет»

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Тодоріко Лілія Дмитрівна,

Вищий Державний навчальний заклад України

«Буковинський державний медичний університет»,

завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Петренко Василь Іванович,

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,

завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології

доктор медичних наук, професор

Шевченко Ольга Станіславна,

Харківський Національний медичний університет,

завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології

Захист дисертації відбудеться “4” квітня 2016 р. об 11 год. 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 “3” березня 2016 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради



О.О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За даними звіту ВООЗ із 27 країн з високим рівнем мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) 15 належать до європейського регіону, серед яких і Україна, яка посідає 9-те місце за абсолютною кількістю виявлених у світі випадків цієї форми туберкульозу (ТБ). За даними дослідження в Україні (ВООЗ, 2014) 22 % хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) легень (шосте місце) і 56 % хворих з рецидивами (п'яте місце) виділяють мультирезистентні мікобактерії туберкульозу (МБТ). МРТБ легень є однією з несприятливих форм захворювання з високим рівнем епідемічної небезпеки та причиною зниження ефективності лікування хворих (Фещенко Ю. І. та співавт., 2013; Черенько С. О. та співавт., 2013). Лікування хворих на МРТБ характеризується низькою ефективністю до 70 % (К. Chang, W. Yew., 2013), значною тривалістю й потребує застосування токсичних препаратів (Мельник В. М., 2015). Результати лікування хворих залежать від низки соціально-економічних і медичних факторів, важкості туберкульозного процесу, варіанту резистентності МБТ, супутньої патології, схем антимікобактеріальної терапії та її переносимості, прихильності до лікування тощо (Фещенко Ю. І. та співавт., 2014; Тодоріко Л. Д. та співавт., 2014; Петренко В. І. та співавт., 2015). Тому пошук важливих аспектів особливостей клінічного перебігу та удосконалення лікування хворих з МРТБ залишається актуальним завданням сучасної фтизіатрії.

Існують чисельні дані, що у рамках «цитокінової» патогенетичної концепції формування туберкульозного запалення процес екстравазації клітин-учасників запальної реакції з наступним їх селективним накопиченням у тканинах контролюється спеціалізованими медіаторами імунітету – цитокінами (ЦК). Оцінка про- та протизапального профілю ЦК дозволяє одержати інформацію про функціональну активність різних типів імунокомпетентних клітин та ступінь активації Т-хелперів, виразність типів запального процесу і його прогноз, а також проводити моніторинг ефективності призначеної терапії (Бойчук Т. М. та співавт., 2012; Лаповець Н. Є. та співавт., 2013, Бережная Н. М. и др., 2007; Saraiva M., 2010).

Ряд досліджень засвідчує, що у хворих на ТБ одне з провідних місць у виникненні запалення, розвитку вторинної імунної недостатності, персистенції мікроорганізмів та звільненні організму хазяїна від екзогенних та ендогенних патогенів належить апоптозу та порушенню його регуляції (Ільїнська І. Ф., Рекалова О. М., 2007; Marzo I., 1998; Douglas R. Green, 2011; Чурина Е. Г., 2012). На сьогодні робіт, присвячених дослідженню ролі проліферативно-апоптичних процесів при ТБ легень, і зокрема, при резистентних його формах, небагато.

Поліпшення існуючих програм лікування може реалізуватися через оптимізацію патогенетичної терапії шляхом застосування препаратів з імуномодулюючою та гетатопротекторною діями і покращання транспортування ліків за рахунок модифікації шляхів їх уведення. Удосконалення патогенетичної терапії у комплексному лікуванні хворих на ТБ дозволяє знизити частоту побічних реакцій на антимікобактеріальні препарати (АМБП) та покращити ефективність лікування (Фещенко Ю. І., Черенько С. А., 2013; Caminero J. A et.al., 2010).

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи «Клінічно-патогенетичні

особливості перебігу туберкульозу і неспецифічних захворювань легень у поєднанні з патологією інших органів та систем, удосконалення діагностики та лікування» (№ держ. реєстрації 0112U003543) та науково-дослідної роботи, що виконувалася за кошти державного бюджету «Патогенетичні особливості формування синдрому системної запальної відповіді при поширених формах хіміорезистентного туберкульозу легень, удосконалення діагностики, оптимізація програми лікування та профілактики» (№ держ. реєстрації 0114U002473).

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень шляхом удосконалення патогенетичного лікування на підставі встановлених особливостей показників ендогенної інтоксикації, цитокінової та апоптичної регуляції, спрямованого на корекцію виявлених змін.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз поширеності первинної і набутої стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів у Чернівецькій області та встановити групи ризику щодо розвитку мультирезистентного туберкульозу легень.
2. Вивчити окремі показники цитокінової регуляції, рівень нітрогену монооксид та динаміку ендогенної інтоксикації при вперше діагностованому туберкульозі легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій до антимікобактеріальних препаратів.
3. Дослідити апоптичну та проліферативну активність епітеліоцитів бронхів та клітин легеневої перенхіми у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій до антимікобактеріальних препаратів.
4. Оцінити ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень в інтенсивну фазу при застосуванні у схемах хіміотерапії різних шляхів уведення респіраторних фторхінолонів III і IV поколінь.
5. Удосконалити патогенетичне лікування в інтенсивну фазу хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з урахуванням виявлених змін імунологічних та біохімічних показників.

Об'єкт дослідження: мультирезистентний туберкульоз легень.

Предмет дослідження: поширеність первинної і набутої стійкості МБТ, особливості клінічного перебігу, імуноцитокінових, біохімічних та імуногістохімічних змін у хворих на МРТБ легень; ефективність удосконаленої патогенетичної терапії в інтенсивну фазу лікування.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, рентгенологічні, мікробіологічні, імуноферментні, імуноцитохімічні, імуногістохімічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше визначені особливості поширення ТБ з первинною та набутою резистентністю МБТ у Чернівецькій області (2008-2013 роки). Установлено, що середній темп приросту поширеності МРТБ за останні роки збільшився на 93,3 %.

Уточнені соціальні та медичні групи ризику щодо розвитку МРТБ у Чернівецькій області: безробітні особи працездатного віку (56,5 %), мігранти (39,1 %), особи, що контактують із хворими на резистентний ТБ (12,7 %), серед

медичних факторів ризику – особи із супутніми захворюваннями травної системи (36,5 %).

Доведено, що при МРТБ одним з механізмів формування туберкульозного запалення є порушення цитокинового балансу та зниження рівня вмісту монооксид нітрогену. Уперше визначено, що профіль медикаментозної резистентності МБТ залежить від рівня окремих цитокинів у плазмі крові хворих з МРТБ легень: що більш значущі зрушення цитокинового балансу, то ширший варіант резистентності. Установлено, що вміст прозапальних цитокинів (ІЛ-6, ІЛ-18) та протизапального ІЛ-10 залежить від клінічної форми ТБ.

Уперше встановлено, що у хворих на МРТБ легень наявний істотний дисбаланс процесів апоптозу та проліферації у різних типах клітин легеневої паренхіми. Достовірно нижчою є проліферативна активність, яка супроводжується зниженням відсотку PCNA-позитивних ядер та підвищенням TUNEL-позитивних ядер в'їчастого епітелію бронхів і макрофагів субепітеліальної сполучної тканини бронхів на тлі зростання концентрації проапоптотичного протеїну Вах та стабільних значень протиапоптотичного білку Bcl-2. Отримані зміни проліферативно-апоптичної активності характеризують поширені клінічні форми МРТБ, супроводжуються більш масивними реакціями некрозу-казеозу з переважанням розвитку незворотного порушення архітекτονіки бронхолегеневої паренхіми.

Доведено, що ступеневі схеми уведення ін'єкційних фторхінолонів в інтенсивну фазу лікування хворих на МРТБ упродовж одного місяця з переходом на таблетований їх прийом сприяють скороченню термінів припинення бактеріовиділення, регресії розмірів порожнин розпаду та зникнення основних клінічних проявів.

Установлено, що призначення аргініну гідрохлорид в інтенсивну фазу сприяє підвищенню ефективності лікування МРТБ, що підтверджується скороченням часу конверсії мокротиння, урегулюванням балансу про- (ІЛ-6, ІЛ-18) та протизапальних цитокинів (ІЛ-10), що проявляється підвищенням синтезу монооксиду нітрогену, зниженням індексів ендогенної інтоксикації та позитивною клінічною динамікою.

Обґрунтовано доцільність застосування у комплексному лікуванні хворих на МРТБ легень в інтенсивну фазу гепатопротектора аргініну глутамат для корекції виявлених змін функціональної активності печінки та попередження розвитку гепатотоксичних реакцій у відповідь на тривалий прийом антимікобактеріальних препаратів.

Практичне значення отриманих результатів.

Обґрунтована доцільність визначення окремих маркерів ендогенної інтоксикації (лейкоцитарний індекс інтоксикації, індекс Кребса, ядерний індекс ендотоксикозу, індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ) при МРТБ з метою контролю за динамікою специфічного запального процесу, прогнозом та ефективністю лікування.

На підставі встановлених особливостей динаміки біохімічних показників та ендогенної інтоксикації, рівня монооксиду нітрогену, окремих цитокинів та проліферативно-апоптичної активності у хворих на МРТБ легень визначені порушення, які потребують подальшої корекції шляхом модифікації схеми лікування з включенням до хіміотерапії в інтенсивну фазу (упродовж одного місяця)

ін'єкційних форм фторхінолонів III-IV поколінь (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин) з переходом на їх таблетований прийом (східчаста терапія), що достовірно сприяє покращанню критеріїв оцінки ефективності лікування (Патент України на корисну модель № 94666, від 25.11.2014 р.).

Удосконалено програму патогенетичного лікування, що полягає в призначенні аргініну глютамат з метою корекції біохімічних змін, пов'язаних з розвитком медикаментозного токсичного ураження печінки та застосуванні аргініну гідрохлорид, який сприяє усуненню ознак ендогенної інтоксикації, урегулюванню показників цитокінового балансу (Патент України на корисну модель № 95498 від 25.12.2014 р.).

Впровадження результатів дослідження у практику. Результати роботи впроваджені в практичну роботу відділень обласних протитуберкульозних закладів України (Київський міський протитуберкульозний диспансер №1, Харківський протитуберкульозний диспансер, Кам'янець-Подільська міська поліклініка №1, протитуберкульозне відділення, Івано-Франківський обласний фтизіо-пульмонологічний центр, Косівський фтизіо-пульмонологічний диспансер, Коломийська ЦРЛ, фтизіатричний кабінет, Тернопільський обласний протитуберкульозний диспансер, Запорізький обласний протитуберкульозний диспансер «ЗОР», Обласний клінічний протитуберкульозний диспансер (м. Чернівці), Чернівецький міський протитуберкульозний диспансер, ПМСУ «Інститут Фтизіопульмонології «Кирилл Драганюк», відділ хіміорезистентного туберкульозу (м. Кишинів, Республіка Молдова) та навчальний процес профільних кафедр ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» та Івано-Франківський національний медичний університет. За матеріалами дисертації видано інформаційний лист «Спосіб оптимізації патогенетичного лікування мультирезистентного туберкульозу легень шляхом призначення аргініну глютамат» (м. Київ, 2015).

Особистий внесок дисертанта. Авторкою самостійно опрацьовані дані літератури з проблеми, що вивчалася, спільно з науковим керівником розроблено дизайн дослідження та методологія. Дисертанткою самостійно виконувались: клінічне обстеження та ведення хворих, контроль лікування та обстеження, статистична обробка матеріалів, інтерпретація результатів роботи, текстове та графічне оформлення дисертаційної роботи. Спільно з науковим керівником сформульовано висновки і розроблено практичні рекомендації.

Апробація результатів роботи. Основні положення, висновки та отримані результати дисертаційної роботи доповідалися й обговорювалися на III науковому симпозіумі з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (Тернопіль, 2013), науково-практичній конференції «Коморбідність у клініці внутрішньої медицини: фактори ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, особливості фармакотерапії» (Чернівці, 2013), 93-95 підсумкових наукових конференціях професорсько-викладацького персоналу БДМУ (Чернівці, 2012-2014), XV Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Чернівці, 2014), науково-практичній конференції «Updates on the Intravenous Treatment of TB» (м. Бухарест, Румунія, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання коморбідності при захворюваннях органів дихання та

туберкульозі» (Чернівці, 2015), міжнародній науково-практичній конференції «ВІЛ-асоційований туберкульоз: епідеміологічні, клінічні і соціальні аспекти» (м. Гродно, Білорусь, 2015).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 24 наукових праць, із них співавтор 1 монографії, 10 статей (у тому числі 6 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у міжнародному виданні, 4 – у журналах зареєстрованих у міжнародних наукометричних системах Science Index та Google Scholar), опубліковано 13 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертаційного дослідження викладені на 185 сторінках друкованого тексту, містять 27 рисунків та 32 таблиці, 4 додатки, складаються із вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 256 найменувань (175 кирилицею і 81 – латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Обстежено 116 пацієнтів з діагнозом ТБ легень, з них 63 хворих на МРТБ, 12 – на ТБ із розширеною резистентністю (РРТБ) та 41 – на ВДТБ зі збереженою чутливістю. Практично здорові особи (ПЗО) склали 20 осіб. За віковою градацією переважали молоді особи працездатного віку (60,6 %) та особи зрілого віку (31,7 %). Пацієнти чоловічої статі становили 78,8 %, жіночої – 21,2 %. При розподілі за клінічними формами ТБ легень, дисемінована форма встановлена у 66,4 % випадків, інфільтративна – у 33,6 %.

Перший фрагмент дослідження був присвячений аналізу поширення первинної та набутої стійкості мікобактерій туберкульозу в Чернівецькій області (2008-2013 роки) із встановленням груп ризику щодо розвитку МРТБ. Проведений ретроспективний аналіз 6468 медичних карт стаціонарного хворого ф. №003/о.

Другий фрагмент дослідження присвячений визначенню особливостей виразності ендогенної інтоксикації, цитокінової регуляції та рівня монооксид нітрогену (NO), апоптичної активності епітеліоцитів бронхів та клітин легеневої паренхіми, динаміки біохімічних змін крові (функціональний стан печінки) з метою оцінки виявлених результатів для удосконалення патогенетичного лікування. Для досягнення поставленої мети дослідження сформовано групи хворих: група 1 (гр. 1) – 41 хворий на ВДТБ зі збереженою чутливістю МТБ, група 2 (гр. 2) – 63 хворих на МРТБ та група 3 (гр. 3) – 12 хворих на ТБ із розширеною резистентністю (РРТБ).

Третій фрагмент був присвячений вивченню ефективності запропонованого патогенетичного лікування з урахуванням виявлених порушень за досліджуваними показниками. Відібрано 75 хворих на МРТБ та РРТБ. Для підвищення ефективності етіотропної терапії хворим на МРТБ упродовж 1 місяця інтенсивної фази призначали ін'єкційні форми фторхінолонів (моксифлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин) з переходом на таблетовані їх форми ще 7 місяців. Хворі додатково були розподілені у 3 групи: гр. 1 – контрольна (20 осіб), які лікувалися за стандартом етіотропної хіміотерапії (ХТ) згідно наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р., гр. 2 (30 осіб) – хворі на МРТБ, які додатково отримували у схемі

патогенетичного лікування аргініну глутамат та гр. 3 (25 осіб), додатково призначали аргініну гідрохлорид.

Усім хворим проводилося комплексне обстеження, яке включало вивчення анамнезу, збір скарг, огляд хворих, фізикальне обстеження, оцінку загального аналізу крові та сечі, мікробіологічні дослідження (визначення МБТ методом мікроскопії та посіву на тверде середовище Левенштейна-Йенсена та рідке – ВАСТЕС, визначення чутливості МБТ до АМБП), рентгенологічне дослідження. Біохімічне дослідження функції печінки проводили за допомогою визначення рівня білірубіну, активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), тимолової проби. Рівень цитокінів (ЦК), зокрема ІЛ-6, ІЛ-10 та ІЛ-18, визначали за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі імуноферментних реакцій «Sunrise». Комплексну оцінку утворення NO визначали стандартним методом з використанням реактиву Грісса (Метельская В. А., 2005).

Ступінь ендотоксикозу оцінювали згідно розрахунку окремих інтегральних індексів ендогенної інтоксикації (ЕІ) за формулами:

- лейкоцитарний індекс інтоксикації модифікований за В. К. Островським (ЛІО) = $(C+П+Ю+Мі+ Пл.кл.)/(Лф+М+Е+Б)$, норма ЛІО = $1,5 \pm 0,5$ ум. од.;
- індекс Кребса (ІК) = $(C+П)/Лф$, норма = $1,8 \pm 0,46$ ум. од.;
- ядерний індекс ендотоксикозу (ЯІЕ) = $(М+Ю+П)/С$, норма = $0,05 \pm 0,08$ ум. од.;
- індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (Л/ШОЕ) = $Л \times ШОЕ / 100$, норма = $1,87 \pm 0,76$ ум. од., де С – сегментоядерні, П – паличкоядерні, Ю – юні форми, Мі – мієлоцити, Пл.кл. – плазматичні клітини, Лф – лімфоцити, М – моноцити, Е – еозинофіли, Б – базофіли.

Імуноцитохімічне та імуногістохімічне визначення антигенів Vcl-2, Вах та PCNA у клітинах легеневої паренхіми проводили за допомогою первинних моноклональних АТ до цих протеїнів та стрептавідин-біотинової системи візуалізації LSAB2 (Dako, Denmark), визначення міжнуклеосомальних розривів ДНК – TUNEL виконували із застосуванням тест-системи TACS XL (USA). Дані методи були застосовані до наступних типів клітин легеневої паренхіми: війчастий епітелій бронхів, епітелій бронхів у місцях плоскоклітинної метаблазії (базальний шар), макрофаги та фібробласти субепітеліальної сполучної тканини бронхів.

Аналіз показників до лікування (гр. А) та моніторинг у динаміці (гр. Б) удосконаленої патогенетичної терапії оцінювали за клінічною симптоматикою, динамікою показників ЕІ, змінами біохімічних показників крові (функціональні проби печінки), рівнями ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18, вмістом NO у плазмі крові, загальноприйнятими критеріями оцінки ефективності лікування (динамікою рентгенологічної картини і термінами припинення бактеріовиділення).

Результати дослідження були оброблені сучасними методами статистичного аналізу з використанням програмної оболонки SPSS, Biostat та «STATISTICA 6.0».

Результати досліджень та їх обговорення. Дані математичного аналізу показали, що у Чернівецькій області в пацієнтів із ВДТБ у 2013 році в порівнянні з 2008 роком визначаються високі рівні частоти як первинної (42,9 %), так і набутої (57,1 %) мультирезистентності. З 2008 по 2013 рік середній темп зростання поширеності МРТБ збільшився у 1,26 рази та середній темп приросту поширеності МРТБ за останні роки збільшився на 93,3 %.

Отже, якщо не зменшити кількість хворих на МРТБ легень шляхом удосконалення методів діагностики та підвищення ефективності лікування у даних пацієнтів, може спостерігатися несприятливий прогноз щодо поширення резистентного ТБ (рис. 1, 2). В якості функції прогнозу використали лінійний тренд.



Рис. 1. Прогностичні значення чутливих та резистентних форм ТБ у Чернівецькій області на 2014-2024 роки

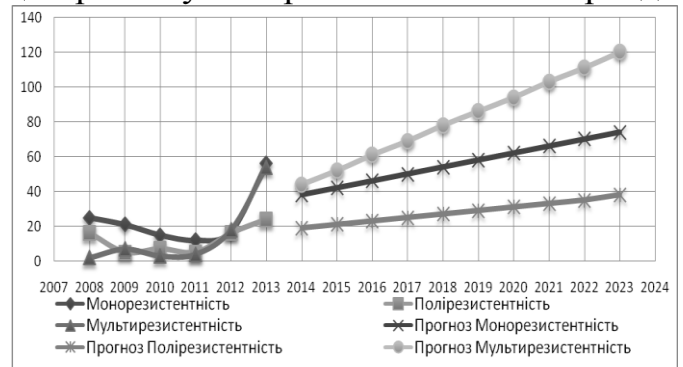


Рис. 2. Прогностичні значення резистентних форм ТБ у Чернівецькій області на 2014-2024 роки

Розрахований прогноз на десятирічний період (2014-2024 рр.) у Чернівецькій області показав, що може визначатися загальна спрямованість до лінійної прогресії приросту резистентних форм ТБ.

Аналіз розповсюдження специфічного процесу та розмірів деструктивних змін у легенях хворих на МРТБ залежно від варіанту резистентності за рентгенологічними даними показав, що ураження обох легень зустрічалось у 100 % обстежуваних осіб з резистентністю до HRSZ, 82 % – зі стійкістю до HRSEZKm/Et, у 71,4 % випадках – пацієнти зі стійкістю до 5-ти препаратів (HRSEZ), ураження більше трьох долей діагностовано у хворих з резистентністю до HRS – у 30,4 % випадків. У хворих з резистентністю до HRSEZ розмір деструкцій 1-2 см встановлено у 23,9 % випадків. Деструкції розміром 3-4 см зустрічалися в 47,9 % випадків у пацієнтів із резистентністю до трьох препаратів (HRS). Деструкції розміром > 5 см спостерігалися у 60,0 % пацієнтів зі стійкістю до чотирьох препаратів (HRSE), у 66,7 % – зі стійкістю до HRSZ та у 75 % випадків – з розширеною резистентністю HRSEZKm/Et. Розмір деструкцій у хворих на МРТБ має залежність від профілю резистентності: що ширший варіант медикаментозної стійкості, то більші розміри деструктивних змін та поширенішим є специфічний процес у легенях.

Установлено, що у хворих на МРТБ легень спостерігаються більш виражені зміни ЕІ порівняно з хворими на чутливий ВДТБ, що є прогностично несприятливим та вимагає застосування відповідної корекції виявлених змін. У пацієнтів гр. 2 спостерігається достовірне зниження показника ЛПО відносно такого у гр. 1 в 1,4 рази ($p < 0,05$), установлена недостовірною різниця показників у гр. 2 порівняно із ПЗО. ІК у гр. 2 достовірно нижчий у 1,5 рази відносно гр. 1 ($p < 0,05$), однак зафіксовано підвищення даного показника у гр. 2 відносно ПЗО в 1,3 рази ($p < 0,05$). Показник ЯІЕ в гр. 2 перевищував у 6 разів показник у ПЗО ($p < 0,05$) та був нижчим у 1,3 рази, ніж у гр. 1 ($p < 0,05$). Доведено, що показник Л/ШОЕ в гр. 2 підвищувався у 1,8 рази відносно такого в гр. 1 ($p < 0,05$) та у 2,1 рази відносно ПЗО ($p < 0,05$). Нами показано,

що ступінь ЕІ при МРТБ корелює з тяжкістю перебігу захворювання та клінічними проявами інтоксикаційного синдрому ($r_{xy} = 0,862$).

Визначено вміст у плазмі крові окремих про- та протизапальних ЦК та NO у хворих на ТБ залежно від варіанту резистентності МБТ (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст у плазмі крові окремих цитокінів і монооксиду нітрогену при ВДТБ, МРТБ та РРТБ легень (M±m)

Показники	ПЗО, n=20	Гр. 1, n=41	Гр. 2, n=63	Гр. 3, n=12
ІЛ-6 (пг/мл)	1,7±0,02	18,9±14,2*	23,7±13,4*#	6,8±5,4* ^а ^о
ІЛ-10 (пг/мл)	1,8±0,1	4,2±0,8*	3,4±0,8*	3,5±0,2* ^а
ІЛ-18 (пг/мл)	268,3±101,7	537,6±276,7*	329,3±148,1#	194,1±81,9* ^а
Σ NO (мкмоль/л)	45,9±1,1	38,2±0,8*	24,7±8,3*#	-

Примітки:

- * – ступінь достовірності показників відносно ПЗО ($p < 0,05$).
- # – ступінь міжгрупової різниці показників між групами 1 і 2 ($p < 0,05$).
- ^а – ступінь міжгрупової різниці показників між групами 1 і 3 ($p < 0,05$).
- ^о – ступінь міжгрупової різниці показників між групами 2 і 3 ($p < 0,05$).

Дослідження вмісту NO показало, що у хворих на МРТБ спостерігається достовірне зниження в сироватці крові рівня його кінцевих метаболітів на 46 % відносно ПЗО ($p < 0,05$), тоді як у хворих на ВДТБ – на 16,7 % ($p < 0,05$).

У хворих на МРТБ легень відмічається достовірне зростання вмісту ІЛ-6 та ІЛ-18 у сироватці крові та зниження продукції ІЛ-10 (табл. 1). Вміст ІЛ-6 в обстежуваних групах хворих достовірно перевищував показник ПЗО: у гр. 1 рівень ІЛ-6 був вищим у 11,1 рази, у гр. 2 – у 13,9 рази, а у гр. 3 – у 4,0 рази ($p < 0,05$). Аналіз міжгрупової динаміки рівня ІЛ-6 показав, що у гр. 2 він зріс у 1,7 рази відносно такого показника гр. 1 ($p < 0,05$). Однак, у пацієнтів гр. 3 відмічається зниження рівня ІЛ-6 відповідно до аналогічних показників як в гр. 1 – у 2,8 рази, так і в гр. 2 – у 3,5 рази ($p < 0,05$). У гр. 1 показник ІЛ-18 був вищим відносно ПЗО у 2,0 рази ($p < 0,05$), у гр. 2 – у 1,2 рази. У хворих на РРТБ спостерігається тенденція до зниження вмісту ІЛ-18 відносно показника ПЗО – у 1,4 рази ($p < 0,05$). Аналіз міжгрупової динаміки рівня ІЛ-18 показав, що відносно гр.1 у гр. 2 спостерігається зниження його рівня у 1,6 рази, у гр. 3 – у 2,7 рази ($p < 0,05$). Доведена достовірна різниця за вмістом ІЛ-18 між групами 3 та 2 (у 1,7 рази, $p < 0,05$). Вміст ІЛ-10 у хворих на ТБ достовірно перевищував показники норми: у гр. 1 рівень ІЛ-10 був вищим у 2,3 рази, у гр. 2 – у 1,8 рази, у гр. 3 – у 1,9 рази ($p < 0,05$). Установлено, що ІЛ-10 у гр. 1 був вищим у 1,2 рази відносно таких показників у групах 2 та 3 ($p < 0,05$).

Доведено, що у хворих на чутливий ТБ між рівнями ІЛ-6 та ІЛ-10, а також між ІЛ-18 та ІЛ-10 коефіцієнт кореляції (за методом Пірсона) є негативним, слабкої сили ($r = -0,23$, $r = -0,08$, $p < 0,001$). У хворих на МРТБ коефіцієнт кореляції виявився негативним, слабкої сили як між показниками ІЛ-6 та ІЛ-10, так і між ІЛ-18 та ІЛ-10 ($r = -0,22$, $r = -0,16$; $p < 0,001$). У хворих на РРТБ установлений сильний зворотній негативний зв'язок між рівнями ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r = -0,9$, $p < 0,05$) тоді, коли між ІЛ-18 та ІЛ-10 є наявним позитивний зв'язок середньої сили ($r = 0,34$, $p < 0,001$).

Установлено (табл. 2), що варіант резистентності МБТ залежить від рівня прота протизапальних ЦК: що більш виражений дисбаланс ЦК аж до формування синдрому виснаження імунної відповіді, то ширший профіль резистентності.

Таблиця 2

Вміст у плазмі крові хворих на МРТБ та РРТБ окремих цитокінів залежно від варіанту резистентності МБТ (M±m)

Показники	ПЗО (n=20)	Гр. 2, n=42°			Гр. 3, n=12	
		Гр. 2а, n=14 (HRS)	Гр. 2б, n=17 (HRSEZKm/Et)	Гр. 2с, n=11 (HRSEZ)	Гр. 3а, n=5 (HRSEOfKm)	Гр. 3б, n=7 (HRSEOfAm)
ІЛ-6 (пг/мл)	1,708±0,02	6,3±2,8*	34,1±4,5*#	28,6±9,8*#	6,7±3,5*#	6,8±2,6*
ІЛ-10 (пг/мл)	1,79±0,1	3,5±1,3*	3,7±0,3*	2,8±0,5*	3,5±0,2*	3,5±0,2*
ІЛ-18 (пг/мл)	268,34±101,7	313,1±88,2	345,7±48,8*	328,9±48,9	191,5±84,1#	198,2±87,8*

Примітки:

- * – ступінь достовірності показників відносно ПЗО (p<0,05).
- # – ступінь міжгрупової різниці показників (p<0,05).
- ° – різниця пацієнтів, яким не визначали цитокіни.
- а, б, с – варіант резистентності МБТ до АМБП.

У хворих на МРТБ рівень ІЛ-6 в гр. 2а був нижчим у 5,4 рази відносно гр. 2б із ширшим варіантом резистентності (p<0,05), доведено зниження рівня ІЛ-6 у 4,6 рази відносно гр. 2с (p<0,05). Установлено підвищений рівень протизапального ІЛ-10, так у гр. 2б рівень ІЛ-10 був вищим у 1,1 рази порівняно з гр. 2а та у 1,3 рази – з гр. 2с. Рівень ІЛ-18 у гр. 2б був вищим у 1,1 рази відносно показників груп 2а та 2с. У хворих на РРТБ рівень ІЛ-6 в групах 3а та 3б був вищим у 4,0 рази порівняно з ПЗО (p<0,05). Вміст протизапального ІЛ-10 в групах 3а та 3б підвищився у 2,0 рази порівняно з ПЗО (p<0,05). Зауважимо зниження рівня ІЛ-18 в групах 3а та 3б у 1,4 рази відносно ПЗО.

Дослідження операційного матеріалу доводить наявність достовірної різниці за показником проліферативної активності у різних типах клітин легеневої паренхіми як у хворих на чутливий ВДТБ, так і при МРТБ (табл. 3).

Таблиця 3

Відсоток PCNA- та TUNEL-позитивних ядер у різних типах клітин легеневої паренхіми хворих на чутливий ВДТБ та МРТБ легень

Типи клітин легеневої паренхіми	PCNA		TUNEL	
	Гр. 1, n=7	Гр. 2, n=6	Гр. 1, n=7	Гр. 2, n=6
Війчастий епітелій бронхів	4,4±0,1	3,7±0,1*	6,2±0,2	9,4±0,2#
Епітелій бронхів у місцях плоскоклітинної метаплазії (базальний шар)	3,8±0,1	3,6±0,2	3,9±0,2	3,8±0,2
Макрофаги субепітеліальної сполучної тканини бронхів	6,5±0,2	4,1±0,2*	5,4±0,1	2,9±0,1#
Фібробласти субепітеліальної сполучної тканини бронхів	8,4±0,2	8,2±0,1	8,5±0,2	8,4±0,2

Примітки:

- * – ступінь міжгрупової різниці показників за PCNA (p<0,05).
- # – ступінь міжгрупової різниці показників за TUNEL (p<0,05).

У гр. 2 спостерігається зниження проліферативної активності за відсотком PCNA-позитивних ядер війчастого епітелію бронхів (на 15,9 %) та макрофагів субепітеліальної сполучної тканини бронхів (на 58,5 %) відносно гр. 1 (p<0,05). Між групами порівняння наявна достовірна різниця за інтенсивністю процесів апоптозу в різних типах клітин легеневої паренхіми. Відсоток TUNEL-позитивних ядер війчастого епітелію бронхів є вищим у гр. 2 (на 34,4 %) порівняно з гр. 1 (p<0,05).

Проте у гр. 2 констатовано зниження відсотку (на 86,2 %) TUNEL-позитивних ядер у макрофагах відносно гр. 1 ($p < 0,05$).

У хворих на МРТБ (гр. 2) рівень інтенсивності апоптозу в макрофагах нижчий порівняно з гр. 1, зокрема, за рахунок зниження концентрації в їх цитоплазмі проапоптотичного протеїну Вах на тлі незміненої концентрації протиапоптотичного білку Bcl-2. У гр. 2 в клітинах епітелію бронхів у місцях плоскоклітинної метаплазії зростала концентрація проапоптотичного протеїну Вах (на 28,2 %) та протиапоптотичного білку Bcl-2 (на 15,8 %) порівняно з гр. 1.

Аналіз ефективності застосування у схемах ХТ таблетованої та ін'єкційної форм левофлоксацину (через 1 місяць) за результатами мікроскопії мокротиння показав, що при внутрішньовенному введенні бактеріовиділення припинилося у 37,3 % випадків; при таблетованому – у 20 % ($p < 0,05$). За результатами рентгенологічного дослідження часткове розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін відбулося у 23,5 % випадків в основній групі та у 18,4 % контрольної ($p < 0,05$), часткова регресія розмірів порожнин розпаду спостерігалася у 38,2 % та у 24,0 % пацієнтів досліджуваних груп.

Порівняльний аналіз ефективності ХТ на кінець інтенсивної фази із включенням ін'єкційних форм фторхінолонів III-IV поколінь упродовж одного місяця з подальшим переходом на прийом таблетованих форм ще 7 місяців показав, що при застосуванні моксифлоксацину ефективність лікування становить 59,2 % за регресією клінічної картини (динаміка бронхолегеневого та інтоксикаційного синдромів), визначається високий відсоток (у 52,3 %) часткового розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, регресія розмірів порожнин розпаду констатована у 42,1 % випадків.

Установлено, що у хворих на МРТБ легень (гр. 2Б), які отримували комплексне лікування з включенням гепатопротектора аргініну глутамат, відбулося зниження проявів інтоксикаційного у 63,6 % осіб (в 1,5 рази проти контролю і становив $1,4 \pm 0,2$ міс.) та бронхолегеневого у 72,7 % (в 1,3 рази проти контролю і становив $3,1 \pm 0,2$ міс.) синдромів, регресія розмірів порожнин розпаду наступала у 54,5 % випадків та припинення бактеріовиділення у 63,6 % осіб (середній час конверсії мокротиння знизився на 17,4 % проти контролю і становив $3,8 \pm 0,7$ міс.).

У пацієнтів гр. 2Б (у 92 % хворих) відмічено зниження скарг на наявність тяжкості у правому підбер'ї, зникнення диспепсичних проявів (у 75,3 % пацієнтів), позитивну динаміку розмірів печінки по Курлову (у 98 % випадків). Вміст загального білірубіну крові на тлі лікування зменшився у 2,6 рази ($18,72 \pm 2,3$, $p < 0,05$) та знаходився у межах норми, тоді як у контрольній групі даний показник становив $48,40 \pm 3,55$ мкмоль/л. Про зменшення синдрому цитолізу в пацієнтів групи 2Б із застосуванням аргініну глутамат у схемі патогенетичного лікування свідчить активність АсАТ та АлАТ, рівні яких достовірно знизилися, відповідно, на 37,2 % та 27,0 % відносно таких контрольної групи ($p < 0,05$).

Отже, удосконалене патогенетичне лікування із застосуванням аргініну глутамат сприяє нормалізації окремих біохімічних показників крові, зниженню проявів цитолітичного та холестатичного синдромів, що підтверджується позитивною динамікою клінічних симптомів, характерних для гострого токсичного медикаментозного ураження печінки.

Ефективність призначення аргініну гідрохлорид оцінювали за динамікою вмісту в сироватці крові окремих ЦК, показників ЕІ та рівнем NO (табл. 4).

Таблиця 4

Рівень окремих цитокінів та нітрогену монооксид у хворих на МРТБ легень у динаміці патогенетичного лікування аргініном гідрохлорид (M±m)

Показники	ПЗО, n=20	Гр. 1Б, n=20	Гр. 3Б, n=25
ІЛ-6 (пг/мл)	1,7±0,02	21,5±9,2*	7,9±2,8*#
ІЛ-10 (пг/мл)	1,8±0,1	3,5±0,6*	4,2±0,8*#
ІЛ-18 (пг/мл)	268,3±101,7	235,4±51,2	318,2±66,3#
Σ NO (мкмоль/л)	45,9±1,1	-	39,4±4,1*

Примітки:

- * – ступінь достовірності показників між основними групами та ПЗО ($p < 0,05$).
- # – ступінь міжгрупової різниці показників між основною групою та контролем ($p < 0,05$).

Установлено зниження вмісту прозапального ІЛ-6 і приріст рівнів ІЛ-10 та ІЛ-18. Наявна достовірна різниця вмісту NO у гр. 3Б відносно такого показника до лікування (на 37,2 %, $p < 0,05$). У динаміці лікування встановлено наявність тісного кореляційного зв'язку між рівнями ІЛ-10 та ІЛ-18 ($r = 0,52$, $p < 0,05$) та зворотного, слабкої сили між ІЛ-10 та ІЛ-6 ($r = -0,2$, $p < 0,05$), відсутнім є позитивний зв'язок між ІЛ-6 та ІЛ-18 ($r = 0,19$).

Проведений множинно-кореляційний аналіз на наявність зв'язку між рівнями окремих ЦК у хворих на МРТБ та основними критеріями оцінки ефективності терапії у динаміці лікування. Сукупний коефіцієнт множинної кореляції у гр. 2Б вказує на наявність сильного зв'язку між рівнями ІЛ-6 ($\eta = 0,91$) та ІЛ-18 ($\eta = 0,95$) та показниками припинення бактеріовиділення і рентгенологічною динамікою, наявність позитивного зв'язку середньої сили між рівнем ІЛ-10 ($\eta = 0,64$) та досліджуваними показниками. Проте у гр. 3Б сукупний коефіцієнт множинної кореляції вказує на наявність позитивних сильних зв'язків між рівнями ІЛ-10 ($\eta = 0,951$), ІЛ-18 ($\eta = 0,966$) та показниками припинення бактеріовиділення і позитивною рентгенологічною динамікою, наявним є слабкий позитивний зв'язок між рівнем ІЛ-6 ($\eta = 0,476$) та досліджуваними критеріями ефективності лікування.

Результати дослідження показали, що удосконалена патогенетична терапія в інтенсивну фазу ХТ хворих на МРТБ сприяє достовірному зниженню показників ЕІ ($p < 0,05$), що корелює з позитивною динамікою інтоксикаційного (ІС) та бронхолегеневого синдромів (БС). У хворих основних груп спостерігалася виражена позитивна динаміка ІС та БС, що були ліквідовані у більшого відсотка хворих та у швидші терміни ніж у групі контролю. Зниження ІС у гр. 3Б констатовано у 81,8 % осіб (середній термін 1,2±0,1 міс.), у гр. 2Б – у 63,6 % осіб (середній термін 1,4±0,2 міс.) проти 55,6 % випадків (середній термін 2,5±0,3 міс.) у гр. 1Б ($p < 0,05$). Зниження БС у гр. 3Б встановлено у 90,9 % осіб (середній термін 2,7±0,3 міс.), у гр. 2Б – у 72,7 % осіб (середній термін 3,1±0,2 міс.) проти 44,4 % випадків (середній термін 3,5±0,5 міс.) у гр. 1Б ($p < 0,05$).

Проведений аналіз показав достовірно кращу рентгенологічну динаміку специфічних запальних змін у легенях хворих основних груп порівняно з контрольною. Часткова регресія розмірів порожнин розпаду у гр. 2Б настає у 54,5 % та у гр. 3Б – у 82,6 % випадків.

Установлено, що у хворих основних груп в середині інтенсивної фази ХТ бактеріовиділення припинялося достовірно частіше та у більш ранні терміни, ніж у контрольній групі (у 56,1 % осіб, середній час конверсії мокротиння становив $4,6 \pm 1,1$ міс.). У гр. 2Б припинення бактеріовиділення відбулося у 63,6 % осіб, середній час конверсії мокротиння знизився на 17,4 % проти контролю і становив $3,8 \pm 0,7$ міс., у гр. 3Б – у 72,7 % випадків, середній час конверсії мокротиння знизився на 21,7 % проти контролю і становив $3,6 \pm 0,9$ міс. ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної задачі фтизіатрії – підвищення ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень шляхом удосконалення патогенетичного лікування на підставі встановлених особливостей показників ендогенної інтоксикації, цитокінової та апоптичної регуляції, спрямованого на корекцію виявлених змін.

1. Аналіз поширення первинної та набутої стійкості мікобактерій туберкульозу в Чернівецькій області (2008-2013 роки) показав стало високі рівні частоти як первинної (42,9 % випадків), так і набутої мультирезистентності (57,1 % випадків), стійке зростання середнього темпу приросту поширеності мультирезистентного туберкульозу, який за останні роки дослідження збільшився на 93,3 %. Встановлений розподіл хворих за соціальними чинниками: безробітні особи працездатного віку (56,5 %), мігранти (39,1 %), особи, які контактують із хворими на резистентний ТБ (12,7 %); серед медичних факторів ризику – особи, у яких виявлені супутні захворювання травної системи (36,5 %).

2. При мультирезистентному туберкульозі достовірно підвищується рівень ІЛ-6 (у 1,7 рази, $p < 0,05$), знижується вміст ІЛ-10 та ІЛ-18 (у 1,2 рази, $p < 0,05$), що супроводжується зменшенням рівня нітрогену монооксид (на 46 %, $p < 0,05$). Варіант резистентності МБТ залежить від вмісту досліджуваних інтерлейкінів: що більш значущі зрушення цитокінового балансу, то ширший спектр резистентності.

3. Вміст інтерлейкінів залежить від клінічної форми туберкульозу: при дисемінованій клінічній формі відмічається достовірний приріст прозапальних ІЛ-6 та ІЛ-18, що супроводжується наявністю середньої сили зворотного зв'язку між ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r = -0,40$), слабо позитивного між ІЛ-6 та ІЛ-18 ($r = 0,28$), та доведений негативний зворотній – між ІЛ-10 та ІЛ-18 ($r = -0,26$); інфільтративна форма характеризується підвищенням рівня ІЛ-10, наявністю зворотного зв'язку середньої сили між ІЛ-10 та ІЛ-18 ($r = -0,47$), практично відсутнім є зв'язок між ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r = 0,03$).

4. Рівень показників ендогенної інтоксикації при мультирезистентному туберкульозі легень є достовірно вищим за такий при чутливому. Доведена наявність тісної позитивної кореляції між лейкоцитарними індексами інтоксикації та клінічними проявами інтоксикаційного синдрому ($r_{xy} = 0,862$).

5. Особливістю проліферативно-апоптичної активності при мультирезистентному туберкульозі є достовірно нижча проліферативна активність різних типів клітин легеневої паренхіми порівняно з чутливим – знижується

відсоток PCNA-позитивних ядер в'їчастого епітелію бронхів (у середньому на 15,9 %) і макрофагів субепітеліальної сполучної тканини бронхів (у середньому на 58,5 %). Вищою є апоптична активність TUNEL-позитивних ядер в'їчастого епітелію бронхів (на 34,4 %) та зростає відсоток TUNEL-позитивних ядер у макрофагах (на 86,2 %), що супроводжується зростанням концентрації проапоптотичного протеїну Вах та стабільними значеннями протиапоптотичного білку Bcl-2.

6. Схема програмної хіміотерапії з ін'єкційним введенням левофлоксацину відносно таблетованої в інтенсивну фазу упродовж одного місяця характеризується достовірним припиненням бактеріовиділення (в основній групі у 37,3 % випадків проти 20 % у контрольній), регресією розмірів порожнин розпаду (в 38,2 % проти 24,0 %); відсутність основних клінічних проявів реєструється у 52,2 % проти 36 % контрольної групи ($p < 0,05$). Порівняльна характеристика ін'єкційного введення фторхінолонів III та IV поколінь (левофлоксацину, гатифлоксацину та моксифлоксацину) на кінець інтенсивної фази показала, що за регресією клінічної картини найвищою виявилась ефективність схеми із застосуванням моксифлоксацину (у 59,2 %, $p < 0,05$).

7. Додавання в інтенсивну фазу хіміотерапії мультирезистентного туберкульозу аргініну глутамат сприяє достовірному зниженню показників ендогенної інтоксикації, зменшенню проявів інтоксикаційного (у 63,6 % осіб за $1,4 \pm 0,2$ міс.) та бронхолегеневого (у 72,7 % осіб за $3,1 \pm 0,2$ міс.) синдромів, які достовірно корелюють між собою ($\eta = 0,807$, $\eta = 0,741$); зникненню проявів гепатотоксичних реакцій (рівень загального білірубіну крові знижується в 2,6 рази, рівні АсАТ та АлАТ на 37,2 % та 27 % ($p < 0,05$)); частковій регресії порожнин розпаду у 54,5 % випадків та припиненню бактеріовиділення у 63,6 % осіб (середній час конверсії мокротиння знижується на 17,4 % проти контролю і становить $3,8 \pm 0,7$ міс.).

8. Призначення аргініну гідрохлорид в інтенсивну фазу хіміотерапії сприяє вирівнюванню балансу окремих цитокінів (знижується вміст ІЛ-6 та визначається приріст рівнів ІЛ-10, ІЛ-18), покращанню продукції монооксиду нітрогену (на 37,2 %, $p < 0,05$); суттєво знижує прояви інтоксикаційного (у 81,8 % осіб за $1,2 \pm 0,1$ міс.) та бронхолегеневого (у 90,9 % осіб, середній термін $2,7 \pm 0,3$ міс.) синдромів; часткова регресія розмірів порожнин розпаду настає у 82,6 % випадків, припинення бактеріовиділення – у 72,7 % осіб (середній час конверсії мокротиння знижується на 21,7 % проти контролю і становить $3,6 \pm 0,9$ міс.).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою ефективного контролю за динамікою специфічного запального процесу та ефективністю етіотропного та патогенетичного лікування доцільно визначати окремі маркери ендогенної інтоксикації (лейкоцитарний індекс інтоксикації, індекс Кребса, ядерний індекс ендотоксикозу, індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ), які вираховуються на основі загального аналізу крові. Вони є простими, легко відтворюваними на рівні будь-якого лікувального закладу і не вимагають додаткових витрат.

$\text{ЛШО} = \frac{\text{С} + \text{П} + \text{Ю} + \text{Мі} + \text{Пл.кл.}}{\text{Лф} + \text{М} + \text{Е} + \text{Б}}$	$\text{ІК} = \frac{\text{С} + \text{П}}{\text{Лф}}$	$\text{ЯІЕ} = \frac{\text{М} + \text{Ю} + \text{П}}{\text{С}}$	$\text{ЛШОЕ} = \frac{\text{Л} \times \text{ШОЕ}}{100}$
--	---	--	--

С – сегментоядерні, П – паличкоядерні, Ю – юні форми, Мі – мієлоцити, Пл.кл. – плазматичні клітини, Лф – лімфоцити, М – моноцити, Е – еозинофіли, Б – базофіли.

2. З метою підвищення ефективності лікування вперше діагностованого мультирезистентного туберкульозу легень рекомендовано включати до програмних режимів хіміотерапії (ZCmLfxPt(Et)Cs(\pm PAS)) в інтенсивну фазу (упродовж одного місяця) ін'єкційні форми фторхінолонів III-IV поколінь (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин) з переходом на таблетований прийом (східчаста терапія), що достовірно сприяє кращій позитивній динаміці критеріїв оцінки ефективності лікування.

3. Для зниження ризику розвитку гепатотоксичних реакцій рекомендовано в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз в інтенсивну фазу призначати аргініну глутамат за схемою: 20 % розчин по 10 мл розводити у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, вводити внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 60 крапель за хвилину упродовж 5 днів з переходом на внутрішньом'язове введення 20 % розчину по 5 мл 2 рази на добу (препарат вводити повільно, глибоко у сідничний м'яз) ще 5 днів, у подальшому призначати таблетовану форму 0,75 г (по 1-2 таблетки) 3 рази на день до 2-х місяців.

4. З метою корекції імунно-цитокінових порушень, підвищення цитопротекторних властивостей ендотелію судин, зменшенню проявів специфічного запалення, усунення ендогенної інтоксикації рекомендовано хворим на мультирезистентний туберкульоз легень при комплексному лікуванні призначати аргініну гідрохлорид за схемою: 4,2 % розчин для інфузій по 100 мл щоденно внутрішньовенно упродовж 10 днів, перерва 10 днів, продовжити ще 10 днів за попередньою схемою.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Патогенетичні особливості перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень у поєднанні із захворюваннями органів травлення, оптимізація програми лікування: монографія / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук, О. В. Підвербецька, І. О. Сем'янів, О. С. Денисов, Т. А. Спринсян, І. В. Сливка, А. В. Бойко. – Чернівці, БДМУ, 2015. – 280 с. *Дисертант: збір, обробка даних, написання розділів монографії, розділ 9 «Ретроспективний аналіз поширеності первинної і набутої стійкості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів у Чернівецькій області, групи ризику що розвитку хіміорезистентного туберкульозу легень», розділ 14 «Порівняльна характеристика оцінки клінічної ефективності ін'єкційних протитуберкульозних препаратів в інтенсивній фазі хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень».*

2. Тодоріко, Л. Д. Ретроспективний аналіз хіміорезистентного туберкульозу легень на Буковині / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 3. – С. 79–83. *Дисертант: вибір теми, збір, обробка даних, написання статті.*

3. Todoriko, L. D. Establishing risk groups of multidrug-resistant tuberculosis and planning its therapeutic approach / L. D. Todoriko, A. V. Boiko, L. D. Mygayluk, I. V. Yeremenchuk // Буковинський мед. вісник – 2011. – № 2 (58). – С. 173–178. *Дисертант: збір, обстеження пацієнтів, обробка даних, написання статті.*

4. Todoriko, L. D. Analysis of the efficacy of chemotherapy of multidrug-resistant tuberculosis under the conditions of the spread HIV/AIDS epidemic / L. D. Todoriko, A. V. Voiko, I. V. Yeremenchuk // Буковинський мед. вісник – 2011. – № 3 (59). – С. 249–253. *Дисертант: збір, обстеження пацієнтів, обробка даних, написання статті.*

5. Порівняльна характеристика різних режимів антимікобактеріальної терапії при хіміорезистентному туберкульозі легень у вперше діагностованих хворих / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук, О. В. Медвецька, І. В. Трефаненко, В. С. Гайдичук // Болесни и антибиотики. – 2011. – № 1(4). – С. 48–53. *Дисертант: збір, обстеження пацієнтів, обробка даних, написання статті.*

6. Оптимізація стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук, В. О. Черноус, А. М. Грозав, Н. М. Корпан, С. А. Демидовська // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 1 (75). – С. 8–12. *Дисертант: збір, обстеження пацієнтів, обробка даних, написання статті.*

7. Тодоріко, Л. Д. Аналіз хіміорезистентності у Чернівецькій області та дослідження впливу похідних імідазолу на мікобактерії туберкульозу / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 4. – С. 31–38. *Дисертант: збір, обробка статистичних даних, написання статті. Журнал зареєстровано у наукометричних системах Science Index, Google Scholar.*

8. Todoriko, L. D. Features of cytokine regulation and indicators of endogenous intoxication in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis / L. D. Todoriko, I. V. Yeremenchuk // Moldovan Journal of Health Sciences. – 2014. – № 2. – С. 26–35. *Дисертант: збір, обстеження пацієнтів, обробка даних, написання статті. Міжнародний журнал.*

9. Динамика показателей эндогенной интоксикации при мультирезистентном туберкулезе легких с деструктивными изменениями / Л. Д. Тодоріко, И. В. Єременчук, С. А. Батрановская, В. П. Шаповалов // Актуальная инфектология. – 2014. – № 4 (5). – С. 55–58. *Дисертант: збір, обстеження пацієнтів, обробка даних, написання статті. Журнал включений до наукометричної бази Science Index.*

10. Тодоріко, Л. Д. Патогенетичне обґрунтування застосування тівортину у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук // Актуальная инфектология. – 2015. – № 2(7). – С. 58–62. *Дисертант: збір, обстеження пацієнтів, обробка даних, написання статті. Журнал включений до наукометричної бази Science Index.*

11. Indicators of cytokine regulation in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis / I. V. Yeremenchuk, L. D. Todoriko, V. I. Slivka, T. I. Ilchyshyn // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV, № 2 (52). – С. 95–98. *Дисертант: збір, обстеження пацієнтів, обробка даних, написання статті. Журнал індексований у міжнародних наукометричних базах Google Scholar, Ukrainian Research & Academy Network (URAN), Academic Resource Index Research Bib, Index Copernicus International Scientific Indexing Services. Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory.*

12. Обґрунтування інфузійної терапії лефлочином у хворих на вперше

діагностований туберкульоз легень з невідомою чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук, А. О. Герман, А. В. Гуменна // Укр. журн. гематології та трансфузіології: матеріали II міжнародного конгресу з інфузійної терапії. – 2012. – № 4. – С. 359–361.

13. Єременчук, І. В. Ефективність призначення ін'єкційних фторхінолонів хворим на вперше діагностований туберкульоз легень за результатами рентгенологічного обстеження / І. В. Єременчук // Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Харків: Ін-т терапії ім. Малої Л. Т. НАМН України. – 2013. – С. 105.

14. Єременчук, І. В. Ретроспекція стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів у 2008-2011 рр. по Чернівецькій області / І. В. Єременчук // Міжнародний ендокринологічний журнал: матеріали конференції «Актуальні питання клінічної ендокринології, імунології та алергології», Чернівці – 2013. – № 6 (54) – С. 159–160.

15. Тодоріко, Л. Д. Определение лиц, входящих в группы риска формирования мультирезистентного туберкулеза / Л. Д. Тодоріко, И. В. Єременчук, Д. В. Єременчук // Материалы I съезда терапевтов Забайкальского края. – Чита: РИЦ ЧГМА, 2013. – С. 75–78.

16. Тодоріко, Л. Д. Усовершенствование индивидуальных режимов химиотерапии при лечении больных с первичной мультирезистентностью / Л. Д. Тодоріко, И. В. Єременчук // Сборник трудов конгресса. XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – 2013. – С. 303.

17. Perfection of chemoresistance pulmonary tuberculosis treatment program in patients with functional insufficiency small bowel / L. D. Todoriko, I. V. Ieremenchuk, V. P. Shapovalov, O. V. Pidverbetska, I. O. Semianiv // European Innovation Convention (1-st International scientific conference. – Vienna. – 2013. – P. 121–124.

18. Єременчук І. В. Оптимізація патогенетичного лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень шляхом призначення Глутаргіну / І. В. Єременчук // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання надання медичної допомоги хворим з поєднаною інфекцією: туберкульоз, ВІЛ-інфекція. Гепатити». – Київ. – 2014. – № 3(18). – С. 102.

19. Єременчук, І. В. Клінічна ефективність ін'єкційних фторхінолонів у хворих із мультирезистентністю за клінічно-лабораторними показниками / І. В. Єременчук // Матеріали 95-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу БДМУ. – Чернівці: БДМУ. – 2014. – С. 224.

20. Єременчук, І. В. Особливості цитокінової регуляції у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / І. В. Єременчук, Л. Д. Тодоріко, О. О. Теслицький // Матеріали XV Конгресу СФУЛТ. – Чернівці. – 2014. – С. 196.

21. Єременчук, И. В. Характеристика профиля резистентности и медицинских факторов риска мультирезистентного туберкулеза легких / И. В. Єременчук, В. П. Шаповалов // Актуальные проблемы туберкулеза: материалы III межрегиональной научно-практической конференции и учебно-методической конференции с международным участием. – Тверь. – 2014. – С. 46–47.

22. Еременчук, И. В. Эффективность лечения больных мультирезистентным туберкулезом с использованием разных поколений фторхинолонов / И. В. Еременчук, А. В. Бойко // Медицина завтрашнего дня: материалы XIII межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 60-летию СНО Читинской государственной медицинской академии, часть I. – Чита: РИЦ ЧГМА. – 2014. – С. 135.

23. Еременчук, І. В. Характеристика темпу приросту мультирезистентності в Чернівецькій області / І. В. Еременчук, М. А. Щуцький // Матеріали II Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених. – Чернівці. – 2015. – Випуск № 17. – С. 308.

24. Еременчук, И. В. Оптимизация патогенетического лечения с использованием Тивортинна больных мультирезистентным туберкулезом легких / И. В. Еременчук // Вопросы современной медицинской науки: материалы 69 научной конференции студентов-медиков с международным участием. – Самарканд. – 2015. – Том II. – С. 35–36.

АНОТАЦІЯ

Еременчук І. В. Клініко-імунологічні особливості мультирезистентного туберкульозу легень у вперше діагностованих хворих, ефективність та оптимізація лікування. – 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, 2016.

Дисертація присвячена вирішенню актуальній задачі фтизіатрії – підвищенню ефективності лікування хворих на МРТБ легень шляхом удосконалення патогенетичного лікування на підставі встановлених особливостей цитокінової та апоптичної регуляції, спрямованого на корекцію виявлених змін імунологічних та біохімічних показників. Установлені особливості динаміки показників ендогенної інтоксикації, цитокінової регуляції, що супроводжуються зниженням вмісту монооксиду нітрогену, порушенням проліферативно-апоптичної активності епітеліоцитів бронхів та легеневої паренхіми у хворих на МРТБ, які залежать від варіанту резистентності та клінічної форми, що дозволило обґрунтувати застосуванням ін'єкційних форм фторхінолонів. Доведено перспективність застосування у комплексному лікуванні хворих на МРТБ в інтенсивну фазу хіміотерапії аргініну глутамат та аргініну гідрохлорид за основними критеріями оцінки його ефективності, залежно від виявлених змін показників ендогенної інтоксикації, функціональної активності печінки, балансу про- та протизапальних цитокінів, рівня монооксиду нітрогену.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз, інтерлейкіни, цитокінова регуляція, апоптоз, ендогенна інтоксикація, патогенетична терапія.

ANNOTATION

Ieremenchuk I. V. Clinical and immunological peculiarities of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in newly diagnosed patients, effectiveness and optimization of treatment. – Manuscript.

The thesis for scholarly degree of Candidate of Medical Science in Speciality 14.01.26 – Phthisiology. – The State Organization «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named by F. G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2016.

The thesis deals with a topical task of Phthisiology – to increase the efficiency of treatment of patients afflicted with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDRTB) by means of improvement of pathogenetic treatment on the basis of the determined peculiarities of cytokine and apoptotic regulation directed to the correction of the found changes of immunological and biochemical indices. The determined dynamic peculiarities of endogenous intoxication and cytokine regulation of indices, which are accompanied by a decreased content of nitrogen monoxide, disorders of proliferative-apoptotic activity of the epitheliocytes in the bronchi and lung parenchyma in patients with MDRTB, depend on the variant of resistance and clinical form enabling to substantiate the administration of fluoroquinolones in injections. The administration of arginine glutamate and arginine hydrochloride, preparations of pathogenetic action, is proved to be perspective in a complex treatment of patients with MDRTB in the intensive phase of chemotherapy by the main criteria of its intensity depending on the found changes of the indices of endogenous intoxication, functional liver activity, the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines, levels of nitrogen monoxide.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, interleukins, cytokine regulation, apoptosis, endogenous intoxication, pathogenetic therapy.

АННОТАЦИЯ

Еременчук И. В. Клинико-иммунологические особенности мультирезистентного туберкулеза легких у впервые диагностированных больных, эффективность и оптимизация режимов лечения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой 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, 2016.

Диссертация посвящена актуальной задаче фтизиатрии – повысить эффективность лечения больных МРТБ легких путем усовершенствования патогенетического лечения на основании установленных особенностей цитокиновой и апоптической регуляции, направленного на коррекцию выявленных изменений иммунологических и биохимических показателей.

Обследовано 116 пациентов с диагнозом туберкулеза легких (ТБ), из них 63 больных с МРТБ, 12 больных ТБ с РРТБ и 41 – с ВДТБ с сохраненной чувствительностью к АМБП. Критерием включения в исследование был ВДТБ с сохраненной чувствительностью и МРТБ.

Использовались следующие методы исследования: клинические, биохимические, рентгенологические, микробиологические, иммуноферментные, иммуноцитохимические, иммуногистохимические, инструментальные, статистические.

Изучены особенности регионального распространения ТБ с первичной резистентностью. Средний темп прироста распространенности МРТБ за последние

годы увеличился на 93,3 %. Установлено следующее распределение больных по социальным факторам: 56,5 % – безработные лица трудоспособного возраста, 39,1 % – мигранты, 12,7 % – лица, которые контактировали с больными резистентным туберкулезом; среди медицинских факторов риска 36,5 % составляли лица, у которых выявлены заболевания желудочно-кишечного тракта.

Установлено, что вариант медикаментозной резистентности МБТ зависит от уровня про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови больных с МРТБ легких. Одним из механизмов формирования туберкулезного воспаления при МРТБ является нарушение цитокинового баланса на фоне понижения уровня конечных метаболитов монооксида азота. При МРТБ достоверно повышается уровень ИЛ-6 (в 1,7 раз, $p < 0,01$), снижается содержание ИЛ-10 и ИЛ-18 (в 1,2 раз в обоих случаях $p < 0,001$), что сопровождается уменьшением уровня монооксида азота (на 46 %, $p < 0,05$). Вариант резистентности МБТ зависит от содержания изучаемых интерлейкинов: чем более значимые сдвиги цитокинового баланса, тем шире спектр резистентности.

При МРТБ установлена достоверно более низкая пролиферативная активность различных типов клеток легочной паренхимы – снижается процент PCNA-положительных ядер мерцательного эпителия бронхов (в среднем на 15,9 %) и макрофагов субэпителиальной соединительной ткани бронхов (в среднем на 58,5 %); повышается апоптическая активность TUNNEL-положительных ядер мерцательного эпителия бронхов (на 34,4 %), увеличивается доля TUNNEL-положительных ядер в макрофагах (на 86,2 %), что сопровождается возрастанием концентрации проапоптотического протеина Вах и стабильными значениями противапоптотического белка Bcl-2.

Установленные особенности показателей эндогенной интоксикации, цитокиновой регуляции, сопровождающиеся снижением содержания монооксида азота, нарушением пролиферативно-апоптической активности эпителиоцитов бронхов и клеток легочной паренхимы у больных МРТБ.

Разработан алгоритм повышения эффективности лечения с применением инъекционных форм фторхинолонов III и IV поколений. По регрессии клинической картины, наиболее эффективной оказалась схема с применением моксифлоксацина.

Обоснована целесообразность применения в комплексном лечении больных МРТБ легких в интенсивную фазу гепатопротектора аргинина глутамат для коррекции биохимических изменений, связанных с развитием гепатотоксических реакций на антимикобактериальные препараты.

Назначение аргинина гидрохлорид в интенсивную фазу направлено на коррекцию иммунологических изменений: на регуляцию баланса цитокинов (снижается содержание ИЛ-6, увеличиваются уровни ИЛ-10 и ИЛ-18), что сопровождается достаточным синтезом монооксида азота, устранением признаков эндогенной интоксикации, что в целом способствует улучшению показателей эффективности лечения. У большинства больных зарегистрирована положительная клиническая динамика, сокращаются сроки прекращения бактериовыделения у 72,7 % лиц (среднее время конверсии мокроты снижается на 21,7 % и составляет $3,6 \pm 0,9$ мес.). Наблюдается ограничение специфического воспалительного процесса

бронхолегочной паренхимы по рентгенологическим данным (частичная регрессия полостей распада наступает в 82,8 %).

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, интерлейкины, цитокиновая регуляция, апоптоз, эндогенная интоксикация, патогенетическая терапия.

Перелік умовних позначень

АлАТ	–	аланін амінотрансфераза
АМБП	–	антимікобактеріальні препарати
АсАТ	–	аспартатамінотрансфераза
ІЛ	–	інтерлейкіни
ІФ	–	інтенсивна фаза
МБТ	–	мікобактерія туберкульозу
МРТБ	–	мультирезистентний туберкульоз
РРТБ	–	туберкульоз із розширеною резистентністю
ТБ	–	туберкульоз
ХРТБ	–	хіміорезистентний туберкульоз
ХТ	–	хіміотерапія
ЦК	–	цитокіни
NO	–	монооксид нітрогену
Bax	–	проапоптичний протеїн
Bcl-2	–	протиапоптичний протеїн
PCNA	–	ядерний антиген клітинної проліферації
TUNEL	–	метод визначення міжнуклеосомальних розривів ДНК