

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

ЧОБОТАР АНТОНІНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.24-002.5-092-08:612.43/.45

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО
ЛІКУВАННЯ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ
ЗАЛЕЖНО ВІД ТИРЕОЇДНОГО, ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО ГОМЕОСТАЗУ
ТА ЦИТОКІНО-АПОПТИЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ**

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

Зайков Сергій Вікторович,

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології

ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України»,

старший науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу

доктор медичних наук, професор

Процюк Раду Георгійович,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,

професор кафедри фтизіатрії та пульмонології

Захист дисертації відбудеться “4” квітня 2016 р. о 13 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. Важливою проблемою сучасної медицини в Україні та світі є зростання захворюваності та смертності від туберкульозу (ТБ) (Фещенко Ю. І., 2015; P. K. Verma, 2012; J. Zhao, 2013). Україна належить до країн з високим рівнем захворюваності на ТБ, даний показник у нашій країні є одним з найвищих серед країн Центральної та Східної Європи (Александріна Т. А., 2012; J. C. Johnston, 2009; D. H. Kim 2010). Особливістю епідемії ТБ в Україні є зростання кількості хворих з резистентними формами ТБ. Негативна тенденція щодо збільшення кількості випадків з підозрою на хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) свідчить про наявні недоліки у діагностиці цієї форми захворювання. Аналіз літературних джерел свідчить, що існує безліч можливих факторів ризику (Білогорцева О. І., Рекалова О. М. та ін. 2015), вплив яких на розвиток та прогресування ТБ до кінця не вивчений і один з таких чинників – гормональний дисбаланс (Тодоріко Л. Д., 2015).

Епідеміологічні дослідження, проведені в останні роки, показали широке розповсюдження захворювань щитоподібної залози (ЩЗ). У світі нараховується близько 200 млн. осіб, які мають гіперфункцію ЩЗ (Черенько С. О., 2011; Нумганова Л. Б., 2009). Згідно з даними ВООЗ 1570 млн. людей мають ризик розвитку йододефіцитних захворювань, у т. ч. 500 млн. людей проживають у регіонах із значним дефіцитом йоду і високою розповсюдженістю ендемічного зобу (Biondi V., 2008). Медико-соціальна значимість проблеми йодної недостатності визначається, з одного боку, широкою розповсюдженістю зобної ендемії у більшості регіонів України, а з іншого, несприятливим впливом гіпотироксинемії на стан фізичного здоров'я та інтелектуального рівня населення (Тодоріко Л.Д., 2013; Hodkinson C. F., 2009; Waise A., 2009).

Ендокринні механізми адаптації організму до дії комплексу несприятливих чинників при ТБ здійснюються гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою і тиреоїдною системами, які забезпечують стійку адаптацію організму (Процюк Р. Г., 2015). Виражена тиреоїдна дисфункція негативно впливає на ефективність протитуберкульозної терапії, пролонгує терміни зникнення клінічних симптомів, припинення бактеріовиділення і зникнення деструкцій (Аніпко А. П., 1966; Антушевич А. Е., 2010). Інформація про дослідження механізму тиреопатій та наслідків впливу порушення функціональної активності ЩЗ та гіпофізу у пацієнтів фтизіатричного профілю у науковій літературі є малочисельною. Тому, на даний час, не можна об'єктивізувати значення тиреоїдної дисфункції як фактора прогресування ТБ, формування його резистентних форм та ускладнень, враховуючи, що більшість метаболічних процесів в організмі людини знаходяться під контролем тиреоїдної та глюкокортикоїдної систем і практично є невивченими у хворих з туберкульозом легень. ЩЗ відіграє значну роль у формуванні протитуберкульозного імунітету та цитокінової й апоптичної регуляції (Тодоріко Л. Д., 2015).

На сьогодні відсутні рекомендації щодо лікування хворих на ТБ у поєднанні з різними варіантами дисфункції ЩЗ з урахуванням вираженості функціонування кіркової речовини надниркових залоз (КРНЗ).

Все вказане вище переконливо свідчить про те, що дослідження стану гіпофізарно-тиреоїдної системи та глюкокортикоїдного балансу при вперше

діагностованому ТБ (ВДТБ), вивчення впливу тиреопатій на перебіг ТБ є перспективним науковим напрямком, який має не тільки теоретичну значимість, але й практичний інтерес, оскільки дозволяє об'єктивізувати значення ендокринопатій як можливого чинника прогресування захворювання та формування резистентності та ускладнень, дозволяє проводити пошук нових методів діагностики та лікування ТБ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація 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 чутливий та хіміорезистентний вперше діагностований туберкульоз легень на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу шляхом удосконалення патогенетичної терапії, спрямованої на корекцію тиреоїдного, глюкокортикоїдного та імуні-цитокінового дисбалансу.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості функціонування щитоподібної залози, стан тиреотропної функції гіпофіза, вміст кортизолу у хворих на вперше діагностований і хіміорезистентний туберкульоз легень та залежно від клінічної форми.

2. Дослідити тиреоїдну та глюкокортикоїдну функцію у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від віку та статі хворих.

3. Визначити клінічні особливості перебігу вперше діагностованого туберкульозу легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до антимікобактеріальних препаратів залежно від варіанту функціональної активності щитоподібної залози та вмісту кортизолу у плазмі крові.

4. Вивчити показники цитокінової регуляції у плазмі крові пацієнтів при вперше діагностованому туберкульозі легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до антимікобактеріальних препаратів залежно від функціональної активності щитоподібної залози та вмісту кортизолу.

5. Дослідити апоптичну активність епітеліоцитів бронхів у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до антимікобактеріальних препаратів залежно від тиреоїдної та глюкокортикоїдної активності.

6. Удосконалити програму патогенетичного лікування вперше діагностованого туберкульозу легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до антимікобактеріальних препаратів з урахуванням тиреоїдної та глюкокортикоїдної функції та імуні-цитокінової регуляції.

Об'єкт дослідження: вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до антимікобактеріальних препаратів.

Предмет дослідження: тиреоїдний гомеостаз, рівень кортизолу, вміст окремих цитокінів, апоптично-проліферативна активність, імунологічні показники та ефективність лікування туберкульозу легень у пацієнтів зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до антимікобактеріальних препаратів залежно від тиреоїдного гомеостазу та рівня кортизолу.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, мікробіологічні, імунологічні, імуноферментні, імуноцитохімічні, рентгенологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Уперше встановлені чинники і окремі механізми формування обтяжливого впливу ендокринного дисбалансу з формуванням синдрому «нетиреоїдних захворювань» (зростання рівня вільного трийодтироніну, зниження вільного тироксину та тиреотропного гормону, зростання периферійної конверсії вільних тиреоїдних гормонів у бік трийодтироніну), імуно-цитокінової та апоптичної дезадаптації на перебіг і прогресування ТБ легень при збереженій чутливості та наявності резистентності до антимікобактеріальних препаратів залежно від клінічної форми, статі, віку з урахуванням вмісту кортизолу. Установлено, що компенсаторною реакцією підтримання тиреоїдного гомеостазу при ТБ легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до антимікобактеріальних препаратів є зсув гормоногенезу в бік вільного трийодтироніну за рахунок зростання периферійної конверсії (у 2,8 рази при чутливому ТБ та 2,4 рази при ХРТБ, ($p < 0,05$)). Отримані дані виявлено у 70 % хворих при ВДТБ та у 68,3 % при ХРТБ. Незалежно від клінічної форми туберкульозу у пацієнтів визначається достовірне зниження рівня тиреотропного гормону, вільного тироксину та зростання показника периферійної конверсії (у 3,1 рази при інфільтративному туберкульозі ($p < 0,05$) та у 2,6 рази при дисемінованому ТБ ($p < 0,05$)) на тлі гіперкортизолемії.

Доповнені наукові дані, що зміни гіпофізарно-тиреоїдної системи при ТБ легень залежать від віку та статі хворих як при чутливій, так і при резистентній його формі та характеризуються достовірним зниженням рівня вільного тироксину, підвищенням рівня вільного трийодтироніну і достовірним зростанням периферійної конверсії йодотиронінів на тлі зниження вмісту тиреотропного гормону, що супроводжується гіперкортизолемією.

Вперше встановлено, що особливостями клінічного перебігу ТБ легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до антимікобактеріальних препаратів на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу, у порівнянні з пацієнтами, хворими на ТБ без порушення тиреоїдного гомеостазу, є переважання важкого загального стану (у 41,4 % випадків при чутливому та у 52,3 % при ХРТБ легень), вірогідно більш вираженим є інтоксикаційний (у 48 % при чутливому ТБ та у 53,7 % при ХРТБ легень) та бронхолегеневий синдроми (у 53,3 % при чутливому та у 67,4 % при ХРТБ).

Розширені наукові поняття, що дисбаланс цитокінової регуляції при чутливому та резистентному ТБ легень без порушення тиреоїдного гомеостазу характеризується достовірно високим зростанням рівня як прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та ІЛ-18), так і протизапального ІЛ-10, коефіцієнт балансу зрушений у бік прозапальної активності. При ТБ легень зі збереженою чутливістю до антимікобактеріальних препаратів з порушенням тиреоїдного гомеостазу на тлі

гіперкортизолемії визначається достовірне зростання рівня ІЛ-6, ІЛ-18 та ІЛ-10, однак у меншій мірі. При ХРТБ легень на тлі тиреоїдного дисбалансу визначається зростання рівня ІЛ-6, практично відсутньою є достовірна реакція ІЛ-18 на тлі підвищеної активності ІЛ-10.

Уперше визначена роль проліферативної та апоптичної активності епітеліоцитів слизової оболонки бронхів при чутливому та хіморезистентному ТБ легень залежно від показників тиреоїдного гомеостазу.

Удосконалено методи діагностики та оптимізовано диференційоване патогенетичне лікування. Обґрунтовано доцільність застосування у схемі комплексної хіміотерапії хворих на туберкульоз легень препарату біс-(гама-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієвої солі за запропонованою схемою, що призводить до підвищення ефективності лікування за загальноприйнятими критеріями оцінки ефективності.

Практичне значення отриманих результатів.

Проведено аналіз клінічно-патогенетичних особливостей перебігу, імунологічної, цитокинової і апоптичної регуляції та оцінку показників ендогенної інтоксикації при туберкульозі легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до антимікобактеріальних препаратів на тлі виявлених порушень тиреоїдного гомеостазу залежно від глюкокортикоїдної функції з урахуванням віку, статі, клінічної форми туберкульозу, що дозволило визначити особливості клінічного перебігу туберкульозу у даних групах пацієнтів та удосконалити програму патогенетичного лікування з призначенням до комплексної терапії препарату біс-(гама-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієва сіль (глутоксим).

Запропонована корекція патогенетичного лікування з призначенням біс-(гама-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієвої солі дозволила підвищити ефективність лікування на 10,8 % при ВДТБ та на 12,1 % при ХРТБ за термінами припинення бактеріовиділення. Розроблено та впроваджено в практику спосіб лікування мультирезистентного туберкульозу легень (Патент України на корисну модель №u201213806; опубліковано 27.05. 2013).

Впровадження у практику. Результати наукової роботи впроваджені в практичну роботу обласних протитуберкульозних диспансерів п'яти областей України (Запорізької (КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер»), Івано-Франківської («Обласний фтизіопульмонологічний центр», м. Івано Франківськ, ТМО «Косівський фтизіопульмонологічний диспансер»; Коломийська ЦРЛ, фтизіатричний кабінет), Тернопільської (Тернопільський обласний комунальний протитуберкульозний диспансер), Харківської (комунальний заклад охорони здоров'я «Обласний протитуберкульозний диспансер №1»), Чернівецької (КМУ «Обласний клінічний протитуберкульозний диспансер» I та II фтизіатричне відділення; ДКМУ «Міський протитуберкульозний диспансер» відділення хіміорезистентного туберкульозу) та ПМСУ «Інститут Фтизіопульмонології «Кирилл Драганюк», відділ хіміорезистентного туберкульозу (м. Кишинів, республіка Молдова) та навчально-педагогічний процес ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет».

Видано інформаційний лист «Спосіб лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з невідомою чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів» (Київ, 2012).

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно опрацьовані дані літературних джерел за темою роботи, спільно з науковим керівником вибрана тема наукової роботи, визначено мету, завдання, обсяг та методи дослідження. Здобувач самостійно провела набір, обстеження, формування груп хворих; клінічні, цитохімічні, імуноферментні та інші дослідження; призначала та контролювала ефективність запропонованих схем лікування хворих; провела обробку отриманих результатів. Сумісно з науковим керівником сформульовано висновки, практичні рекомендації.

Апробація результатів роботи. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на II Міжнародному конгресі з інфузійної терапії (м. Львів, 2012 р.), II науковому симпозіумі «Імунопатологія при респіраторних захворюваннях» (м. Тернопіль, 2011 р.), науково-практичній конференції «Невирішені питання бронхіальної астми у дітей» (м. Чернівці, 2011 р.), 93-й, 94-й, 95-й, 96-й підсумкових науково-практичних конференціях професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (2012, 2013, 2014, 2015 рр.), науково-практичній конференції, присвяченій 55-річчю Тернопільського державного медичного університету «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 2012 р.), науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Коморбідність у клініці внутрішньої медицини: фактори ризику, механізм розвитку та взаємообтяження, особливості фармакотерапії» (м. Чернівці, 2013 р.) та «Актуальні питання ендокринології, клінічної імунології та алергології» (м. Чернівці, 2013 р.), VII Національному Астма-конгресі України та V з'їзді фтизіатрів та пульмонологів України (м. Київ, 2013 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасний стан проблеми контролю за туберкульозом, перспективи на майбутнє» (м. Київ, 2014 р.), 15 конгресі СФУЛТ (м. Чернівці, 2014 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання коморбідності при захворюваннях органів дихання» (м. Чернівці, 2015 р.).

Публікації. За матеріалами досліджень опубліковано 25 наукових праць, із них співавтор 1 монографії, 8 статей (у тому числі 6 статей у наукових фахових виданнях рекомендованих МОН України, 1 – у міжнародному виданні, 1 – у виданні, що зареєстроване у міжнародних наукометричних системах Science Index, Google Scholar), 16 тез доповідей у матеріалах симпозіумів та науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Матеріали дисертаційного дослідження викладені на 197 сторінках друкованого тексту, містять 46 рисунків та 32 таблиці, складаються із вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, та списку використаних джерел, який нараховує 286 найменувань (218 кирилицею і 68 – латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Обстежено 140 хворих (107 чоловіків та 33 жінки) віком від 19 до 65 років, середній вік ($41,3 \pm 5,1$) років, серед них 60 хворих на ВДТБ та 60 хворих на ХРТБ, а також 20 практично здорових осіб (ПЗО). У 78 осіб переважав дисемінований ТБ, у 42 осіб інфільтративний ТБ. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: підтверджений діагноз ВДТБ та ХРТБ, наявність МБТ в харкотинні (підтверджена за мазком або (та) культурально), наявність та відсутність стійкості до антимікобактеріальних препаратів. Критеріями виключення пацієнтів із обстеженням були: вік менше 18 років, відсутність бактеріовиділення, вагітність, супутня патологія (цукровий діабет будь-якого типу, онкологічне захворювання, тяжкі конкуруючі захворювання, ВІЛ/СНІД, захворювання щитоподібної залози).

Хворих було розподілено на 4 групи: група (гр.) 1 – 18 хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) без порушення тиреоїдного гомеостазу; гр. 1А – 42 хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю до АМБП з порушенням тиреоїдного гомеостазу; гр. 2 – 19 хворих на ХРТБ без порушення тиреоїдного гомеостазу; гр. 2А – 41 хворий на ХРТБ з порушенням тиреоїдного гомеостазу.

Для оцінки ефективності запропонованої схеми удосконаленого патогенетичного лікування хворих груп 1А та 2А було розподілено на підгрупи (підгрупи 1Б – 20 хворих та 2Б – 20 хворих, лікувались за стандартною схемою; підгрупа 1В – 22 хворих лікувались за стандартною схемою із застосуванням біс-(гама-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієвої солі за схемою один раз на добу в дозі 1 мл 1 % розчину (10 мг) щодня п'ять днів, потім по 1 ін'єкції через день ще 10 раз (всього 15 ін'єкцій)) та підгрупа 2В – 21 хворий, які лікувались за стандартною схемою із застосуванням біс-(гама-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієвої солі за схемою один раз на добу в дозі 1 мл 3 % розчину (30 мг) щодня п'ять днів, потім по 1 ін'єкції через день ще 10 раз (всього 15 ін'єкцій)). Пацієнти даних груп лікувались за стандартними схемами згідно Наказу № 620 від 04.09.2014 року відповідно до категорії.

Після клінічної та лабораторної верифікації діагнозу ВДТБ та встановлення резистентності МБТ до АМБП за тестом медикаментозної чутливості, проведення стандартного клінічно-лабораторного та рентгенологічного обстеження проводилось дослідження функції ЩЗ шляхом визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у плазмі крові вільних фракцій тиреоїдних гормонів: вільного трийодтироніну (vT_3) та вільного тироксину (vT_4); рівнів інтерлейкінів шляхом визначення рівня інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), інтерлейкіну 10 (ІЛ-10), інтерлейкіну 18 (ІЛ-18) та рівня кортизолу у плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі імуноферментних реакцій "Sunrise" (Tescan, Австрія) із застосуванням автоматичного промивача ELx50 (США), термошейкера "Biosan" (Австрія).

Проводили імуноцитохімічне визначення антигенів Vcl-2, Вах та PCNA (ядерний антиген клітинної проліферації) у бронхіальній тканині хворих на чутливий та резистентний вперше діагностований туберкульоз легень за допомогою первинних моноклональних АТ до цих протеїнів та стрептавідин-біотинової системи візуалізації LSAB2 (DakoCytomation, Denmark), виконували імуноцитохімічну

методику на визначення міжнуклеосомальних розривів ДНК – TUNEL із застосуванням тест-системи TACS XL™ (R&D Systems Incorporation, USA).

Ступінь ендогенної інтоксикації оцінювали згідно розрахунку лейкоцитарних індексів інтоксикації (ЛІІ) за формулами: лейкоцитарний індекс інтоксикації модифікований за В. К. Островським (ЛІІм), індекс Кребса (ІК), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (ЛІШОЕ), ядерний індекс ендотоксикозу (ЯІЕ). Статистична обробка даних проведена за допомогою статистичної програми "STATISTICA 13" (StatSoft Inc., USA).

Результати досліджень та їх обговорення. У пацієнтів з ВДТБ легень незалежно від клінічної форми захворювання, віку та статі мають місце зміни тиреоїдного гомеостазу, що носять різноспрямований характер і свідчать про наявність тиреоїдного дисбалансу, який встановлено у 70,0 % випадків при чутливому ТБ та у 68,3 % випадків при ХРТБ. Порухення тиреоїдного гомеостазу супроводжується достовірним зниженням рівня вТ₄ у 3,5 рази при чутливому ТБ та у 4,5 рази при ХРТБ ($p<0,05$) і, відповідно, підвищенням рівня вТ₃ – у 2,5 рази та у 3,4 рази та достовірним зростанням периферійної конверсії йодотиронінів – у 9,1 рази при ВДТБ та у 15,7 рази при ХРТБ ($p<0,05$) на тлі зниження рівня ТТГ у 15,3 рази при ВДТБ та у 15,2 рази при ХРТБ ($p<0,05$). Рівень кортизолу достовірно зростає при чутливому ТБ у 1,2 рази ($p<0,05$), а при ХРТБ достовірно від значень ПЗО не відрізняється ($p>0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Показники функціональної активності щитоподібної залози, тиреотропної функції гіпофіза, вмісту кортизолу у пацієнтів, хворих на ВДТБ та ХРТБ, (M±m)

Показники	ПЗО, (n=20)	Група 1, (n=18)	Група 1А, (n=42)	Група 2, (n=19)	Група 2А, (n=41)
ТТГ, мМО/л	2,8±0,1	0,4±0,2*#	0,2±0,1	0,5±0,4*■	0,2±0,1*
вТ ₄ , пмоль/л	21,1±0,6	9,1±1,5*#	5,9±0,7*	10,6±3,9*■	4,6±0,8*
вТ ₃ , пмоль/л	4,5±0,2	5,4±1,1*■	11,4±0,5*	4,8±0,6*■	15,5±1,8*
вТ ₃ /вТ ₄	0,2±0,2	0,6±0,1*■	1,9±0,8*#	0,5±0,2*■	3,3±1,5*
Кортизол, нмоль/л	561,7±19,5	672,0±185,0*#	659,3±134,0	582,7±76,8*■	652,7±81,5

Примітки:

1. – відмінність по відношенню до здорових осіб ($p<0,05$);
2. ■ – відмінність по відношенню 1 до 1А та 2 до 2А ($p<0,05$);
3. # – відмінність між 1 та 2 та 1А до 2А ($p<0,05$).

У хворих на ТБ легень, зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до АМБП без порушення тиреоїдного гомеостазу переважає загальний стан середньої важкості у 56,2 % та 73,2 % випадків ($p<0,05$). У хворих на ВДТБ та ХРТБ на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу переважав виражений інтоксикаційний синдром (ІС) – у 48 % та 53,7 % випадків ($p<0,05$) та бронхолегеневий синдром (БЛС) – у 53,3 % та у 67,4 % відповідно ($p<0,05$).

У пацієнтів, хворих на ТБ, молодого, середнього та зрілого віку встановлено зниження рівня ТТГ, вТ₄, зростання вТ₃, показника периферійної конверсії та рівня кортизолу. Найвище значення ТТГ (1,1±0,7) встановлено в пацієнтів молодого віку, рівня вТ₄ (11,3±4,3) та показника периферійної конверсії (0,6±0,4) – у пацієнтів зрілого віку, рівня вТ₃ (6,2±1,2) та кортизолу (764,6±61,4) – у пацієнтів середнього віку. В осіб чоловічої та жіночої статі встановлено порушення тиреоїдного

гомеостазу та гіперкортизолемію, але достовірно показники рівня ТТГ, вТ₃, вТ₄ та периферійна конверсія гендерно не відрізнялися. Гіперкортизолемія вірогідно переважала у жінок (у 1,3 рази, $p < 0,05$).

Проведений кореляційний аналіз за Спірманом між вмістом ТТГ та показниками тиреоїдного гомеостазу при ВДТБ та ХРТБ легень продемонстрував наявність найбільшої сили прямого позитивного кореляційного зв'язку між ТТГ-вТ₃ ($r=0,733$) при ХРТБ; середньої сили кореляційного зв'язку між вТ₃-вТ₄ при ВДТБ ($r=0,521$) та ХРТБ ($r=0,436$) та ТТГ-вТ₄ ($r=0,430$) при ВДТБ. Установлено прямі взаємозв'язки між показниками тиреоїдного гомеостазу та вмістом кортизолу при ТБ, а саме середньої сили кореляційний зв'язок між вТ₄-К ($r=0,444$) та вТ₃-К ($r=0,383$) при ХРТБ та слабкої сили зв'язок між вТ₄-К ($r=0,279$) при ВДТБ.

Доведеним на сьогодні є факт регуляції тиреоїдними гормонами цитокінової (ЦК) продукції. Установлено, що дисбаланс ЦК регуляції при чутливому та резистентному ТБ легень без порушення тиреоїдного гомеостазу характеризується достовірно високим зростанням рівня як прозапальних ЦК (відповідно ІЛ-6 – у 9,9 та 7,2 рази, ІЛ-18 – у 2,7 та 2,3 рази; ($p < 0,05$)), так і протизапального ІЛ-10 (у 2,7 та 2,3 рази; $p < 0,05$), коефіцієнт балансу зрушений у бік прозапальної активності (табл. 2).

Таблиця 2

Показники рівня інтерлейкінів у хворих на ВДТБ та ХРТБ залежно від тиреоїдної функції на фоні гіперкортизолемії, (M±m)

Показник, у.о.	Норма	Група 1, (n=18)	Група 1А, (n=42)	Група 2, (n=19)	Група 2А, (n=41)
ІЛ-6 (пг/мл)	1,7±0,2	17,0±1,3*■#	9,5±2,2*#	12,3±3,2*■	6,4±2,0*
ІЛ-10 (пг/мл)	1,7±0,1	4,9±0,3*■	3,6±0,3*	4,1±0,2*	3,7±0,1*
ІЛ-18 (пг/мл)	268,3±101,7	724,9±54,6*■#	315,5±38,1*#	251,4± 47,1	250,5±78,1

Примітки:

1. – відмінність по відношенню до здорових осіб ($p < 0,05$);
2. ■ – відмінність між групами 1 і 1А та групами 2 і 2А ($p < 0,05$);
3. # – відмінність між групами 1 і 2 та 1А і 2А ($p < 0,05$).

При ТБ зі збереженою чутливістю до АМБП з порушенням тиреоїдного гомеостазу на тлі гіперкортизолемії визначається достовірно зростання рівня, однак у меншій мірі, як прозапальних ІЛ-6 та ІЛ-18 (у 5,5 рази та у 1,2 рази, $p < 0,05$), так і протизапального ІЛ-10 (у 2,0 рази, $p < 0,05$). Така ж тенденція зберігається і при ХРТБ на тлі тиреоїдного дисбалансу (табл. 2). Так, визначається зростання рівня прозапального ІЛ-6 (у 3,7 рази, $p < 0,05$), однак практично відсутньою є достовірна реакція ІЛ-18; на тлі вірогідно підвищеної активності ІЛ-10 (у 2,0 рази, $p < 0,05$). Усі досліджувані показники цитокінової регуляції є нижчими ніж у досліджуваних групах хворих на ТБ зі збереженою тиреоїдною активністю.

Показники ендогенної інтоксикації (ЕІ), засвідчили, що у пацієнтів з ВДТБ та ХРТБ на тлі нормальної функціональної активності ЩЗ та з порушенням тиреоїдного гомеостазу спостерігається зростання показників ЛШМ, ІК, ІЗЛ. Достовірно зростання Л/ШОЕ у групах 1, 1А, 2, 2А підтверджує наявність ІС у даної когорти пацієнтів. ЯІЕ у гр. 1 також вірогідно перевищує такий у гр. 1А та вказує на наявність середнього ступеня ЕІ.

При ВДТБ з нормальною секрецією ЩЗ відсоток РСНА-позитивних ядер у в'їчастому епітелії бронхів достовірно перевищує такий у пацієнтів із ХРТБ (на

19,4%; $p < 0,05$). При ВДТБ з порушенням тиреоїдного гомеостазу показник проліферативної активності перевищує такий при ХРТБ на 20,6 % ($p < 0,05$). З достовірною частотою зустрічалися TUNEL-позитивні ядра вільчастого епітелію бронхів у групах пацієнтів із ВДТБ та ХРТБ незалежно від їх тиреоїдного гомеостазу. У пацієнтів із ХРТБ зі збереженою тиреоїдною функцією рівень проапоптичного протеїну Вах у вільчастому епітелії бронхів достовірно перевищував такий при ВДТБ (на 29,3 % при $p < 0,05$), а при порушенні тиреоїдного гомеостазу він достовірно перевищував такий при чутливому ТБ на 16,5 % ($p < 0,05$). Рівень проапоптичного протеїну Вах епітелію бронхів у місцях плоскоклітинної метаплазії при ХРТБ, незалежно від стану тиреоїдного гомеостазу, достовірно перевищував такий при ВДТБ на 21,2 % та 14,6 % ($p < 0,05$). Показник протиапоптичного протеїну VcI-2 у вільчастому епітелії бронхів хворих при ВДТБ та ХРТБ достовірно між собою не відрізнявся ($p > 0,05$), а у місцях плоскоклітинної метаплазії при ХРТБ достовірно перевищував цей показник при ВДТБ на 15,3 %, ($p < 0,05$).

В якості патогенетичного лікування призначався імуномодулятор біс-(гама-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієва сіль за вище наведеною схемою. У підгрупах 1В та 2В зростання вмісту ТТГ, вТ₄, зниження вмісту вТ₃ та кортизолу ($p < 0,05$) відбувалось інтенсивніше у порівнянні з підгрупами 1Б та 2Б (табл. 3). Рівень ТТГ у підгрупах 1В та 2В зростав відносно такого до лікування, відповідно у 2,2 та 1,8 рази ($p < 0,05$). Показник вТ₄ у підгрупі (підгр.) 1В зростав у 1,2 рази ($p < 0,05$), а у підгр. 2В достовірної динаміки за даним показником не встановлено. Показник вТ₃ у динаміці лікування у підгрупах 1В та 2В достовірно знижувався у 1,3 та 1,6 рази ($p < 0,05$). Рівень кортизолу у динаміці лікування достовірно знижувався у підгрупах 1В та 2В (у 1,1 та 1,0 рази, $p < 0,05$).

Таблиця 3

Показники рівня тиреоїдних гормонів та кортизолу у хворих на ВДТБ та ХРТБ з порушенням тиреоїдного гомеостазу в динаміці диференційованого лікування, (M±m)

Показники	ПЗО, n=20	ВДТБ			ХРТБ		
		Група 1А, (n=42)	Підгрупа 1Б, (n=20)	Підгрупа 1В, (n=22)	Група 2А, (n=41)	Підгрупа 2Б, (n=20)	Підгрупа 2В, (n=21)
ТТГ, мМО/л	2,8±0,1	0,2±0,1*	0,3±0,1 [■]	0,4±0,3 [■]	0,2±0,1	0,2±0,1 [■]	0,3±0,1 [■]
вТ ₄ пмоль/л	21,1±0,6	5,9±0,7*	6,0±0,6*	7,1±0,4 ^{■#}	4,6±0,8*	4,8±0,8*	5,1±0,9*
вТ ₃ пмоль/л	4,5±0,2	11,4±0,4*	9,3±0,3 [■]	8,5±0,8 ^{■#}	15,5±1,8*	11,8±0,9 [■]	9,5±0,4 ^{■#}
Кортизол, нмоль/л	561,7±19,5	659,3±134,0*	623,4±127,0 [■]	605,0±121,0 [■]	652,7±81,5*	647,8±64,7*	638,6±76,8 [■]

Примітки:

1. – відмінність по відношенню до здорових осіб ($p < 0,05$);
2. ■ – відмінність по відношенню підгруп 1Б, 1В до групи 1А та підгруп 2Б, 2В до групи 2А ($p < 0,05$);
3. # – відмінність між підгрупами 1Б і 1В та підгрупами 2Б і 2В ($p < 0,05$).

Запропонована схема лікування супроводжувалася тенденцією до нормалізації показників рівня тиреоїдних гормонів як у хворих на ВДТБ легень зі збереженою чутливістю, так і з наявністю резистентності до АМБП з порушенням тиреоїдного гомеостазу. Зникнення проявів тиреоїдної дисфункції свідчить на користь сприятливого прогнозу перебігу ТБ.

Проаналізувавши показники лейкоцитарної формули у пацієнтів із ВДТБ та ХРТБ на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу у динаміці диференційованого патогенетичного лікування із застосуванням біс-(γ -L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієвої солі, встановлено достовірні зміни імунологічної реактивності у підгрупах 1В та 2В ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами підгруп 1Б та 2Б, котрі отримували лише стандартну антимікобактеріальну терапію. При дослідженні показників ЕІ у динаміці лікування встановлено достовірне зниження ($p < 0,05$) ЛІМ., ІК, ІЗЛ, ЯІЕ у підгрупах 1В та 2В порівняно з підгрупами 1Б та 2Б, пацієнти яких отримували лише АМБП.

Аналізуючи показники рівня ЦК у крові у динаміці оптимізованого лікування (табл. 4), встановлено достовірне зниження рівня ІЛ-6, ІЛ-10 ($p < 0,05$). У підгрупах 2Б та 2В достовірної різниці за показником ІЛ-18 не встановлено ($p > 0,05$).

Таблиця 4

Показники деяких інтерлейкінів у пацієнтів з ВДТБ та ХРТБ з тиреоїдною дисфункцією у динаміці диференційованого лікування, ($M \pm m$)

Показники	ІЗО, (n=20)	ВДТБ			ХРТБ		
		Група 1А, (n=42)	Підгрупа 1Б, (n=20)	Підгрупа 1В, (n=22)	Група 2А, (n=41)	Підгрупа 2Б, (n=20)	Підгрупа 2В, (n=21)
ІЛ-6 (пг/мл)	1,7 \pm 0,2	9,0 \pm 2,7*	5,6 \pm 0,8*■	4,0 \pm 0,7*■#	8,2 \pm 1,4*	7,0 \pm 0,1*■	5,7 \pm 2,5*■#
ІЛ-10 (пг/мл)	1,7 \pm 0,1	3,8 \pm 0,5*	3,7 \pm 0,6*	3,3 \pm 0,1*	4,1 \pm 0,1*	3,6 \pm 0,8*	3,0 \pm 0,7*■
ІЛ-18 (пг/мл)	268,3 \pm 101,7	326,2 \pm 38,1*	319,1 \pm 29,3	299,7 \pm 44,7	239,9 \pm 67,1	228,3 \pm 56,2	204,5 \pm 57,3

Примітки:

1. – відмінність по відношенню до здорових осіб ($p < 0,05$);
2. ■ – відмінність по відношенню підгруп 1Б, 1В до групи 1А та підгруп 2Б, 2В до групи 2А ($p < 0,05$);
3. # – відмінність між підгрупами 1Б і 1В та підгрупами 2Б і 2В ($p < 0,05$).

Щодо показників клітинного імунітету (табл. 5), слід зауважити, що у пацієнтів із чутливим та резистентним ТБ легень на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу проаналізовані показники нормалізувались ефективніше у підгрупах 1В та 2В, які отримували біс-(γ -L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієву сіль.

Таблиця 5

Характеристика окремих показників клітинного імунітету у хворих на ВДТБ та ХРТБ з порушенням тиреоїдного гомеостазу у динаміці лікування, ($M \pm m$)

Показники	ІЗО, (n=20)	ВДТБ			ХРТБ		
		Група 1А, (n=42)	Підгрупа 1Б, (n=20)	Підгрупа 1В, (n=22)	Група 2А, (n=41)	Підгрупа 2Б, (n=20)	Підгрупа 2В, (n=21)
РБТЛ з ФГА, %	79,9 \pm 1,1	53,7 \pm 2,0*	56,8 \pm 2,0*	63,8 \pm 1,4*■#	51,4 \pm 1,9*	57,8 \pm 1,6*	59,7 \pm 1,8*■
Лімфоцити Т, %	54,2 \pm 0,7	34,0 \pm 1,8*	39,6 \pm 1,6*#	47,8 \pm 1,3*■#	32,5 \pm 1,0*	34,8 \pm 0,9*	43,7 \pm 0,8*■
Лімфоцити Т-х, %	41,3 \pm 0,8	23,8 \pm 1,3*	29,6 \pm 1,4*#	36,2 \pm 1,2*■#	21,2 \pm 0,9*	25,5 \pm 0,8*	31,6 \pm 0,7*■
Лімфоцити Т-с, %	19,6 \pm 0,7	14,3 \pm 1,0*	16,0 \pm 1,0*#	19,4 \pm 0,7*#	12,2 \pm 0,7*	13,4 \pm 0,7*	15,7 \pm 0,8*■
Лімфоцити В, %	22,1 \pm 0,7	25,3 \pm 1,0*	24,2 \pm 1,0*#	22,7 \pm 0,8*#	28,9 \pm 0,8*	27,8 \pm 0,9*	25,7 \pm 0,8*■

Примітки:

1. – відмінність по відношенню до здорових осіб ($p < 0,05$);
2. ■ – відмінність по відношенню підгруп 1Б, 1В до групи 1А та підгруп 2Б, 2В до групи 2А ($p < 0,05$);
3. # – відмінність між підгрупами 1Б і 1В та підгрупами 2Б і 2В ($p < 0,05$).

Оцінка ефективності лікування хворих на ТБ проводилася за такими критеріями: клінічна динаміка, частота припинення бактеріовиділення та регресія рентгенологічних змін. Як наслідок призначення удосконаленого патогенетичного лікування у пацієнтів підгр. 1В припинення бактеріовиділення відбулось у 94,7 % випадків (середній термін 2,5 \pm 0,3 міс.) проти 83,9 % (середній термін 3,0 \pm 0,7 міс.) у

підгр. 1Б. За результатами рентгенологічного дослідження зникнення деструктивних змін констатовано у 88,5 % випадків, із них у перші 2 місяці у 45,6 % випадків при ВДТБ. У кінці основного курсу хіміотерапії у пацієнтів підгр. 1В констатовано достовірне зникнення ІС та БЛС у 97,8 % та 95,3 % випадків.

У пацієнтів із ХРТБ на 4-й місяць лікування зникнення деструктивних змін у легенях визначалось у 37,9 % хворих підгр. 2Б та 51,6 % хворих підгр. 2В. У кінці інтенсивної фази (ІФ) лікування зникнення деструктивних змін визначалось у 79,4 % у підгр. 2В та у 64,7 % у підгр. 2Б. Припинення бактеріовиділення у кінці ІФ лікування констатовано у 55,6 % (середній термін $3,1 \pm 0,2$ міс.) у підгр. 2В та у 43,5 % (середній термін $6,1 \pm 1,1$ міс.) у підгр. 2Б.

Отримані результати дозволяють рекомендувати запропоновану схему для широкого використання у фтизіатричній практиці.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове вирішення актуального завдання сучасної фтизіатрії – удосконалення патогенетичного лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до антимікобактеріальних препаратів з урахуванням функціональної активності щитоподібної залози, рівня кортизолу, імуно-цитокіно-апоптичної регуляції із застосуванням імуномодулятора біс-(гама-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієвої солі.

1. Компенсаторною реакцією підтримання тиреоїдного гомеостазу при туберкульозі легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до антимікобактеріальних препаратів є зсув гормоногенезу в бік трийодтироніну за рахунок зростання периферійної конверсії (у 2,8 рази при чутливому туберкульозі та у 2,4 рази при хіміорезистентному, $p < 0,05$). Незалежно від клінічної форми туберкульозу у пацієнтів визначається достовірне зниження рівня тиреотропного гормону, вільного тироксину, зростання вмісту вільного трийодтироніну, що супроводжується зростанням показника периферійної конверсії (у 3,1 рази при інфільтративному туберкульозі та у 2,6 рази при дисемінованому туберкульозі легень у хворих зі збереженою чутливістю; у 3,4 рази при інфільтративному і у 2,8 рази при дисемінованому туберкульозі легень з наявністю резистентності ($p < 0,05$)) на тлі гіперкортизолемії.

2. Динаміка змін гіпофізарно-тиреоїдної системи при туберкульозі залежить від віку хворих: у пацієнтів молодого, середнього та зрілого віку встановлено зниження рівня тиреотропного гормону та тироксину на тлі зростання трийодтироніну та показника периферійної конверсії, що супроводжується достовірно високим вмістом кортизолу і максимально виражене у зрілому та середньому віці. Гендерних особливостей тиреоїдного гомеостазу при туберкульозі легень не встановлено. Гіперкортизолемія достовірно переважає у жінок (у 1,3 рази, $p < 0,05$).

3. Особливостями клінічного перебігу туберкульозу легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу є достовірне переважання важкого загального стану (у 41,4 % при чутливому та у 52,3 % при хіміорезистентному туберкульозі легень), інтоксикаційного (у 48 %

при чутливому ТБ та у 53,7 % при ХРТБ легень) та бронхолегеневого синдромів (у 53,3 % випадків при чутливому та у 67,4 % при ХРТБ).

4. Дисбаланс цитокинової регуляції при чутливому та резистентному туберкульозі легень без порушення тиреоїдного гомеостазу характеризується достовірно високим зростанням рівня як прозапальних (ІЛ-6 – у 9,9 та 7,2 рази, ІЛ-18 – у 2,7 та 2,3 рази, $p < 0,05$), так і протизапального цитокіну ІЛ-10 (у 2,7 та 2,3 рази, $p < 0,05$), коефіцієнт балансу зрушений у бік прозапальної активності. При чутливому туберкульозі легень з порушенням тиреоїдного гомеостазу на тлі гіперкортизолемії визначається достовірно зростання рівня, однак, у меншій мірі, як прозапальних ІЛ-6 та ІЛ-18, так і протизапального ІЛ-10. При хіміорезистентному туберкульозі легень на тлі тиреоїдного дисбалансу визначається зростання рівня прозапального ІЛ-6 (у 3,7 рази, ($p < 0,05$)), відсутньою є достовірна реакція ІЛ-18 на тлі достовірно підвищеної активності ІЛ-10. Усі показники цитокинової регуляції є нижчими відносно таких у хворих на туберкульоз зі збереженою тиреоїдною активністю.

5. При вперше діагностованому туберкульозі легень зі збереженою чутливістю до антимікобактеріальних препаратів та хіміорезистентному туберкульозі легень на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу та гіперкортизолемії відмирання епітеліоцитів бронхів відбувається за рахунок апоптозу (TUNEL-позитивні ядра), що супроводжується достовірним зростанням їх проліферативної активності (PCNA-позитивні ядра), збільшенням проапоптичного протеїну Вах на тлі дефіциту протиапоптичного протеїну ВcI-2. Найбільш інтенсивно апоптоз відбувається у пацієнтів із нормальною функціональною активністю щитоподібної залози.

6. Застосування імуномодулятора біс-(гама-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієвої солі у комплексному лікуванні сприяє зменшенню вмісту кортизолу та відновленню тиреоїдного гомеостазу (достовірно зростає рівень тиреотропного гормону та вільного тироксину, знижується рівень вільного трийодтироніну та показник периферійної конверсії), зниженню інтенсивності цитокинового запалення (знижується рівень ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18); відбувається нормалізація показників лейкоформули та ендогенної інтоксикації.

7. Удосконалене лікування супроводжується припиненням бактеріовиділення на кінець інтенсивної фази у 94,7 % при чутливому (середній час конверсії $2,5 \pm 0,2$ міс) та у 55,6 % при резистентному туберкульозі (середній час конверсії $5,3 \pm 0,8$ міс); зменшенням деструктивних змін у 88,5 % при чутливій та у 79,4 % при резистентній формі туберкульозу на тлі позитивної клінічної динаміки за рахунок зникнення проявів бронхолегеневого та інтоксикаційного синдромів (у середньому у 93-97 % в обох випадках).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Виявлене у 69 % випадків порушення тиреоїдного гомеостазу при вперше діагностованому туберкульозі легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до антимікобактеріальних препаратів, з формуванням еутиреоїдного синдрому низького рівня вільного тироксину є показником для рекомендації скринінгу тиреоїдного гомеостазу з метою її корекції і підвищення ефективності протитуберкульозної хіміотерапії. Мінімальний об'єм скринінгу у хворих на

активний туберкульоз легень повинен включати визначення тиреоїдного гормону, вільних форм тироксину та трийодтироніну.

2. Визначення у плазмі крові рівня кортизолу достовірно відображає ступінь адаптивної активності кіркової речовини наднирникових залоз у відповідь на формування специфічного туберкульозного запалення та порушення функціональної тиреоїдної активності і може бути використано як один із ранніх доказів ефективності лікування.

3. З метою оцінки активності специфічного процесу ефективного підбору імуномодулюючої терапії патогенетичного спрямування у хворих на туберкульоз легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до антимікобактеріальних препаратів рекомендовано проводити комплексний аналіз показників гемограми крові та ендогенної інтоксикації (ЛШм, ІК, ІЗЛ, Л/ШОЕ, ЯІЕ), рівнів про- та протизапальних інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18).

4. Рекомендовано додавати біс-(гама-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієву сіль до схеми основного лікування пацієнтів з туберкульозом легень із наявністю порушень тиреоїдного гомеостазу при збереженій чутливості один раз на добу в дозі 1 мл 1 % розчину (10 мг) щодня п'ять днів, потім по 1 ін'єкції через день ще 10 раз (всього 15 ін'єкцій), а при наявності резистентності до антимікобактеріальних препаратів один раз на добу в дозі 1 мл 3 % розчину (30 мг) щодня п'ять днів, потім по 1 ін'єкції через день ще 10 раз (всього 15 ін'єкцій).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Тодоріко, Л. Д. Хіміорезистентний туберкульоз легень: особливості імунопатогенезу та тиреоїдної активності, оптимізація програми лікування: монографія / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук, А. О. Герман; за ред. проф. Л. Д. Тодоріко. – Чернівці: БДМУ, 2014. – 280 с. *Дисертант: збір матеріалу, обробка даних, написання розділів монографії, розділ 7 «Адаптаційно-регуляторні зміни імуно-ендокринної системи при туберкульозі легень», розділ 14 «Шляхи фармакологічної корекції окремих ланок гормональних та метаболічних змін при хіміорезистентному туберкульозі легень залежно від клінічно-патогенетичного варіанту перебігу захворювання».*

2. Тодоріко, Л. Д. Тиреоїдна та глюкокортикоїдна функції у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / Л. Д. Тодоріко, А. О. Герман, В. І. Сливка, В. О. Степаненко // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 4 (74). – С. 78–80. *Дисертант: обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі: «Google Scholar».*

3. Герман, А. О. Функціональна активність щитоподібної залози, тиреотропна функція гіпофіза та рівень кортизолу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від клінічної форми / А. О. Герман // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Том 17, № 3 (67). – С. 6–8. *Дисертант: обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах «Google Scholar», «Ulrichsweb™ Global Serials Directory».*

4. Герман, А. О. Характеристика ендокринних зсувів у гіпофізарно-тиреоїдній системі та рівень кортизолу у хворих на туберкульоз легень залежно від

варіанту чутливості до хіміопрепаратів / А. О. Герман // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Том XII, № 3 (45). – С. 55–57. *Дисертант: обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, написання статті.*

5. Герман, А. О. Інтерлейкін-6 при вперше діагностованому туберкульозі легень з різною чутливістю до хіміопрепаратів залежно від показників тиреоїдного гомеостазу / А. О. Герман // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Том 18, № 4 (72). – С. 12–14. *Дисертант: обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах «Google Scholar», «Ulrichsweb™ Global Serials Directory».*

6. Тодоріко, Л. Д., Клінічні особливості перебігу вперше діагностованого туберкульозу легень залежно від варіанту функціональної активності щитоподібної залози / Л. Д. Тодоріко, А. О. Герман // Актуальная инфектология. – 2015. – № 2 (7). – С. 51–55. *Дисертант: обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах РИНЦ, «Science Index».*

7. Тодоріко, Л. Д. Показники цитокинової регуляції при вперше діагностованому туберкульозі легень з різною чутливістю до хіміопрепаратів залежно від функціональної активності щитоподібної залози та вмісту кортизолу / Л. Д. Тодоріко, А. О. Герман // Український терапевтичний журнал. – 2015. – № 3. – С. 51–56. *Дисертант: обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах «Science Index», «Google Scholar».*

8. Тодоріко, Л. Д. Особливості перебігу інтоксикаційного синдрому при застосуванні глутоксиму у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень на тлі тиреоїдної дисфункції / Л. Д. Тодоріко, А. О. Герман // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Том 19, № 3 (75). – С. 186–188. *Дисертант: обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах «Google Scholar», «Ulrichsweb™ Global Serials Directory».*

9. Герман, А. А. Показатели цитокиновой активности при впервые диагностированном туберкулезе легких с различной чувствительностью к химиопрепаратам в зависимости от показателей тиреоидного гомеостаза и содержания кортизола / А. А. Герман // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1 (49). – С. 79–83. *Дисертант: обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, написання статті. Міжнародний журнал.*

10. Тодоріко, Л. Д. Апоптична активність у хворих на вперше діагностований туберкульоз з обмеженим деструктивним процесом в легенях / Л. Д. Тодоріко, А. О. Герман, В. І. Сливка, В. О. Степаненко // Матеріали II наукового симпозіуму «Імунопатологія при респіраторних захворюваннях». – Тернопіль, 2011. – С. 39–40.

11. Тодоріко, Л. Д. Місце апоптозу у формуванні загального синдрому дезадаптації при захворюваннях легень специфічного генезу / Л. Д. Тодоріко, А. О. Герман, В. І. Сливка // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання пульмонології: обмін досвідом та перспективи розвитку». – Чернівці, 2011. – С. 40–41.

12. Герман, А. А. Гормональная регуляция при туберкулезе легких / Герман А. А. // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы

диагностики, лечения и профилактики туберкулеза в свете стратегии «Stop TB». – Гродно, 2011. – С. 36.

13. Герман, А. О. Удосконалення патогенетичного лікування мультирезистентного туберкульозу / А. О. Герман, Л. Д. Тодоріко, А. В. Бойко // Збірник робіт науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів». – Тернопіль, 2012. – С. 48–49.

14. Herman, A. O. Functional activity of the thyroid gland in patients with pulmonary tuberculosis / A. O. Herman, L. D. Todoriko // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы туберкулеза и оздоровительного питания (кумысотерапия)». – Тверь, 2012. – С. 5–6.

15. Герман, А. А. Гормональная функция щитовидной железы и уровень кортизола в больных туберкулезом / А. А. Герман // Материалы конференции I съезда терапевтов Забайкальского края, Чита, 2013. – № 3. – С. 18–21.

16. Герман, А. А. Тиреоидная функция у больных туберкулезом легких с различной чувствительностью к химиопрепаратам / А. А. Герман, Л. Д. Тодоріко, А. В. Бойко // Материалы II межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию Тверского областного противотуберкулезного диспансера «Актуальные проблемы туберкулеза». – Тверь, 2013. – С. 42–47.

17. Герман, А. А. Состояние гормональной функции щитовидной железы у больных туберкулезом легких / А. А. Герман // Материалы 77-й итоговой студенческой научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения профессора П.Г. Макарова и 90-летию со дня рождения доцента Б.М. Зельмановича. – Красноярск, 2013. – С. 221–222.

18. Герман, А. О. Рівень тироксину у хворих на туберкульоз легень / А. О. Герман // Збірник робіт науково-практичної конференції з міжнародною участю «Медико-соціальні аспекти туберкульозу в Україні». – Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ – інфекція. – 2013. – № 1 (Додаток). – С. 14.

19. Герман, А. О. Рівень кортизолу у хворих на туберкульоз легень / А. О. Герман // Збірник робіт науково-практичної конференції з міжнародною участю «Медико-соціальні аспекти туберкульозу в Україні». – Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ – інфекція. – 2013. – № 1 (Додаток). – С. 14–15.

20. Герман, А. О. Гормональна функція щитоподібної залози залежно від клінічної форми туберкульозу легень / А. О. Герман, Л. Д. Тодоріко // Матеріали конференції «Актуальні питання клінічної ендокринології, імунології та алергології». – «Міжнародний ендокринологічний журнал». – 2013. – № 6 (54) – С. 94–97.

21. Герман, А. О. Удосконалення лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / А. О. Герман, Л. Д. Тодоріко // Матеріали науково-практичної конференції «Коморбідність у клініці внутрішньої медицини: фактори ризику, механізм розвитку та взаємообтяження, особливості фармакотерапії». – Чернівці, 2013. – С. 16–17.

22. Герман, А. О. Цитокінова регуляція при вперше діагностованому туберкульозі легень залежно від функціональної активності щитоподібної залози та вмісту кортизолу / А. О. Герман // 15 конгрес СФУЛТ. – Чернівці, 2014. – С. 15.

23. Герман, А. А. Уровень кортизола, как показатель адаптации организма к стрессовым факторам / А. А. Герман // Материалы III межрегиональной научно-

практической и учебно-методической конференции с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза». – Тверь, 2014. – С. 43–44.

24. Герман, А. А. Уровень интерлейкина 10 у пациентов с впервые диагностированным туберкулезом легких / А. А. Герман // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицинской реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины». – «Проблемы биологии и медицины». – 2014. – № 4 (80). – С. 58–59.

25. Герман, А. А. Особенности течения интоксикационного синдрома при туберкулезе легких в зависимости от варианта функциональной активности щитовидной железы / А. А. Герман // Материалы 69 научной конференции студентов-медиков с международным участием «Вопросы современной медицинской науки». – Самарканд, 2015. – Т. II. – С. 25–26.

АНОТАЦІЯ

Чоботар А. О. Патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування вперше діагностованого туберкульозу легень залежно від тиреоїдного, глюкокортикоїдного гомеостазу та цитокіно-апоптичної регуляції. – 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 проблемі підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований чутливий та резистентний туберкульоз легень за умов порушення тиреоїдного гомеостазу на основі аналізу динаміки функціонального стану щитоподібної залози, ендогенної інтоксикації, клітинного та гуморального імунітету, ступеня вираженості про- (ІЛ-6, ІЛ-18) та протизапальних (ІЛ-10) інтерлейкінів з визначенням факторів проліферативно-апоптичної активності ризику прогресування та формування варіантів перебігу туберкульозної інфекції. Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб лікування хворих на чутливий та резистентний туберкульоз шляхом застосування на фоні традиційної терапії препарату з імуномодулюючою дією (біс-(гама-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієва сіль), що дозволяє підвищити ефективність лікування у хворих з порушенням тиреоїдного гомеостазу на вперше діагностований туберкульоз зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності за показниками оцінки ефективності лікування (терміни і частота припинення бактеріовиділення; позитивна рентгенологічна та клінічна динаміка), сприяє нормалізації показників тиреоїдного гомеостазу, ендогенної інтоксикації, рівнів про- та протизапальних інтерлейкінів.

Ключові слова: вперше діагностований туберкульоз легень, резистентність, тиреоїдний гомеостаз, апоптоз, цитокіни.

ANNOTATION

Chobotar A. O. Pathogenetic substantiation of differentiated treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis based on thyroid, glucocorticoid homeostasis and cytokine-apoptotic regulation. – Manuscript.

Thesis for scholarly degree of Candidate of Medical Sciences. Speciality 14.01.26 – Phthisiology. – State organization “National Institute of Phthisiology and Pulmonology named by F.G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine”, Kyiv, 2016.

The thesis is devoted to the problem of effectiveness increase in treatment of patients with firstly diagnosed sensitive and resistant tuberculosis in the conditions of thyroid homeostasis by analyzing the dynamics of thyroid function, endogenous intoxication, cellular and humoral immunity, severity of pro- (IL-6, IL-18) and anti-inflammatory (IL-10) interleukins with determining factors of proliferative-apoptotic activity of risk of progression and formation of the course options of tuberculosis infection. A new method of treatment of sensitive and resistant tuberculosis by means of applying medicine with immunomodulatory effects bis (gamma-L-glutamyl)-Lcysteinyl-bis-glycine disodium salt) on the background of traditional therapy is developed and put into practice. This method can increase the effectiveness of treatment of patients with impaired thyroid homeostasis along with firstly diagnosed tuberculosis with preserved sensitivity and the presence of resistance in terms of evaluating the effectiveness of treatment (the timing and frequency of bacterial suspension, positive clinical and radiographic dynamics), promotes normalization of indicators of thyroid homeostasis, endogenous intoxication, levels of pro- and anti-inflammatory interleukins.

Key words: first diagnosed pulmonary tuberculosis, resistance, thyroid homeostasis, apoptosis, cytokines.

АННОТАЦИЯ

Чоботар А. А. Патогенетическое обоснование дифференцированного лечения впервые диагностированного туберкулеза легких в зависимости от тиреоидного, глюкокортикоидного гомеостаза и цитокино-апоптической регуляции. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2016.

Диссертация посвящена проблеме повышения эффективности лечения больных с впервые диагностированным чувствительным и резистентным туберкулезом легких при нарушении тиреоидного гомеостаза на основе анализа показателей функционального состояния щитовидной железы, эндогенной интоксикации, показателей клеточного и гуморального иммунитета, про- и противовоспалительных интерлейкинов с определением факторов пролиферативно-апоптической активности риска прогрессирования и формирования вариантов течения туберкулезной инфекции. Обследовано 120 больных (60 больных ВДТБ и 60 больных ХРТБ).

Существенными факторами прогрессирования впервые диагностированного туберкулеза легких с сохраненной чувствительностью и наличием резистентности к

противотуберкулезным препаратам являются множественные изменения тиреоидного гомеостаза, которые проявляются на уровне вертикальной регуляции (гипофиз-щитовидная железа-периферическая конверсия), цитокиновой и апоптической дисфункции, формирюющиеся на фоне достоверной гиперкортизолемии. Адаптация к состоянию иммунной дисрегуляции у больных туберкулезом на фоне нарушения тиреоидного гомеостаза не зависит от чувствительности или резистентности и сопровождается снижением показателей клеточного, повышением показателей гуморального иммунитета, дисбалансом цитокиновой и пролиферативно-апоптической активности. Разработана и внедрена в практику схема дифференцированного патогенетического лечения с применением на фоне основной противотуберкулезной терапии препарата с иммуномодулирующим действием (бис(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевой соли), что позволило повысить эффективность лечения у больных с нарушением тиреоидного гомеостаза с впервые диагностированным туберкулезом как с сохраненной чувствительностью, так и с наличием резистентности по показателям эффективности лечения: прекращение бактериовыделения в конце интенсивной фазы отмечается у 94,7 % случаев при чувствительном (среднее время конверсии $2,5 \pm 0,2$ мес.) и у 55,6 % при резистентном туберкулезе (среднее время конверсии $5,3 \pm 0,8$ мес.); исчезновение деструктивных изменений у 88,5 % при чувствительном и у 79,4 % случаев при резистентном туберкулезе на фоне положительной клинической динамики за счет уменьшения проявлений бронхолегочного и интоксикационного синдромов (в среднем у 93-97 % пациентов в обоих случаях).

Ключевые слова: впервые диагностированный туберкулез легких, резистентность, тиреоидный гомеостаз, апоптоз, цитокины.

Перелік умовних позначень

АМБП	–	антимікобактеріальні препарати
ВДТБ	–	вперше діагностований туберкульоз
БЛС	–	бронхолегеневий синдром
вТ ₃	–	вільний трийодтиронін
вТ ₄	–	вільний тироксин
ЩЗ	–	щитоподібна залоза
ЕІ	–	ендогенна інтоксикація
ІЗЛ	–	індекс зсуву лейкоцитів
ІК	–	індекс Кребса
ІІ	–	інтерлейкін
ІС	–	інтоксикаційний синдром
КРНЗ	–	кіркова речовина наднирникових залоз
ЛШм	–	лейкоцитарний індекс інтоксикації модифікований за В. К. Островським
Л/ШОЕ	–	індекс співвідношення лейкоцитів та ШОЕ
МБТ	–	мікобактерія туберкульозу
ПЗО	–	практично здорові особи
ТБ	–	туберкульоз

ТТГ	– тиреотропний гормон
ХРТБ	– хіміорезистентний туберкульоз
ЦК	– цитокін
ЯІЕ	– ядерний індекс ендотоксикозу