

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Науковий керівник
Тодоріко Лілія Дмитрівна
доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2016

З М І С Т

	Сторінки
Перелік умовних позначень.....	4
Вступ.....	6
РОЗДІЛ 1. Сучасний погляд на проблему еволюції, патогенезу та лікування хіміорезистентного туберкульозу (огляд літератури).....	14
1.1. Особливості епідеміології та клінічного перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень	14
1.2. Еволюція імунопатогенезу вперше діагностованого хіміорезистентного туберкульозу легень	21
1.3. Сучасні погляди на проблему лікування мультирезистентного туберкульозу легень	29
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	35
2.1. Клінічна характеристика хворих.....	35
2.2. Методи дослідження.....	41
2.3. Методи статистичного аналізу.....	45
2.4. Забезпечення вимог біоетики.....	45
РОЗДІЛ 3. Ретроспективний аналіз поширеності первинної і набутої стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів, групи ризику щодо розвитку мультирезистентного туберкульозу легень у Чернівецькій області.....	47
РОЗДІЛ 4. Показники ендогенної інтоксикації, цитокінової регуляції, рівень монооксиду нітрогену та апоптична активність епітеліоцитів бронхів та клітин легеневої паренхіми при вперше діагностованому хіміорезистентному туберкульозі легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій до антимікобактеріальних препаратів.....	59
4.1. Динаміка окремих показників ендогенної інтоксикації у хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз	

легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій до антимікобактеріальних препаратів	59
4.2. Особливості цитокінової регуляції та рівень монооксиду нітрогену при вперше діагностованому хіміорезистентному туберкульозі легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій до антимікобактеріальних препаратів.....	64
4.3. Апоптична активність епітеліоцитів бронхів та клітин легеневої паренхіми у хворих на вперше діагностованих туберкульоз легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій до антимікобактеріальних препаратів	74
РОЗДІЛ 5. Удосконалення та ефективність лікування мультирезистентного туберкульозу легень у вперше діагностованих хворих.....	87
5.1. Порівняльний аналіз ефективності різних режимів хіміотерапії та шляхів уведення антимікобактеріальних препаратів хворим на мультирезистентний туберкульоз легень у Чернівецькій області.....	87
5.2. Удосконалення патогенетичного лікування в інтенсивну фазу хіміотерапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.....	100
РОЗДІЛ 6. Аналіз та узагальнення отриманих результатів.....	125
Висновки.....	147
Практичні рекомендації.....	150
Додатки.....	152
Список використаних джерел.....	155

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ	–	аланін аміотрансфераза
АМБП	–	антимікобактеріальні препарати
АП	–	апоптоз
АсАТ	–	аспартатаміотрансфераза
ВІЛ	–	вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	–	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ДОТС	–	стратегія боротьби з туберкульозом, що рекомендується ВООЗ
ІЛ	–	інтерлейкіни
ІФ	–	інтенсивна фаза
ЛПП	–	лікування після перерви
МБТ	–	мікобактерія туберкульозу
МПТД	–	міський протитуберкульозний диспансер
МРТБ	–	мультирезистентний туберкульоз
НЛТБ	–	невдача лікування випадку туберкульозу
ОКХТ	–	основний курс хіміотерапії
ПТТ	–	протитуберкульозна терапія
ПФ	–	підтримуюча фаза
РРТБ	–	туберкульоз із розширеною резистентністю
РТБ	–	рецидив туберкульозу
ТБ	–	туберкульоз
ТМЧ	–	тест медикаментозної чутливості
ХРТБ	–	хіміорезистентний туберкульоз
ХТ	–	хіміотерапія
ЦІК	–	циркулюючі імунні комплекси
ЦК	–	цитокіни
Am	–	амікацин
Amx/Clv	–	амоксоцилін/клавуланова кислота

Bax	–	проапоптичний протеїн
Bcl-2	–	протиапоптичний протеїн
Cfx	–	ципрофлоксацин
Cfz	–	клофазимін
Clr	–	klarитроміцин
Cm	–	капреоміцин
Cs	–	циклосерин
E	–	етамбутол
Et	–	етіонамід
Gfx	–	гатифлоксацин
H	–	ізоніазид
Km	–	канаміцин
Lfx	–	левофлоксацин
Lzd	–	лінезолід
Mfx	–	моксифлоксацин
NO	–	монооксид нітрогену
Ofx	–	офлоксацин
P	–	критерій Стюдента
PAS	–	парааміносаліцилова кислота
Pt	–	протіонамід
Q	–	препарати групи фторхінолонів
R	–	рифампіцин
r	–	коефіцієнт кореляції Пірсона
S	–	стрептоміцин
Trz	–	теризидон
Z	–	піразинамід
95 % ДІ	–	95 % довірчий інтервал

ВСТУП

Актуальність теми. Туберкульоз (ТБ) продовжує залишатися глобальною проблемою людства. За даними ВООЗ щорічно в світі хворіє на ТБ 7-10 млн і помирає від нього близько 3 млн осіб, з них 97 % – у країнах, що розвиваються, а загальна кількість хворих сягає 50-60 млн [14, 32, 247]. На сьогодні, особливістю сучасного ТБ є зростання поширеності хіміорезистентних його форм, що призводить до зниження якості лікування і, як наслідок, збільшення показника смертності [71, 253]. Серед різновиду стійкості серйозну загрозу представляє мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), який може бути причиною розвитку ТБ із розширеною резистентністю (РРТБ).

За даними звіту ВООЗ із 27 країн з високим рівнем МРТБ 15 належать до європейського регіону, серед яких і Україна, яка посідає 9-те місце за абсолютною кількістю виявлених у світі випадків цієї форми 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 [15, 48, 157, 248]. Лікування хворих на МРТБ характеризується низькою ефективністю до 70 % [217, 247, 255], значною тривалістю й потребує застосування токсичних препаратів [63]. 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 [90, 126]. Тому пошук важливих аспектів особливостей клінічного перебігу та удосконалення лікування хворих з МРТБ залишається актуальним завданням сучасної фтизіатрії.

Існують чисельні дані про те, 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 щодо функціональної активності різних типів імунокомпетентних клітин та ступеня активації Т-хелперів, виразності типів запального процесу і його прогнозу, а також проводити моніторинг ефективності призначеної терапії [40, 57, 120, 238].

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 [6, 182, 194, 91]. 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 [35, 83, 109, 145, 147, 183].

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 введення 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 цитокінового балансу та зниження рівня вмісту монооксид нітрогену. Уперше визначено, що профіль медикаментозної резистентності МБТ залежить від рівня окремих цитокінів у плазмі крові хворих з МРТБ легень: що більш значущі зрушення цитокінового балансу, то ширший варіант резистентності. Установлено, що вміст прозапальних цитокінів (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 війчастого 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 введення 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 цитокінів (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 цитокінів 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 глутамат 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 “Институт Фтизиопульмонологии “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 глутамат» (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).

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЕВОЛЮЦІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Особливості епідеміології та клінічного перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень

Минуло вже більше 130 років від того дня, коли Роберт Кох виявив збудника туберкульозу (ТБ). З тих часів і до сьогодні, попри значні наукові досягнення, ТБ залишається однією із найсмертельніших загроз людству, проте ефективних методів діагностики та методів лікування все ще бракує [3, 24, 130, 139].

Хіміорезистентний ТБ (ХРТБ) – це форма ТБ, при якій пацієнт виділяє мікобактерії туберкульозу (МБТ), резистентні до одного або більше антимікобактеріальних препаратів (АМБП), що підтверджено лабораторним методом в тесті медикаментозної чутливості [25, 134, 189]. У хворих на ТБ легень хіміорезистентність сягає 81 % [56, 241, 253]. Серед різновиду стійкості найбільше занепокоєння викликає мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), який може бути причиною розвитку туберкульозу із розширеною резистентністю (РРТБ) [104, 109, 144, 155, 255]. За літературними даними інфекційне захворювання, спричинене стійкими штамми, має значно тяжчий перебіг, ніж зумовлене чутливими штамми; летальність становить 22 % [241]. Результати лікування таких хворих є незадовільними. При цьому значно збільшуються тривалість і вартість хіміотерапії.

За даними ВООЗ 50 % пацієнтів з МРТБ без лікування помирають протягом 5 років, 25 % – одужують, а ще в 25 % випадків процес переходить у хронічну форму, і саме такі особи є джерелом інфікування для оточення [32]. У пацієнтів із раніше неефективно лікованим і хронічно-протікаючим

деструктивним ТБ легенів загальна частота хіміорезистентності МБТ становить 60-95 %; при цьому переважає мультирезистентність (45-80 % випадків) [18, 20, 21, 159]. Серед резистентних штамів спостерігають збільшення частоти мультирезистентності до 60 % і вище [39, 62, 156, 205].

Мультирезистентність до АМБП – одна з найскладніших форм лікарської стійкості, саме тому МРТБ зумовлює найбільше занепокоєння в багатьох країнах світу [253]. Цілий ряд вітчизняних дослідників вважають [3, 38, 44, 80, 117 256], що основними причинами МРТБ є: прогалини в реалізації програми контролю за ТБ; неудоконалена етіотропна та патогенетична програми ведення хворих на МРТБ; несвоєчасне діагностування та виявлення ТБ; відсутність гарантованої якості АМБП; доступність антибіотиків широкого спектру в аптечній мережі; не проводяться наукові дослідження щодо синтезу та винайдення нових бактерицидних препаратів відносно МБТ; відсутність дотримання адекватного інфекційного контролю [89, 158, 200, 215, 234, 236, 245].

Низка авторів повідомляє про високий ступінь диференційованої залежності лікарської стійкості від соціального стану і характеру шкідливих звичок осіб, які виділяють МБТ [89, 215, 236]. Найбільш загрозливим контингентом щодо формування вторинної лікарської стійкості є хворі на ТБ без певних занять (85,1 %), а також ті, що страждають на наркоманію (100 %) та алкоголізм (75,8 %) [70]. Щодо первинної лікарської стійкості найуразливішою групою населення є безробітні і особи без певного місця проживання (52,3 %), а також пенсіонери (41,7 %) [63].

Характерною особливістю МБТ є їх надзвичайна мінливість, завдяки якій вони здатні швидко пристосовуватися до АМБП. Доведено, що резистентність пов'язана з нуклеотидними замінами (мутаціями) у генах, що кодують різні ферменти, які безпосередньо взаємодіють з лікарськими засобами [9, 47, 129]. Як результат, все частіше з'являються хворі, яким класичне лікування вже не допомагає. Ще одна з причин погіршення епідеміологічної ситуації – це зміна

біологічних властивостей бацил, невдача першого та повторного курсів хіміотерапії, перерване лікування, рецидиви ТБ, безуспішне лікування, контакт із хворим на ХРТБ, недостатня ефективність існуючих АМБП [89, 159, 161, 242, 243, 244]. У вперше діагностованих хворих із повторним, перерваним та неефективним лікуванням під час інтенсивної фази хіміотерапії (ІФХТ) успішні результати хіміотерапії стандартного режиму препаратами І-го ряду втрачаються, у середньому, у кожного п'ятого, а за відновлення бактеріовиділення існує високий ризик формування резистентного ТБ. Доведено, що навіть резистентність тільки до двох АМБП знижує ефективність лікування на 50 %, що свідчить про надзвичайну актуальність вивчення режимів хіміотерапії, які спрямовані на клінічне подолання феномену набутої лікарської стійкості та убезпечення її виникнення, особливо проявів множинного типу [37, 83, 112].

Особливу увагу привертає щорічний приріст нових випадків ТБ з первинною медикаментозною стійкістю, що є важливим фактором при лікуванні хворих [147].

Аналіз літературних джерел продемонстрував, що до країн із високою первинною резистентністю МБТ (понад 5,0 % нових випадків) відносяться Мозамбік, Іран, Аргентина, Перу, Болівія. У Китаї первинний МРТБ утримується, у середньому, в межах 5,0 %, але в деяких провінціях дещо вища [253, 254]. У країнах бідних, із низьким рівнем економічного розвитку, відсоток МРТБ не є високим, тому що розвиток первинної резистентності, у першу чергу, пов'язаний з недостатньо адекватною та тривалою хіміотерапією (ХТ), а з незастосуванням ХТ взагалі, так як це має місце в країнах Африки, Азії [203]. Відсоток МРТБ у вперше діагностованих хворих у Прибалтійських країнах також високий (Естонія – 13,0 %, Латвія – 9,0 %, Литва – 8,0 %) [202]. У розвинених країнах світу зі сприятливою епідемічною ситуацією щодо ТБ первинна резистентність серед бактеріовиділювачів не перевищує 5,0 %, а частота МРТБ у хворих на вперше діагностований ТБ легень не вище 3,0 %

[220, 227]. У більшості країн Західної Європи вона складає менше 1,0 %. У Люксембурзі та Швейцарії взагалі не виявлено первинної резистентності МБТ до АМБП. У Польській республіці первинна резистентність МБТ до АМБП складає до 6,1 %. Первинна резистентність у Данії та Фінляндії – 0,2 %, Австрії – 0,3 %, Ірландії – 0,4 %. У Франції на протязі багатьох років первинна МРТБ утримується на позначці біля 0,9 %. У Чехії лише 1,0 % випадків ТБ супроводжується мультирезистентністю [254].

Встановлено, що в Україні первинна медикаментозна резистентність МБТ до основних АМБП становить від 7 % до 20 % хворих у різних регіонах України, а вторинна сягає 75 % [12]. Первинна резистентність МБТ відрізняється в різних країнах. Так, вона складала 1-4 % у Греції, Англії, Франції, Португалії, Іспанії, або від 10 до 14 % у Естонії, Латвії, а вторинна – від 4 до 6,3 % у Греції та Франції, а в Естонії, Латвії, Росії, Іспанії – від 16 до 54,4 % [253, 254].

Аналіз літературних джерел засвідчує, що однією з негативних тенденцій розвитку ТБ в Україні, є збільшення питомої ваги тяжких форм його перебігу, зокрема гостро прогресуючих [30]. У широкому сенсі зростання захворюваності, інфікованості та смертності при ТБ пов'язане з негативними аспектами патоморфозу хвороби, до яких належать несприятливі демографічні процеси, істотне зниження ефективності медикаментозної терапії внаслідок появи мінливих та полірезистентних форм збудника, зростання частки імунодефіцитних станів у таких хворих тощо [63, 70, 89, 126].

При гостро прогресуючому ТБ з поширеними сирно-некротичними змінами, розпадом та формуванням порожнин у легені передусім розглядають діагнози казеозної пневмонії, інфільтративного або фіброзно-кавернозного ТБ. Звертає увагу й факт зростання частки інкапсульованих форм легеневого ТБ, до яких належать насамперед туберкулами. За даними морфологічного та бактеріологічного досліджень у даних хворих з туберкульозами спостерігається виразна активність ТБ процесу у понад 50 % випадків [40, 42,

88].

Що стосується морфологічних ознак прогресуючих форм легеневого ТБ, то вони тісно пов'язані з істотним індукованим і так званім спонтанним патоморфозом ТБ. «Традиційне уявлення про специфічне запалення як гранулеманозний процес наразі потребує корекції, оскільки гостре прогресування хвороби призводить до розвитку ТБ без ознак гранулематозу», – зауважують В.В. Єрохін та З.С. Земскова [88]. Саме ексудативна реакція, а не гранулематоз, є найхарактернішою патоморфологічною рисою прогресуючого ТБ. Фокуси туберкульозного запального процесу в легенях у разі його прогресування найчастіше виказують ексудативно-альтеративні реакції та можуть мати ацинозний, ацинозно-лобулярний, лобулярний, зливний лобулярний, сегментарний, частковий та тотальний ступені поширення, які відображають різні стадії еволюції казеозної пневмонії як найбільш класичної форми гостро прогресуючого ТБ легень. За такого характеру прогресування ТБ процесу тканинні ознаки специфічності стираються – проліферація епітеліоїдних клітин та гігантських клітин Пирогово-Лангханса пригнічена або взагалі її не буває.

Реалії сьогодення свідчать, що для легеневого ТБ з ознаками його прогресування фонові алергізація організму з типовим залученням у процес структур судинної системи, швидка (рання) лімфогенна генералізація патологічного процесу та висока летальність [33, 41]. Окрім того, прогресування ТБ за патоморфологічними виявами характеризується розвитком значних ділянок перифокального запального процесу, який може бути серозним, фібринозним, макрогальним, моноцитарним та навіть гнійно-некротичним без ознак специфічності. За гострого прогресування ТБ в умовах вираженого імунодефіциту неспецифічне перифокальне запалення може бути таким значним за обсягом, що стираються ознаки, характерні власне для ТБ [42, 55] як гранулематозного запалення. Тобто, розвивається фібринозна, мононуклеарна пневмонія з фібриноїдним набряком та некрозом

сполучнотканинних структур у стінках.

Отже, як свідчать цілий ряд досліджень, типові тканинні реакції, характерні для ТБ запального процесу, закономірно зумовлюються МБТ. Поява нетрадиційних (нетипових) тканинних змін з великою ймовірністю спричинена появою і персистуванням змінених штамів МБТ і відображає природний та індукований патоморфоз ТБ [88].

За результатами численних досліджень встановлено, що швидкість розвитку стійкості корелює з частотою виникнення мутацій у хромосомі МБТ, що обумовлюють стійкість до того чи іншого протитуберкульозного лікарського засобу. У кінцевому підсумку поява лікарсько-стійких штамів МБТ визначається ефективністю селекції мутантів бактерій, що володіють визначеним рівнем стійкості до того чи іншого АМБП [16, 129]. Частота появи мутантів з лікарською стійкістю є різною і коливається від 10^6 для рифампіцину та ізоніазиду, 10^8 – для стрептоміцину і до 10^9 – для препаратів групи фторхінолонів [129, 131]. Досить високою є ймовірність виникнення стійких штамів МБТ у великих їх популяціях. У легневих кавернах діаметром 2,5 см виявляється близько 10^8 МБТ. Отже, в такій каверні може перебувати приблизно 10^2 клітин, стійких до ізоніазиду. У разі лікування ізоніазидом, стійкі до цього препарату МБТ мають можливість розмножуватися без перешкод.

У науковій літературі сформовано декілька теорій щодо сутності лікарської стійкості МБТ. Розвиток стійкості до АМБП – закономірне явище, основний біологічний закон, вираження пристосування видів до навколишнього середовища. Найбільш поширена набута теорія адаптації, яка припускає зміни властивостей мікроорганізму, що адекватні змінам навколишнього середовища. Відповідно до цієї теорії, розвиток лікарської стійкості МБТ вважають проявом однієї з форм мінливості бактеріальної клітини під впливом хіміопрепаратів. Тобто, виникнення стійкості МБТ до АМБП зумовлено самим лікуванням, оскільки співвідношення популяцій чутливих і стійких форм МБТ становить

90 % чутливих і 10 % стійких, але в процесі лікування, у разі підбору неправильної схеми ХТ, значна кількість чутливих МБТ гине, внаслідок чого порушується співвідношення в мікробній популяції, і кількість стійких МБТ перевищує кількість чутливих [129].

За теорією спонтанних мутацій у популяції МБТ існують стійкі мутанти. При цьому АМБП можуть виконувати роль чинника подальшої селекції резистентних видів або, на думку деяких дослідників [122, 131], мутантів. Однак високою частотою спонтанного мутагенезу не завжди можна пояснити швидкість поширення мутацій, що сприяє розвитку резистентності збудників до АМБП. Передбачають можливість існування пулу МБТ із мутаційною зміною систем, пов'язаних з антибактеріальною дією того або іншого препарату. Можлива також генетична транслокація мутантних генів від однієї клітини до іншої і навіть міжродовий обмін генетичною інформацією. Такий шлях поширення генетичної інформації описаний щодо бактерій, але для МБТ визначено лише непрямі ознаки міжродового передавання генів, що кодують резистентність до лікарських препаратів [24].

Зарубіжними дослідниками [238, 247, 249] встановлено, що причиною виникнення і поширення резистентних до АМБП штамів є природні біохімічні та генетичні механізми життєдіяльності бактеріальної клітини. У літературах джерелах обговорюють шляхи поширення генетичної формації, що призводить до розвитку стійкості МБТ [129]. Із 3,8-4,2 тис. генів МБТ більше половини забезпечує синтез клітинної стінки і в несприятливих умовах змінює її структуру й переводить обмінні процеси на дублюючі шляхи. Це у більшості випадків пояснює існування морфологічно змінених форм МБТ, як закономірних стадій життєвого циклу. Трансформація форми і структури клітинної стінки супроводжується змінами антигенного складу, що їх спостерігали при імунолюмінесцентній індикації L-форм МБТ. За допомогою туберкуліну, виготовленого з L-форм *M. bovis*, виявлено значно більше тварин з латентною ТБ інфекцією, аніж у разі використання препарату з «бацилярного»

штаму. Ймовірно, персистенція змінених (трансформованих) форм МБТ індукує імунну відповідь, що відрізняється від реакції на комплекс антигенів бацили Коха, хоча, наскільки значною є різниця в їх антигенному складі, фактично невідомо [186].

З огляду на все зазначене вище, актуальним на сьогодні залишається питання лікарсько-стійкого ТБ не тільки в Україні, а й у світі в цілому. На нашу думку, раннє виявлення, діагностика і достовірна реєстрація нових випадків лікарсько-стійкого ТБ потребує більш досконалих, сучасних та модернізованих методів, що загалом дозволить: контролювати поширеність; визначати генетичну варіабельність бацил у певній популяції; встановлювати особливості клінічного перебігу резистентного ТБ та розставити основні акценти індивідуалізованого підходу до лікування.

1.2. Еволюція імунопатогенезу вперше діагностованого хіміорезистентного туберкульозу легень

Нині вважається, що ТБ – інфекційне захворювання, яке супроводжується змінами в різних ланках імунної системи, а саме: Т-, В-лімфоцитах, фагоцитуючих клітинах, що в значній мірі обумовлює перебіг та наслідок патологічного процесу. Ці зміни проявляються як кількісними, так і функціональними порушеннями імунокомпетентних клітин (ІКК) [11, 18, 58, 79, 100].

Існують численні дані, що у рамках «цитокінової» патогенетичної концепції у фтизіопульмонології в останнє десятиліття все більше привертається увага тому, що при запаленні процес екстравазації клітин (учасників запальної реакції) з наступними селективним накопиченням в тканинах контролюється спеціалізованими медіаторами імунітету – цитокінами (ЦК) або хемокінами [108, 150, 162]. Оцінка профілів ЦК дозволяє одержати інформацію про функціональну активність різних типів ІКК, виразність

запального процесу і його прогноз, співвідношення процесів активації Т-хелперів (Тх), ефективність застосування нових етіотропних та патогенетичних препаратів, а також про моніторинг ефективності призначеної терапії [19, 45, 91, 152, 153].

Більшість авторів поділяють ЦК на дві групи: протизапальні (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-11, ІЛ-7); прозапальні (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12), ФНП, γ -ІНФ [80, 154].

Аналіз літературних даних свідчить [136, 150], що численні науковці зараховують ТБ до імунодефіцитних захворювань з виразними змінами в цитокіновому балансі. Саме завдяки ЦК відбуваються складний каскад міжклітинних взаємодій і саме від них залежить, за яким шляхом імунна система макроорганізму відповідатиме на проникнення інфекційного агента. Зокрема, ІЛ-2, ІФН- γ , ФНП- α зумовлюють розвиток клітинного імунітету (активація макрофагів ПК-клітин, цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів), ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-13 – гуморального імунітету (активація В-лімфоцитів, природних кіллерів синтез антитіл) [145].

За даними Т. Barbosa [191] деструкція легеневої тканини та запуск Тх-1 відповіді притаманні раннім стадіям ТБ плевриту. Регресія процесу супроводжується зниженням вмісту ІФН- α та ІФН- γ . Ключовими ЦК у регулюванні ТБ запалення є ІЛ-1 β , ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-2, ІЛ-12, ІЛ-10, ТФР- β , які зумовлюють фазність перебігу хвороби. Превалювання таких цитокінів як ІЛ-1 β та ФНП- α із подальшим послідовним залученням у процес ІЛ-12, ІЛ-2, ІФН- γ визначає сприятливий перебіг процесу, а переважання ТФР- β та ІЛ-10 зумовлює прискорення реплікації МБТ і прогресування ТБ процесу [23, 46, 191, 193].

В експериментах встановлено, що на фоні гіперпродукції ІФН- γ в ексудативну фазу специфічного запалення на локальному рівні значно зростає рівень прозапальних ЦК – ТФР- α та ІЛ-1 β , тоді як у продуктивну фазу істотно збільшується концентрація протизапального ТФР- β 1, що супроводжується суттєвим зниженням концентрацій прозапальних ЦК, особливо ІЛ-1 β . Надмірна

локальна генерація ТФР- β 1 у продуктивній фазі, яка домінує при ТБ, є одним із чинників гальмування імунної реакції організму на мікобактеріальне вторгнення [86, 176].

Аналіз низки літературних джерел показав, що в основі порушень специфічної імунної відповіді у хворих на інфільтративний лікарсько-стійкий ТБ легень лежить гіпосекреція Т-активуючих ЦК (ІЛ-1 β , ІЛ-2) мононуклеарами крові, яка сприяє порушенням субпопуляційного складу лімфоцитів та депресії Т-клітинного імунітету, що супроводжується дезорганізацією гуморальної ланки імунної системи. У процесі лікування спостерігається тенденція до нормалізації імунного гомеостазу, яка пов'язана із відновленням CD-фракційного складу лімфоцитів, вмісту ЦК у крові та продукції ІЛ-1 β мононуклеарами периферичної крові [19, 102]. Для таких хворих характерним є низький вміст моноцитів з внутрішньоклітинною експресією ІФН- α та підвищена кількість CD14+/CD16+ моноцитів з внутрішньоклітинним синтезом ІЛ-10 [19, 187]. Порівняльний аналіз продукції ЦК (ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-4, ТФР- α ; ІФН- γ) у бронхоальвеолярних змивах та вмісту ЦК у периферичній крові у хворих на прогресуючий лікарсько-стійкий ТБ легень виявив значну активацію локального синтезу ІЛ-1 α , ІЛ-8, ІЛ-1Ra, ТФР- α [115]. Зниження рівня ІЛ-4 спостерігалось у бронхоальвеолярних змивах як при фіброзно-кавернозному ТБ, так і при туберкуломах. Виявлений взаємозв'язок системної і локальної ЦК дисфункції (ІЛ-1 α , ІЛ-8, ТФР- α , ІФН- γ) з морфологічними показниками прогресування ТБ легень та реактивацією процесу у вогнищах запалення, які обумовлені розвитком деструкції та перифокальної ексудативної реакції, специфічним ураженням бронхів, лімфо-гематогенною дисемінацією та активацією імунної реакції, на думку окремих авторів, свідчить про участь ЦК у механізмах прогресування ТБ легень у таких хворих. Характер і темпи прогресування ТБ запалення визначають особливості локальної і системної продукції ЦК [98].

Ведуться дослідження стосовно особливостей ЦК профілю залежно від

перебігу чутливих та резистентних форм ТБ. Так, окремі дослідники показали, що підвищення продукції ІФН- γ і ІФН- α більш виражене при лікарсько-чутливих ніж при резистентних формах ТБ [79, 117, 145, 209]. Концентрація ТФР- α і ІЛ-2 у супернатантах культуральних суспензій (базальна і після стимуляції клітин мітогенами) у хворих на ТБ легень до і в процесі лікування знижується [171, 182, 192, 197]. Рівень ТФР у більшій мірі знижений у пацієнтів з лікарсько-чутливим ТБ легень та ІЛ-2 – у хворих із лікарсько-стійким варіантом. Аналогічні дані були отримані Новіцьким В.В. з співавт. [80]. Дисбаланс продукції ЦК лімфоцитами крові у хворих проявляється зниженням секреції ІЛ-2 (більш вираженою при лікарсько-стійкому варіанті туберкульозного процесу), підвищенням продукції ІФН- γ (більш значному при лікарсько-чутливій формі), підвищеними рівнями ІЛ-10 та ІЛ-6 [154, 192].

Найбільшу зацікавленість викликає нещодавно описаний і недосліджений у фтизіатрії прозапальний ЦК – ІЛ-18 із суперсімейства ІЛ-1. Відомо, що ІЛ-18 бере участь у регуляції вродженого і набутого імунітету, експресується на ділянках хронічного запалення, а також при аутоімунних захворюваннях, онкологічних процесах і при численних інфекційних захворюваннях. Він продукується, в основному, макрофагами, а також Т- і В-лімфоцитами, дендритними клітинами, остеобластами, купферівськими клітинами [198, 207]. ІЛ-18 стимулює цитотоксичну активність НК-клітин, проліферацію Т-клітин, продукцію Тх-1 ІЛ-12 і ІФН- γ [194, 208], знижує продукцію ІЛ-10, підсилює FasL-опосередковану цитотоксичність CD4⁺ -Тх-1 і НК-клітин [224].

Здатність ІЛ-18 активувати клітинний імунітет обґрунтовує цікавість до цього ЦК в якості потенційного індуктора протективного імунітету при інфекційних процесах вірусної та бактеріальної природи [250]. Доведено, що ІЛ-18 впливає на секрецію ІФН- γ і швидко активує клітини моноцитарно/макрофагальної системи, що призводить до активації безлічі антибактеріальних, антипухлинних і антивірусних реакцій [207, 221]. Вважається, що індуковане стресом вивільнення ІЛ-18 може привести до

посилення реакції ІФН- γ /ІЛ-18: слідом за першою хвилею вивільнення ІФН- γ лімфоцитами, індукованого ІЛ-18, знову синтезований ІФН- γ , в свою чергу, стимулює моноцити/макрофаги [235].

Показано, що експресія Fas-ліганда CD4+-Тх-1 і NK-клітинами також відбувається під впливом ІЛ-18. З іншого боку, показано, що ІФН- γ бере участь в активації експресії самого Fas. Таким чином, можна зробити висновок, що ІЛ-18 самостійно (FasL) або за допомогою ІФН- γ (Fas) стимулює ініціалізацію процесів апоптозу [171, 181, 231].

Зарубіжними вченими в експериментальному дослідженні встановлено, що у периферичній крові хворих на ТБ відмічається зниження продукції ІЛ-18 та ІФН- γ порівняно зі здоровими особами та доведено, що у хворих на ТБ ІЛ-18 секретується альвеолярними макрофагами. Дослідження концентрації ІЛ-18 та ІФН- γ у плевральній рідині хворих на ТБ показало, що їх рівні були вищими ніж у плевральній рідині хворих з нетуберкульозним захворюванням. Дані результати дослідження доводять, що синтез ІЛ-18 корелює з виробленням ІФН- γ і ефективного Тх-1 імунітету до ТБ [230, 235].

На нашу думку, враховуючи перспективи вивчення ІЛ-18 при інфекційних захворюваннях, визначення рівня ІЛ-18 в сироватці крові хворих на ХРТБ і створення удосконаленого алгоритму діагностики та лікування є важливим практичним завданням. Однак, у доступній нам літературі, рівень ІЛ-18 у плазмі крові хворих на МРТБ залежно від профілю резистентності та форми ТБ не вивчався [182, 185, 208].

З огляду на вище викладене констатуємо, що ведеться багато експериментальних і клінічних досліджень у напрямку вивчення ЦК статусу залежно від форми, характеру та особливостей перебігу ТБ [80, 91, 108, 130]. Однак поодинокими і фрагментарними є дослідження стану цитокінової регуляції залежно від характеру резистентності МБТ.

Вивчення особливостей патогенезу туберкульозного процесу в сучасних умовах потребує уважного перегляду певних паралелізмів і феноменів

запального процесу, щодо яких у фаховій літературі наявні доказові дані, представлені дослідниками та клініцистами [20, 22, 32, 90, 133]. У хворих на активну форму ТБ мають місце прояви системної запальної реакції, частина з яких носить захисний характер, а частина відображає різні аспекти метаболічної декомпенсації [41, 138, 139]. За даними окремих авторів [85, 121] особливістю ТБ є розвиток його маніфестних форм на тлі різного генезу неспроможності імунного захисту. Феномен природної клітинної загибелі (ПКЗ) є одним з компонентів імунореактивності, дисбаланс регуляції процесів якого – прояв системної запальної реакції, порушення рівноваги якої відображається на патоморфозі імунозалежних хвороб [133, 136], а класичним прикладом цього є ТБ.

Пильна увага дослідників до механізмів реалізації програмованої смерті клітин імунного захисту обумовлена їх значенням в імунопатогенезі різних захворювань, у тому числі легневих. Апоптична смерть клітин, яка спрямована на підтримку антигенструктурного гомеостазу організму, з одного боку, вважається одним із найважливіших інструментів його протиінфекційного захисту, а з іншого – може виступати основною ланкою патологічного процесу і певною мірою визначати його характер. Саме апоптозу (АП) та порушенням його регуляції належить одне з провідних місць у виникненні запалення, розвитку імунної недостатності, персистенції мікроорганізмів та звільненні організму хазяїна від екзогенних та ендогенних патогенів [5, 67, 82, 92, 183, 225].

Одним із механізмів формування імунного дефекту є патологічний АП ІКК. Для виявлення підвищеної готовності лімфоцитів до АП (стану, що передуює запрограмованій загибелі імуноцитів) проводять визначення рівнів клітин, які експресують рецептори до АП (зокрема, рецептор Fas, або CD95). Фазу безпосередньої реалізації патологічного АП визначають за зниженням рівнів лімфоцитів на фоні клінічно незавершеного патологічного процесу або за зменшенням рівнів зрілих Т-лімфоцитів (CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺ Т-клітин) на фоні

підвищення рівня нульових лімфоцитів (при цьому лімфопенії може й не бути). Паралельно, зазвичай, фіксується зниження рівня прозапальних ЦК і підвищення вмісту протизапальних факторів, зокрема ІЛ-10, що має компенсаторний характер. Дослідження АП є дуже важливим, оскільки неадекватна запрограмована загибель імуніцитів є одним із механізмів формування імунodefіцитних захворювань, до яких і відноситься ТБ [195, 204, 222, 246].

Вивчення ролі монооксид нітрогену (NO) при патологічних процесах викликає особливу наукову зацікавленість, оскільки NO поряд з регуляторною може проявляти і протекторну дію, водночас може надавати цитотоксичний ефект [1, 13, 49, 172]. Встановлено, що цитотоксичність NO є результатом ініціації АП, подвійність дії NO проявляється в його здатності захищати клітину від апоптичних сигналів і можливість викликати АП. Доведено, що спроможність молекули NO надавати цитостатичний або цитолітичний ефекти залежить від типу клітин, фази розвитку, біохімічного потенціалу, локальної концентрації NO та інших активних форм кисню [48, 65, 75, 94].

У середині 80-х років дві групи американських дослідників (Марлетт і Гіббс із співробітниками) незалежно одна від одної виявили, що активовані макрофаги продукують NO, причому ефективність його відповідала цитотоксичній і цитостатичній дії цих клітин. З'ясувалося, що NO сам по собі повністю імітує дію активованих макрофагів на клітини-мішені. Саме Джон Гіббс в роботах на макрофагах вперше продемонстрував, що NO утворюється в результаті окиснення аміногрупи в гуанідинових залишках аргініну. Ця ідентифікація дозволила використовувати похідні аргініну в якості інгібіторів ферментативного синтезу NO [81, 94, 177].

За даними літератури [175, 211], NO відіграє суттєву роль у інвазії, реплікації і підтримці латентного стану внутрішньоклітинної інфекції, у тому числі і МБТ. Він може діяти як агент, який, з одного боку, викликає загибель МБТ і індукує процеси апоптичної загибелі кластер-господарів, а з іншого –

бере участь у пригніченні імунних реакцій, хоча баланс між цими двома явищами не цілком зрозумілий. NO може модулювати судинну функцію також за допомогою контролю за експресією генів, відповідальних за синтез ряду вазоактивних білків, таких як, наприклад, ендотелін, фактор росту судинних клітин та інших [173, 175, 255].

Робіт, присвячених дослідженню ролі NO при ТБ інфекції, а особливо при його резистентних формах, небагато. Показано, що рівень його метаболітів у крові хворих на ТБ знижується паралельно тяжкості патологічного процесу [21, 49]. При інфільтративних процесах концентрація метаболітів NO в нейтрофілах підвищена порівняно з вогнищевими. При фіброзно-кавернозному ТБ спостерігається пригнічення генерації NO в нейтрофілах. При гостро прогресуючому перебігу ТБ базальний рівень NO в мононуклеарах різко підвищується, при цьому відбувається часткове виснаження функціональних резервів клітин. Відповідь їх на подразнення адекватно не збільшується, і коефіцієнт стимуляції знижується. Комплексна оцінка ролі NO при ТБ показана в роботах Л.В. Сахно, де шкідливу дію цього радикалу пов'язують з впливом на ДНК МБТ [150, 175, 176].

Американський імунолог Джон Гіббс показав, що джерелом NO в активованих макрофагах є амінокислота аргінін. NO знищує чи зупиняє ріст багатьох патогенних мікроорганізмів – вірусів, бактерій, грибів, найпростіших. Бактеріальні токсини індують у макрофагах синтез ФНП- α , у свою чергу, ФНП- α та інші фактори: ліпополісахариди, ІФН- γ , ІЛ-1, фактор активації тромбоцитів та інші стимулюють синтез NO (Rivier C., 1998; Звягина Т.В. та співавт., 2002). Крім того, NO посилює антиоксидантний захист, активуючи продукцію глутатіону і супероксиддисмутази (Moncada S., 2000; Ernesto L. Schiffrin, 2008). Завдяки здатності NO інактивувати Fe-умісні ферменти, відбувається загибель внутрішньоклітинних мікроорганізмів, життєдіяльність яких залежить від присутності заліза та інших біоелементів, за рахунок комплексоутворення монооксид нітрогену з металами Fe, Co, Ni, Mn, Zn:

$[\text{Me}(\text{NO})\text{n}]^{\text{m}+}$.

Аналізуючи експериментальні дослідження, що свідчать про бактерицидну активність NO відносно МБТ [175, 219], а також його різноманітні патофізіологічні ефекти (судиннорозширюючі, імунокорегуючі), перспективним було б вивчення ролі NO у патогенезі резистентного ТБ, оцінка ефективності схем лікування [174].

1.3. Сучасні погляди на проблему лікування мультирезистентного туберкульозу легень

Понад півстолітній досвід хіміотерапевтичного впровадження у клінічну медицину антибіотиків довів, що використання цих препаратів закономірно супроводжується прогресуючим зростанням побічних ефектів, та особливу занепокоєність викликає розвиток лікарсько-стійких варіантів збудників, що вказують на негативне відображення в ефективності лікування [25, 31, 256]. Тому розробка та вивчення ефективності впливу нових штучно синтезованих гетероциклічних сполук (на основі молекули ізоніазиду) на МБТ є досить актуальними [103, 113, 223].

Аналіз аспектів антибіотикорезистентності переконливо доводить, що в загальному висвітленні, ця проблема пов'язана як з антиметаболічним механізмом дії препаратів, так і з суттєвими розбіжностями в абсолютних рівнях бактеріостатичної та бактерицидної здатності. У зв'язку з цим одним із перспективних напрямків в розвитку та удосконаленні антибіотикотерапії ХХІ сторіччя визнано послідовне замісне впровадження в клінічну медицину препаратів із вираженими бактерицидними властивостями. До їх переваг відносять комплексні ефекти в притаманних механізмах дії на мікробну клітину, незалежність рівнів активності від показників лікарської стійкості збудників, переважна або вибіркова мікробоцидна дія на мікробну клітину.

Саме із цим пов'язані перспективи попередження і подолання антибіотикорезистентності до препаратів [164, 165].

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в минулому столітті в боротьбі з ТБ, проблема лікування даної хвороби залишається актуальною. Таким чином, синтез та дослідження активності дії гетероциклічних сполук (похідних імідазолу) на МБТ, зважаючи на їх високу протитуберкульозну активність, є досить важливим питанням.

У теперішній час основою лікування хворих на ТБ, зокрема, резистентних його форм, є тривала інтенсивна хіміотерапія, тобто поліхіміотерапія, до складу якої входять 5-6 і більше АМБП [73, 74, 148, 157], що може бути причиною розвитку токсично-алергійних, гепато- та нейротоксичних реакцій [26, 61, 84, 110]. Результати такого лікування залежать від багатьох факторів – характеру й давності ТБ процесу, кількості препаратів, до яких резистентні МБТ; режимів хіміотерапії – їх інтенсивності, оптимальності, переносимості та тривалості, наявності необхідних ліків, контролю за лікуванням та інших.

За результатами дослідження ВООЗ щодо ефективності лікування хворих на ХРТБ, проведеного у 13 країнах,вилікування досягли в середньому в 65,0 % хворих [254]. За даними досліджень Мішина В.Ю. при лікуванні хворих на МРТБ у разі завершення основного курсу хіміотерапії (за умови призначення адекватних режимів лікування згідно з результатами тесту медикаментозної чутливості) та належної прихильності хворих до лікування (комплаєнтність), вдається досягти високих результатів –вилікування констатують у середньому в 60,0 % випадків [68].

Згідно літературних даних [60, 69], недостатньо ефективним є пероральний прийом таблетованих АМБП у режимах ХТ хворими на ТБ, оскільки ускладнення виявляли у 20 % випадків. Рекомендовано парентеральне введення, при якому побічні дії спостерігалися у – 17,5 % випадків. Але при застосуванні комбінованих форм введення АМБП виникнення побічних дій зареєстровано у – 12,5 % випадків [68].

Результати цілого ряду досліджень [35, 60, 69, 97, 106] вважають перспективним напрямком застосування у стандартних схемах протитуберкульозній терапії (ПТТ) ін'єкційних форм введення АМБП. За даними Кужко М. М. [69] застосування рифампіцину внутрішньовенно дозволяє досягти його концентрації у 5 разів вище, ніж при пероральному прийомі, та скоротити терміни загоєння порожнин розпаду в середньому на 9 місяців.

Наукові дослідження показали, що внутрішньовенне введення ізоніазиду в комплексній ПТТ хворих на ТБ сприяло підвищенню ефективності лікування у вигляді скорочення строків зникнення симптомів інтоксикації, розсмоктування вогнищ та інфільтрації, загоєння порожнин розпаду і каверн, утворення мінімальних залишкових змін і скорочення строків припинення бактеріовиділення [124, 128, 137]. Застосування ізоніазиду доведено сприяло підвищенню ефективності комплексної ПТТ на 14 % [69, 125].

У сучасній фтизіатрії актуальним у лікуванні МРТБ є застосування ступеневих схем лікування з урахуванням чутливості збудника та прихильності пацієнтів до лікування. У хворих із раніше неефективно лікованим та деструктивним МРТБ при інтенсивній і досить тривалій ХТ із подальшим переходом на підтримуючу фазу припинення бактеріовиділення досягалось в 30-65 % випадків і загоєння каверн – в 10-30 % [137]. Переведення пацієнтів на ін'єкційні схеми лікування в інтенсивну фазу із застосуванням сучасних респіраторних фторхінолонів (РФХ) [10, 160, 188], створює передумови для 100 % контролю за ХТ, забезпечує 100 % біодоступність препаратів та зниження токсичної дії з потенціюванням дії первинного препарату, сприяє підвищенню ефективності та скороченню термінів лікування.

Основним принципом лікування пацієнтів із МРТБ є комбінування агресивної ХТ з сучасною патогенетичною, яка спрямована на усунення явищ інтоксикації та полегшення внутрішньопечінкового пресистемного метаболізму й інактивації АМБП. Перспективним напрямом вважається використання в

якості гепатопротекторних засобів, препаратів, які безпосередньо беруть участь у процесах детоксикації в організмі людини і можуть виявляти властивості гепатопротекторів-детоксикантів [29, 34, 43].

У вітчизняній літературі зустрічається не так багато робіт, які присвячені комбінації етіотропної та патогенетичної терапії при лікуванні хворих на МРТБ, відсутні диференційно-діагностичні алгоритми для лікування даних хворих з супутньою патологією, оскільки звертається увага тільки на удосконалення програми ПТТ [52, 53, 54, 77].

На даний момент гепатопротекторна патогенетична терапія базується на призначенні препаратів на основі силімарину, соєвих фосфоліпідів, що дозволяє широко застосовувати цей препарат при жировій дегенерації печінки. У випадку МРТБ переважає цитолітичне токсичне ураження гепатоцитів [105, 190], що потребує відновлення їх структури за участі окремих незамінних амінокислот і, зокрема тих, що сприяють відновленню окисно-відновних процесів через нормалізацію функціонування потужної антиоксидантної детоксикаційної системи глутатіону [27, 54, 163].

Згідно наукових даних Чопорової О.І. встановлено, що використання гепатопротектора глутаргіну в комплексному лікуванні хворих на ТБ дозволяє усунути прояви метаболічної інтоксикації, корегувати баланс оксидантно-протиоксидантної системи [76].

У клінічному дослідженні «Досвід клінічного застосування глутаргіну у лікуванні вірусних гепатитів» професор Фролов В. застосовував внутрішньовенне введення глутаргіну з подальшим переходом на пероральний прийом препарату. Було встановлено, що застосування глутаргіну в комплексному лікуванні хворих на вірусний гепатит сприяє нормалізації біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки у середньому через $13,5 \pm 0,4$ днів від початку захворювання та рекомендував застосовувати глутаргін пацієнтам із вторинними імунodefіцитними станами та фоновою хронічною патологією печінки [27, 54].

Монооксид нітрогену є одним із важливих медіаторів дихальної системи і активно вивчається в останні роки при патофізіології захворювань легень [21, 48, 75, 118]. При ушкодженні легені різного генезу, як довів Као S.J. та співавт. [213], включення аргініну у терапію дозволяє зменшити ступінь ушкодження за рахунок стимуляції синтезу ендогенного NO [141, 214]. За даними китайських вчених [255] у моделі легеневої емболії у курчат призначення дієти із вмістом 1,0 % L-аргініну сприяє підвищенню продукції NO ендотеліальною NO-синтетази, що супроводжується достовірним зменшенням смертності в досліджуваній групі, відзначається позитивний вплив L-аргініну на процеси ремоделювання легеневого кровообігу та зворотній розвиток гіпертрофії клітин гладкого м'яза стінки легневих артерій.

Клінічна ефективність амінокислоти L-аргініну доведена на прикладі лікування ідіопатичної легеневої гіпертензії [8, 114]. Доза L-аргініну при внутрішньовенному введенні становила 50 мкмоль/хв на протязі 30 хв із контролем розпаду монооксиду нітрогену за вмістом у сечі ^{15}N -нітритів та ^{15}N -нітратів.

Вітчизняними вченими доведено, що у пацієнтів з деструктивним ТБ легень спостерігається значне зниження інтенсивності синтезу NO. Використання донатора аргініну гідрохлорид з метою корекції дефіциту субстрату для синтезу NO у пацієнтів з ТБ на фоні режимів ХТ дозволяє суттєво збільшити продукцію NO, що значно покращує переносимість та підвищує ефективність етіотропної ХТ [21, 101].

У цілому, аналіз літературних джерел засвідчив, що актуальною є проблема, яка полягає в удосконаленні етіотропної та оптимізації патогенетичної терапії хворих на МРТБ. Нові клінічно обгрунтовані патогенетичні напрямки при лікуванні МРТБ можуть дати змогу покращити переносимість основного курсу ХТ, зменшити розвиток побічних реакцій за рахунок усунення явищ інтоксикації, полегшення внутрішньопечінкового

пресистемного метаболізму та інактивації АМБП, а також знизити відсоток пацієнтів, які відмовляються від основного лікування.

Таким чином, все вищевказане переконливо свідчить про те, що запалановане нами дослідження є досить перспективним науковим напрямком, який має не тільки теоретичну значимість, а й практичний інтерес, оскільки дозволяє зрозуміти основні патогенетичні особливості формування хіміорезистентності, відкриває перспективи створення нових підходів для оптимізації етіотропної терапії, удосконалення патогенетичної та пошуку нових методів діагностики ХРТБ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

В основу клінічного дослідження покладено комплексне обстеження та спостереження за пацієнтами, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у фтизіотерапевтичних відділеннях міського та обласного протитуберкульозних диспансерів м. Чернівців. Дослідження проведені упродовж 5-річного періоду. Дизайн дослідження відповідав відкритому порівняльному рандомізованому спостереженню. У цілому, об'єктом дослідження стали 116 пацієнтів з діагнозом туберкульозу легень (ТБ), з них 63 хворих з діагнозом МРТБ, відповідно 12 осіб – з РРТБ та 41 – з ВДТБ зі збереженою чутливістю, діагноз встановлено згідно з наказом МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. [74].

Критерії включення у дослідження:

- чоловіки та жінки;
- діагноз: хворі на ВДТБ зі збереженою чутливістю та МРТБ;
- наявність МБТ у харкотинні (за мазком та засівом на твердих та рідких (ВАСТЕС) живильних середовищах);
- наявність та відсутність стійкості до АМБП.

Критерії виключення з дослідження:

- відсутність МБТ у харкотинні (за мазком та (або) засівом на живильні середовища).

Відповідно до класифікації ВООЗ за віковою градацією група обстежуваних осіб розподілилася наступним чином: молоді особи працездатного і репродуктивного віку (від 20 до 44 років) становили 60,6 %, особи зрілого віку (від 45 до 59) – 31,7 %, особи літнього віку (від 60 до 74) – 6,7 %, пацієнти старечого віку (від 75 до 89) – 1 % (рис. 2.1.1).

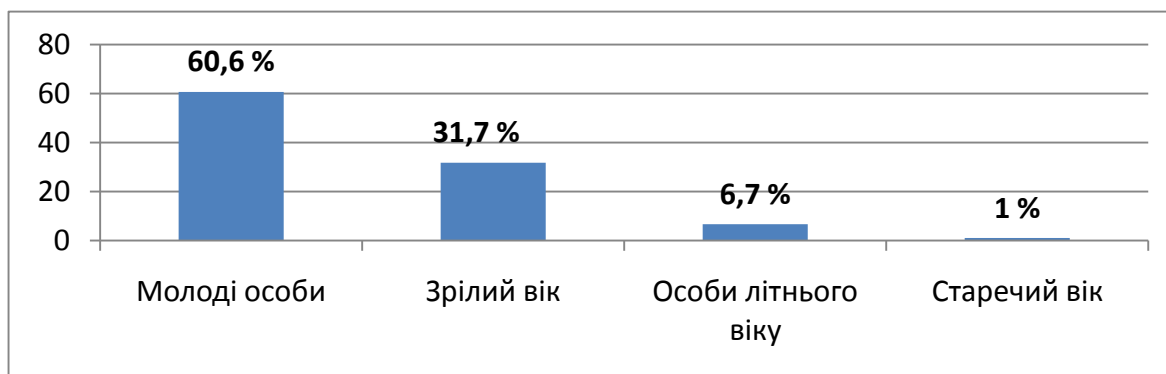


Рис. 2.1.1. Розподіл хворих за віковою категорією

Вік пацієнтів варіював від 18 до 75 років. Більшість обстежуваних пацієнтів складали особи чоловічої статі – 78,8 % (жіноча стать – 21,2 %).

Клінічна оцінка загального стану хворих показала, що у 89,5 % обстежуваних пацієнтів скаржилися на постійний кашель з виділенням харкотиння, у 53,2 % спостерігалася задишка, біль у грудній клітці – в 12,8 % осіб, підвищена пітливість верхньої половини тулуба – у 87,5 %, кровохаркання зареєстровано у 8,2 % пацієнтів. У 100 % осіб зареєстровано підвищення температури тіла ($37,4-38,9^{\circ}\text{C}$), схуднення (у середньому на $9,7 \pm 0,13$ кг) та загальна слабкість. У більшості обстежуваних пацієнтів переважав задовільний загальний стан – 72,8 %, відповідно середньої важкості зареєстрований у 21,3 % хворих та в 5,9 % пацієнтів – дуже важкий.

За даними об'єктивних методів дослідження в обстежуваних нами пацієнтів частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТ) та частота дихання (ЧД) коливалися в межах норми і в подальшому варіювали залежно від поширеності патологічного процесу в легенях та індивідуальної переносимості хіміотерапії. При проведенні перкусії вислуховувався ясний легеневий звук з коробковим відтінком (що є ознакою компенсаторної емфіземи) у 17,6 % пацієнтів, та ясний легеневий звук з тимпанічним відтінком – у 82,4 %, що пов'язано з наявністю порожнин розпаду (рис.2.1.2). Аускультативно у 83,7 % пацієнтів вислуховувалося в основному, рівномірно ослаблене везикулярне дихання, у 16,3 % – з бронхіальним компонентом, вологі різнокаліберні хрипи над ураженими ділянками легень з деструкцією вислуховувалися у 72,1 %

пацієнтів.



Рис. 2.1.2 Розподіл хворих згідно з клінічним обстеженням

Інтоксикаційний синдром (ІС) за клінічними та параклінічними ознаками (легкий, помірний, виражений) спостерігався у всіх хворих. Легкі прояви ІС констатовані у 19,4 % пацієнтів, відповідно помірний ІС – у 21,1 % та виражений (маніфестний) – у 59,5 % (рис. 2.1.3).

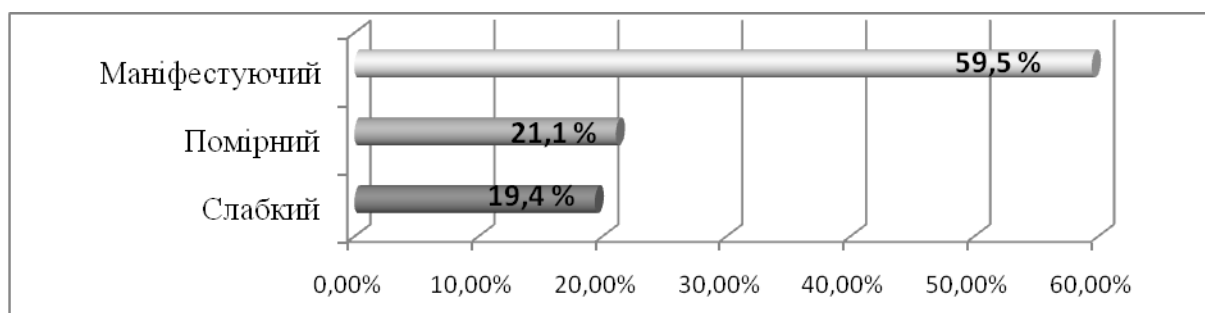


Рис. 2.1.3 Розподіл інтоксикаційного синдрому в обстежуваних пацієнтів

Зміни в загальному аналізі крові, які характерні для запального процесу спостерігалися в усіх обстежуваних пацієнтів, лейкоцитоз (від 10,2 до 38,7 Г/л) діагностовано у 77,4 % пацієнтів. Зміни лейкоцитарної формули крові характеризувалися паличкоядерним зсувом нейтрофілів у 65,1 % випадків, еозинофілією – у 18,6 %, еозинопенією – у 14,6 %, лімфопенією – у 24,4 %, моноцитозом – у 2,4 %, моноцитопенією – у 14,6 % хворих. Прискорення ШОЕ (від 12 до 48 мм/год) відмічалось у 62,6 % пацієнтів.

У 84,6 % обстежуваних пацієнтів туберкульозний процес характеризувався наявністю порожнин розпаду (більше двох), масивними дисемінаціями вогнищ, інфільтративними та пневмосклеротичними змінами в обох легенях; вираженими грудними скаргами та інтоксикаційним синдромом

(кашель, задуха, фебрильна температурою, збільшенням кількості еритроцитів та нейтрофільних гранулоцитів і ШОЕ). У 15,4 % хворих туберкульозний процес не виходив за межі однієї чи двох долей з наявністю порожнин розпаду та помірно вираженим інтоксикаційним синдромом; незначно змінені показники периферичної крові або без вагомих змін.

При розподілі за клінічними формами ТБ найбільшу групу склали пацієнти з дисемінованим ТБ легень – 66,4 %, інфільтративна форма ТБ діагностована у 33,6 % випадків. Клінічна форма ТБ у обстежуваних пацієнтів не завжди відображає вираженість та важкість протікання даного захворювання, тому ми проаналізували розповсюдженість специфічного процесу та розміри деструктивних змін у легенях залежно від варіанту резистентності за рентгенографічними даними.

Таблиця 2.1.1

Розповсюдженість специфічного процесу у легенях залежно від варіанту резистентності (за результатами рентгенологічного обстеження)

АМБП	Поширеність процесу, %			
	1 доля	2 долі	> 3 долей	обидві легені
HRS	4,3	13,0	30,4	52,3
HRSE	-	10,0	20,0	70,0
HRSEZKm/Et	-	8,7	9,3	82
HRSEZ	-	14,3	14,3	71,4
HRSZ	-	-	-	100

Як продемонстровано у табл. 2.1.1, мультирезистентні штами при ураженні обох легень зустрічалися у 100 % обстежуваних з резистентністю до HRSZ; 82 % – зі стійкістю до HRSEZKm/Et; у 71,4 % випадках – пацієнти зі стійкістю до 5-ти препаратів (HRSEZ). Найбільший відсоток ураження більше трьох долей (30,4 %) зустрічався у хворих з резистентністю до HRS. Таким чином, за даними рентгенологічного дослідження у хворих на МРТБ ми спостерігали найбільший відсоток уражень специфічним процесом обох легень.

Аналіз рентгенологічної динаміки проводився стосовно розміру деструктивних змін у легенях залежно від варіанту резистентності (табл. 2.1.2).

Таблиця 2.1.2

**Характеристика розміру деструктивних змін у легенях залежно від
варіанту резистентності (за рентгенологічними даними), %**

АМБП	Розмір деструкцій		
	1-2 см	3-4 см	> 5 см
HRS	21,7	47,9	30,4
HRSE	10,0	30,0	60,0
HRSEZKm/Et	-	25	75,0
HRSEZ	23,9	33,3	42,8
HRSZ	-	33,3	66,7

Аналіз результатів дослідження показав, що найменший розмір деструкцій від 1 до 2 см у 23,9 % випадків спостерігався при резистентності до HRSEZ. Деструкції розміром від 3-4 см зустрічалися у 47,9 % випадків у пацієнтів із резистентністю до трьох препаратів HRS. Щодо деструкцій розміром > 5 см, вони притаманні 60,0 % пацієнтів зі стійкістю до чотирьох препаратів HRSE, відповідно: 66,7 % – до HRSZ та 75 % – з розширеною резистентністю HRSEZKm/Et. Установлено, що розмір деструкцій у хворих на МРТБ має залежність від профілю резистентності – що ширший варіант медикаментозної стійкості, то важчий перебіг, більші розміри деструктивних змін та поширенішим є специфічний процес у легенях.

Перший фрагмент дослідження присвячений аналізу поширення первинної та набутої стійкості мікобактерій туберкульозу в Чернівецькій області (2008-2013 роки) з встановленням груп ризику щодо розвитку МРТБ легень. Проведений ретроспективний аналіз 6468 медичних карт стаціонарного хворого.

Другий фрагмент дослідження присвячений визначенню особливостей виразності ендогенної інтоксикації, цитокінової регуляції та рівня монооксиду нітрогену, апоптичної активності епітеліоцитів бронхів та легеневої паренхіми, динаміки біохімічних змін крові, що відповідають за функціональний стан печінки у хворих на МРТБ, з метою аналізу та оцінки виявлених результатів для удосконалення патогенетичного лікування та підвищення його ефективності в цілому. Для досягнення поставленої мети дослідження було

сформовано наступні групи хворих: група 1 (гр.1) – 41 хворий на ВДТБ зі збереженою чутливістю МТБ до АМБП, група 2 (гр.2) – 63 хворих на МРТБ та група 3 (гр.3) – 12 хворих на РРТБ.

Третій фрагмент, присвячений вивченню ефективності запропонованого патогенетичного лікування з урахуванням виявлених порушень за досліджуваними показниками. Було 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. Методом випадкового відбору хворі додатково були розподілені у 3 групи: гр.1 – контрольна (20 осіб), яка лікувалася за запропонованим стандартом етіотропної хіміотерапії (ХТ) згідно діючого наказу; 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.

Аналіз показників до лікування (Гр. А) та моніторинг у динаміці (Гр. Б) запропонованого лікування хворим проводився згідно з наказом МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. Хворі в групах були співставимими за основними конституційними (вік, стать) та загальноклінічними параметрами.

Моніторинг запропонованого лікування хворих на МРТБ проводився згідно з наказом МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.: щомісячне мікроскопічне дослідження мокротиння та щомісячне культуральне дослідження мокротиння (на щільне середовище протягом ІФ), а потім – 1 раз на 2 місяці на щільне середовище. При позитивних мазках мокротиння протягом ІФ доцільно проводити дослідження на рідкому середовищі. ТМЧ проводився на початку лікування і кожні 4 місяці, якщо у пацієнта продовжують визначати бактеріовиділення методом мікроскопії та/або посіву. Рентгенологічне обстеження – напочатку, кожні 4 місяці в ІФ та кожні 6 місяців у підтримуючу фазу. Загальний аналіз крові та сечі – на початку лікування та

щомісячно. Креатинін крові – напочатку і щомісячно протягом прийому ін'єкційних препаратів. Ферменти, що характеризують функцію печінки – періодичний моніторинг кожні 2 місяці у пацієнтів, які отримують піразинамід тривалий час або у пацієнтів з ризиком гепатиту.

2.2. Методи дослідження

В усіх обстежуваних хворих на момент поступлення в стаціонар та в динаміці лікування поряд з опитуванням, фізичним обстеженням, застосуванням загальноприйнятих клінічних, лабораторних, біохімічних, мікробіологічних, інструментальних досліджень, імуноферментних, визначали рівень ЦК, і зокрема ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18, з використанням набору реагентів для кількісного визначення ЦК у біологічних рідинах людини (плазма крові хворих на ВДТБ, МРТБ та РРТБ) фірми «Вектор-Бест», (Росія) за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі імуноферментних реакцій «Sunrise» (Тесан, Австрія), із застосуванням автоматичного промивача ELX50 (США), термошейкера «Biosan» (Австрія). Забір гепаринізованої крові у кількості 3 мл для імуноферментних досліджень проводили вранці, натще, у перші дні підтвердження діагнозу і перебування хворих у стаціонарі та динаміці запропонованої оптимізованої програми лікування, центрифугували та відділену плазму крові заморожували. Рівень ІЛ-6 у плазмі крові визначали з використанням набору реагентів «Інтерлейкін-6-ІФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія) з показниками нормальних величин 0-10 пг/мл. Для дослідження вмісту ІЛ-10 використовували набори реагентів «Інтерлейкін-10-ІФА-БЕСТ» та «Інтерлейкін-18-ІФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія). Нормальні показники для ІЛ-10 становили 0-20 пг/мл, для ІЛ-18 становили 104-640 пг/мл. Дослідження проводилися згідно з інструкціями за стандартними методиками.

Ступінь ендотоксикозу оцінювали згідно з розрахунком лейкоцитарних індексів інтоксикації за формулами [93, 99, 167]: лейкоцитарний індекс

інтоксикації модифікований за В.К. Островським (ЛПО), вираховували за формулою. Норма ЛПО = $1,5 \pm 0,5$ ум.од.

$$\text{ЛПО} = \frac{C + П + Ю + Мi + \text{Пл.кл.}}{\text{Лф} + М + E + Б}$$

Індекс Кребса (ІК) – співвідношення всієї суми відсоткового вмісту нейтрофілів до такої самої кількості лімфоцитів. Норма = $1,8 \pm 0,46$ ум.од.

$$\text{ІК} = \frac{C + П}{\text{Лф}}$$

Ядерний індекс ендотоксикозу (ЯІЕ). Норма = $0,05 \pm 0,08$ ум.од.

$$\text{ЯІЕ} = \frac{М + Ю + П}{C}$$

Індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (Л/ШОЕ). Норма = $1,87 \pm 0,76$ ум.од.

$$\text{Л/ШОЕ} = \frac{\text{Л} \times \text{ШОЕ}}{100}$$

де С – сегментоядерні, П – палочкоядерні, Ю – юні форми, Мi – мієлоцити, Пл.кл. – плазматичні клітини, Лф – лімфоцити, М – моноцити, E – еозинофіли, Б – базофіли.

Комплексну оцінку утворення NO визначали стандартним методом із використанням реактиву Грісса [65, 66]; реактив складається з двох розчинів: перший – розчинити 0,5 г сульфанілової кислоти при нагріванні в 50 мл 30 %-го розчину оцтової кислоти, другий – прокип'ятити 0,4 г а-нафтиламина в 100 мл дистильованої води, до безбарвного розчину додати 6 мл 80 %-го розчину оцтової кислоти. Перед застосуванням обидва розчини змішати в рівних об'ємах. Кров брали з ліктьової вени, центрифугували при 1000 об. протягом 10 хв., і заморожували плазму при температурі -30°C до проведення дослідження.

Оцінку накопичення NO в сироватці крові проводили наступним чином: до 1 мл плазми додавали 1 мл 3 % оцтової кислоти та 1 мл дистильованої води. Пробірку струшували 0,5 хв., потім додавали 1 мл реактиву Грісса, перемішували вміст, і через 10 хв. калориметрували розчин на фотокалориметрі (зав. № 9206909) при довжині хвилі 540 нм. Вміст монооксиду нітрогену визначали використовуючи калібрувальний графік, який був побудований у

відповідності до умов проведення дослідження, і виражали в мкмоль/л. Контроль проводили за такою самою методикою з використанням дистильованої води. Рівень метаболітів монооксиду нітрогену в плазмі крові хворих визначали до початку лікування та після лікування за запропонованими схемами.

Проведено проспективне дослідження морфологічного матеріалу легень у хворих на ТБ, післяопераційні резекційні легеневі тканини фіксували формаліном. Для гістологічного дослідження забирали шматочки легеневої паренхіми. Матеріал фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, заливали в парафін. Мікротомні зрізи товщиною 5-7 мкм фарбували гематоксилін-еозином та гематоксилін-пікрофуксином. Проводили морфометричні дослідження з використанням мікроскопа Delta Optical Evolution 100, цифровою камерою Olympus SP 550 UZ, програмним забезпеченням GIMP (v. 2,81, ліцензія GPL).

Імуноцитохімічне та імуногістохімічне визначення антигенів Bcl-2, Bax та PCNA (ядерний антиген клітинної проліферації) у бронхіальній тканині проводили за допомогою первинних моноклональних АТ до цих протеїнів та стрептавідин-біотинової системи візуалізації LSAB2 (Dako, Denmark), імуноцитохімічну методику на визначення міжнуклеосомальних розривів ДНК – TUNEL виконували із застосуванням тест-системи TACS XL™ (R&D Systems Incorporation, USA). Підраховували відсоток PCNA-позитивних та TUNEL-позитивних ядер бронхіальних епітеліоцитів. Кількісні дослідження інтенсивності зафарбовування ядер або цитоплазми проводили шляхом отримання цифрових копій (формат «Taggerd Image File Format») оптичного зображення бронхіальної тканини (об'єктив мікроскопа x100 – масляна імерсія) та його аналізу за допомогою програми GIMP (v. 2,81, ліцензія GPL). Аналіз здійснювали на підставі зондових замірів (площа круглого зонда 4 мкм²) інтенсивності забарвлення з обчисленням показника «середня оптична густина» (СОЩ, у.о.). З метою оцінки інтенсивності процесів апоптозу підраховували кількість структур, ідентифікованих як «апоптичні об'єкти» (АО) – TUNEL-

позитивні ядра клітин чи TUNEL-позитивні фрагменти ядер. Індекс апоптозу (ІА) визначали як відношення кількості TUNEL-позитивних до кількості TUNEL-негативних клітин, виражене у проміле. Індекс проліферації (ІП) визначали як відношення кількості PCNA-позитивних до кількості PCNA-негативних клітин, виражене у відсотках. Вищевказані методи були застосовані до наступних типів клітин: війчастий епітелій бронхів, епітелій бронхів у місцях плоскоклітинної метаплазії (базальний шар), яка відмічалася у всіх пацієнтів, макрофаги субепітеліальної сполучної тканини бронхів, фібробласти субепітеліальної сполучної тканини бронхів.

Для прижиттєвого електронно-мікроскопічного морфологічного дослідження епітеліоцитів бронхів під час браш-біопсії спеціальною щіткою-скарифікатором проводили зішкріб епітеліоцитів бронхів. Щітку-скарифікатор підводять до просвіту дрібних бронхів і роблять кілька зішкрібів. Після цього її наближають до дистального отвору бронхіального каналу і витягують разом з бронхоскопом. Роблять кілька мазків-відбитків на предметному скельці, попередньо обробленому 70 % медичним спиртом. Перелік основних методів дослідження наведені в таблиці 2.2.1.

Таблиця 2.2.1

Перелік основних методів дослідження пацієнтів

№	Методи дослідження
1.	Клінічні: аналіз скарг, анамнезу, об'єктивного стану пацієнтів.
2.	Загальноклінічні: загальні аналізи крові, сечі, рівень метаболітів монооксиду нітрогену.
3.	Біохімічні: функціональні проби печінки, цукор крові.
4.	Рентгенологічні: рентгенографія органів грудної клітки у прямій та боковій проекціях, флюорографія органів грудної клітки.
5.	Мікробіологічні: виявлення мікобактерій туберкульозу методом мікроскопії й посіву на живильні середовища та визначення чутливості до антимікобактеріальних препаратів.
6.	Імуноферментні: вміст ІЛ-18, ІЛ-6, ІЛ-10.
7.	Морфологічні, цитологічні, імуноцитохімічні (маркери апоптозу ((Bcl-2, Bax); PCNA, TUNEL).
8.	Інструментальні: ЕКГ, УЗД органів черевної порожнини, бронхоскопія.
9.	Ступінь ендотоксикозу (лейкоцитарний індекс інтоксикації за В.К. Островським, Індекс Кребса, Ядерний індекс ендотоксикозу, Індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ).
10.	Статистичні.

2.3. Методи статистичного аналізу

Первинні дані обстеження хворих на МРТБ були занесені у розроблену нами базу даних на основі програмної оболонки SPSS, Biostat та «STATISTICA 6.0» за допомогою комп'ютерних пакетів Excel XP для Windows на персональному комп'ютері [151, 169]. Для представлення статистичних даних використовували описову статистику з визначенням середнього значення, медіани, мінімального та максимального значень, стандартного відхилення, 95 %-го та 99 %-го довірчих інтервалів. Імовірність можливої помилки кожного показника розраховували за статистичним параметричним критерієм Стюдента (при нормальному розподілі вибірки) [169]. Відмінності між результатами вважались достовірними при $p < 0,05$. Для характеристики ступеню взаємозв'язку між перемінними величинами застосовували коефіцієнти кореляції Пірсона та Спірмена (при нормальному розподілі вибірки та відмінного від нормального).

2.4. Забезпечення вимог біоетики

Наукова робота проведена з урахуванням основних «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р., за позитивним висновком комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 20 жовтня 2011 р.).

Дослідження передбачало дотримання концепції інформованої згоди пацієнта, оцінки ризику шкоди та користі, принципу конфіденційності та поваги до особистості пацієнтів, які виступають об'єктом медичного дослідження.

Робота виконана на кафедрі фтизіатрії та пульмонології (завідувач – д.мед.н., професор Тодоріко Л. Д.) ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (ректор – д.мед.н, професор Бойчук Т. М.). Дослідження проводили на базах: КМУ – Обласний клінічний протитуберкульозний диспансер (головний лікар – Гавриш І. І.) із застосуванням потужностей бактеріологічної лабораторії III рівня (завідувач лабораторії – Сокол Т. П.); Чернівецького міського протитуберкульозного диспансеру (головний лікар – Мороз А. М.); Чернівецького обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом (т.в.о.головного лікаря – Мочульський В. М.) із використанням діагностичної лабораторії (завідувач лабораторії – Мудряк А. Ф.); науково-дослідної лабораторії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (старший лаборант – Чорней Г. Б.).

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПОШИРЕНOSTІ ПЕРВИННОЇ І НАБУТОЇ СТІЙКОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ДО АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ, ГРУПИ РИЗИКУ ЩОДО РОЗВИТКУ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ У ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

Феномен лікарської стійкості МБТ має важливе клінічне значення. Існує тісний взаємозв'язок між кількісними змінами бактеріальної популяції і зміною ряду біологічних властивостей мікобактерій, одним з яких є медикаментозна стійкість [56, 129]. У великій бактеріальній популяції, яка розмножується, завжди є невелика кількість лікарсько-стійких мутантів, які практичного значення не мають, але в міру зменшення бактеріальної популяції змінюється співвідношення між кількістю чутливих і стійких МБТ. У цих умовах відбувається розмноження головним чином стійких МБТ, ця частина бактеріальної популяції збільшується, досягаючи критичної пропорції, іноді навіть перевищуючи її [129, 168].

Метою етапу нашого дослідження стала ретроспективна оцінка стійкості мікобактерій туберкульозу у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень у Чернівецькій області за 2008-2013 роки та встановлення груп ризику щодо розвитку мультирезистентного туберкульозу легень.

Тягар мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) в Україні стрімко зростає, з 2010 по 2013 рік поширеність МРТБ серед зареєстрованих нових випадків ТБ зросла маже на 7 %. Порівняльний аналіз поширеності МРТБ по Чернівецькій області довів, що кількість випадків уперше виявленого підтвердженого МРТБ з 2010 по 2013 рік збільшилася на 15,8 %.

Загалом аналізуючи епідеміологічні показники чутливості та резистентності збудника ТБ до АМБП у Чернівецькій області за 2008-2013 рр. засвідчив подальшу поширеність резистентних штамів МБТ (від 30,9 % до

41,5 %), виділених від хворих з ВДТБ (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Частота чутливих та резистентних штамів МБТ у хворих на чутливий ВДТБ легень

Рік	Штами МБТ					
	Чутливі		Резистентні		Всього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2008	96	69,1	43	30,9	139	100
2009	130	79,8	33	20,2	163	100
2010	132	83,5	26	16,5	158	100
2011	153	87,9	21	12,1	174	100
2012	173	77,2	51	22,8	224	100
2013	189	58,5	134	41,5	323	100

Результати досліджень, що наведені в таблиці 3.2, засвідчили, що серед стійких штамів феномен полірезистентності у 2008 р. дорівнював 37,2 %, у 2013 р. – 17,9 %, що вказує на зменшення кількості полірезистентних штамів у 2,1 раза.

Таблиця 3.2

Варіант первинної медикаментозної резистентності штамів МБТ, виділених від хворих на ВДТБ легень за 2008-2013 рр.

Рік	Штами мікобактерій туберкульозу							
	Моно-резистентність		Полі-резистентність		Мульти-резистентність		Всього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2008	25	58,1	16	37,2	2	4,7	43	100
2009	21	63,6	5	15,2	7	21,2	33	100
2010	15	57,7	7	26,9	3	11,5	26	100
2011	12	57,1	5	23,8	4	19,1	21	100
2012	17	33,3	16	31,4	18	35,3	51	100
2013	56	41,8	24	17,9	54	40,3	134	100

За досліджуваний період монорезистентність залишається на стабільному рівні. Хоча привертає на себе увагу те, що у пацієнтів, які ніколи не лікувалися від ТБ, у 2013 р. порівняно з 2008 р. (відповідно з 4,7 % до 40,3 %) зросла

частка штамів з мультирезистентністю. Загалом на монорезистентні штами припадало 47,4 %, на полірезистентні – 23,7 % та мультирезистентні – 28,6 %.

Установлено, що серед монорезистентних ізолятів, виділених від хворих на ВДТБ, 19,2 % резистентні до ізоніазиду (H), 2,7 % – до рифампіцину (R), 1,4 % – до етамбутолу (E), 15,1 % – до стрептоміцину (S). Саме найвищий відсоток резистентності до стрептоміцину є характерною особливістю у Чернівецькій області. Оцінюючи профіль стійкості, ми встановили, що полірезистентність у поєднанні H+S – у 23,3 %; H+E+S – у 8,2 %; R+E – у 1,4 %. Серед усіх нових випадків мультирезистентність розподілилася наступним чином: резистентність до препаратів H+R – 1,1 %; H+R+E – 1,1 %; H+R+S – 37,5 %; H+R+S+E – 10,2 %.

У зв'язку з приростом хворих на МРТБ перспективним і актуальним напрямком є встановлення груп ризику щодо формування стійкості, що допоможе своєчасно та якісно діагностувати, а також розробити найбільш оптимальні режими ХТ для запобігання розвитку хіміорезистентності.

Результати нашого дослідження показали, що у Чернівецькій області серед хворих на ВДТБ медичні чинники розподілилися наступним чином (рис. 3.2).

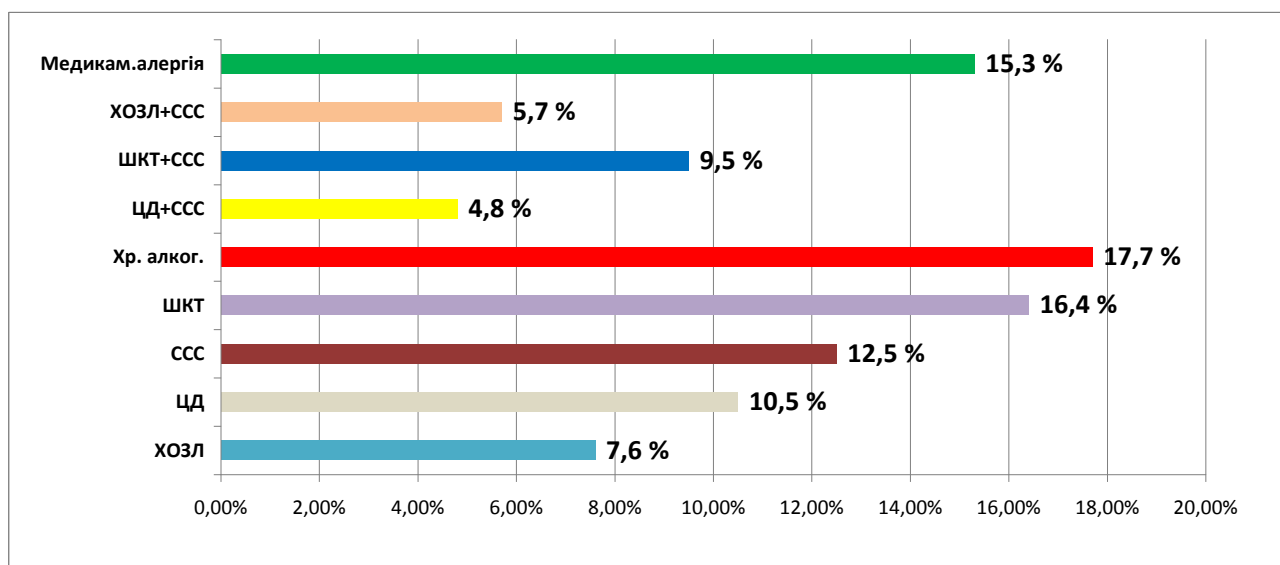


Рис. 3.2. Розподіл медичних чинників у хворих на ВДТБ у Чернівецькій області

Цукровий діабет (ЦД) діагностовано у 10,5 % осіб; хронічне обструктивне

захворювання легень (ХОЗЛ) – 7,6 % випадків; наявність супутньої патології серцево-судинної системи (ССС) – 12,5 % випадків; патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – 16,4 %; хронічний алкоголізм – 17,7 %; поєднання супутніх патологій ЦД+ССС зареєстровано – 4,8 % осіб; ШКТ+ССС – 9,5 %; ХОЗЛ+ССС – 5,7 %. В 15,3 % осіб діагностовано медикаментозну алергію.

Оцінюючи соціальні чинники, які можливо впливають на розвиток резистентності у хворих на ВДТБ (рис. 3.3), можна засвідчити, що 4,7 % пацієнтів були із місць позбавлення волі; безробітні складали 51,8 % осіб; 30,8 % – це особи, що перебували тривалий час за кордоном на заробітках (мігранти), 12,7 % – особи, які контактували із хворими на ХРТБ.

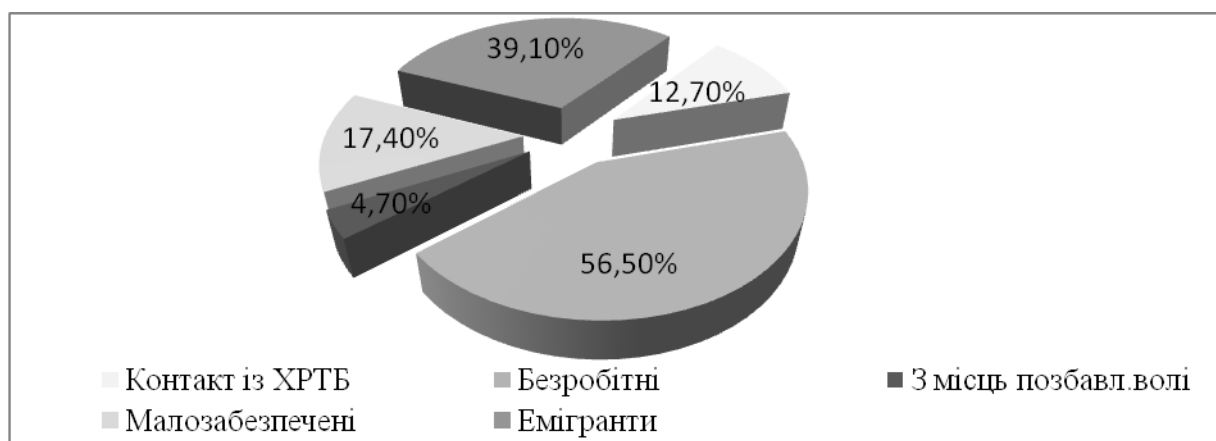


Рис. 3.3. Розподіл соціальних чинників у хворих на ВДТБ у Чернівецькій області

Стає очевидним той факт, що найбільшу групу ризику розвитку резистентності у хворих на ВДТБ серед соціальних чинників становлять безробітні особи працездатного, репродуктивного віку (51,8 %).

Проведений аналіз медичних чинників (рис 3.4) серед хворих на МРТБ у Чернівецькій області показав, що найвищим відсотком діагностовано патології ШКТ – 36,5 %, ЦД встановлено у 15,8 % обстежених осіб, ХОЗЛ – 22,4 % випадків, наявність супутньої патології ССС – 15,8 % випадків, 9,5 % – пацієнти з хронічним алкоголізмом.

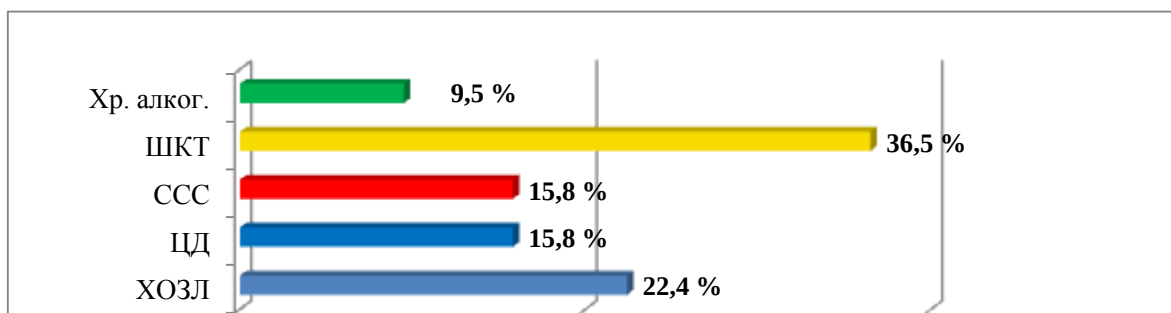


Рис. 3.4. Розподіл медичних чинників у хворих на МРТБ у Чернівецькій області

Установлено, що пацієнти з МРТБ, які палили більше 10-ти років становили, 47,6 % випадків, наявність у них в анамнезі медикаментозної алергії зареєстровано в 23,8 % осіб, з яких 7,9 % – алергія до АМБП і їх комбінації (Н, R, Z та S).

Аналіз результатів подальшого дослідження показав, що серед обстежуваних пацієнтів із МРТБ 57,1 % склали особи із вторинною резистентністю (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Характеристика чинників формування вторинної резистентності в обстежуваних пацієнтів з МРТБ у Чернівецькій області

Фактори розвитку резистентності	%
Невдача 1-го курсу ХТ	58,3
Лікування після перерви (несистематичне або перерване лікування > 2 міс.)	22,2
Комбінація перерване лікування + контакт із хворим на ТБ	16,7
Контакт із хворим на ХРТБ	2,8
Всього	100

Серед обстежуваних пацієнтів із МРТБ невдача першого курсу хіміотерапії складала – 58,3 % випадків. Пацієнти, які переривали лікування більше ніж на 2 місяці (особи з низькою прихильністю становили) – 22,2 %. Комбінація факторів перерване лікування + контакт із хворим на ТБ встановлена у 16,7 % випадків. Особи, які контактували із хіміорезистентними пацієнтами, становили – 2,8 %.

Отже, аналізуючи чинники розвитку вторинної резистентності серед обстежуваних пацієнтів, можна констатувати, що формування резистентності МБТ ймовірно у 43 % випадків при наявності хоча б одного з чинників вказаних у таблиці 3.3. За результатами нашого аналізу, загрозу негативного прогнозу становить так звана група «пацієнти з первинною резистентністю», що складає 1/2 обстежуваних пацієнтів (42,9 %) з мультирезистентністю, оскільки причина ризику виникнення резистентності у них не встановлена.

Нами було проаналізовано абсолютний приріст, темпи зростання та приросту резистентності в Чернівецькій області за 2008-2013 роки (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4

**Дослідження динаміки хіміо- та мультирезистентного туберкульозу за
2008-2013 роки в Чернівецькій області**

Резистентні штами МБТ у цілому			Абсолютний приріст		Темп зростання		Темп приросту		Абсолютне значення 1% приросту
Рік	абс.	%	баз.	ланц.	баз.	ланц.	баз.	ланц.	
2008	43	14,0	////	////	////	////	////	////	
2009	33	10,7	-10	-10	0,8	0,8	-0,2	-0,2	43,0
2010	26	8,4	-17	-7	0,6	0,8	-0,4	-0,2	33,0
2011	21	6,8	-22	-5	0,5	0,8	-0,5	-0,1	26,0
2012	51	16,6	8	30	1,2	2,4	0,2	1,4	21,0
2013	134	43,5	91	113	3,1	6,4	2,1	5,4	21,0
Мультирезистентні штами МБТ			Абсолютний приріст		Темп зростання		Темп приросту		Абсолютне значення 1% приросту
Рік	абс.	%	баз.	ланц.	баз.	ланц.	баз.	ланц.	
2008	2	2,3	////	////	////	////	////	////	
2009	7	8,0	5	5	3,5	3,5	2,5	2,5	2,0
2010	3	3,4	1	-4	1,5	0,4	0,5	-0,6	7,0
2011	4	4,5	2	1	2,0	1,3	1,0	0,3	3,0
2012	18	20,5	16	14	9,0	4,5	8,0	3,5	4,0
2013	54	61,4	52	50	27,0	13,5	26,0	12,5	4,0

Аналіз підрахованих даних показав, що з 2008 року по 2013 рік спостерігається збільшення кількості хворих на ТБ, як з резистентними штамми МТБ в цілому, так і мультирезистентними.

Для досліджуваного періоду порахували середні показники розрахованих величин. Так, для середнього рівня показників знайдено середню хронологічну:

$$\bar{Y}_{рез} = \frac{\frac{43}{2} + 33 + 26 + 21 + 51 + \frac{134}{2}}{5-1} = 33,7 \quad \bar{Y}_{мультирез} = \frac{\frac{2}{2} + 7 + 3 + 4 + 18 + \frac{54}{2}}{5-1} = 8,4$$

Найменший темп зростання хіміорезистентності, в цілому, спостерігається у 2011 році та мультирезистентних МБТ – у 2010 році. У той самий час відмічається від’ємний показник темпу приросту резистентних штамів по відношенню до чутливих, найменший показник зафіксовано в 2011 році. Привертає увагу той факт, що у 2012 році зафіксовано показники темпу приросту мультирезистентності порівняно з іншими роками дослідження (20,5 %), а вже в 2013 цей показник сягнув найвищого рівня в 61,4 %.

За досліджуваний період середній абсолютний приріст резистентних штамів буде рівний 18 хворих, для мультирезистентних – 10 хворих.

З 2008 по 2013 рік середній темп зростання МРТБ склав 1,3 раза. Хвилює той факт, що середній темп приросту мультирезистентних МБТ збільшився на 93,3 % за останні ріки дослідження.

Зростання кількості хворих на МРТБ у Чернівецькій області за 2008-2013 роки можна пояснити введенням у дію уніфікованого протоколу №1091 від 21.12.12 р., згідно з яким перереєстрацію пройшли хворі, що входили до категорії IV, так звані хворі з хронічним ТБ та підтвердженою стійкістю до ізоніазиду і рифампіцину, яким встановлено діагноз МРТБ; використанням сучасних, швидких методів лабораторної діагностики, таких як засів на рідке середовище ВАСТЕС та молекулярно-генетичні (GeneXpert); недостатньо високою ефективністю лікування хворих на МРТБ, яка згідно з когортним аналізом за 2012 рік у Чернівецькій області становила 60 %.

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. За допомогою математико-статистичного аналізу із застосуванням лінійного тренду ми розрахували можливі прогностичні показники ТБ у Чернівецькій області на 2014-2024 роки.

В якості функції прогнозу використали лінійний тренд вигляду: $Y_p = ax + b$

де Y_p – це прогнозоване значення лінійного тренду; a , b – коефіцієнти моделі, які розраховуються за формулами:

$$a = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum (x_i - \bar{x})^2} \quad b = \bar{y} - a\bar{x}$$

Так, розрахований нами прогноз на десятилітній період (2014-2024 рр.) у Чернівецькій області, показав, що може визначатися загальна спрямованість до лінійної прогресії приросту резистентних форм ТБ (рис. 3.5).

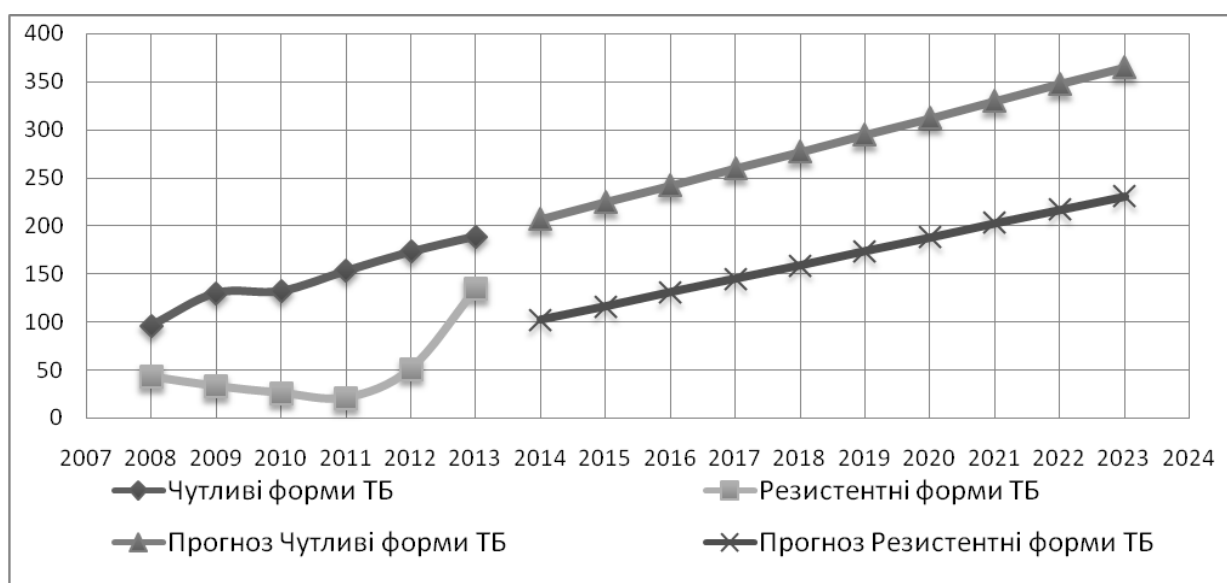


Рис. 3.5. Можливі прогностичні значення чутливих та резистентних форм ТБ у Чернівецькій області на 2014-2024 роки

За допомогою лінійного тренду провели обчислюваний аналіз у розрізі резистентних форм ТБ (рис. 3.6).

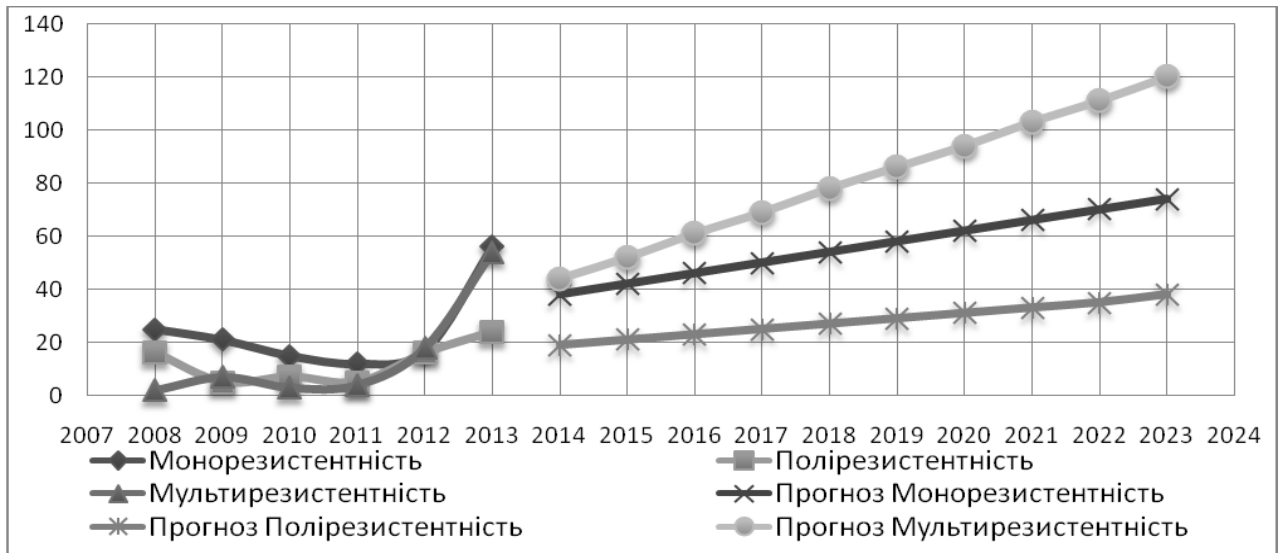


Рис. 3.6. Можливі прогностичні значення резистентних форм ТБ у Чернівецькій області на 2014-2024 роки

Аналіз отриманих даних засвідчив, що спостерігається загальна тенденція до приросту показника не тільки моно-, полі-, а й МРТБ, що можна пояснити кращим виявленням та наявністю сучасних методів діагностики (ВАСТЕС 960 MGIT, тест-системами «GeneXpert»).

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

Для уточнення прогнозу розраховували межі отриманих значень МРТБ за формулою:

$$y_{n+L} \pm t_{\alpha} \cdot S_y \cdot \sqrt{\frac{n+1}{n} + \frac{t_{n+L} - \bar{t}}{\sum t - \bar{t}^2}}$$

де n – кількість початкових даних; L – момент упередження; y_{n+L} – значення прогнозу в момент $n + L$; t_{α} – значення t-статистики Стюдента з рівнем довіри α ; S_y – середньоквадратичні відхилення фактичних спостережень від розрахункових; t_{n+L} – час упередження, для якого проводиться екстраполяція; t – порядковий номер рівней ряду; $\bar{t}$ – порядковий номер рівня, що стоїть в середині ряду. Розрахунки для $\alpha = 90\%$.

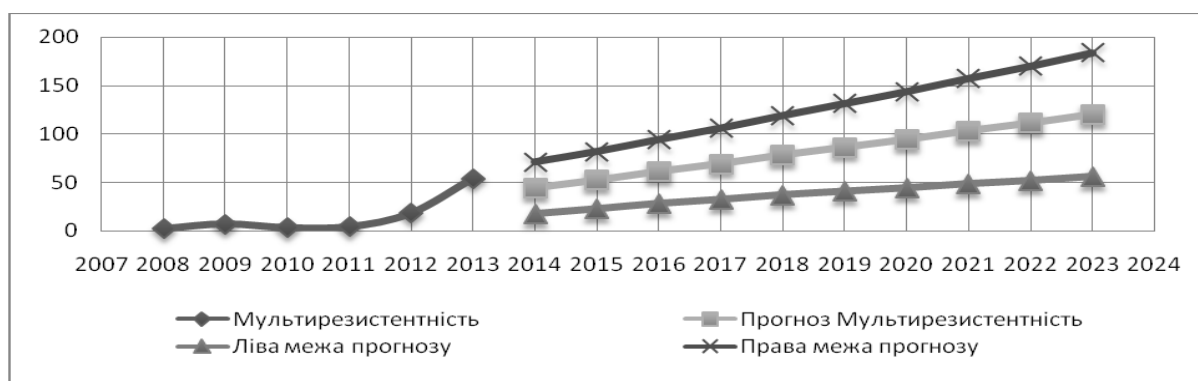


Рис. 3.7. Межі прогностичних значень МРТБ з 2014 по 2024 роки

Так, з 90 % ймовірністю можна констатувати, що реальні показники МРТБ до 2024 року можуть знаходитися у межах розрахованих правих та лівих меж.

Отже, аналіз резистентності МБТ до АМБП за 2008-2013 роки у Чернівецькій області засвідчив подальший приріст резистентних штамів МБТ (від 30,9 % до 41,5 %). Середній темп зростання МРТБ склав 1,3 раза.

Результати математичних розрахунків дають можливість стверджувати, що ситуація щодо поширеності МРТБ протягом останніх п'яти років у Чернівецькій області дещо погіршилася. Прогностично несприятливим є середній темп приросту показників МРТБ, який збільшився на 93,3 % за останні роки дослідження у осіб з вперше діагностованим ТБ, крім рецидиву, що потребує зменшити кількість хворих на МРТБ легень шляхом удосконалення методів діагностики та підвищення ефективності лікування у даних пацієнтів.

Дані математичного аналізу показали, що у Чернівецькій області в пацієнтів із ВДТБ у 2013 році в порівнянні з 2008 роком визначається стало високий рівень як первинної, так і набутої мультirezистентності, що свідчить про потребу вдосконалення та контролю лікування даної групи пацієнтів. Аналіз результатів дослідження показав, що серед обстежуваних пацієнтів з МРТБ 57,1 % склали особи з вторинною резистентністю. За результатами нашого аналізу загрозу негативного прогнозу становить так звана група «пацієнти з первинною резистентністю», що складає 1/2 обстежуваних пацієнтів (42,9 %), оскільки причина ризику виникнення резистентності у них не встановлена. Тому,

визначення груп ризику щодо формування мультирезистентності, своєчасна діагностика та удосконалення лікування, як протитуберкульозного так і патогенетичного, скоротить резервуар небезпечної інфекції, стримає прогресування туберкульозного процесу, покращить прогноз даного захворювання.

Проведений аналіз даного розділу дозволив зробити наступний висновок, якщо не зменшити кількість хворих на МРТБ легень шляхом удосконалення методів діагностики та підвищення ефективності етіотропного та патогенетичного лікування у даних пацієнтів, може спостерігатися негативна тенденція до приросту резистентних форм ТБ.

Матеріал даного розділу відображений у наступних наукових публікаціях:

1. Ретроспективний аналіз хіміорезистентного туберкульозу легень на Буковині / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук, Підвербецька О.В. [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 3. – С. 79-83.
2. Todoriko L. D. Establishing risk groups of multidrug-resistant tuberculosis and planing its therapeutic approach / L. D. Todoriko, A. V. Boiko, L. D. Mygayluk, I. V. Yeremenchuk // Буковинський мед. вісник – 2011. – № 2 (58). – С.173-178.
3. 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.
4. Тодоріко Л. Д. Определение лиц, входящих в группы риска формирования мультирезистентного туберкулеза / Л. Д. Тодоріко, И. В. Еременчук, Д. В. Еременчук // Материалы I съезда терапевтов Забайкальского края. – Чита: РИЦ ЧГМА, 2013. – С. 75-78.
5. 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.

6. Еременчук И. В. Характеристика профиля резистентности и медицинских факторов риска мультирезистентного туберкулеза легких / И. В. Еременчук, В. П. Шаповалов // Актуальные проблемы туберкулеза: Материалы III межрегиональной научно-практической конференции и учебно-методической конференции с международным участием / под. Ред. А.В. Асеева. – Тверь. – 2014. – С.46-47.
7. Єременчук І.В. Характеристика темпу приросту мультирезистентності в Чернівецькій області / І. В. Єременчук, М. А. Щуцький // Матеріали II Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених. – 2015. – Випуск № 17. – С. 308.

РОЗДІЛ 4

ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ, ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ, РІВЕНЬ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ ТА АПОПТИЧНА АКТИВНІСТЬ ЕПІТЕЛІОЦИТІВ БРОНХІВ ТА КЛІТИН ЛЕГЕНЕВОЇ ПАРЕНХІМИ ПРИ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОМУ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАРІАНТУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ДО АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

4.1. Динаміка окремих показників ендogenous інтоксикації у хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій до антимікобактеріальних препаратів

Більшість досліджень стверджують, що ТБ відноситься до захворювань, які супроводжуються ендogenous інтоксикацією (ЕІ), тобто накопиченням в організмі кінцевих та проміжних продуктів метаболізму при порушеному обміні внаслідок запальної реакції. Шляхами формування ЕІ при ТБ є цитотоксична гіпоксія, порушення внутрішньоклітинного гомеостазу, масивне утворення та подальша резорбція продуктів тканинного розпаду, імунно-цитокіновий та гормональний дисбаланс тощо [44, 46, 80]. У разі функціональної неспроможності захисних антитоксичних і регуляторних систем в організмі наростає вміст екзо- та ендogenous токсинів, що на тлі глибоких порушень функції імунної системи призводить до зниження резистентності організму. Токсини резистентних МБТ, здатні порушувати обмінні процеси в клітині, виявляють руйнівну дію на клітинні структури та на метаболізм в них. Такий вплив розповсюджується і на клітини, віддалені від ділянки первинного виділення токсичних речовин. Масивне надходження токсичних продуктів із первинних вогнищ ураження та їх гуморальний

перерозподіл з течією лімфи й крові в органах і тканинах організму зумовлюють генералізацію ендотоксикозу з розвитком синдрому системної запальної відповіді.

Доведено, що за ступенем вираженості синдрому ендогенної інтоксикації можна судити про важкість основного захворювання та прогнозувати його перебіг [22, 107].

Мета фрагменту дослідження полягала в оцінці окремих показників ендогенної інтоксикації хворих на мультирезистентний туберкульоз легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій.

Залежно від варіанту резистентності ТБ пацієнти були поділені на 2 групи: до групи 1 (гр.1, 41 особа) увійшли пацієнти із ВДТБ із збереженою чутливістю до АМБП; 2 групу (гр. 2, 63 осіб) склали хворі з МРТБ. Контрольну групу склали практично здорові особи (ПЗО, 20 осіб), віком від 18 до 75 років. Зміни в загальному аналізі крові, які характерні для запального процесу спостерігалися в обох групах обстежуваних пацієнтів, лейкоцитоз (від 10,2 до 38,7 Г/л) діагностовано у 77,4 % пацієнтів. Зміни лейкоцитарної формули крові характеризувалися паличкоядерним зсувом нейтрофілів у 65,1 % випадків, еозинофілією – у 18,6 %, еозинопенією – у 14,6 %, лімфопенією – у 24,4 %, моноцитозом – у 2,4 %, моноцитопенією – у 14,6 % хворих. Прискорення ШОЕ (від 12 до 48 мм/год) відмічалось у 62,6 % пацієнтів.

Ступінь ендотоксикозу оцінювали згідно розрахунку окремих інтегральних індексів ЕІ [23] за формулами: лейкоцитарний індекс інтоксикації модифікований за В.К. Островським (ЛПО).
$$\text{ЛПО} = (\text{С} + \text{П} + \text{Ю} + \text{Мі} + \text{Пл.кл.}) / (\text{Лф} + \text{М} + \text{Е} + \text{Б}).$$
 Норма ЛПО = $1,5 \pm 0,5$ ум. од.; Індекс Кребса (ІК) – співвідношення всієї суми відсоткового вмісту нейтрофілів до такої ж кількості лімфоцитів.
$$\text{ІК} = (\text{С} + \text{П}) / \text{Лф}.$$
 Норма = $1,8 \pm 0,46$ ум. од.; Ядерний індекс ендотоксикозу (ЯІЕ).
$$\text{ЯІЕ} = (\text{М} + \text{Ю} + \text{П}) / \text{С}.$$
 Норма = $0,05 \pm 0,08$ ум. од.; Індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (Л/ШОЕ).
$$\text{Л/ШОЕ} = \text{Л} \times \text{ШОЕ} / 100.$$
 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.

Аналіз інтегральних індексів ЕІ, наведений у табл. 4.1.1, показав, що у пацієнтів гр. 2 спостерігається достовірне зниження рівня лейкоцитарного індексу інтоксикації за В.К. Островським (ЛПО) відносно показника гр. 1 в 1,4 ($p<0,001$), та встановлена недостовірна різниця показників гр. 2 із ПЗО ($p_1>0,1$).

Таблиця 4.1.1

Характеристика інтегральних індексів ендогенної інтоксикації у хворих на чутливий та резистентний туберкульоз легень ($M\pm m$)

Інтегральні індекси інтоксикації	ПЗО (n=20)	Гр. 1 (n=41)	Середня похибка з 99% довіри у гр.1 ($p=0,01$)	Гр. 2 (n=63)	Середня похибка з 99% довіри у гр.2 ($p=0,01$)
ЛПО (ум. од.)	$1,5\pm0,5$	$2,6\pm0,3$	0,4	$1,8\pm0,2$ $p<0,001$ $p_1>0,1$	0,2
ІК (ум. од.)	$1,8\pm0,5$	$3,6\pm0,5$	0,7	$2,4\pm0,2$ $p<0,001$ $p_1<0,001$	0,3
ЯІЕ (ум. од.)	$0,05\pm0,005$	$0,4\pm0,1$	0,2	$0,3\pm0,04$ $p<0,001$ $p_1<0,001$	0,05
Л/ШОЕ (ум. од.)	$1,9\pm0,78$	$2,2\pm0,7$	0,8	$3,9\pm0,9$ $p<0,001$ $p_1<0,001$	1,2

Примітки:

1. p – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників (між групами 1 і 2).
2. p_1 – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників (між групами 2 і ПЗО).

Аналізуючи показник індексу Кребса (ІК) у гр. 2, спостерігається достовірне зниження у 1,5 раза відносно гр. 1 ($p<0,001$), однак констатовано приріст даного показника у гр. 2 відносно ПЗО в 1,3 рази ($p_1<0,001$).

Установлено, що показник ядерного індексу ендотоксикозу (ЯІЕ) в гр. 2 достовірно зріс у 6 разів відносно ПЗО ($p_1<0,001$), та відмічається зниження даного показника у 1,3 раза відносно гр. 1 ($p<0,001$).

Доведено, що показник співвідношення Л/ШОЕ в гр. 2 зріс у 1,8 раза відносно відповідного показника в гр. 1 ($p<0,001$) та у 2,1 раза відносно ПЗО ($p_1<0,001$).

Отже, у хворих на МРТБ, порівняно з хворими на чутливий ТБ, наявними є більш виражені ознаки ЕІ за даними оцінки інтегральних індексів, що є прогностично несприятливим, оскільки свідчить на користь виснаження клітинної ланки імунної регуляції та вимагає застосування відповідної корекції виявлених змін.

У таблиці 4.1.2 наведений кореляційний аналіз щодо визначення взаємозв'язків між ЕІ та окремими показниками периферичної крові.

Таблиця 4.1.2

Кореляційний зв'язок між інтегральними індексами ендогенної інтоксикації та показниками периферичної крові (за Пірсоном)

r_{xy}	Позначення кореляції значимі на рівні $p<0,05$							
	Гр. 1 (n=41)				Гр. 2 (n=63)			
	Інтоксикаційний синдром	Н. сегментоядерні	Н. паличкоядерні	лімфоцити	Інтоксикаційний синдром	Н. сегментоядерні	Н. паличкоядерні	лімфоцити
ЛПО (ум.од.)	0,8	0,4	0,3	0,1	0,9	0,5	0,3	-0,73
ІК (ум.од.)		0,4	0,3	0,1		0,4	0,4	0,8*
ЯІЕ (ум.од.)		0,02	0,3	-		-0,7	0,8*	-
		лейкоцити	ШОЕ	-		лейкоцити	ШОЕ	-
Л/ШОЕ (ум.од.)		0,3	0,003	-		0,7	0,8*	-

Примітка. * - наявність кореляційного зв'язку.

Проведений нами кореляційний аналіз у хворих на чутливий туберкульоз легень вказує на майже відсутню залежність між досліджуваними параметрами (табл. 4.1.2). Однак, у пацієнтів з мультирезистентністю установлена наявність тісного зворотного (негативного) зв'язку між показниками ІК та загальної кількості лімфоцитів крові (CD_{4+}) ($r_{xy} = -0,8$). Доведена наявність середньої сили

позитивного зв'язку між ЯІЕ і показником паличкоядерних нейтрофілів крові ($r_{xy}=0,8$). Також, середньої сили зв'язок установлений між показником співвідношення Л/ШОЕ і показником швидкості осідання еритроцитів ($r_{xy}=0,7$).

Отже, отримані кореляційні зв'язки між індексами ЕІ та показниками периферичної крові у хворих на МРТБ підтверджують наявність тісної залежності між оцінюваними параметрами на відміну від пацієнтів з чутливим ТБ.

Нами показано, що ступінь ЕІ при МРТБ корелює з тяжкістю перебігу захворювання та клінічними проявами інтоксикаційного синдрому ($r_{xy}=0,9$). Таким чином, аналіз інтегральних індексів ендогенної інтоксикації може застосовуватися для оцінки ефективності медикаментозної терапії.

За допомогою дисперсійного аналізу досліджувалася наявність впливу ІЕІ на показники периферичної крові, що в подальшому може бути критерієм ефективності призначеної програми лікування (табл. 4.1.3). Критичне значення статистики для 95 % довіри буде: $F_{кр}=3,9$.

Таблиця 4.1.3

Дисперсійний аналіз ступеня впливу інтегральних індексів ендогенної інтоксикації на окремі показники периферичної крові

Ступінь впливу	Гр. 1 (n=41)			Гр. 2 (n=63)		
	Н. сегментояд.	Н. паличкояд.	лімфоцити	Н. сегментояд.	Н. паличкояд.	лімфоцити
ЛШО	94,2 % (Н1)*	57,9 % (Н1)*	82,5 % (Н1)*	95,2% (Н1)*	57,3% (Н1)*	89,2% (Н1)*
ІК (ум.од.)	93,8 % (Н1)*	52,5 % (Н1)*	80,1 % (Н1)*	95,1% (Н1)*	53,9% (Н1)*	88,7% (Н1)*
ЯІЕ (ум.од.)	94,6 % (Н1)*	66,2 % (Н1)*	-	95,5% (Н1)*	65,3% (Н1)*	-
	лейкоцити	ШОЕ	-	лейкоцити	ШОЕ	-
Л/ШОЕ (ум.од.)	58,8 % (Н1)*	29,3 % (Н1)	-	37,1% (Н1)	44,4% (Н1)	-

Примітки:

1. Н0 – не впливає на результуючий показник.
2. Н1 – суттєвий вплив на результуючий показник.

3. * – найбільша ступінь впливу.

Результати дисперсійного аналізу засвідчили, що EI (у 95 % випадків) мають суттєвий вплив на показники периферичної крові як у хворих на чутливий, так і резистентний ТБ. Отже, показники дисперсії є більш чутливими за кореляційні співвідношення, їх визначення у хворих на ТБ допоможе оцінити ефективність призначеної протитуберкульозної та патогенетичної терапії.

4.2. Особливості цитокінової регуляції та рівень монооксиду нітрогену при вперше діагностованому хіміорезистентному туберкульозі легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій до антимікобактеріальних препаратів

Доведено, що ТБ відноситься до інтерлейкін-залежних імунодефіцитів з вираженими змінами в цитокіновій системі [80, 91]. Незважаючи на значні успіхи у досягненні контролю над ТБ залишається невизначеною роль окремих ЦК у формуванні резистентних його форм, не вирішені питання ідентифікації інтегральних маркерів прогресування патологічного процесу при МРТБ, а також відсутнє прогностичне визначення їхньої ролі у забезпеченні ефективності стандартних програм антимікобактеріальної терапії. Характер та інтенсивність імунної відповіді залежить від активності різних типів ЦК, що дасть змогу одержати інформацію про виразність «системної запальної відповіді» і прогноз подальшого розвитку патологічного процесу.

У зв'язку з цим, закономірно виникає необхідність аналізу показників окремих ЦК у сироватці крові пацієнтів з МРТБ залежно від профілю резистентності, який може відображати ступінь вираженості місцевого та системного характеру специфічного запалення, особливості імуно-цитокінової регуляції з метою удосконалення програми лікування.

Відкриття ролі монооксиду нітрогену (NO) як регулятора клітинного метаболізму зіграло вагомий роль в розумінні механізмів дисфункції ендотелію

судин при запальному процесі. Крім того, NO проявляє цитотоксичну та цитостатичну активність і є одним із стимуляторів системи імунітету, активні форми NO більш ефективно пригнічують життєздатність МБТ ніж активні форми кисню [118, 123, 149]. Ураховуючи патофізіологічні особливості NO (бактерицидні, судинно-розширювальні, імуномодулюючі та ін.), його роль у формуванні специфічного процесу та системній відповіді організму при МРТБ викликає зацікавленість.

Метою фрагменту нашого дослідження є встановлення особливостей цитокінової регуляції та ролі монооксид нітрогену в патогенезі мультирезистентного туберкульозу легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій та визначення їхньої ролі у формуванні системної запальної реакції.

Дизайн дослідження відповідав відкритому порівняльному рандомізованому спостереженню (випадок-контроль). У цілому, об'єктом дослідження стали 116 пацієнтів із діагнозом туберкульоз легень. Залежно від типу ТБ всі пацієнти були розподілені у 3 групи: до групи 1 (гр. 1 – 41 ос.) увійшли хворі з діагнозом вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) зі збережено чутливістю до антимікобактеріальних препаратів (АМБП); 2 групу (гр. 2 – 63 ос.) склали особи з МРТБ із діагностовано стійкістю як мінімум до трьох препаратів I ряду (HRS); 3 групу (гр. 3 – 12 ос.) – хворі на туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ); контрольну групу склали практично здорові особи (ПЗО – 20 ос.). Групи пацієнтів з МРТБ та РРТБ додатково розділені на підгрупи залежно від профілю резистентності: гр. 2а – пацієнти з резистентністю до HRS (14 ос.), відповідно гр. 2б – до HRSEZKm (17 ос.), гр. 2с – до HRSE/Z (11 ос.), гр. 3а – до HRSEOfI/Km (5 ос.), гр. 3б – до HRSEOfI/Et (7 ос.).

Використані клінічні, рентгенологічні, біохімічні, мікроскопічні, мікробіологічні, імуноферментні та статистичні методи дослідження. Визначення рівня ЦК, зокрема, інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18 проводили

на імуноферментному аналізаторі Sanrise (зав. № 511000120, ф. «Тесан», Австрія) із використанням наборів реагентів для визначення концентрації людських ЦК у біологічних рідинах людини (плазма крові хворих на ТБ) фірми «Вектор-Бест» (Росія) імуноферментним методом згідно інструкції.

До початку лікування у хворих на МРТБ легень відмічається достовірне зростання вмісту прозапальних ЦК (ІЛ-6 та ІЛ-18) у сироватці крові на тлі зниження продукції протизапального ЦК ІЛ-10, що свідчить про ступінь вираженості запального туберкульозного процесу. Визначена достовірна залежність досліджуваних ЦК від варіанту резистентності МБТ (табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1

Вміст у плазмі крові окремих про- та протизапальних цитокінів і монооксиду нітрогену при чутливому та резистентному туберкульозі легень ($M \pm m$)

Показники	ПЗО (n=10)	Кількість обстежених хворих (n=89)		
		Гр. 1 (n=25)	Гр. 2 (n=42)	Гр. 3 (n=12)
ІЛ-6 (пг/мл)	1,8±0,01	18,9±14,2 p<0,001	23,7±13,4 p<0,001, p ₁ <0,01	6,8±5,4 p<0,001, p ₂ <0,01 p ₃ <0,001
ІЛ-10 (пг/мл)	1,8±0,1	4,2±0,8 p<0,05	3,4±0,8 p<0,001, p ₁ >0,001	3,6±0,2 p<0,001, p ₂ <0,01 p ₃ >0,4
ІЛ-18 (пг/мл)	268,3 ±101,7	537,7±276,7 p<0,001	329,3±148,1 p<0,1, p ₁ <0,001	194,1±81,9 p<0,05, p ₂ <0,001 p ₃ >0,05
Σ NO (мкмоль/л)	45,9±1,1	38,2±0,8 p<0,001	24,7±8,3 p<0,001, p ₁ <0,001	-

Примітки:

1. p – ступінь достовірності показників відносно ПЗО.
2. p₁ – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників (між групами 1 і 2).
3. p₂ – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників (між групами 1 і 3).
4. p₃ – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників (між групами 2 і 3).

Установлено, що вміст ІЛ-6 в обстежуваних групах хворих достовірно

перевищував показник ПЗО: у гр. 1 рівень ІЛ-6 був вищим у 11,1 раза, у гр. 2 – у 13,9 раза, а у гр. 3 – у 4 рази ($p < 0,001$). Зростання рівня ІЛ-6 є захисною реакцією, так як цей ЦК є ключовим фактором, що бере участь у формуванні резистентності до АМБП. Аналіз міжгрупової динаміки рівня ІЛ-6 показав, що у гр. 2 він зріс у 1,7 раза відносно такого показника гр. 1 ($p_1 < 0,01$). Однак, у пацієнтів гр. 3 відмічається зниження рівня ІЛ-6 відповідно до аналогічних показників як гр. 1 (у 2,8 раза; $p_2 < 0,001$), так і гр. 2 (у 3,5 раза; $p_3 < 0,001$).

Активність ІЛ-18, роль якого полягає у підвищенні стійкості до внутрішньоклітинних патогенів і має важливе значення для формування протитуберкульозного набутого імунітету, достовірно зростає у хворих з чутливим та резистентним ТБ відносно ПЗО. У гр. 1 показник ІЛ-18 був вищим відносно ПЗО у 2 рази ($p < 0,001$), відповідно, у гр. 2 – у 1,2 раза ($p < 0,1$). Однак, у хворих на РРТБ спостерігається тенденція до зниження вмісту ІЛ-18 відносно показника контрольної групи (у 1,4 раза; $p < 0,05$). Аналіз міжгрупової динаміки рівня ІЛ-18 показав, що у гр. 2 спостерігається зниження його рівня відносно гр. 1 у 1,6 раза ($p_1 < 0,001$); у гр. 3 відносно гр. 1 – у 2,7 раза ($p_2 < 0,001$). Доведена достовірна різниця за вмістом ІЛ-18 між групами 3 та 2 (у 1,7 раза; $p_3 < 0,05$). Отримана нами низька реакція ІЛ-6 та ІЛ-18 при РРТБ свідчить про неспроможність організму протистояти формуванню резистентності МБТ.

Вміст ІЛ-10 у хворих на ТБ достовірно перевищував показники норми: у гр. 1 рівень ІЛ-10 був вищим у 2,3 раза, у гр. 2 – у 1,8 раза, у гр. 3 – у 1,9 раза ($p < 0,001$, відповідно), що свідчить про пригнічення клітинного імунітету та, можливо, про початок хронізації специфічного запального процесу. Установлено, що ІЛ-10 у гр. 1 був вищим у 1,2 раза відносно таких показників у групах 2 та 3 ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,01$) (рис. 4.2.1).

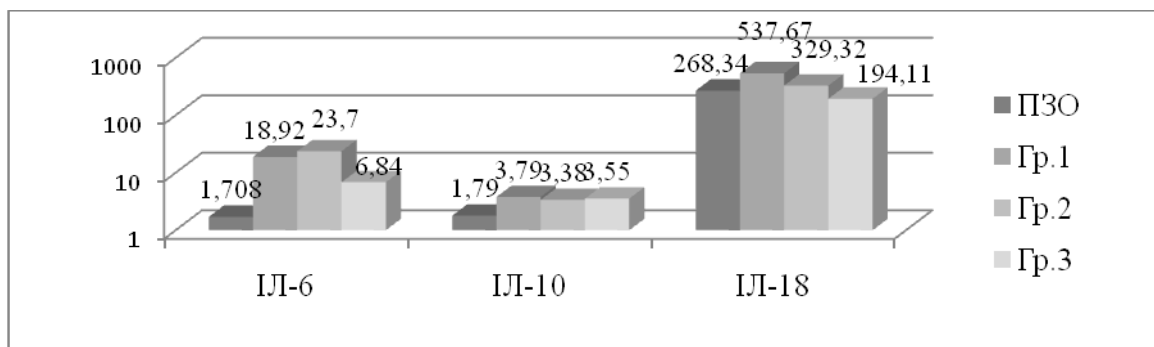


Рис. 4.2.1. Динаміка рівнів про- та протизапальних цитокінів (пг/мл) при чутливому та резистентному ТБ

Нами встановлено, що варіант резистентності МБТ залежить від рівня окремих про- та протизапальних ЦК, що більш виражений дисбаланс цитокінів, аж до формування синдрому виснаження імунної відповіді, то ширший профіль фармакорезистентності (табл. 4.2.2).

Таблиця 4.2.2

Вміст у плазмі крові хворих на ТБ окремих цитокінів залежно від профілю резистентності МБТ (М±m)

Показники	ПЗО (n=20)	Профіль резистентності				
		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 (HRSEOfI Km)	Гр. 3б, n=7 (HRSEOfI Am)
ІЛ-6 (пг/мл)	1,7± 0,015	6,3±2,8 p<0,001	34,1±4,5 p<0,001 p ₁ <0,001	28,6±9,8 p<0,001 p ₁ <0,001	6,7±3,5 p<0,001 p ₁ <0,001	6,8±2,6 p<0,001 p ₂ >0,1
ІЛ-10 (пг/мл)	1,8± 0,127	3,5±1,3 p<0,001	3,7±0,3 p<0,001 p ₁ >0,1	2,9±0,5 p<0,001 p ₁ >0,1	3,5±0,2 p<0,001	3,5±0,2 p<0,001 p ₂ >0,1
ІЛ-18 (пг/мл)	268,3 ±101,7	313,1±88,2 p>0,1	345,7±48,8 p<0,05 p ₁ >0,1	328,9±48,9 p<0,1 p ₁ >0,1	191,5±84,1 p<0,1 p ₁ <0,05	198,2±87,8 p<0,001 p ₂ >0,1

Примітки:

1. p – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників відносно ПЗО.
2. p₁ – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників (між групами 2а і 2б, 2а і 2с).
3. p₂ – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників (між групами 3а і 3б).
4. * – різниця пацієнтів, яким не визначали цитокіни.
5. а, б, с – варіант резистентності МБТ до АМБП.

Аналіз рівня окремих ІЛ у хворих на МРТБ показав наявність достовірної різниці відносно показників ПЗО. Так, ІЛ-6 в гр. 2а зріс у 3,7 раза, в гр. 2б – у 19,4 раза, в гр. 2с – у 16,8 раза відносно показників ПЗО ($p < 0,001$). Вміст протизапального ІЛ-10 в гр. 2а зріс у 1,9 раза; в гр. 2б – у 2,1 раза, в гр. 2с в 1,6 раза ($p < 0,001$). Рівень ІЛ-18 в гр. 2а зріс у 1,2 раза відносно ПЗО ($p > 0,1$); відповідно в гр. 2б – у 1,3 раза ($p < 0,05$), в гр. 2с – у 1,2 раза ($p < 0,1$).

При порівнянні міжгрупової різниці показників у хворих на МРТБ залежно від профілю стійкості рівень ІЛ-6 в гр. 2а був нижчим у 5,4 раза відносно гр. 2б із ширшим профілем ($p_1 < 0,001$), відповідно спостерігається зниження рівня ІЛ-6 у 4,6 раза відносно гр. 2с ($p_1 < 0,001$). Відмічається підвищення рівня протизапального ІЛ-10 у хворих на МРТБ залежно від профілю резистентності, так в гр. 2б рівень ІЛ-10 зріс у 1,1 раза відносно показників гр. 2а ($p_1 > 0,1$) та у 1,3 раза відносно показників гр. 2с ($p_1 > 0,1$). Рівень ІЛ-18 в гр. 2б зріс у 1,1 раза відносно показників гр. 2а ($p_1 > 0,1$) та гр. 2с ($p_1 > 0,1$), дані показники не є достовірними.

Рівень про- та протизапальних ЦК у хворих на РРТБ (табл. 4.2.2) достовірно зріс відносно показників ПЗО незалежно від профілю резистентності. Так, рівень ІЛ-6 в гр. 3а та гр. 3б зріс у 4 рази ($p < 0,001$). Рівень протизапального ІЛ-10 в гр. 3а та гр. 3б зріс у 2 рази ($p < 0,001$). Слід звернути увагу на зниження рівня ІЛ-18 в гр. 3а та гр. 3б у 1,4 раза відносно ПЗО ($p < 0,1$). У хворих на РРТБ незалежно від профілю резистентності у групах порівняння статистично достовірних відмінностей не виявлено ($p_2 > 0,1$).

Проведений кореляційний аналіз за Пірсоном між про- та протизапальними ЦК показав, що у хворих на ВДТБ між рівнями ІЛ-6 та ІЛ-10, ІЛ-18 та ІЛ-10 коефіцієнт кореляції негативний, слабкий ($r = -0,23$, $p < 0,001$ відповідно $r = -0,08$, $p < 0,001$). У хворих на МРТБ коефіцієнт кореляції негативний, слабкої сили, між показниками ІЛ-6 та ІЛ-10, ІЛ-18 та ІЛ-10 ($r = -0,22$, $p < 0,001$ відповідно $r = -0,16$, $p < 0,001$). Однак у хворих на РРТБ

установлений сильний зворотній негативний зв'язок між рівнем ІЛ-6/ІЛ-10 ($r = -0,92$, $p < 0,05$), тоді коли між ІЛ-18 та ІЛ-10 наявний позитивний зв'язок середньої сили ($r = 0,34$, $p < 0,001$).

Літературні дані про участь ЦК у реалізації імунної відповіді при різних формах ТБ нечисленні і суперечливі [53], тому нами визначена достовірна залежність вмісту окремих про- та протизапальних ЦК відносно форм чутливого та резистентного ТБ (табл. 4.2.3).

Таблиця 4.2.3

Вміст у плазмі крові окремих цитокінів залежно від клінічної форми чутливого та резистентного ТБ ($M \pm m$)

Показники	Гр. 1 (n=25)		Гр. 2 (n=42)	
	Інфільтративна форма	Дисемінована форма	Інфільтративна форма	Дисемінована форма
ІЛ-6 (пг/мл)	9,4±1,9	15,3±6,7	6,8±2,3 $p > 0,1$	16,8±6,5 $p_1 > 0,1$
ІЛ-10 (пг/мл)	3,9±0,3 $p < 0,01$	3,7±0,9	3,4±0,6 $p < 0,001$	3,3±1,1 $p_1 < 0,05$
ІЛ-18 (пг/мл)	544,2±220,5	533,3±321,7	332,7±118,8 $p < 0,001$	325,6±176,7 $p_1 < 0,001$

Примітки:

1. p – ступінь міжгрупової різниці показників (між гр. 1 і гр. 2, інфільтративна форма).
2. p_1 – ступінь міжгрупової різниці показників (між гр. 1 і гр. 2, дисемінована форма).

Порівняльний аналіз довів, що в гр. 2 з інфільтративною формою ТБ рівень ІЛ-6 знизився у 1,4 раза відносно гр. 1 ($p > 0,1$); відповідно рівень протизапального ІЛ-10 – у 1,2 раза ($p < 0,001$) та рівень ІЛ-18 – у 1,6 рази ($p < 0,001$). Однак, при дисемінованій формі ТБ у гр. 2 рівень ІЛ-6 зріс у 1,1 раза відносно гр. 1 ($p_1 > 0,1$), однак спостерігається зниження рівня ІЛ-10 у 1,1 раза ($p_1 < 0,05$) та рівня ІЛ-18 – у 1,6 раза ($p_1 < 0,001$). Отже, провідну роль у цитокіноопосередкованій імуносупресії при інфільтративному ТБ відіграє гіперсекреція ІЛ-10, що, на нашу думку, може вказувати на стабілізацію опосередкованої запальної відповіді та обмеження специфічної реакції. У хворих на МРТБ з

дисемінованою формою ТБ відмічено приріст прозапальних ЦК, дисбаланс функціонування цитокінової мережі з переважним впливом на імунну відповідь ЦК Тх-2 (у тому числі ІЛ-10) в умовах дефіциту ІЛ-18, особливо при резистентних формах, свідчить про формування вираженої імунODEпресії.

Проведений кореляційний аналіз на наявність зв'язку між рівнями окремих про- та протизапальних ЦК та формами туберкульозного процесу у хворих на чутливий та резистентний ТБ. Установлено, що у гр. 1 з інфільтративною формою ТБ наявний тісний зв'язок між ІЛ-10 та ІЛ-18 ($r = 0,73$) та майже відсутній зв'язок між ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r = 0,14$). Відповідно у хворих з поширеним дисемінованим процесом встановлений середньої сили позитивний зв'язок між ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r = 0,63$) та майже відсутній зворотній (негативний) зв'язок між ІЛ10 та ІЛ18 ($r = -0,02$).

У хворих на МРТБ (гр. 2) з інфільтративною формою встановлений зворотній зв'язок середньої сили між ІЛ-6 та ІЛ-18 ($r = -0,57$) та між ІЛ-10 та ІЛ-18 ($r = -0,47$), однак, майже відсутній зв'язок між ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r = 0,03$). Відповідно у пацієнтів з поширеним дисемінованим процесом існує середньої сили зворотній зв'язок між ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r = -0,40$), слабкий позитивний зв'язок між ІЛ-6 та ІЛ-18 ($r = 0,28$) та зворотній слабкої сили між ІЛ-10 та ІЛ-18 ($r = -0,26$).

На нашу думку, продукція ІЛ-6 та ІЛ-10 у групах хворих на ТБ незалежно від резистентності зростає у відповідь на підвищення синтезу ендотоксинів МБТ та наростання ендогенної інтоксикації та цитотоксичної гіпоксії, що створює передумови для розвитку їх резистентності. Чим викликана відсутність кореляції між досліджуваними ІЛ, поки що незрозуміло, однак це положення не є принциповим, оскільки найбільш важливим і прогностичним критерієм є дисбаланс співвідношення ІЛ-18 та ІЛ-10: при наростанні тяжкості стану пацієнта, поширеності запального процесу в легенях та формуванні резистентності відмічається суттєва перевага Тх-2 типу (гуморального), що вказує на розвиток дефекту клітинно-опосередкованого імунного захисту та

перевагу протизапальної імунної активації. Дану залежність підтверджує позитивний кореляційний зв'язок у хворих з РРТБ між ІЛ-10 та ІЛ-18 ($r = 0,34$).

У обстежуваних пацієнтів спостерігається дисбаланс продукції окремих ЦК з розвитком ендогенної інтоксикації на фоні достовірного зниження рівня кінцевих метаболітів NO у сироватці крові (табл. 4.2.1): в гр. 1 – у 1,2 раза ($p < 0,001$) та в гр. 2 – у 1,8 раза відносно ПЗО ($p < 0,001$). Порівнюючи міжгрупову різницю показників встановлено, що в гр. 2 спостерігається достовірне зниження рівня кінцевих метаболітів NO в 1,5 раза при нормальних його значеннях $52,2 \pm 1,5$ мкмоль/л відносно гр. 1 ($p_1 < 0,001$) (рис. 4.2.2).

За результатами наших досліджень доведено, що в групі хворих з чутливим ТБ знижений рівень NO порівняно з показниками ПЗО ($p < 0,001$), однак такий рівень продукції NO дозволяє забезпечувати відповідний баланс тонуусу й проникності мікросудин та запобігати розвитку внутрішньосудинного згортання крові.

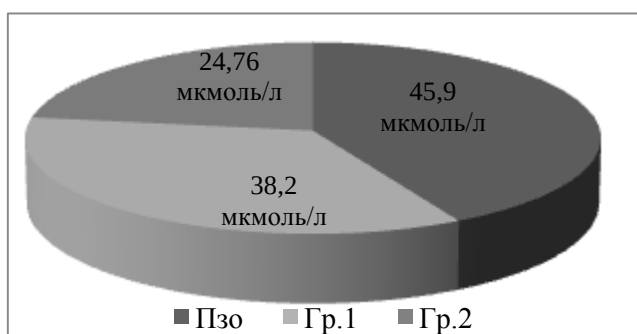


Рис. 4.2.2. Рівень кінцевих метаболітів NO у сироватці крові хворих на ТБ легень (мкмоль/л)

Нами доведено, що у хворих на МРТБ рівень NO в плазмі крові знизився у 1,8 раза (або на 46 %) відносно такого показника у ПЗО ($p < 0,001$) та у 1,5 раза відносно рівня при чутливому ТБ ($p_1 < 0,001$), що вказує на порушення паракринної регуляції ендотелію, в результаті чого виникає синдром метаболічної дисфункції, який у поєднанні з порушенням антикоагуляційних властивостей внутрішньої поверхні судинної стінки створює передумови до мікротромбоутворень, внутрішньосудинного згортання крові і порушення

мікроциркуляції як в зоні специфічного запалення, так і в усіх життєво важливих органах, що характеризує системність запального процесу. Отримані результати свідчать про те, що у хворих на МРТБ спостерігається виснаження субстрату для синтезу NO (L-аргінін). Це пов'язано з наявністю специфічної запальної реакції та гіперстимуляцією індукцбельної NO-синтази. Отже, викладене вище зобов'язує скорегувати дефіцит субстрату аргініну гідрохлорид, необхідного для достатнього синтезу NO шляхом удосконалення патогенетичного лікування.

Значну роль у розвитку і, що найважливіше, прогресуванні ТБ запалення та виникненні ускладнень відіграє дисфункція ендотелію та розвиток структурних змін судинної стінки, яка призводить до посилення тяжкості перебігу захворювання, ремоделювання та гіперсенсibiliзації судин, внутрішньосудинної активації тромбоцитів, лейкоцитів, порушення експресії ЦК та NO і в подальшому прогресування запальної специфічної реакції та можливості розвитку умов для резистентності. Ендотелій – активний синтезуючий орган, основним із метаболітів якого є NO. Визначення рівня NO плазми крові дозволить прогнозувати подальший розвиток специфічного запального процесу та надасть можливість провести специфічну корекцію патогенетичної терапії.

Таким чином, проведений аналіз другого фрагменту дослідження показав, що на початку лікування у хворих на МРТБ легень, спостерігається виражена ЕІ, відмічається достовірне зростання вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові (ІЛ-6 та ІЛ-18) із зниженою продукції протизапального (ІЛ-10), що свідчить про активність запального туберкульозного процесу, визначена достовірною залежністю досліджуваних ЦК від варіанту резистентності МБТ, що ширший варіант резистентності, то більш зрушений дисбаланс ЦК з формуванням синдрому виснаження імунної відповіді. Установлено, що у хворих на МРТБ порівняно ВДТБ наявне достовірне зниження в сироватці крові рівня кінцевих метаболітів NO на 46 %. Отже, викладене вище зобов'язує

скорегувати виявлені зміни у обстежуваних хворих шляхом удосконалення патогенетичного лікування.

4.3. Апоптична активність епітеліоцитів бронхів та клітин легеневої паренхіми у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій до антимікобактеріальних препаратів

Апоптозу (АП) та порушенням його регуляції належить одне з провідних місць у виникненні специфічного туберкульозного запалення, розвитку латентної персистенції МБТ та прогресуванню імунної недостатності [6, 67, 136]. Відомо, що баланс між загибеллю (у тому числі і шляхом АП) та проліферацією клітин визначає клітинно-тканинний гомеостаз організму [195]. Співвідношення цих двох форм відповіді – проліферації та АП – є важливим параметром реактивності імунної системи. Феномен природної клітинної загибелі (ПКЗ) є одним з компонентів імунореактивності, дисбаланс регуляції процесів якого – прояв системної запальної реакції, порушення рівноваги якої відображається на патоморфозі імунозалежних хвороб, а класичним прикладом цього є ТБ.

Важливе значення в розвитку специфічного туберкульозного запалення відіграє пошкодження бронхіального епітелію, оскільки він ефективно виконує не лише бар'єрну функцію, але і є своєрідним індикатором стану захисних механізмів [92, 246]. АП клітин, який спрямований на підтримку антигенструктурного гомеостазу організму, з одного боку, вважається одним із найважливіших інструментів його протиінфекційного захисту, а з іншого, може виступати основною ланкою патологічного процесу і, певною мірою, визначати його характер та подальший перебіг [92, 183].

Метою фрагменту дисертаційної роботи є морфологічне дослідження проліферативної активності та визначення інтенсивності апоптозу епітеліоцитів бронхів та клітин легеневої паренхіми у хворих на ВДТБ чутливий та МРТБ

легень.

Для проспективного дослідження використовували післяопераційний резекційний матеріал легеневої паренхіми, групу 1 (гр. 1, 7 осіб) склали хворі з чутливим ВДТБ, групу 2 (гр. 2, 6 осіб) – хворі на МРТБ. Для прижиттєвого електронно-мікроскопічного морфологічного дослідження епітеліоцитів бронхів поводити браш-біопсію (за стандартною методикою), гр. 1 (15 осіб) склали хворі з чутливим ВДТБ, гр. 2 (15 осіб) – хворі на МРТБ. Вік хворих варіював від 20 до 45 років, переважала чоловіча стать.

Проводили імуноцитохімічне дослідження (ІЦХ) з визначенням в ядрах клітин проліферативного нуклеарного антигену (PCNA), зокрема підраховували відсоток PCNA-позитивних ядер клітин. Інтенсивність апоптозу клітин оцінювали за відсотком TUNEL-позитивних ядер клітин, тобто клітин з великою кількістю міжнуклеосомальних розривів в їхніх ДНК.

Таблиця 4.3.1

Відсоток PCNA-позитивних ядер у різних типах клітин легеневої паренхіми у хворих на ВДТБ чутливий та МРТБ легень (операційний матеріал) ($M \pm m$)

Типи клітин	Гр. 1	Гр. 2	Достовірність розбіжності (p)
Війчастий епітелій бронхів	4,4±0,2	3,7±0,1	p=0,004
Епітелій бронхів у місцях плоскоклітинної метаблазії (базальний шар)	3,8±0,1	3,6±0,1	p>0,05
Макрофаги субепітеліальної сполучної тканини бронхів	6,5±0,2	4,1±0,2	p<0,001
Фібробласти субепітеліальної сполучної тканини бронхів	8,4±0,2	8,2±0,1	p>0,05

Проведене ІЦХ дослідження (табл. 4.3.1) операційного матеріалу хворих на ТБ доводить наявність достовірної різниці проліферативної активності у різних типах легеневої паренхіми, так, у гр.2 спостерігається знижений відсоток PCNA-позитивних ядер війчастого епітелію бронхів (у середньому на 15,9 %) та макрофагів субепітеліальної сполучної тканини бронхів (у середньому на

58,5 %) відносно гр.1 ($p < 0,001$, $p = 0,004$). У той самий час, у групах порівняння не виявлено достовірної різниці ($p > 0,05$) у проліферативній активності епітелію бронхів у місцях плоскоклітинної метаплазії та фібробластів субепітеліальної сполучної тканини бронхів ($p > 0,05$) (рис. 4.3.1).

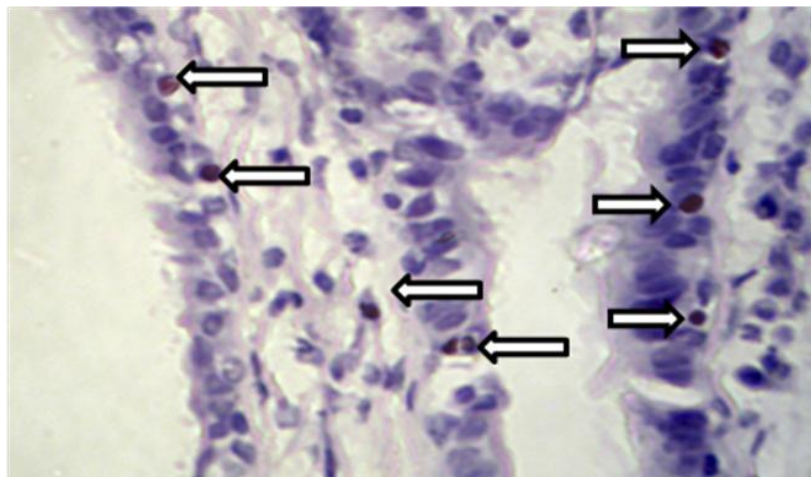


Рис. 4.3.1. Мікрофотознімок. Стрілками позначені PCNA-позитивні ядра клітин. Імуногістохімічний метод з використанням первинних антитіл проти протеїну PCNA. Об.100^x (масляна імерсія).

Отримані результати доводять, що окремі клітини легеневої паренхіми хворих на чутливий ТБ мають вищу репаративну здатність порівняно з хворими на МРТБ за рахунок підвищеного відсотку PCNA-позитивних ядер у макрофагах субепітеліальної сполучної тканини, що характеризує їхню активність та здатність завершити фагоцитоз апоптичних тілець з подальшою репарацією тканини.

Проводили обчислення TUNEL-позитивних ядер у різних типах клітин легеневої паренхіми хворих на ВДТБ чутливий та МРТБ легень (табл. 4.3.2).

Таблиця 4.3.2

**Відсоток TUNEL-позитивних ядер у різних типах клітин легеневої
паренхіми у хворих на ВДТБ чутливий та МРТБ легень
(операційний матеріал)**

Типи клітин	Гр. 1	Гр. 2	Достовірність розбіжності (p)
Війчастий епітелій бронхів	6,2±0,2	9,4±0,2	p<0,001
Епітелій бронхів у місцях плоскоклітинної метapлазії (базальний шар)	3,9±0,2	3,8±0,2	p>0,05
Макрофаги субепітеліальної сполучної тканини бронхів	5,4±0,1	2,9±0,1	p<0,001
Фібробласти субепітеліальної сполучної тканини бронхів	8,5±0,18	8,4±0,17	p>0,05

Установлено (табл. 4.3.2), що у групах порівняння спостерігається достовірна різниця за інтенсивністю процесів АП у різних типах клітин легеневої паренхіми хворих на ТБ. Так, відсоток TUNEL-позитивних ядер війчастого епітелію бронхів вищий у гр. 2 (в середньому на 34,4 %) порівняно з гр. 1 (p<0,001). Проте, у гр. 2 констатовано зниження відсотку (у середньому на 86,2 %) TUNEL-позитивних ядер у макрофагах відносно гр. 1 (p<0,001).

У групах порівняння доведено відсутню достовірну різницю показників інтенсивності АП епітелію бронхів у місцях плоскоклітинної метapлазії та фібробластів субепітеліальної сполучної тканини бронхів за відсотком TUNEL-позитивних ядер (p>0,05). Це вказує на те, що багатошаровий плоский епітелій є більш стійким до впливу шкідливих чинників (зокрема, до дії ендотоксинів МБТ) ніж війчастий епітелій бронхів, а його метapлазія характеризує розвиток хронічного бронхіту.

Поява TUNEL-позитивних ядер війчастого епітелію бронхів хворих на МРТБ характеризує початкову стадію АП, яка проявляється агрегацією ядерного хроматину у вигляді великих часток, розташованих біля внутрішньої поверхні ядерної мембрани. При цьому контури ядра змінюються та набувають неправильної форми, після чого ядра діляться на декілька фрагментів, які вміщуються часточки хроматину (рис. 4.3.2).

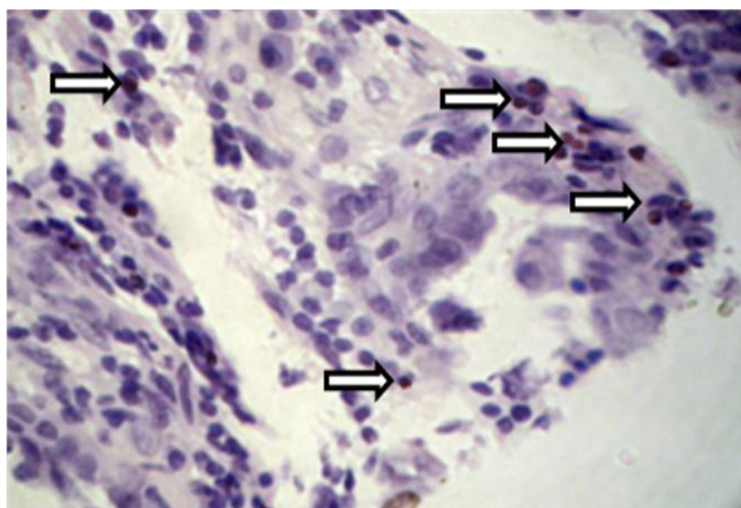


Рис. 4.3.2. Мікрофотознімок. Великими стрілками позначені TUNEL-позитивні ядра клітин. Імуногістохімічний метод на міжнуклеосомальні розриви ДНК - TUNEL. Об.100^x (масляна імерсія).

Запуск апоптотичної активності при ВДТБ чутливого та МРТБ легень досліджували за допомогою визначення білків-регуляторів: проапоптотичного протеїну Вах та протиапоптотичного – Bcl-2 у різних типах клітин операційного матеріалу (табл. 4.3.3).

Таблиця 4.3.3

**Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на Вах та Bcl-2
(в.од.опт.густина) у різних типах клітин легеневої тканини у хворих на
ВДТБ чутливий та МРТБ легень (операційний матеріал)**

Типи клітин	Проапоптотичний протеїн Вах (в.од.опт.густина), р		Протиапоптотичний протеїн Bcl-2 (в.од.опт.густина) (p ₁)		Достовірність розбіжності
	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	
Війчастий епітелій бронхів	0,204± 0,0018	0,284± 0,0021	0,108± 0,0013	0,109± 0,0012	p<0,001 p ₁ >0,05
Епітелій бронхів у місцях плоскоклітинної метаблазії (базальний шар)	0,202± 0,0016	0,260± 0,0017	0,117± 0,0010	0,139± 0,0011	p<0,001 p ₁ <0,001
Макрофаги субепітеліальної сполучної тканини бронхів	0,209± 0,0014	0,188± 0,0013	0,103± 0,0008	0,104± 0,0007	p<0,001 p ₁ >0,05
Фібробласти субепітеліальної сполучної тканини бронхів	0,172± 0,0014	0,174± 0,0018	0,106± 0,0012	0,104± 0,0010	p>0,05 p ₁ >0,05

Встановлено, що у гр. 2 рівень інтенсивності апоптозу у війчастому епітелії бронхів вищий у порівнянні з гр. 1 за рахунок підвищеної концентрації

в цих клітинах проапоптотичного протеїну Вах при незміненій концентрації протиапоптичного протеїну Bcl-2, що можна характеризувати як «проапоптичний стан», від якого залежить подальша регуляція АП.

Цікавим було те, що при МРТБ в клітинах епітелію бронхів у місці плоскоклітинної метаплазії зросла концентрація проапоптотичного протеїну Вах (у середньому на 28,2 %), разом з тим зросла і концентрація протиапоптичного протеїну Bcl-2 (на 15,8 %) порівняно з чутливим ТБ (табл. 7.3), отриманий баланс концентрації про- та протизапальних протеїнів формується за рахунок протеїну Bcl-2, який є проапоптотичним антагоністом та запобігає активації ПКЗ у вказаному типі клітин.

Доведено, що при МРТБ знижена інтенсивність апоптозу в макрофагах, зокрема, за рахунок зниження концентрації в їхній цитоплазмі проапоптотичного протеїну Вах, та незміненої концентрації протиапоптичного протеїну Bcl-2. Це пояснюється тим, що резистентні МБТ мають здатність пристосовуватися та підтримувати латентну інфекцію, при внутрішньоклітинному паразитування резистентні МБТ виявляють виоску антиапоптотичну активність, що сприяє їх персистенції та хронізації процесу (рис. 4.3.3). У фібробластах не виявлено відмінностей між групами порівняння у концентрації проапоптотичного протеїну Вах та концентрації протиапоптичного протеїну Bcl-2 (табл. 4.3.3.).

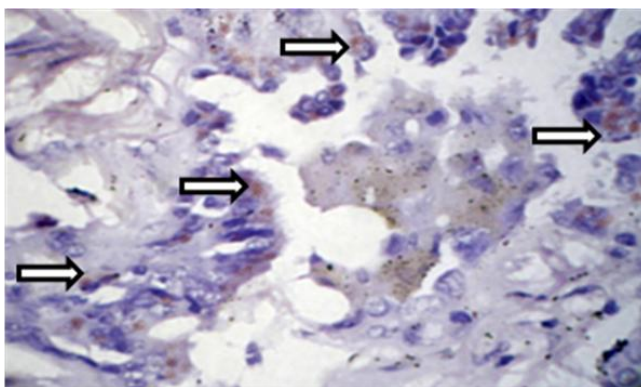


Рис. 4.3.3. Мікрофотознімок. Великими стрілками позначена цитоплазма клітин з Вах-позитивними гранулами. Імуногістохімічний метод з використанням первинних антитіл проти проапоптотичного протеїну Вах. Об. $100^{\times}$ (масляна імерсія). Ок. $10^{\times}$

У хворих з МРТБ процес ПКЗ дещо знижений, на нашу думку, за рахунок формування умов розвитку резистентності та вторинного імунодефіциту. При МРТБ відбувається пошкодження ядерної ДНК за рахунок тканинної гіпоксії, дії токсичних продуктів ендогенної інтоксикації та накопичення ендотоксинів МБТ, сприяє індукції процесів апоптозу і, зокрема, посиленню продукції протеїну Вах, на тлі дефіциту експресії Bcl-2.

Таблиця 4.3.4

Відсоток PCNA- та TUNEL-позитивних ядер клітин стінки бронхів у хворих на ВДТБ чутливий та МРТБ легень (браш-біопсія)

		Гр. 1	Гр. 2	Достовірність розбіжності (p)
Клітини браш-біоптату	PCNA	0,8±0,05	0,3±0,01	p<0,001
	TUNEL	9,8±0,24	14,2±0,29	p<0,05

За результатами дослідження інтенсивності АП клітин браш-біоптату доведено (табл. 4.3.4), що відсоток PCNA-позитивних ядер клітин стінки бронхів нижчий у гр. 2 на 37,5 % порівняно з гр. 1 (p<0,001), однак відсоток TUNEL-позитивних ядер вищий у гр. 2 на 69,01 % відносно гр. 1 (p<0,05).

Проведене дослідження клітин браш-біоптату слизової оболонки бронхів хворих на ТБ легень вказує не тільки на наявність ознак специфічного запалення, але й на те, що наявними є епітеліоцити з ознаками ПКЗ: поява ядер з позитивним TUNEL забарвленням та апоптотичних тілець, які також є TUNEL-позитивними (рис. 4.3.3). Виявлене нами у гр. 2 достовірне підвищення відсотку TUNEL-позитивних ядер, вказує на початкові фази морфологічних змін, які характерні для активації АП і супроводжується нижчою проліферативною активністю відносно гр. 1.

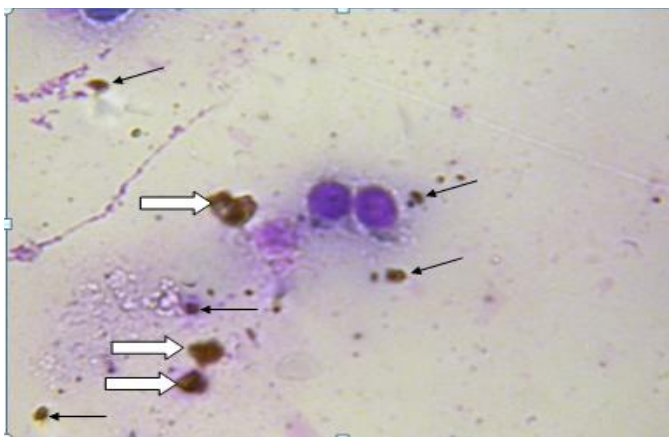


Рис. 4.3.3. Мікрофотознімок браш-біоптата слизової оболонки бронха. Великими стрілками позначені TUNEL-позитивні ядра клітин. Малими стрілками позначені апоптотичні тільця, вони є TUNEL-позитивні. Імуногістохімічний метод на міжнуклеосомальні розриви ДНК - TUNEL. Об.100^x (масляна імерсія). Ок.10^x

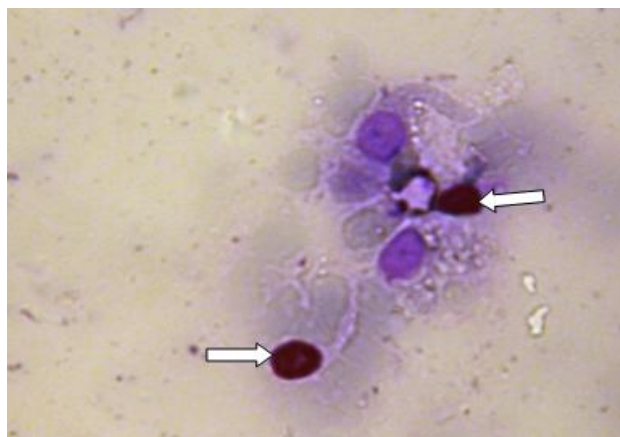


Рис. 4.3.4. Мікрофотознімок браш-біоптата слизової оболонки бронха. Стрілками позначені PCNA-позитивні ядра клітин. Імуногістохімічний метод з використанням первинних антитіл проти протеїну PCNA. Об.100^x (масляна імерсія). Ок.10^x

На нашу думку, поява ядер з позитивним PCNA забарвленням у гр. 1 характеризує здатність клітин до репарації, реплікативної активності ДНК, що може означати не тільки підвищення клітинної проліферації, але й можливість окремих клітин відновлювати пошкоджену ДНК, що сприяє не тільки відмежуванню запального вогнища, а й в подальшому, частковому відновленню анатомічної цілісності бронхіальної тканини (рис. 4.3.4) у пацієнтів з ВДТБ легень. Якщо ж репарація не вдається, то клітини стають на шлях ПКЗ, що супроводжується появою, відсутньої у нормі, експресії ядерного антигену клітинної проліферації у бронхоальвеолярній тканині і є своєрідною компенсацією у відповідь на специфічне туберкульозне пошкодження.

Дослідили активність проапоптотичного протеїну Вах та протиапоптотичного – Bcl-2 у клітинах браш-біоптату при ВДТБ чутливого та МРТБ легень (табл. 4.3.5).

Таблиця 4.3.5

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на Вах та Bcl-2 у клітин стінки бронхів у хворих на ВДТБ чутливий та МРТБ легень (браш-біопсія)

Досліджуваний матеріал	Проапоптотичний протеїн Вах (в.од.опт.густини)		Достовірність розбіжності (p)	Противапоптотичний протеїн Bcl-2 (в.од.опт.густини)		Достовірність розбіжності (p)
	Гр. 1	Гр. 2		Гр. 1	Гр. 2	
Клітини браш-біоптату	0,248±0,0019	0,297±0,0022	p<0,001	0,107±0,0012	0,106±0,0010	p>0,05

Аналіз результатів дослідження показав, що у клітинах браш-біоптату відзначається підвищена концентрація проапоптотичного протеїну Вах у гр. 2 (на 19,8 % відносно такого у гр. 1 (p<0,001)). Різниця за концентраціями противапоптотичного протеїну Bcl-2 у групах порівняння практично відсутня (p>0,05), тобто характер резистентності ТБ легень практично не впливає на противапоптотичну активність.

Імуноцитохімічно в цитоплазмі епітеліоцитів бронхів при МРТБ спостерігається Вах-позитивне забарвлення (рис. 4.3.5). Установлено, що в ядрі клітини наявні Вах-позитивні гранули з ознаками каріопікнозу, що характерно для ранньої стадії апоптозу.

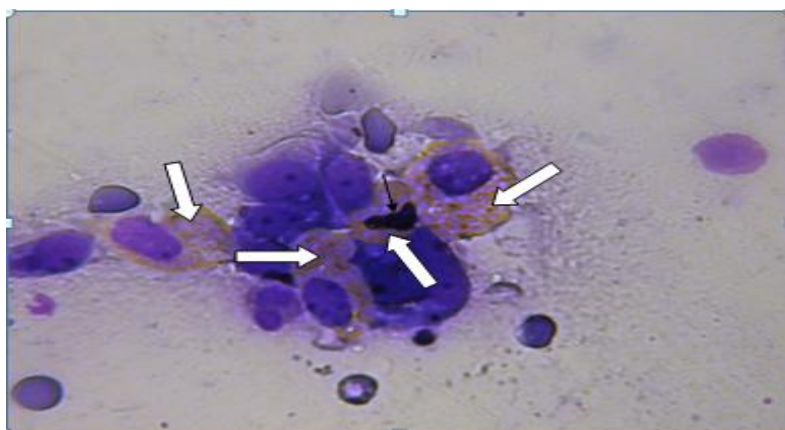


Рис. 4.3.5. Мікрофотографія браш-біоптату слизової оболонки бронха. Великими стрілками позначена цитоплазма клітин з Вах-позитивними гранулами. Малою стрілкою позначено ядро клітини з Вах-позитивними гранулами, яке має ознаки каріопікнозу (рання стадія апоптозу). Імуногістохімічний метод з використанням первинних антитіл проти проапоптотичного протеїну Вах. Об.100^x (масляна імерсія). Ок.10^x

Доведено, що протеїн Bcl-2 належить до факторів, здатних попереджувати запуск ПКЗ [225]. Отримане нами зниження концентрації протеїну Bcl-2 на фоні зростання кількості клітин з підвищеною концентрацією протеїну Вах розкриває молекулярні механізми пошкоджувального впливу ендотоксинів, особливо резистентних МБТ, на геном з переключенням клітин у режим підвищеної апоптотичної активності.

Результати проведеного дослідження засвідчують, що у хворих на МРТБ інтенсивність апоптотичних реакцій є вищою за таку при чутливому ТБ, супроводжується нижчою проліферативною активністю епітеліоцитів бронхоальвеолярної вистілки. Оскільки апоптоз епітеліоцитів, індукований внутрішньотканинними патогенами, має захистний характер, спрямований на елімінацію збудника і відновлення клітинного гомеостазу організму, то при системній запальній реакції при МРТБ з ознаками вторинного імунодефіциту зниження інтенсивності ПКЗ, що супроводжується зниженням NO в плазмі крові, може сприяти подальшому посиленню запалення з порушенням цитокінового балансу у бік синтезу прозапальних ЦК і прогресуванню патологічного процесу.

На підставі отриманих результатів дослідження можна стверджувати, що інтенсивність АП епітеліоцитів бронхів та клітин легеневої паренхіми хворих на МРТБ відбувається за рахунок зниженого відсотку PCNA-позитивних ядер та підвищення TUNEL-позитивних ядер на фоні підвищеної концентрації в епітеліоцитах протеїну Вах та зниження його в макрофагах субепітеліальної сполучної тканини бронхів, що можливо є тим чинником, який характеризує наявність вторинного імунодефіциту, інтенсивність процесу запалення та призводить до дисбалансу між процесами АП і проліферацією, в результаті чого спричиняється загибель епітеліоцитів бронхів та клітин легеневої паренхіми через активацію некрозу-казеозу (Додаток Г). На нашу думку, активований процес, в подальшому, характеризує поширеність та прогресування специфічного туберкульозного процесу, клінічну маніфестацію і

прогноз щодо формування залишкових змін, що потребує відповідної корекції шляхом удосконалення патогенетичного лікування.

Результати проведеного нами дослідження дозволяють зробити наступні висновки:

- комплексна оцінка показників ЕІ на основі загального аналізу крові у хворих з мультирезистентністю свідчить про помірно виражену ендогенну інтоксикацію та виснаження клітинної ланки імунної реактивності за рахунок формування умов до розвитку резистентності МБТ з подальшим розвитком синдрому системної ендогенної інтоксикації та наявність у даних пацієнтів вторинного імунодефіцитного стану;
- отримані кореляційні зв'язки між ЕІ та показниками периферійної крові у хворих на МРТБ підтверджують наявність тісної залежності між оцінюваними параметрами ($r_{xy} = -0,816$, $r_{xy} = 0,742$) на відміну від пацієнтів із чутливим ТБ; проведений дисперсійний аналіз дозволив установити в 95 % випадків наявність суттєвого впливу ЕІ на показники периферичної крові у хворих на чутливий та резистентний ТБ;
- аналіз рівня в плазмі крові ІЛ-6 у хворих на МРТБ показав достовірне підвищення показника відносно чутливого ТБ у 1,7 раза ($p_1 < 0,01$), відповідно достовірне зниження рівня ІЛ-10 та ІЛ-18 у 1,2 раза ($p_1 < 0,001$), що свідчить на користь наростання ендогенної інтоксикації та цитотоксичної гіпоксії та активації синдрому системної запальної відповіді; проведений порівняльний аналіз вмісту окремих про- та протизапальних ЦК у плазмі крові хворих на МРТБ довів, що їх рівень залежить від варіанту резистентності МБТ до АМБП;
- доведено, що динаміка рівня окремих цитокінів у хворих на МРТБ чітко залежить від клінічної форми. У хворих з дисемінованою формою відмічено приріст прозапальних ЦК, дисбаланс функціонування цитокінової мережі з переважним впливом на імунну відповідь ЦК Тх-2 (у тому числі ІЛ-10) в умовах дефіциту ІЛ-18, визначено наявність середньої сили зворотнього

зв'язку між ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r = -0,40$) та майже відсутній позитивний зв'язок між ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r = 0,28$) та зворотній (негативний) між ІЛ-10 та ІЛ-18 ($r = -0,26$). Однак, при інфільтративній формі МРТБ відіграє роль гіперсекреція ІЛ-10, що на нашу думку, може вказувати на стабілізацію опосередкованої запальної відповіді та обмеження специфічної реакції, що доводить встановлений зворотній зв'язок середньої сили між ІЛ-10 та ІЛ-18 ($r = -0,47$), однак майже відсутній зв'язок між ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r = 0,03$);

- у хворих на МРТБ рівень кінцевих метаболітів NO знижений на 46 % відносно ПЗО, що вказує на порушення паракринної регуляції ендотелію, в результаті чого виникає синдром метаболічної дисфункції, який у поєднанні з порушенням антикоагуляційних властивостей внутрішньої поверхні судинної стінки створює передумови до мікротромбоутворень, внутрішньосудинного згортання крові і порушення мікроциркуляції як в зоні специфічного запалення, так і в усіх життєво важливих органах, що характеризує системність запального процесу.
- при МРТБ легень спостерігається достовірно нижча проліферативна активність у різних типах клітин легеневої паренхіми в порівнянні з чутливим ТБ, а саме знижений відсоток PCNA-позитивних ядер війчастого епітелію бронхів (у середньому на 15,9 %) та макрофагів субепітеліальної сполучної тканини бронхів (у середньому на 58,5 %);
- установлений вищий відсоток (у середньому на 34,4 %) TUNEL-позитивних ядер війчастого епітелію бронхів ($p < 0,001$) та доведено зниження відсотку (у середньому на 86,2 %) TUNEL-позитивних ядер у макрофагах хворих з МРТБ порівняно з чутливим ВДТБ легень ($p < 0,001$);
- запуск апоптотичної активності при МРТБ характеризувався підвищеною концентрацією проапоптотичного протеїну Вах у війчастому епітелії бронхів та зниженням його у макрофагах на фоні незміненої концентрації в них протиапоптотичного протеїну Bcl-2 ($p_1 > 0,05$);

- у хворих на МРТБ відсоток PCNA-позитивних ядер епітеліоцитів бронхів був нижчий (на 37,5 %) порівняно з чутливим ТБ ($p < 0,001$), однак відсоток TUNEL-позитивних ядер – вищий (на 69,01 %) ($p < 0,05$) на фоні підвищеної концентрації в них проапоптотичного протеїну Вах ($p < 0,001$).

Матеріали даного розділу відображені у наступних наукових публікаціях:

1. Todoriko L. Features of cytokine regulation and indicators of endogenous intoxication in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis / L. Todoriko, I. Ieremenchuk // *Moldovan Journal of Health Sciences*. – 2014. – № 2. – С. 26-35.
2. Тодоріко Л. Д. Динамика показателей эндогенной интоксикации при мультирезистентном туберкулезе легких с деструктивными изменениями / Л. Д. Тодорико, И. В. Еременчук, С. А. Батрановская [и др.] // *Актуальная инфектология*. – 2014. – № 4(5). – С. 55-58.
3. Єременчук І. В. Особливості цитокінової регуляції у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / І. В. Єременчук, Л. Д. Тодоріко, О. О. Тесліцький // *Матеріали XV Конгресу СФУЛТ, Чернівці*. – 2014. – С. 196.
4. Тодоріко Л. Д. Дослідження проліферативної активності та інтенсивності апоптозу епітеліоцитів бронхів при мультирезистентному туберкульозі легень / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук, І. С. Давиденко // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. – 2015. – № 4. – С. 55-58.
5. Indicators of cytokine regulation in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis / I. V. Ieremenchuk, L. D. Todoriko, V. I. Sluvka, T. I. Ilchyshyn // *Клінічна та експериментальна патологія*. – 2015. – Т. XIV, № 2 (52). – С. 95–98.

РОЗДІЛ 5

УДОСКОНАЛЕННЯ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ У ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИХ ХВОРИХ

5.1. Порівняльний аналіз ефективності різних режимів хіміотерапії та шляхів введення антимікобактеріальних препаратів хворим на мультирезистентний туберкульоз легень у Чернівецькій області

У літературі відсутні відомості про використання саме ін'єкційних форм введення респіраторних фторхінолонів (РФХ) упродовж місяця в інтенсивну фазу хіміотерапії (ІФХТ) хворим на МРТБ та щодо клінічної ефективності такої програми лікування. Однак є всі передумови вважати ін'єкційні форми РФХ перспективними, з урахуванням мультифакторності їх терапевтичної дії, яка є важливою для АМБП, що використовуються у фтизіатричній практиці для лікування резистентних форм ТБ.

Метою фрагменту нашого дослідження стала оцінка клінічної ефективності застосування таблетованих та ін'єкційних форм респіраторних фторхінолонів різного покоління в інтенсивну фазу хіміотерапії у хворих на МРТБ легень.

Дизайн дослідження відповідав відкритому порівняльному рандомізованому спостереженню. Об'єктом дослідження стали 63 хворих на МРТБ (74,3 % чоловіків, 25,7 % жінок) віком від 20 до 76 років. Підбір хворих здійснювали за критеріями введення і виведення згідно з вимогами Належної клінічної практики (GCP). Критерії включення у дослідження – хворі з вперше діагностованим МРТБ, які знаходились на стаціонарному лікуванні у Чернівецькому міському та обласному протитуберкульозних диспансерах. Критерії виключення з дослідження – відсутність МБТ у харкотинні (за мазком та/або засівом на живильні середовища); чутливість МБТ до АМБП.

Після отримання ТМЧ хворих віднесено до 4-ї категорії (наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.). Усім хворим в ІФХТ в режимі ХТ у перший місяць стандартизованого лікування ($ZCmLfxPt(Et)Cs(\pm PAS)$) призначали ін'єкційні форми РФХ: левофлоксацин (Lfx), моксифлоксацин (Mfx), або гатифлоксацин (Gfx).

Нами проведений порівняльний аналіз ефективності застосування пероральної та ін'єкційної форм уведення Lfx, а також порівняльний аналіз між ін'єкційними формами уведення РФХ – Lfx, Mfx та Gfx.

Таблетована форма Lfx призначалася у 43,9 % випадків, відповідно ін'єкційна форма – у 40,4 % (торгова назва «Лефлоцин», виробник ТОВ «Юрія-Фарм»); ін'єкційна форма Mfx (торгова назва «Максіцин», виробник ТОВ «Юрія-Фарм») – у 8,8 % хворих; ін'єкційна форма Gfx – у 7,0 % (торгова назва «Бигафлон», виробник ТОВ «Юрія-Фарм»).

Хворі, включені у дослідження методом підбору пар, були поділені на групи (табл. 5.1.1): 1 група (гр. 1) – 25 пацієнтів, які в схемах ІФХТ отримували таблетовану форму Lfx у дозі 1000 мг упродовж 8 місяців; 2 група (гр. 2) – 23 пацієнти, яким в ІФХТ Lfx застосовувався внутрішньовенно по 1000 мг на добу упродовж 1-х місяця, а потім по 1000 мг перорально упродовж 7-ми місяців; 3 група (гр. 3) – 8 пацієнтів, в ІФХТ застосовувався внутрішньовенно Mfx (концентрат розчину для інфузій 20 мг/мл) по 400 мг на добу упродовж 1 місяця (не вимагає корекції дози у пацієнтів з порушеннями функції печінки та нирок), продовжили прийом перорально по 400 мг упродовж 7-ми місяців; 4 група (гр. 4) – 7 пацієнтів в ІФХТ призначався внутрішньовенно Gfx по 400 мг (розчин для інфузій 0,4 % по 200 мл) на добу упродовж 1 місяця, потім перорально по 400 мг у блістерах упродовж 7 місяців.

Оцінка ефективності різних шляхів застосування Lfx, Mfx, Gfx на момент завершення ІФХТ проводилася між хворими гр. 1 та гр. 2. Відповідно оцінка ефективності ін'єкційних форм РФХ III та IV поколінь проводилася між

групами – 2, 3 і 4.

Оцінювалися: динаміка основних клінічних симптомів туберкульозу, рентгенологічні дані, лабораторні показники на момент завершення ІФХТ: 1) припинення бактеріовиділення (за мазком/культурою, зменшення, продовження, поява); 2) вогнищеві та інфільтративні зміни (зникнення, зменшення, збільшення, поява пневмосклерозу, без змін); 3) деструктивні зміни (зникнення, регресія, збільшення, поява деструкцій, без змін); 4) лабораторні показники (лейкоцитарний індекс, периферична кров).

Таблиця 5.1.1

Характеристика хворих із вперше діагностованим МРТБ легень, %

Характеристика		гр. 1	гр. 2	гр. 3	гр. 4
Стать	Жін.	28	21,7	40	25
	Чол.	72	78,3	60	75
Вікова градація за класифікацією ВООЗ	20-45 (молоді особи)	40	30,4	20	50
	45-59 (зрілий вік)	48	56,5	60	25
	60-74 (літній вік)	8,7	7,7	20	25
	75-89 (старечий вік)	3,3	5,4	-	-
Клінічна форма МРТБ	Інфільтративний	32	17,4	40	25
	Дисемінований	68	82,6	60	75
Профіль МРТБ	HRS	36	39,1	45	75
	HRSE	20	17,4	25	-
	HRSEZKm/Et	9	11,5	-	-
	HRSEZ	26%	24,4	-	25
	HRSZ	9	8,3	30	-

Аналіз даних, наведених у таблиці 5.1.1, показав, що серед хворих з МРТБ у чотирьох групах найбільший відсоток складала дисемінована клінічна форма ТБ. В усіх групах переважали особи чоловічої статі. За віковою градацією у групах 1, 2 та 3 переважали працездатні особи зрілого віку (48 %, 56,5 %, 60 %), у 4 групі – молоді особи репродуктивного віку (50 %). Профіль резистентності розподілений між групами залежно від кількості пацієнтів.

Клінічна форма ТБ не завжди відображає вираженість та важкість протікання даного захворювання, тому ми проаналізували розповсюдженість специфічного процесу та розміру деструктивних змін у легенях залежно від профілю резистентності за рентгенографічними даними.

Як продемонстровано у табл. 5.1.2, мультирезистентні штами при ураженні обох легень зустрічалися у 100 % обстежуваних з резистентністю до HRSZ; 82 % – зі стійкістю до HRSEZKm/Et; у 71,4 % випадках пацієнти зі стійкістю до 5-ти препаратів (HRSEZ). Найбільший відсоток ураження більше трьох долей (30,4 %) зустрічався у хворих з резистентністю до HRS. Таким чином, за даними рентгенологічного дослідження у пацієнтів з мультирезистентністю ми спостерігали найбільший відсоток уражень специфічним процесом обох легень.

Таблиця 5.1.2

Розповсюдженість специфічного процесу в легенях залежно від варіанту резистентності (за результатами рентгенологічного обстеження)

АМБП	Поширеність процесу, %			
	1 доля	2 долі	> 3 долей	Обидві легені
HRS (23 особи)	4,3	13,0	30,4	52,3
HRSE (12 осіб)	-	10,0	20,0	70,0
HRSEZKm/Et (14 осіб)	-	8,7	9,3	82
HRSEZ (11 осіб)	-	14,3	14,3	71,4
HRSZ (3 особи)	-	-	-	100

Подальший рентгенологічний аналіз проводився стосовно розміру деструктивних змін у легенях пацієнтів залежно від варіанту резистентності (табл. 5.1.3).

Таблиця 5.1.3

Розподіл розміру деструктивних змін у легенях залежно від варіанту резистентності (за рентгенологічними даними)

АМБП	Розмір деструкцій, %		
	1-2 см	3-4 см	> 5 см
HRS (23 особи)	21,7	47,9	30,4
HRSE (12 осіб)	10,0	30,0	60,0
HRSEZKm/Et (14 осіб)	-	25	75,0
HRSEZ (11 осіб)	23,9	33,3	42,8
HRSZ (3 особи)	-	33,3	66,

Аналіз результатів дослідження показав, що найменший розмір деструкцій від 1 до 2 см у 23,9 % випадків спостерігався при резистентності до

HRSEZ. Деструкції розміром 3-4 см зустрічалися в 47,9 % випадків у пацієнтів з резистентністю до трьох препаратів HRS. Щодо деструкцій розміром > 5 см, вони притаманні 60,0 % пацієнтів зі стійкістю до чотирьох препаратів HRSE, відповідно 66,7 % – до HRSZ, та 75 % – із розширеною резистентністю HRSEZKm/Et.

Отже, на нашу думку, розмір деструкцій у хворих на МРТБ має пряму залежність від варіанту резистентності: що ширший профіль, то більші розміри деструкцій.

Проводячи порівняльний аналіз між групами 1 та 2 встановлено (рис. 5.1.1), що у 76 % та 69,6 % відповідно переважав деструктивний ТБ з ураженням обох легень ($p < 0,05$). Серед обстежених груп переважали хворі з наявністю великої кількості деструкцій у діаметрі 3-4 см та більше 5 см (48 % та 52,2 %). Між хворими гр.1 та гр.2 обмежені інфільтративні зміни у легенях рентгенологічно визначені у 36 % проти 30,4 % хворих; поширені однобічні – у 16 % проти 8,7 %; поширені двобічні – у 48 % проти 56,5 % хворих, відповідно ($p > 0,05$). Вираженість клінічних проявів ТБ (інтоксикаційний, бронхолегеневий синдроми) визначали у всіх хворих гр.1 та гр.2. Відповідно клінічна маніфестація достовірно спостерігалася у 80 % та 82,6 % пацієнтів ($p < 0,05$).

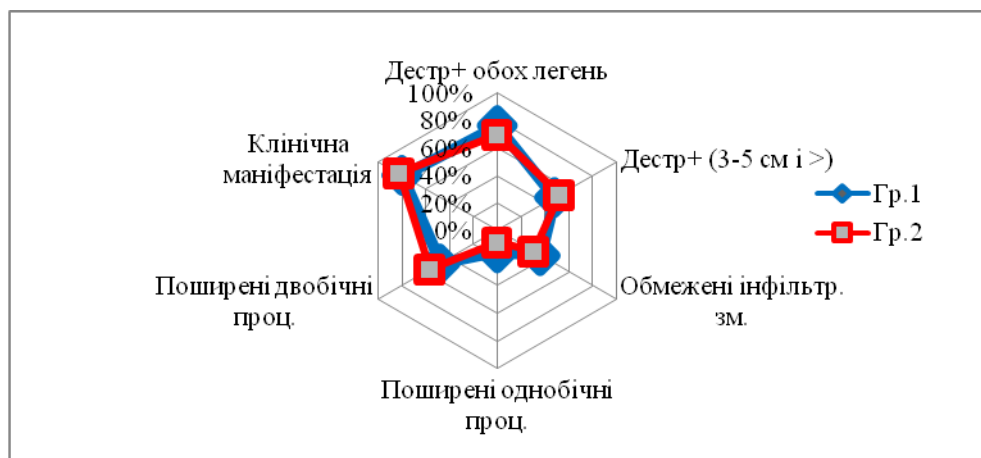


Рис. 5.1.1. Міжгрупова рентгенологічна характеристика поширеності специфічного процесу у легенях

Індивідуальні режими ІФХТ формувалися за даними ТМЧ, згідно наказу

МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. Дозування таблетованої та ін'єкційної форм Lfx у програмах ХТ хворих на МРТБ у групах порівняння наведені у таблиці 5.1.4.

Таблиця 5.1.4

Дозування таблетованої та ін'єкційної форм Lfx у хворих на МРТБ у групах порівняння

Групи порівняння	ФХ	Режими дозування	Курс лікування	Примітка
1	Lfx	1000 мг (2 таблетки по 500 мг; таблетки слід ковтати, не розжовуючи, і запивати 0,5 склянки води) 1 раз на добу	8 міс.	ІФХТ
2	Lfx	5 мг/мл (200 мл інфузійного розчину) вводять <i>повільно</i> не менше 60 хв., 2 рази на добу	1 міс.	ІФХТ
		1000 мг (2 таблетки по 500 мг; таблетки слід ковтати, не розжовуючи, і запивати 0,5 склянки води) 1 раз на добу	7 міс.	ІФХТ

Моніторинг лікування хворих на МРТБ проводився наступним чином (наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.): щомісячне мікроскопічне дослідження мокротиння та щомісячне культуральне дослідження мокротиння до його конверсії, в подальшому – 1 раз у 2 місяці. ТМЧ проводився на початку лікування і кожні 4 місяці, якщо у пацієнта продовжують визначати бактеріовиділення методом мікроскопії та/або посіву. Рентгенологічне обстеження – на початку та кожні 4 місяців в ІФХТ. Загальний аналіз крові, сечі та креатиніну – на початку лікування та щомісячно, ферменти, що характеризують функцію печінки – кожні 2 місяці.

При аналізі ефективності застосування у схемах ХТ таблетованої та ін'єкційної форм Lfx (через 1 місяць) результати мікроскопії мокротиння показали, що в гр. 1 бактеріовиділення припинилось у 20 % та в хворих гр.2 – у 37,3 % ($p < 0,05$). Нормалізація показників загального аналізу крові (рис. 4.2) в гр. 1 відмічалася у 24,0 % пацієнтів, відповідно в гр. 2 – у 34,8 % ($p < 0,05$).

Відсутність основних клінічних проявів туберкульозу в гр. 1 спостерігалася у 36,0 % випадків та в гр. 2 – у 52,2 % відповідно ($p < 0,05$).

За результатами рентгенологічного дослідження (через 3 місяці) як продемонстровано на рис. 5.1.2 повне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін відбулося в гр. 1 у 18,4 % пацієнтів та в гр. 2 – у 23,5 % випадках (відповідно $p < 0,05$). Часткова регресія розмірів порожнин розпаду спостерігалася в гр. 1 – у 24,0 % випадках та в гр. 2 – у 38,2 % пацієнтів.

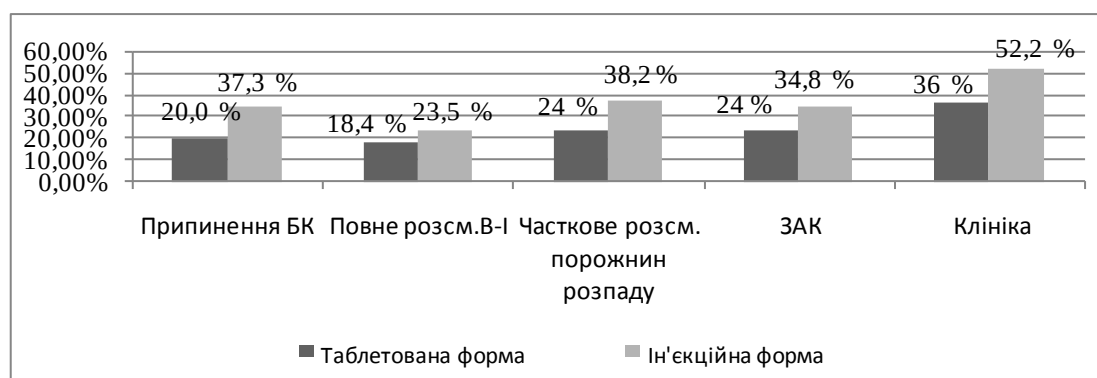


Рис. 5.1.2. Ефективність таблетованої та ін'єкційної форм Lfx у схемах ХТ за результатами клінічного та лабораторно-рентгенологічного дослідження

Таким чином, за результатами комплексного обстеження згідно з протоколом, проведене дослідження підтвердило достовірно вищу ефективність при застосуванні в програмах ХТ інтенсивної фази (1 місяць) у хворих на МРТБ ін'єкційної форми Lfx відносно таблетованої, міжгрупове значення показників достовірно відрізняється, $p = 0,01$.

Індивідуальні режими хіміотерапії для пацієнтів гр.3 та гр.4 формувалися за даними ТМЧ та з дотриманням стандартів уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.) (табл. 5.1.5). До програми ХТ (в ІФХТ) для хворих на МРТБ 3 та 4 груп були включені, поряд з призначенням 5-6 препаратів згідно з даними ТМЧ, відповідно ін'єкційні форми РФХ – Mfx або Gfx протягом 1 місяця (надалі застосовувалися східцеві схеми з переходом на таблетовані форми ще 7

місяців). У підтримуючу фазу (ПФ) призначали згідно з даними ТМЧ, не менше 4-х препаратів (у т. ч. і РФХ) протягом ще 12 міс. Mfx або Gfx призначали один раз на добу в дозі 400 мг, їх інфузійні розчини вводили внутрішньовенно, повільно, протягом 60 хв.

Таблиця 5.1.5

**Формування індивідуальних режимів ХТ хворим на МРТБ залежно від
призначеного ін'єкційного РФХ у перший місяць ІФХТ**

Профіль МРТБ	Гр. 2	Гр. 3	Гр. 4
HRS	E+Z+Km+Lfx+Et	E+Z+Km+Gfx+Et	E+Z+Km+Mfx+Et
HRSE	Z+Km+Lfx+Et+Cs+PAS	Z+Km+Gfx+Et+Cs+PAS	Z+Km+Mfx+Et+Cs+PAS
HRSEZKm/Et	Z+Cm+Lfx+Cs+PAS	Z+Cm+Gfx+Cs+PAS	Z+Cm+Mfx+Cs+PAS
HRSEZ	Z+Km+Lfx+Et+Cs+PAS	Z+Km+Gfx+Et+Cs+PAS	Z+Km+Mfx+Et+Cs+PAS
HRSZ	E+Z+Km+Lfx+Et+Cs	E+Z+Km+Gfx+Et+Cs	E+Z+Km+Mfx+Et+Cs

Проведений нами аналіз ефективності дії програм ХТ з включенням ін'єкційних РФХ (упродовж 1 місяця) за результатами рентгенологічного обстеження здійснювали на момент завершення ІФХТ (рис. 5.1.3).

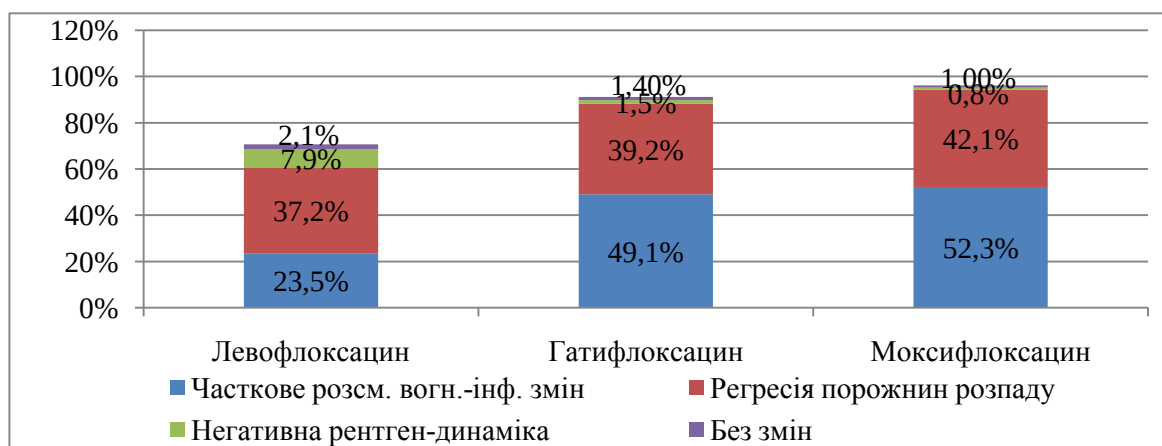


Рис. 5.1.3. Ефективність ХТ (із застосуванням ін'єкційних (1 місяць) та таблетованих форм РФХ (7 місяців)) на момент завершення ІФХТ за результатами рентгенологічного дослідження

Результати проведених досліджень показали, що при призначенні ін'єкційної форми Lfx (гр. 2) часткове розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін відмічалось у 23,5 % випадках, негативна рентгенологічна динаміка – у 7,9 % осіб. Регресія розмірів порожнин розпаду спостерігалась у

37,2 % пацієнтів, 2,1 % осіб – без змін (рис. 5.1.3). Рентгенологічне підтвердження часткового розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у гр. 3 зареєстровано в 52,3 % випадків, негативна рентгенологічна динаміка – у 0,8 % осіб. Регресія розмірів порожнин розпаду та розсмоктування інфільтрації їх стінок спостерігалася у 42,1 % випадках, 1,0 % випадків – без змін (рис. 5.1.3). У гр. 4 часткове розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін зареєстровано в 49,1 % випадків, негативна рентгенологічна динаміка у 1,5 % осіб. Регресія розмірів порожнин розпаду та розсмоктування інфільтрації їх стінок спостерігалася у 39,2 % випадках відповідно, без змін – у 1,4 % осіб.

Проводили оцінку індивідуальних режимів ХТ за клінічно-лабораторними показниками через 1 міс. після завершення застосування ін'єкційних форм РФХ III або IV поколінь (рис. 5.1.4).

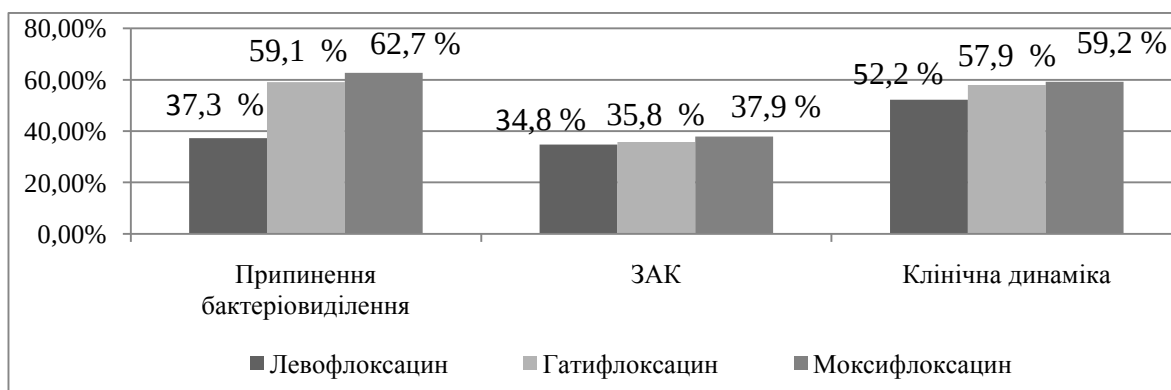


Рис. 5.1.4. Ефективність програми ХТ із застосуванням ін'єкційних РФХ за результатами лабораторно-клінічного дослідження (через 1 місяць)

Аналіз отриманих даних показав, що в динаміці лікування при призначенні ін'єкційного РФХ Mfx у схемах ХТ (через 1 міс.) спостерігали припинення бактеріовиділення у 62,7 % пацієнтів, і воно залишалося стабільним, при призначенні Gfx у 59,1 % випадків припинялося бактеріовиділення і, відповідно, при застосуванні Lfx – у 37,3 % осіб. Нормалізацію показників загального аналізу крові у групах 2, 3 та 4 через 1 місяць лікування відмічено відповідно у 34, 8 %, 35,8 % та 37,9 % осіб. Відсутність основних клінічних проявів через 1 місяць лікування при призначенні Lfx спостерігалася в 52,2 %

осіб, Gfx – у 57,9 % випадків, відповідно Mfx – у 59,2 %. Різниця показників недостовірна (рис. 5.1.4).

Проведений порівняльний аналіз ефективності ін'єкційних форм РФХ III або IV поколінь у пацієнтів з МРТБ продемонстрував достовірно вищу ефективність препаратів IV покоління. При порівнянні РФХ IV покоління Gfx та Mfx різниця показників ефективності дії є незначною (припинення бактеріовиділення у 59,1 % та 62,7 % випадків відповідно), але він поступився Mfx за рахунок прояву побічних реакцій у вигляді флебітів – 5,9 % випадків, артралгій – 8,1 % та фотосенсибілізації – 86 %. Слід врахувати ще й той факт, що Gfx має найвищий показник зв'язування з білками крові (чим нижчий цей показник (найнижчий у Mfx та Lfx), тим краща дифузія РФХ у тканини і внутрішньоклітинно), що не вигідно вирізняє цей препарат серед інших РФХ.

Як продемонстрували результати нашого дослідження, застосування парентеральних форм уведення РФХ різних генерацій має клінічне та епідемічне значення, оскільки скорочує резервуар інфекції і запобігає поширенню туберкульозної резистентності. За результатами клінічної переносимості та комплаєнтності, часткою хворих, у яких досягалося абацилювання, динамікою рентгенологічних змін та фармакологічними характеристиками (менша кількість побічних реакцій) найефективнішим є РФХ IV покоління Mfx ($p < 0,05$).

Можна зазначити, що у хворих на МРТБ Mfx виявив найбільш високий клінічний ефект та задовільну переносимість у складі комплексних режимах ХТ, що дозволило підвищити ефективність лікування та комплаєнтність у пацієнтів досліджуваної групи.

Узагальнюючи поданий у даному підрозділі матеріал слід зазначити, що:

- схема програмної хіміотерапії з ін'єкційним уведенням левофлоксацину відносно таблетованої в інтенсивну фазу упродовж одного місяця при МРТБ характеризується припиненням бактеріовиділення в основній групі у 37,3 % випадків проти 20 % у контрольній; регресія розмірів порожнин розпаду

відмічалася в 38,2 % проти 24,0 %, відсутність основних клінічних проявів реєструвалося у 52,2 % проти 36 % контрольної групи ($p < 0,05$);

- пацієнтам із вперше діагностованим мультирезистентним туберкульозом легень включення до програм індивідуальних режимів інтенсивної фази хіміотерапії ін'єкційних фторхінолонів III-IV покоління достовірно забезпечує 100 % біодоступність та контрольованість, зниження токсичної дії з потенціюванням дії первинного препарату, точне дозування, швидке утворення високої концентрації препарату у вогнищі ураження, що не залежить від стану травної системи, особливостей харчування, наявності супутньої патології, знижується кількість побічних ефектів, інтенсифікується лікування, що у подальшому допоможе контролювати та запобігати поширенню резистентної інфекції;
- 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 та розсмоктування інфільтрації їх стінок констатована у 42,1 % випадків та, у цілому, зменшується об'єм формування залишкових змін у легенях;
- при порівнянні ефективності дії ін'єкційних респіраторних фторхінолонів 4-го покоління гатифлоксацину й моксифлоксацину спостерігається незначна різниця досліджуваних показників, гатифлоксацин поступається моксифлоксацину за рахунок гіршої дифузії препарату у тканини і внутрішньоклітинно (високий показник зв'язування з білками крові) та проявів побічних реакцій у вигляді: флебітів – 5,9 % випадків, артралгій – 8,1 % та фотосенсибілізації – 86 %;

- за результатами клінічної переносимості та комплаєнтності, часткою хворих, у яких досягалося абацилювання, динамікою рентгенологічних змін та фармакологічними характеристиками (менша кількість побічних реакцій) найефективнішим є РФХ 4-го покоління моксифлокацин ($p < 0,05$).

Матеріали даного підрозділу відображені у наступних наукових публікаціях:

1. Патент 94666 Україна, МПК А61Р 31/06 Спосіб оптимізації інтенсивної фази лікування мультирезистентного туберкульозу легень залежно від профілю резистентності / Тодоріко Л. Д., Єременчук І. В.; Заявник Буковинський державний медичний університет МОЗ України. – № u2014 06039; Заявл. 02.06.2014; Опубл. 25.11.2014, бюл. № 22.
2. Ефективність режимів хіміотерапії у хворих на туберкульоз легень з невідомою чутливістю мікобактерій до антимікобактеріальних препаратів / Тодоріко Л. Д., Єременчук І. В. // Реєстр галузевих нововведень, випуск № 30-31, № реєстру 267/38/13. – Київ, 2013. – С. 183-184.
3. Порівняльна характеристика різних режимів антимікобактеріальної терапії при хіміорезистентному туберкульозі легень у вперше діагностованих хворих / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук, О. В. Медвецька [та ін.] // Специализирован. научно-практический. журн. Болезни и антибиотики. – 2011. – № 1(4). – С. 48-53.
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. Boiko, I. V. Yeremenchuk // Буковинський мед. вісник – 2011. – № 3 (59). – С. 249-253.
5. Оптимізація стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук, В. О. Черноус [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 1. – С. 8-12.

6. Обґрунтування інфузійної терапії лефлоцином у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з невідомою чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук, А. О. Герман [та ін.] // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2012. – № 4. – С. 359-361.
7. Perfection of chemoresistance pulmonary tuberculosis treatment program in patients with functional insufficiency small bowel / L. D. Todoriko, I. V. Ieremenchuk, V. P. Shapovalov [et al.] // European Innovation Convention (1-st International scientific conference 20-21-th December, 2013. – Vienna. – 2013. – P. 121-124.
8. 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; Под ред. акад. А.Г. Чучалина. – 2013. – С. 303.
9. 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 (7 листопада 2013 р., м. Харків) / за акад. Г.Д. Фадєєнко та ін. – Харків: Ін-т терапії ім. Малой Л.Т. НАМН України. – 2013. – С.105.
10. 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.
11. Єременчук И. В. Эффективность лечения больных мультирезистентным туберкулезом с использованием разных поколений фторхинолонов / И. В.

Еременчук, А. В. Бойко // Медицина завтрашнього дня: Матеріали XIII міжрегіональної научно-практичної конференції молодих учених, посвященої 60-лєтїю СНО, Читинської державної медичної академії, части I. – Чита: РИЦ ЧГМА. – 2014. С. 135.

5.2. Удосконалення патогенетичного лікування в інтенсивну фазу хіміотерапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

Тягар МРТБ у світі представляє серйозну загрозу для перспектив боротьби з ТБ у цілому. На зростання показників неефективного та перерваного лікування впливають не лише соціально-економічні, але й медичні фактори. Лікування МРТБ є складним, дороговартісним і менш ефективним ніж лікування чутливого ТБ. Ефективність лікування МРТБ було досягнуто лише у 48 % випадків у глобальному масштабі. За результатами звітності зі 107 країн світу тільки 34 досягли або перевищили Глобальний план (75 % успіху), у тому числі Бангладеш, Ефіопія та В'єтнам (три країни з високим тягарем МРТБ).

У сучасній фтизіатрії актуальним у лікуванні МРТБ є застосування ступеневих схем лікування з урахуванням чутливості збудника та прихильності пацієнтів до лікування. Переведення пацієнтів на ін'єкційні схеми лікування в інтенсивну фазу із застосуванням сучасних респіраторних фторхінолонів (РФХ) [10, 160, 188], створює передумови для 100 % контролю за ХТ, забезпечує 100 % біодоступність препаратів та зниження токсичної дії з потенціюванням дії первинного препарату, сприяє підвищенню ефективності та скороченню термінів лікування.

Однією з важливих проблем сучасної фтизіатрії є підвищення не тільки ефективності етіотропного лікування хворих на МРТБ, а й патогенетичного, яке спрямоване на усунення явищ інтоксикації та полегшення внутрішньопечінкового пресистемного метаболізму й інактивації АМБП. Перспективним напрямом вважається використання в якості

гепатопротекторних засобів, препаратів, які безпосередньо беруть участь у процесах детоксикації в організмі людини і можуть виявляти властивості гепатопротекторів-детоксикантів.

Розвиток медикаментозних уражень печінки у хворих на МРТБ пов'язують з довготривалим застосуванням в ІФХТ (мінімум 8 міс.) препаратів II-V груп і, зокрема, піразинаміду та РФХ III-IV генерації. Ефективність призначеного етіотропного лікування в значній мірі залежать від вихідного функціонального стану органів і систем, де метаболізуються препарати, що входять до програмної ХТ і, зокрема, від детоксикаційної спроможності печінки, оскільки в ній здійснюється пресистемний метаболізм та інактивація більшості АМБП.

Перспективним напрямом вважається використання в якості гепатопротекторних засобів таких препаратів, які безпосередньо беруть участь у процесах детоксикації в організмі людини і можуть виявляти комбіновані властивості гепатопротекторів-детоксикантів.

Третій фрагмент присвячений вивченню ефективності корекції патогенетичного лікування з урахуванням виявлених порушень за досліджуваними показниками. За результатами першого фрагменту дослідження було відібрано 75 хворих на МРТБ та РРТБ, у яких спостерігалися біохімічні та імунологічні порушення. 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 (рис. 5.2.1).



Рис. 5.2.1. Розподіл груп хворих на МРТБ згідно удосконаленої програми

патогенетичного лікування.

Хворі були розподілені в одну контрольну та дві основні групи. Виділено групи «А» – до лікування, «Б» – у динаміці комплексного лікування за запропонованими схемами (2-4 міс.).

Методом випадкового відбору хворі були розподілені на 3 групи: група 1 – контрольна (гр. 1, 20 хворих), які лікувалися за запропонованим стандартом етіотропної ХТ згідно діючого наказу. Група 2 – основна (гр. 2, 30 хворих), хворі на МРТБ основної групи додатково отримували патогенетичне лікування, призначали аргінін глутамат, група 3 – основна (гр. 3, 25 хворих), хворі даної групи додатково отримували патогенетичне лікування – аргінін гідрохлорид.

Аргініну глутамат застосовували 20 % розчин по 10 мл розводили у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, вводили 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 вводили повільно, глибоко у сідничний м'яз) ще 5 днів, з подальшим призначенням таблетованої форми 0,75 г (по 1-2 таблетки) 3 рази на день до 2-х місяців.

Аргініну гідрохлорид застосовували 4,2 % розчин для інфузій по 100 мл щоденно внутрішньовенно упродовж 10 днів; перерва 10 днів, продовжили ще 10 днів за попередньою схемою.

Групи обстежуваних хворих були співставленні за основними конституційними (вік, стать) і загально-клінічними параметрами. Серед них було 78,8 % чоловіків та 21,2 % жінок. Середній вік складав $38,3 \pm 7,1$ років. 96 % – це особи з груп ризику виникнення ТБ. Середній термін звертання за медичною допомогою становив $21,5 \pm 6,3$ дні.

Моніторинг призначених схем лікування хворих на МРТБ проводився відповідно до наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.

Динаміку окремих показників інтегральних індексів ендогенної

інтоксикації (EI) в групах обстежуваних хворих залежно від запропонованих схем лікування оцінювали через 2 місяці (табл. 5.2.1). Результати дослідження показали, що запропонованна нами оптимізація патогенетичного лікування в ІФХТ у хворих на МРТБ призводить до суттєвого покращання загального стану пацієнтів, зменшення інтоксикаційного синдрому та активації клітинної ланки імунної системи. Зокрема, показник ЛПО знижувався відносно такого до лікування в гр. 2Б на 6,9 %, у гр. 3Б – на 7,2 % ($p_1 > 0,1$ в усіх випадках). Доведена відсутність різниці показників між гр. 1Б та групами 2Б, 3Б ($p_2 > 0,1$). Слід зазначити, що показник ЛПО у групах порівняння достовірно відрізнявся від показників ПЗО та майже був наближений до норми ($p < 0,001$).

Таблиця 5.2.1

Значення показників інтегральних індексів ендогенної інтоксикації у хворих на МРТБ легень у динаміці запропонованого лікування ($M \pm m$)

Інтегральні індекси інтоксикації	ПЗО (n=20)	Обстежені хворі на МРТБ, n=84			
		Гр. А,	Гр. 1Б	Гр. 2Б,	Гр. 3Б,
ЛПО	1,5±0,5	1,8±0,2	1,8±0,3 $p < 0,001$	1,6±0,5 $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$	1,7±0,5 $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
ІК	1,8±0,5	2,4±0,2	2,32±0,4 $p < 0,001$	2,18±0,4 $p < 0,01$ $p_1 = 0,1$ $p_2 > 0,1$	2,1±0,3 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,1$ $p > 0,1$
ЯІЕ	0,05±0,005	0,3±0,04	0,3±0,03 $p < 0,001$	0,2±0,03 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,1$	0,2±0,03 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Л/ШОЕ	1,7±0,7	3,9±0,9	3,3±0,4 $p < 0,001$	2,2±0,4 $p < 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,2±0,5 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,1$

Примітки:

1. p – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників між основними групами та ПЗО.

2. p_1 – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників до та після лікування.
3. p_2 – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників між основними групами та контролем.
4. p_3 – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників між основними групами.

У динаміці диференційованого лікування пацієнтів з МРТБ в ІФХТ спостерігається зниження показника ІК відносно такого до лікування у гр. 2Б на 7,6 % ($p_1=0,1$), у гр.3Б – на 13,2 % ($p_1<0,01$). Достовірно відсутня різниця показників між гр. 1Б та гр. 2Б ($p_2>0,1$), проте відмічена достовірна різниця між гр. 1Б та гр. 3Б (9,5 %, $p_2<0,1$). Показник ІК у групах 1Б, 2Б та 3Б залишається достовірно відмінним відносно ПЗО ($p<0,001$), однак у гр. 3Б цей показник найбільш наближений до значення норми та доведена відсутня різниця показників ($p>0,1$).

Доведено зниження показника ЯІЕ відносно такого до лікування у гр. 2Б на 28,6 %, у гр. 3Б – на 25 % ($p_1<0,001$). Статистично достовірною є різниця між гр. 1Б та групами 3Б (22,2 %, $p_2<0,001$), однак відсутня достовірна різниця між гр. 1Б та гр. 2Б ($p_2>0,1$). У всіх групах порівняння ЯІЕ достовірно зріс відносно показника ПЗО ($p<0,001$), найбільш наближений цей показник до норми спостерігався у гр. 3Б.

Показник співвідношення Л/ШОЕ знижується відносно такого до лікування: у гр. 2Б – на 42,6 %, у гр. 3Б – на 41,8 % ($p_1<0,001$ в усіх випадках). Достовірною є різниця між гр. 1Б та групами 2Б, 3Б, що становить 32,1 %, 34,2 % ($p_2<0,001$ в усіх випадках). Спостерігається достовірно вищий рівень показника співвідношення Л/ШОЕ у гр. 1Б та гр. 2Б порівно з ПЗО ($p<0,001$), однак між гр. 3Б та показниками ПЗО достовірних відмінностей не виявлено ($p>0,1$).

Отже, показник ЯІЕ при запропонованих схемах патогенетичного лікування наближався до нормальних величин, що ймовірно, вказує на стан пацієнтів з легким ступенем тяжкості інтоксикаційного синдрому. На нашу думку, регресія показника ЯІЕ може вказувати на сприятливий перебіг захворювання. Знижений показник співвідношення Л/ШОЕ очевидно свідчить

про обмеження синдрому системної ендогенної інтоксикації з бактеріємією та наявність у даних пацієнтів компенсованого вторинного імунодефіцитного стану, що узгоджується з результатами інших дослідників [45, 67, 128].

Таким чином, результати нашого дослідження показали, що удосконалена патогенетична терапія в інтенсивну фазу хіміотерапії хворих на МРТБ, яка векторно спрямована на компенсацію системної запальної реакції та покращання метаболізму АМБП, сприяє зниженню показників ЕІ, зокрема, ЛПО та ІК, які практично наближаються до показників у ПЗО, що корелює з позитивною динамікою інтоксикаційного (ІС) та бронхолегеневого (БС) синдромів (додаток А). Однак, 2-х місячний термін лікування є недостатнім, оскільки, помірні ознаки ендогенної інтоксикації в досліджуваних групах пацієнтів залишаються.

Результати дисперсійного аналізу засвідчили, що індекси ЕІ (у 95 % випадків) мають суттєвий вплив на ІС та БС.

Сукупний коефіцієнт множинної кореляції при криволінійній залежності та сукупний коефіцієнт лінійної кореляції розраховували за формулами:

$$\eta = \sqrt{\frac{\sigma_y^2 - \sigma_{y/x_1x_2}^2}{\sigma_y^2}} \quad r_{y/x_1, x_2} = \frac{r_{yx_1} - r_{yx_2} r_{x_1x_2}}{\sqrt{1 - r_{yx_2}^2} \sqrt{1 - r_{x_1x_2}^2}}$$

Коефіцієнт множинної кореляції при криволінійній залежності у гр.2Б вказує на сильний зв'язок ЛПО, ЯІЕ, ІК, Л/ШОЕ від показників ІС та БС, наявний найбільший сильний зв'язок між ЯІЕ та ІС, БС ($\eta=0,807$), існує середньої сили зв'язок між ЛПО, ІК та Л/ШОЕ з ІС та БС ($\eta=0,741$, $\eta=0,706$, $\eta=0,703$).

За результатами нелінійного кореляційного аналізу встановлено, що у пацієнтів гр. 3Б запропонована схема патогенетичного лікування із застосуванням аргініну гідрохлорид має більш суттєвий вплив на зниження інтоксикаційного синдрому, що доведено наявністю найбільш сильного зв'язку між ЯІЕ та ІС, БС ($\eta=0,858$), існує середньої сили позитивний зв'язок

між ЛПО, ІК та Л/ШОЕ з ІС та БС ($\eta=0,762$, $\eta=0,719$, $\eta=0,714$). Крім того спостерігається тісний прямий, лінійний зв'язок ЯІЕ та ІС, БС ($r_{y/x_1, x_2} = 0,6982$).

Таблиця 5.2.2

Значення окремих біохімічних показників функціональної активності печінки у хворих на МРТБ легень у динаміці лікування ($M \pm m$)

Лабораторні показники	ПЗО, n=20	Обстежені хворі на МРТБ			
		Гр. А	Гр. 1Б	Гр. 2Б	Гр. 3Б
Білірубін (мкмоль/л)	16,7±1,3	23,2±3,1 p<0,001	48,4±3,5	18,7±2,3 p<0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	22,3±2,8 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,001
Тимолова проба (од.)	3,2±0,8	4,4±2,2 p<0,05	5,9±1,9	3,5±0,6 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,1	4,1±1,5 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ >0,1 p ₃ <0,1
Креатинін (мкмоль/л)	95,4±6,1	115,6±35,4 p<0,05	119,7±11,3	98,5±23,6 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,1	109,3±7,2 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,1 p ₃ <0,05
АлАТ (од/л)	38,3±2,5	46,3±5,5 p<0,001	65,6±3,5	41,2±2,3 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	46,2±2,9 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,1 p ₃ <0,001
АсАТ (од/л)	35,5±2,4	43,1±5,1 p<0,001	49,1±3,5	36,1±1,8 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	38,9±2,3 p<0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05

Примітки:

1. p – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників між основними групами та ПЗО.
2. p₁ – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників до та після лікування.
3. p₂ – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників між основними групами та контролем.
4. p₃ – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників між основними групами.

Доказом ефективності запропонованих схем оптимізації патогенетичної терапії із застосуванням аргініну глутамат та аргініну гідрохлорид є нормалізація окремих біохімічних показників крові (табл. 5.2.2), а саме тих, що характеризують функціональну активність печінки та нирок, зокрема рівня білірубину, активності сироваткових амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ), показника тимолової проби та креатиніну у більшості хворих, що вказує на попередження розвитку медикаментозного токсичного ураження печінки при призначенні агресивної довготривалої ХТ у хворих на МРТБ.

Результати дослідження показали, що рівень загального білірубину знизився відносно такого до лікування: у гр. 2Б – на 61,3 %, у гр. 3Б – на 53,9 % ($p_1 < 0,001$). Наявна достовірна різниця показників між гр. 1Б та групами 2Б, 3Б, що складає 19 % ($p_2 < 0,001$) та 3,5 % ($p_2 < 0,05$).

Доведена різниця показників між основними групами, так рівень білірубину у гр. 3Б був вищий на 16,1 % відносно гр. 2Б ($p_3 < 0,001$). У групах порівняння 1Б і 3Б спостерігається приріст даного показника відносно ПЗО (27,8 % та 25,1 %, $p < 0,001$ в обох випадках), проте у гр. 2Б рівень білірубину максимально наближений до показника ПЗО ($p < 0,01$).

Спостерігається регресія показника тимолової проби відносно такого до лікування у гр. 2Б та гр. 3Б відповідно на 41,2 % та 31,1 % ($p_1 < 0,001$). Достовірна різниця показників є між гр. 1Б та гр. 2Б (19,7 %, $p_2 < 0,1$); між гр. 1Б та гр. 3Б достовірної різниці показників не виявлено ($p_2 > 0,1$). Установлена різниця показників тимолової проби у основних групах, у гр. 3Б цей показник був вищий на 14,6 % відносно гр. 2Б ($p_3 < 0,1$). Доведено достовірний приріст тимолової проби у гр. 1Б відносно показника ПЗО (36,3 %, $p < 0,05$), проте у групах 2Б та 3Б відсутня достовірна різниця показників відносно такого у ПЗО, оскільки дані показники максимально наближені до показника ПЗО ($p > 0,1$).

За результатами аналізу доведено динаміку зниження концентрації креатиніну відносно такого до лікування у гр. 2Б – на 17,8 %, у гр. 3Б – на 8,8 %

($p_1 < 0,001$ в обох випадках). Різниця між групою контролю 1Б та групою 3Б була достовірною на 5,6 % ($p_2 > 0,1$), однак у гр. 2Б наявна достовірна різниця показників порівнно з контрольною на 17,8 % ($p_2 < 0,1$). Наявна різниця показників креатиніну між основними групами, так рівень креатиніну у гр. 3Б був вищий на 9,8 % відносно гр. 2Б ($p_3 < 0,05$). Рівень креатиніну достовірно відрізняється від такого показника у ПЗО у групах 1Б та 3Б ($p < 0,001$, $p < 0,05$), проте відсутня різниця між показниками у гр. 2Б та ПЗО, оскільки він знаходився у межах норми ($p > 0,1$).

Спостерігається зниження рівня АлАТ (рис. 5.2.2) відносно такого до лікування у гр. 2Б та гр. 3Б відповідно на 37,2 % та 29,7 % ($p_1 < 0,001$ у обох випадках). Різниця між групою контролю 1Б та групою 3Б була недостовірною ($p_2 > 0,1$), однак наявна достовірна різниця між гр. 1Б та гр. 2Б (11 %, $p_2 < 0,001$). Установлена різниця показників між основними групами, так рівень АлАТ у гр. 3Б був вищий на 10,7 % відносно гр. 2Б ($p_3 < 0,001$). В усіх групах порівняння наявна достовірна різниця показників відносно такого у ПЗО, однак найбільш наближений цей показник був у гр. 3Б ($p < 0,001$).

Рівень АсАТ (рис. 5.2.2) характеризується регресією відносно такого показника до лікування у гр. 2Б та гр. 3Б відповідно на 27 % та 21,1 % ($p_1 < 0,001$ у обох випадках).

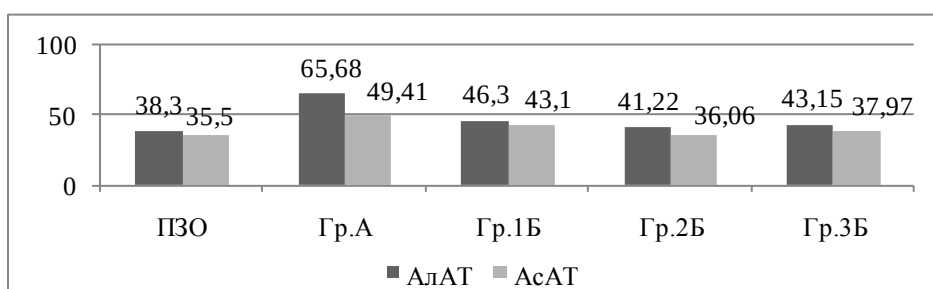


Рис. 5.2.2. Активність сироваткових амінотрансфераз у хворих на МРТБ легень при застосуванні диференційованих схем лікування в інтенсивну фазу хіміотерапії (од/л)

Доведена достовірна різниця між гр. 1Б та групами 2Б та 3Б, яка

відповідно складає 16,3 %, 9,6 % ($p_2 < 0,001$). Відзначається різниця показників між основними групами, так рівень АсАТ у гр.3Б був вищий на 7,5 % відносно гр. 2Б ($p_3 < 0,05$). У групах 1Б та 3Б рівень АсАТ достовірно відрізнявся від такого у ПЗО ($p < 0,01$), проте відсутня різниця показника у гр. 2Б, оскільки він максимально наближений до ПЗО ($p > 0,1$).

Запропонована схема патогенетичного лікування із застосуванням аргініну глутамат спрямована на регуляцію пресистемного метаболізму АМБП у печінці та покращення їх біодоступності з досягненням максимальної пікової концентрації АМБП у системному кровотоці. У більшій частини пацієнтів гр.2Б (у 92 % хворих) відмічено зниження скарг на наявність тяжкості у правому підребер'ї, зникнення диспепсичних проявів (у 75,3 % пацієнтів, однак у 24,7 % вони спостерігалися на препарат протамід.), позитивну динаміку розмірів печінки по Курлову (у 98 % випадків). Вміст загального білірубіну крові на тлі лікування зменшився у 2,6 раза ($18,72 \pm 2,3$, $p < 0,05$) 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 гр.2Б із застосуванням аргініну глутамат у схемі патогенетичного лікування, свідчить активність АсАТ та АлАТ, рівні яких достовірно знизилися, відповідно, на 37,2 % та 27 % відносно таких контрольної групи ($p < 0,001$ в обох випадках).

Однак, в ІФХТ в осіб контрольної групи (гр. 1) спостерігався розвиток медикаментозно токсичного ураження печінки у 83,3 % осіб. Диспептичний синдром спостерігався у 13,3 % пацієнтів, астеновегетативний – у 20 %, гепатомегалія – у 26,7 %, комбінація синдромів спостерігалася у 40 % пацієнтів. У гр. 3Б показники, що характеризували функціональні порушення печінки були незначно виражені, проте у 15,8 % відмічалася біль при пальпації у правому підребер'ї, у 8 % осіб – нудота та блювота, у 12,5 % – функціональні розлади кишечника.

Отже, удосконалене патогенетичне лікування із застосуванням

гепатопротектора 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 (асоційованого, частіше за все, з вживанням піразинаміду та левофлораксацину).

Для корекції виявлених імунно-цитокінових змін, зменшення проявів ЕІ, відновлення цитопротекторних властивостей клітин ендотелію судин, хворим на МРТБ призначали аргініну гідрохлорид за відповідною схемою. Ефективність проведеної корекції лікування визначалася за динамікою вмісту в сироватці крові окремих ЦК, лейкоцитарних індексів ЕІ та рівнем монооксиду нітрогену.

Таблиця 5.2.3

Рівень окремих про- та протизапальних цитокінів і монооксиду нітрогену у хворих на МРТБ легень у динаміці лікування (M±m)

Показники, що вивчалися	ПЗО n=20	Обстежені хворі на МРТБ			
		Гр. А	Гр. 1Б	Гр. 2Б	Гр. 3Б
ІЛ-6 (пг/мл)	1,7±0,01	23,7±13,4	21,5±9,2 p<0,001	15,2±5,3 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01	7,9±2,8 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ІЛ-10 (пг/мл)	1,8±0,1	3,4±0,8	3,5±0,6 p<0,001	3,4±1,0 p<0,001 p ₁ >0,1 p ₂ >0,1	4,2±0,8 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01
ІЛ-18 (пг/мл)	268,3±101,7	329,3±148,1	235,4±51,2 p>0,1	269,1±83,3 p>0,1 p ₁ <0,1 p ₂ >0,1	318,2±66,3 p<0,1 p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05
Σ NO (мкмоль/л)	45,9±1,1	24,7±8,3	-	23,7±5,5 p<0,001 p ₁ >0,1	39,4±4,1 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001

Примітки:

1. p – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників між основними групами та ПЗО.

2. p_1 – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників до та після лікування.
3. p_2 – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників між основними групами та контролем.

Аналіз балансу системи окремих про- і протизапальних ЦК у динаміці диференційованого лікування показав, що рівні ІЛ-6, -10 та -18 зазнали найбільш достовірних змін у гр. 3Б (табл. 5.2.3), що вказує на наявність тенденції до позитивного впливу донатора монооксиду нітрогену аргініну гідрохлорид в ІФХТ на системну запальну реакцію та специфічну імунореактивність, зокрема, через достовірний вплив на клітинну ланку імунітету з обмеженням специфічного запального процесу в рамках ураженої легені, що клінічно супроводжується суттєво кращою динамікою інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів.

Рівень ІЛ-6 найбільш наближений до показників ПЗО у гр. 3Б ($p < 0,001$). Так само рівень ІЛ-6 знижувався відносно такого показника до лікування: у гр. 2Б – на 35,9 % ($p_1 < 0,05$), у гр. 3Б – на 66,6 % ($p_1 < 0,001$). При порівнянні значень основних груп з контрольною спостерігається регресія показника, так у гр. 2Б рівень ІЛ-6 знизився на 29,3 % ($p_2 < 0,01$), відповідно у гр. 3Б – на 36,8 % ($p_2 < 0,001$). Аналіз міжгрупової різниці в основних групах показав наявність статистично значимої різниці між гр. 2Б і гр. 3Б (47,9%, $p_3 < 0,001$).

Щодо аналізу рівня ІЛ-18, то слід зазначити, що при застосуванні оптимізованого патогенетичного лікування в ІФХТ цей показник у групах 1Б та 2Б достовірно не відрізнявся від показника ПЗО (в обох випадках $p > 0,1$), спостерігається достовірна різниця у гр. 3Б порівняно з показником ПЗО (18,6%, $p < 0,1$). Зареєстровано відсутність різниці показників відносно таких до лікування у гр. 3Б ($p_1 > 0,1$), проте наявна достовірна різниця у гр. 2Б (18,3 %, $p_1 < 0,1$). Провівши порівняльний аналіз показників основних груп із контрольною, встановлено, що у гр. 3Б наявна достовірна різниця показників (35,1 %, $p_2 < 0,001$), однак відсутня різниця у гр. 2Б ($p_2 > 0,1$). Аналіз міжгрупової

різниці в основних групах показав наявність достовірної статистичної різниці показників між гр. 2Б і 3Б (15,0 %, $p_3 < 0,05$).

Спостерігається приріст рівня протизапального ІЛ-10 (рис. 5.2.3) відносно показника ПЗО в усіх групах ($p < 0,001$). Доведена відсутня різниця за рівнем ІЛ-10 відносно такого показника до лікування у гр. 2Б ($p_1 > 0,1$), проте зафіксована достовірна різниця у гр. 3Б (23,7 %, $p_1 < 0,05$). Порівнюючи показники основних груп із контрольною, встановлена відсутність різниці показників у гр. 2Б ($p_2 > 0,1$), однак наявний достовірний приріст у гр. 3Б (18,7 %, $p_2 < 0,01$). Аналіз міжгрупової різниці в основних групах показав наявність статистично значимої різниці між гр. 2Б і гр. 3Б (47,9 %, $p_3 < 0,01$).

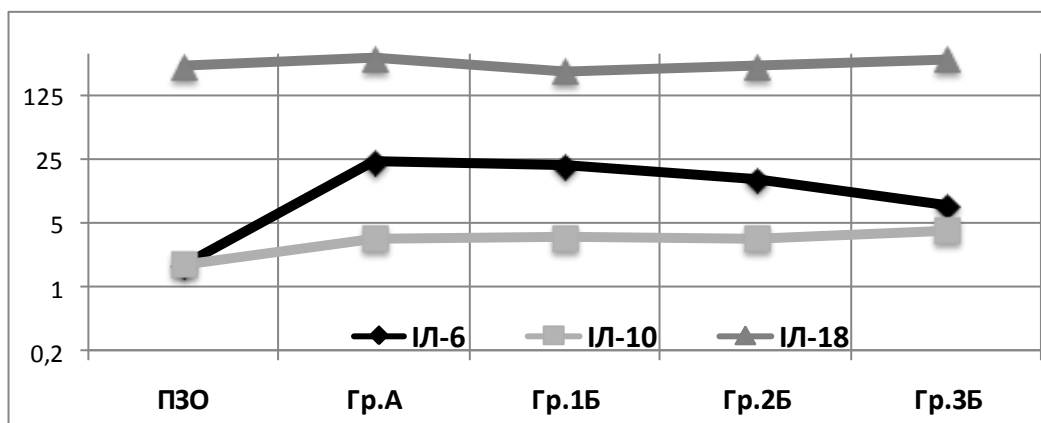


Рис. 5.2.3. Динаміка рівня окремих про- та протизапальних цитокінів у хворих на МРТБ легень при застосуванні диференційованих схем лікування в інтенсивній фазі хіміотерапії (пг/мл)

Проведений аналіз балансу окремих ЦК у хворих з МРТБ (в ІФХТ) у динаміці диференційованого патогенетичного лікування корелює з позитивним клінічним ефектом, що супроводжується кращою динамікою ІС та БС. Слід зазначити, що ефективнішим у дії на специфічну запальну реакцію та її системні ефекти виявився аргінін гідрохлорид, що доведено зниженням вмісту прозапального ІЛ-6 та прирісту співвідношень рівнів ІЛ-10 та ІЛ-18, що вказує на активацію імунної відповіді Тх-1 типу, яка направлена на обмеження, у більшій мірі, специфічного запального процесу в межах бронхолегеневої

тканини. В динаміці лікування спостерігається тісний зв'язок між ІЛ-10 та ІЛ-18 ($r = 0,52$), однак наявний зворотній (негативний) зв'язок між ІЛ10 та ІЛ6 ($r = -0,2$) та відсутній позитивний зв'язок між ІЛ6 та ІЛ18 ($r = 0,19$).

З огляду на те, що монооксид нітрогену (NO) є нестабільною молекулою, вивчення здатності його продукувати та забезпечувати фізіологічні ефекти на організм людини проводилось за вмістом у сироватці крові його кінцевих стабільних метаболітів [65] за стандартною методикою. Аналіз показника вмісту кінцевих метаболітів NO при застосуванні аргініну гідрохлориду (рис. 5.2.4) в ІФХТ достовірно відрізнявся від показника до лікування ($p_1 < 0,001$) та був максимально наближений до норми.

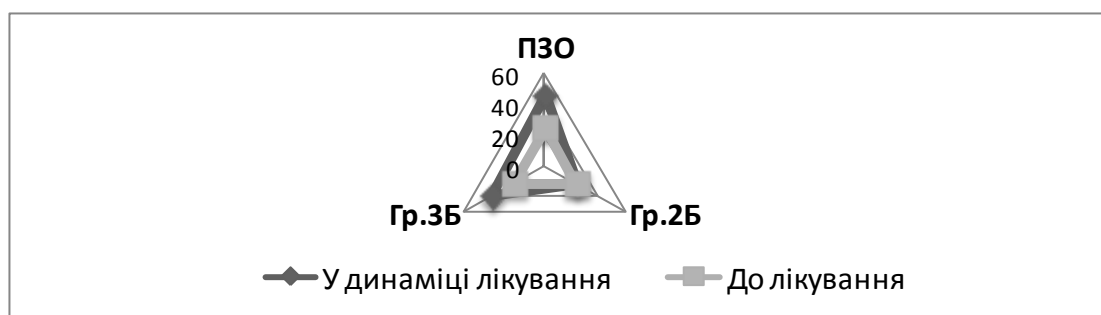


Рис. 5.2.4. Рівень кінцевих стабільних метаболітів монооксиду нітрогену у хворих на МРТБ легень при застосуванні диференційованих схем лікування в інтенсивне фази хіміотерапії (мкмоль/л)

Наявна достовірна різниця вмісту NO у гр. 3Б відносно такого показника до лікування (37,2 %, $p_1 < 0,001$). Провівши порівняльний аналіз даних NO встановлено наявність статистичної різниці показників між основними групами порівняння гр. 2Б і гр. 3Б (39,8 %, $p_3 < 0,001$).

Отже, доведено, що саме призначення аргініну гідрохлорид в ІФХТ хворим на поширені форми МРТБ проявляє достовірно більш суттєвий вплив на цитокіновий баланс. Отримані показники рівня балансу окремих цитокінів (зниження ІЛ-6 та приріст співвідношення рівнів ІЛ-10, ІЛ-18) доводять, що зниження активності прозапальних цитокінів сприяє покращенню росту ендотеліальних клітин та активації мікроциркуляції у вогнищі запалення,

зниженню згортувальних властивостей крові з покращенням продукції NO у периферичній крові (за нашими результатами у досліджуваних пацієнтів на 37,2 %, $p_1 < 0,001$), що, можливо, дотично впливає на кількість МБТ у вогнищі запалення. На нашу думку, що узгоджується з іншими дослідженнями, апоптоз та попередження загибелі клітин та їхнього ушкодження контролюється балансом ЦК, за рахунок чого підсилюється активація мікроциркуляції у вогнищі запалення, де саме підвищується вміст NO, який виявляє синергічну бактерицидну дію на МБТ, однак, у той самий час зменшується рівень активності NO у периферійній крові.

Ефективність призначеного лікування оцінювали за результатами рентгенологічної картини (через 4 міс., середина ІФХТ відповідно до наказу № 620 від 04.09.14 р.). Проведений аналіз показав достовірно кращу рентгенологічну динаміку специфічних запальних змін у легенях хворих основних груп порівняно з контрольною, табл. 5.2.4.

Таблиця 5.2.4

Характеристика рентгенологічних змін у динаміці запропонованих схем лікування через 4 міс. в інтенсивну фазу хіміотерапії у хворих на МРТБ
($M \pm m$)

Рентгенологічні показники		Обстежені хворі на МРТБ, %		
		Гр. 1Б	Гр. 2Б*	Гр. 3Б*
Вогнищеві зміни у легенях	часткове розсмоктування	11,1	63,6	81,8
	збільшення кількості вогнищ або відсів	50	18,2	9,1
	без змін	38,9	18,2	9,1
Інфільтративні зміни у легенях	часткове розсмоктування	33,3	45,5	90,9
	збільшення інфільтратів	0,0	18,2	0,0
	без змін	66,7	36,4	9,1
Деструктивні зміни у легенях	часткова регресія розмірів	32,5	54,5	82,6
	збільшення розмірів	12,3	9,1	0,0
	поява нових	19,2	18,2	0,0
	без змін	36	18,2	18,2

Примітка. *р – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників між основними групами та контролем.

Оцінка отриманих показників засвідчила, що більше позитивна

рентгенологічна динаміка спостерігалася у хворих на МРТБ при застосуванні аргініну гідрохлорид. Відповідно, часткове розсмоктування вогнищевих змін у легенях у гр. 2Б спостерігалася у 63,6 % випадків та в гр. 3Б – у 81,8 % осіб, найнижчий відсоток зареєстрований у групі контролю (гр. 1Б) – у 11,1 % (рис. 5.2.5).

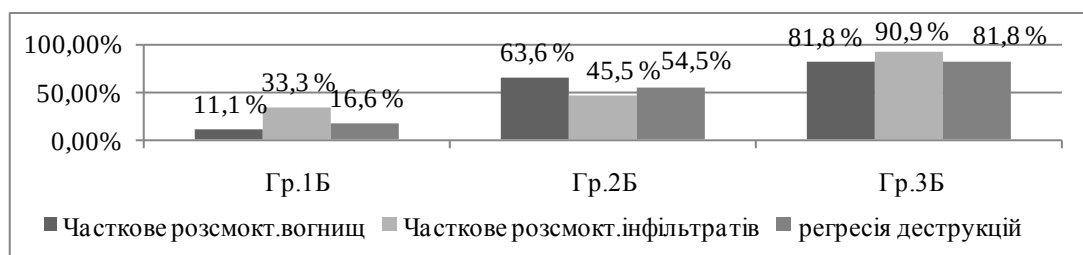


Рис. 5.2.5. Характеристика позитивної рентгенологічної динаміки в ІФХТ у групах порівняння

Збільшення кількості вогнищевих змін та їх відсів у інші відділи легень в гр. 2Б спостерігалася у 18,2 %, в гр. 3Б – у 9,1 %, проте в контрольній групі (гр. 1Б) спостерігалася збільшення кількості вогнищевих змін у 50 % осіб, що у 5,5 раза більше відносно основних груп. Оцінка вогнищевих змін у легенях, які залишалися без регресії після запропонованих схем лікування в контрольній групі спостерігалася у 38,9 % осіб, у гр. 2Б – у 18,2 % осіб, однак у гр. 3Б найнижчий відсоток осіб, у яких відсутня динаміка вогнищевих змін – 9,1 % випадків.

Інфільтративні зміни при МРТБ характеризуються частими відсівами та схильністю до розпаду, тому їх часткове розсмоктування має клінічне значення. При запропонованих схемах лікування найвищий відсоток часткового розсмоктування інфільтративних змін спостерігався в основній гр. 3Б – в 90,9 % осіб, в гр. 2Б у 45,5 % випадків, в контрольній – у 33,3 % пацієнтів. Збільшення інфільтративних змін характеризує розповсюдження специфічного процесу, у гр. 3Б рентгенологічно не зареєстровано збільшення інфільтративних змін, що доводить ефективність призначення аргініну гідрохлорид у схемах патогенетичного лікування. У гр. 2Б специфічний інфільтративний процес

розповсюджувався лише у 18,2 % випадків, однак у контрольній групі та гр. 3Б подальше прогресування специфічного процесу в легенях не спостерігалось. При запропонованих схемах лікування інфільтративні зміни в легенях залишалися без змін у контрольній групі – у 66,7 % осіб, відповідно в основних групах – у 36,4 % та 9,1 % випадків.

Оцінюючи деструктивні зміни в легенях у динаміці запропонованого лікування можна визначити характер подальшого бактеріовиділення та розвиток легеневої недостатності за рахунок виключення уражених ділянок легень з акту дихання за реструктивним типом, що є також клінічно важливим показником. Часткова регресія розмірів деструктивних змін в гр. 3Б спостерігається у 82,6 % осіб, в гр. 2Б – у 54,5 %, проте в осіб контрольної групи часткова регресія деструктивних змін спостерігалася з найнижчим відсотком – 32,5 % (рис. 9). Збільшення розмірів деструктивних змін у гр.1Б відмічено у 12,3 % осіб, в гр. 2Б – у 9,1 % випадків, однак у гр. 3Б не зареєстровано осіб зі збільшенням розмірів деструктивних змін. Найбільший відсоток появи нових деструктивних змін спостерігався в контрольній групі в 19,2 % випадків, в гр. 2Б – у 18,2 %, в гр. 3Б відсутня поява нових деструктивних змін. Відсутня рентгенологічна динаміка розмірів деструктивних змін зареєстрована в гр.1Б у 36 % осіб, в гр.2Б – у 18,2 % та в гр.3Б – у 18,2 % випадків.

Безпосередній результат оптимізованого лікування оцінювали за терміном конверсії мокротиння (2-х послідовних негативних мазків мокротиння і/або культурального дослідження з інтервалом у 30 днів), оскільки припинення бактеріовиділення (БК) є епідеміологічно важливим показником (табл. 5.2.5).

Таблиця 5.2.5

Термін припинення бактеріовиділення у динаміці запропонованого лікування в інтенсивну фазу хіміотерапії (M±m)

Групи хворих на МРТБ	Припинення бактеріовиділення	Середній термін припинення бактеріовиділення (міс.)
	%	
1Б (n=18)	56,1	4,6±1,1
2Б (n=23)	63,6	3,8±0,7*
3Б (n=22)	72,7	3,6±0,9*

Примітка. *р – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників між основними групами та контролем.

Установлено, що у хворих основних груп в середині інтенсивної фази хіміотерапії бактеріовиділення припинялося достовірно частіше та у більш ранні терміни, ніж у контрольній групі (у 56,1 % осіб, середній час конверсії мокротиння становив 4,6±1,1 міс.). Так, у гр. 2Б припинення бактеріовиділення відбулося у 63,6 % осіб, середній час конверсії мокротиння знизився на 17,4 % проти контролю і становив 3,8±0,7 міс., у гр. 3Б – у 72,7 % випадків, середній час конверсії мокротиння знизився на 21,7 % проти контролю і становив 3,6±0,9 міс. (p<0,001).

За допомогою дисперсійного аналізу у 95 % випадків можна стверджувати, що про- та протизапальні ЦК мають суттєвий вплив на рентгенологічну динаміку та термін припинення бактеріовиділення.

Проведений множинно-кореляційний аналіз (не лінійна залежність) на наявність зв'язку між рівнями окремих про- та протизапальних ЦК у хворих на МРТБ.

$$\eta = \sqrt{\frac{\sigma_y^2 - \sigma_{y/x_1x_2}^2}{\sigma_y^2}}$$

Сукупний коефіцієнт множинної кореляції при криволінійній залежності у гр. 2Б вказує на наявність сильного зв'язку між ІЛ-6 ($\eta=0,91$) та ІЛ-18 ($\eta=0,95$) від показника припинення БК та позитивної рентген динаміки, існує позитивний зв'язок середньої сили між ІЛ-10 ($\eta=0,64$) від досліджуваних

показників.

Проте, у гр. 3Б сукупний коефіцієнт множинної кореляції при криволінійній залежності вказує на наявність позитивних сильних зв'язків між ІЛ-10 ($\eta=0,951$), ІЛ-18 ($\eta=0,966$) від показника припинення БК та позитивної рентген динаміки. Доведена наявність слабкого позитивного зв'язку між ІЛ-6 ($\eta=0,476$) від досліджуваних показників. Зокрема, розрахована кореляція доводить, що аргінін гідрохлорид суттєво впливає на цитокновий баланс з активацією клітинної імунної відповіді, яка спрямована на обмеження, у більшій мірі, специфічного запального процесу без подальшого його прогресуванню.

У хворих основних груп на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії спостерігалася виражена позитивна динаміка ІС та БС, що були ліквідовані у більшого відсотка хворих та у швидші терміни, ніж у групах контролю (5.2.6).

Таблиця 5.2.6

Динаміка ліквідації інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів у хворих на МРТБ у динаміці лікування в інтенсивну фазу хіміотерапії (M $\pm$ m)

Групи хворих на МРТБ	Інтоксикаційний синдром		Бронхолегеневий синдром	
	%	Середні терміни зникнення (міс.)	%	Середні терміни зникнення (міс.)
1Б (n=18)	55,6	2,5 $\pm$ 0,3	44,4	3,5 $\pm$ 0,5
2Б (n=23)	63,6	1,4 $\pm$ 0,2*	72,7	3,1 $\pm$ 0,2*
3Б (n=22)	81,8	1,2 $\pm$ 0,1*	90,9	2,7 $\pm$ 0,3*

Примітка. *р – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників між основними групами та контролем.

Так, зниження ІС у гр. 3Б констатовано у 81,8 % осіб (середній термін 1,2 $\pm$ 0,1 міс.), у гр. 2Б – у 63,6 % осіб (середній термін 1,4 $\pm$ 0,2 міс.) проти 55,6 % випадків (середній термін 2,5 $\pm$ 0,3 міс.) у гр. 1Б ($p<0,05$). Зниження БС у гр. 3Б встановлено у 90,9 % осіб (середній термін 2,7 $\pm$ 0,3 міс.), у гр. 2Б – у 72,7 % осіб

(середній термін $3,1 \pm 0,2$ міс.) проти 44,4 % випадків (середній термін $3,5 \pm 0,5$ міс.) у гр. 1Б ($p < 0,05$).

Ефективність запропонованих схем патогенетичного лікування проводилася по завершенню ІФХТ за оцінкою стійкого припинення БК чи його відновлення (табл. 5.2.7). Наприкінці курсу ІФХТ в осіб основних груп спостерігалось стійке припинення БК у 100 % випадків. Отримані дані свідчать, що запропоновані схеми оптимізованого патогенетичного лікування хворих на МРТБ мають клінічний ефект.

Таблиця 5.2.7

Динаміка припинення бактеріовиділення у пацієнтів з МРТБ у динаміці лікування наприкінці інтенсивної фази хіміотерапії

Групи хворих на МРТБ	Стійке припинення бактеріовиділення	Відновлення бактеріовиділення
	%	%
1Б (n=18)	72,2	27,8
2Б (n=23)	100	-
3Б (n=22)	100	-

В гр. 1Б на кінець ІФХТ стійке припинення БК відмічено у 72,2 % випадків, у 27,8 % БК відновилося за рахунок осіб, які перервали лікування. Результати дослідження показали, що на кінець ІФХТ у пацієнтів основних груп сумарно (у цілому) досягнуто достовірно більша кількість випадків припинення БК в 1,4 раза ніж у пацієнтів контрольної групи.

За даними променевої діагностики (у кінці ІФХТ) існує достовірна різниця показників позитивної динаміки між пацієнтами основних груп та контролем (табл. 5.2.8). У хворих на МРТБ, яким призначали аргінін гідрохлорид наприкінці ІФХТ спостерігається вищий відсоток часткового розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у 84,7 % осіб та часткова регресія розмірів порожнин розпаду констатовано у 72,7 % випадків, відповідно в гр. 2Б – у 73,6 % та 69,5 %.

Таблиця 5.2.8

Динаміка рентгенологічних змін у легенях у хворих на МРТБ наприкінці інтенсивної фази хіміотерапії

Рентгенологічні показники		Обстежені хворі на МРТБ, n=51		
		Гр. 1Б	Гр. 2Б*	Гр. 3Б*
Вогнищеві та інфільтративні зміни	часткове розсмоктування	55,8 %	73,6 %	84,7 %
Деструктивні зміни	часткова регресія розмірів порожнини розпаду	52,6 %	69,5 %	72,7 %

Примітка. *р – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників між основними групами та контролем.

Отримані дані свідчать, що запропоновані схеми оптимізації патогенетичного лікування підвищують ефективність основної схеми етіотропного лікування, що характеризується позитивною рентгенологічною динамікою. Однак, в гр. 1Б позитивна рентгенологічна динаміка зареєстрована у дещо меншій кількості осіб: повне розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін спостерігалось у 55,8 % та часткова регресія розмірів порожнин розпаду – у 52,6 % випадків.

У хворих на МРТБ за рахунок удосконаленої патогенетичної терапії спостерігалася задовільна переносимість основної етіотропної хіміотерапії. Не спостерігалось випадків небажаних побічних реакцій, які б незадовільно впливали на стан хворого, та призводили до відміни препаратів і застосування інших додаткових медичних призначень. Відповідно до вищевикладеного, зменшився відсоток відмов від протитуберкульозного лікування на 9,7 %, що є також епідеміологічно важливим показником. Частка пацієнтів, що закінчили інтенсивну фазу із застосуванням удосконаленого патогенетичного лікування становила 91 %.

Нами розрахована середня вартість запропонованих схем патогенетичного лікування в ІФХТ хворих на МРТБ (додаток В). Оптимізовані програмні схеми патогенетичного лікування виявилися відносно не коштовними, при їх

застосуванні відмічаються швидкі терміни припинення бактеріовиділення ($3,6 \pm 0,9$ міс.), що дозволяє скоротити стаціонарний етап лікування, а відповідно є економічно вигідним.

Таким чином, проведене нами дослідження щодо удосконалення патогенетичного лікування хворих на МРТБ у ІФХТ підтверджується позитивним впливом на імунологічні, деякі лабораторні показники, клінічно-рентгенологічні та термін припинення бактеріовиділення, що в сукупності вирішує актуальну задачу – 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.

Узагальнюючи поданий у даному підрозділі матеріал слід зазначити, що:

- застосування в ІФХТ хворих на МРТБ аргініну гідрохлорид та аргініну глутамат сприяє зниженню показників ЕІ, зокрема ЛШО та ІК, що практично наближаються до показників у ПЗО, а також корелюють з покращенням ІС та БС. Дисперсійний аналіз у 95 % випадків доводить наявність суттєвого впливу показників ЕІ на ІС та БС, проте, застосування аргініну гідрохлорид має більш суттєвий вплив. Коефіцієнт множинної кореляції при криволінійній залежності вказує на наявність найбільш сильного зв'язку між ЯІЕ та ІС, БС ($\eta = 0,858$), існує середньої сили позитивний зв'язок між ЛШО, ІК та Л/ШОЕ з ІС та БС ($\eta = 0,762$, $\eta = 0,719$, $\eta = 0,714$). Крім того спостерігається тісний прямий, лінійний зв'язок ЯІЕ та ІС, БС ($r_{y/x_1, x_2} = 0,6982$);
- додавання в інтенсивну фазу хіміотерапії хворих на МРТБ аргініну глутамат сприяє зниженню показників ендогенної інтоксикації, зменшенню проявів інтоксикаційного (у 63,6 % осіб за $1,4 \pm 0,2$ міс.) та бронхолегеневого (у 72,7 % осіб, середній термін $3,1 \pm 0,2$ міс.) синдромів, які достовірно корелюють

- між собою ($\eta=0,807$, $\eta=0,741$); зникненню проявів гепатотоксичних реакцій з попередженням розвитку медикаментозного гепатиту (рівень загального білірубіну крові знизився в 2,6 рази, рівні АсАТ та АлАТ на 37,2 % та 27 % ($p<0,05$)); регресії порожнин розпаду у 54,5 % випадків та припиненню бактеріовиділення у 63,6 % осіб (середній час конверсії мокротиння знизився на 17,4 % проти контролю і становив $3,8\pm0,7$ міс.);
- призначення аргініну гідрохлорид в інтенсивну фазу хіміотерапії мультирезистентного туберкульозу сприяє вирівнюванню балансу окремих цитокінів (знижується вміст ІЛ-6 та визначається приріст рівнів ІЛ-10, ІЛ-18), покращується продукція монооксиду нітрогену (на 37,2 %, $p<0,001$); суттєво знижуються прояви інтоксикаційного (у 81,8 % осіб за $1,2\pm0,1$ міс.) та бронхолегеневого (у 90,9 % осіб, середній термін $2,7\pm0,3$ міс.) синдромів; часткова регресія розмірів порожнин розпаду настає у 82,6 % випадків, припинення бактеріовиділення спостерігається у 72,7 % осіб (середній час конверсії мокротиння знизився на 21,7 % проти контролю і становив $3,6\pm0,9$ міс.);
 - дисперсійний аналіз у 95 % випадків доводить, що в динаміці запропонованого патогенетичного лікування про- та протизапальні ЦК мають суттєвий вплив на рентгенологічну динаміку та термін припинення БК. Проте, аргінін гідрохлорид виявив більш суттєвий вплив, сукупний коефіцієнт множинної кореляції при криволінійній залежності вказує на наявність позитивних сильних зв'язків між ІЛ-10 ($\eta=0,951$), ІЛ-18 ($\eta=0,966$) та наявність слабого позитивного зв'язку між ІЛ-6 ($\eta=0,476$) від показника припинення бактеріовиділення та позитивної рентгенодинаміки;
 - у хворих основних груп на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії спостерігалася виражена позитивна динаміка ІС та БС, що були ліквідовані у більшого відсотка хворих та у швидші терміни, ніж у групах контролю. Так, зниження ІС у гр. 3Б констатовано у 81,8 % осіб (середній термін $1,2\pm0,1$

міс.), у гр. 2Б – у 63,6 % осіб (середній термін $1,4 \pm 0,2$ міс.) проти 55,6 % випадків (середній термін $2,5 \pm 0,3$ міс.) у гр. 1Б ($p < 0,05$). Зниження БС у гр. 3Б встановлено у 90,9 % осіб (середній термін $2,7 \pm 0,3$ міс.), у гр. 2Б – у 72,7 % осіб (середній термін $3,1 \pm 0,2$ міс.) проти 44,4 % випадків (середній термін $3,5 \pm 0,5$ міс.) у гр. 1Б ($p < 0,05$);

- розрахована середня вартість запропонованих схем патогенетичного лікування, при застосуванні яких відмічаються більш швидкі терміни припинення бактеріовиділення, у середньому до 3,6-3,8 міс., що дозволяє скоротити стаціонарний етап лікування і є економічно вигідним.

Матеріали даного розділу відображені у наступних наукових публікаціях:

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.
2. Патент 95498 Україна, МПК А61К 35/00 А61К 38/05 А61Р 11/00 Спосіб оптимізації програми патогенетичного лікування мультирезистентного туберкульозу легень / Тодоріко Л.Д., Єременчук І.В.; Заявник Буковинський державний медичний університет МОЗ України. – № u2014 07704; Заявл. 09.07.2014; Опубл. 25.12.2014, бюл. № 24.
3. Інформаційний лист № 234-2015. Спосіб оптимізації патогенетичного лікування мультирезистентного туберкульозу легень шляхом призначення аргініну глутамату. – Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Київ, 2015. – Вип. № 3 з проблеми «Пульмонологія та фтизіатрія».
4. 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.

5. 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 (7 листопада 2013 р., м. Харків) / за акад. Г.Д. Фадєєнко та ін. – Харків: Ін-т терапії ім. Малої Л.Т. НАМН України. – 2013. – С.105.
6. Єременчук І. В. Оптимізація патогенетичного лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень шляхом призначення Глутаргіну / І. В. Єременчук // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3(18). – С. 102.
7. Еременчук И.В. Оптимизация патогенетического лечения с использованием Тивортина больных мультирезистентным туберкулезом легких / И. В. Еременчук // Вопросы современной медицинской науки. – Самарканд. – 2015. – Том II. – С. 35-36.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

За даними звіту ВООЗ із 27 країн з високим рівнем МРТБ 15 належать до європейського регіону, серед яких і Україна, яка посідає 9-те місце за абсолютною кількістю виявлених у світі випадків цієї форми 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 [15, 48, 157, 248]. Лікування хворих на МРТБ характеризується низькою ефективністю до 70 % [217, 247, 255] значною тривалістю й потребує застосування токсичних препаратів [63]. 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 [90, 126]. Тому пошук важливих аспектів особливостей клінічного перебігу та удосконалення лікування хворих з МРТБ залишається актуальним завданням сучасної фтизіатрії.

За оцінкою ВООЗ близько 500 тис. жителів планети інфіковано резистентними штамми [254]. Україна посідає друге місце в Європі за темпами зростання МРТБ та четверте місце за його поширеністю у вперше виявлених хворих та перше місце за питомою вагою МРТБ серед хворих, що отримують повторне лікування (79,4 %). В Україні МРТБ діагностують у 16 % хворих, яким вперше встановили діагноз ТБ, та 44 % хворих з рецидивами захворювання [254]. Аналіз літературних джерел свідчить, що в Україні первинна медикаментозна резистентність МБТ до основних АМБП становить

від 7 % до 20 % хворих у різних регіонах України, а вторинна сягає 75 % [59, 62, 104, 146].

На зростання показників неефективного та перерваного лікування впливають не лише соціально-економічні, але й медичні фактори. Ефективність лікування МРТБ було досягнуто лише у 48 % випадків у глобальному масштабі. За результатами звітності зі 107 країн світу тільки 34 досягли або перевищили Глобальний план (75 % успіху), у тому числі Бангладеш, Ефіопія та В'єтнам (три країни з високим тягарем МРТБ).

ТБ відноситься до інтерлейкін-залежних імунодефіцитів з вираженими змінами в цитокіновій системі [18, 46, 91, 145, 152]. Незважаючи на значні успіхи у досягненні контролю над ТБ, залишається не визначеною роль окремих цитокінів (ЦК) у формуванні резистентних його форм, не вирішені питання ідентифікації інтегральних маркерів прогресування патологічного процесу при МРТБ, а також відсутнє прогностичне визначення їхньої ролі у забезпеченні ефективності стандартних програм протитуберкульозної хіміотерапії. У зв'язку з вищезазначеним, закономірно виникає необхідність аналізу показників окремих ЦК у сироватці крові пацієнтів із МРТБ залежно від профілю резистентності, який може відображати ступінь вираженості місцевого та системного характеру специфічного запалення, особливості імуно-цитокінової регуляції з метою удосконалення програм етіотропного та патогенетичного лікування.

У хворих на активну форму ТБ мають місце прояви системної запальної реакції, частина з яких носить захисний характер, а частина відображає різні аспекти метаболічної декомпенсації [85]. За даними окремих авторів [18, 153, 162] особливістю ТБ є розвиток його маніфестних форм на тлі різного генезу неспроможності імунного захисту. Феномен природної клітинної загибелі (ПКЗ) є одним з компонентів імунореактивності, дисбаланс регуляції процесів якого – прояв системної запальної реакції, порушення рівноваги якої відображається на патоморфозі імунозалежних хвороб, а класичним прикладом

цього є ТБ. Практично не дослідженими у фтизіатрії є питання апоптозу, зокрема ПКЗ на місцевому рівні бронхолегеневої системи.

Виходячи з вищевказаного в науковій роботі за мету було: підвищити ефективність 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.

Перший фрагмент дослідження присвячений аналізу поширення первинної та набутої стійкості мікобактерій туберкульозу в Чернівецькій області (2008-2013 роки) з встановленням груп ризику щодо розвитку мультирезистентного туберкульозу легень. Проведений ретроспективний аналіз 6468 медичних карт стаціонарного хворого.

Другий фрагмент дослідження присвячений визначенню особливостей виразності ендогенної інтоксикації, цитокінової регуляції та рівня монооксиду нітрогену, апоптичної активності епітеліоцитів бронхів та легеневої паренхіми, динаміки біохімічних змін крові, що відповідають за функціональний стан печінки у хворих на МРТБ, з метою аналізу та оцінки виявлених результатів для удосконалення патогенетичного лікування та підвищення його ефективності в цілому. Для досягнення поставленої мети дослідження було сформовано наступні групи хворих: група 1 (гр. 1) – 41 хворий на ВДТБ зі збереженою чутливістю МТБ до АМБП, група 2 (гр. 2) – 63 хворих на МРТБ та група 3 (гр. 3) – 12 хворих на РРТБ.

Третій фрагмент, присвячений вивченню ефективності запропонованого патогенетичного лікування з урахуванням виявлених порушень за досліджуваними показниками. Було 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. Методом випадкового відбору хворі додатково були

розподілені у 3 групи: гр. 1 – контрольна (20 осіб), яка лікувалася за запропонованим стандартом етіотропної хіміотерапії (ХТ) згідно діючого наказу; 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.

Аналіз показників до лікування (підгрупа А) та моніторинг у динаміці (підгрупа Б) запропонованого лікування хворим проводився згідно з наказом МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. Хворі в групах були співставимими за основними конституційними (вік, стать) та загальноклінічними параметрами.

Використаний комплекс сучасних методів дослідження, який включав клінічні, біохімічні, рентгенологічні, мікробіологічні, імуноферментні, морфологічні, імуноцитохімічні та інструментальні. Усі дослідження здійснювалися за такою схемою: під час поступлення хворого в стаціонар та у динаміці лікування запропонованими схемами. Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснено на основі програмної оболонки SPSS та Biostat за допомогою комп'ютерних пакетів Excel XP для Windows на персональному комп'ютері [78, 151, 169]. Наукові дослідження проводилися на базі кафедри фтизіатрії та пульмонології БДМУ, Чернівецького міського протитуберкульозного диспансеру, КМУ «Обласний клінічний протитуберкульозний диспансер» із застосуванням потужностей бактеріологічної лабораторії III рівня, Чернівецького обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом із використанням діагностичної лабораторії, науково-дослідної лабораторії БДМУ.

Тягар МРТБ в Україні стрімко зростає, з 2010 по 2013 рік поширеність МРТБ серед зареєстрованих нових випадків ТБ зросла маже на 7 %. Проведений нами порівняльний аналіз поширеності МРТБ по Чернівецькій довів, що кількість випадків уперше виявленого підтвердженого МРТБ в Чернівецькій області з 2010 по 2013 рік збільшилася на 15,8 %. Аналіз епідеміологічних показників чутливості та резистентності збудника ТБ до

АМБП у Чернівецькій області за 2008-2013 рр. засвідчив подальшу поширеність резистентних штамів МБТ (від 30,9 % до 41,5 %), виділених від хворих з ВДТБ. Загалом на монорезистентні штами припадало 47,4 %, на полірезистентні – 23,7 % та мультирезистентні – 28,6 %.

У зв'язку з приростом МРТБ провели аналіз медичних чинників серед хворих на МРТБ у Чернівецькій області показав, що найвищим відсотком діагностовано патології ШКТ – 36,5 %, ЦД встановлено у 15,8 % обстежених осіб, ХОЗЛ – 22,4 % випадків, наявність супутньої патології ССС – 15,8 % випадків, 9,5 % – пацієнти з хронічним алкоголізмом. Установлено, що пацієнти з МРТБ, які палили більше 10-ти років становили, 47,6 % випадків, наявність у них в анамнезі медикаментозної алергії зареєстровано в 23,8 % осіб, з яких 7,9 % – алергія до АМБП і їх комбінації (Н, R, Z та S).

Серед обстежуваних пацієнтів з МРТБ 57,1 % склали особи із вторинною резистентністю. За результатами нашого аналізу, загрозу негативного прогнозу становлять так звана група «пацієнти з первинною резистентністю», що складають 42,9 % обстежуваних пацієнтів з мультирезистентністю, оскільки причина ризику виникнення резистентності у них не встановлена.

Провели аналіз абсолютного приросту, темпу зростання та приросту резистентності в Чернівецькій області за 2008-2013 роки. Середній абсолютний приріст резистентних штамів рівний буде рівний 18 хворим та для мультирезистентних – 10 хворим. З 2008 по 2013 рік середній темп зростання МРТБ склав 1,26 раза. Хвилює той факт, що середній темп приросту мультирезистентних МБТ збільшився на 93,3 % за останні роки дослідження.

Зростання кількості хворих на МРТБ у Чернівецькій області за 2008-2013 роки можна пояснити введенням у дію уніфікованого протоколу №1091 від 21.12.12 р., згідно з яким перереєстрацію пройшли хворі, що входили до категорії IV, так звані хворі з хронічним ТБ та підтвердженою стійкістю до ізоніазиду і рифампіцину, яким встановлено діагноз МРТБ; використанням сучасних, швидких методів лабораторної діагностики, таких як засів на рідке

середовище ВАСТЕС та молекулярно-генетичні (GeneXpert); недостатньо високою ефективністю лікування хворих на МРТБ, яка згідно з когортним аналізом за 2012 рік у Чернівецькій області становила 60 %.

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. За допомогою математико-статистичного аналізу із застосуванням лінійного тренду ми розрахували можливі прогностичні показники ТБ у Чернівецькій області на 2014-2024 роки.

Обчислений статистично-математичний аналіз довів, що в Чернівецькій області з 2014 по 2024 роки може спостерігатися загальна тенденція до лінійної прогресії проросту резистентних форм МБТ.

За віковою градацією переважали молоді особи працездатного і репродуктивного віку (від 20 до 44 років) – 60,6 % та особи зрілого віку (від 45 до 59) – 31,7 %. Більшість обстежуваних пацієнтів складали особи чоловічої статі – 78,8 %. У обстежуваних пацієнтів переважав задовільний загальний стан – 72,8 %. При розподілі за клінічними формами ТБ на початку лікування у хворих на МРТБ дисемінована форма ТБ легень встановлена у 66,4 % випадків, інфільтративна – у 33,6 %.

Установлено, що у хворих на МРТБ 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.

Таким чином, у хворих на МРТБ спостерігається найбільший відсоток уражень специфічним процесом обох легень.

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 спостерігаються 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. Установлено, що розмір деструкцій у хворих на МРТБ має залежність від профілю резистентності – що ширший варіант медикаментозної стійкості, то важчий перебіг, більші розміри деструктивних змін та поширенішим є специфічний процес у легенях.

Продукти життєдіяльності та, власне, й сама МБТ запускає каскад запальних реакцій, які супроводжуються відповідно до теорії експансії синтезом цілої низки патологічно активних факторів запалення, які і є причиною змін показників гемограми, зокрема, лейкоцитоз є результатом стимуляції лейкопоетичної функції кровотворних органів, супроводжується підвищенням сумарного відсоткового вмісту нейтрофілів. Оцінка показників гемограми лягла в основу аналізу щодо вираженості запального процесу при МРТБ на підставі визначення ступенів ендогенної інтоксикації за їх інтегральними індексами.

При виконанні другого фрагменту дослідження нами встановлено, що у хворих на МРТБ легень спостерігаються більш виражені зміни показників інтегральних індексів порівняно з хворими на чутливий ВДТБ.

Так, у хворих на МРТБ спостерігається достовірне зниження показника ЛШО відносно такого у хворих на чутливий ВДТБ в 1,4 ($p < 0,001$), установлена недостовірна різниця показників у хворих на МРТБ із практично здоровими особами (ПЗО) ($p_1 > 0,1$). ІК у хворих на МРТБ достовірно нижчий, у 1,5 разів відносно чутливого ВДТБ ($p < 0,001$), однак зафіксовано підвищення даного показника у хворих на МРТБ відносно ПЗО (в 1,3 рази; $p_1 < 0,001$).

Показник ЯІЕ хворих на МРТБ перевищував у 6 разів показник у ПЗО ($p_1 < 0,001$) та був нижчим у 1,3 рази, ніж у хворих на чутливий ВДТБ ($p < 0,001$). Доведено, що показник співвідношення Л/ШОЕ у хворих на МРТБ підвищився

у 1,8 раза відносно такого у хворих на чутливий ВДТБ ($p < 0,001$) та у 2,1 раза відносно ПЗО ($p_1 < 0,001$).

Отже, у хворих на МРТБ, порівняно з хворими на чутливий ТБ, наявними є більш виражені ознаки ендогенної інтоксикації за даними оцінки інтегральних індексів, що є прогностично несприятливим, оскільки свідчить на користь виснаження клітинної ланки імунної регуляції та вимагає застосування відповідної корекції виявлених змін. Нами показано, що ступінь ЕІ при МРТБ корелює з тяжкістю перебігу захворювання та клінічними проявами інтоксикаційного синдрому ($r_{xy} = 0,862$). Таким чином, аналіз інтегральних індексів ендогенної інтоксикації може застосовуватися для оцінки ефективності медикаментозної терапії.

Проведений аналіз комплексної оцінки індексів ЕІ (ЛПО, ІК, ЯІЕ та Л/ШОЕ) на основі загального аналізу крові довів, що у хворих на МРТБ наявна помірно виражена ЕІ та виснаження клітинної ланки імунної реактивності за рахунок формування умов до розвитку резистентності МБТ з подальшим розвитком синдрому системної ЕІ та наявність у даних пацієнтів вторинного імунодефіцитного стану.

Визначено наявність кореляційних зв'язків між ІЕІ та показниками периферичної крові у хворих на МРТБ порівняно з чутливим ТБ. У пацієнтів з мультирезистентністю існує тісний зворотній (негативний) зв'язок між показниками ІК та загальної кількості лімфоцитів крові (CD_{4+}) ($r_{xy} = -0,816$). Доведена наявність середньої сили позитивного зв'язку між ЯІЕ і показником паличкоядерних нейтрофілів крові ($r_{xy} = 0,79$). Також, середньої сили зв'язок установлений між показником співвідношення Л/ШОЕ і показником швидкості осідання еритроцитів ($r_{xy} = 0,742$). Дисперсійним аналізом підтверджено, що ЕІ (у 95 % випадків) мають суттєвий вплив на показники периферичної крові як у хворих на чутливий, так і резистентний ТБ. Таким чином, показники дисперсії є більш чутливими за кореляційні співвідношення, їх визначення у хворих на ТБ

допоможе оцінити ефективність призначеної протитуберкульозної та патогенетичної терапії.

Проведено дослідження вмісту в плазмі крові окремих про- та протизапальних цитокінів і монооксиду нітрогену до початку лікування у хворих на ТБ залежно від варіанту резистентності МБТ, які можуть мати важливе значення у розумінні патогенезу «системної запальної реакції» при МРТБ, і відповідно дадуть змогу адекватно оптимізувати як етіотропну, так і патогенетичну терапію. Результати нашого дослідження показали, що рівень окремих про- та протизапальних ЦК залежить від кількості АМБП, до яких резистентні МБТ: що ширший варіант резистентності, то більш достовірним є дисбаланс цитокінів з формуванням синдрому виснаження імунної відповіді.

У хворих на ТБ низькі значення рівня ІЛ-6 можуть призвести до хронічного носійства внутрішньоклітинної інфекції, швидко прогресуючого перебігу специфічного запального процесу, що погано піддається протитуберкульозній терапії та, ймовірно, може сприяти формуванню резистентності МБТ. Установлений достовірний приріст вмісту ІЛ-6 у плазмі крові засвідчує про високу активність системної запальної реакції, яка максимально виражена при МРТБ ($23,7 \pm 13,3$). Даний ЦК відіграє ключову роль у розвитку запального процесу, формуванні імунної відповіді на інфекційний чинник та пошкодження легеневої тканини з формуванням масивних деструктивних змін, які наявні в обстежуваних нами групах пацієнтів. ІЛ-6 відводиться особлива роль «гепатоцит-активуючого фактора», який сприяє індукції синтезу багатьох гострофазових білків загальної запальної реакції, що призводить до виходу специфічного запалення за межі бронхолегеневої тканини та активації синдрому «системної запальної відповіді».

Високий рівень ІЛ-10 у хворих на ТБ легень є прогностично сприятливою ознакою, оскільки багатофункціональні протизапальні властивості ІЛ-10, здатність пригнічувати синтез більшості прозапальних ЦК та блокувати апоптоз макрофагів та моноцитів, відіграє важливу роль у формуванні

обмеженого специфічного запального процесу у бронхолегеневій паренхімі. Установлено, що при МРТБ та РРТБ показники ІЛ-10 є не надто високими і достовірно нижчими за такі при чутливому ТБ, слід врахувати, що у хворих з резистентністю переважають поширені деструктивні, дисеміновані клінічні форми ТБ над інфільтративними (1:2).

Отже, порушення продукції ЦК імунокомпетентними клітинами з порушенням балансом між двома типами імунологічних реакцій знижує продукцію ФНП- α , який призводить до формування некрозу-казеозу легеневої тканини, поширення специфічного процесу та прогресування захворювання, що і є характерним для обстежуваних нами хворих.

Установлено, що запальна реакція супроводжується продукцією як про-, так і протизапальних ЦК з тенденцією формування умов для розвитку резистентності та системної запальної реакції. ІЛ-18 є прозапальним цитокіном з багатьма біологічними функціями, у взаємодії з ІЛ-12 стимулює Тх-1 імунну відповідь, сам може стимулювати продукцію ЦК Т-клітинами та відіграє центральну роль у цитокіновому каскаді. Доведено, що плазматична активність ІЛ-18 у обстежуваних пацієнтів характеризувалася подібними до ІЛ-10 змінами, тобто їхній рівень у хворих з чутливим та резистентним ТБ був достовірно вищим порівняно з ПЗО ($p < 0,001$), однак, відзначено зменшення вмісту ІЛ-18 у хворих з РРТБ ($p < 0,05$). Не виключено, що ІЛ-18 може брати участь у патофізіології розвитку ТБ процесу, також подібна активність підтримується такими прозапальними ЦК, як ФНП- α та ІЛ-6. Активність ІЛ-18 сприяє системному катаболізму, кардіальній гіпертрофії з розвитком хронічного легеневого серця і апоптозу альвеолоцитів. Установлено, що зниження продукції ІЛ-18 у поєднанні з посиленням продукції ІЛ-6 і ІЛ-10 у хворих з РРТБ характеризує дисбаланс продукції Тх-1/Тх-2 ЦК та може бути пов'язано з дефіцитом протитуберкульозного клітинного специфічного імунітету в обстежуваних пацієнтів, обумовленого пошкодженням імунокомпетентних клітин за рахунок формування резистентності до більшості АМБП, внаслідок

чого знижується активація макрофагів, які фагоцитують і знищують МБТ. ІЛ-18 експресує Fas-ліганду CD4+ Тх-1 і NK-клітини, запускається «секреторний ланцюг», продукує ІФН- γ , який, у свою чергу, активує експресію самого Fas. Таким чином можна зробити висновок, що ІЛ-18 самостійно або за допомогою ІФН- γ (Fas) стимулює ініціалізацію процесів апоптозу.

Знижений синтез та дисбаланс між продукцією про- і протизапальних ЦК у хворих на РРТБ, на нашу думку, пов'язаний з наявністю високовірулентних у великій кількості патогенних штамів, які виживають у Мф. Знижена антимікробна активність Мф впливає на Тх-систему 1-го типу (клітинного), яка продукує прозапальні ЦК в осередку запалення, що призводить до виснаження клітинного протитуберкульозного імунітету з активацією гуморального його шляху, хронізації процесу і формування стійкості не тільки до АМБП I-го та II-го рядів, а й до респіраторних фторхінолонів.

Низькі значення рівня ІЛ-6 у хворих на РРТБ, на нашу думку, може призвести до хронічного носійства внутрішньоклітинної інфекції, швидко прогресуючого перебігу запального процесу, що погано піддається протитуберкульозній хіміотерапії та, ймовірно, є одним із чинників формування власне розширеної резистентності МБТ за рахунок превалювання гуморальної відповіді, оскільки ІЛ-6 відповідає, у т.ч., і за хемотаксис клітин запалення, збільшує їхню адгезивність до ендотелію капілярів, що оточують місце проникнення МБТ, активує мікробоцидну і цитотоксичну дію макрофагів (Мф) і лейкоцитів, перешкоджає поширенню МБТ гематогенним шляхом в організмі за рахунок тромбозу дрібних капілярів, активує пірогенну реакцію, сприяє неоваскуляризації та утворенню рубцевої тканини [23, 46, 80].

Підтвердження отриманих результатів дослідження є встановлення кореляційних зв'язків між про- та протизапальними ЦК. Так, у хворих на ВДТБ між рівнями ІЛ-6 та ІЛ-10, ІЛ-18 та ІЛ-10 існує негативний, слабкий зв'язок ($r = -0,23$, $p < 0,001$ відповідно $r = -0,08$, $p < 0,001$). У пацієнтів з МРТБ наявний негативний, слабкої сили кореляційний зв'язок, між показниками ІЛ-6 та ІЛ-10,

ІЛ-18 та ІЛ-10 ($r = -0,22$, $p < 0,001$ відповідно $r = -0,16$, $p < 0,001$). Однак, у хворих на РРТБ установлений сильний зворотній негативний зв'язок між рівнем ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r = -0,92$, $p < 0,05$), тоді коли між ІЛ-18 та ІЛ-10 наявний позитивний зв'язок середньої сили ($r = 0,34$, $p < 0,001$).

Нами встановлено достовірну залежність вмісту окремих про- та протизапальних ЦК відповідно клінічних форм чутливого та резистентного ТБ. З точки зору імунології, дисемінований ТБ є класичним прикладом ареактивного протікання інфекційного процесу з формуванням патологічної «іmunної девіації» у напрямку Тх-2- залежної відповіді. Виявлений дисбаланс механізмів супресії та активації іmunної відповіді при дисемінованому ТБ характеризується хаотичною продукцією з порушенням балансу між ЦК, з іншого боку, надмірна секреція прозапальних ЦК, ймовірно, опосередковує функціональну неспроможність іmunної відповіді на МБТ у цілому. Надалі гіперсекреція ІЛ-6 та ІЛ-18 може призвести до формування фіброзу та затяжного перебігу захворювання на тлі розвитку вторинного імунодефіциту з урахуванням наявності високовірулентних резистентних штамів МБТ і до неефективності лікування.

Кореляційним аналізом доведено, що у хворих на ВДТБ з інфільтративною формою наявний тісний зв'язок між ІЛ-10 та ІЛ-18 ($r = 0,73$) та майже відсутній зв'язок між ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r = 0,14$); у хворих з поширеним дисемінованим процесом встановлений середньої сили позитивний зв'язок між ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r = 0,63$) та майже відсутній зворотній (негативний) зв'язок між ІЛ-10 та ІЛ-18 ($r = -0,02$). У пацієнтів з МРТБ з інфільтративною формою існує зворотній зв'язок середньої сили між ІЛ-6 та ІЛ-18 ($r = -0,57$) та між ІЛ-10 та ІЛ-18 ($r = -0,47$), однак майже відсутній зв'язок між ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r = 0,03$); відповідно з поширеним дисемінованим процесом існує середньої сили зворотній зв'язок між ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r = -0,40$), майже відсутній позитивний зв'язок між ІЛ-6 та ІЛ-18 ($r = 0,28$) та зворотній (негативний) між ІЛ-10 та ІЛ-18 ($r = -0,26$).

Одним із значимих механізмів у формуванні специфічного запалення у хворих на ТБ легень є морфо-функціональні зміни судинного ендотелію, вираженість і патофізіологічне значення якого залежать від особливостей перебігу та поширеності специфічного запального процесу [21, 75, 81, 94]. Ранньою реакцією ендотелію під час розвитку ТБ процесу в легенях є синтез і підтримання на фізіологічному рівні кінцевих метаболітів NO, рівень якого залежить від впливу специфічної інтоксикації.

Результатами дослідження показано, що у хворих з чутливим ТБ рівень NO знижений на 16,7 % порівняно з показниками ПЗО, у хворих на МРТБ даний показник знижений на 46 % відносно ПЗО, що вказує на порушення паракринної регуляції ендотелію, у результаті чого виникає синдром метаболічної дисфункції, який у поєднанні з порушенням антикоагуляційних властивостей внутрішньої поверхні судинної стінки створює передумови до мікротромбоутворень, внутрішньосудинного згортання крові й порушення мікроциркуляції, як в зоні специфічного запалення, так і в усіх життєво важливих органах, що характеризує системність запального процесу. Отримані дані свідчать про виснаження субстрату для синтезу NO (L-аргінін), що ймовірно, пов'язано з наявністю специфічної запальної реакції та гіперстимуляцією індукцйбельної NO-синтази, і вказує на потребу корекції дефіциту субстрату, зокрема, аргініном гідрохлоридом, який є необхідним для достатнього синтезу NO в умовах поширеного запалення.

Результати проспективного патоморфологічного дослідження показали, що при МРТБ інтенсивність АП епітеліоцитів бронхів та клітин легеневої тканини відбувається за рахунок зниженого відсотку PCNA-позитивних ядер та підвищення TUNEL-позитивних ядер на фоні підвищеної концентрації в епітеліоцитах протеїну Вах ($0,297 \pm 0,0022$) та зниження його в макрофагах субепітеліальної сполучної тканини бронхів ($0,188 \pm 0,0013$), що можливо є тим чинником, який характеризує наявність вторинного імунодефіциту, інтенсивність процесу запалення та призводить до дисбалансу між процесами

АП і проліферацією, і як результат спричиняє загибель епітеліоцитів бронхів та клітин легеневої тканини через активацію некрозу-казеозу (Додаток Г). На нашу думку, активований апоптично-проліферативний процес, в подальшому, характеризує поширеність та прогресування специфічного туберкульозного процесу, клінічну маніфестацію і прогноз щодо формування залишкових змін.

Слід зазначити, що ПКЗ при МРТБ не тільки епітеліоцитів бронхів, а й клітин легеневої паренхіми має риси системних проявів. На нашу думку, значну роль в інтенсивності апоптотичного процесу відіграє достовірне збільшення вмісту у плазмі крові окремих прозапальних ЦК (ІЛ-6, ІЛ-18), що беруть участь у реалізації Fas-залежного апоптозу. Активація процесів АП передбачає розгалужений ланцюг біохімічних реакцій, метою яких є фрагментація ДНК та припинення життєдіяльності клітини, яка знешкоджується макрофагами. Ми вважаємо, що саме резистентні штами МБТ найбільше здатні впливати на обмінні процеси у макрофагах і одночасно пригнічувати АП та імунні механізми макрофагів (Додаток Г), що створює умови для внутрішньоклітинного виживання резистентних МБТ та формування вторинного імунодефіциту. Ключовою ланкою індукції та реалізації ПКЗ при МРТБ є розлади функціональної активності мітохондрій (мітохондріальний шлях), підвищується проникність їх мембран та внутрішньомітохондріальна концентрація Ca^{2+} , що викликає відкриття мітохондріальної пори, призводить до вивільнення проапоптотичних протеїнів (Bax) та цитохрому С. Пошкодження мембрани мітохондрій звільняє з міжмембранного простору спеціальний термолабільний чинник, забезпечує перетворення ксантиндегідрогенази в ксантинооксидазу. Ксантинооксидаза каталізує перетворення гіпоксантину в ксантин і далі в сечову кислоту. При цьому в якості побічних продуктів утворює значну кількість активних форм кисню та NO, які руйнують мітохондрії з середини, порушують електронний транспорт, процес окисного фосфорилування і різко знижують вироблення АТФ. Як відомо, саме такі пошкодження мітохондрій здатні спричинити у клітині процес

некробіозу та розвитку подальшого некрозу (Додаток Г).

Зауважимо, що парадокс імунної відповіді на МБТ полягає в одночасній активації та анергії імунокомпетентних клітин. Вивчення АП, як одного з механізмів супресії Т-клітинної імунної відповіді при МРТБ, може допомогти вирішити, в якій мірі загибель різних популяцій клітин служить протективним або патологічним механізмом в організмі господаря.

У зв'язку з наведеними вище даними апаптозу макрофагів, основних клітин вродженого імунітету, є найважливішим захисним механізмом при мікобактеріальній інфекції, який зменшує життєздатність бактерій, ізолює та запобігає їх поширенню. У свою чергу, в процесі еволюції високовірулентні резистентні МБТ розвивають здатність пригнічувати АП макрофагів [92, 195]. Втрата рівноваги між проліферацією клітин і індукованою активацією ПКЗ призводить до елімінації потенційно захищаючих специфічних клонів, яка завершується персистуванням інфекції й розвитком вторинних імунодефіцитних станів. Все це підкреслює важливість вивчення механізмів, які беруть участь в протективній відповіді і в патології для створення нових вакцин і розробки нових бактерицидних лікарських засобів.

Таким чином, проведений аналіз другого фрагменту дослідження показав, що до початку лікування у хворих на МРТБ легень спостерігаються виражені прояви ЕІ за лейкоцитарними індексами, відмічається достовірне зростання вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові (ІЛ-6 та ІЛ-18) на фоні недостатньої продукції протизапального ІЛ-10, що свідчить про цитокіновий дисбаланс у бік прозапальної активності. Визначена достовірна залежність досліджуваних цитокінів від варіанту резистентності МБТ. Що ширший варіант резистентності, то більш достовірним є дисбаланс цитокінів з формуванням синдрому виснаження імунної відповіді. Установлено, що у хворих на МРТБ порівняно з чутливим ВДТБ наявним є достовірне зниження в сироватці крові рівня кінцевих метаболітів NO (на 46 %; $p < 0,001$), доведено істотне порушення між процесами апоптозу та проліферації. Отже, викладене вище обґрунтовує

необхідність патогенетичної корекції виявлених змін в обстежуваних хворих шляхом удосконалення комплексного лікування.

Метою третього фрагменту дослідження було підвищення ефективності етіотропної ХТ хворим на МРТБ шляхом призначення ін'єкційних форм фторхінолонів (моксифлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин) з переходом на прийом таблетованих їх форм ще упродовж 7 місяців. Для корекції виявлених порушень імунно-цитокінового та апоптично-проліферативного балансу у хворих на МРТБ в інтенсивну фазу лікування до схеми патогенетичного лікування призначали аргініну гідрохлорид. Корекцію виявлених біохімічних змін функціональної активності печінки хворим на МРТБ здійснювали шляхом додаткового призначення в інтенсивну фазу лікування аргініну глютамат.

Ефективність удосконаленої патогенетичної терапії оцінювали в динаміці лікування за клінічною симптоматикою, динамікою показників ендогенної інтоксикації, змінами біохімічних показників крові (функціональні проби печінки), рівнями окремих цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18), вмістом монооксиду нітрогену у плазмі крові, загальноприйнятими критеріями оцінки ефективності лікування (динамікою рентгенологічної картини і термінами припинення бактеріовиділення).

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 (через 4 місяці) часткове розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін відбулося у 23,5 % випадків в основній групі та у 18,4 % контрольної ($p < 0,05$); відповідно, 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 та розсмоктування інфільтрації їх стінок констатована у 42,1 % випадків та, у цілому, зменшується об'єм формування залишкових змін у легенях.

Групи пацієнтів були співставленні за основними конституційними (вік, стать) і загально-клінічними параметрами. Серед них було 78,8 % чоловіків. Середній вік складав $38,3 \pm 7,1$ років. 96 % – це особи з груп ризику виникнення туберкульозу. Середній термін звертання за медичною допомогою становив $21,5 \pm 6,3$ дні.

Установлено, що у хворих на МРТБ легень (хворі на МРТБ), які отримували комплексне лікування з включенням гепатопротектора аргініну глутамат, відбулося зниження проявів інтоксикаційного (у 63,6 % осіб за $1,4 \pm 0,2$ міс.) та бронхолегеневого (у 72,7 % осіб, середній термін $3,1 \pm 0,2$ 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 більшості пацієнтів гр. 2Б (у 92 % хворих) відмічено зниження скарг на наявність тяжкості у правому підребер'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 раза ($18,72 \pm 2,3$, $p < 0,05$) 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 з МРТБ із застосуванням аргініну глутамат у схемі патогенетичного лікування, свідчить активність АсАТ

та АлАТ, рівні яких достовірно знизилися, відповідно, на 37,2 % та 27 % відносно таких контрольної групи ($p < 0,001$ в обох випадках).

Отже, удосконалене патогенетичне лікування із застосуванням гепатопротектора 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 (асоційованого, частіше за все, з вживанням піразинамідів та левофлораксацину).

Для корекції виявлених імунно-цитокінових змін, зменшення проявів ЕІ, відновлення цитопротекторних властивостей клітин ендотелію судин, хворим на МРТБ призначали аргініну гідрохлорид за відповідною схемою. Ефективність проведеної корекції лікування визначалася за динамікою вмісту в сироватці крові окремих ЦК, лейкоцитарних індексів ЕІ та рівнем монооксиду нітрогену.

Установлено зниження вмісту прозапального ІЛ-6 і приріст рівнів ІЛ-10 та ІЛ-18, що вказує на активацію імунної відповіді Тх-1 типу, яка направлена на обмеження специфічного запального процесу в межах бронхолегеневої паренхіми. Наявна достовірна різниця вмісту NO у гр.3Б відносно такого показника до лікування (на 37,2 %, $p_1 < 0,001$).

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 рівнями 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 (нелінійна залежність) на наявність зв'язку між рівнями окремих про- та протизапальних цитокінами у хворих на МРТБ та основними критеріями оцінки ефективності терапії у динаміці лікування. Сукупний коефіцієнт множинної кореляції при криволінійній залежності 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, встановлено наявність позитивного зв'язку середньої сили між рівнем ІЛ-10 ($\eta=0,64$) та досліджуваними показниками. Проте у гр. 3Б сукупний коефіцієнт множинної кореляції при криволінійній залежності 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. Зокрема, наявність виявлених кореляційних зв'язків доводить, що аргініну гідрохлорид суттєво впливає на цитокіновий баланс з активацією клітинної ланки імунної відповіді, яка спрямована на обмеження специфічного запального процесу без подальшого його прогресування та формування великого об'єму проліферативних залишкових змін.

Результати дослідження показали, що удосконалена патогенетична терапія в ІФХТ хворих на МРТБ сприяє достовірному зниженню показників ЕІ, зокрема, ЛПО та ІК на 7,2 % та 13,2 %, які практично наближаються до показників у ПЗО ($p<0,05$), що корелює з позитивною динамікою інтоксикаційного (ІС) та бронхолегеневого синдромів (БС).

Аналіз показника вмісту кінцевих метаболітів NO при застосуванні аргініну гідрохлорид в ІФХТ достовірно відрізнявся від показника до лікування ($p_1<0,001$) та був максимально наближений до норми. Нами доведено, що саме тівортін в ІФХТ хворим на поширені форми МРТБ проявляє достовірно більш суттєвий вплив на цитокіновий баланс. Отримані показники рівня балансу окремих ЦК (зниження ІЛ-6 та приріст співвідношення рівнів ІЛ-10, ІЛ-18) узгоджуються з результатами інших досліджень [57, 91, 256], які доводять, що зниження активності прозапальних цитокінів сприяє покращенню росту ендотеліальних клітин та активації мікроциркуляції у вогнищі запалення,

зниженню згортувальних властивостей крові з покращенням продукції NO у периферичній крові (за нашими результатами у досліджуваних пацієнтів на 37,2 %, $p_1 < 0,001$), що дотично впливає на кількість МБТ у вогнищі запалення. На нашу думку, що узгоджується з іншими дослідженнями, апоптоз та попередження загибелі клітин та їхнього ушкодження контролюється балансом ЦК, за рахунок чого підсилюється активація мікроциркуляції у вогнищі запалення, де саме підвищується вміст NO, який виявляє синергічну бактерицидну дію на МБТ, однак, у той самий час зменшується рівень активності NO у периферійній крові.

Ефективність призначеного лікування оцінювали за результатами рентгенологічної картини (через 4 міс., середина ІФХТ відповідно до наказу № 620 від 04.09.14 р.). Проведений аналіз показав достовірно кращу рентгенологічну динаміку специфічних запальних змін у легенях хворих основних груп порівняно з контрольною.

У хворих основних груп на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії спостерігалася виражена позитивна динаміка ІС та БС, що були ліквідовані у більшого відсотка хворих та у швидші терміни, ніж у групах контролю. Так, зниження ІС у хворих з призначенням аргініну гідрохлорид констатовано у 81,8 % осіб (середній термін $1,2 \pm 0,1$ міс.), у гр. 2Б – у 63,6 % осіб (середній термін $1,4 \pm 0,2$ міс.) проти 55,6 % випадків (середній термін $2,5 \pm 0,3$ міс.) у групі хворих з призначенням стандартної терапії ($p < 0,05$). Зниження БС у хворих з призначенням аргініну гідрохлорид встановлено у 90,9 % осіб (середній термін $2,7 \pm 0,3$ міс.), у хворих з призначенням аргініну глутамат – у 72,7 % осіб (середній термін $3,1 \pm 0,2$ міс.) проти 44,4 % випадків (середній термін $3,5 \pm 0,5$ міс.) у групі хворих з призначенням стандартної терапії ($p < 0,05$).

Установлено, що у хворих основних груп в середині інтенсивної фази хіміотерапії 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.). Так, 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. ($p < 0,001$).

Множинно кореляційний аналіз (не лінійна залежність) установив наявність зв'язку між рівнями окремих про- та протизапальних ЦК у хворих на МРТБ у динаміці запропонованих програмних схем лікування. Сукупний коефіцієнт множинної кореляції криволінійної залежності при застосуванні аргініну глютамат вказує на наявність сильного зв'язку між ІЛ-6 ($\eta = 0,91$) та ІЛ-18 ($\eta = 0,95$) від показника припинення БК та позитивної рентген динаміки, існує позитивний зв'язок середньої сили між ІЛ-10 ($\eta = 0,64$) від досліджуваних показників.

Проте, сукупний коефіцієнт множинної кореляції криволінійної залежності при застосуванні аргініну гідрохлорид вказує на наявність позитивних сильних зв'язків між ІЛ-10 ($\eta = 0,951$), ІЛ-18 ($\eta = 0,966$) від показника припинення БК та позитивної рентген динаміки. Доведена наявність слабого позитивного зв'язку між ІЛ-6 ($\eta = 0,476$) від досліджуваних показників. Зокрема, розрахована кореляція доводить, що донатор монооксиду нітрогену суттєво впливає на цитокновий баланс з активацією клітинної імунної відповіді, яка спрямована на обмеження, у більшій мірі, специфічного запального процесу без подальшого його прогресуванню.

Суттєвим моментом удосконаленого лікування хворих на МРТБ в ІФХТ є стійке припинення бактеріовиділення, яке в осіб основних груп спостерігалось у 100 % випадків. Отримані дані свідчать, що запропоновані схеми удосконалення патогенетичного лікування хворих на МРТБ мають клінічний ефект, доведена задовільна переносимість основної етіотропної хіміотерапії. Не спостерігалось випадків небажаних побічних реакцій, які б незадовільно

впливали на стан хворого, та призводили до відміни препаратів і застосування інших додаткових медичних призначень. Відповідно до вищевикладеного, зменшився відсоток відмов від протитуберкульозного лікування на 9,7 %, що є також епідеміологічно важливим показником. Частка пацієнтів, що закінчили інтенсивну фазу із застосуванням удосконаленого патогенетичного лікування становила 91 %.

Нами розрахована середня вартість запропонованих схем патогенетичного лікування в ІФХТ хворих на МРТБ (додаток В). Удосконалені схеми патогенетичного лікування виявилися відносно не коштовними, при їх застосуванні відмічаються швидкі терміни припинення бактеріовиділення ($3,6 \pm 0,9$ міс.), що дозволяє скоротити стаціонарний етап лікування, а відповідно є економічно вигідним.

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 війчастого 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 війчастого 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 (є простими, легко відтворюваними на рівні будь-якого лікувального закладу і не вимагають додаткових витрат).

$$\begin{aligned} \text{ЛШО} &= \frac{\text{С} + \text{П} + \text{Ю} + \text{Мі} + \text{Пл.кл.}}{\text{Лф} + \text{М} + \text{Е} + \text{Б}} & \text{ІК} &= \frac{\text{С} + \text{П}}{\text{Лф}} & \text{ЯІЕ} &= \frac{\text{М} + \text{Ю} + \text{П}}{\text{С}} & \text{Л/ШОЕ} &= \frac{\text{Л} \times \text{ШОЕ}}{100} \end{aligned}$$

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(±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 (Деклараційний патент України на корисну модель № 94666).

3. Для зниження ризику розвитку гепатотоксичних реакцій та попередження формування медикаментозного токсичного ураження печінки 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 (Деклараційний патент України на корисну модель № 95498, інформаційний лист № 234-2015).

4.3 метою корекції імуно-цитокінових порушень, підвищення цитопротекторних властивостей ендотелію судин, зменшенню проявів специфічного запалення, усунення ендогенної інтоксикації рекомендовано у хворих 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.

Додаток А

Шкала оцінки вираженості інтоксикаційного синдрому

Бали	Характеристика інтоксикаційного синдрому			
	Температура тіла, °C	Схуднення, % від початкової маси тіла протягом останніх 6 місяців	Підвищена пітливість	Загальна слабкість
1 бал	37,1-38	До 5	Незначно	Незначна втомлюваність
2 бали	38,1-39	5-10	Помірно	Обмеження рухомості
3 бали	39,1 і вище	Більше 10	Профузні поти	Лежаче положення, утруднення активних рухів

Шкала оцінки вираженості ІС передбачала оцінку кожного симптому від 1 до 3 балів. Інтоксикаційний синдром розцінювався як легкий при сумі балів від 1 до 4, помірний – при сумі 5-8 балів, важкий – при сумі 9-12 балів.

Додаток Б

Шкала оцінки вираженості бронхолегеневого синдрому

Бали	Характеристика бронхолегеневого синдрому			
	Кашель	Задишка	Біль в грудній клітці (пов'язаний з легенеvim процесом)	Кровохаркання/легенева кровотеча
1 бал	Періодичний незначний кашель чи покашлювання, що не погіршує якість життя та не порушує сон	При значному фізичному навантаженні	Незначний, що виникає при кашлі, русі тощо	Кровохаркання
2 бали	Постійний кашель, помірно виражений, що може дещо порушувати якість життя та турбувати вночі	При незначному фізичному навантаженні, ході	Помірний, постійний, посилюється при кашлі, русі тощо	Легенева кровотеча легкого ступеню важкості
3 бали	Постійний кашель, інтенсивний, погіршує якість життя та сон	У спокої, при розмові	Виражений, постійний	Легенева кровотеча середнього та важкого ступенів важкості

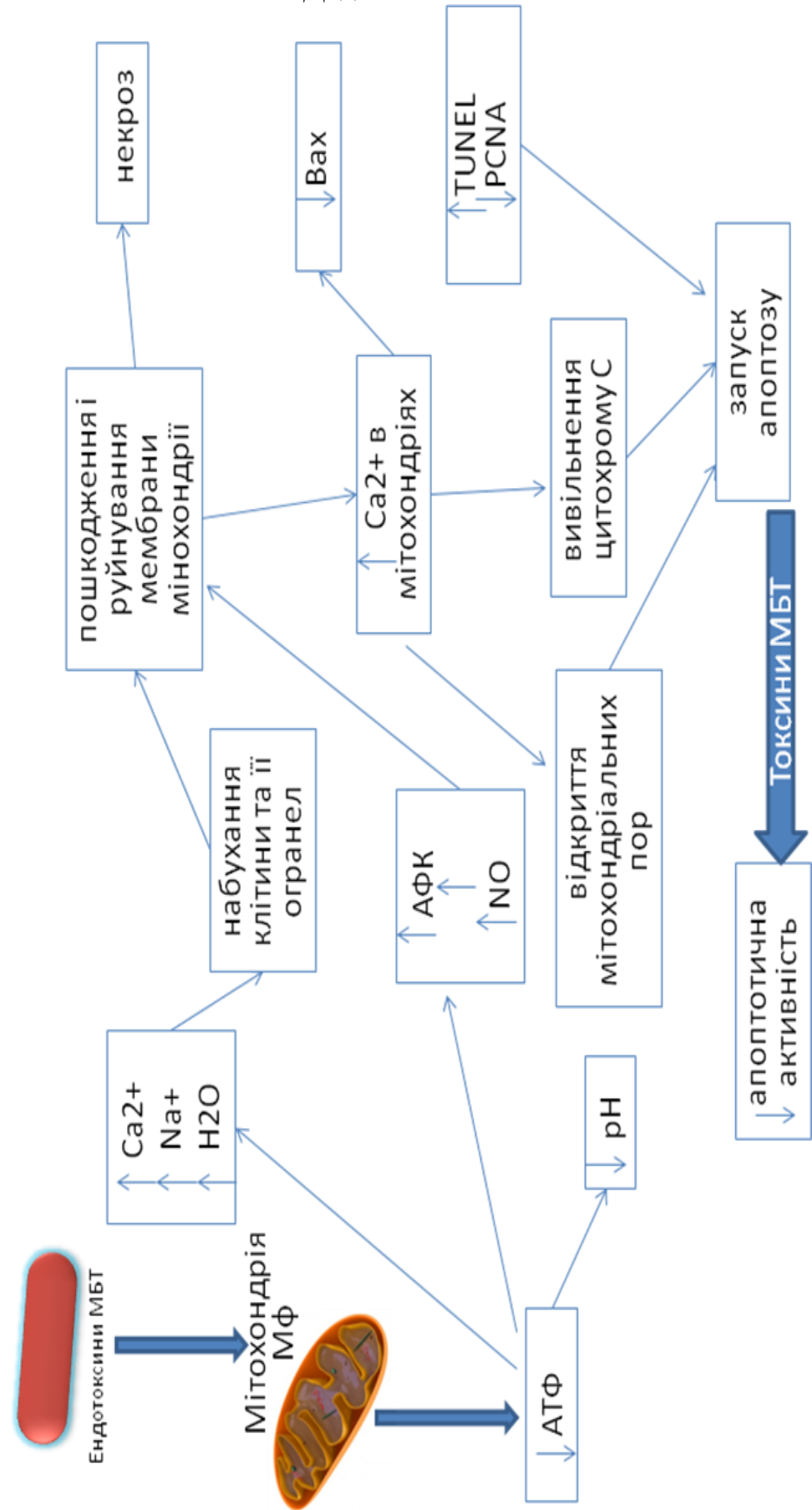
При визначенні БЛС за шкалою оцінки його вираженості ми брали до уваги основні, найбільш часті симптоми – кашель, задуху та біль в грудній клітці, а кровохаркання/легеневу кровотечу розцінювали як додаткові симптоми. Тому, БЛС розцінювався як легкий при сумі балів від 1 до 3, як помірний – при сумі 4-6 балів та важкий – більше 7-12 балів.

Додаток В

Середня вартість запропонованих схем патогенетичного лікування в інтенсивній фазі хіміотерапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (станом на січень 2015 рік)

Групи порівняння	Схеми патогенетичної терапії	Розрахунок середньої вартості препаратів на кількість призначених діб	Середня вартість запропонованого курсу на одного хворого	Термін припинення БК та перебування у стаціонарі	Особи, які припинили БК на кінець ІФХТ
Група 2	Глутаргін 20 % по 10 мл розводили у 200 мл 0,9 % р-ну NaCl (1 р/д, в/в упродовж 5 днів)	150 грн. + (12 грн. x 5 діб) = 210 грн.	910 грн.	3,8±0,7 міс.	100 %
	Глутаргін 20 % по 5 мл (2 р/д, в/м ще 5 днів)	150 грн.			
	Глутаргін по 0,75 г № 30 (по 1 табл. 3 р/д)	1 уп - 10 діб = 110 грн.; 5 ун. - 50 діб = 550 грн.			
Група 3	Тівортін 4,2 % по 100 мл (1 р/д, в/в упродовж 10 днів)	65 грн. x 10 діб = 650 грн.	650 грн.	3,6±0,9 міс.	100 %

Схема реалізації ПКЗ при МРТБ



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров А. Е. Роль монооксида азота в системе неспецифической защиты респираторного тракта / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2009. – № 1(16). – С. 4-9.
2. Александріна Т. А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні / Т. А. Александріна // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 7-13.
3. Аналіз недоліків організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – №3. – С.5-11.
4. Андрейчин М. А. Роль ендотеліальної дисфункції в перебігу хронічного гепатиту С та її корекція препаратом L-аргініну / М. А. Андрейчин, Ю. Ю. Рябоконь // Укр. хіміотерапевтич. журн. – 2012. – № 3(26). – С. 8-14.
5. Апоптична активність у хворих на вперше діагностований туберкульоз з обмеженим деструктивним процесом у легенях / Л. Д. Тодоріко, А. О. Герман, В. І. Сливка [та ін.] // Імунопатологія при респіраторних захворюваннях. – Тернопіль, ТДМУ. – 2011. – С. 39-40.
6. Апоптоз нейтрофілоцитів та його роль в патогенезі запальних процесів в легенях туберкульозного та неспецифічного генезу / І. Ф. Ільїнська, О. М. Рекалова, Л. В. Арєф'єва [та ін.] // Укр. пульмонолог. журнал. – 2007. – № 2. – С. 32-38.
7. Асмолов О. К. Ефективність застосування L-аргініну для корекції первинних ниркових порушень у хворих з уперше діагностованим туберкульозом легень / О. К. Асмолов, С. О. Полякова, Я. В. Беседа // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1. – С. 28-32.
8. Бабункіна А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А. В. Бабункіна // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 6(74). – С. 1-6.
9. Баранов А. А. Применение методов молекулярной биологии для исследования микобактерий туберкулеза / А. А. Баранов, А. О.

- Марьяндышев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 4. – С. 3-7.
10. Баринбойм О. Н. Эффективность левофлоксацина в лечении полирезистентного туберкулеза легких / О. Н. Баринбойм, Т. И. Морозова, Л. Е. Паролина // Фтизиатрия та пульмонология. – 2013. – № 2 (7). – С. 8.
 11. Бережная Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии : стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н. М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 26-34.
 12. Богатирьова Р. В. Туберкульоз в Україні : Аналітично-статистичний довідник за 2001-2011 роки / Р. В. Богатирьова // МОЗ України, Київ – 2012. – С. 21.
 13. Боярчук О. Р. Вміст метаболітів оксиду азоту та прозапальних цитокінів у пацієнтів із гострою ревматичною лихоманкою та хронічною ревматичною хворобою серця / О. Р. Боярчук // Укр. ревматол. журн. – 2012. – № 1(47). – С. 32-36.
 14. Бялик И. Б. Актуальные вопросы химиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких / И. Б. Бялик // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 1. – С. 13-19.
 15. Бялик И. Б. Материалы по изучению противотуберкулезного действия доксициклина у больных мультирезистентным туберкулезом легких с расширенной или множественной устойчивостью микобактерий / И. Б. Бялик, В. В. Давиденко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 14-20.
 16. Бялик И. Б. Эффективность и переносимость интенсивной химиотерапии у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких при одновременном и равномерном в течение дня приеме противотуберкулезных препаратов / И. Б. Бялик // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3. – С. 11-16.

17. Варченко Ю. А. Клінічна ефективність застосування ендogenous індуктора інтерферону у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / Ю. А. Варченко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С.20-26.
18. Вплив цитокінів на модуляцію моноклональних антитіл крові у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень / М. М. Кужко, Д. О. Бутов, Г. Л. Степаненко [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 3. – С. 29-32.
19. Гусев Е. Ю. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев, Л. Н. Юрченко // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 9-21.
20. Денисов О. С. Вплив донаторів оксиду азоту на інтенсивність синтезу NO у хворих на вперше виявлений деструктивний туберкульоз легень під час інтенсивної фази лікування / О. С. Денисов // Укр. хіміотерапевт. журн. 2010. – № 1-2 (23). – С. 40-42.
21. Дзига С. В. Деякі аспекти патогенезу синдрому ендogenous інтоксикації / С. В. Дзига // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 3. – С. 15-16.
22. Дисбаланс інтерлейкінового профілю сироватки крові при туберкульозі та неспецифічних запальних захворюваннях легень / І. Ільницький, О. Костик, Л. Ільницька [та ін.] // Львівський медичний часопис. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 82-84.
23. Діагностична ефективність рутинних методів мікробіологічної діагностики туберкульозу / О. А. Журило, А. І. Барбова, М. Т. Клименко [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2006. – № 2. – С. 40-41.
24. Диагностика и лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей раннего возраста / В. А. Стаханов, О.К. Киселевич, Т. А. Севостьянова [и др.] // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2011. – № 1. – С. 227-228.

25. Докторова Н. П. Частота побочных реакции при лечении больных туберкулезом / Н. П. Докторова, Т. И. Морозова, Л. Е. Паролина // Фтизиатрия та пульмонология. – 2013. – № 1 (6). – С. 19.
26. Досвід використання глутаргіну при лікуванні хронічного гепатиту С [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://infect.org.ua/index.php?option=com_content&task=view&id=437 &Itemid=30](http://infect.org.ua/index.php?option=com_content&task=view&id=437&Itemid=30)
27. DOTS-стратегія та ефективність лікування хворих на туберкульоз / В. Мельник, В. Матусевич, І. Новожилова [та ін.] // Журнал практичного лікаря. – 2008. – № 1. – С. 13-17.
28. Дубров В. В. Эффективность препарата Энерсель в лечении пациентов с впервые диагностированным туберкулезом легких с предположительно сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам и у пациентов с подтвержденным мультирезистентным туберкулезом легких / В. Дубров, Т. Дуброва, В. Сухарева [и др.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 1. – С.85-91.
29. Дудник А. Б. Мультирезистентний туберкульоз з поліорганним ураженням / А. Б. Дудник, В. О. Маргітич // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 3. – С. 88-89.
30. Еволюція й ефективність антимікобактеріальної терапії хворих із рецидивами туберкульозу легень / В. М. Петренко, С. О. Черенько, Й. Б. Бялик [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 3. – С. 14-19.
31. Ендогенна інтоксикація при гострому перитоніті та його лікування / В. О. Кавин, Ю. Л. Попович, Н. Є. Ковальчук [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2009. – №1. – С. 49-51.
32. Ерохин В. В. Молекулярные, субклеточные и клеточные механизмы патогенеза туберкулезного воспаления легких / В. В. Ерохин // Saratov Journal of Medical Scientific Research. – 2009. – Vol. 5. – № 2. – С. 267-269.
33. Ефективність L-орнітин-L-аспартату в комбінації з урсодезоксихолевою кислотою при цирозі печінки / В. Г. Міщук, Т. І. Маковецька,

- Е. Й. Лапковський // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2 (52). – С. 95-97.
34. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень із застосуванням Етамбутанолу внутрішньовенно у режимах інтенсивної фази хіміотерапії / С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, С. П. Василенко, М. В. Погребна // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 3. – С. 33-35.
 35. Ефективність стаціонарного лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії / Ю. І. Феценко, С. О. Черенько, Й. Б. Бялик [та ін.] // Укр. хіміотерапевтич. журн. – 2010. – № 2. – С. 33-37.
 36. Ефективність та переносимість ІзоПАСК в індивідуалізованих схемах хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна [та ін.] // Укр. хіміотерапевтич. журн. – 2013. – № 1-2. – С. 3-8.
 37. Ефективність та переносимість ін'єкційної форми ПАСК в індивідуалізованих схемах хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна [та ін.] // Укр. хіміотерапевтич. журн. – 2012. – № 1-2(25). – С. 43-46.
 38. Єсипенко С. В. Аналіз причин поширеності мультирезистентного туберкульозу в Одеській області / С. В. Єсипенко, В. В. Філюк, Н. А. Герасимова // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3. – С. 85-89.
 39. Загаба Л. М. Аналіз виявлення мікобактерій туберкульозу в тканинах легень при гістологічному та мікробіологічному дослідженнях у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з оперативними втручаннями / Л. М. Загаба // Одеський медичний журнал. – 2012. – № 3. – С. 47-51.
 40. Запалення – типовий патологічний процес / М. С. Регеда, Т. М. Бойчук, Ю. І. Бондаренко [та ін.]. – [вид. 2-е, доп. та перер.]. – Львів, 2013. – 148 с.

41. Зюзя Ю. Р. К вопросу о морфологической диагностики лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких / Ю. Р. Зюзя // Пр. туб. и болезней лёгких. – 2006. – № 10. – С. 56-60.
42. Ильин В. Ф. Болезни печени. Рациональные методы лечения / В. Ф. Ильин. – СПб. : Невский проспект; Вектор, 2007. – 128 с.
43. Ільницька Л.І. Особливості інтерлейкінового профілю сироватки крові при туберкульозі у дітей / Л.І. Ільницька // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 5. – С. 40-41.
44. Иммунодиагностика туберкулеза у медицинских работников с повышенным риском инфицирования / С. Федорович, Н. Арсентьева, А. Маркова, И. Дойлидо // Иммунология. Аллергология, Инфектология. – 2009. – № 3. – С. 69-73.
45. Иммунный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии / В. В. Новицкий, А. К. Стрелис, В. А. Серебрякова [и др.] // Иммунология. – 2007. – Т. 28. – № 1. – С. 27-30.
46. Калюкина А. Новые подходы к диагностике туберкулеза /А. Калюкина, Е. Северин, И. Зыкова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2008. – № 5. – С. 20-22.
47. Каминская Г. О. Оксид азота – его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания / Г.О. Каминская // Пробл. туберкулеза и болезней легких – 2004. – № 6. – С. 3-11.
48. Каминская Г. О. Особенности метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких / Г. О. Каминская, Р. Ю. Абдуллаев, О. Г. Комиссарова // Актуальные вопросы фтизиатрии, Вестник РАМН. – 2012. – № 11. С. 29-33.
49. Клінічно-рентгенологічний атлас з діагностики захворювань легень: навчальний посібник / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів, А. В. Бойко, В. П. Шаповалов. – Чернівці: Медуніверситет, 2014. – 342 с.

50. Клинико-рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно-резистентного туберкулеза / Г. Б. Соколова, И. В. Богадельникова, М. Г. Бирон [и др.] // Пробл. туб. и болезней легких. – 2009. – № 2. – С. 50-52.
51. Ключков О. Є. Вплив комбінації урсолізину та фітозасобу гепар-ПОС на показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі туберкульозу легень / О. Є. Ключков, Н. Б. Губергріц // Український медичний альманах. – 2012. – Т.15, № 4. – С. 78-82.
52. Ключков О. Є. Вплив урсолізину в комбінації з препаратом артишока Гепар-ПОС на показники системи інтерферону у хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі туберкульозу легень / О. Є. Ключков, Н. Б. Губергріц // Український медичний альманах. – 2012. – Т.15, № 3. – С. 91-94.
53. Ключков А. Е. Оценка эффективности глутаргина в лечении острого токсико-аллергического гепатита у больных туберкулезом легких / А.Е. Ключков // Глутаргін – нові перспективи фармакотерапії захворювань печінки : зб. наук. праць за матеріалами наук.-практ. конф., Х. – 2003. – С. 132-135.
54. Костик О. Деструктивний туберкулез легень : бактеріологічні особливості / О. Костик, І. Ільницький, І. Ільницька // Практична медицина. – 2008. – Т. XIV, № 3. – С. 43-46.
55. Костик О. Організаційно-мікробіологічні аспекти проблеми мультирезистентного туберкульозу на сучасному етапі / О. Костик, М. Пурська, Л. Ільницька // Наук. вісн. нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця. – 2008. – № 2. – С. 108-109.
56. Кужко М. М. Динаміка змін моноклональних клітин крові у хворих на рецидив туберкульозу легень під впливом інтенсивної фази лікування / М. М. Кужко, Д. О. Бутов // Імунологія та алергологія. Наука і практика. – 2012. – № 3. – С.53-56.

57. Лаповець Н. Є. Рівні інтерлейкінів та кореляційні зв'язки між ними у хворих на абдомінальний туберкульоз / Н. Є. Лаповець // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Т. XII, № 2(44). – С. 106-108.
58. Лепшина С. М. Динамика эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Донецкой области / С. М. Лепшина // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 153-156.
59. Литвиненко Н. А. Ефективність та переносимість ін'єкційної форми левофлоксацину в індивідуалізованих схемах хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз / Н. А. Литвиненко // Укр. хіміотерапевтич. журн. – 2012. – № 3(26). – С. 114-117.
60. Марченко Г. Ф. Стан функції печінки у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у поєднанні з вірусними гепатитами В і/або С / Г. Ф. Марченко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2015. – № 1 (20). – С. 30-34.
61. Медикаментозна резистентність мікобактерій у раніше лікованих хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та з рецидивами захворювання / С. О. Черенько, Л. М. Циганкова, Ю. О. Сенько [та ін.] // Профілактична медицина. – 2008. – № 3. – С. 12-17.
62. Медико-соціальні проблеми, досягнення та перспективи розвитку фтизіатрії на сучасному етапі / Т. М. Бойчук, Л. Д. Тодоріко, А. В. Бойко, І. О. Сем'янів // Укр. терапевтич. журн. – 2013. – № 2. – С. 109-115.
63. Мельник В. М. Хіміорезистентний туберкульоз : стан проблеми в Україні / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 5(97). – IX/X. – С. 43-45.
64. Метельская В. А. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Лабораторная медицина. – 2005. – № 7. – С. 19-24.

65. Метельская В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клин. лабор. диагност. – 2005. – № 6. – С. 15-18.
66. Місце апоптозу у формуванні загального синдрому дизадаптації при захворюваннях легень специфічного генезу / Л. Д. Тодоріко, А. О. Герман, В. І. Сливка [та ін.] // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Чернівці, 8-9 вересня 2011 р.) – Чернівці: Медуніверситет, 2011. – С. 61-62.
67. Мишин В. Ю. Эффективность химиотерапии и стойкость клинического излечения у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с позиций доказательной медицины / В. Ю. Мишин, А. С. Кононец // Пульмонология. – 2012. – № 5. – С. 41-49.
68. Можливості фармакотерапії туберкульозу легень / М. М. Кужко, М. Т. Клименко, Н. М. Гульчук [та ін.] // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. № 4. – С.57-64.
69. Мякишева Т. В. Факторы риска туберкулеза легких у пациентов молодого возраста / Т. В. Мякишева, Е. Е. Рашкевич // Фтизиатрия та пульмонология. – 2014. – № 1 (8). – С. 22-28.
70. Наказ МОЗ України № 318 від 24.05.2006 р. „Про затвердження Протоколу по впровадженню ДОТС-стратегії в Україні”. – К., 2006.
71. Наказ МОЗ України № 254 від 17.05.2008 р. «Про затвердження інструкцій про періодичність рентгенівських обстежень органів грудної порожнини певних категорій населення України». – К., 2008.
72. Наказ МОЗ України № 1091 від 21.11.2012 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»». – К., 2012.
73. Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної

- (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз у дорослих»». – К., 2014.
74. Невзорова В. А., Гельцер Б. И. Оксид азота и геморегуляция легких / В. А. Невзорова, Б. И. Гельцер // Пульмонология. – 1997. – № 2. – С. 80-85.
 75. Новожилова І. О. Світові тенденції зростання резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів (огляд літератури) / І. О. Новожилова, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 6(92). – С. 26-28.
 76. Оптимізація патогенетичного лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / О. І. Чопорова, О. С. Шевченко, Н. С. Слепченко [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2011. – Т. 15, № 3 (59). – С. 260-265.
 77. Основы компьютерной биостатистики : анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. И. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко. – Донецк, 2006. – 214 с.
 78. Особенности иммунного ответа при диссеминированном туберкулезе легких с лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий / И. Я. Сахарова, Г. Ю. Васильева, Б. Е. Кноринг [и др.] // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2-3. – С. 287-288.
 79. Особливості імунологічної реактивності у хворих на туберкульоз легень із різними варіантами цитокінової регуляції імунної відповіді на мікобактеріальну інфекцію / Л. П. Кадан, К. Ф. Чернушенко, О. Р. Панасюкова [та ін.]. – Режим доступу : URL <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2006/kadan2006.pdf>.
 80. Особливості синтезу і метаболізму оксиду азоту у хворих з рецидивом та вперше діагностованим туберкульозом легень під час інтенсивної фази лікування / М. М. Кужко, О. С. Шевченко, Д. О. Бутов [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 1(12). – С. 30-34.

81. Остапченко Л. І. Біохімічні механізми апоптозу / Л. І. Остапченко, Т. Б. Синельник, Т. В. Рибальченко, В. К. Рибальченко. – ВПЦ «Київський університет», 2010. – 310 с.
82. Отдалённые результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулёзом органов дыхания / И. А. Васильева, А. Э. Эргешов, А. Г. Самойлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 4. – С. 3-8.
83. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза / Ю. Фещенко, С. Черенько, В. Мальцев [и др.] // Український медичний часопис. – 2008. – № 3. – С. 117-125.
84. Оценка синдрома системного воспалительного ответа у больных с впервые выявленным туберкулезом легких / Е. В. Глотова, Р. Ю. Абдуллаев, Т. В. Чеботарева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 11. – С. 8-12.
85. Панасюкова О. Р. Цитокіни і туберкульоз (огляд літератури) / О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан. – Режим доступу : [http://www.ifp.kiev.ua original/2008/panasiukova 2008.pdf](http://www.ifp.kiev.ua/original/2008/panasiukova%202008.pdf).
86. Пастушенко Т. В. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ / Т. В. Пастушенко, Л. Б. Маруший, А. А. Жуков // Гигиена и санитария. – 1985. – № 6. – С. 46-49.
87. Патолого-анатомическая диагностика основных форм туберкулеза (по данным секционных исследований) / В. Ерохин, Л. Гедымин, З. Земскова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 7. – С. 54-64.
88. Петренко В. І. Групи ризику хворих на туберкульоз легень щодо визначення у них мультирезистентності МБТ / В. І. Петренко // Імунологічні аспекти в клініці внутрішньої медицини та фтизіатрії : матеріали науково-практичної конференції. – Тернопіль. – 2007. – С. 67-68.

89. Петренко В. І. Методи виявлення туберкульозу : минуле та сучасне / В. І. Петренко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 1(08). – С. 18-26.
90. Петренко В. І. Роль цитокінів та застосування їх з метою імунокорекції у хворих на туберкульоз легень / В. І. Петренко, Ю. А. Варченко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 2(02). – С. 78-85.
91. Показатели апоптоза и пролиферативной активности лимфоцитов у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью к М. Tuberculosis / Е. Г. Чурина, В. В. Новицкий, О. И. Уразова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т.14, № 1. – С.119-126.
92. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В. К. Островский, А. В. Мащенко, Д. В. Янголенко, С. В. Макаров // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 6. – С. 50-53.
93. Покровский В. И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В. И. Покровский // Терапевт. арх. – 2005. – № 1. – С. 82-87.
94. Полифункциональные имидазолы II. Синтез и реакции с нуклеофильными реагентами 1-замещенных 2,4-дихлоро-1*H*-имидазол-5-карбальдегидов /
95. В. А. Черноус, А. Н. Грозав, Э. Б. Русанов [и др.] // Журн. орган. химии. 2011. – Т. 47, № 5. – С. 699-706.
96. Полифункциональные имидазолы IV. Синтез 1-метил(арил)-4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегидов / В. А. Черноус, А. Н. Грозав, М. К. Братенко, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2011. – Т. 47, № 10. – С. 1500-1503.
97. Порівняльна оцінка клінічної ефективності, переносимості та вартості-ефективності левофлоксацину та моксифлоксацину у комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / С. О. Черенько,

- Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 4. – С. 18-24.
98. Поспелов А.Л. Уровень синтеза IFN-g, TNF-γ, IL-4 и IL-10 на разных этапах лечения туберкулеза у детей и подростков / А. Л. Поспелов, М. М. Авербах, М. Ф. Губкина // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 36-43.
 99. Применение индексов интоксикации для оценки тяжести течения эндогенной интоксикации у больных с деструктивным туберкулезом легких / Л. В. Лебедь, И. В. Киреев, П. И. Потейко, А.А. Ляшенко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7, № 1. – С.184-188.
 100. Причины дизрегуляции иммунного ответа при туберкулезе легких : влияние *M. tuberculosis* на течение иммунитета / И. Е. Есимова, В. В. Новицкий, О. И. Уразова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 3. – С. 79-86.
 101. Продукция оксида азота мононуклеарами крови у больных лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / А. К. Стрелис, В. В. Новицкий, О. И. Уразова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2006, № 4. – С. 57-64.
 102. Продукция цитокинов у больных прогрессирующим туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью / Л. К. Суркова, Е. М. Скрыгина, Г. Л. Гуревич [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. – 2007. – № 4. – С. 102-107.
 103. Противотуберкулёзные свойства производных имидазола и бензимидазола / В. Н. Брицун, П. А. Карпов, А. И. Емец М. О. [и др.] // Журн. орган. та фарм. хім. – 2011. – Т. 9, Вип. 3(35). – С. 3-14.
 104. Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МТБ залежно від випадку захворювання /

- Н. А. Литвиненко, С. О. Черенько, М. В. Погребна [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С.85-91.
105. П'ятночка І. Т. Біохімічні показники крові у хворих на туберкульоз легень у процесі хіміотерапії / І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, В. І. П'ятночка // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 46-49.
 106. Радиш Г. В. Ефективність і переносимість геміфлоксацину та інших фторхінолонів у режимах антибактеріальної терапії хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень / Г. В. Радиш // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3. – С. 22-30.
 107. Разнатовская Е. Н. Биохимические и иммунологические аспекты эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких / Е. Н. Разнатовская // Запорожский мед. журн. – 2012. – № 1(70). – С. 20-22.
 108. Разнатовська О. М. Роль деяких цитокінів у розвитку хіміорезистентного туберкульозу / О. М. Разнатовська // Вісн. наук. досліджень. – 2011. – № 3. – С. 9-11.
 109. Разнатовська О. М. Хіміорезистентний туберкульоз легень – актуальна проблема фтизіатрії / О. М. Разнатовська // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – Т. XXIII, № 4. – С. 116–118.
 110. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько, Н. П. Красільнікова [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 4. – С. 8-13.
 111. Резерви покращання результатів поліхіміотерапії у хворих з раніш неефективно лікованим і хронічним деструктивним мультирезистентним туберкульозом легень / Й. Б. Бялик, С. О. Черенько, В. М. Петренко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 1. – С. 43-47.

112. Результати застосування ПАСК в комплексній хіміотерапії хворих деструктивним, раніш неефективно лікованим, хіміорезистентним туберкульозом легень / Й. Б. Бялик, Л. М. Циганкова, В. В. Давиденко, І. В. Случ // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 1. – С. 56-61.
113. Руденко С. С. Протимікробна активність гетероциклічних похідних аміноцукрохінолінію / С. С. Руденко // Матеріали XIII міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. – Тернопіль, 2009. – С. 276.
114. Садляк О. В. Ендотелій як регулятор імунних, запальних та вільнорадикальних процесів, опосередкованих системою L-аргінін-оксид азоту / О. В. Садляк // Медична та клінічна хімія. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 96-99.
115. Серебренникова С. Н., Семинский И. Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 8. – С. 5-8.
116. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. Токсикология новых промышленных химических веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 47-51.
117. Скрыгина Е. М. Особенности иммунного и цитокинового статуса у больных лекарственно устойчивым туберкулезом органов дыхания / Е. М. Скрыгина // Вести национальной академии наук Беларуси. – 2007. – № 2. – С. 40-45.
118. Содержание метаболитов оксида азота в сыворотке крови у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / Р. Ю. Абдуллаев, Г. О. Каминская, О. Г. Комиссарова [и др.] // XVIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. – Екатеринбург. – 2008. – С. 344.
119. Соколова Г. Левофлоксацин (таваник) в комплексной терапии туберкулеза / Г. Соколова, А. Куничан, Я. Лазарева // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – Т. 54, № 1-2. – С. 31-37.

120. Соколова Г. Отечественный циклосерин в комплексной терапии лекарственно-резистентного туберкулеза / Г. Соколова, А. Куничан, Я. Лазарева // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – Т. 53, № 5-6. – С. 32-34.
121. Сравнительный анализ показателей системного воспаления у больных туберкулезом легких сочетанным с СД и без него / Р. Ю. Абдуллаев, О. О. Бережная, Г. О. Каминская [и др.] // Фтизиатрия та пульмонология. – 2015. – № 2 (10). – С. 25-26.
122. Сучасні методи бактеріологічної діагностики туберкульозу і визначення медикаментозної стійкості збудника до антимікобактеріальних препаратів / О. А. Журило, А. І. Барбова, С. В. МIRONЧЕНКО [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 1. – С. 8-12.
123. Сыроваточный уровень оксида азота в оценке системного воспаления у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / Р. Ю. Абдуллаева, Г. О. Каминская, О. Г. Комиссарова [и др.] // Пробл. туб. – 2009. – № 5. – С. 40-43.
124. Тарасенко О. Р. Ефективність гатифлоксацину в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний та гостро прогресуючий туберкульоз легень / О. Р. Тарасенко // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 1. – С. 67 – 72.
125. Тарасенко О. Р. Удосконалення лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та рецидиви захворювання, які виділяють мультирезистентні МБТ: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.26 «Фтизіатрія» / О. П. Тарасенко. – Київ, 2007. – 22 с.
126. Тодоріко Л. Д. Актуальні питання ко-інфекції ВІЛ/ТБ в Україні та на Буковині / Л. Д. Тодоріко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – № 4. – С. 89-93.

127. Тодоріко Л. Д. Генетические аспекты формирования лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* / Л. Д. Тодоріко // 21 century: fundamental science and technology III / Create Space / North Charleston, SC, USA. – 2014. – Vol. 1. – P. 52-54.
128. Тодоріко Л. Д. Застосування оптимального для регіону Буковина режиму антимікобактеріальної терапії в інтенсивній фазі лікування хворим другої диспансерно-клінічної категорії / Л. Д. Тодоріко, В. П. Шаповалов, І. В. Єременчук // Бук. мед. вісник – 2011. – № 3. – С. 255-260.
129. Тодоріко Л. Д. Молекулярно-генетичні аспекти формування резистентності мікобактерій туберкульозу / Л. Д. Тодоріко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2013. – № 4. – С. 7-11.
130. Тодоріко Л. Д. Основні синдроми й методи обстеження в пульмонології та фтизіатрії: Навчальний посібник для самостійної роботи студентів старших курсів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації / Л. Д. Тодоріко, А. В. Бойко – Київ : Медкнига, 2013. – 432 с.
131. Тодоріко Л. Д. Особливості еволюції імунопатогенезу лікарсько-стійкого туберкульозу / Л. Д. Тодоріко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2014. – № 3. – С. 16-20.
132. Тодоріко Л. Д. Оцінка режимів антимікобактеріальної терапії у вперше діагностованих хворих, які входять до групи ризику формування хіміорезистентного туберкульозу легень / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук // Актуальні питання медичної науки та практики: Зб. наук. пр. ЗМАПО. – Запоріжжя, 2011. – Т. 1, К. 2, Вип. 78. – С. 95-100.
133. Тодоріко Л. Д. Предиктори прогресування системних проявів при ХОЗЛ у пацієнтів старших вікових груп за факторним аналізом / Л. Д. Тодоріко, А. О. Герман, Т. П. Цинтар // Бук. мед. вісник – 2011. – № 1, (57). – С. 200-205.

134. Тодоріко Л. Д. Резистентність мікобактерій туберкульозу – міфи та реальність / Л. Д. Тодоріко, В. І. Петренко, М. М. Гришин // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1. – С. 60-67.
135. Тодоріко Л. Д. Ретроспективний аналіз хіміорезистентного туберкульозу легень на Буковині / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 1. – С. 13-19.
136. Тодоріко Л. Д. Роль апоптозу у формуванні загального синдрому дизадаптації та прогресуванні системного запалення при хронічних обструктивних захворюваннях легень на тлі гіпйодотироніемії / Л. Д. Тодоріко, К. В. Рихліцька, А. О. Шубравський // Галицький лікарський вісник. – 2010. – Т. 17, число 2. – С. 103-108.
137. Тодоріко Л. Д. Роль респіраторних фторхінолонів у лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів при хронічних обструктивних захворюваннях легень в осіб старшого віку / Л. Д. Тодоріко // Укр. хіміотерапевтич. журн. – 2011. – № 1-2. – С. 32-37.
138. Тодоріко Л. Д. Синдром системної запальної відповіді при поширених формах туберкульозу легень / Л. Д. Тодоріко // Укр. пульмон. журн. – 2013. – № 3. – С. 229.
139. Тодоріко Л. Д. Сучасні підходи до корекції системної запальної відповіді при мультирезистентному туберкульозі легень / Л. Д. Тодоріко // Матеріали XV Конгресу СФУЛТ 16-18 жовтня 2014 р., Чернівці. – С. 219.
140. Тодоріко Л. Д. Тактика лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз з груп ризику / Л. Д. Тодоріко, А. В. Бойко, І. В. Єременчук // Сучасні тенденції розвитку медицини, ветеринарії та фармакології : матеріали 5-ої міжнародної науково-практичної конференції 26 травня – 2 червня 2011р. – Лондон/Київ. – <http://www.icp-ua.ru/node/614>.
141. Тодоріко Л. Д. Тівортін у схемах патогенетичної терапії при поширеному туберкульозі легень у поєднанні з бронхообструктивним синдромом /

- Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів, А. В. Бойко // Укр. журн. гематології та трансфузіології. – 2012. – № 4. – С. 457.
142. Туберкульоз із розширеною резистентністю до протитуберкульозних препаратів : ситуація в Україні / В. М. Петренко, С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 3. – С. 35-39.
 143. Туберкульоз у мігрантів : сучасний стан проблеми / Л. Д. Тодоріко, В. І. Петренко, Г. В. Радиш [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 3. – С. 9-15.
 144. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя : учебное пособие / В. Ю. Мишин [и др.] – М. : ГЭОТАР – Медиа, – 2009. – 208 с.
 145. Уразова О. И. Цитокиновый статус у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью / О. И. Уразова, В. В. Новицкий, Е. Г. Чурина // Рос. иммунол. журн. – 2011. – Т. 5(14), № 3-4. – С. 244-253.
 146. Фещенко Ю. І. Епідемія туберкульозу в Україні : історичні аспекти та сучасний стан проблеми / Ю. І. Фещенко, С. А. Черенько // Наук. журн. МОЗ України. – 2013. – № 1. – С. 48-50.
 147. Фещенко Ю. І. Контроль за туберкульозом в Україні на сучасному етапі / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 3. – С. 5-13.
 148. Фещенко Ю. І. Міжнародні стандарти ведення хворих на мультирезистентний туберкульоз: огляд рекомендації ВООЗ / Ю. І. Фещенко, С. А. Черенько // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 1. – С. 8-18.
 149. Филиппова Н.А. Продукты NO-синтазной активности и воспаление дыхательных путей: метаболизм, патофизиологическая роль при аллергических заболеваниях / Н. А. Филиппова, Л. Ю. Каминская, И. В. Михаленкова // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 8. – С. 3-9.

150. Функциональные свойства IFN α -индуцированных дендритных клеток у больных туберкулезом легких / Л. В. Сахно, О. Ю. Леплина, Ж. М. Распай [и др.] // Медицинская Иммунология. – 2008. – Т. 10, № 2-3. – С 151-158.
151. Халфарян А. А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей : Учебник. – М. : Издательство Бином, 2010. – 496 с.
152. Цитокиновая активность при различных вариантах течения туберкулеза легких / Н. С. Шпаковская, Л. К. Суркова, Е. М. Скрыгина [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 4. – С. 42-48.
153. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких / Е. Ф. Чернушенко, Л. П. Кадан. О. Р. Панасюкова, В. Н. Петишкина [и др.] // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 2. – С. 39-43.
154. Цитокины [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.biochemmask.ru.
155. Частота офлоксацин- та аміноглікозид-резистентних штамів МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько, А. І. Барбова [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2014. – № 3. – С. 5-7.
156. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування / С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, А. І. Барбова, О. А. Журило [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 2 (13). – С. 9-15.
157. Черенько С. О. Антибактеріальна терапія хворих на туберкульоз легень з мультирезистентними мікобактеріями туберкульозу : автореф. дис. на здобуття наук ступеня док. мед. наук : 14.00.26 «Фтизіатрія» / С. О. Черенько. – Київ, 2001. – 27 с.
158. Черенько С. О. Групи ризику щодо визначення мультирезистентності МБТ у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які раніше лікувались, та рецидиви захворювання / С. О. Черенько // Збірн. наук.

- праць співроб. НМАПО ім. П. А. Шупика. – 2008. – Вип. 17., кн. 2. – С. 693-698.
159. Черенько С. О. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з новими випадками туберкульозу із розширеною резистентністю / С. О. Черенько, Н. В. Гранкіна, Н. А. Литвиненко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 2 (17). – С. 13-19.
 160. Черенько С. О. Ефективність левофлоксацину в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу / С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 3. – С. 22-26.
 161. Черенько С. О. Ефективність циклосерину в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, О. В. Іванкова // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 2. – С. 56-60.
 162. Чернушенко Е. Ф. Противотуберкулезный иммунитет / Е. Ф. Чернушенко // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 4. – С. 53-58.
 163. Чопорова О. І. Вплив глутаргіну на показники метаболічної інтоксикації у хворих на туберкульоз легень / О. І. Чопорова // Вісн. Харк. нац. ун-ту. – 2009. – № 855. – С. 56-62.
 164. Черноус В. А. Полифункциональные имидазолы. I. Синтез 1-замещенных 4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегидов / В. А. Черноус, М. К. Братенко, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2009. – Т. 45, № 8. – С. 1219-1222.
 165. Черноус В. А. Полифункциональные имидазолы. III. Синтез 1-арил-2,4-дигалоген-1*H*-имидазол-5-карбоновых кислот и их производных / В. А. Черноус, А. М. Грозав, М. В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2011. – Т. 47, № 38. – С. 1176-1180.
 166. Шальмін О. С. Особливості цитокінового профілю у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень / О. С. Шальмін,

- О. М. Разнатовська, А. В. Абрамов, Г. О. Жернова // Укр. журн. клін. та лаб. медицини. – 2011. – № 2. – С. 68-71.
167. Шано В. П. Синдром эндогенной интоксикации / В. П. Шано // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2011. – № 1(25). – С. 3-8.
 168. Шевченко О. С. Профили медикаментозной устойчивости выделенных штаммов *M. Tuberculosis* у больных мультирезистентным туберкулезом / О. С. Шевченко // Практична медицина. – 2012. – № 6. – С. 121-125.
 169. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб. : ВМедА, 2005. – 292 с.
 170. Якушенко Е. В. Интерлейкин-18 : биологические эффекты и перспективы клинического применения : автореф. дис. на здобуття наук ступеня док. мед. наук : 14.03.09 «Імунологія» / Е. В. Якушенко. – Новосибірськ, 2011. – 41 с.
 171. Якушенко Е. В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе / Е. В. Якушенко, Ю. А. Лопатникова, С. В. Сенников // Медицинская иммунология. – 2005. – № 4. – С. 355-364.
 172. Ярошенко Т. Я. Вплив донаторів оксиду азоту на перебіг токсичного ураження печінки аліловим спиртом у білих щурів // Біологія тварин. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 210-214.
 173. Ярошенко Т. Я. Роль оксиду азоту в механізмах ураження печінки ксенобіотиками : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біолог. наук : 03.00.04 «Біохімія» / Т. Я. Ярошенко. – Львів, 2007. – 22 с.
 174. Ячник А. И. Возможности коррекции метаболизма оксида азота при нарушениях легочного кровообращения / А. И. Ячник, Н. И. Гуменюк // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 1. – С. 20.
 175. Ячник А. І. Фізіологічні аспекти оксиду азоту при порушеннях легеневого кровообігу та роль L-аргініну в корекції його синтезу / А. І. Ячник,

- М. І. Гуменюк, А. Д. Чопчик // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 1. – С. 40-44.
176. Actor J. K. Immunopathology of tuberculosis / J. K. Actor, R. Hunter, C. Jagannath // Molecular pathology of lung diseases. – New York : Springer New York. – 2008. – P. 419-428.
 177. Adnot S. NO in the lung / S. Adnot, B. Roffestin, S. Eddahibi // Respir. physiol. – 1995. – Vol. 101. – № 2. – P. 109-120.
 178. Analysis of tuberculosis treatment outcomes in the European Union and European Economic Area : efforts needed towards optimal case management and control / D. Manissero, V. Hollo, E. Huitric [et al.] // Eurosurveillance. – 2010. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : www.eurosurveillance.org
 179. Anna P Ralph Vitamin D and solar ultraviolet radiation in the risk and treatment of tuberculosis / Anna P Ralph, Robyn M Lucas, Mary Norval // The Lancet infectious diseases. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 77-88.
 180. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity upto-date review / A. Tostmann, M. J. Boeree, R. E. Aarnoutse [et al.] // Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 23, № 2. – P. 192-202.
 181. A role for IL-18 in human neutrophil apoptosis / J. Hirata, J. Kotani, M. Aoyama [et al.] // Shock. 2008 Dec; 30(6):628-33.
 182. Association study of polymorphisms within interleukin-18 in juvenile idiopathic arthritis and bronchial asthma / A. Heinzmann, K. Gerhold, K. Ganter [et al.] // Allergy. – 2004. – Vol. 59. – P. 845-9.
 183. Bax and adenine nucleotide translocator cooperate in the mitochondrial control of apoptosis / I. Marzo, C. Brenner, N. Zamzami [et. al.] // Science. – 1998. – Vol. 281, № 5385. – P. 2027-2031.
 184. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / J. A Caminero, G. Sotgiu, A. Zumla, G. Battista Migliori // The Lancet Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 10, № 9. – P. 621-629.

185. Biological and specific activity of recombinant human Interleukin-18 / E. V. Yakushenko, J.A. Lopatnikova, E. A. Khrapov [et al.] // Cytokine network, and Regulatory Cells. – Medimond, International proceedings. – 2004. – P. 423-428.
186. Caminero J. A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis : evidence and controversies / J. A. Caminero // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2006. – V. 10, № 8. – P. 829-837.
187. Chemokine/cytokine production by mononuclear cells from human lymphoid tissues and their modulation by Mycobacterium tuberculosis antigens / M. A. Arias, A. E. Pantoja. G. Jaramillo [et al.] // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2007. – Vol. 49, № 2. – P. 272-279.
188. Cherenko S. A. Effectiveness and safety of gatifloxacin in patients with drug resistance tuberculosis before unsuccessfully treated with ofloxacin and ciprofloxacin / S. A. Cherenko, E. R. Tarasenko // Europ. Respir. J. – 2006. – V. 28., Suppl. 50., s. 588. – P. 3448.
189. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition / G. B. Migliori [et al.] // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 623-626.
190. Cobat A. High heritability of antimycobacterial immunity in an area of hyperendemicity for tuberculosis disease / A. Cobat // J. Infect. Dis. – 2010. – № 201. – P. 15-19.
191. Correlates of treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) : a systematic review and meta-analysis [MSc thesis] / R. Y. Akcak [et al.] // McGill University Department of Epidemiology, Statistics and Occupational Health, Montreal, Canada, 2010.
192. Correlation between interleukin-10 and in situ necrosis and fibrosis suggests a role for interleukin-10 in the resolution of the granulomatous response of tuberculous pleurisy patients / T. Barbosa, S. Arruda, M. Chalhoubetal [et al.] // Microbes. Infect. – 2006. – Vol. 8, № 3. – P. 889 – 897.

193. Cox H. XDR tuberculosis can be cured with aggressive treatment / H. Cox, C. McDermid // *The Lancet*. – 2008. – Vol. 372, Issue 9647. – P. 1363-1365.
194. Dinarello C. A. IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family / C. A. Dinarello // *J. Allergy Clin Immunol.* – 1999. – P. 11-24.
195. Douglas R. Green. Means to an End: Apoptosis and Other Cell Death Mechanisms. – Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2011. – 220 p.
196. Duarte E. C. Factors associated with deaths among pulmonary tuberculosis patients: A case-control study with secondary data / E. C. Duarte, A. L. Bierrenbach, J. B. da Silva // *Journal of Epidemiology and Community Health*. – 2009. – № 63. – P. 233-238.
197. Dynamyc changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma-interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment / E. Sahiratmadja, B. Alisjahbana, T. de Boer [et al.] // *Infect. Immunol.* – 2007. – Vol. 75, № 2. – P. 820-829.
198. Elevated serum level of interleukin (IL)-18, interferon (IFN)-gamma and soluble Fas in patients with pulmonary complications in tuberculosis / S. El-Masry, M. Lotfy, W.A. Nasif [et al.] // *Acta. Microbiol. Immunol. Hung.* – 2007. – Vol. 54, № 1. – P. 65-77.
199. Espinal M. A. Standart short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis : treatment outcomes in 6 countries / M. A. Espinal, S. J. Kim, P. G. Suarez // *JAMA*. – 2009. – V. 283. – P. 2537-2545.
200. Franke M. F. Risk Factors and Mortality Associated with Default from Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment / M. F. Franke // *CID*. – 2008. – V. 46. – P. 1844–1851.
201. Gamal A. Circulating Interleukin-18 and Osteopontin in Pulmonary Tuberculosis Patients and Their Correlation With Disease Activity / A. Gamal, Amer and Ahmed G. El-Gazzar // *Egyptian Journal of Medical Microbiology*. – 2008. – Vol. 17, №. 3. – P. 405-410.

202. Global tuberculosis control 2009 : epidemiology, strategy, financing. WHO report 2009. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.411).
203. Global tuberculosis report 2012 : WHO [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
204. Golstein, P. Cell death by necrosis : towards a molecular definition / P. Goldstein, G. Kroemer // TRENDS in Biomedical Sciences. – 2006. – Vol. 32, № 1. – P. 37-43.
205. Grant A. Managing drug resistant tuberculosis / A. Grant, Ph. Gothard, G. Thwaites // BMJ. – 2008. – V. 337. – P. 564-569.
206. Immunological profiling of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and non-immune reconstitution inflammatory syndrome death in HIV-infected adults with pulmonary tuberculosis starting antiretroviral therapy: a prospective observational cohort study / Shruthi Ravimohan, Neo Tamuhla, Andrew P Steenhoff [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 15, № 4. – P. 429-438.
207. Interleukin-18 (interferon-gamma-inducing factor) is produced by osteoblasts and acts via granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and not via interferon-gamma to inhibit osteoclast formation / N. Udagawa, N.J. Horwood, J. Elliott [et al.] // J. Exp. Med. – 1997. – 185 : P. 1005-1012.
208. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu / K. Nakanishi, T. Yoshimoto, H. Tsutsui, H. Okamura // Cytokine Growth Factor Rev. – 2001. – Vol. 12. – P. 53-72.
209. Handzel Z. T. Increased Th-1 and Th-2 type cytokine production in patients with active tuberculosis / Z. T. Handzel // Isr. Med. Assoc. J. – 2007. – Vol. 9, № 6. – P. 479-483.
210. Increased Th1 and Th2 type cytokine production in patients with active tuberculosis / Z. T. Handzel, V. Barak, Y. Altman [et al.] // Isr. Med. Assoc. J. – 2007. – Vol. 9, № 6. – P. 479-483.

211. Inhalable Microparticles Containing Nitric Oxide Donors : Saying NO to Intracellular Mycobacterium tuberculosis / R. K. Verma, A. K. Singh, M. Mohan [et al.] // Mol. Pharm. – 2012. – Sep. 27.
212. Kliiman K. Predictors of poor treatment outcome in multi- and extensively drug-resistant pulmonary TB / K. Kliiman, A. Altraja // Eur. Respir. J. – 2009. – 33. – P. 1085-1094.
213. L-arginine and Vitamin D Adjunctive Therapies in Pulmonary Tuberculosis: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / P. Anna, Ralph Govert Waramori, Gysje J. Pontororing [et al.]. – Режим доступа : URL <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0070032>.
214. L-arginine and vitamin D : novel adjunctive immunotherapies in tuberculosis / Anna P. Ralph, Paul M. Kelly, Nicholas M. Anstey [et al.]. – Режим доступа: URL <https://translate.google.com/?hl=ru#en/ru/L-arginine%20and%20vitamin%20D%3A%20novel%20adjunctive%20immunotherapies%20in%20tuberculosis>
215. Lefebvre N. Risk factors for death among tuberculosis cases : analysis of European surveillance data / N. Lefebvre, D. Falzon // Eur. Respir. J. – 2008. – V. 31. – P. 1256-1260.
216. Linezolid for multidrug-resistant tuberculosis / H. Cox, N. Ford, J. Hughes, E. Goemaere // The Lancet Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 16.
217. Liu P. T. Human macrophage host defense against Mycobacterium tuberculosis / P. T. Liu, R. L. Modlin // Curr. Opin. Immunol. – 2008. – № 20. – P. 371-376.
218. Management of multi drug resistance tuberculosis in the field : tuberculosis research centre experience / T. Aleyamma, R. Ramachandran, F. Rehaman [et al.] // Indian Journal of Tuberculosis. – 2007. – P. 117-124.
219. Measurement of exhaled nitric oxide as a potential screening tool for pulmonary tuberculosis / S. C. Van Beek, N. V. Nhung, D. N. Sy [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 185-192.

220. Migliori G. B. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases / G. B. Migliori // *Eur. Respir. J.* – 2008. – V. 31. – P. 1155-1159.
221. Millingtonetal K. A. Dynamic relationship between IFN- γ and IL-2 profile of Mycobacterium tuberculosis-specific T Cells and antigenload / K. A. Millingtonetal // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, № 8. – P. 5217–5226.
222. Mycobacterium tuberculosis promotes apoptosis in human neutrophils by activating caspase – 3 and altering expression of Bax/Bcl-xL via an oxygen-dependent pathway / N. Perskvist, M. Long, O. Stendahl, L. Zheng // *J. Immunol.* – 2002. – V. 168, № 12. – P. 6358-6365.
223. NIAID Organization [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.niaid.nih.gov/about/organization/Pages/default.aspx>.
224. Nishida M. Interleukin-10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome / M. Nishida, T. Moriyama, Y. Sugita, K. Yamauchi-Takihara // *Circ J.* – 2007. – Vol. 71. – P. 1234-1238.
225. Oltvai Z. N. Bcl-2 heterodimerises in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death / Z. N. Oltvai, C. L. Villiman, S. Korsmeyer // *J. Cell.* – 2003. – Vol. 74. – P. 609-619.
226. Onozaki I. Stopping tuberculosis in the 21-st century : goals and strategies / I. Onozaki, M. Raviglione // *Respirology.* – 2010. – Vol. 15. – P. 32-43.
227. Palasios L. The role of the nurse in the community-based treatment of multidrug-resistant Tuberculosis / L. Palasios, D. Guerra, K. Liaro // *Int. J. Tuber. Lung Dis.* – 2009. – V. 7, № 4. – P. 343-346.
228. Peresi E. Cytokines and acute phase serum proteins as markers of infl ammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis / Peresi E., Silva SM, Calvi SA, Marcondes-Machado J. // *J. Bras. Pneumol.* – 2008. – Vol. 34, № 11. – P. 942-949.
229. Petrenko V. I. Spontaneous production of interleukins in patients with the first diagnosed pulmonary tuberculosis / V. I. Petrenko, Y. A. Varchenko,

- O. V. Stopolyanskij, T. V. Malinovska // Лікарська справа. – 2007. – № 5-6. – С. 35-40.
230. Production of Interleukin-18 in Human Tuberculosis [Електронний ресурс]. – Режим доступу : [http:// www.jid.oxfordjournals.org/content/182/1/234.long](http://www.jid.oxfordjournals.org/content/182/1/234.long)
 231. Rabkin S. W. The role of interleukin-18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease / S. W. Rabkin // Nature Reviews Cardiology. – 2009. – Vol. 6. – P. 192-199.
 232. Resistance to First-Line Anti-TB Drugs Is Associated with Reduced Nitric Oxide Susceptibility in Mycobacterium tuberculosis / Jonna Idh, Mekidim Mekonnen, Ebba Abate [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. 39891.
 233. Resistance to second-line injectable and treatment outcomes in multidrug resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases / G.B. Migliori [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31, № 6. – P. 1155-1559.
 234. Risk Factors and Mortality Associated with Default from Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment / M. F. Franke // CID. – 2008. – V. 46. – P. 1844-1851.
 235. Role of Interleukin-18 (IL-18) in Mycobacterial Infection in IL-18-Gene-Disrupted Mice [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC116007/>
 236. Roxanne N. Screening and treating tuberculosis in immigrants to the USA / N. Roxanne // The Lancet Infectious Diseases. – 2014. – Vol. 14, № 6. – P. 454-455.
 237. Rusch-Gerdes S. Multi-center laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis to classical second-line drugs and newer antimicrobials / S. Rusch-Gerdes, G. E. Pfiffer, M. Casal // J. Clin. Microbiol. 2006. – № 44. – P. 811-818.
 238. Sahiratmadja E. Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma-interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment / E. Sahiratmadja // Infect. Immunol – 2007. – Vol. 75, № 2. – P. 820-829.

239. Saraiva M. The regulation of IL-10 production by immune cells / M. Saraiva, A. O'Garra // *Nat Rev Immunol.* – 2010. – Vol.10. – P.170–181.
240. Selective expression and functions of interleukin 18 receptor on T-helper (Th) type 1 but not Th2 cells / D. Xu, W. L. Chan, B. P. Leung [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1998. – Vol. 188. – P. 1485-92.
241. Shi R. Overview of anti-tuberculosis drugs and their resistance mechanisms / R. Shi, N. Itagaki, I. Sugawara // *Mini. rev. med. chem.* – 2007. – Vol. 7, № 11. – P. 1177-1185.
242. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis : predictors and relationship to treatment outcome / T. Holtz, M. Sternberg, S. Kammerer [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2006. – 144 : 650-659.
243. Todoriko L. D. Analysis of the efficacy of chemotherapy of multidrug-resistant tuberculosis under thr conditions of the spread HIV/AIDS epidemic / L. D. Todoriko, A. V. Boiko, I. V. Yeremenchuk // *Бук. мед. вісник* – 2011. – № 3. – С. 249-253.
244. Todoriko L. D. Comparative analysis if the efficiency of different regimens of chemotherapy of patients with pulmonary tuberculosis with unknown susceptibility mycobacteria to antimycobacterial drugs in Bucovina / L. D. Todoriko, V. I. Petrenko, A. V. Boiko // *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція.* – 2011. – № 3. – С. 16-22.
245. Todoriko L. D. The role of apoptosis of epitheliocytes in the progression of the systemic inflammation in chronic obstructive diseases of the lungs associated with hypothyroidism in elderly and senile age / L. D. Todoriko // *Бук. мед. вісник.* – 2009. – № 3. – С. 93-97.
246. Transforming Growth Factor Beta 1 Polymorphism in Tuberculosis Patients // *Int. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 7, № 3. – P. 249-252.
247. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in the UK : a cross-sectional molecular and epidemiological study of clustering and contact tracing /

- L. F. Anderson, S. Tamne, T. Brown [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – Vol. 14, № 5. – P. 406-415.
248. Treatment outcomes among patients with multidrug resistant tuberculosis systematic review and meta-analysis / E. Orenstein, S. Basu, N. Shah [et al.] // Lancet. – 2009. – V. 452. – P. 137-153.
 249. Vilarrasa N. IL-18 : relationship with anthropometry, body composition parameters, leptin and arterial hypertension / N. Vilarrasa , J. Vendrell, J. Maravall [et al.] // Horm Metab Res. – 2006. – Vol. 38(8). – P. 507-512.
 250. World Health Organization. Global Tuberculosis Control report. WHO report. – 2012. – Geneva, Switzerland. – 273 p.
 251. www.cdc.gov/nchstp/tb/ центры по контролю и профилактике заболеваний, отдел борьбы с туберкулезом.
 252. www.iuatld.org Международный союз по борьбе с туберкулезом (IUATLD).
 253. www.stoptb.org/home.html Stop TB, сервер Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), посвященный туберкулезу.
 254. Xiao-Ming Yin, Zheng Dong. Essentials of Apoptosis : A Guide for Basic and Clinical Research. – Springer, 2009. – 730 p.
 255. Xie Q.W. Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages / Q.W. Xie, H.J. Cho, J. Calaycay // Science. – 1992. – Vol. 256. – P. 225-228.
 256. Zhang Y. Mechanisms of drug resistance in M.tuberculosis / Y. Zhang, W. Yew // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2009. – 13 : 1320-1330.