

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

На правах рукопису

ЧОБОТАР АНТОНІНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.24-002.5-092-08:612.43/.45

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

14.01.26 – фтизіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
Тодоріко Лілія Дмитрівна

Чернівці – 2016

З М І С Т

Перелік умовних позначень.....	4
Вступ.....	6
РОЗДІЛ 1. Адаптаційно-регуляторні зміни імунно-ендокринної системи при туберкульозі легень (огляд літератури).....	15
1.1. Особливості епідеміології туберкульозу легень на сучасному етапі	15
1.2. Роль нейроендокринної та імунно-цитокіно-апоптичної регуляції у патогенезі формування туберкульозу легень	19
1.3. Сучасні підходи до удосконалення лікування хворих на туберкульоз легень.....	31
РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи дослідження.....	36
2.1. Клінічна характеристика хворих.....	36
2.2. Методи дослідження.....	40
2.3. Методи статистичного аналізу.....	44
2.4. Забезпечення вимог біоетики.....	44
РОЗДІЛ 3. Особливості функціонування щитоподібної залози, стан тиреотропної функції гіпофіза, вміст кортизолу у хворих на вперше діагностований чутливий та резистентний туберкульоз легень залежно від клінічної форми, віку та статі хворих.....	46
3.1. Функціональна активність щитоподібної залози, тиреотропна функція гіпофізу та рівень кортизолу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від клінічної форми.....	46
3.2. Характеристика ендокринних зсувів у гіпофізарно-тиреоїдній системі та рівень кортизолу у хворих на чутливий та резистентний туберкульоз легень	50
3.3. Характер тиреопатій та глюкокортикоїдної дисфункції у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень молодого, середнього та зрілого віку.....	56

3.4. Гендерний аналіз функціональної активності щитоподібної залози, тиреотропної функції гіпофіза та рівня кортизолу у хворих на туберкульоз легень.....	65
РОЗДІЛ 4. Клінічні особливості перебігу вперше діагностованого туберкульозу легень залежно від варіанту функціональної активності щитоподібної залози та вмісту кортизолу.....	74
РОЗДІЛ 5. Показники цитокінової регуляції та лейкоцитарного індексу інтоксикації та апоптична активність епітеліоцитів бронхів при вперше діагностованому чутливому та резистентному туберкульозі легень залежно від варіанту тиреоїдного гомеостазу та вмісту кортизолу.....	85
5.1. Особливості цитокінової регуляції при вперше діагностованому чутливому і резистентному туберкульозі легень залежно від варіанту тиреоїдної активності та вмісту кортизолу.....	85
5.2. Динаміка лейкоцитарного індексу інтоксикації у хворих на вперше діагностований чутливий та резистентний туберкульоз легень залежно від варіанту тиреоїдного гомеостазу та вмісту кортизолу...	90
5.3. Апоптична активність епітеліоцитів бронхів у хворих при вперше діагностованому чутливому та резистентному туберкульозі легень залежно від тиреоїдної функції	93
РОЗДІЛ 6. Патогенетичне обґрунтування застосування біс-(гама-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієвої солі при вперше діагностованому чутливому та резистентному туберкульозі легень залежно від варіанту тиреоїдної функції.....	107
РОЗДІЛ 7. Аналіз та узагальнення отриманих результатів.....	135
Висновки.....	154
Практичні рекомендації.....	157
Список використаних джерел.....	158

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

А	– апоптоз
АМБП	– антимікобактеріальні препарати
АМБТ	– антимікобактеріальні терапія
АО	– апоптичні об'єкти
ВДТБ	– вперше діагностований туберкульоз
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВТГ	– вільні тиреоїдині гормони
вТ ₃	– вільний трийодтиронін
вТ ₄	– вільний тироксин
МБТ	– мікобактерія туберкульозу
МОЗ	– Міністерство Охорони Здоров'я
МРТБ	– мультирезистентний туберкульоз
МРТБЛ	– мультирезистентний туберкульоз легень
ОКПТД	– Обласний клінічний протитуберкульозний диспансер
ПКЗ	– прискорена клітинна загибель
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПОЗ	– протиоксидантний захист
ПТП	– протитуберкульозні препарати
РТБ	– рецидив туберкульозу
СЗР	– системна запальна реакція
ТГ	– тиреоїдні гормони
ТТГ	– тиреотропний гормон
Т ₄	– тироксин
Т ₃	– трийодтиронін
ТБ	– туберкульоз
ТБЛ	– туберкульоз легень
ТМЧ	– тест медикаментозної чутливості

УОЗ	– управління охорони здоров'я
ХРТБ	– хіміорезистентний туберкульоз
ЩЗ	– щитоподібна залоза
Am	– Амікацин
CD	– Cluster of differentiation (кластери диференціювання) – це молекули, які є на поверхні клітин, котрі можуть бути ідентифікованими за допомогою моноклональних антитіл
Cs	– Циклосерин
DOTS (ДОТС)	– Directly Observed Treatment Short-course (стратегія боротьби з туберкульозом, що рекомендується ВООЗ)
E	– Етамбутол
Et	– Етіонамід
H	– Ізоніазид
R	– Рифампіцин
S	– Стрептоміцин
Z	– піразинамід
Bax	– асоційований X протеїн проапоптичний білок
Bcl-2	– апопротеїн B-cl2 Ліпома 2 (протиапоптичний білок)
PCNA	– ядерний антиген проліферації

ВСТУП

Актуальність теми. Важливою проблемою сучасної медицини в Україні та світі є зростання захворюваності та смертності від туберкульозу (ТБ) [246, 255, 264, 267]. Україна належить до країн з високим рівнем захворюваності на ТБ, даний показник у нашій країні є одним з найвищих серед країн Центральної та Східної Європи [1, 217, 219, 225]. Особливістю епідемії ТБ в Україні є зростання кількості хворих з резистентними формами ТБ. Негативна тенденція щодо збільшення кількості випадків з підозрою на хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) свідчить про наявні недоліки у діагностиці цієї форми захворювання. Аналіз літературних джерел свідчить, що існує безліч можливих факторів ризику [11, 15, 78, 97] вплив яких на розвиток та прогресування ТБ до кінця не вивчений і один з таких чинників – гормональний дисбаланс [175, 186].

Епідеміологічні дослідження, проведені в останні роки, показали широке розповсюдження захворювань щитоподібної залози (ЩЗ). У світі нараховується близько 200 млн. осіб, які мають гіперфункцію ЩЗ [227, 234, 265]. Згідно з даними ВООЗ 1570 млн. людей мають ризик розвитку йододефіцитних захворювань, у т. ч. 500 млн. людей проживають у регіонах із значним дефіцитом йоду і високою розповсюдженістю ендемічного зобу [243, 256, 269]. Медико-соціальна значимість проблеми йодної недостатності визначається, з одного боку, широкою розповсюдженістю зобної ендемії у більшості регіонів України, а з іншого, несприятливим впливом гіпотироксинемії на стан фізичного здоров'я та інтелектуального рівня населення [143, 236, 239].

Ендокринні механізми адаптації організму до дії комплексу несприятливих чинників при ТБ здійснюються гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковою і тиреоїдною системами, які забезпечують стійку адаптацію організму [126, 185, 193]. Виражена тиреоїдна дисфункція негативно впливає на ефективність протитуберкульозної терапії, пролонгує терміни зникнення

клінічних симптомів, припинення бактеріовиділення і зникнення деструкцій [123, 147, 148, 178]. Інформація про дослідження механізму тиреопатій та наслідків впливу порушення функціональної активності ЩЗ та гіпофізу у пацієнтів фтизіатричного профілю у науковій літературі є малочисельною. Тому, на даний час, не можна об'єктивізувати значення тиреоїдної дисфункції як фактора прогресування ТБ, формування його резистентних форм та ускладнень, враховуючи, що більшість метаболічних процесів в організмі людини знаходяться під контролем тиреоїдної та глюкокортикоїдної систем і практично є невивченими у хворих з туберкульозом легень. ЩЗ відіграє значну роль у формуванні протитуберкульозного імунітету та цитокінової й апоптичної регуляції [173, 188].

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

Все вказане вище переконливо свідчить про те, що дослідження стану гіпофізарно-тиреоїдної системи та глюкокортикоїдного балансу при вперше діагностованому ТБ (ВДТБ), вивчення впливу тиреопатій на перебіг ТБ є перспективним науковим напрямком, який має не тільки теоретичну значимість, але й практичний інтерес, оскільки дозволяє об'єктивізувати значення ендокринопатій як можливого чинника прогресування захворювання та формування резистентності та ускладнень, дозволяє проводити пошук нових методів діагностики та лікування ТБ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи «Клінічно-патогенетичні особливості перебігу туберкульозу і неспецифічних захворювань легень у поєднанні з патологією інших органів та систем, удосконалення діагностики та лікування» (№ держ. реєстрації 0112U003543) та науково-дослідної роботи, що виконувалася за кошти державного бюджету «Патогенетичні особливості формування синдрому системної запальної

відповіді при поширених формах хіміорезистентного туберкульозу легень, удосконалення діагностики, оптимізація програми лікування та профілактики» (№ держ. реєстрації 0114U002473).

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на чутливий та хіміорезистентний вперше діагностований туберкульоз легень на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу шляхом удосконалення патогенетичної терапії, спрямованої на корекцію тиреоїдного, глюкокортикоїдного та імунітокінового дисбалансу.

Завдання дослідження:

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

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

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

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

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

6. Удосконалити програму патогенетичного лікування вперше діагностованого туберкульозу легень зі збереженою чутливістю та наявністю

резистентності до антимікобактеріальних препаратів з урахуванням тиреоїдної та глюкокортикоїдної функції та імуні-цитокинової регуляції.

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

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

Матеріал дослідження. У процесі дослідження було обстежено 60 хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень зі збереженою чутливістю до антимікобактеріальних препаратів, 60 хворих з вперше діагностованим хіміорезистентним туберкульозом легень, 20 практично здорових осіб.

Методи дослідження: клінічні (скарги, анамнез захворювання, дані об'єктивного обстеження), лабораторні (загальний аналіз крові, сечі), біохімічні (функціональні проби печінки, цукор крові, коагулограма, імунологічні), рентгенологічні (рентгенографія, томографія органів грудної клітки), мікробіологічні (визначення мікобактерій туберкульозу методом мікроскопії й посіву на живильні середовища та визначення чутливості до антимікобактеріальних препаратів), імуноферментний аналіз (визначення рівня окремих цитокінів, вміст гормонів щитоподібної залози, тиреотропіну, кортизолу), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше встановлені чинники і окремі механізми формування обтяжливого впливу ендокринного дисбалансу з формуванням синдрому «нетиреоїдних захворювань» (зростання рівня вільного трийодтироніну, зниження вільного тироксину та тиреотропного гормону, зростання периферійної конверсії вільних тиреоїдних гормонів у бік

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

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

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

Розширені наукові поняття, що дисбаланс цитокінової регуляції при чутливому та резистентному ТБ легень без порушення тиреоїдного гомеостазу характеризується достовірно високим зростанням рівня як прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та ІЛ-18), так і протизапального ІЛ-10, коефіцієнт балансу зрушений у бік прозапальної активності. При ТБ легень зі збереженою чутливістю до антимікобактеріальних препаратів з порушенням тиреоїдного гомеостазу на тлі гіперкортизолемії визначається достовірне зростання рівня ІЛ-6, ІЛ-18 та ІЛ-10, однак у меншій мірі. При ХРТБ легень на тлі тиреоїдного дисбалансу визначається зростання рівня ІЛ-6, практично відсутньою є достовірна реакція ІЛ-18 на тлі підвищеної активності ІЛ-10.

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

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

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

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

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

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

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно опрацьовані дані літературних джерел за темою роботи, спільно з науковим керівником вибрана тема наукової роботи, визначено мету, завдання, обсяг та методи дослідження. Здобувач самостійно провела набір, обстеження, формування груп хворих; клінічні, цитохімічні, імуноферментні та інші дослідження; призначала та

контролювала ефективність запропонованих схем лікування хворих; провела обробку отриманих результатів. Сумісно з науковим керівником сформульовано висновки, практичні рекомендації.

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

Публікації. За матеріалами досліджень опубліковано 25 наукових праць, із них співавтор 1 монографії, 8 статей (у тому числі 6 статей у наукових фахових виданнях рекомендованих МОН України, 1 – у міжнародному виданні, 1 – у виданні, що зареєстроване у міжнародних наукометричних системах Science Index,

Google Scholar), 16 тез доповідей у матеріалах симпозіумів та науково-практичних конференцій.

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

РОЗДІЛ 1

АДАПТАЦІЙНО-РЕГУЛЯТОРНІ ЗМІНИ ІМУНО-ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Особливості епідеміології туберкульозу легень на сучасному етапі

Туберкульоз (ТБ) є однією з головних загроз для здоров'я людства серед інфекційних хвороб [1, 5, 7]. Поширеність ТБ найбільше зростає у країнах з поганими соціально-економічними умовами та добробутом народу, тобто в країнах, що розвиваються [149, 150, 151, 152]. Розвиток стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів сприяє подальшому розвитку епідемії [153, 154, 155, 157].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у квітні 1993 року проголосила туберкульоз глобальною небезпекою, а у 1995 році епідемія ТБ була проголошена і в Україні [242, 244, 245]. На сучасному етапі Україна належить до країн з високим рівнем захворюваності на ТБ – даний показник у нашій країні є одним з найвищих серед країн Центральної та Східної Європи.

У Чернівецькій області щороку виявляється близько 450 хворих на туберкульоз. Станом на 01.01.2015 року в області на диспансерному обліку на туберкульоз налічується 5881 особа, з яких 839 – хворі на активну форму ТБ. Близько 100 хворих щороку помирають від активного туберкульозу.

Соціальна структура хворих із вперше встановленим діагнозом активного туберкульозу за 2014 рік виглядає наступним чином: непрацюючі працездатного віку – 57,5 %, пенсіонери – 19,5 %, робітники – 6,8 %, інші особи – 5,3 %, особи без постійного місця проживання – 2,2 %, медичні працівники – 1,9 %, студенти – 1 %, учні – 1,7 %, робітники аграрного сектору – 1,2 %, особи,

які повернулися з місць позбавлення волі – 1,0 %, службовці – 0,5 %, хворі, які зареєстровані в інших міністерствах – 0,5 %, приватні підприємці – 0,2 %.

Захворюваність населення області на туберкульоз за 2014 рік склала:

- захворюваність всіма формами активного туберкульозу з 45,9 на 100 тис. населення за 2013 рік знизилася до 40,4 на 100 тис. населення за 2014 рік.
- захворюваність дітей склала 5,3 на 100 тис. дитячого населення в 2013 році, 2,6 на 100 тис. дитячого населення в 2014 році.
- захворюваність підлітків мала тенденцію до зростання з 8,8 на 100 тис. підліткового населення за 2013 рік до 15,3 на 100 тис. підліткового населення за 2014 рік.

Незважаючи на проведення профілактичного флюорографічного обстеження, у лікувально-профілактичних закладах області реєструються випадки туберкульозу в осіб, які багато років не обстежувалися рентгенологічно. Як висновок, відмічається виявлення хворих із деструктивними формами туберкульозу.

Показник захворюваності населення деструктивними формами склав 25,0 на 100 тис. населення в 2013, а в 2014 році 23,0 на 100 тис. населення. Показники розповсюдженості всіма формами активного туберкульозу знизилися з 92,8 на 100 тис. населення в 2013 році до 88,0 на 100 тис. населення у 2014 році. Це пояснюється більш швидким переводом хворих з категорії в категорію відповідно до стандартів уніфікованого протоколу (УП) № 620 від 04.09.2014 р. [236].

Частота рецидивів (легеневих та позалегенових) у 2013 році склала 6,6 на 100 тис. населення, у 2014 році – 13,5. Це пов'язано з швидким переведенням пацієнтів у 5 категорію згідно (УП) № 620 від 04.09.2014 р.

Одним з основних вимірів, що характеризує епідемічну ситуацію з ТБ, є показник смертності. Смертність населення Чернівецькій області від ТБ склала за 2013 рік 8,6 на 100 тис. населення, за 2014 рік – 8,3 на 100 тис. населення.

Особливістю епідемії ТБ в Україні є зростання кількості хворих з резистентними формами ТБ. За даними звіту ВООЗ із 27 країн з високим рівнем МРТБ 15 належать до європейського регіону, серед яких і Україна, яка посідає 9-е місце за абсолютною кількістю виявлених у світі випадків МРТБ. В останні роки з'ясувалося, що довготривале перебування хворих з різними ступенями вилікуваності в межах одного лікувального закладу призводить до їхнього внутрішньолікарняного повторного зараження (реінфекція, суперінфекція) і породжує стійкі форми хвороби, зокрема, мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) [238,239,240].

Необхідно звернути увагу на збільшення кількості зареєстрованих випадків підтвердженого МРТБ протягом 2012-2013 років і на Буковині. Негативна тенденція щодо збільшення кількості випадків з підозрою на МРТБ свідчить про наявні недоліки у діагностиці цієї форми захворювання. Станом на 01.01.2014 року в Чернівецькій області зареєстровано 128 хворих з МРТБ (у 2012 р. – 53 хворих), 27 хворих з ризиком МРТБ (у 2012 р. – 7 хворих), 10 хворих з розширеною резистентністю (у 2012 р. – хворі не реєструвалися), 22 хворих з хіміорезистентним (ХРТБ) /полірезистентним туберкульозом (у 2012 р. – хворі не реєструвалися). Показник захворюваності на МРТБ на 100 тис. населення у Чернівецькій області склав у 2012 році – 5,9; у 2013 році – 14,2. Зростання кількості зареєстрованих хворих з МРТБ (у 2,4 рази, ($p < 0,05$)) можна пояснити введенням у дію УП №1091, згідно з яким перереєстрацію пройшли хворі, які входили до категорії IV, так звані хворі з хронічним ТБ, яким, після проведення дообстеження у вигляді рентгенологічного дослідження, бактеріоскопічного аналізу мокротиння, засіву на тверде та рідке середовища з визначенням тесту медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів, було комісійно, на консилиумі виставлено (у разі підтвердження наявності стійкості до ізоніазиду і рифампіцину) діагноз мультирезистентного туберкульозу. Аналіз профілю резистентності у пацієнтів

із МРТБ показав, що найвищою є частка стійкості до ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину (більше 50 % випадків).

Отже, наразі на Буковині, гострою залишається проблема резистентних форм ТБ. Незважаючи на те, що існують напрацьовані стандартні схеми лікування, значна частина хворих на кінець інтенсивної фази лікування переводяться на паліативне лікування – (практично невиліковні). Тобто, критично низькою залишається ефективність лікування хворих із МРТБ. Для таких пацієнтів на Буковині є протитуберкульозна лікарня «Хоспіс». Однак, слід визнати і те, що хворі на резистентний туберкульоз, яким призначено паліативне лікування не мають, на сьогодні, чіткого врегульованого і достатнього соціального і медичного супроводу, в окремих випадках взагалі залишаються поза увагою, чим можуть зумовлювати неконтрольоване поширення збудника.

Також, неможливо визначити реальний ступінь схильності до поширення конкретних штамів мультирезистентних мікобактерій (МБТ) серед населення, оскільки існує багато різних варіантів мультирезистентних штамів МБТ. Аналіз численних досліджень, щодо епідеміології ХРТБ у світі та Україні показав, що на МРТБ хворіють переважно у віці 21-39 років, тобто люди працездатного віку [265, 278]. Також встановлено, що серед хворих на ХРТБ удвічі більше чоловіків [251, 252]. Пояснити цей феномен досить важко. Однак, висловлено припущення, щодо ролі поведінкових (зловживання алкоголем, паління) та біологічних, зумовлених власне статтю (статевими гормонами), чинників, які можуть впливати на захворюваність щодо ТБ у цілому.

Водночас слід зауважити, що за даними Datta та співавт. у Кашмірі (Індія) у хворих на МРТБ легень кількісно переважає штам МБТ з резистентністю до ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, стрептоміцину. Тобто можна припустити, що в різних географічних регіонах з визнаною наявністю хворих на МРТБ циркулюють штами мультирезистентних МБТ з різними профілями резистентності [248, 223].

Таким чином, циркуляція значної кількості МБТ з різними профілями мультирезистентності в різних географічних регіонах Землі є об'єктивним чинником, що знижує ефективність лікування ТБ загалом, сприяє появі нових випадків МРТБ та ще більше ускладнює несприятливу ситуацію з ТБ в світі.

1.2. Роль нейроендокринної та імунно-цитокіно-апоптичної регуляції у патогенезі формування туберкульозу легень

У наш час велика увага приділяється вивченню ролі імунної та ендокринної систем при формуванні специфічної запальної реакції у хворих на ТБ легень [248, 249]. Це пов'язано з розширенням знань про фізіологічну роль ендокринної системи у процесах регуляції системного запалення при ТБ, а особливо гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної та глюкокортикоїдної її ланок [225, 226]. Дослідженню ролі окремих ланок ендокринної системи при ТБ присвячена ціла низка досліджень [230, 234]. Вивченням функції щитоподібної залози (ЩЗ) у хворих на ТБ легень займалися відомі вчені: засновник кафедри туберкульозу Харківського медичного інституту професор І.І. Файншмідт, засновник кафедри факультетської терапії цього ж інституту професор С.Я. Штернберг, завідувач кафедри фтизіатрії Чернівецького медичного інституту (1960р.) Аніпко А. П. та інші покоління дослідників. Як показали численні дослідження, ЩЗ рідко уражується при туберкульозному процесі. Уперше туберкульоз ЩЗ описаний наприкінці XIX століття. У доантибактеріальну еру частота туберкульозу ЩЗ досягала 14% серед всіх позалегенових форм ТБ, що встановлено при секційних дослідженнях [241, 244]. Недостатньо вивчені питання щодо поширеності та характеру функціональних розладів тиреоїдного та глюкокортикоїдного гомеостазу при ТБ, а також роль тиреоїдної дисфункції та вмісту кортизолу (К) у розвитку специфічного запалення та патоморфозі захворювання. У деяких роботах функціональний стан ЩЗ вивчений лише на рівні йодпоглинальної функції, в інших – визначений неповний спектр гормонів тиреоїдного статусу [213]. Відомо,

що ТБ супроводжується тиреотоксикозом чи гіпотиреозом [215]. Зниження тиреоїдної функції частіше спостерігалось в осіб, хворих на поєднану патологію та ТБ [219]. У 61% хворих на ТБ визначався низький рівень вмісту трийодтироніну (T_3), або порушення співвідношення тироксину (T_4) та T_3 [218].

Результати аналізу наукових джерел показали, що імунна та ендокринна система утворюють єдиний механізм підтримки гомеостазу, а імунодефіцитні стани супроводжуються патологією ендокринних залоз, а особливо, ЩЗ, кори надниркових залоз та гонад [210]. Вказаний зв'язок знаходить підтвердження у добре відомих загальних положеннях про імуносупресивний вплив стероїдних гормонів та антагоністичних кореляційних співвідношень структурно-функціонального стану кори надниркових залоз та імунокомпетентних захворювань [222].

Велика кількість тиреопатій формує підвищений інтерес до цієї патології лікарів різних спеціальностей. Дані численних досліджень свідчать, що підвищення або зниження рівня гормонів ЩЗ зустрічається у 2% дорослого населення планети.

За даними деяких авторів [223], гіпофіз дуже чутливий до змін рівня тиреоїдних гормонів (ТГ) і підвищення вмісту тиреотропного гормону (ТТГ) може вказувати на початкові стадії функціональної недостатності ЩЗ ще до зниження концентрації тироксину (T_4) у сироватці крові. Доведено, що із тканин-мішеней, зокрема гіпофіза і гіпоталамуса, інформація щодо швидкості утилізації трийодтироніну (T_3) і T_4 та ефективності їхньої дії за принципом зворотних коротких і довгих зв'язків надходить на всі рівні регуляторної системи і визначає її пластичність і надійність [227]. Результати окремих досліджень доводять, що кортизол (К) і естрогени, які неоднозначно впливають на ефекти T_3 і T_4 у специфічних тканинах, беруть участь у регулюванні секреції ТТГ. Установлено, що на роботу ЩЗ мають вплив і інші органи внутрішньої секреції та їх гормони [267]. Деякі дослідники стверджують, що поряд з ТТГ, у регуляції секреції ТГ беруть участь холінергічні та адренергічні імпульси [245].

Установлено, що процес секреції йодотиронінів (ЙТ) контролюється адренергічними і холінергічними взаємодіями, які поступають від нервових закінчень, що розташовані поблизу фолікулярних клітин, а внутрішньотиреоїдне дейодування T_4 посилюється при іннервації ЩЗ [251]. Як свідчать результати деяких досліджень, на активність ЩЗ значною мірою впливають іони кальцію, простагландини, йод, тривалодіючий тиреоїдний стимулятор [220].

ТГ, що синтезуються у ЩЗ і виділяються у кровоносне русло, транспортуються по організму за допомогою спеціальних транспортних білків плазми крові, проникають через оболонки клітин-мішеней і проявляють складний різнобічний вплив на всі органи і тканини, види обміну речовин, ріст і диференціацію клітин, дозрівання центральної нервової системи і скелету [43, 67, 243]. Доведено, що тиреоглобуліни (ТГ) підвищують загальний рівень метаболізму, скоротливу здатність міокарда, периферійний опір судин, регулюють діяльність вищих відділів головного мозку, стимулюють теплопродукцію, посилюють окисні процеси в організмі, підвищують поглинання кисню тканинами, спричинюють роз'єднання окисного фосфорилування в мітохондріях. За дії гормонів ЩЗ посилюються всі види вуглеводного обміну, збільшується всмоктування глюкози у травному каналі, посилюється ефект інсуліну, синтез і більшою мірою – розпад жирів, що виявляється зменшенням запасу жиру в організмі і схудненням [37, 89, 56]. У фізіологічних дозах ТГ стимулюють синтез внутрішньоклітинних білків, а в надмірних прискорюють дисиміляційні процеси, спричинюють азот- і креатинурію [5, 64, 32]. Відповідно, за зниження кількості гормонів маса тіла збільшується і обмін білка в організмі послаблюється. У механізмі дії ТГ на обмін речовин важливим моментом є їхній вплив на біосинтез РНК і білків у клітинах різних органів і тканин. Виразний вплив мають тиреотропні гормони і на функцію мітохондрій, індукуючи процеси транскрипції і трансляції в цих органелах. Останніми роками встановлено, що T_4 , впливаючи на різні

метаболічні процеси в органах і тканинах, може призводити до індукування апоптозу (А) і зниження проліферативної активності клітин різної етіології. [45, 178]. Доведено, що ТГ беруть активну участь у формуванні адаптивної реакції організму у відповідь на дію різних чинників зовнішнього середовища [67, 69, 201, 207].

Гіпофізарно-тиреоїдна система приєднується до реакції на стрес уже на ранніх стадіях і, на думку багатьох дослідників, відіграє важливу роль у розвитку загального адаптаційного синдрому, описаного ще Г. Сельє. При цьому гормональна активність ЩЗ значною мірою визначається природою, характером та інтенсивністю чинника, що діє [34, 61, 98].

Результатами окремих досліджень щодо рівня ТГ у крові хворих на поширений ТБ, встановлено вірогідне зниження рівнів вільного T_3 (vT_3) та вільного T_4 (vT_4) порівняно зі здоровими особами. Також у цих осіб встановлено зниження рівня ТТГ гіпофіза порівняно зі здоровими особами [13]. Окремі автори стверджують, що у хворих на деструктивний ТБ спостерігається помірне зниження функції ЩЗ [230, 236, 278]. Але гіпотиреоз, у даному випадку, носить вторинний характер, оскільки одночасно зі зниженням vT_3 та vT_4 спостерігається зниження ТТГ.

Таким чином, перебіг та прогноз ТБ залежить від тиреоїдної функції, яка впливає на активність специфічного імунітету та цитокінову регуляцію, і навпаки. У свою чергу, дисбаланс імуноцитокінової регуляції, особливо при поширених формах ТБ, може провокувати і поглиблювати розвиток тиреоїдного дисбалансу.

До сьогодні залишається невирішеним питання, щодо клінічних особливостей перебігу вперше діагностованого туберкульозу легень з різною чутливістю до ПТП залежно від варіанту функціональної активності ЩЗ та вмісту кортизолу. ГК володіють геномним ефектом (трансактивація) через ацетилювання гістонів, навколо яких закручується спіраль ДНК, що відкриває доступ до структури хроматина, запускаючи процес транскрипції генів, які

беруть участь у синтезі протизапальних білків (ліпокортину, антагоністу рецепторів ІЛ-1, інгібітора ядерного фактора κB (NF- κB , ІЛ-10, нейтральної ендопептидази, β_2 -рецепторів тощо). Суттєву роль у пригніченні запалення при ТБ відіграє і внегеномний ефект дії ГК, одним з молекулярних механізмів якого є гальмування, під дією кортизолу, запальних генів через активацію деацетилази, що призводить до ущільнення структури хроматину і обмеження доступу до ДНК факторів транскрипції з подальшим пригніченням синтезу низки прозапальних медіаторів (ІЛ-1, 2, 3, 4, 6, 8; ФНП- α ; матричної металопротеїнази-9) [253, 264, 265].

Загальновідомо, що гормони ЩЗ мають модулюючий вплив на формування імунітету та розвиток запальної реакції. Прямими та опосередкованими шляхами ЩЗ здійснює активацію клітин моноцитарно-макрофагальної системи, сприяючи елімінації збудника ТБ з організму [156, 146]. Ймовірно, що преморбідний стан ЩЗ впливає на клінічну характеристику та ефективність лікування ТБ.

При ультразвуковому дослідженні ЩЗ виявляються зміни структури у половини хворих, що свідчить про високий ступінь дисфункції цього органу при ТБ. Початкові стадії еутиреоїдного збільшення ЩЗ 1-2-го ступеня ототожнюються з її дисфункцією, що має негативний вплив на різні органи та системи [167, 204, 210].

У наукових джерелах зустрічаються дані про рівень вT_4 у пацієнтів з нормальною та патологічною структурою ЩЗ. Так, у пацієнтів з патологією ЩЗ окремими дослідниками встановлено зниження рівня вT_4 , чого не спостерігається у пацієнтів з нормальною структурою залози.

Рівень ТТГ знаходиться в межах фізіологічної норми у пацієнтів без патології ЩЗ, а у пацієнтів з тиреоїдною дисфункцією рівень цього гормону підвищений. Таким чином, дещо підвищений рівень ТТГ свідчить про ранню та найбільш легку ступінь важкості тиреоїдної недостатності [198, 200, 201].

Проаналізувавши дані літературних джерел, щодо ступеня важкості клінічних проявів встановлено, що найважчий перебіг ТБ процесу спостерігається в осіб з патологією ЩЗ за рахунок більш вираженого синдрому інтоксикації та поширеного легеневого процесу [54, 67, 89].

Щодо ефективності лікування хворих на ВДТБ, відомо, що патологія ЩЗ негативно впливає на ефективність лікування. Припинення бактеріовиділення, загоєння деструкцій, зникнення клінічних симптомів наступало у пацієнтів без патології ЩЗ швидше ніж у пацієнтів з порушенням тиреоїдної функції [177, 179].

З проаналізованих даних літератури стає очевидним значний негативний вплив дисфункції ЩЗ на клінічні прояви та ефективність лікування пацієнтів хворих на ВДТБ з наявністю деструкцій. Отже, важливо своєчасно діагностувати патологію ЩЗ, для підвищення ефективності лікування хворих на ТБ [182, 183].

У 1982 році L. Wartofsky K.D. Bunnan запропонували термін «патологічний еутиреоїдний синдром» для опису спектру тиреоїдних розладів, асоційованого з нетиреоїдними захворюваннями, так як їх докази ґрунтувались на переконанні, що пацієнти з біохімічними змінами рівня ТГ залишаються еутиреоїдними. Цей синдром ідентифікує патологічні значення функції ЩЗ у хворих з системною нетиреоїдною патологією. Низький сироватковий рівень T_3 – найбільш часта патологія функції ЩЗ у пацієнтів з гострими захворюваннями та може проявлятися через 2 години після фізичного стресу. У міру прогресування гострого захворювання поступово розвивається більш складний синдром, асоційований з низькими рівнями T_3 та T_4 . Про зміну ТГ повідомляли при голодуванні, гострих та хронічних захворюваннях, пересадці кісткового мозку, хірургічних втручаннях, травмах [225, 251]. Цей синдром може виявлятися при всіх гострих системних захворюваннях. Одужання супроводжується нормалізацією показників рівня гормонів ЩЗ.

Найчастіше патологічні зміни проявляються в зниженні рівня T_3 з підвищенням рівня реверсивного трийодтироніну (rT_3) та одночасним зниженням ТТГ та T_4 . Ці показники диференціюють еутиреоїдний синдром від істинного гіпотиреозу, для якого характерно зниження rT_3 , T_3 та T_4 , але ТТГ залишається підвищеним. У більш серйозних випадках рівень сироваткового T_4 також знижується до гіпотиреоїдних значень. Концентрація ТТГ залишається зниженою при її визначенні звичайними методами, а її відповідь на тироксин-лізінг гормон гіпоталамуса часто буває слабкою. У 80 % хворих зі значенням загального T_4 від 2 мкг/дл чи менше настає смерть. Частота летальності знижується до 5 % при рівні загального тироксину до 7 мкг/дл чи більше. Пряма асоціація між тиреоїдною функцією та хронічним чи гострим захворюванням має велике значення для виключення патології ЩЗ у вже хворого пацієнта.

Як показав аналіз літературних джерел у 47 % хворих на ТБ легень не було патологічних змін в показниках функції ЩЗ, у 33 % встановлено низький рівень T_3 та в 7 % - низький рівень T_4 . У всіх була нормальна концентрація ТТГ, тобто було діагностовано патологічний еутиреоїдний синдром [269, 271]. Гіпотиреоз з низьким значенням T_3 , T_4 та одночасно з підвищеним рівнем ТТГ виявлений у 13,33 % пацієнтів хворих на ТБ. Патогенез порушення рівнів ТГ при нетиреоїдних захворюваннях невідомий. Можливими факторами можуть бути зниження конверсії T_4 в T_3 , порушення сироваткового зв'язування ТГ, зниження рівня ТТГ чи послаблення його дії на ЩЗ, підвищення рівня цитокінів (ЦК) та ефекти стероїдних гормонів. Існує кілька аномальних моделей порушення функції ЩЗ у хворих з нетиреоїдною патологією. Вони включають: синдром низького T_3 (найчастіший варіант), синдром низьких T_3 та T_4 , а також такий незвичайний синдром, як зниження рівнів T_3 , T_4 та ТТГ чи підвищення T_4 . Гострота та природа змін тиреоїдної функції може слугувати прогнозом щодо системного характеру запальної реакції при розвитку захворювання. Низький рівень загального T_4 асоціюється з підвищеною

летальністю, а пацієнти з низьким T_3 мають несприятливий прогноз щодо перебігу захворювання. Первинна тиреоїдна патологія виключає нормальні значення ТТГ. Якщо рівні загальних T_3 , T_4 низькі, а ТТГ вище 25-30 МО/л, то це скоріше всього первинний гіпотиреоз. Підвищення рівня rT_3 є аргументом проти діагнозу гіпотиреозу, якщо рівень ТТГ більше 0,1 МЕ/л.

Провідна роль у забезпеченні протитуберкульозного захисту організму, як відомо належить тканинним та циркулюючим фагоцитам – альвеолярним макрофагам, моноцитам та поліморфно-ядерним нейтрофілам, а також лімфоцитам. Реакція Т-лімфоцитів на антиген та її інтенсивність контролюється рядом механізмів з участю молекул головного комплексу гістосумісності (ГКГС) II (для $CD4^+$ лімфоцитів) чи I (для Т-клітин) класу [264] гуморальних факторів (ЦК, рецептори до них та ін.) [245, 256]. Без участі вказаних механізмів не відбуваються реакції Т-клітин, та лімфоцит стає ареактивним. У макрофагах різко посилюються метаболічні процеси, ферментативна активність (гідролази, протеази, фосфоліпази та ін.).

В останні роки особлива увага приділяється клітинам, котрі раніше не вважались імунокомпетентними, особливо ендотеліоцитам, епітеліоцитам, фібробластам [68, 73, 78]. Доведено, що вони також є джерелом цитокінів (ЦК), завдяки чому забезпечується клітинна взаємодія ендотеліоцитів, нейтрофілоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів [79]. На сьогоднішній день відомо більше 300 ЦК, до складу яких входять інтерлейкіни (ІЛ), інтерферони (ІФН), гемопоетичні ростові фактори, котрі гальмують або стимулюють ріст пухлин (ФНП, онкостатин та ін.). Установлено, що кожний ЦК має певний напрямок дії; дефект одного компенсується наявністю інших, котрі виконують подібну функцію. Цим визначається збалансованість ЦК мережі. ЦК визначають всі етапи та результати місцевого запального процесу (набряк, клітинна інфільтрація, тромбоз капілярів та ін.), спрямованого на захист організму. Вони діють через рецептори на поверхні клітин-мішеней, виконують про- та протизапальну, імуностимулюючу, імуносупресивну та гемопоетичну дію [81,

84]. Як показано цілим рядом досліджень, регуляція селекції різних популяцій регуляторних клітин-хелперів здійснюється на рівні продукції певних ЦК. Загальновідомо, що ключовим ЦК, котрий продукує Th1, є інтерферон (ІНФ- γ), ІЛ-2. Продукція ІНФ- γ Th1 пригнічує продукцію ІЛ-4, а продукція ІЛ-10 Th2 пригнічує продукцію Th1 ІНФ- γ [95].

Аналіз наукових джерел показав, що ФНП- α та ІЛ-4 сьогодні розглядають як медіатори низького рівня ТГ [98, 101]. Туберкульозна інфекція впливаючи на тиреоїдину систему пригнічує вироблення T_4 . Відповідна запальна реакція організму на МБТ супроводжується зростанням рівня ЦК, особливо ФНП- α та ІЛ-6, та утворенням антитіл до тиреопероксидази. Дані антитіла пошкоджують ЩЗ, що призводить до зниження продукції ТГ [102, 104]. На сьогодні досліджено, що ЦК можуть бути маркерами захворювання, але не відомо як змінюється їх рівень при різній функціональній активності надниркових залоз та залежно від характеру резистентності. Окремі дослідники стверджують, що цитокіновий профіль у хворих з ВДТБ з тиреоїдною патологією має нижчий рівень значень усіх ЦК порівняно з особами без тиреоїдної патології. Рівень ФНП- α значно вищий у пацієнтів з ВДТБ порівняно зі здоровими. Підвищення рівня ФНП- α характерно для хворих з прогресуючим ТБ та є важливим фактором, який забезпечує повноцінне функціонування специфічного клітинного імунітету, формування туберкульозної гранульоми, блокування МБТ дисемінації [103]. Як показали окремі дослідники, у хворих з ВДТБ із порушеним тиреоїдним статусом рівень ФНО- α удвоє нижчий значень цього показника у хворих з нормальним тиреоїдним статусом. Концентрація ІНФ- γ , ІЛ-2 нижча у пацієнтів з ВДТБ та патологією ЩЗ. Враховуючи, що T_4 є потенціальним індуктором ІНФ- γ [105], нижчі значення рівня T_4 у хворих з ВДТБ вказують на взаємозв'язок продукції ІНФ- γ з рівнем T_4 в системному кровотоці. У таких пацієнтів доведено, що рівень ІЛ-4, ІЛ-6 вищий у хворих з ВДТБ та тиреопатіями, що є несприятливим фактором для формування повноцінної імунної відповіді на туберкульозну

інфекцію. Підвищення рівня ІЛ-6 у хворих активним ТБ [106, 110] є проявом захисної реакції на туберкульозну інфекцію. Досліджено, що [125, 136] ТГ регулюють ЦК продукцію. На даний момент ФНО- α та ІЛ-6 розглядаються як медіатори низьких рівнів ТГ [178, 184].

ІЛ-18 відіграє важливу роль в імунному захисті організму проти різноманітних видів мікроорганізмів та вірусів, і подібно до ІЛ-1, здійснює зв'язок між імунною, ендокринною та нервовою системами. Здатність ІЛ-18 активувати клітинний імунітет обумовлює великий інтерес до нього в якості потенційного індуктора протективного імунітету при онкологічних та інфекційних (вірусних та бактеріальних) захворюваннях. Багато захворювань супроводжується зниженням рівня ІЛ-18 [196, 203]. Необхідно відзначити, що у функціонально-активних ділянках гена промотора гена ІЛ-18 виявлено декілька одиничних нуклеотидних поліморфізмів, котрі можуть впливати на продукцію ІЛ-18. Тому, рівень продукції ІЛ-18 може бути обумовлений генетичними механізмами. Дані про значну роль ІЛ-18 у регуляції великої кількості імунних реакцій дозволяють зробити припущення, що ІЛ-18 займе своє достойне місце в арсеналі препаратів для боротьби з багатьма патологічними станами людини. Тому, дослідження біологічних ефектів та механізмів дії ІЛ-18 є дуже важливим. ІЛ-18 секретується різними органами та тканинами, включаючи підшлункову залозу, скелетні м'язи, шкіру, нирки. Активовані макрофаги продукують високі рівні ІЛ-18, однак його можуть виробляти практично всі типи імунокомпетентних і неімунокомпетентних клітин. Особливо, вони утворюються в тканинах при різних патологічних станах [205].

ІЛ-18 являє собою протеїн, який належить до ІЛ-1, подібно до ІЛ-1 β та ФНП- α , та є прозапальним ЦК. Відіграє важливу роль в імунних та запальних реакціях, і особливо представлений в деяких автонімунних процесах. Найновіші дослідження показали контрастність його функцій: наприклад, в синергізмі з ІЛ-12 або ФНП- α викликає посилену продукцію цитокінів Th1 типу, таких як ІНФ- γ , що призводить до продукції молекул, які викликають

деструкцію тканини (ФНП- α , окис азоту, вільні радикали кисню). З іншого боку, в синергізмі з ІЛ-2 індукує продукцію цитокінів Th2 типу, таких як ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13, які можуть посилювати алергічні реакції. Тому, функції ІЛ-18 обумовлені не стільки ним, скільки посиленням активності інших цитокінів. В експериментах показано, що ІЛ-18 здатний стимулювати експресію молекул адгезії, бере участь в процесі інфільтрації тканин імунокомпетентними клітинами, однак, ця ж активність відіграє негативну роль, в процесі метастазування пухлинних клітин та патогенезі ревматоїдного артриту [217].

ІЛ-18 – прозапальний цитокін, для якого характерна експресія багатьма типами клітин і який володіє достатньо широким спектром біологічних ефектів. Так, ІЛ-18 зсуває баланс цитокінів в бік клітинного імунітету, стимулюючи продукцію ІНФ- γ , ФНП- α , ІЛ-2 та інших, регулює перфорин-залежну цитотоксичність та Fas-ligand опосередкований апоптоз; стимулює продукцію молекул адгезії, які приймають участь в механізмах клітинної міграції, що має значення як при формуванні імунної відповіді так і в патогенезі багатьох захворювань.

Численні дослідження показали [212], що А, як генетично запрограмована форма загибелі клітинних структур має місце у всіх органах та тканинах, однак особливого значення набуває інтенсивність А в клітинах імунної системи. Він відбувається на всіх стадіях дозрівання, активації, проліферації та диференціації імунокомпетентних клітин (лімфоцитів, моноцитів, нейтрофілоцитів та ін.); при цьому на всіх етапах гинуть функціонально неповноцінні клітини, котрі не здатні витримати додаткову стимуляцію та виконати фізіологічну функцію. Фізіологічна роль А клітин імунної системи полягає в попередженні появи злоякісних клітин, регуляції інтенсивності імунної відповіді, рівня антитілоутворення, у зниженні інтенсивності запального процесу [242]. Показано, що з одного боку, організм втрачає клітини, які здатні знищувати інфекційний агент, а з іншого – МБТ втрачають своє звичне місце перебування. Точно відомо, що МБТ, так як і інші

внутрішньоклітинні паразити, індукують вироблення антигенспецифічних CD4⁺ і CD8⁺ цитотоксичних Т-лімфоцитів, які здатні елімінувати навантажені МБТ макрофаги, запускаючи в них процеси А. Підвищений рівень А не пов'язаний з швидким ростом МБТ в альвеолярних макрофагах: бактерії вірулентних штамів розмножуються швидше, але слабше індукують А, а індукують некроз, який призводить до неконтрольованого їх розмноження в некротизованій тканині. Дані літератури свідчать, що А попереджує вивільнення внутрішньоклітинних компонентів та поширення МБТ, ізолюючи патоген в апоптичних тільцях, є справедливою гіпотеза, що А макрофагів є важливим захисним механізмом при МБТ інфекції. Так, як інтенсивність А визначає стан імунної системи, і таким чином, перебіг та результат патологічного процесу, є доцільним визначення інтенсивності А при ТБ, особливо, МРТБ, у тому числі залежно від варіанту тиреоїдної активності. У доступній нам літературі є дані про різке посилення А, але це стосується лише важких форм захворювання [256]. Окремі автори стверджують, що у хворих, на ВДТБ, інтенсивність А лімфоцитів знижена, а нейтрофілоцитів не відрізняється від рівня здорових осіб. Показано, що контакт клітин з туберкуліном суттєво підвищує інтенсивність А лімфоцитів, а особливо нейтрофілоцитів. З'ясування шляхів запуску і механізмів дизрегуляції запрограмованої смерті окремих клітин в багатоклітинному організмі, при наявності патологічних змін є однією з невирішених проблем внутрішньої медицини. Актуальність цього питання визначається тим, що зрив (пригнічення чи навпаки посилення) апоптозної програми в організмі обумовлює розвиток та прогресування захворювання, а, в цілому, і прогноз. Залишається відкритим питання відносно дизрегуляторних порушень природної загибелі епітеліоцитів бронхів та участі А в патогенезі імунної дестабілізації при туберкульозному процесі і, зокрема, залежно від тиреоїдної функції та вмісту кортизолу.

1.3.Сучасні підходи до удосконалення лікування хворих на туберкульоз легень

Сучасні програми лікування ТБ передбачають тривале комплексне використання лікарських препаратів різних фармакологічних груп відповідно до стандартів Уніфікованого клінічного протоколу надання первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги № 620 від 04.09.2014 року «Туберкульоз у дорослих» [236].

Лікування ТБ легень, на сьогодні має медичні, психологічні, соціальні особливості. Це створює додаткові труднощі на шляху до успішного лікування ТБ і контролю над епідемією цього захворювання у цілому.

Аналіз, щодо ефективності лікування хворих на ХРТБ показав, що це є доволі складною проблемою фтизіатрії, особливо в зв'язку з ростом в останні роки мультирезистентності і полірезистентності МБТ. Основним методом лікування даного контингенту хворих залишається тривала (20 місяців) багатокомпонентна хіміотерапія, причому вирішальним є інтенсивний етап (8 місяців) із застосуванням 5-ти і більше протитуберкульозних препаратів, до яких збереглась чутливість МБТ. Збільшення арсеналу протитуберкульозних (ПТП), препаратів, оптимізація та інтенсифікація режимів хіміотерапії, включення інших методів лікування створює умови, щодо підвищення результатів лікування хворих на ХРТБ.

Невід'ємною частиною комплексної і тривалої терапії ХРТБ, особливо з метою забезпечення доброї переносимості ПТП, покращання загального стану організму, імунітету, обміну речовин, швидкої регресії патологічного процесу і його симптомів, є використання різноманітних патогенетичних, протизапальних, десенсибілізуючих, стимулюючих, вітамінних та інших засобів [267].

Як показав проведений нами аналіз літературних джерел, на теперішній час полірезистентність МБТ та дефекти імунної системи є основними причинами невдалого лікування ТБ. Масивна етіотропна терапія, що застосовується для

лікування ХРТБ створює надмірне медикаментозне навантаження та підвищує ризик розвитку побічних реакцій з боку різних органів та систем [254, 263]. У зв'язку з цим виникає необхідність багатопланового, комплексного, цілеспрямованого підходу до лікування ТБ, із застосуванням патогенетичних засобів, що сприятимуть оптимізації функціонування систем захисту організму.

У програмах лікування ТБ відсутні методичні рекомендації щодо лікування пацієнтів з різними варіантами тиреоїдної та глюкокортикоїдної дисфункції. Відсутні чіткі алгоритми поведінки лікаря при визначенні наявності супутньої тиреоїдної дисфункції.

Усі вище наведені дані дають змогу зробити висновок, що незважаючи на досягнення щодо діагностики та лікування ТБ, питання корекції у хворих з дисфункцією ЩЗ залишається відкритим. Існуючі стандарти лікування не є адаптованими для роботи з такими пацієнтами та вимагають удосконалення програм патогенетичного лікування.

Отже, враховуючи проведений вище аналіз літературних джерел щодо дослідження стану гіпофізарно-тиреоїдної системи та глюкокортикоїдного балансу при ТБ, вивчення впливу тиреопатій на перебіг ТБ є досить перспективним науковим напрямом, який має не тільки теоретичний але й практичний інтерес, оскільки дозволить оптимізувати лікування та покращити програму патогенетичного лікування та покращити ефективність хіміотерапії.

Якісно новим кроком лікування ТБ є можливість корекції як імуноендокринних дизрегуляторних розладів, клітинних дисфункцій і метаболічного дисбалансу, так і індукції механізмів екзоцитозу МБТ з внутрішньоклітинного паразитування в макрофагах, так званого «фармакологічного сховища».

На сьогодні в медичній практиці застосовуються імуномодулятори - похідні тіопетинів, що мають модулюючу дію на внутрішньоклітинні процеси тіолового обміну, який відіграє важливу роль у регуляції генетичних та метаболічних процесів у клітинах і тканинах. Серед них біс-(гама-L-глутаміл)-

Л-цистеїніл-біс-гліцин динатрієва сіль, який є структурним аналогом окисленого глутатіону. До основних імунофізіологічних властивостей препарату належать: висока тропність препарату до клітин центральних органів імунітету та системи лімфоїдної тканини: посилення кістково-мозкового кровотворення - процесів еритропоезу, лімфопоезу та гранулоцито-моноцитопоезу; активація системи фагоцитозу, у т.ч. в умовах імунодефіцитних станів: відновлення у периферичній крові рівня нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів та функціональної дієздатності тканинних макрофагів, сприяє ініціації системи ЦК [45, 56]. Біс-(гама-L-глутаміл)-Л-цистеїніл-біс-гліцин динатрієва сіль показав високу ефективність як засіб профілактики та лікування вторинних імунодефіцитних станів, асоційованих з радіаційними, хімічними та інфекційними факторами, а також післяопераційних ускладнень [57, 61, 77].

Аліз доступних джерел літератури показав, що біс-(гама-L-глутаміл)-Л-цистеїніл-біс-гліцин динатрієва сіль серед засобів імуноорієнтованої терапії, є фактично єдиним лікарським засобом з доведеним позитивним впливом на динаміку ТБ запалення [247]. Біс-(гама-L-глутаміл)-Л-цистеїніл-біс-гліцин динатрієва сіль не володіє прямою антимікробною дією на збудник ТБ. Однак, цілим рядом експериментальних досліджень було показано, що препарат підсилює антимікробний ефект ізоніазиду, рифампіцину, комбінації циклосерину і рифобутину, значно знижує цитотоксичний ефект антимікобактеріальних засобів і стимулює активність фагоцитів, покращує переносимість специфічної терапії [251, 265]. Препарат виявляє диференційований вплив на нормальні (стимуляція проліферації та диференціювання) та трансформовані (індукція А) клітини.

У цілому, аналіз літературних джерел засвідчив, що актуальною є проблема, яка полягає у пошуку ефективних методів патогенетичного лікування ТБ. Симптоматична терапія не вирішує головної задачі – усунення прогресування патологічного процесу. Тому, у даний час, ведеться інтенсивний пошук різних шляхів впливу на запальний процес, які здатні впливати на

сповільнення прогресування захворювання і це є одним з актуальних питань клінічної медицини. Нові, патогенетично обґрунтовані терапевтичні напрямки при ТБ можуть дати змогу досягти поліпшення якості життя хворих, уникнення тяжких наслідків захворювання.

Отже, все вищевказане свідчить про те, що дослідження стану гіпофізарно-тиреоїдної системи та глюкокортикоїдного балансу при ТБ, вивчення впливу тиреопатій є досить перспективним науковим напрямком, який має не тільки теоретичну значимість, але й практичний інтерес, оскільки дозволяє об'єктивізувати значення ендокринопатій як чинника прогресування захворювання та формування його системних проявів і ускладнень, відкриває реальну перспективу створення нових підходів при розробці питань патогенезу, дозволяє проводити пошук нових методів діагностики та лікування.

Матеріали даного розділу відображені у наступних наукових публікаціях:

1. Герман, А.О. Функціональний стан щитоподібної залози при туберкульозі легень – сучасний стан проблеми / А.О. Герман, Л.Д. Тодоріко, А.В. Бойко // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Том 16, №3 (63). – С. 253-255.
2. Герман, А. А. Гормональная регуляция при туберкулезе легких / А. А. Герман // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики туберкулеза в свете стратегии «Stop TB». – Гродно, 2011. – С. 36.
3. Тодоріко, Л. Д. Місце апоптозу у формуванні загального синдрому дезадаптації при захворюваннях легень специфічного генезу / Л. Д. Тодоріко, А. О. Герман, В. І. Сливка // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання пульмонології: обмін досвідом та перспективи розвитку». – Чернівці, 2011. – С. 40–41.
4. Герман, А. О. Удосконалення патогенетичного лікування мультирезистентного туберкульозу / А. О. Герман, Л. Д. Тодоріко,

А. В. Бойко // Збірник робіт науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів». – Тернопіль, 2012. – С. 48–49.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

В основу клінічного дослідження були включені пацієнти, хворі на ТБ легень зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів (ПТП) та хворі на ТБ з наявністю резистентності до ПТП, які були відібрані після детального аналізу карт стаціонарних хворих на ТБ, котрі знаходились на стаціонарному лікуванні з 2011 по 2014 роки у КМУ «Чернівецький обласний клінічний протитуберкульозний диспансер» (ЧОКПТД) та ДКМУ «Міський протитуберкульозний диспансер» м. Чернівці. За даними анамнезу, пальпаторного та ультразвукового дослідження щитоподібної залози, визначення антитіл до тиреоглобуліну у пацієнтів патології даної залози не виявлено.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: підтверджений діагноз ВДТБ та ХРТБ, наявність МБТ в харкотинні (підтверджена за мазком або (та) культурально), наявність та відсутність стійкості до антимікобактеріальних препаратів. Критеріями виключення пацієнтів із обстеження були: вік менше 18 років, відсутність бактеріовиділення, вагітність, супутня патологія (цукровий діабет будь-якого типу, онкологічне захворювання, тяжкі конкуруючі захворювання, ВІЛ/СНІД).

У роботі використана клінічна класифікація ТБ відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз», розробленого на основі адаптованої клінічної настанови «Туберкульоз», рекомендованої як джерело доказової інформації про найкращу медичну практику (наказ № 1091 МОЗ України від 21.12.2012р.) та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної

(високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз у дорослих» (наказ № 620 МОЗ України від 04.09.2014р.). Для вікової градації груп використовували рекомендації згідно з другою класифікацією ВООЗ (1998) щодо вікової градації осіб, яка передбачає п'ять вікових груп: 18-29 років – молодий вік, 30-44 – зрілий, 45-59 – середній, 60-74 – літній, 75-89 – старечий, 90 та більше – довгожителі. Серед обстежених хворих пацієнти молодого віку було 17 (17 %), зрілого – 59 (49 %), середнього – 39 (29 %), літнього – 5 (5 %). Особи чоловічої статі становили 86 % (96 осіб.), жіночої статі 14 % (24 осіб).

На основі даних тесту медикаментозної чутливості пацієнтів було розділено на 2 групи. Групу 1 (гр. 1) сформували 60 пацієнтів з ВДТБ (рис. 2.1.1) зі збереженою чутливістю до ПТП, які перебували на лікуванні у першому фтизіатричному відділенні ЧОКПТД. Середній вік обстежуваних даної групи становив $40,1 \pm 12,5$ років (мінімально 19 років, максимально 65 років). За віком хворі розділились наступним чином: особи молодого віку становили – 22,2 %, особи зрілого віку – 40 %, особи середнього віку – 31,1 %, особи літнього віку – 6,7 %. Переважали особи зрілого віку. За гендерним розподілом у гр. 1 переважали чоловіки 86,7 % (52 особи), жінки становили 13,3 % (8 осіб).

До складу групи 2 (гр. 2) увійшло 60 хворих на вперше діагностований ХРТБ (рис. 2.1.1), які перебували на стаціонарному лікуванні у міському протитуберкульозному диспансері м. Чернівці. Середній вік пацієнтів сягав $42,0 \pm 7,0$ роки (мінімально 25 років, максимально 57 років). За віком хворі розділились наступним чином: особи молодого віку становили – 4,5 %, особи зрілого віку – 59,1 %, особи середнього віку – 27,3 %, особи літнього віку – 11,4 %, старечого – 2,3 %. За віком переважали особи зрілого віку. Серед обстежених хворих чоловіки становили 85 % (44 хворих), а жінки – 15 % (16 хворих).

Лікування пацієнтів гр. 1 та гр. 2 здійснювалось згідно Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз у дорослих» (наказ №

620 МОЗ України від 04.09.2014р.).

До складу групи 3 (гр. 3) увійшло 20 практично здорових осіб (ПЗО) молодого та зрілого віку, які на момент обстеження не мали маніфестації загострення соматичної патології. Середній вік складав $39,7 \pm 11,86$. За віком пацієнти розподілились наступним чином: особи молодого віку становили – 18,3 %, особи зрілого віку – 45,4 %, особи середнього віку – 33,2 %, особи літнього віку – 3,1 %. Осіб чоловічої статі було 55 % (11 осіб), жіночої 45 % (9 осіб).

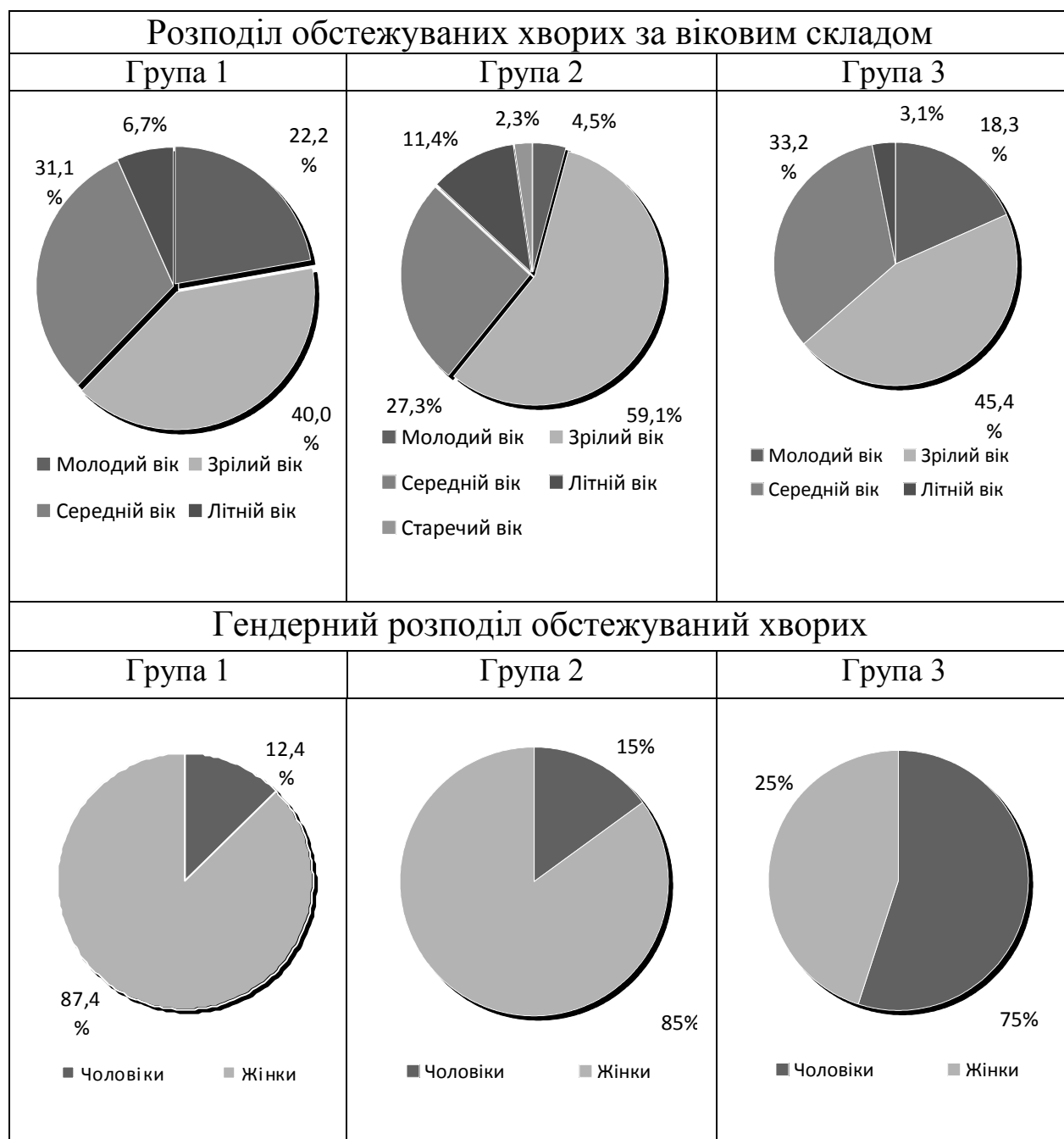


Рис. 2.1.1. Розподіл обстежуваних хворих за віком та статтю.

Усі дослідження здійснювали за єдиною схемою: під час надходження хворого у стаціонар та у динаміці лікування.

Основними скаргами пацієнтів були: періодичний або постійний кашель з виділенням харкотиння, задишка, біль в грудній клітці, підвищення температури тіла ($37,4-38,9^{\circ}\text{C}$), нічна пітливість, поганий апетит, схуднення, загальна слабкість. Згідно загального стану пацієнти розподілились наступним чином: задовільний загальний стан визначався у гр.1 – у 26,7 % (16 пацієнтів), у гр.2 – у 11,35 % (5 пацієнтів); відповідно середньої важкості – у гр.1 у 48,7 % (29 пацієнтів), у гр.2 – у 55,35 % (32 пацієнта) , важкий – у гр.1 – у 24,6 % (15 пацієнтів), у гр.2 – у 33,3 % (33 пацієнта).

Інтоксикаційний синдром (ІС) (рис. 2.1.2) легкого ступеню констатовано – у 46,7 % випадків (28 пацієнтів) при ВДТБ та – у 7,2 % (7 пацієнтів) при ХРТБ, відповідно помірний – у 48,3 % (29 пацієнтів) при ВДТБ та – у 53,3 % (32 пацієнти) при ХРТБ, виражений – у 5 % (26 пацієнтів) при ВДТБ та – у 60,5 % (21 пацієнт).

Бронхолегеневий синдром (БЛС) (рис. 2.1.2) легкого ступеня визначався – у 15,0 % (9 пацієнтів) при ВДТБ та – у 12 % (7 пацієнтів) при ХРТБ, відповідно помірний – у 47,8 % (29 пацієнтів) при ВДТБ та – у 33,3 % (20 пацієнтів) при ХРТБ, виражений – у 37,2 % (22 пацієнти) при ВДТБ та – у 54,7 % (34 пацієнта) при ХРТБ.

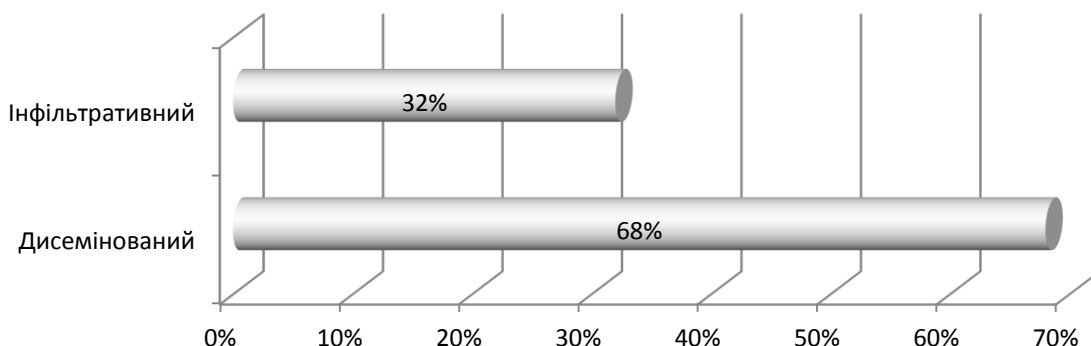


Рис. 2.1.2. Розподіл обстежуваних хворих на чутливий та резистентний туберкульоз за клінічними формами.

У 78 % пацієнтів при рентгенологічному обстеженні визначались порожнини розпаду, масивна дисемінація, інфільтративні зміни в обох легенях. У 73 % хворих туберкульозний процес виходив за межі однієї або двох долей легень, з наявністю однієї або кількох порожнин розпаду. Провівши розподіл за клінічними формами захворювання, встановлено, що найбільшу групу становили хворі з дисемінованим туберкульозом легень – 78 (68 %), а інфільтративний туберкульоз легень був діагностований у 42 (32 %) пацієнтів.

2.2. Методи дослідження

У всіх хворих на ТБ зі збереженою чутливістю до ПТП та наявністю резистентності до ПТП на момент поступлення в стаціонар та після закінчення інтенсивної фази лікування поряд з опитуванням, фізичним обстеженням, застосуванням загальноприйнятих клінічних, лабораторних, біохімічних, мікробіологічних, інструментальних досліджень було використано комплексне вивчення функціональної активності гіпофізу, тиреоїдної функції ЩЗ, вмісту кортизолу імуноферментним методом. Оскільки, вміст вільних тиреоїдних гормонів (ВТГ) не залежить від концентрації транспортних білків плазми крові, це дозволяє розцінювати ці гормони як найбільш адекватні маркери функціональної тиреоїдної активності ЩЗ.

Функція ЩЗ та рівень К у пацієнтів були оцінені шляхом визначення у плазмі крові рівня ТТГ, вільних фракцій тиреоїдних гормонів: $вТ_3$, $вТ_4$, а також визначення рівня К за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі імуноферментних реакцій "Sunrise" (Tescan, Австрія), із застосуванням автоматичного промивача ELx50 (США), термошейкера "Biosan" (Австрія). Також визначався індекс периферійної конверсії вільних тиреоїдних гормонів ($вТ_3/вТ_4$). Рівень ТТГ, як маркера функціональної активності гіпофіза в плазмі крові, визначали з використанням набору реагентів «ТТГ-ІФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія) з показниками нормальних величин від 0,3 до 4,0 мМО/л і межею

чутливості - 0,12 мМО/л. Для дослідження вмісту вільних тиреоїдних гормонів (ВТГ) використовували набори реагентів «Т3 вільний-ІФА-БЕСТ» та «Т4 вільний-ІФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія). Нормальні показники для вТ4 становили - 12-18 пмоль/л, для вТ3 - 2,5-5,8 пмоль/л. Чутливість методу становила 1,2 пмоль/л для вТ4 і 0,2 пмоль/л – для вТ3. Для дослідження рівня кортизолу використовували набір реагентів «Кортизол-ІФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія), з показниками нормальних величин від 140-600 нмоль/л і межею чутливості – 40 нмоль/л. Визначення проводилися згідно з інструкціями за стандартними методиками.

Рівні ІЛ у пацієнтів були оцінені, шляхом визначення рівня ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18 у плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі імуноферментних реакцій "Sunrise" (Тесап, Австрія), автоматичний промивач ELx50 (США), термошейкер "Biosan" (Австрія). Рівні ІЛ 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 місту 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. Нормальні показники для ІЛ-18 становили – 104-640 пг/мл. Визначення проводилися згідно з інструкціями за стандартними методиками.

Ендогенна інтоксикація (ЕІ) - це поліетіологічний та поліпатогенний синдром, який характеризується накопиченням в тканинах та біологічних рідинах ендогенних токсичних речовин (надлишку продуктів нормального чи порушеного обміну речовин чи клітинної регенерації). Ступінь ЕІ оцінювали згідно розрахунку лейкоцитарних індексів інтоксикації за формулами: лейкоцитарний індекс інтоксикації модифікований за В.К. Островським (ЛШм) вираховували за формулою. Норма ЛШм = 1,0-1,6.

$$\text{ЛШм} = \frac{\text{С} + \text{П} + \text{Ю} + \text{Мц} + \text{Пл.кл.}}{\text{Лф} + \text{М} + \text{Е} + \text{Б}}$$

Індекс Кребса (ІК) – співвідношення всієї суми відсоткового вмісту нейтрофілів до такої ж кількості лімфоцитів. Норма - 1,8.

$$ІК = \frac{С + П}{Лф}$$

Індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ). Норма – 1,96.

$$ІЗЛ = \frac{Е + Б + Н \times (С + П + Ю + Мц)}{М + Лф}$$

Індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (ЛШОЕ). Норма – 1,87.

$$Л/ШОЕ = \frac{Л \times ШОЕ}{100}$$

Ядерний індекс ендотоксикозу (ЯІЕ). Норма – 0,05 – 0,08.

$$ЯІЕ = \frac{М + Ю + П}{С}$$

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

Проводили імуноцитохімічне визначення антигенів Bcl-2, Вах та PCNA (ядерний антиген клітинної проліферації) у бронхіальній тканині хворих на чутливий та резистентний вперше діагностований туберкульоз легень за допомогою первинних моноклональних АТ до цих протеїнів та стрептавідин-біотинової системи візуалізації LSAB2 (DakoCytomation, Denmark), виконували імуноцитохімічну методику на визначення міжнуклеосомальних розривів ДНК – TUNEL із застосуванням тест-системи TACS XL™ (R&D Systems Incorporation, USA). 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'єтив мікроскопа x100 – масляна імерсія) та його аналізу за допомогою програми «ВидеоТест-размер 5.0» (Росія). Аналіз здійснювали на підставі зондових замірів (площа круглого зонда - 4 мкм²) інтенсивності забарвлення з обчисленням показника «середня оптична щільність» (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 проміле.

Для прижиттєвого електронно-мікроскопічного морфологічного дослідження епітеліоцитів бронхів під час браш-біопсії [218] 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 обробленого 70% медичним спиртом.

Таблиця 1

**Перелік основних методів дослідження пацієнтів хворих на вперше
діагностований туберкульоз легень з різною чутливістю**

№	Методи дослідження
1.	Клінічні.
2.	Клінічно-лабораторні дані: розгорнутий аналіз крові, загальний аналіз сечі, функціональні проби печінки.
3.	Бактеріоскопічне дослідження мазка мокротиння за методом накопичення (при фарбуванні за Цілем-Нільсоном) триразово при вступі, потім кожен місяць дворазово
4.	Культуральне дослідження з метою виділення штамів мікобактерій, проводився засів на щільне середовище Левенштейна-Єнсена
5.	Променеві методи діагностики: рентгенографія легень в прямій (за показаннями в боковій) проекції, лінійна томографія легень, прицільна рентгенографія або рентгеноскопія грудної клітки.
6.	Імуноферментні: рівень кортизолу, ТТГ, вТ ₃ , вТ ₄ ; вміст ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18.
7.	Морфологічні, цитологічні, імуноцитохімічні (маркери апоптозу ((Bcl-2, Bax); PCNA, TUNEL).
9.	Інструментальні: ФЗД, ЕКГ, бронхоскопія, рентгенографія ОГК.
10.	Статистичні.
11.	Соціально-гігієнічні: поширеність, захворюваність, летальність від ТБЛ, ендокринопатій, тиреопатій.
12.	Соціологічні: анкетування (опитування).

2.3. Методи статистичного аналізу

Статистична обробка даних проведена за допомогою статистичної програми "STATISTICA 13" (StatSoft Inc., USA). Для даних, що відповідають нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), величини стандартного відхилення (s) і стандартної похибки (m), максимальне і мінімальне значення. Імовірність можливої помилки кожного показника розраховували за статистичним параметричним критерієм Стюдента (при нормальному розподіленні вибірки) та непараметричним критерієм Манна-Уїтні (при розподіленні вибірки, яке відмінне від нормального). За достовірну приймали різницю при $p < 0,05$.

Для характеристики ступеню взаємозв'язку між перемінними величинами застосовували коефіцієнт кореляції Спірмена (при розподілі вибірки, яка відмінна від нормального).

2.4. Забезпечення вимог біоетики

Протокол обстеження хворих був затверджений на засіданні кафедри фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету. Дослідження проведене з урахуванням основних положень GCP ICH та Хельсинської декларації щодо біомедичних досліджень (1974 р.), у яких людина виступає їх об'єктом та наступних її переглядів (Сеул, 2008 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.) і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України (2002 р.) та позитивним висновком комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2, від 20 жовтня 2011 р.).

Дотримано концепції інформованої згоди пацієнта, оцінки ризику шкоди та користі, принцип конфіденційності та поваги до особистості пацієнта.

Робота виконана на кафедрі фтизіатрії та пульмонології (зав. – професор, д.мед.н. Тодоріко Л.Д.) Буковинського державного медичного університету (ректор – професор, д.мед.н. Бойчук Т.М.). Дослідження проводили на базах: КМУ «Чернівецький обласний клінічний протитуберкульозний диспансер» (головний лікар – Гавриш І.І.) із застосуванням потужностей бактеріологічної лабораторії III рівня (завідувач лабораторії – Сокол Т.П.); та ДКМУ «Міський протитуберкульозний диспансер», м. Чернівці (головний лікар – Мороз А.М.), Чернівецького обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом (в.о.головного лікаря – Мудряк А.Ф.) із використанням діагностичної лабораторії (завідувач лабораторії – Мудряк А.Ф.); науково-дослідної лабораторії ВДНЗ Укаїни «Буковинський державний медичний університет».

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, СТАН ТИРЕОТРОПНОЇ ФУНКЦІЇ ГІПОФІЗА, ВМІСТ КОРТИЗОЛУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ЧУТЛИВИЙ ТА РЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНОЇ ФОРМИ, ВІКУ ТА СТАТІ ХВОРИХ

3.1. Функціональна активність щитоподібної залози, тиреотропна функція гіпофізу та рівень кортизолу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від клінічної форми

Порушення тиреоїдного гомеостазу описано у багатьох дослідженнях, щодо лікування хворих на ТБ [157]. Враховуючи, можливість модулюючого впливу ТГ на формування імунітету та розвиток запального процесу, можна вважати, що стан ЩЗ впливає на клінічний стан пацієнта та ефективність лікування.

Мета фрагменту нашого дослідження полягає у визначенні ендокринних зсувів у гіпофізарно-тиреоїдній системі та рівня кортизолу у хворих на вперше діагностований деструктивний ТБ при різних клінічних формах.

У дослідження було включено 60 пацієнтів з вперше діагностованим чутливим туберкульозом легень, до підгрупи 1 (підгр. 1) увійшов 21 пацієнт з інфільтративним туберкульозом легень, до підгрупи 2 (підгр. 2) увійшло 39 пацієнтів з дисемінованим туберкульозом легень, які перебували на стаціонарному лікуванні в відділеннях обласного протитуберкульозного диспансеру м. Чернівці. За даними анамнезу пацієнти не мали захворювань ЩЗ в минулому. Вік хворих коливався від 21 до 64 років, а середній вік склав $35,4 \pm 2,1$ % року. Особи чоловічої статі складали 75,2 %, жіночої статі - 24,8 %. Контрольну групу склали 20 ПЗО, у віці від 24 до 58 років, які на момент

обстеження не мали ознак маніфестації загострення соматичної патології. Середній вік склав $39,7 \pm 11,86$ років.

Функція ЩЗ у пацієнтів була оцінена, шляхом визначення рівня ТТГ у плазмі крові вільних фракцій тиреоїдних гормонів $вТ_3$, $вТ_4$, за допомогою імуноферментного аналізу за стандартними методиками, а також визначення індексу периферійної конверсії фракцій вільних тиреоїдних гормонів ($вТ_3/вТ_4$). Рівень кортизолу визначали у плазмі крові за стандартними методиками.

Аналіз даних наведений у табл.3.1.1 показав, що рівень ТТГ був нижчим за такий показник у ПЗО у підгр.1 на 5,8 рази ($p < 0,05$), у підгр.2 цей показник також був нижчим у 6,6 рази за такий у нормі ($p < 0,05$). Вірогідної різниці між показниками рівня ТТГ у підгрупах не встановлено ($p_1 > 0,05$), (рис.3.1.1.).

Таблиця 3.1.1

**Показники активності щитоподібної залози, тиреотропної функції
гіпофізу, рівня кортизолу у хворих на вперше діагностований
туберкульоз легень залежно від клінічної форми, ($M \pm m$)**

Показники	ПЗО (n=20)	Підгрупа 1 (n=21)	Підгрупа 2 (n=39)
ТТГ, (межі коливань 0,3-4,0 мМО/л)	$2,8 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,2$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$0,4 \pm 0,2$ $p < 0,05$
$вТ_4$, (межі коливань 12-18 пмоль/л)	$21,2 \pm 0,6$	$8,4 \pm 1,3$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$9,4 \pm 1,6$ $p < 0,05$
$вТ_3$, (межі коливань 2,5-5,8 пмоль/л)	$4,5 \pm 0,2$	$5,6 \pm 0,8$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$5,3 \pm 1,1$ $p < 0,05$
$вТ_3/ вТ_4$	$0,2 \pm 0,1$	$0,6 \pm 1,1$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$0,5 \pm 1,3$ $p < 0,05$
К, (140-600 нмоль/л)	$561,7 \pm 19,5$	$653,3 \pm 215,3$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$682,1 \pm 168,6$ $p < 0,05$

Примітки:

- 1) p-ступінь достовірності різниці показників відносно ПЗО ($p < 0,05$);
- 2) p_1 -ступінь достовірності показників між підгрупами 1 і 2 ($p < 0,05$).

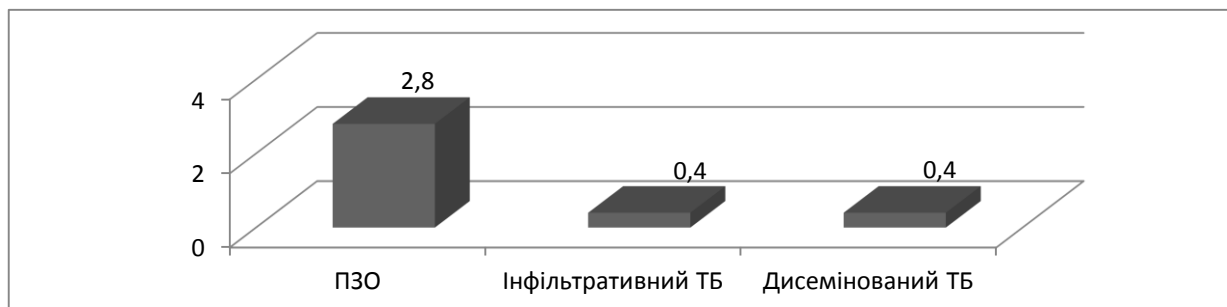


Рис. 3.1.1. Рівень ТТГ у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від клінічної форми.

Рівень $вТ_3$ в підгр.1 був вищим за такий у ПЗО в 1,2 рази ($p < 0,05$). У підгр.2 цей показник був також вищим за показник ПЗО у 1,2 рази ($p < 0,05$). Це можна пояснити прискоренням периферійної конверсії тироксину, про що свідчить низький рівень $вТ_4$ в обох підгрупах. Рівні $вТ_3$ у підгр.1 та підгр.2 між собою вірогідно не відрізнялися ($p_1 > 0,05$).

Здатність до трансформації в біологічно більш активний $вТ_3$ залежить від рівня ВТГ у плазмі крові. Периферійна конверсія ВТГ зростає одночасно зі збільшенням вмісту $вТ_3$ та зниженням рівня $вТ_4$. Так, значення $вТ_3/вТ_4$ було високим в обох підгрупах. Відносно ПЗО у підгр.1 – цей показник зростав у 3,1 рази ($p < 0,05$), у підгр.2 – у 2,6 рази ($p > 0,05$). Значення $вТ_3/вТ_4$ було вищим у підгр.1 ніж у підгр.2 на 17,6 % рази ($p_1 > 0,05$), (див.рис.3.1.2.).

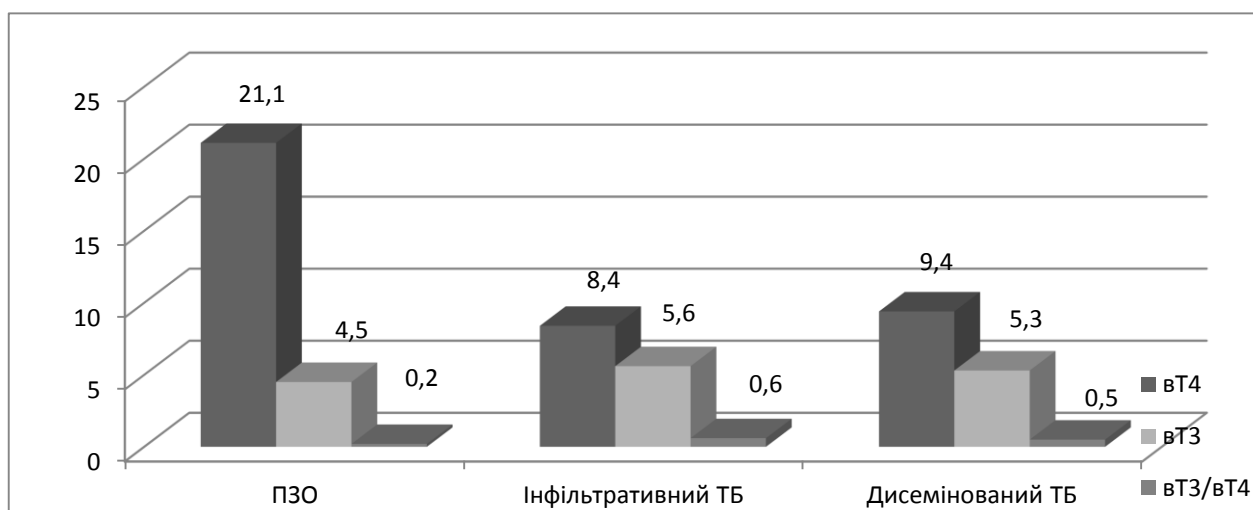


Рис.3.1.2. Показники рівня $вТ_4$, $вТ_3$ та показника периферійної конверсії $вТ_3/вТ_4$ у хворих на ВДТБ залежно від клінічної форми.

Рівень К був вищим за показник ПЗО в пацієнтів підгр.1 – у 1,1 рази ($p<0,05$), у підгр.2 – у 1,2 рази ($p<0,05$). Однак, цей показник вірогідно не відрізнявся між собою у підгр.1 та підгр.2. Отримані результати вказують на активацію адаптаційних систем організму на стресовий чинник, а саме, на туберкульозну інтоксикацію.

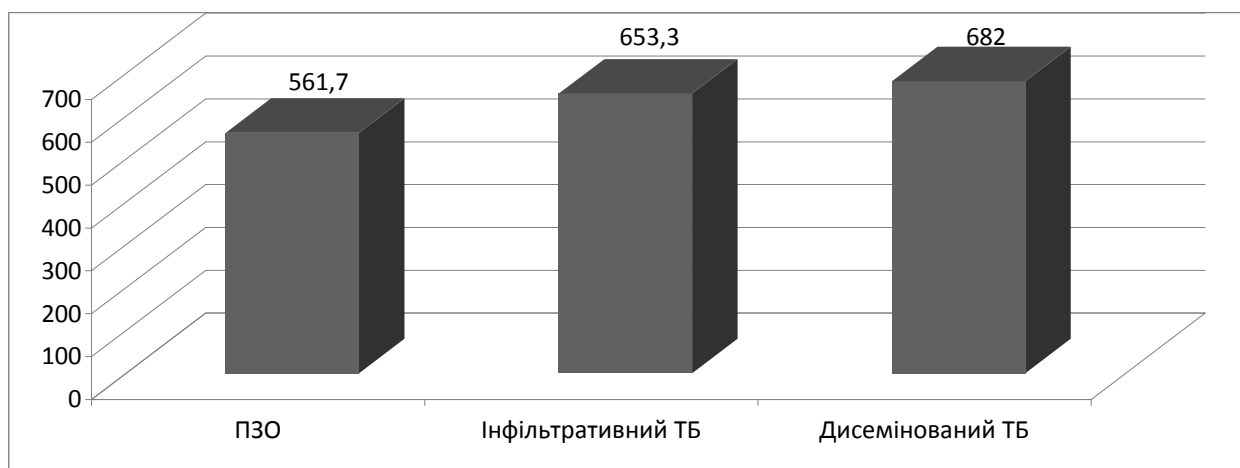


Рис. 3.1.3. Показники рівня кортизолу у хворих на ВДТБ залежно від клінічної форми.

Отже, аналіз показників тиреотропної функції гіпофізу, рівнів ВТГ та К у хворих на ТБ показав: зниження рівня ТТГ, $вТ_4$ та підвищення рівня $вТ_3$ і показника периферійної конверсії та вмісту К, як при інфільтративному, так і при дисемінованому ТБ. Вірогідна різниця між різними клінічними формами ТБ легень спостерігалася тільки за показником периферійної конверсії ВТГ у бік більш інтенсивної трансформації з утворенням $вТ_3$ у пацієнтів з інфільтративною формою ТБ.

Це дослідження відображає важливу роль гормонів ЩЗ при туберкульозному процесі, що збігається з результатами численних досліджень та обґрунтовує необхідність своєчасного скринінгу тиреоїдного гомеостазу у хворих на ВДТБ. Відомо, що в патогенезі формування ТБ стрес-реалізуючі системи активовані, що пов'язано з токсичною та інтоксикаційною дією МБТ. Це підтверджується отриманими в результаті даного дослідження високими показниками рівня К у пацієнтів підгр. 1 та підгр. 2.

Таким чином, тиреоїдна та глюкокортикоїдна система пов'язані з наявністю туберкульозного процесу, що однак у перше діагностованих хворих не залежить від клінічної форми.

3.2. Характеристика ендокринних зсувів у гіпофізарно-тиреоїдній системі та рівень кортизолу у хворих на чутливий та резистентний туберкульоз легень

Порушення гормонального гомеостазу ЩЗ зустрічається при багатьох нетиреоїдних захворюваннях, у тому числі, і при захворюваннях органів дихання. Як показує аналіз літературних джерел, розвиток синдрому ендогенної інтоксикації, який характеризує інфільтративні процеси в легенях, супроводжується метаболічною імунодепресією та дисгормональними розладами, а також, тиреоїдною та глюкокортикоїдною дисфункцією [126]. Ендокринні механізми адаптації організму до дії несприятливих факторів при захворюванні на ТБ здійснюється гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковою системою, яка забезпечує стійку адаптацію. Тиреоїдна дисфункція при ВДТБ легень виникає внаслідок комплексної дезінтеграційної дії на структурно-метаболічний гомеостаз патологічних процесів пов'язаних з наявними етіологічними причинами інфільтративних змін у легенях. Для туберкульозного інфільтрату характерним є синдром ендогенної інтоксикації, що формує метаболічну імунодепресію – складний багатоступеневий патологічний процес, який має здатність до прогресування і розвивається як реакція відповіді організму на дію МБТ. Все вище сказане свідчить про актуальність питання ранньої, своєчасної діагностики, щодо визначення прогнозу інфільтративних змін в легенях, а особливо, при змінах тиреоїдного гомеостазу.

Мета фрагменту нашого дослідження полягає у визначенні ендокринних зсувів у гіпофізарно-тиреоїдній системі та рівня кортизолу у хворих на ТБ легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до ПТП.

У дослідження було включено 120 пацієнтів з ТБ, до групи 1 (гр. 1) увійшло 60 пацієнтів з ВДТБ зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних хіміопрепаратів, до групи 2 (гр. 2) увійшло 60 пацієнтів з ХРТБ. За даними анамнезу пацієнти не мали захворювань ЩЗ в минулому. Вік хворих коливався від 21 до 64 років, а середній вік становив $35,4 \pm 2,1$ % роки. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ПЗО), у віці від 24 до 58 років, які на момент обстеження не мали ознак маніфестації загострення соматичної патології. Середній вік становив $39,7 \pm 11,8$ років.

Таблиця 3.2.1

Показники функціональної активності щитоподібної залози, тиреотропної функції гіпофіза та вмісту кортизолу у пацієнтів на чутливий та резистентний туберкульоз легень, ($M \pm m$)

Показники	ПЗО (n=20)	Група 1 (n=60)	Група 2 (n=60)
ТТГ, (межі коливань 0,3-4,0 мМО/л)	$2,8 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,2$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,5 \pm 0,4$ $p < 0,05$
вТ ₄ , (межі коливань 12-18 пмоль/л)	$21,1 \pm 0,6$	$9,1 \pm 1,5$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$10,6 \pm 3,9$ $p < 0,05$
вТ ₃ , (межі коливань 2,5-5,8 пмоль/л)	$4,5 \pm 0,2$	$5,4 \pm 1,1$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$4,8 \pm 0,6$ $p > 0,05$
вТ ₃ / вТ ₄	$0,2 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,1$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,5 \pm 0,2$ $p < 0,05$
Кортизол, (межі коливань 140-600 нмоль/л)	$561,7 \pm 19,5$	$672,0 \pm 185,0$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$582,7 \pm 76,8$ $p > 0,05$

Примітки:

- 1) p-ступінь достовірності різниці показників відносно ПЗО ($p < 0,05$);
- 2) p₁-ступінь достовірності показників між групами 1 і 2 ($p < 0,05$).

У результаті проведеного аналізу отриманих даних встановлено, що рівень ТТГ був нижчим за показник ПЗО у гр. 1 у 6,3 рази ($p < 0,05$), у гр. 2 цей показник також був у 4,8 рази нижчим за такий показник у ПЗО ($p < 0,05$).

Порівнюючи показники рівня ТТГ в гр.1 та гр.2, встановлено його зниження в гр.1 відносно гр. 2 на 32,7 % ($p_1 < 0,05$), (див.рис.3.2.1).

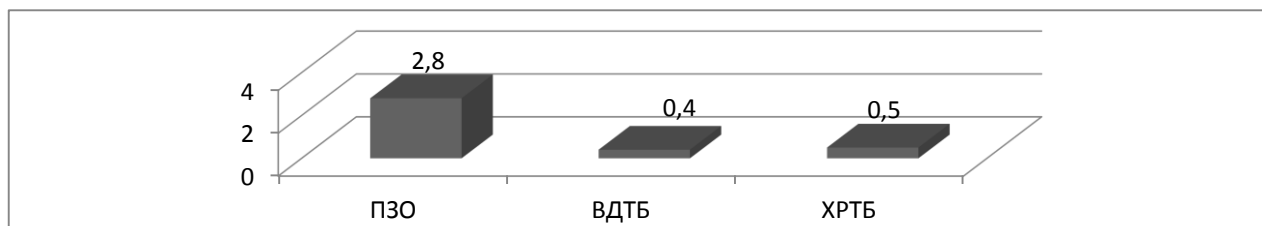


Рис. 3.2.1. Показники рівня ТТГ у хворих на чутливий та резистентний туберкульоз легень.

Аналіз результатів дослідження показав, що рівень $вТ_4$ в обох групах був нижчим за такий у ПЗО: у гр. 1 – у 2,3 рази ($p < 0,05$), у гр. 2 – у 2,0 рази ($p < 0,05$). Рівень $вТ_4$ у гр.1 був нижчим за показник гр.2 на 17,0 %, ($p_1 < 0,05$).

Як видно з рисунка 3.2.2 рівень $вТ_3$ у групі 1 був вищим за такий у ПЗО у 1,1 рази ($p < 0,05$). Однак у гр.2 цей показник вірогідно від показника ПЗО не відрізнявся ($p \geq 0,05$). Тенденцію до зростання рівня $вТ_3$ можна пояснити прискоренням периферійної конверсії $вТ_4$, про що свідчить низький його рівень в обох групах. Рівень $вТ_3$ в гр. 1 від такого показника у гр. 2 вірогідно не відрізнявся ($p \geq 0,05$).

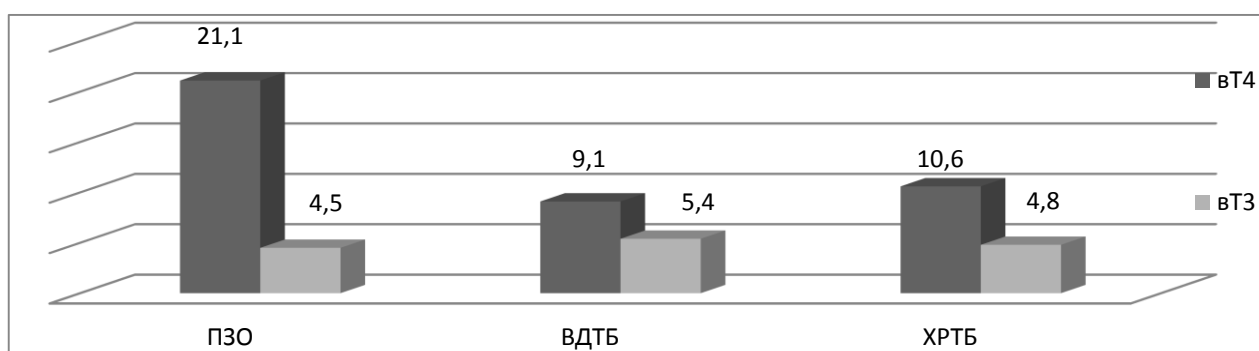


Рис.3.2.2. Показники рівня $вТ_4$, $вТ_3$ у хворих на чутливий та резистентний туберкульоз легень.

Периферійна конверсія ВТГ суттєво зростає в обох групах пацієнтів і супроводжується збільшенням вмісту $вТ_3$ на тлі зниження рівня $вТ_4$. Так, значення $вТ_3/вТ_4$ було вірогідно високим в обох групах. Відносно ПЗО у гр. 1 – у 2,8 рази, ($p < 0,05$), у гр. 2 – у 2,4 рази ($p < 0,05$). Однак, значення показника

периферійної конверсії vT_3/vT_4 було вищим у гр. 1 відносно гр. 2 у 1,1 рази ($p_1 < 0,05$), що свідчить про більшу напруженість метаболічних процесів у хворих на ХРТБ легень (див. рис. 3.2.).

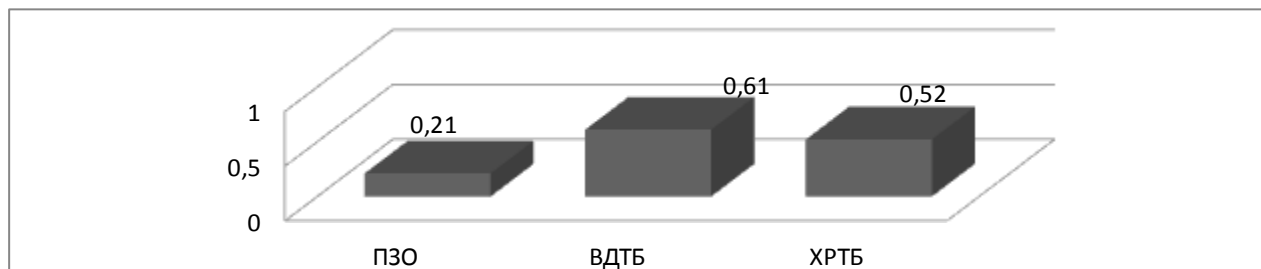


Рис. 3.2.3. Показники співвідношення vT_3/vT_4 у хворих на чутливий та резистентний туберкульоз легень.

Рівень К був вищим за показник ПЗО у гр. 1 – у 1,2 рази ($p < 0,05$), а у гр.2 – показники вірогідно від значень ПЗО не відрізнявся. Значення показника було вищим у гр. 1 ніж у гр. 2 на 15,31 % ($p < 0,05$).

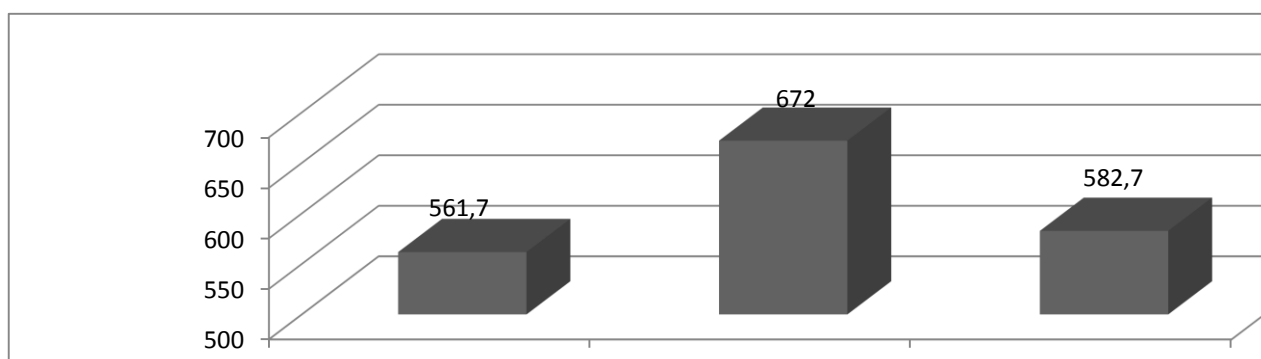


Рис. 3.2.4. Показники рівня кортизолу у хворих на чутливий та резистентний туберкульоз легень.

Результати проведеного дослідження показали, що у хворих обох груп є наявним пригнічення тиреоїдної функції гіпофіза відносно. Щодо показників активності ЩЗ встановлено підвищення рівня vT_3 , на тлі зростання периферійної конверсії йодотиронінів. Рівень К був вищим відносно ПЗО у пацієнтів з чутливим туберкульозом, що можливо, пояснюється впливом стресового інфекційного чинника на організм з хорошою адаптаційною реакцією до нього. Рівень глюкокортикоїдної активації при ХРТБ був нижчим

за такий у хворих з чутливою його формою, що ймовірно свідчить на користь виснаження компенсаторної стресорної реакції.

Отже, у обстежуваній вибірці хворих на ТБ тиреотропна функція гіпофіза за механізмом зворотного зв'язку, реагує не адекватно, про що свідчить низький рівень вТ₄, що говорить про наявність порушення тиреоїдного гомеостазу, особливо виражена при ХРТБ легень. Адекватної глюкокортикоїдної відповіді у хворих на ХРТБ не відбулося.

Таким чином, отримані результати дослідження рівня ТГ у хворих на ТБ пацієнтів, свідчать про наявність низького рівня вТ₄, що супроводжується високою периферійною конверсією ВТГ, і тенденцією до зростання показника вТ₃ в периферійній крові в обох групах та є адекватною реакцією ЩЗ на системну нетиреоїдну патологію, за рахунок специфічного запального процесу. Зниження сироваткового рівня вТ₄ - часта патологія функціональної активності ЩЗ, що проявляється у багатьох пацієнтів з гострими інфекційними захворюваннями [157].

За результатами наших досліджень, як у хворих із збереженою чутливістю, так і при ХРТБ виникає синдром з низьким рівнем вТ₄ на фоні вірогідного підвищення вмісту вТ₃, що супроводжується високою активністю периферійної конверсії. Патогенез даного зниження рівня вТ₄ невідомий. Можливо, причиною даного синдрому є порушення сироваткового зв'язування ТГ, підвищення рівня ЦК та вплив клітинної та системної гіпоксії.

З урахуванням сформованого уявлення про порушення взаємозв'язків всередині ендокринної системи під впливом несприятливих чинників при ТБ легень зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів та наявністю резистентності, актуальним є вивчення взаємозв'язку між ТТГ та вільними тиреоїдними гормонами і рівнем К. Проведений кореляційний аналіз за Спірменом між вмістом ТТГ та показниками тиреоїдного гомеостазу при ТБ легень залежно від варіанту чутливості, продемонстрував наявність найбільшої сили прямого позитивного кореляційного зв'язку між ТТГ-вТ₃ при ХРТБ.

Таблиця 3.2.2

Коефіцієнт кореляції між тиреотропним гормоном та вільними тиреоїдними гормонами та вмістом кортизолу у хворих на чутливий туберкульоз легень

Показники, що вивчалися	за Спірменом
ТТГ-вТ ₃	0,222
ТТГ-вТ ₄	0,430*
вТ ₃ -вТ ₄	0,521*
ТТГ- К	0,174
вТ ₄ - К	0,279*
вТ ₃ - К	-0,046

Примітка: * - кореляційний зв'язок статистично достовірний ($p < 0,05$)

Середньої сили кореляційний зв'язок встановлено між вТ₃-вТ₄ при ВДТБ та ХРТБ, що дає підстави вважати це проявом однієї з компенсаторних реакцій підтримання тиреоїдного гомеостазу в умовах ТБ за рахунок зсуву гормоногенезу в бік утворення вТ₃. Також, середньої сили кореляційний зв'язок встановлено між ТТГ-вТ₄ при ВДТБ, що свідчить про залежність функціонування ЩЗ від гіпоталамо-гіпофізарної регуляції.

Таблиця 3.2.3

Коефіцієнт кореляції між тиреотропним гормоном та вільними тиреоїдними гормонами та вмістом кортизолу у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень

Показники, що вивчалися	за Спірменом
ТТГ-вТ ₃	0,733*
ТТГ-вТ ₄	0,210
вТ ₃ -вТ ₄	0,436*
ТТГ- К	0,288
вТ ₄ - К	0,444
вТ ₃ - К	0,383*

Примітка: * - кореляційний зв'язок статистично достовірний ($p < 0,05$)

Кореляційний аналіз за Спірменом дозволив установити існування прямих взаємозв'язків між показниками тиреоїдного гомеостазу та вмістом кортизолу при ТБ. Як видно з таблиці 3.2.4 кореляційний зв'язок середньої сили встановлено між $\text{вT}_4\text{-К}$ та $\text{вT}_3\text{-К}$ при ХРТБ та слабкої сили зв'язок між $\text{вT}_4\text{-К}$ при ВДТБ.

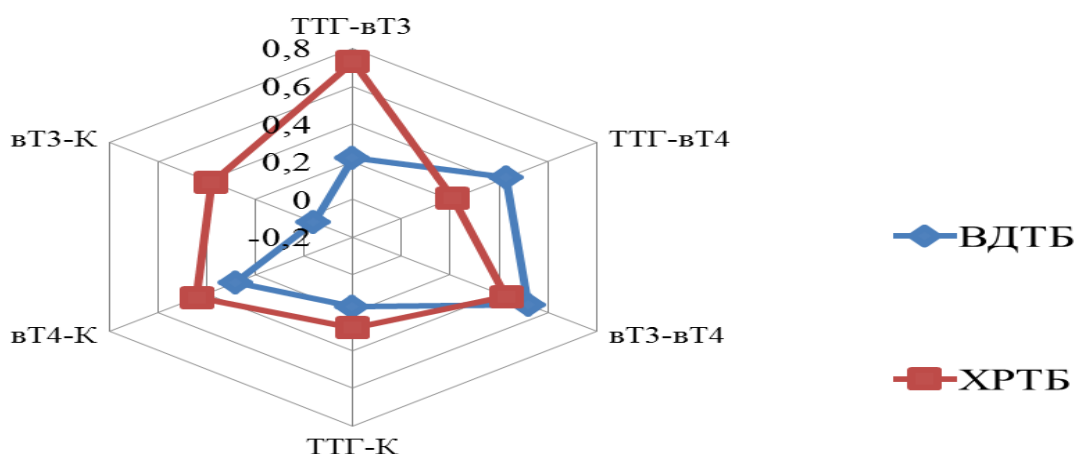


Рис. 3.2.4. Кореляційний зв'язок між тиреотропним гормоном, вільними тиреоїдними гормонами та вмістом кортизолу при вперше діагностованому та хіміорезистентному туберкульозі легень

Підсумовуючи результати даного підрозділу роботи можна зазначити, що внаслідок впливу комплексу чинників зумовлених ТБ, формується загальний синдром взаємного обтяження та дезадаптації за участю окремих ланок ендокринної системи, зокрема тиреоїдної та глюкокортикоїдної активності.

3.3. Характер тиреопатій та глюкокортикоїдної функції у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень молодого, середнього та зрілого віку

Проблема прихованих порушень функції ЩЗ є недостатньо дослідженою. Аналіз дослідження клінічно-функціональних особливостей тиреоїдної та глюкокортикоїдної функції при ТБ у пацієнтів різних вікових

категорій у вітчизняній літературі практично відсутній, тому для широкого кола лікарів ця тема є недостатньо відомою. Такий аналіз дозволить систематизувати дані про функціональну активність ЩЗ та рівень К, зробити висновки про варіанти глюкокортикоїдної та тиреоїдної дисфункції і залежно від віку (в осіб молодого, середнього та зрілого віку) при ТБ легень.

Мета фрагменту нашого дослідження полягала у вивченні гормональної функції ЩЗ та рівня К у хворих на ТБ легень молодого, середнього та зрілого віку залежно від варіанту чутливості до протитуберкульозних препаратів. Усі пацієнти були розподілені залежно від віку та варіанту чутливості до хіміопрепаратів на підгрупи. Підгрупа 1а – хворі на ВДТБ молодого віку ($n=13$), підгрупа 1б – хворі на ВДТБ середнього віку ($n=34$), підгрупа 1в – хворі на ВДТБ зрілого віку ($n=13$). Підгрупа 2а – хворі на ХРТБ молодого віку ($n=8$), підгрупа 2б – хворі на ХРТБ середнього віку ($n=23$), підгрупа 2в – хворі на ХРТБ зрілого віку ($n=9$).

Для вікової градації груп ми використовували рекомендації згідно з другою класифікацією ВООЗ (1998) щодо вікової градації осіб, яка передбачає п'ять вікових груп: 18-29 років – молодий вік, 30-44 – зрілий, 45-59 – середній, 60-74 – літній, 75-89 – старечий, 90 та більше – довгожителі.

Результати аналізу показників дослідження наведені у таблиці 3.3.1. Як видно з наведених у таблиці даних рівень ТТГ у підгрупах молодого, зрілого та середнього віку був зниженим відносно ПЗО, відповідно у 5,9 рази ($p<0,05$) у підгр. 1а, у 6,6 рази ($p<0,05$) у підгр. 1б та у 6,4 рази ($p<0,05$) у підгр. 1в, що свідчить про пригнічення функції гіпофізарно-тиреоїдної системи, що є несприятливим фактором щодо відновлення концентрації вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові. Значення вмісту ТТГ у групах молодого, зрілого та середнього віку між собою достовірно не відрізнялися.

Таблиця 3.3.1

Показники активності тиреоїдної функції та вмісту кортизолу залежно від віку хворих у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю, ($M \pm m$)

Показники	ПЗО (n=20)	Підгрупа 1а (n=13)	ПЗО (n=20)	Підгрупа 1б (n=34)	ПЗО (n=20)	Підгрупа 1в (n=13)
ТТГ, (межі коливань 0,3-4,0 мМО/л)	2,9±0,1	0,5±0,2 p<0,05 p ₁ >0,05	2,9±0,1	0,4±0,2 p<0,05 p ₂ >0,05	2,6±0,1	0,4±0,1 p<0,05
вТ ₄ , (межі коливань 12-18 пмоль/л)	21,7±0,7	8,6±1,0 p<0,001 p ₁ >0,05	21,4±0,5	8,6±0,5 p<0,05 p ₂ <0,05	20,3±0,5	10,6±2,2 p<0,05
вТ ₃ , (межі коливань 2,5-5,8 пмоль/л)	4,9±0,2	5,0±1,1 p>0,05 p ₁ >0,05	4,6±0,1	5,2±0,1 p<0,001 p ₂ <0,05	4,1±0,1	6,2±1,2 p<0,05
вТ ₃ / вТ ₄	0,2±0,1	0,5±1,1 p<0,05 p ₁ >0,05	0,2±0,2	0,6±0,4 p<0,05 p ₂ >0,05	0,2±0,1	0,5±1,7 p<0,05
Кортизол, (межі коливань 140-600 нмоль/л)	598,2±28,5	652,8±233,7 p>0,05 p ₁ >0,05	576,9±12,4	641,7±83,6 p<0,05 p ₂ <0,05	510,5±17,5	764,6±61,4 p<0,05

Примітки:

- 1) р-ступінь достовірності різниці показників відносно ПЗО (p<0,05);
- 2) р₁-ступінь достовірності показників підгр.1а відносно 1б (p<0,05);
- 3) р₂-ступінь достовірності показників підгр.1б відносно підгр.1в (p<0,05).

Установлено, що у пацієнтів молодого, середнього та зрілого віку спостерігається зниження рівня вТ₄, що є наслідком пригнічення функціональної активності ЩЗ. Рівень вТ₄ у підгр. 1а був нижчим за показник ПЗО у 2,5 рази (p<0,05), у підгр. 1б у 2,4 рази (p<0,05), а у підгр. 1в у 1,9 рази (p<0,05). Найвищий рівень вТ₄ встановлено у підгр. 1в, він був вищим за показники в підгрупах 1а та 1б відповідно в 1,2 рази (p<0,05), (див.рис.3.2.2).

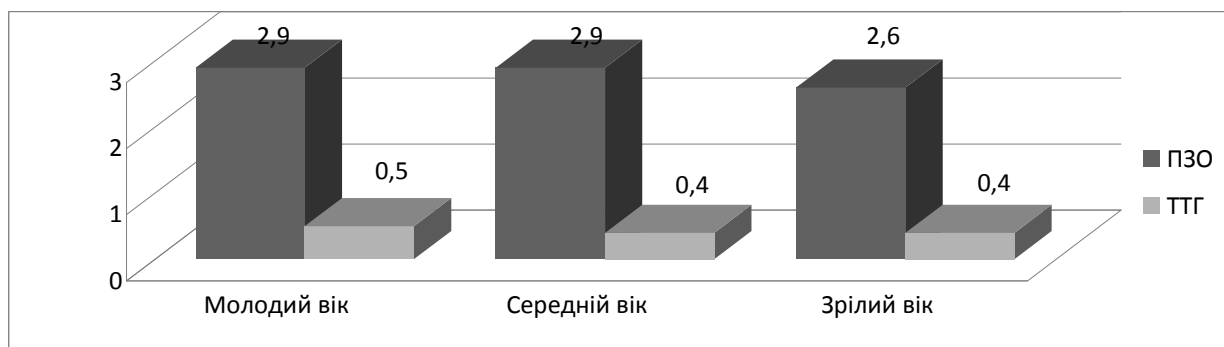


Рис. 3.3.1. Показники рівня ТТГ у хворих на ВДТБ залежно від віку.

При дослідженні рівня vT_3 спостерігалась тенденція до його підвищення у всіх досліджуваних групах відносно ПЗО, що свідчить на користь компенсаторного збільшення гіпофізарно-тиреоїдної активності. Показник рівня vT_3 у підгр. 1а вірогідно від такого у ПЗО не відрізнявся ($p > 0,05$). У підгр. 1б показник був вищим за такий у ПЗО в 1,1 рази ($p < 0,05$), у підгр. 1в у 1,5 рази ($p < 0,05$). Так, найнижчі значення показника рівня vT_3 зафіксовано у підгрупах молодого та середнього віку, зокрема цей показник був меншим за такий у пацієнтів зрілого віку відповідно на 18,8 % ($p < 0,05$) та 15,1 % ($p < 0,05$).

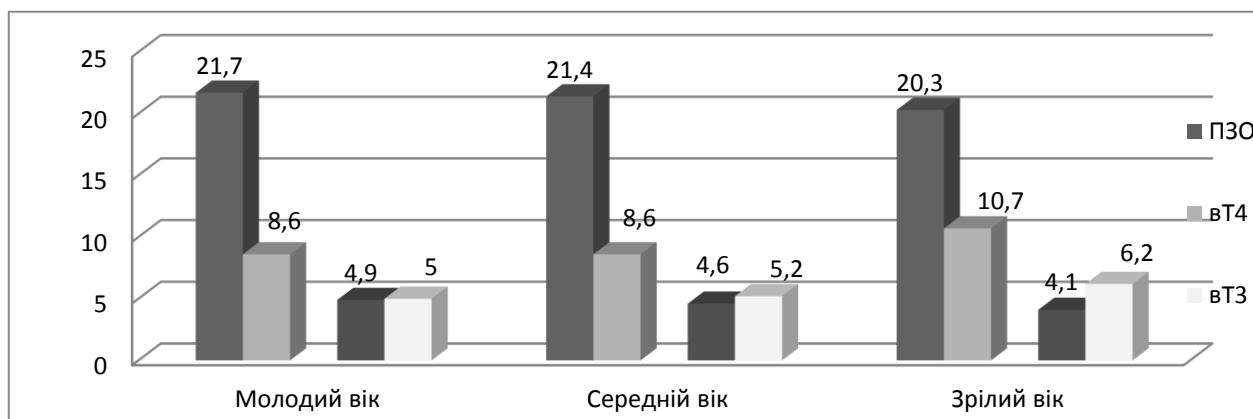


Рис. 3.3.2. Показники рівня vT_4 , vT_3 у хворих на ВДТБ залежно від віку.

Показник периферійної конверсії був підвищеним у всіх групах за такий у ПЗО. У підгр. 1а у 2,5 рази ($p < 0,05$), у підгр. 1б – у 2,8 рази ($p < 0,05$), у підгр. 1в – у 2,8 рази ($p < 0,05$). Вірогідної різниці за цим показником у досліджуваних підгрупах не встановлено, тобто, не встановлено вікової відмінності (див.рис.3.3.3).

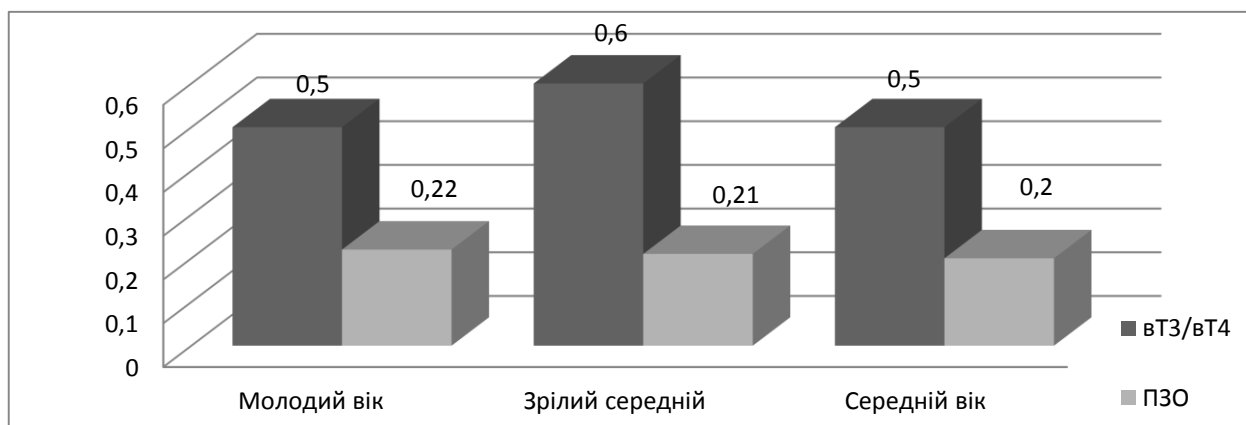


Рис. 3.3.3. Показники співвідношення T_3/T_4 у хворих на ВДТБ залежно від віку.

Підвищений рівень К спостерігався у всіх вікових підгрупах, як наслідок активації стрес-реалізуючих систем, що пов'язано з стресовим впливом захворювання (рис.3.3.3). У підгр. 1а він вірогідно від ПЗО не відрізнявся ($p>0,05$). У підгр. 1б він був вищим за ПЗО у 1,1 рази ($p<0,05$) та у 1,5 рази ($p<0,05$) у підгр. 1в. Показники рівня кортизолу були найнижчими у підгрупах 1а та 1б по відношенню до підгрупи 1в відповідно на 14,6 % ($p<0,05$) та 16,1 % ($p<0,05$).

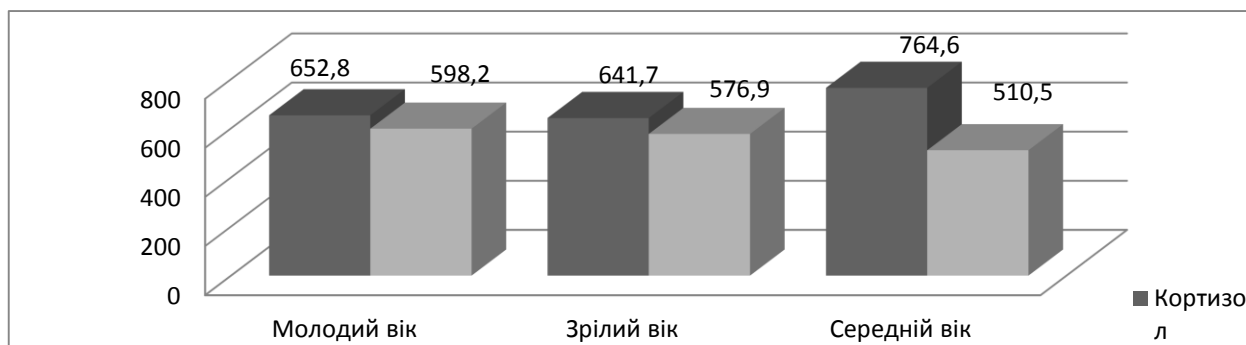


Рис. 3.3.4. Показники рівня кортизолу залежно від віку у хворих на ВДТБ.

Як наведено у таблиці 3.3.5, зниження рівня ТТГ у підгрупах молодого, зрілого та середнього віку хворих на ХРТБ відносно ПЗО, відповідно у підгр.2а у 2,5 рази ($p<0,05$), у підгр. 2б – у 7,5 рази ($p<0,05$), а в підгр. 2в – у 4,8 рази ($p<0,05$) свідчить про пригнічення функції гіпофізарної та тиреоїдної систем. Між показниками рівня ТТГ у підгрупах достовірної різниці не встановлено

($p < 0,05$). Відсутність реакції ТТГ, особливо на тлі зниженого рівня вТ₄ може свідчити про наявність порушення тиреоїдного гомеостазу пов'язаного з туберкульозним процесом у даних пацієнтів, що не залежить від віку хворих.

Таблиця 3.3.2

Показники активності тиреоїдної функції та вмісту кортизолу залежно від віку хворих у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, ($M \pm m$)

Показники	ПЗО (n=20)	Підгрупа 2а (n=13)	ПЗО (n=20)	Підгрупа 2б (n=33)	ПЗО (n=20)	Підгрупа 2в (n=14)
ТТГ, (межі коливань 0,3-4,0 мМО/л)	2,9±0,1	1,1±0,7 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,9±0,1	0,3±0,2 $p < 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,6±0,1	0,5±0,6 $p < 0,05$
вТ ₄ , (межі коливань 12-18 пмоль/л)	21,7±0,7	9,9±4,7 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	21,4±0,5	11,3±4,3 $p < 0,05$ $p_2 < 0,05$	20,3±0,5	9,8±1,5 $p < 0,05$
вТ ₃ , (межі коливань 2,5-5,8 пмоль/л)	4,9±0,2	5,3±0,4 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	4,6±0,1	4,7±0,6 $p > 0,05$ $p_2 > 0,05$	4,1±0,1	4,7±0,3 $p > 0,05$
вТ ₃ / вТ ₄	0,2±0,1	0,5±2,6 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,2±0,3	0,4±2,4 $p < 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,2±0,1	0,4±0,9 $p < 0,05$
Кортизол, (межі коливань 140-600 нмоль/л)	598,2±28,5	635,9±133,0 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	576,9±12,4	568,8±54,4 $p > 0,05$ $p_2 > 0,05$	510,5±17,5	571,0±40,2 $p > 0,05$

Примітки:

- 1) р-ступінь вірогідності різниці показників відносно ПЗО($p < 0,05$) ;
- 2) p_1 -ступінь вірогідності показників підгр.2а відносно 2б ($p < 0,05$);
- 3) p_2 -ступінь вірогідності показників підгр.2б відносно підгр.2в ($p < 0,05$).

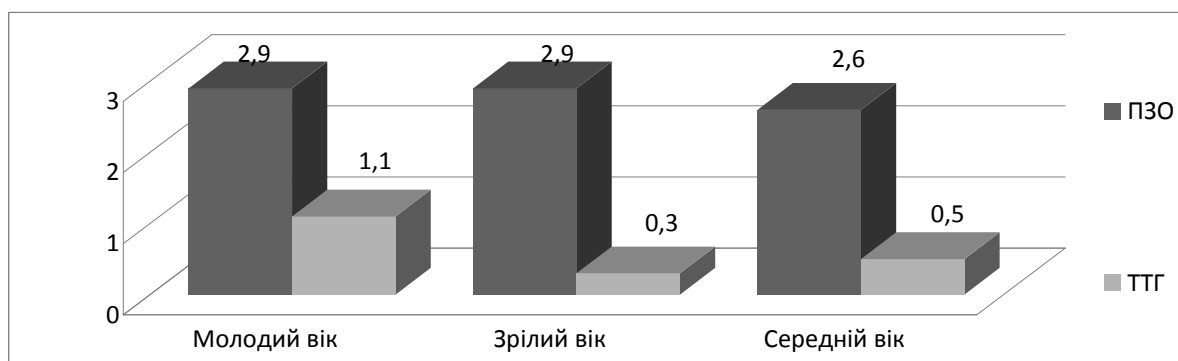


Рис. 3.3.5. Показники рівня тиреотропного гормону у хворих на ХРТБ залежно від віку хворих.

Проаналізувавши отримані дані, встановлено, що у пацієнтів молодого, середнього та зрілого віку спостерігається зниження рівня вT_4 , що виникає як наслідок порушення тиреоїдного гомеостазу у хворих на ТБ. Рівень вT_4 в підгр.2а був нижчим за показник ПЗО у 2,1 рази ($p<0,05$), у підгр.2б у 1,8 рази ($p<0,05$), а в підгр. 2в у 2,1 рази ($p<0,05$). Між показниками рівня вT_4 у підгрупах 2а та 2в вірогідної різниці не встановлено (рис.3.3.6).

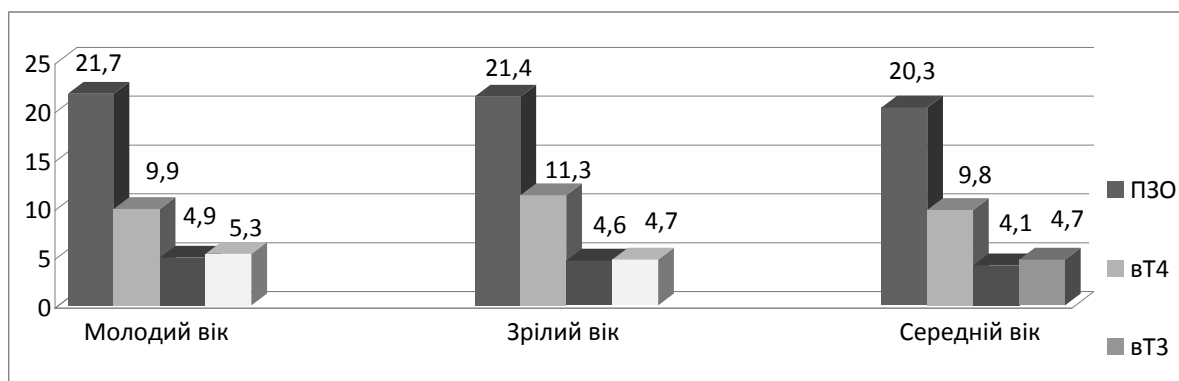


Рис. 3.3.6. Показники рівня вT_4 , вT_4 , співвідношення $\text{вT}_3/\text{вT}_4$ залежно від віку хворих при ХРТБ.

Показник рівня вT_3 був високий відносно ПЗО у підгрупах 2а та 2в, що пояснюється прискореним рівнем периферійної конверсії вT_4 , про що засвідчує співвідношення $\text{вT}_3/\text{вT}_4$. Рівень вT_3 у підгр. 2а перевищував такий у ПЗО у 1,1 рази ($p<0,05$). Відповідно, у підгрупах 2б та 2в показники вірогідно від ПЗО не відрізнялися ($p>0,05$). Найвищий показник рівня вT_3 встановлено в підгр. 2а по відношенню до підгруп 2б та 2в, відповідно: 14,4 % та 13,5 % (в обох випадках $p<0,05$).

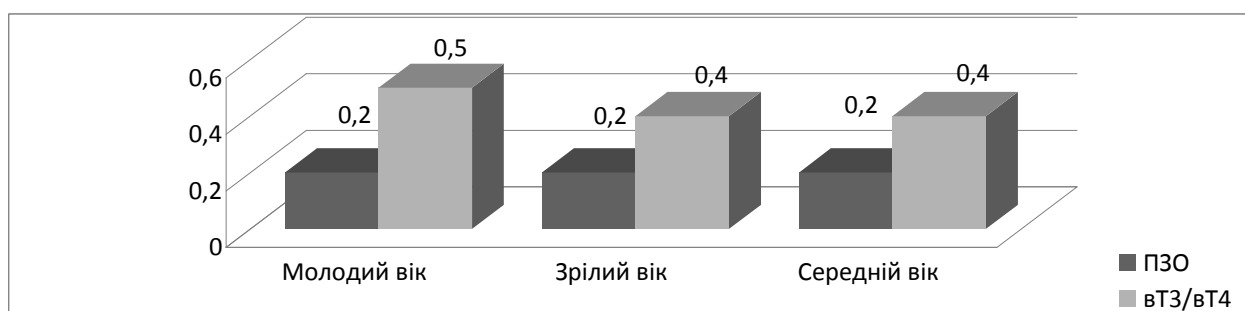


Рис. 3.3.7. Показники співвідношення $\text{вT}_3/\text{вT}_4$ залежно від віку хворих при ХРТБ.

Рівень vT_3/vT_4 був вищим у всіх групах за такий у ПЗО. У підгр. 2а – у 2,39 рази ($p<0,05$), у підгр. 2б у – 1,8 рази ($p<0,05$), у підгр. 2в у 2,3 рази ($p<0,05$). Показники рівня периферійної конверсії достовірно між собою не відрізнялися у всіх підгрупах. Конверсія vT_4 у більш активний vT_3 є важливим механізмом, завдяки якому самі клітини регулюють кількість активного гормону в мікрооточенні. Достатній рівень IT , за принципом зворотного зв'язку, пригнічує секрецію ТТГ, а отже має антипроліферативний ефект і забезпечує відсутність значимих морфологічних змін ЩЗ.

Як видно з рисунка 3.3.8. підвищений рівень К спостерігався у підгрупах 2а та 2в, а в підгр.2б він був зниженим. У підгрупах 2а та 2б вірогідної різниці між показниками відносно ПЗО не встановлено ($p>0,05$). У підгр. 2в він перевищував ПЗО в 1,1 рази ($p<0,05$). З віком, спостерігається тенденція до зниження вмісту К у плазмі крові. Так, в осіб зрілого та середнього віку він був нижчим за такий у осіб молодого віку відповідно на 12 % ($p<0,05$) та 11,3 % ($p<0,05$).

Дослідження рівня секреції К у клінічних підгрупах свідчить про зростання його рівня відносно ПЗО у підгрупах 2а та 2в, що свідчить на користь активації стійких ендокринних механізмів адаптації організму до стану хронічного гіпоксично-метаболічного стресу у даної когорти пацієнтів, яка може бути направлена і на реакції автоагресії в організмі на тлі імунодефіциту, оскільки К має виражену імуносупресивну дію, яка створює умови для локальної імунопротекції у випадку тиреоїдного дисбалансу внаслідок аутоімунного ураження ЩЗ. Особливо в осіб старших вікових груп, вірогідне зростання вмісту кортизолу свідчить про намагання вплинути на загальний синдром тиреоїдної гормональної дезадаптації через механізми зниження секреції ТТГ. Відомо, що ГК є потужними інгібіторами секреції ТТГ гіпофіза, а особливо в умовах хронічного стресу, знижують чутливість тиреотропоцитів гіпофіза до тиреоліберину. Не можна виключити, що порушення периферійної конверсії пов'язане з дією гіперкортизолемії, оскільки, доведений вплив ГК на

перетворення T_4 в T_3 , за рахунок зростання pT_3 , що суттєво знижує функціональну активність ЩЗ.

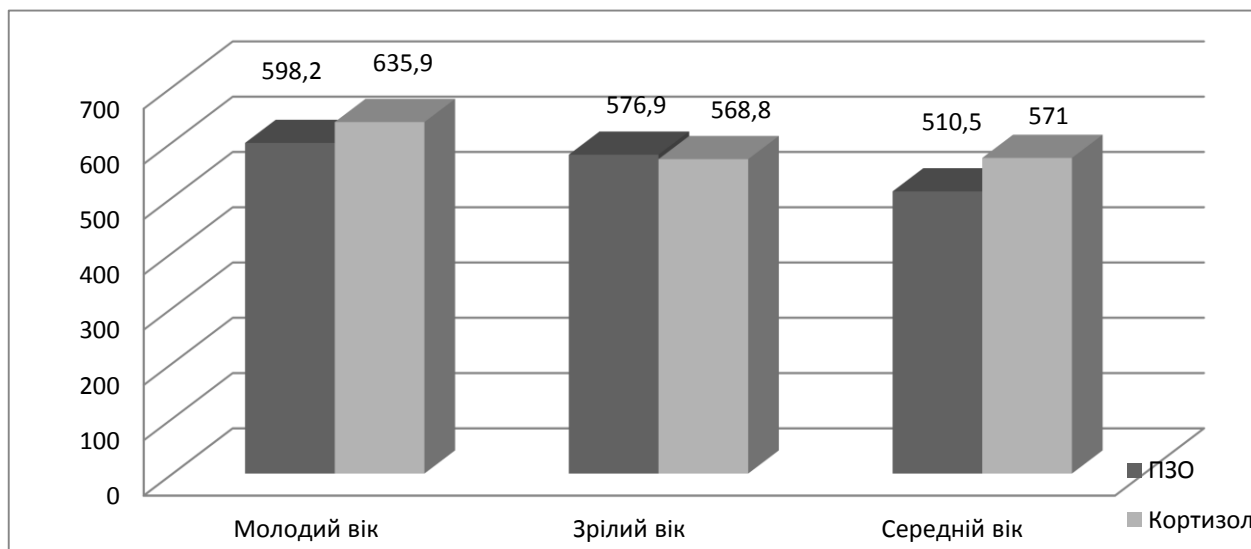


Рис. 3.3.8. Показники рівня кортизолу залежно від віку у хворих на ХРТБ.

Підсумовуючи все вище сказане, встановлено, що причиною розвитку тиреоїдного дисбалансу в пацієнтів, хворих на ТБ, є найменш вивчені периферійні порушення дії гормонів, зміни функціональної активності ЩЗ та зміни аденогіпофізу. Адаптація до стану хронічного гіпоксично-метаболічного стресу при туберкульозі легень на тлі тиреоїдного дисбалансу (підвищений рівень vT_3 та низький рівень vT_4), супроводжується гіперкортизолемією і не залежить від віку пацієнтів.

Враховуючи все вище наведене, необхідно вивчити клінічні особливості перебігу ТБ в умовах порушення регуляторно-метаболічної функції ЩЗ з метою пошуку ефективного алгоритму диференційної діагностики і способу прогнозування розвитку маніфестного гіпотиреозу, як найбільш частої біохімічної ознаки тиреоїдної дисфункції.

3.4. Гендерний аналіз функціональної активності щитоподібної залози, тиреотропної функції гіпофіза та рівня кортизолу у хворих на туберкульоз легень

Недостатня кількість відомостей про характер та клінічне значення тиреоїдної функції при захворюванні на ТБ перешкоджає чіткому підходу до діагностики та раціональної корекції специфічних бронхолегеневих змін, оскільки біологічна роль ендокринної системи полягає в координації різноманітних органів та систем організму гнучким регулюванням рівня гормонів.

Мета фрагменту нашого дослідження полягала у вивченні гормональної функції щитоподібної залози та рівня кортизолу у хворих на ТБ залежно від статі при чутливому та резистентному вперше діагностованому туберкульозі легень. Усі пацієнти були розподілені залежно від статі та варіанту чутливості на підгрупи. Підгрупа 1.1 – хворі на ВДТБ жінки (n=9), підгрупа 1.2 – хворі на ВДТБ чоловіки (n=51), підгрупа 2.1 – хворі на ХРТБ жінки (n=11), підгрупа 2.2 – хворі на ХРТБ чоловіки (n=49). У процесі проведеного дослідження та аналізу показників, що вивчалися, нами було встановлено, що рівень вТ₄ і вТ₃ у крові, їх секреція та метаболізм у нормі в ПЗО практично не мають статевих відмінностей (див.табл.3.4.1).

Проаналізувавши показник рівня ТТГ при ВДТБ, встановлено його зниження відносно ПЗО у жінок у 10,4 рази ($p<0,05$) та у чоловіків у 6,4 рази ($p<0,05$), що свідчить про пригнічення гіпофізарно-тиреоїдної системи, що не сприяє відновленню концентрації вільних тиреоїдних гормонів (рис.3.4.1).

Таблиця 3.4.1

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

Показники	Жінки (n=10)	Чоловіки (n=10)	Підгрупа 1.1 (n=9), жінки	Підгрупа 1.2 (n=51), чоловіки
ТТГ, (межі коливань 0,3-4,0 мМО/л)	3,7±0,1	2,9±0,01	0,3±0,2 p<0,05; p ₁ >0,05	0,4±0,2 p<0,05
вТ ₄ , (межі коливань 12-18 пмоль/л)	19,1± 0,2	20,1±0,1	7,7±0,1 p<0,05; p ₁ <0,05	9,2±1,6 p<0,05
вТ ₃ , (межі коливань 2,5-5,8 пмоль/л)	3,7±0,3	3,9±0,1	5,0±0,1 p<0,05; p ₁ >0,05	5,4±1,1 p<0,05
вТ ₃ / вТ ₄	0,1± 0,2	0,2±0,1	0,6±0,2 p<0,05; p ₁ >0,05	0,5±1,0 p<0,05
Кортизол,(межі коливань 140-600 нмоль/л)	394,2±21,1	421,3±12,0	790,8±52,5 p<0,05; p ₁ <0,05	615,0±192,2 p<0,05

Примітки:

- 1) p-ступінь вірогідності різниці показників відносно ПЗО (p<0,05);
- 2) p₁-ступінь вірогідності показників між підгрупами 1.1 та 1.2 (p<0,05).

При ВДТБ, як у пацієнтів чоловічої, так і жіночої статі, відмічено наявність тиреоїдної дисфункції із зниженням інтенсивності утворення вТ₄. Так, рівень вТ₄ у підгрупі 1.1 був нижчим за показник ПЗО у жінок у 2,4 рази (p<0,05), у підгрупі 1.2 показник був нижчим від ПЗО чоловіків у 2,1 рази (p<0,05). Рівень вТ₄ в підгрупі 1.1 був нижчим за показник у підгрупі 1.2 у 1,1 раза (p₁<0,05).

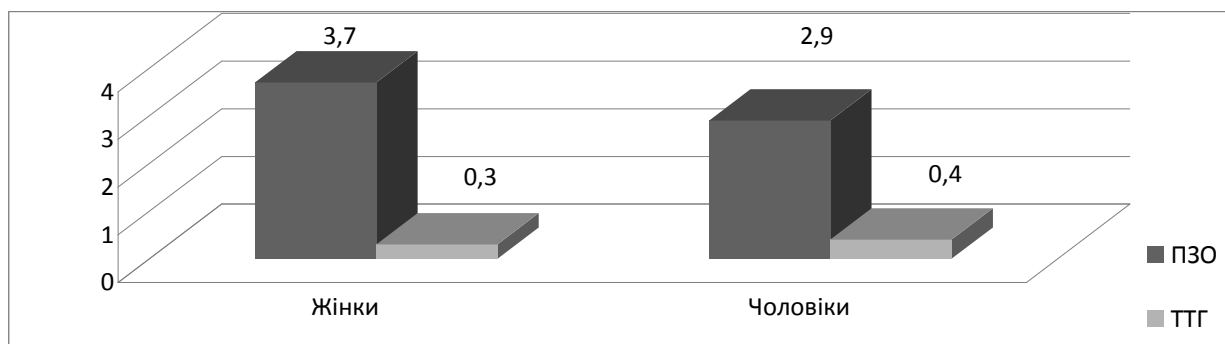


Рис. 3.4.1. Показники рівня ТТГ у хворих на ВДТБ залежно від статі.

Показник рівня $вТ_3$ у підгрупах був вищим за такий у ПЗО. Так, у жінок відносно ПЗО цей показник був вищим у 1,3 рази ($p < 0,05$), а у чоловіків - вищим у 1,3 рази ($p < 0,05$). Вірогідної різниці між підгрупами не встановлено ($p_1 > 0,05$). Зростання активної форми ВТГ, і зокрема, $вТ_3$ при ВДТБ можна пояснити прискоренням периферійного метаболізму $вТ_4$, оскільки синдром гіпертрийодтироніемії корелює зі зниженням вмісту $вТ_4$ (рис.3.4.2).

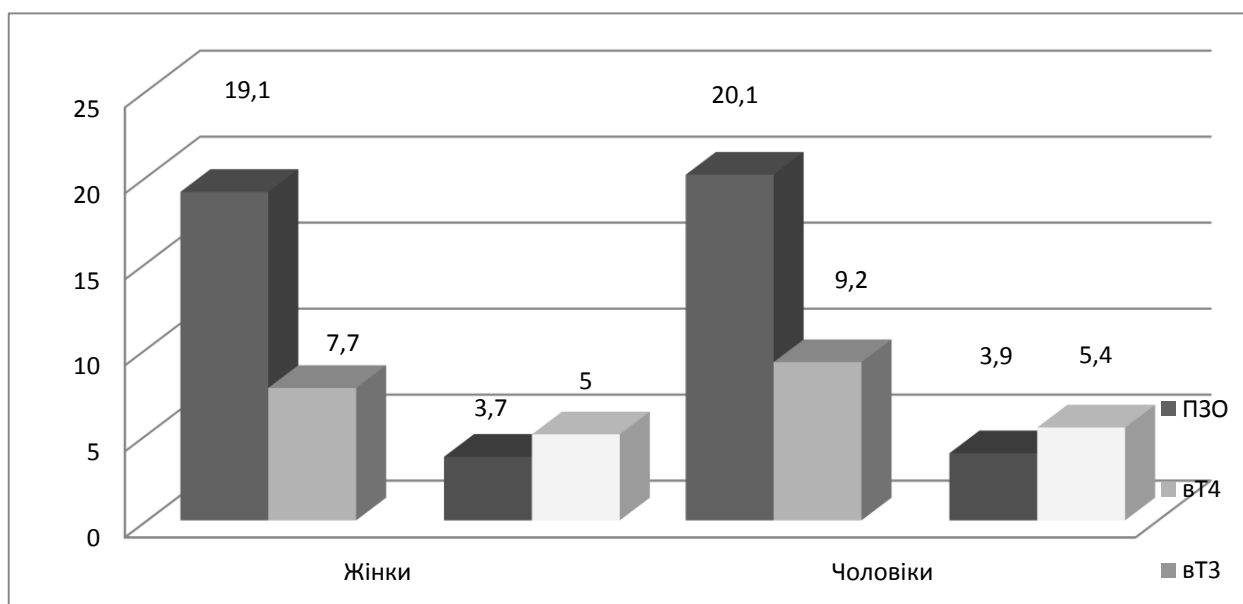


Рис. 3.4.2. Показники рівня $вТ_4$, $вТ_3$ у хворих на ВДТБ залежно від статі.

Показник периферійної конверсії був вищим у обох підгрупах за показник ПЗО, відповідно - у жінок у 3,3 рази ($p < 0,05$), у чоловіків у 2,9 рази ($p < 0,05$). Рівень периферійної конверсії був незначно вищим у підгрупі 1.1 ніж в підгрупі 1.2, але вірогідної різниці не встановлено ($p_1 > 0,05$) (рис. 3.4.3.).

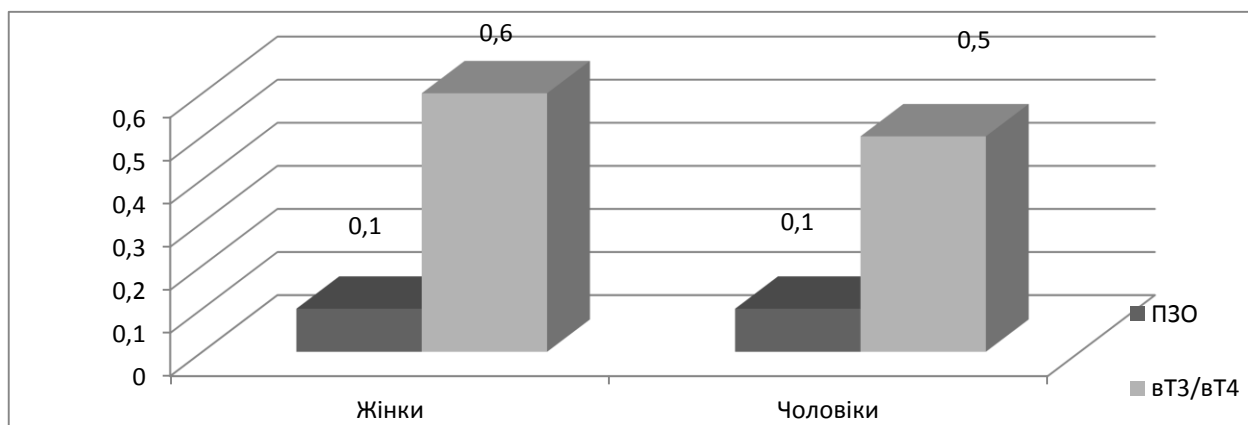


Рис. 3.4.3. Показники рівня співвідношення BT_3/BT_4 у хворих на ВДТБ залежно від статі.

Рівень кортизолу у підгрупі 1.1 був вищим за показник ПЗО у жінок в 2,0 рази ($p < 0,05$), у підгрупі 1.2 цей показник був вищим за показник ПЗО у чоловіків у 1,4 рази ($p < 0,05$). Рівень кортизолу у підгрупі 1.1 був вищим за такий у підгрупі 1.2 на 128,6 %, ($p_1 < 0,05$). Підвищення рівня К у групах свідчить про гіперактивацію адаптаційних систем організму у відповідь на активну туберкульозну запальну реакцію (рис.3.4.4).

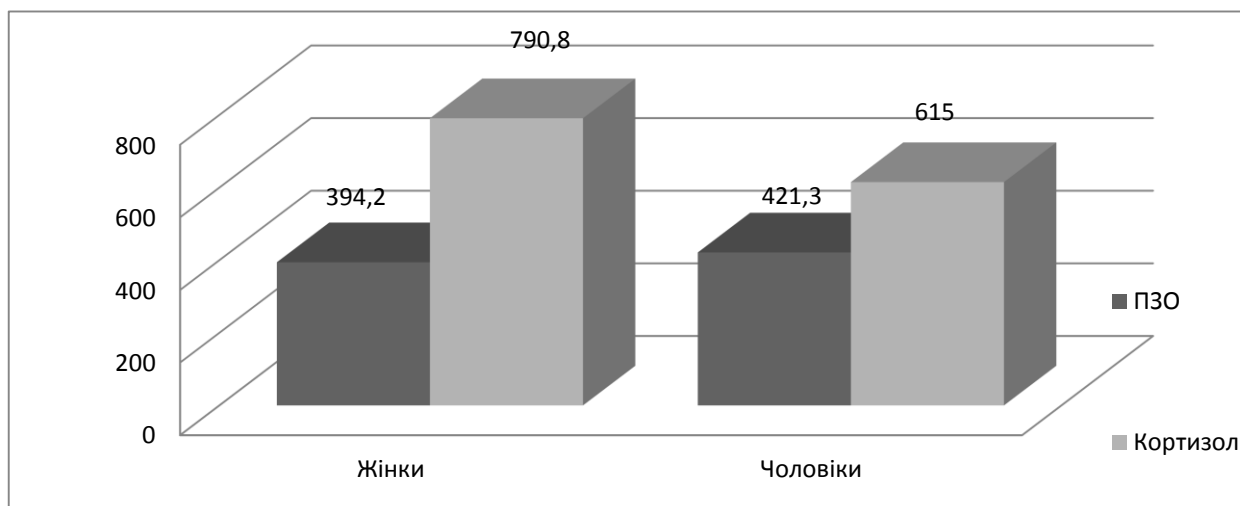


Рис. 3.4.4. Показники рівня кортизолу у хворих на ВДТБ залежно від статі.

Проведений порівняльний аналіз отриманих показників тиреорідної активності як відносно норми, так і між собою у хворих на хіміорезистентний туберкульоз залежно від статі наведений у табл. 3.4.2.

Таблиця 3.4.2

Показники функціональної активності щитоподібної залози, тиреотропної функції гіпофіза та вмісту кортизолу у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом залежно від статі, (M±m)

Показники	Жінки (n=10)	Чоловіки (n=10)	Підгрупа 2.1 (n=11), жінки	Підгрупа 2.2 (n=49), чоловіки
ТТГ, (межі коливань 0,3-4,0 мМО/л)	3,7±0,1	2,9±0,2	0,7± 0,6 p<0,05; p ₁ >0,05	0,5±0,3 p<0,05
вТ ₄ , (межі коливань 12-18 пмоль/л)	19,1± 0,2	20,1±0,1	11,6±3,4 p<0,05; p ₁ <0,05	10,1±3,8 p<0,05
вТ ₃ , (межі коливань 2,5-5,8 пмоль/л)	3,7±0,3	3,9±0,1	4,8±0,6 p<0,05; p ₁ >0,05	4,7±0,6 p<0,05
вТ ₃ / вТ ₄	0,1±0,2	0,1±0,1	0,4±0,1 p<0,05; p ₁ >0,05	0,4±0,1 p<0,05
Кортизол, (межі коливань 140-600 нмоль/л)	394,2± 21,1	421,3±12,0	648,3±111,3 p<0,05; p ₁ <0,01	563,7±52,0 p<0,05

Примітки:

- 1) р-ступінь достовірності різниці показників відносно ПЗО (p<0,05);
- 2) р₁-ступінь достовірності показників між підгрупами 2.1 і 2.2 (p<0,05).

Установлено в процесі аналізу показників рівня ТТГ при ХРТБ зниження його рівня відносно ПЗО у жінок у 5,0 разів (p<0,05), а у чоловіків - у 5,8 рази (p<0,05), що свідчить про зниження функціональної активності гіпофіза та ЩЗ. Установлено підвищення рівня ТТГ у підгрупі 2.1 відносно підгрупи 2.2 на 47,1 %, (p₁>0,05).

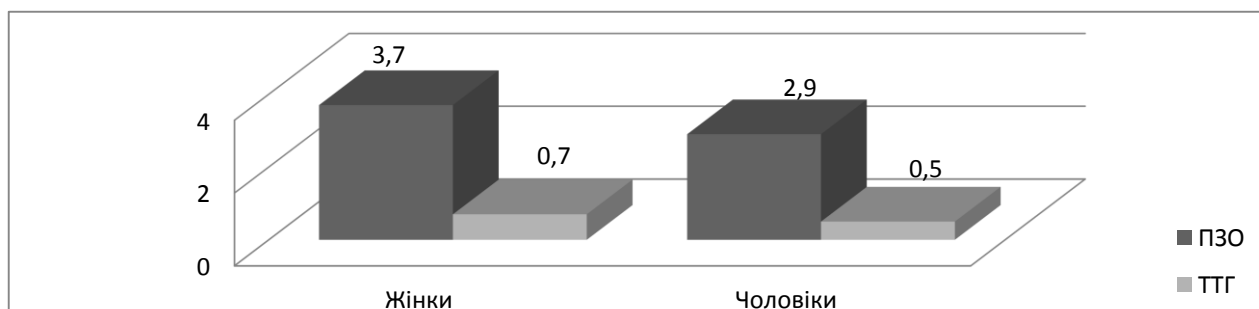


Рис. 3.4.5. Показники рівня ТТГ у хворих на ХРТБ залежно від статі.

Проаналізувавши показник $вТ_4$, виявлено зниження його рівня в обох підгрупах відносно ПЗО. Так, рівень $вТ_4$ у жінок знижувався відносно ПЗО у 1,6 рази ($p<0,05$), а у чоловіків у 1,9 рази ($p<0,05$). Показник $вТ_4$ у підгрупі 2.1 вірогідно за аналогічного у підгрупі 2.2 не відрізнявся ($p_1>0,05$).

Рівень $вТ_3$, як у підгр. 2.1, так і в підгр. 2.2 був вищим за показник ПЗО, що свідчить про зростання периферійної конверсії у цих підгрупах. У жінок – у 1,3 рази ($p<0,05$), у чоловіків – у 1,2 рази ($p<0,05$). Установлено, що рівень $вТ_3$ у підгрупі 2.1 за такий у підгрупі 2.2 вірогідно не відрізнявся ($p_1>0,05$).

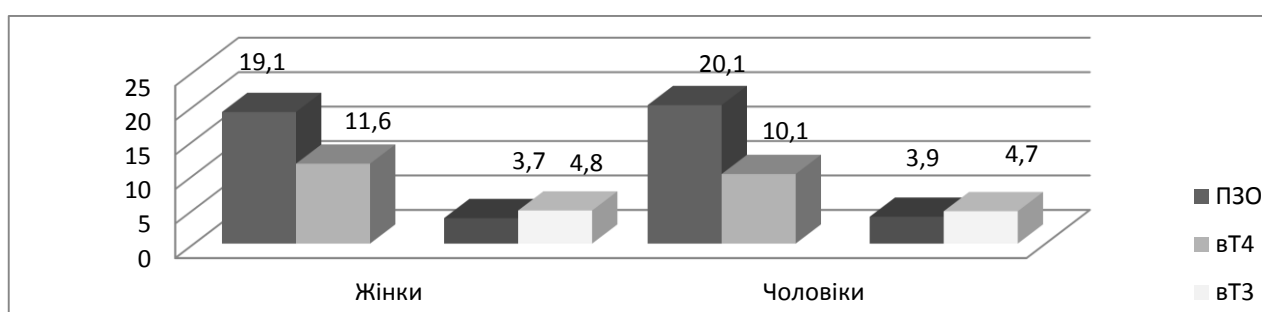


Рис. 3.4.6. Показники рівня $вТ_4$, $вТ_3$ у хворих на ХРТБ залежно від статі.

Показник периферійної конверсії $вТ_3/вТ_4$ перевищував такий показник ПЗО в обох підгрупах. У підгр. 2А у 2,1 рази ($p<0,05$), у підгр. 2Б у 2,3 рази ($p<0,05$). Зростання рівня показника периферійної конверсії пояснюється підвищеним рівнем $вТ_3$ та низьким рівнем $вТ_4$. Вірогідної різниці між показниками периферійної конверсії $вТ_3/вТ_4$ у підгрупах 2.1 та 2.2 не встановлено ($p_1>0,05$), (див.рис.3.4.5).

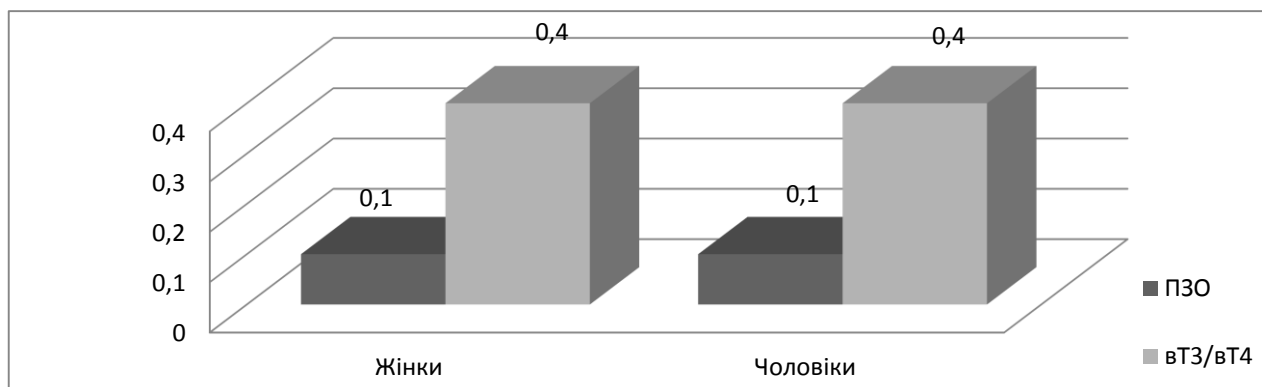


Рис. 3.4.7. Показники співвідношення $вТ_3/вТ_4$ у хворих на ХРТБ залежно від статі.

Рівень К в обох підгрупах був вищим за показник ПЗО. У жінок у 1,6 рази ($p<0,05$), у чоловіків – у 1,3 рази ($p<0,05$). Рівень К у підгр.2.1 був вищим за такий у підгр.2.2 на 15,0 %, ($p_1<0,05$). Очевидно, під впливом тривалої дії метаболічних чинників специфічного запалення та гіпоксемії при ХРТБ, підвищується поріг чутливості клітин гіпоталамуса і гіпофіза до регулюючого впливу рівня К у крові, відбувається напруження резервних можливостей глюкокортикоїдної функції і посилення їх синтезу в пучковій зоні кіркової речовини наднирників.

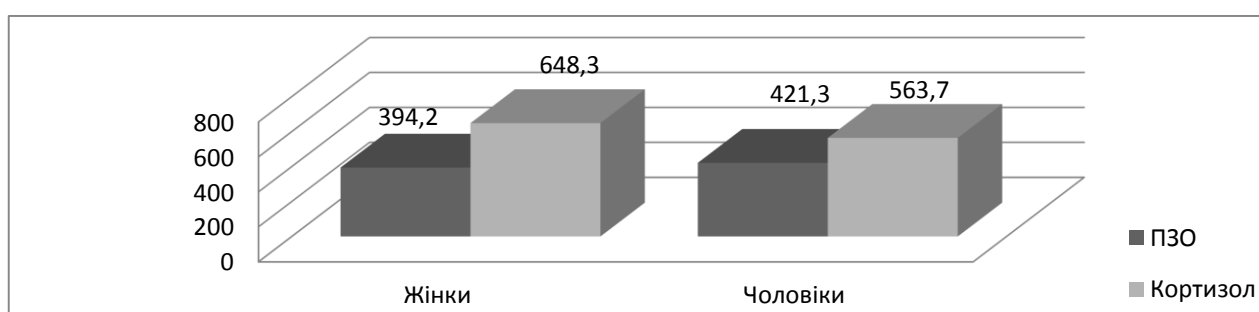


Рис. 3.4.8. Показники рівня кортизолу у хворих на ХРТБ залежно від статі.

Особливості функціональної активності ЩЗ, тиреотропної функції гіпофізу та синтезу кортизолу при ТБ та їх роль у розвитку та прогресуванні запального процесу зводяться до наступних положень:

1. У хворих на вперше діагностований чутливий та резистентний туберкульоз легень незалежно від клінічної форми та віку хворих мають місце зміни тиреоїдного гомеостазу, які носять різноспрямований характер. Деадаптаційний тиреоїдний синдром супроводжується вірогідним зниженням рівня вільного тироксину ($p<0,05$), підвищеним рівнем трийодтироніну і вірогідним зростанням конверсії йодотиронінів ($p<0,05$) на тлі послаблення тиреотропної функції гіпофіза, що супроводжується гіперкортизолемією ($p<0,05$);
2. Компенсаторна реакція підтримання тиреоїдного гомеостазу при ТБ легень відбувається за рахунок зсуву конверсії вільних тиреоїдних гормонів у

бік трийодтироніну, що підтверджується встановленим кореляційним зв'язком, як між вільними формами йодотиронінів між собою, так із тиреотропним гормоном, як при чутливому та резистентному ТБ легень, незалежно від клінічної форми та віку хворих;

3. Прогнозованою адаптаційною реакцією гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної вісі у пацієнтів хворих на ТБ легень чоловічої статі є дезінтеграція тиреотропної функції гіпофіза зі зниженням рівня ТТГ супроводжується зниженням рівня вільного тироксину та компенсаторною гіпертрийодтироніемією, внаслідок суттєвого зростання периферійної конверсії вільних йодотиронінів на тлі вірогідного зростання кортизолу.

Матеріали розділу відображені у наступних наукових публікаціях:

1. Герман, А. О. Функціональна активність щитоподібної залози, тиреотропна функція гіпофіза та рівень кортизолу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від клінічної форми / А. О. Герман // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Том 17, № 3 (67). – С. 6–8.
2. Герман, А. О. Характеристика ендокринних зсувів у гіпофізарно-тиреоїдній системі та рівень кортизолу у хворих на туберкульоз легень залежно від варіанту чутливості до хіміопрепаратів / А. О. Герман // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Том XII, № 3 (45). – С. 55–57.
3. Тодоріко, Л.Д. Тиреоїдна та глюкокортикоїдна функції у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / Л. Д. Тодоріко, А. О. Герман, В. І. Сливка, В. О. Степаненко // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 4 (74). – С. 78–80.
4. Герман, А. А. Гормональная функция щитовидной железы и уровень кортизола в больных туберкулезом / А. А. Герман // Материалы

конференции I съезда терапевтов Забайкальского края, Чита, 2013. – № 3. – С. 18–21.

5. Герман, А. А. Тиреоидная функция у больных туберкулезом легких с различной чувствительностью к химиопрепаратам / А. А. Герман, Л. Д. Тодорико, А. В. Бойко // Материалы II межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию Тверского областного противотуберкулезного диспансера «Актуальные проблемы туберкулеза». – Тверь, 2013. – С. 42–47.
6. Герман, А. А. Состояние гормональной функции щитовидной железы у больных туберкулезом легких / А. А. Герман // Материалы 77-й итоговой студенческой научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения профессора П.Г. Макарова и 90-летию со дня рождения доцента Б.М. Зельмановича. – Красноярск, 2013. – С. 221–222.
7. Герман, А. А. Уровень кортизола, как показатель адаптации организма к стрессовым факторам / А. А. Герман // Материалы III межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза». – Тверь, 2014. – С. 43–44.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАРІАНТУ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ВМІСТУ КОРТИЗОЛУ

Численні дані літератури [5, 12, 47, 66, 77] свідчать про те, що у пацієнтів з функціональним дисбалансом ЩЗ туберкульоз легень перебігає з певними особливостями. Тому метою фрагменту нашої роботи стало дослідження клінічних особливостей перебігу туберкульозу легень у пацієнтів зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів та наявністю резистентності з нормальною функціональною активністю щитоподібної залози та порушенням тиреоїдного гомеостазу та гіперкортизолезією. Дане дослідження було проведено на базі Чернівецького обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру. Було обстежено 60 пацієнтів з ВДТБ (група 1), які знаходились на стаціонарному лікуванні у першому фтизіотерапевтичному відділенні Чернівецького ОКПТД, та 60 пацієнтів із ХРТБ (група 2), які знаходились на стаціонарному лікуванні в міському протитуберкульозному диспансері м. Чернівці. Залежно від функціонального стану ЩЗ пацієнти були розподілені на групи: група 1 (18 осіб) з нормальною функціональною активністю ЩЗ, група 1А (42 особи) з порушенням тиреоїдного гомеостазу (високий рівень вТ₃ та низький рівень вТ₄ на тлі послаблення тиреотропної функції гіпофіза); група 2 (19 осіб) з нормальною функціональною активністю ЩЗ, група 2А (41 особа) з порушенням тиреоїдного гомеостазу (високий рівень вТ₃ та низький рівень вТ₄ на тлі послаблення тиреотропної функції гіпофіза).

Оцінювали загальний стан пацієнта, за інтоксикаційним синдром (ІС) та бронхолегеневим синдром (БЛС), рентгенологічними даними, показниками тиреоїдного гомеостазу. Зібрані скарги пацієнта систематизувались за

спеціально розробленими шкалами (див.табл. 4.1.1; 4.1.2), які дозволили охарактеризувати кожну скаргу.

Для оцінки інтоксикаційного синдрому враховували такі симптоми, як температура тіла, схуднення, пітливість, загальна слабкість, а для оцінки бронхолегеневого синдрому – кашель сухий чи з харкотинням; біль у грудній клітці, пов'язаний з диханням; наявність кровохаркання, легеневої кровотечі (згідно Уніфікованого клінічного протоколу надання первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на туберкульоз. «Туберкульоз у дорослих» від 04.09.2014 № 620 [236].

Таблиця 4.1.1

**Шкала оцінки вираженості інтоксикаційного синдрому
у хворих на туберкульоз легень**

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 інтоксикаційного синдрому передбачала оцінку кожного симптому від 1 до 3 балів. Інтоксикаційний синдром розцінювався, як легкий при сумі балів від 1 до 4, помірним – при сумі 5-8 балів, важким – при сумі 9-12 балів.

При визначенні бронхо-легеневого синдрому (таблиця 4.1.2) приймали до уваги основні симптоми – кашель, задуху та біль в грудній клітці, а кровохаркання/легеневу кровотечу розцінювали, як додаткові симптоми. Тому, бронхо-легеневий синдром розцінювався, як легкий при сумі балів від 1 до 3, як помірний – при сумі 4-6 балів та важкий – більше 7 балів.

Таблиця 4.1.2

**Шкала оцінки вираженості бронхолегеневого синдрому
у хворих на туберкульоз легень**

Бали	Характеристика бронхолегеневого синдрому			
	Кашель	Задишка	Біль в грудній клітці (пов'язаний з легеневим 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

Загальний стан пацієнтів хворих на туберкульоз зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до протитуберкульозних препаратів залежно від тиреоїдного гомеостазу наведений у таблиці 4.1.3.

У результаті отриманих даних встановлено, що у гр. 1 задовільний загальний стан визначався у 33,7 %, середньої важкості – у 56,2 %, важкий – у 9,1 % пацієнтів. У пацієнтів гр. 1А задовільний загальний стан переважав у 19,6 % пацієнтів, середньої важкості - у 41,4 %, важкий - у 40,0 % пацієнтів, що свідчить про вагомий вплив порушення тиреоїдного гомеостазу на перебіг туберкульозного процесу у порівнянні з пацієнтами без порушення тиреоїдного гомеостазу.

Таблиця 4.1.3

**Характеристика загального стану пацієнтів із ВДТБ та ХРТБ
залежно від тиреоїдного гомеостазу**

Загальний стан хворих, %	Група 1 (n=18)	Група 1А (n=42)	Група 2 (n=19)	Група 2А (n=41)
Задовільний	33,7	19,6	12,5	10,2
Середньої важкості	56,2	40	73,2	37,5
Важкий	9,1	41,4	14,3	52,3

У пацієнтів з ХРТБ (гр. 2) проаналізовані клінічні показники виглядали наступним чином: задовільний загальний стан був лише у 12,5 % пацієнтів, середньої важкості – у 73,2 %, важкий – у 14,3 % пацієнтів. У підгр.2Б з порушенням тиреоїдного гомеостазу задовільний загальний стан визначався у 10,2 % пацієнтів, середньої важкості – у 37,5 %, важкий – у 52,3 % пацієнтів. Важкість стану хворих, в основному, була обумовлена вираженістю інтоксикаційного синдрому.

Аналізуючи отримані дані було встановлено, що загальний стан хворих з наявністю порушень тиреоїдного гомеостазу є більш важким порівняно із загальним станом хворих з ВДТБ без порушень тиреоїдного гомеостазу. У пацієнтів гр. 1А вірогідно частіше визначався важкий загальний стан порівняно з гр. 1 ($p<0,05$) – 41,4 % випадків проти 9,1 % випадків. У пацієнтів з ХРТБ з порушенням тиреоїдного гомеостазу (гр.2Б) важкий загальний стан визначався вірогідно частіше у порівнянні з гр.2 – у 52,3 % ($p<0,05$) випадків проти 14,3 % випадків ($p<0,05$). Загальний стан середньої важкості визначався частіше у гр. 1 ніж у гр. 1А – 56,2 % ($p<0,05$) випадків проти 40,0 % випадків. Спостерігалась аналогічна ситуація і у пацієнтів із ХРТБ. У гр.2 визначався загальний стан середньої важкості у 73,2% випадків проти 37,5 % випадків у гр. 2А ($p<0,05$). Задовільний загальний стан визначався частіше у пацієнтів гр. 1 ніж у гр. 1А ($p<0,05$), відповідно у 33,7 % випадків проти 19,6 % випадків ($p<0,05$ в обох

випадках). У гр. 2 задовільний загальний стан визначався частіше ніж у гр. 2А, відповідно у 12,5% випадків проти 10,2% випадків ($p < 0,05$).

При ВДТБ без тиреоїдного дисбалансу 90% (гр. 1) скаржились на сухий або вологий кашель, 90 % хворих турбувала задуха, у 40 % обстежуваних при опитуванні був виявлений біль в грудній клітці, пов'язаний з ураженням органів дихання; майже 90% хворих скаржились на загальну слабкість, тривале підвищення температури тіла, схуднення та підвищену пітливість.

Хворі на ВДТБ з наявністю тиреоїдного дисбалансу (гр. 1А) скаржились на кашель та задуху у 100 % випадків, на біль у грудній клітці скаржилися 90 % хворих та лише у 20 % хворих було встановлено кровохаркання. У 80 % хворих було виявлено скарги на підвищення температури тіла, 100 % пацієнтів відмічали схуднення, підвищення пітливості та загальну слабкість.

У пацієнтів гр. 2 (хворі на ХРТБ без тиреоїдного дисбалансу) скарги на кашель було виявлено у 100 % хворих, задуху у 90 %, біль у грудній клітці – у 37,5 % та епізод кровохаркання – у 12,5 % хворих. На момент поступлення в стаціонар на підвищення температури скаржились 50 % пацієнтів, на схуднення – 75 % хворих, на підвищення пітливості та на загальну слабкість – 100 % хворих (див.табл.4.1.4).

Пацієнти гр. 2А (хворі на ХРТБ з наявністю тиреоїдного дисбалансу) у 100 % випадків пред'являли скарги на кашель та задуху. Біль в грудній клітці виявлявся у 50 % хворих. У 37,5 % хворих визначалось підвищення температури тіла, у 90 % - схуднення, у 62,5 % - підвищена пітливість та у 100 % хворих загальна слабкість.

Аналіз отриманих даних показав, що частота пред'явлення скарг на кашель та задуху хворими на ВДТБ та ХРТБ незалежно від тиреоїдного гомеостазу вірогідно не відрізнялась ($p > 0,05$). Скарги на біль в грудній клітці були достовірно вищими у пацієнтів гр.1А ніж у пацієнтів груп 1, 2, 2А ($p < 0,05$). Проте частота скарг на підвищення температури тіла серед хворих на ВДТБ незалежно від порушення тиреоїдного гомеостазу була достовірно

вищою порівняно з гр. 2 та гр. 2А ($p<0,05$). Скарги на підвищену пітливість найчастіше визначались у пацієнтів груп 1, 1А, 2 ніж у пацієнтів гр. 2А ($p<0,05$). Вірогідної різниці між скаргами на загальну слабкість у групах не встановлено ($p>0,05$). Скарги на схуднення у пацієнтів групи 2 вірогідно відрізнялись від таких у групах 1, 1А та 2А ($p<0,05$).

Таблиця 4.1.4

Скарги хворих із ВДТБ та ХРТБ залежно від тиреоїдного гомеостазу

Скарги, %	Групи обстежуваних хворих			
	Група 1 (n=18)	Група 1А (n=42)	Група 2 (n=19)	Група 2А (n=41)
Кашель	90 $p>0,05$	100 $p_3=0,05$	100 $p_1>0,05$	100 $p_2=0,05$
Задуха	90 $p>0,05$	100 $p_3=0,05$	90 $p_1>0,05$	100 $p_2>0,05$
Біль в грудній клітці	40 $p>0,05$	90 $p_3<0,05$	37,5 $p_1>0,05$	50 $p_2>0,05$
Кровохаркання	0	20 $p_3<0,05$	12,5 $p_1>0,05$	
Підвищення температури тіла	90 $p<0,05$	80 $p_3<0,05$	50 $p_1<0,05$	37,5 $p_2<0,05$
Схуднення	90 $p>0,05$	100 $p_3<0,05$	75 $p_1<0,05$	90 $p_2>0,05$
Підвищена пітливість	90 $p>0,05$	100 $p_3<0,05$	100 $p_1>0,05$	62,5 $p_2<0,05$
Загальна слабкість	90 $p>0,05$	100 $p_3=0,05$	100 $p_1>0,05$	100 $p_2=0,05$

Примітки:

- 1) p – ступінь вірогідності гр. 1 відносно гр. 1А ($p<0,05$);
- 2) p_1 – ступінь вірогідності гр. 1 відносно гр. 2 ($p<0,05$),
- 3) p_2 – ступінь вірогідності груп 2 та 2А ($p<0,05$);
- 4) p_3 – ступінь вірогідності груп 1А та 2А ($p<0,05$).

Таким чином, хворі на вперше діагностований туберкульоз легень зі збережено чутливістю та наявністю резистентності до протитуберкульозних препаратів вірогідно частіше надавали скарги, що характеризують інтоксикаційний синдром. З високою достовірністю вони визначались у пацієнтів із вперше діагнованим туберкульозом легень з порушенням

тиреоїдного гомеостазу, ніж у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень незалежно від тиреоїдного гомеостазу ($p<0,05$).

Проаналізувавши ознаки інтоксикаційного синдрому було встановлено, що у хворих групі 1 у 30 % випадків спостерігався легкий ІС, помірний інтоксикаційний синдром було виявлено у 49,7 % осіб, а важкий – у 21,3 % обстежуваних. У хворих групи 1А у 16,7 % хворих спостерігався легкий ІС, помірний – у 48% хворих, виражений – у 35,3 % осіб. У хворих гр. 2 найбільш часто зустрічався помірний інтоксикаційний синдром – у 62,3 % осіб, у 25 % пацієнтів було виявлено виражений ІС, у 12,7 % було виявлено легкий ІС. У гр. 2А легкий ІС визначався у 9,5 % хворих, помірний – у 36,8 %, виражений – у 53,7 %.

Таблиця 4.1.5

**Показники інтоксикаційного синдрому у пацієнтів із із ВДТБ та ХРТБ
залежно від тиреоїдного гомеостазу**

Вираженість інтоксикаційного синдрому	Група 1 (n=18)	Група 1А (n=42)	Група 2 (n=19)	Група 2А (n=41)
Відсутній, (%)	0	0	0	0
Легкий, (%)	30 $p<0,05$	16,7 $p_3<0,05$	12,7 $p_1<0,05$	9,5 $p_2<0,05$
Помірний, (%)	49,7 $p<0,05$	35,3 $p_3>0,05$	62,3 $p_1>0,05$	36,8 $p_2<0,05$
Виражений, (%)	21,3 $p>0,05$	48 $p_3>0,05$	25 $p_1>0,05$	53,7 $p_2>0,05$
Середня кількість балів	6,2±2,04 $p>0,05$	10,0±2,4 $p_3>0,05$	6,4±1,75 $p_1>0,05$	9,25±1,8 $p_2>0,05$

Примітки:

- 1) p – ступінь вірогідності гр. 1 відносно гр. 1А ($p<0,05$);
- 2) p_1 – ступінь вірогідності гр. 1 відносно гр. 2 ($p<0,05$),
- 3) p_2 – ступінь вірогідності груп 2 та 2А ($p<0,05$);
- 4) p_3 – ступінь вірогідності груп 1А та 2А ($p<0,05$).

Таким чином, було встановлено, що у пацієнтів з порушенням тиреоїдного гомеостазу гр. 1А частіше визначався виражений ІС ($p<0,05$) ніж у гр. 1 – 48,0 % проти 21,3 %. Помірний ІС частіше визначався у гр. 1 ніж у гр. 1А ($p<0,05$) – 49,7 % проти 48 %. Легкий ІС визначався частіше у гр. 1 ніж у гр. 1А ($p<0,05$) –

30,0 % проти 16,7 %. Помірні прояви ІС визначалися вірогідно частіше у гр. 2 ніж 2А ($p<0,05$) – 62,3 % проти 36,8 %. Легкий ІС мав тенденцію частіше виявлятися у пацієнтів гр. 2 порівняно з гр. 2А ($p<0,05$) – 12,7 % проти 9,5 %. Важкий ІС визначався вірогідно частіше у пацієнтів гр. 2А порівняно з гр. 2 ($p<0,05$) – 53,7 % проти 25,0 %.

Отже, встановлено, що за наявності ознак порушення тиреоїдного гомеостазу, у пацієнтів що описані нами у попередніх розділах із ВДТБ та ХРТБ визначається виражений ІС у більшій кількості пацієнтів порівняно з групами 1 та 2. Вірогідно переважав ІС саме у пацієнтів гр. 2А.

З наведених даних у таблиці 4.1.6, видно, що у пацієнтів гр. 1 легкий БЛС – визначався у 14,7 % хворих, у 60 % хворих визначався помірний БЛС, у 45,3 % хворих спостерігався виражений БЛС. У гр. 1А визначався легкий БЛС у 16,2 % хворих, помірний – у 30,5 % хворих, виражений – у 53,3 % хворих. У гр. 2 легкий БЛС визначався у 12,5 % хворих, помірний – у 37,5 % хворих, виражений – у 50,0 %. У гр. 2А легкий БЛС визначався у 7,3 % хворих, помірний – у 25,3 % хворих, виражений – у 67,4 %.

Виражений БЛС у хворих з ВДТБ частіше зустрічався у гр. 1А ніж гр. 1 ($p<0,05$) – 53,3 % випадків проти 45,3 %. Помірний БЛС переважав у гр. 1 у порівнянні з гр. 1А ($p<0,05$) – 60 % проти 30,5 %. Легкий БЛС частіше визначався у гр. 1А ніж 1 ($p<0,05$) – 16,2 % проти 14,7 %. При ХРТБ у гр. 2А частіше визначався виражений БЛС ніж у гр. 2 ($p<0,05$) – 67,4 % проти 50 %. Помірний БЛС частіше визначався у гр.2 у порівнянні з гр.2А ($p<0,05$) – 37,5 % проти 25,3 %. Легкий БЛС визначався частіше у гр. 2 ніж у гр. 2А ($p<0,05$) – 12,5 % проти 7,3 %.

Отже, на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу у пацієнтів із туберкульозом легень зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів та наявністю резистентності спостерігається виражений БЛС у більшій кількості випадків у порівнянні із пацієнтами без порушення тиреоїдного гомеостазу.

Таблиця 4.1.6

**Показники бронхолегеневого синдрому у пацієнтів із ВДТБ та ХРТБ
залежно від тиреоїдного гомеостазу**

Вираженість бронхолегеневого синдрому	Група 1 (n=18)	Група 1А (n=42)	Група 2 (n=19)	Група 2А (n=41)
Відсутній, %				
Легкий, %	14,7 $p > 0,05$	16,2 $p_3 < 0,05$	12,5 $p_1 < 0,05$	7,3 $p_2 < 0,05$
Помірний, %	60 $p < 0,05$	30,5 $p_3 < 0,05$	37,5 $p_1 < 0,05$	25,3 $p_2 < 0,05$
Виражений, %	25,3 $p > 0,05$	53,3 $p_3 > 0,05$	50 $p_1 < 0,05$	67,4 $p_2 < 0,05$
Середня кількість балів	5,7±1,3 $p > 0,05$	7,2±1,7 $p_3 < 0,05$	4,2±1,1 $p_1 < 0,05$	6,1±1,0 $p_2 < 0,05$

Примітки:

- 1) p – ступінь вірогідності гр. 1 відносно гр. 1А ($p < 0,05$);
- 2) p_1 – ступінь вірогідності гр. 1 відносно гр. 2 ($p < 0,05$),
- 3) p_2 – ступінь вірогідності груп 2 та 2А ($p < 0,05$);
- 4) p_3 – ступінь вірогідності груп 1А та 2А ($p < 0,05$).

Аналізуючи дані, наведені у таблиці 4.1.7, було встановлено, що у хворих у групах 1А та 2А за середньою кількістю балів інтоксикаційний синдром був у 1,6 та 1,4 рази більш вираженим, ніж у хворих групи 1 та 2 ($p < 0,05$). У пацієнтів груп 1А та 2А бронхолегеневий синдром за середньою кількістю балів переважав відповідно: у 1,2 та в 1,4 рази ніж у групах 1 та 2 ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1.7

**Оцінка вираженості інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів у
хворих із ВДТБ та ХРТБ залежно від тиреоїдного гомеостазу, ($M \pm m$)**

Вираженість інтоксикаційного синдрому				
	Група 1(n=18)	Група 1A(n=42)	Група 2(n=19)	Група 2A(n=41)
Середня кількість балів	6,2±2,04	10,0±2,4	6,4±1,75	9,25±1,8
95% ДІ	4,0-7,0	11,0-12,0	7,0-9,5	8,0-11,5
P	0,0009		0,718	
Вираженість бронхолегеневого синдрому				
Середня кількість балів	5,7±1,36	7,2±1,76	4,25±1,1	6,12±1,0
95% ДІ	4,0-7,0	6,0-9,0	3,0-5,0	5,0-7,0
P	0.201		0.011	

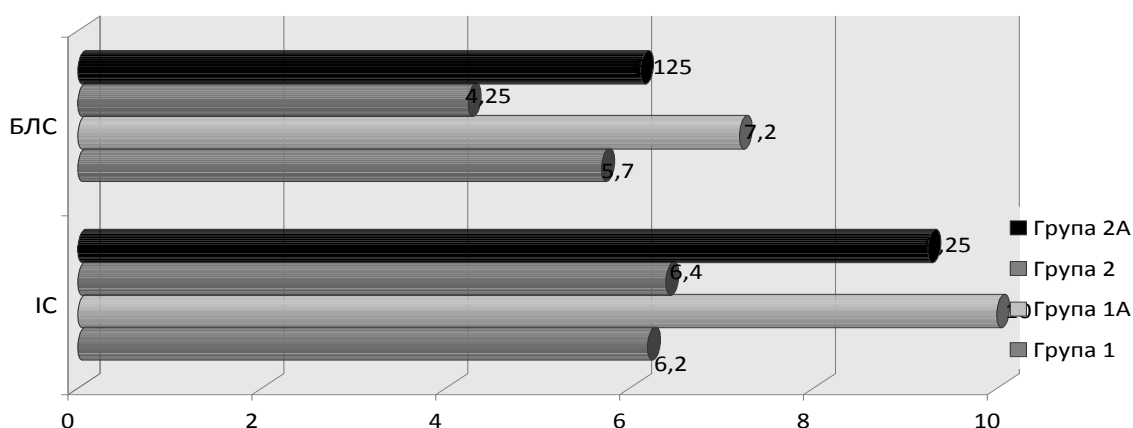


Рис. 4.1. Показники БЛС та ІС у хворих на ВДТБ та ХРТБ легень залежно від тиреоїдного гомеостазу.

Аналіз результатів дослідження, наведених у даному підрозділі, дозволив встановити:

1. У пацієнтів хворих на чутливий та резистентний туберкульоз легень без порушення тиреоїдного гомеостазу переважає загальний стан середньої важкості;

2. У пацієнтів хворих на чутливий та резистентний туберкульоз легень на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу та високої периферійної конверсії йодотиронінів переважає важкий загальний стан з високою активністю запальної реакції, що компенсується гіперкортизолемією.

3. У хворих зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу спостерігався вірогідно виражений інтоксикаційний та бронхолегеневий синдром – у 35,3 % та 53,3 %, в обох випадках ($p < 0,05$) аніж при туберкульозі легень з нормальною функцією щитоподібної залози. Високий рівень вільного трийодтироніну сприяє стимуляції серцевосудинної системи, підвищує вегетативну дисфункцію, що є небезпечним та сприяє погіршенню перебігу бронхолегеневого синдрому.

Матеріали даного розділу опубліковані у наступних працях:

1. Тодоріко, Л. Д., Клінічні особливості перебігу вперше діагностованого туберкульозу легень залежно від варіанту функціональної активності щитоподібної залози / Л. Д. Тодоріко, А. О. Герман // Актуальная инфектология. – 2015. – № 2 (7). – С. 51–55.
2. Тодоріко, Л. Д. Особливості перебігу інтоксикаційного синдрому при застосуванні глутоксиму у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень на тлі тиреоїдної дисфункції / Л. Д. Тодоріко, А. О. Герман // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Том 19, № 3 (75). – С. 186–188.
3. Герман, А. А. Особенности течения интоксикационного синдрома при туберкулезе легких в зависимости от варианта функциональной активности щитовидной железы / А. А. Герман // Материалы 69 научной конференции студентов-медиков с международным участием «Вопросы современной медицинской науки». – Самарканд, 2015. – Т. II. – С. 25–26.

РОЗДІЛ 5

ПОКАЗНИКИ ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТА ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ІНДЕКСУ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА АПОПТИЧНА АКТИВНІСТЬ ЕПІТЕЛОЦИТІВ БРОНХІВ ПРИ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОМУ ЧУТЛИВОМУ ТА РЕЗИСТЕНТНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАРІАНТУ ТИРЕОЇДНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ВМІСТУ КОРТИЗОЛУ

5.1 Особливості цитокінової регуляції при вперше діагностованому чутливому і резистентному туберкульозі легень залежно від варіанту тиреоїдної активності та вмісту кортизолу

Реалізація запальної реакції при ТБ пов'язується із впливом на різні гомеостатичні системи організму цілому ряду універсальних медіаторів, серед яких особливо значення набуває цитокінова мережа, яка контролює процеси імунної та запальної реактивності [247]. Однією з найважливіших функцій системи цитокінів (ЦК) є забезпечення узгодженої дії імунної, ендокринної та нервової системи організму у відповідь на стресову реакцію. Основними продуцентами при ТБ є Т-клітини та активовані макрофаги, а також (у тій чи іншій мірі) інші види лейкоцитів, ендотеліоцити посткапілярних венул, тромбоцити і різні типи резидентних стромальних клітин [248]. ЦК пріоритетно діють у вогнищі запалення і на території реагуючих лімфоїдних органів, виконуючи, у підсумку, цілий ряд захисних функцій [250, 251, 253]. До найбільш важливих факторів міжклітинної кооперації, що підсилюють ріст та диференціацію ефекторних клітин при ТБ, відносять: ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18, ФНП- α , ІФ- γ . Здійснювати функцію імунного захисту при ТБ дозволяє здатність клітин імунної системи до міграції, що реалізується за допомогою спеціальних молекул клітинної адгезії [261].

У зв'язку із зазначеним вище, закономірно виникає необхідність аналізу якісного і кількісного складу ЦК при ТБ, який може відображати ступінь вираженості локального і системного характеру запалення, особливості регуляції і кооперації залежно від варіанту функціональної активності ЩЗ та рівня кортизолу та їх роль у формуванні системних проявів та прогресуванні захворювання у хворих, намітити і обґрунтувати шляхи фармакологічної корекції виявлених змін.

Метою фрагменту дослідження є аналіз рівня ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18 зі встановленням ступеня порушення цитокінового балансу при ТБ легень залежно від тиреоїдної та глюкокортикоїдної функції та характер його взаємозв'язку з механізмами гормонального контролю у пацієнтів.

У групи досліджуваних осіб спостерігались ознаки порушення тиреоїдного гомеостазу ЩЗ на фоні гіперкортизолемії. Всі пацієнти були розподілені у 2 клінічно-патогенетичні групи залежно від чутливості до протитуберкульозних препаратів та функціонального стану ЩЗ. 60 пацієнтів із ТБ та збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів були розподілені залежно від функціональної активності ЩЗ на групи: 1 (18 чол.) - з нормальною функцією ЩЗ та 1А (42 чол.) - пацієнти з наявністю порушення тиреоїдного гомеостазу (високий рівень вТЗ, низький рівень вТ4 та ТТГ). 60 пацієнтів на ТБ з наявністю резистентності до протитуберкульозних препаратів були розподілені залежно від функціональної активності ЩЗ на групи. Група 2 (19 чол.) - з нормальною функцією ЩЗ та 2А (41 чол.) - наявністю виявлених нами порушень тиреоїдного гомеостазу. Групу ПЗО становили 20 осіб.

Рівні інтерлейкінів у пацієнтів були оцінені, шляхом визначення рівня інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), інтерлейкіну 10 (ІЛ-10), інтерлейкіну 18 (ІЛ-18) у плазмі крові за інструкціями за стандартними методиками. Як продемонстровано у табл. 5.1.1 у всіх групах обстежуваних хворих на ТБ відмічено підвищення рівня ЦК порівняно з ПЗО та виявлена залежність від клінічно-патогенетичного варіанту перебігу недуги (зі збереженою функцією ЩЗ та та

порушенням тиреоїдного гомеостазу). При проведенні порівняльного аналізу було встановлено, що вміст ЦК характеризується підвищенням рівня ІЛ-6 в усіх групах відносно ПЗО. Зростання рівня ІЛ-6 у гр.1 А та 1 Б відносно показників ПЗО (у 9,96 разу та 5,59 разу, ($p<0,05$) в обох випадках) свідчить на користь системного характеру запальної реакції, так як при ТБ цей ЦК, що синтезується макрофагами відіграє важливу роль у розвитку запалення та імунної відповіді на інфекційний чинник чи тканинне пошкодження [248]. Оскільки ІЛ-6 володіє здатністю гальмувати синтез таких прозапальних ЦК, як ІЛ-1 β та ФНП- α , то зростання його рівня при ТБ з еутиреозом є компенсаторною реакцією у відповідь на специфічне запалення.

Таблиця 5.1.1

Вміст цитокінів у пацієнтів із ВДТБ зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності залежно від тиреоїдної і глюкокортикоїдної функції, ($M\pm m$)

Показники	ПЗО (n=20)	Група 1 (n=18)	Група 1А (n=42)	Група 2 (n=19)	Група 2А (n=41)
ІЛ-6 (пг/мл)	1,7 $\pm$ 0,1	17,0 $\pm$ 1,3 $p<0,05$ $p_2<0,05$	9,5 $\pm$ 2,2 $p<0,05$ $p_1<0,05$	12,3 $\pm$ 3,2 $p<0,05$ $p_1<0,05$	6,4 $\pm$ 2,3 $p<0,05$ $p_2<0,05$
ІЛ-10 (пг/мл)	1,7 $\pm$ 0,1	4,9 $\pm$ 0,3 $p<0,05$ $p_2>0,05$	3,6 $\pm$ 0,3 $p<0,05$ $p_1<0,05$	4,1 $\pm$ 0,2 $p<0,05$ $p_1>0,05$	3,7 $\pm$ 0,1 $p<0,05$ $p_2>0,05$
ІЛ-18 (пг/мл)	268,3 $\pm$ 101,7	724,9 $\pm$ 54,6 $p<0,05$ $p_2<0,05$	315,5 $\pm$ 38,1 $p<0,05$ $p_1<0,05$	251,4 $\pm$ 47,1 $p>0,05$ $p_1>0,05$	250,5 $\pm$ 78,1 $p>0,05$ $p_2<0,05$
ІЛ-6+ІЛ-18)/ІЛ-10	150,8	149,5 $\pm$ 34,1 $p>0,05$ $p_2<0,05$	90,0 $\pm$ 37,9 $p<0,05$ $p_1<0,05$	63,5 $\pm$ 28,4 $p<0,05$ $p_1>0,05$	69,2 $\pm$ 24,3 $p<0,05$ $p_2<0,05$

Примітки:

- 1) p - ступінь вірогідності різниці показників відносно ПЗО ($p<0,05$);
- 2) p_1 - ступінь вірогідності гр.1 відносно гр. 1А, гр. 2 відносно гр. 2А ($p<0,05$);
- 3) p_2 - ступінь вірогідності гр. 1 відносно гр. 2, гр. 1А відносно гр. 2А ($p<0,05$).

Показник вмісту у крові ІЛ-6 у групах 2А та 2Б відносно такого у ПЗО є достатньо високим (у 7,2 рази та 3,7 рази, ($p<0,05$) в обох випадках). Рівень ІЛ-6

у гр. 1А відносно гр. 2А зростав у 1,3 рази, $p_3 < 0,05$, у гр. 1Б відносно гр. 2Б у 1,4 рази, $p_4 < 0,05$. Низькі значення рівня ІЛ-6, а зокрема, у пацієнтів з гіпофункцією ЩЗ, що відповідає, у т.ч. за направленість руху нейтрофілів у вогнище запалення [162, 221], при ТБ з системним дефіцитом ТГ та гіперкортизолемією, може призводити до хронічного носійства внутрішньоклітинної інфекції та торпідно перебігаючого запального процесу, що погано піддається етіотропній терапії та, ймовірно, може сприяти формуванню клінічно важко діагностованого варіанту автоімунного тиреоїдиту, який у більшості випадків [161], є основою формування субклінічного гіпотиреозу при ТБ, оскільки, зниження продукції ІЛ-6, може порушувати проліферацію і диференціацію інтратиреоїдних В-лімфоцитів [245].

В обстежуваних пацієнтів із ТБ свідчить зростання рівня ІЛ-10. Так, рівень ІЛ-10 у гр.1 та 1А зростав відносно ПЗО у 2,7 та 2,0 разу ($p < 0,05$). Це свідчить про хороші прогнози щодо розрішення запалення у цієї когорти пацієнтів, оскільки ІЛ-10 є багатофункціональним ЦК із різним впливом на більшість гемопоетичних клітин і здатністю до пригнічення активації та ефекторної функції Т-клітин, природних кіллерів, моноцитів-макрофагів [205], що з рештою, призводить до завершення запального процесу. Високі рівні ІЛ-10 частково пояснюють природу та механізм імуносупресії при ТБ, а саме, пригнічення синтезу інтерферону лімфоцитами, макрофагами та нейтрофілами, що узгоджується з результатами інших досліджень [269]. Крім того, слід зазначити, що ІЛ-10 володіє авторегуляторною активністю (підвищує активність Th 2 і синтез ІЛ-4) і має здатність потужно пригнічувати синтез мРНК ІЛ-10 [249].

Результати нашого дослідження показали, що рівень ІЛ-10 у групах 1А та 2А були нижчими, ніж у групах 1 та 2. На нашу думку, при ТБ легень із порушенням тиреоїдного гомеостазу виникає порушення продукції ЦК імунокомпетентними клітинами. Гіперкортизолемія, яка супроводжує тиреоїдну недостатність також сприяє пригніченню синтезу ІЛ-10.

Результатами наших досліджень встановлено наступне: рівень ІЛ-18 у гр. 1 був вищий за показник ПЗО – у 2,7 разу ($p<0,05$), у гр. 1А – у 1,1 разу ($p<0,05$). У гр. 2 та 2А показники ІЛ-18 від ПЗО суттєво не відрізнялись. Гіперкортизолезія в обох групах є проявом організму на дію стресового чинника, направлена на компенсацію вираженості запальної реакції.

При розрахунку співвідношення прозапальних і протизапальних ЦК при ВДТБ зі збереженою функцією ЩЗ, встановлено, що показник ПЗО незначно перевищував значення у гр. 1 в 1,1 разу ($p>0,05$). У гр. 1А цей показник був нижчим за такий у ПЗО – в 1,6 разу ($p<0,05$). У гр.1 показник перевищував такий у гр. 1А у 1,6 разу ($p<0,05$).

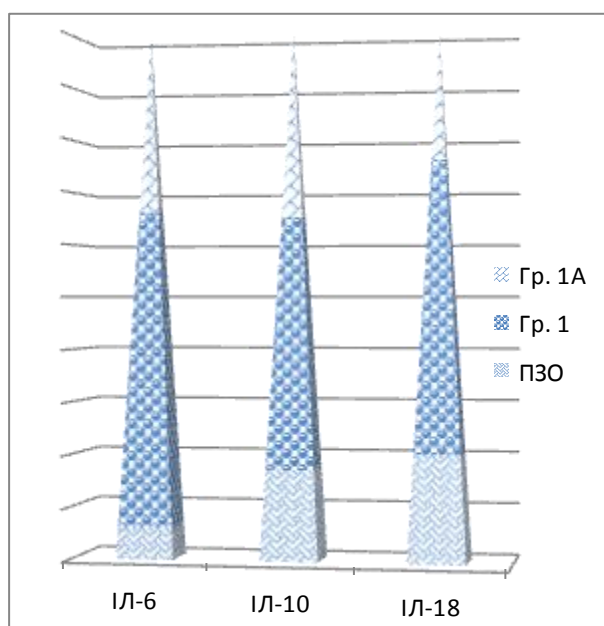


Рис. 5.1.1. Динаміка рівня про- і протизапальних цитокінів (пг/мл) при ВДТБ залежно від функціонального стану ЩЗ

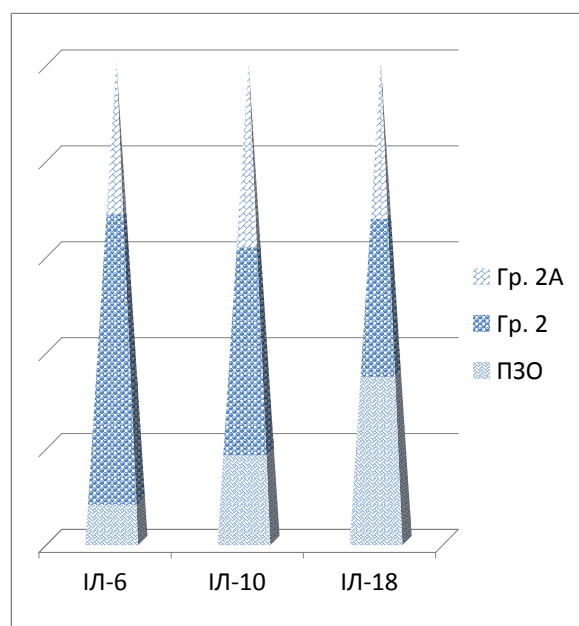


Рис. 5.1.2. Динаміка рівня про- і протизапальних цитокінів (пг/мл) при ХРТБ залежно від функціонального стану ЩЗ

При розрахунку співвідношення прозапальних і протизапальних ЦК при ХРТБ зі збереженою функцією ЩЗ, встановлено, що показник у гр. 2 незначно перевищував значення ПЗО у 2,3 разу ($p<0,05$). У гр. 2А показник був нижчим

за такий у ПЗО в 2,1 раза ($p < 0,05$). У гр. 2Б цей показник мав тенденцію до підвищення за такий у гр. 2 в 1,1 раза ($p > 0,05$).

У хворих на ТБ мають місце істотні зміни рівнів ІЛ-6,10,18 в обох групах, але більш вираженими є зміни в групі пацієнтів з порушенням тиреоїдного гомеостазу, що, можливо, на нашу думку може мати негативний вплив на перебіг туберкульозного процесу.

5.2. Динаміка лейкоцитарного індексу інтоксикації у хворих на чутливий та резистентний туберкульоз легень залежно від варіанту тиреоїдного гомеостазу та вмісту кортизолу

Ендогенна інтоксикація (ЕІ) - це поліетіологічний та поліпатогенний синдром, який характеризується накопиченням в тканинах та біологічних рідинах ендогенних токсичних речовин (надлишку продуктів нормального чи порушеного обміну речовин чи клітинної регенерації). Вона є складним багатокомпонентним явищем, яке включає в себе наступне: джерело токсемії, біологічні бар'єри, які попереджують проникнення токсинів за біологічні бар'єри; механізм переносу цих токсичних продуктів до клітин мішеней, до органів біотрансформації чи екскреції; механізм біотрансформації та екскреції токсичних продуктів; ефекторні відповіді на інтоксикацію у вигляді вторинної токсичної агресії. ЕІ класифікується залежно від захворювання, яке стало джерелом її виникнення (травматична, радіаційна, інфекційна, гормональна), чи фізіологічної системи, розлад якої призвів до накопичення в організмі токсичних продуктів [105, 134]. Для прогнозування, оцінки динаміки гнійно-запального процесу на сучасному етапі найбільш часто використовують інтегральні показники ендогенної інтоксикації за допомогою загального аналізу крові. Зміни, які відбуваються в лейкоцитарній формулі свідчать про ступінь вираженості запального процесу та ефективність лікування. У групи досліджуваних осіб спостерігались ознаки порушення тиреоїдного гомеостазу ЩЗ на фоні гіперкортизолемії. Всі пацієнти були

розподілені у 4 клінічно-патогенетичні групи залежно від чутливості до протитуберкульозних препаратів та функціонального стану ЩЗ. До групи 1 (18 осіб) - увійшли пацієнти із ВДТБ з нормальною функцією ЩЗ та до гр. 1А (42 осіб) - пацієнти із ВДТБ з наявністю порушення тиреоїдного гомеостазу (високий рівень вТЗ, низький рівень вТ₄ та ТТГ). До групи 2 (19 осіб) – увійшли хворі на ХРТБ з нормальною функцією ЩЗ та до групи 2А (41 особа) - пацієнти із ХРТБ з наявністю виявлених нами порушень тиреоїдного гомеостазу. Групу ПЗО становили 20 осіб.

Ступінь ЕІ оцінювали згідно розрахунку лейкоцитарних індексів інтоксикації за формулами (таб. 5.2.1.).

Таблиця 5.2.1

Показники інтегральних індексів інтоксикації у хворих із ВДТБ зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності залежно від тиреоїдної функції на фоні гіперкортезолемії, (M±m)

Показник, у.о.	Норма	Група 1 (n=18)	Група 1А (n=42)	Група 2 (n=19)	Група 2А (n=41)
ЛШМ, В.К.Островським	1,6	2,4±0,5 p<0,05 p ₂ <0,05	2,4±0,6 p<0,05 p ₁ >0,05	1,8±0,4 p>0,05	1,5±0,2 p=0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
ІК	1,8	3,6±0,8 p<0,05 p ₂ <0,05	3,5±0,6 p<0,05 p ₁ >0,05	2,3±0,7 p<0,05	1,9±0,3 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
ІЗЛ	1,96	2,8±0,4 p<0,05 p ₂ <0,05	2,9±0,5 p<0,05 p ₁ >0,05	2,0±0,5 p>0,05	1,7±0,2 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Л/ШОЕ	1,87	3,2±0,7 p<0,05 p ₂ <0,05	2,6±0,7 p<0,05 p ₁ <0,05	3,9±0,3 p<0,05	4,4±0,3 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
ЯІЕ	0,05-0,08	0,4±0,1 p<0,05 p ₂ <0,05	0,3±0,1 p<0,05 p ₁ <0,05	0,2±0,1 p<0,05	0,2±0,1 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05

Примітки:

1) p - ступінь вірогідності різниці показників відносно ПЗО (p<0,05);

- 2) p_1 – ступінь вірогідності гр. 1 відносно гр. 1А, гр. 2 відносно гр. 2А ($p < 0,05$);
- 3) p_2 – ступінь вірогідності гр. 1 відносно гр. 2, гр. 1А відносно гр. 2А ($p < 0,05$).

У ході дослідження встановлено, що показники ЛПІ в модифікації Островського в групах зі збереженою тиреоїдною функцією були вищими ніж в групах з наявністю тиреоїдної дисфункції. У гр. 1 цей показник був вищим ніж у гр. 2 – у 1,3 рази ($p < 0,05$). У гр. 1А показник перевищував аналогічний у 1,5 рази ($p < 0,05$). У групах 1, 1А, 2, встановлено легкий ступінь ЕІ, а у гр. 2А показник був найнищим. Це може свідчити про виснаження захисних сил організму при хіміорезистентному туберкульозі легень на фоні порушення тиреоїдного гомеостазу.

ЛПІ Кребса перевищував норму у всіх групах. У гр. 1 відносно гр. 2 в 1,5 рази ($p < 0,05$), у гр. 1А відносно 2А відповідно у 1,8 рази ($p < 0,05$). У пацієнтів з ВДТБ зі збереженою чутливістю до ПТП встановлено середній ступінь ЕІ, а у пацієнтів з наявністю резистентності – легкий ступінь ЕІ.

ІЗЛ у гр.1 був вищим ніж аналогічний показник у гр. 2 у 1,3 рази ($p < 0,05$), у гр. 1А відносно гр. 2А у 1,6 рази ($p < 0,05$). У пацієнтів із ВДТБ зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів значне зростання цього показника, свідчить про виражену активність запального процесу. У пацієнтів гр. 2А показник знаходиться нижче норми, що вказує на порушення імунологічної реактивності організму на фоні зниженої функції ЩЗ.

ЛШОЕ в гр.1 був нищим за аналогічний показник у гр. 2 в 1,2 рази ($p < 0,05$). Показник в гр. 2А перевищував показник гр. 1А у 1,6 рази ($p < 0,05$). Значне зростання досліджуваного показника у всіх групах, ймовірно, вказує на наявність аутоімунних процесів у пацієнтів. ЯІЕ в гр. 1 був вищим за показник гр. 2 в 1,6 рази ($p < 0,05$). Показник гр. 1А перевищував аналогічний гр. 2А у 1,3 рази ($p < 0,05$). У пацієнтів усіх груп встановлено середній ступінь ендогенної інтоксикації.

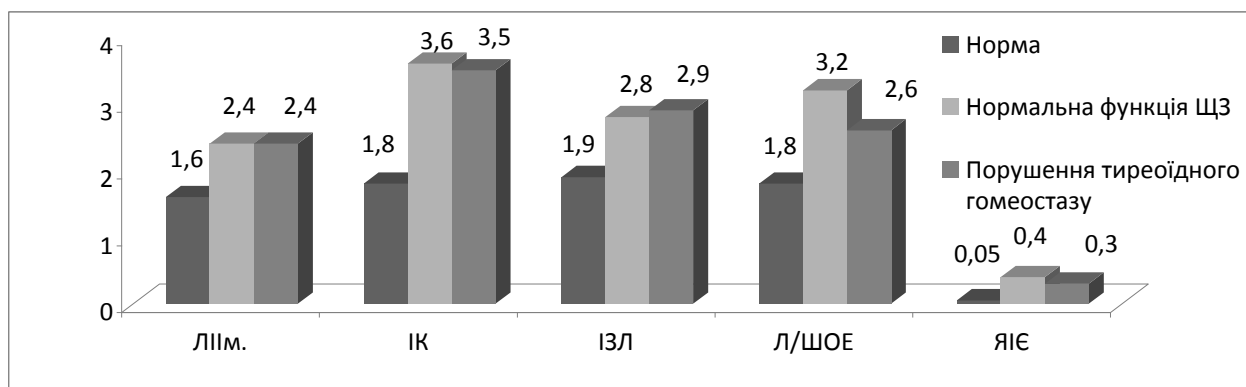


Рис. 5.2.1. Показники індексів ендогенної інтоксикації у хворих на ВДТБ залежно від показників тиреоїдного гомеостазу.

5.3. Апоптична активність епітеліоцитів бронхів у хворих при вперше діагностованому чутливому та резистентному туберкульозі легень залежно від тиреоїдної функції

Персистуюче запалення дихальних шляхів зумовлене, значною мірою, оксидантним стресом та надмірним протеолізом, що підтримують нейтрофільну інфільтрацію слизової оболонки бронхів, оскільки порушується протиоксидантний захист (ПОЗ) та антипротеазна активність є основою клінічних проявів і функціональних змін при ТБ [137, 187, 229, 253]. Для обмеження запалення реалізується генетично-опосередкована програма клітинної загибелі, завдяки чому нейтрофіли елімінуються шляхом апоптозу, що визначається як фізіологічний механізм видалення функціонально-аномальних клітин і є необхідним для підтримання тканинного гомеостазу. Результати останніх досліджень вказують, що при ТБ має місце зміни молекулярних механізмів регуляції клітинної смерті, що зумовлено збільшенням активності генів зовнішніх модуляторів апоптозу у вогнищі запалення [298]. Переважання матричної активності супресорних генів-модуляторів апоптозу призводить до збільшення тривалості життя нейтрофілів, що сприяє формуванню нейтрофільної інфільтрації у бронхах при ТБ і персистуванню запалення [108]. Накопичення нейтрофілів у вогнищі запалення

залежить від ряду факторів: селективної адгезії, міграції, а також їх підвищеної життєздатності у відповідь на дію факторів росту [106]. У зв'язку з цим, апоптична загибель нейтрофілів може розглядатися як ключовий механізм обмеження запального процесу – генетичний контроль формування запалення.

На молекулярному рівні процес апоптозу є складним каскадом реакцій за участю протеїнказ, протеаз, ендонуклеаз. Важливими внутрішньоклітинними ефекторами апоптичної загибелі є протоонкогени, такі як Bcl-2, Bcl-xI (супресори) і bax, bcl-xs, bak (агоністи), що кодують відповідні білки, які власне і є регуляторами ПКЗ, що визначає реостат життя і смерті клітин [247, 251].

Отже, персистенція запального процесу з формуванням системних проявів при ТБ пов'язана з послабленням апоптозу нейтрофілів [243, 267]. Однак, у патогенезі формування хронічної запальної реакції та процесах ремоделювання бронхів суттєва роль належить епітеліоцитам бронхів, але особливості апоптозу цих клітин, при ТБ бронхолегеневої системи залежно від варіанту тиреоїдної дисфункції, на сьогодні є практично не дослідженими. Оскільки, апоптоз регулює якісний та кількісний склад клітинних популяцій в організмі, то порушення процесу клітинної загибелі епітеліоцитів бронхів, може бути однією з причин формування різних форм тиреопатій.

Метою фрагменту нашого дослідження є визначення ролі та ступеня апоптозу епітеліоцитів бронхів та їх проліферативної активності у розвитку та прогресуванні хронічного запалення з формуванням системних проявів при ТБ на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу та гіперкортизолемії.

Обстежено 70 хворих на туберкульоз легень. До групи 1 (17 осіб) увійшли хворі на ВДТБ з нормальною активністю ЩЗ, до групи 2 (18 осіб) – хворі на ВДТБ із порушенням тиреоїдного гомеостазу, до групи 3 (18 осіб) – хворі на ХРТБ з нормальною активністю ЩЗ, група 4 (17 осіб) – хворі на ХРТБ з порушенням тиреоїдного гомеостазу. 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, на визначення міжнуклеосомальних розривів ДНК. Вивчено два регулятори процесів апоптозу: проапоптичний протеїн Вах та прямий антагоніст цього білку – протиапоптичний протеїн Bcl-2.

Проведені дослідження біоптатів слизової оболонки бронхів хворих на ТБ вказували на присутність не лише ознак запалення у всіх досліджуваних мазках-зіскобах, але й на наявність епітеліоцитів з ознаками ПКЗ: поява ядер з позитивним TUNEL забарвленням та апоптичних об'єктів (АО), які також є TUNEL-позитивними.

Таблиця 5.3.1

**Відсоток PCNA-позитивних ядер у різних типах клітин стінки
бронхів у хворих на ВДТБ та ХРТБ залежно від
функціональної активності ЩЗ, ($M \pm m$)**

Тип клітин	Група 1 (n=17)	Група 1А (n=18)	Група 2 (n=18)	Група 2А (n=17)
Війчастий епітелій бронхів	4,3±0,19 p<0,05	3,4±0,17	3,5±0,22 p<0,05 p ₁ <0,05	2,7±0,12 p ₁ <0,05
Епітелій бронхів у місцях плоскоклітинної метapалазії (базальний шар)	3,7±0,17 p<0,05	2,7±0,13	3,6±0,08 p>0,05 p ₁ >0,05	2,9±0,07 p ₁ >0,05

Примітки:

- 1) p-ступінь вірогідності різниці гр. 1 відносно гр. 1А; гр. 2 відносно гр. 2А (p<0,05);
- 2) p₁-ступінь вірогідності показників гр. 1 відносно гр. 2, гр. 1А відносно гр. 2А (p<0,05).

Проаналізувавши отримані результати встановлено, що у пацієнтів із ВДТБ з нормальною функціональною активністю ЩЗ відсоток PCNA-позитивних ядер у війчастому епітелії бронхів вірогідно перевищував такий у пацієнтів із ХРТБ на 19,4 % (p<0,05). У пацієнтів із порушенням тиреоїдного гомеостазу (у гр.1А) показник перевищував такий у гр. 2А на 20,6 % (p<0,05).

Відсоток PCNA-позитивних ядер епітелію бронхів у місцях плоскоклітинної метаплазії у гр. 1 та гр. 2 та гр. 1А та гр. 2А вірогідно між собою не відрізнявся. Оскільки, в нормі реакція на PCNA в ядрах епітеліоцитів відсутня, то наявність експресії даного антигену при ТБ з нормальною функціональною активністю ЦЗ можна пояснити тим, що даний протеїн є кофактором для ДНК-полімерази у S-фазу мітозу, тобто під час синтезу ДНК при її репарації в разі пошкодження (відбувається активація процесів відновлення пошкодженої ДНК). Пошкодження ядерної ДНК при ТБ внаслідок гіпоксемії і тканинної гіпоксії, зумовлено дією токсичних продуктів ендогенної інтоксикації через виражений оксидантно-протиоксидантний та протеолітичний дисбаланс із накопиченням у крові токсичних кінцевих та проміжних продуктів пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ), супроводжуються не тільки підсиленою репарацією епітеліоцитів (гіперсекреція PCNA), але й сприяють індукції процесів апоптозу і, зокрема, посиленій продукції Вах, на тлі дефіциту експресії Bcl-2.

Одним з основних проявів апоптозу на біохімічному рівні, що реалізується в ядрі, полягає у хаотичній фрагментації ДНК. На нашу думку, істотну роль в інтенсифікації апоптозу епітеліоцитів за умов порушення тиреоїдного гомеостазу при ТБ відіграє вірогідне значне збільшення вмісту у крові прозапальних ЦК (ІЛ-6, ІЛ-18), що беруть участь у реалізації Fas-залежного апоптозу та виявлена нами практично у всіх хворих на ТБ гіперкортизолемія. Активація процесів апоптозу епітеліоцитів передбачає розгалужений ланцюг біохімічних реакцій, метою яких є фрагментація ДНК (проходить у декілька етапів з утворенням спочатку великих, а потім малих складових за участі ендонуклеаз) та припинення життєдіяльності клітин або запуск механізмів, що запобігають цим процесам (активація PCNA). На заключному етапі клітина втрачає свою цільність та знешкоджується макрофагами.

При ТБ виявлені вірогідні відмінності за інтенсивністю процесів апоптозу війчастого епітелію бронхів та епітелію бронхів у місцях

плоскоклітинної метаблазії між групами хворих з нормальним рівнем ТГ та пацієнтами з порушенням тиреоїдного гомеостазу. Так, при ТБ з нормосекрецією ТГ, як у групі 1 так і в групі 2 із значною частотою зустрічались TUNEL-позитивні ядра, що розцінюється як ранні морфологічні зміни, характерні для апоптозу. Встановлена вірогідна різниця між показниками TUNEL-позитивних ядер війчастого епітелію бронхів у групах пацієнтів із ВДТБ та ХРТБ з нормальною функціональною активністю та наявністю порушення тиреоїдного гомеостазу. У пацієнтів гр. 2 даний показник перевищував такий у гр.1 на 34,5 % ($p<0,05$). У гр. 2А цей показник перевищував такий у гр. 1А на 35,7 % ($p<0,05$). Відсоток TUNEL-позитивних ядер епітелію бронхів у місцях плоскоклітинної метаблазії вірогідно не відрізнявся у пацієнтів із ВДТБ та ХРТБ зі збереженою функціональною активністю ЩЗ та порушенням тиреоїдного гомеостазу ($p>0,05$).

Таблиця 5.3.2

**Відсоток TUNEL-позитивних ядер епітеліоцитів бронхів у хворих
на ВДТБ та ХРТБ залежно від функціональної
активності щитоподібної залози, ($M\pm m$)**

Тип клітин	Група 1 (n=17)	Група 1А (n=18)	Група 2 (n=18)	Група 2А (n=17)
Війчастий епітелій бронхів	6,3 $\pm$ 0,19 $p=0,05$	5,6 $\pm$ 0,17	9,5 $\pm$ 0,22 $p=0,05$ $p_1<0,05$	8,6 $\pm$ 0,12 $p_1<0,05$
Епітелій бронхів у місцях плоскоклітинної метаблазії (базальний шар)	4,0 $\pm$ 0,17 $p<0,05$	3,2 $\pm$ 0,13	3,9 $\pm$ 0,08 $p<0,05$ $p_1>0,05$	2,7 $\pm$ 0,07 $p_1>0,05$

Примітки:

- 1) p -ступінь вірогідності різниці гр. 1 відносно гр. 1А; гр. 2 відносно гр. 2А ($p<0,05$);
- 2) p_1 -ступінь вірогідності показників гр. 1 відносно гр. 2, гр. 1А відносно гр. 2А ($p<0,05$).

За умов функціональної рівноваги ЩЗ при ТБ у групах 1 та 2 найвищий рівень апоптозу епітеліоцитів бронхів був встановлений при його великогранулярному накопиченні (у вигляді великих зерен) у цитоплазмі.

Таким чином у випадку каскадного пошкодження епітеліальних клітин слизової оболонки бронхів як поллютантами, так і продуктами пероксидного окислення, молекулами середньої маси на тлі підвищеного протеолізу поряд з явищами некрозу реалізуються процеси апоптозу. Аналізуючи результати проведених нами досліджень, можна думати про істотну роль у інтенсифікації та реалізації апоптозу при ТБ підсиленої активності прозапальних ЦК, і зокрема, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18 та кортизолу. Слід зауважити, що медіатори, які гальмують і, навпаки, індукують апоптоз є ключовими для запалення при ТБ. На відміну від гормонів, ЦК діють, в основному на пара- та аутокринному рівнях.

Ключовою ланкою індукції та реалізації апоптозу є розлади функціональної здатності мітохондрій внаслідок гранзим-В-перфоринзалежного шляху індукції каспази-3 [211]. Індукція послідовного каскаду протеолітичних реакцій призводить до розщеплення білків ядерного матриксу, дестабілізації структури хроматину, фрагментації ДНК, втрати реплікативної здатності клітин. Кінцевим результатом апоптичного процесу є порушення цілісної структури клітин з утворенням АО.

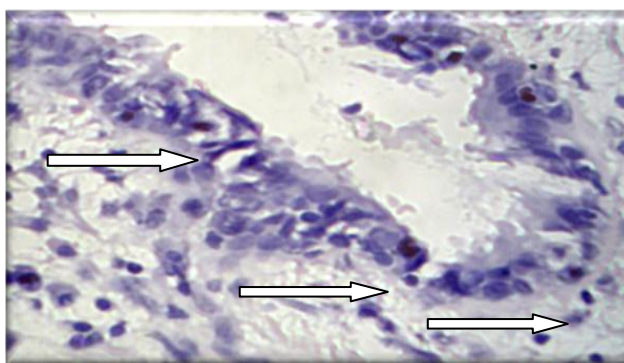


Рис. 5.3.1. Мікрофотознімок. Стрілками позначені PCNA-позитивні ядра клітин. Імуногістохімічний метод з використанням первинних антитіл проти протеїну PCNA. Об.100^x (масляна імерсія).

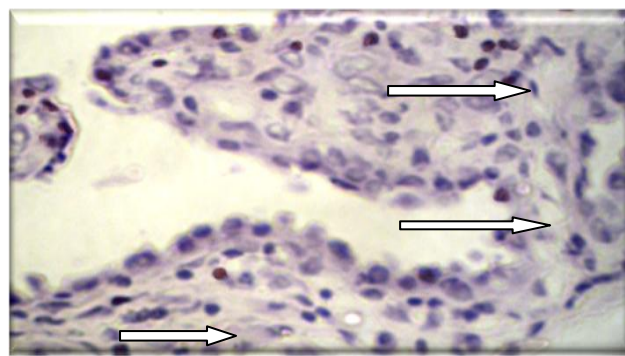


Рис. 5.3.2. Мікрофотознімок. Великими стрілками позначені TUNEL-позитивні ядра клітин. Малими стрілками позначені апоптотичні тільця, вони також є TUNEL-позитивні. Імуногістохімічний метод на міжнуклеосомальні розриви ДНК - TUNEL. Об.100^x (масляна імерсія).

При ТБ з нормосекрецією ЩЗ у біоптатах слизової оболонки бронхів виявлено, що ступінь експресії білка Вах вірогідно перевищує такий у пацієнтів з порушенням тиреоїдного гомеостазу. Середні значення ІА у біоптатах слизової оболонки бронхів при ТБ з порушенням тиреоїдного гомеостазу вірогідно відрізнялись від значень у групі з нормальною функціональною активністю ЩЗ. На нашу думку, це можна пояснити тим, що достатня кількість вТ₄ гальмує проліферацію та індукує апоптоз тих епітеліоцитів, що втратили свої функціональні властивості, оскільки вони мають на своїй мембрані рецептори до Т₄ і здатні змінювати перебіг метаболічних процесів під його дією. Т₄-ефекти призводять до перебудови в презентації регуляторних білків на поверхні мембран клітин, змінам секреції гормонів і корекції Са²⁺-гомеостазу, що у підсумку, може активувати процес апоптичної загибелі клітин при нормосекреції ЩЗ за умов запальної реакції при ТБ, з метою активації проліферації і відновлення гістоморфологічної структури ураженої тканини.

Отже, сумарно можна вважати інтенсивність процесів ПКЗ при ТБ з нормосекрецією істотно вищою за таку при порушенні тиреоїдного гомеостазу, де загибель великої кількості клітин відбувається переважно шляхом некрозу, що формує у подальшому незворотні зміни структури бронхолегеневої паренхіми з активацією процесів фіброутворення сполучною тканиною і метаплазії епітелію, що підтверджується отриманими нами результатами морфологічного дослідження у цій групі хворих. Нами встановлено практичну відсутність експресії протеїну Вах у ділянках підслизового шару, що вказує на гальмування апоптозу, оскільки, загальновідомо, що келихоподібні клітини наділені найбільшим захистом від індукторів апоптозу, бо вони постійно перебувають під впливом агресивних властивостей бронхіального секрету.

Таблиця 5.3.3

Оптична густина гістохімічного забарвлення на проапоптичний протеїн Вах (в.од.опт.гудини) у епітеліюцитах бронхів хворих на ВДТБ та ХРТБ залежно від функціональної активності ЩЗ, (М±m)

Тип клітин	Група1 (n=17)	Група 1А (n=18)	Група 2 (n=18)	Група 2А (n=17)
Війчастий епітелій бронхів	0,203±0,02 p<0,05	0,162±0,02	0,287±0,02 p<0,05 p ₁ <0,05	0,194±0,02 p ₁ <0,05
Епітелій бронхів у місцях плоскоклітинної метapалазії (базальний шар)	0,201±0,02 p<0,05	0,176±0,02	0,255±0,02 p<0,05 p ₁ <0,05	0,204±0,01 p ₁ >0,05

Примітки:

- 1) p-ступінь вірогідності різниці гр. 1 відносно гр. 1А; гр. 2 відносно гр. 2А (p<0,05);
- 2) p₁-ступінь вірогідності показників гр. 1 відносно гр. 2, гр. 1А відносно гр. 2А (p<0,05).

Аналізуючи отримані результати дослідження встановлено, що рівень проапоптичного протеїну Вах у війчастому епітелії бронхів хворих на ВДТБ та ХРТБ мав суттєві відмінності, особливо у групах пацієнтів з наявністю порушення тиреоїдного гомеостазу. У гр. 2 цей показник перевищував такий у гр. 1 у середньому на 29,3 % (p<0,05). У групах пацієнтів із ВДТБ та ХРТБ на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу встановлено, що даний показник у гр. 2А перевищував такий у гр. 1А на 16,5 % (p<0,05). Показник рівня проапоптичного протеїну ВАХ епітелію бронхів у місцях плоскоклітинної метapалазії має також свої відмінності у пацієнтів при чутливому та резистентному ТБ та функціональної активності ЩЗ. У гр. 2 даний показник перевищував такий у гр. 1 на 21,2 % (p<0,05). У гр. 2А даний показник перевищував такий у гр.1А на 14,6 % (p<0,05). На нашу думку така різниця показників свідчить про важливу роль ВТГ у процесах апоптозу при ТБ легень,

оскільки у пацієнтів із наявністю порушення тиреоїдного гомеостазу показники вірогідно відрізнялись від таких у пацієнтів із нормальною функціональною активністю ЩЗ (рис.5.3.3).

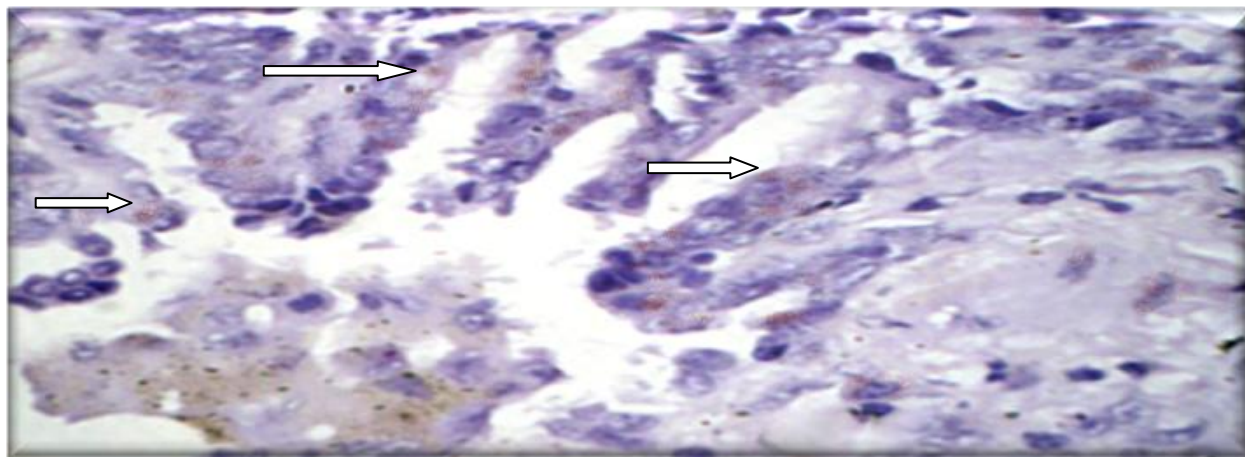


Рис. 5.3.3. Мікрофотознімок. Великими стрілками позначена цитоплазма клітин з Вах-позитивними гранулами. Малою стрілкою позначено ядро клітини з Вах-позитивними гранулами, яке має ознаки каріопікнозу (рання стадія апоптозу). Імуногістохімічний метод з використанням первинних антитіл проти проапоптотичного протеїну Вах. Об. $100^{\times}$ (масляна імерсія). Ок. $10^{\times}$.

У порівнянні наведеним вище даним, аналіз результатів дослідження експресії Bcl-2 у війчастому епітелії бронхів та епітелію бронхів у місцях плоско клітинної метаплазії хворих на ТБ вказує на істотний вірогідний дефіцит системних протиапоптичних білків, що і пояснює високий рівень апоптозу при ТБ з нормальною секрецією ЩЗ.

Аналізуючи отримані результати дослідження встановлено, що рівень протиапоптичного протеїну Bcl-2 у війчастому епітелії бронхів хворих на вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до протитуберкульозних препаратів вірогідно між собою не відрізнявся ($p > 0,05$). Рівень протиапоптичного протеїну Bcl-2 у епітелії бронхів у місцях плоскоклітинної метаплазії у гр. 2 вірогідно перевищував цей показник у гр. 1 у середньому на 15,3 % ($p < 0,05$), у гр. 2А цей показник перевищував такий у гр. 1А на 16,5% ($p < 0,05$).

Таблиця 5.3.4

Оптична густина гістохімічного забарвлення на протиапоптичний протеїн Bcl-2 (в.од.опт.густини) у епітеліоцитах бронхів хворих на ВДТБ та ХРТБ залежно від функціональної активності ЩЗ, ($M \pm m$)

Тип клітин	Група 1 (n=17)	Група 1А (n=18)	Група 2 (n=18)	Група 2А (n=17)
Війчастий епітелій бронхів	0,107±0,01 p>0,05	0,095±0,08	0,108±0,01 p=0,05 p ₁ >0,05	0,101±0,02 p ₁ >0,05
Епітелій бронхів у місцях плоскоклітинної метapалазії (базальний шар)	0,116±0,01 p<0,05	0,101±0,07	0,137±0,01 p<0,05 p ₁ <0,05	0,121±0,01 p ₁ <0,05

Примітки:

- 1) p-ступінь вірогідності різниці гр. 1 відносно гр. 1А; гр. 2 відносно гр. 2А (p<0,05);
- 2) p₁-ступінь вірогідності показників гр. 1 відносно гр. 2, гр. 1А відносно гр. 2А (p<0,05).

Зростання рівня проапоптичного протеїну ВаХ протиапоптичного протеїну Bcl-2 у епітелії бронхів у місцях плоскоклітинної метapалазії у пацієнтів із ХРТБ з нормальною функціональною активністю ЩЗ пояснює відсутність зростання інтенсивності апоптозу у вказаному типі клітин. Ключовою ланкою індукції та реалізації апоптозу є розлади функціональної здатності мітохондрій. Клітинний білок Вах бере участь у перфорації їх мембран, внаслідок чого падає мітохондріальний потенціал і відкриваються пори у внутрішній мембрані, через які у цитоплазму входять апоптозіндукуючий фактор і цитохром С, що у комплексі з цитоплазматичним білком Араф-2 здійснюють активацію системи каспаз (інтерлейкін-конвертуючих протеаз), зокрема каспази-3. Цим процесам намагається протидіяти система протиапоптичних білків Bcl-2. Bcl-2/p53-залежний шлях

апоптозу реалізується у відповідь на ушкодження генома запальними цитотоксичними агентами, АФК тощо [276]. Оскільки, апоптоз епітеліоцитів, індукований екстрацелюлярними та інтрацелюлярними патогенами, має захисний характер, спрямований на елімінацію збудника і відновлення клітинного гомеостазу організму, то при системному характері запальної реакції при ТБ з порушенням тиреоїдного гомеостазу, зниженням інтенсивності ПКЗ, що супроводжується зниженням індексу апоптозу (ІА) та індексу проліферації (ІП), може сприяти подальшому посиленню персистенції запалення з порушенням цитокінового балансу у бік синтезу агресивних прозапальних ЦК і прогресуванням патологічного процесу. Установлено, що ГК (кортизол) на ранніх стадіях апоптозу перешкоджають фрагментації ДНК, а на пізніх – сприяють цьому процесу.

Узагальнюючи дані дослідження наведені у даному розділі, слід зазначити:

1. Доведена значуща асоціація цитокінового балансу зі зниженням тиреоїдної функції, а саме з такими гормональними складовими – як $вТ_3$, $вТ_4$, ТТГ, що не компенсується високим рівнем кортизолу.

2. При туберкульозі легень у хворих зі збереженою чутливістю та резистентністю до протитуберкульозних препаратів без порушення тиреоїдного гомеостазу визначається вірогідне зростання рівня як прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-18 так і протизапального цитокіну ІЛ-10, що є компенсаторною реакцією моноцитарно-макрофагальної ланки на активатори запалення, коефіцієнт балансу зрушений у бік прозапальної активності. При туберкульозі легень з порушенням тиреоїдного гомеостазу та гіперкортизолемією визначається зростання рівня, як ІЛ-6, ІЛ-18, так і ІЛ-10, однак їх рівень є вірогідно нижчим ніж у групах зі збереженою тиреоїдною активністю.

3. У пацієнтів зі ВДТБ з нормальною функціональною активністю ЩЗ та порушенням тиреоїдного гомеостазу спостерігається зростання показників

ендогенної інтоксикації, а саме: ЛШм., ІК, ІЗЛ, які вірогідно між собою не відрізняються у даних групах. Вірогідне зростання ($p < 0,05$) Л/ШОЕ у групі без порушення тиреоїдного гомеостазу відносно пацієнтів з тиреоїдним дисбалансом вказує на наявність інтоксикаційного процесу у даної когорти пацієнтів, зростання ЯІЕ у даних групах також вірогідно вказує на наявність середнього ступеню ЕІ.

4. У пацієнтів із ХРТБ з нормальною функціональною активністю ЩЗ спостерігається вірогідне зростання показників ендокринної інтоксикації, а саме: ЛШм., ІК, ЯІЕ. Вірогідне зростання у пацієнтів з ХРТБ у обох групах показника Л/ШОЕ відносно ПЗО свідчить про наявність інтоксикації пов'язаної з аутоімунним процесом у організмі.

5. При ВДТБ та ХРТБ з нормальною секрецією щитоподібної залози відсоток PCNA-позитивних ядер у війчастому епітелії бронхів вірогідно перевищує такий у пацієнтів із ХРТБ (на 19,4% ($p < 0,05$)). У пацієнтів із порушенням тиреоїдного гомеостазу при ВДТБ показник перевищує такий у ХРТБ на 20,6 % ($p < 0,05$).

6. З вірогідною частотою зустрічалися TUNEL-позитивні ядра війчастого епітелію бронхів у групах пацієнтів із ВДТБ та ХРТБ з нормальною функціональною активністю та наявністю порушення тиреоїдного гомеостазу. Однак, при хіміорезистентному туберкульозі даний показник перевищував такий при чутливому (на 34,5 %; ($p < 0,05$)).

7. У пацієнтів із ХРТБ рівень проапоптичного протеїну Вах у війчастому епітелії бронхів вірогідно перевищував такий при ВДТБ у середньому на 29,3 % ($p < 0,05$), а при порушенні тиреоїдного гомеостазу даний показник у пацієнтів із ХРТБ вірогідно перевищував такий при ВДТБ на 16,5 % ($p < 0,05$), що вказує важливу роль тиреоїдних гормонів. Рівень проапоптичного протеїну ВАХ епітелію бронхів у місцях плоскоклітинної метаплазії у пацієнтів із ХРТБ незалежно від функціональної активності ЩЗ вірогідно перевищував такий при ВДТБ на 21,2 % та 14,6 % ($p < 0,05$).

8. Рівень протиапоптичного протеїну Bcl-2 у вільчастому епітелії бронхів хворих на ВДТБ та ХРТБ незалежно від варіанту чутливості до ПТП вірогідно між собою не відрізнявся ($p>0,05$). Рівень протиапоптичного протеїну Bcl-2 у епітелії бронхів у місцях плоскоклітинної метаплазії при ХРТБ вірогідно перевищував цей показник при чутливому туберкульозі (у середньому на 15,3 %; ($p<0,05$)).

9. При ТБ легень з еутиреозом відмирання епітеліоцитів бронхолегеневої тканини відбувається за рахунок посилення апптозу (з вірогідною частотою зустрічалися TUNEL-позитивні ядра); супроводжується компенсаторно підсиленою проліферацією епітеліоцитів (гіперсекреція PCNA-позитивних ядер); зростання продукції проапоптичного протеїну BAX, яка носила великогранулярний характер і практично рівнозначною активністю протиапоптичного протеїну Bcl-2.

10. При ХРТБ з тиреоїдним дисбалансом інтенсивність апптозу є невисокою, програмована клітинна загибель супроводжується нижчими значеннями експресії протеїну BAX на тлі гіпоекспресії протиапоптичних факторів (Bcl-2); слабо позитивна реакція на PCNA.

Матеріали даного розділу опубліковані у наступних працях:

1. Герман, А. О. Інтерлейкін-6 при вперше діагностованому туберкульозі легень з різною чутливістю до хіміопрепаратів залежно від показників тиреоїдного гомеостазу / А. О. Герман // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Том 18, № 4 (72). – С. 12–14.
2. Тодоріко, Л. Д. Показники цитокінової регуляції при вперше діагностованому туберкульозі легень з різною чутливістю до хіміопрепаратів залежно від функціональної активності щитоподібної залози та вмісту кортизолу / Л. Д. Тодоріко, А. О. Герман // Український терапевтичний журнал. – 2015. – № 3. – С. 51–56.

3. Герман, А. А. Показатели цитокиновой активности при впервые диагностированном туберкулезе легких с различной чувствительностью к химиопрепаратам в зависимости от показателей тиреоидного гомеостаза и содержания кортизола / А. А. Герман // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1 (49). – С. 79–83.
4. Тодоріко, Л. Д. Апоптична активність у хворих на вперше діагностований туберкульоз з обмеженим деструктивним процесом в легенях / Л. Д. Тодоріко, А. О. Герман, В. І. Сливка, В. О. Степаненко // Матеріали II наукового симпозіуму «Імунопатологія при респіраторних захворюваннях». – Тернопіль, 2011. – С. 39–40.
5. Тодоріко, Л. Д. Місце апоптозу у формуванні загального синдрому дезадаптації при захворюваннях легень специфічного генезу / Л. Д. Тодоріко, А. О. Герман, В. І. Сливка // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання пульмонології: обмін досвідом та перспективи розвитку». – Чернівці, 2011. – С. 40–41.
6. Герман, А. О. Цитокінова регуляція при вперше діагностованому туберкульозі легень залежно від функціональної активності щитоподібної залози та вмісту кортизолу / А. О. Герман // 15 конгрес СФУЛТ. – Чернівці, 2014. – С. 15.
7. Герман, А. А. Уровень интерлейкина 10 у пациентов с впервые диагностированным туберкулезом легких / А. А. Герман // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицинской реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины». – «Проблемы биологии и медицины». – 2014. – № 4 (80). – С. 58–59.

РОЗДІЛ 6

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ БІС- (ГАМА-L-ГЛУТАМІЛ)-ЛЦИСТЕЇНІЛ-БІС-ГЛІЦИН ДИНАТРІЄВОЇ СОЛІ ПРИ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОМУ ЧУТЛИВОМУ ТА РЕЗИСТЕНТНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАРІАНТУ ТИРЕОЇДНОЇ ФУНКЦІЇ

У сучасних умовах резистентність МБТ та функціональна недостатність з різними варіантами дисфункції імунної системи виділені в якості нездоланих та найвагоміших причин невдалого лікування ТБ. Сьогодні, для лікування лікарсько-стійкого ТБ використовують стандартну полікомпонентну етіотропну терапію, яка створює велике медикаментозне навантаження та підвищує ризик розвитку побічних реакцій з боку різних органів та систем у пацієнта [205, 209, 211]. Враховуючи все вище сказане, виникає необхідність цілеспрямованого удосконалення комплексного патогенетичного лікування ТБ, із застосуванням препаратів, які сприяють оптимізації функціонування систем захисту організму хворого та підвищенню ефективності етіотропної терапії. Серед препаратів з метаболічною дією слід виділити біс-(гама-L-глутаміл)-Лцистеїніл-біс-гліцин динатрієва сіль - похідний тіопетинів, який є структурним аналогом окисленого глутатіону, має високу біодоступність, модулюючи дію на внутрішньоклітинні процеси тілового обміну, сприяє ініціації системи цитокінів, активації фагоцитозу. Препарат зарекомендував себе як високоефективний засіб для лікування вторинних імунодефіцитних станів, асоційованих з радіаційним, хімічним та інфекційним фактором, гострих та хронічних вірусних гепатитів В та С, а також післяопераційних ускладнень [268].

Мета фрагменту нашого дослідження полягає у вивченні фармакологічної активності біс-(гама-L-глутаміл)-Лцистеїніл-біс-гліцин динатрієвої солі як засобу, щодо оптимізації комплексного лікування ТБ.

Поставлене завдання удосконалення способу лікування хворих на ТБ зі збереженою чутливістю до АМБП та наявністю резистентності, вирішувалося шляхом додавання в комплексну програму лікування препарату біс-(гама-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієва сіль для досягнення терапевтичного ефекту за рахунок регулюючого впливу препарату на патогенетичні механізми розвитку та перебігу даного захворювання, а також профілактики розвитку ускладнень з боку гепатобіліарної системи.

Хворих було розподілено на 2 групи: група 1А – 42 хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю до АМБП з порушенням тиреоїдного гомеостазу; група 2А – 41 хворий на ХРТБ з порушенням тиреоїдного гомеостазу. Група практично здорових склала 20 осіб. Хворі в групах за віком суттєво не відрізнялись, переважали особи чоловічої статі (86,7 %).

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

Після клінічної та лабораторної верифікації діагнозу ВДТБ та встановлення резистентності за тестом медикаментозної чутливості, проведення стандартного клінічно-лабораторного обстеження, проводилось дослідження ступеню імунологічних порушень шляхом проведення імуноферментного

дослідження у динаміці комплексного лікування (на кінець інтенсивної фази хіміотерапії).

Оцінка показників активності ЩЗ у динаміці лікування наведена у табл. 6.1. Показники рівня ТТГ до лікування у гр.1А були вірогідно зниженими відносно ПЗО у 15,3 рази ($p<0,05$). У динаміці лікування у підгрупах 1Б та 1В відбулось зростання вмісту ТТГ відносно такого до лікування відповідно у 2,0 та у 2,2 рази ($p<0,05$). До значень ПЗО показник ТТГ у підгрупах 1Б та 1В не повернувся та був зниженим відповідно у 7,5 та 6,8 рази ($p<0,05$).

Таблиця 6.1

Показники рівня тиреоїдних гормонів у хворих на ВДТБ та ХРТБ з порушенням тиреоїдного гомеостазу у динаміці лікування, ($M\pm m$)

Показни-ки	ПЗО	ВДТБ			ХРТБ		
		Гр.1А (n=42)	Підгр.1Б (n=20)	Підгр.1В (n=21)	Гр.2А (n=41)	Підгр.2Б (n=20)	Підгр.2В (n=21)
ТТГ, (межі коли вань 0,3-4,0 мМО/л)	2,8±0,1	0,1±0,1 $p<0,05$	0,3±0,1 $p<0,05$ $p_1<0,05$	0,4±0,3 $p<0,05$ $p_1<0,05$ $p_2>0,05$	0,1±0,1 $p<0,05$	0,2±0,4 $p<0,05$ $p_1<0,05$	0,3±0,1 $p<0,05$ $p_1<0,05$ $p_2>0,05$
вТ ₄ , (межі коли вань 12-18 пмоль/л)	21,1±0,6	5,9±0,7 $p<0,05$	6,0±0,6 $p<0,05$ $p_1>0,05$	7,0±0,4 $p<0,05$ $p_1<0,05$ $p_2<0,05$	4,6±0,8 $p<0,05$	4,8±0,8 $p<0,05$ $p_1>0,05$	5,1±0,9 $p<0,05$ $p_1>0,05$ $p_2>0,05$
вТ ₃ , (межі коли вань 2,5-5,8 пмоль/л)	4,5±0,2	11,4±0,4 $p<0,05$	9,3±0,3 $p<0,05$ $p_1<0,05$	8,5±0,8 $p<0,05$ $p_1<0,05$ $p_2<0,05$	15,5±1,8 $p<0,05$	11,8±0,9 $p<0,05$ $p_1<0,05$	9,5±0,4 $p<0,05$ $p_1<0,05$ $p_2<0,05$
Кортизол, (межі коливань 140-600 нмоль/л)	561,7±19,5	672,0±185,0 $p<0,05$	623,4±127,0 $p<0,05$ $p_1<0,05$	605,0±121,0 $p<0,05$ $p_1<0,05$ $p_2>0,05$	652,7±76,8 $p<0,05$	647,8±64,7 $p<0,05$ $p_1>0,05$	638,7±76,8 $p<0,05$ $p_1<0,05$ $p_2>0,05$

Примітки:

- 1) p - ступінь достовірної різниці показників відносно ПЗО ($p<0,05$);
- 2) p_1 - ступінь достовірної різниці показників відносно показників до лікування ($p<0,05$);
- 3) p_2 - ступінь достовірної різниці показників між групами у динаміці лікування ($p<0,05$).

У пацієнтів із ХРТБ гр. 2А показник рівня ТТГ до лікування був вірогідно нижчим за показник ПЗО у 15,2 рази ($p<0,05$). Після проведеного лікування показники мали тенденцію до зростання у підгрупах 2Б та 2В відносно гр. 2А у 1,5 та 1,8 рази ($p<0,05$), хоча до значень ПЗО не повернулись та залишались зниженими відповідно у 9,6 та 8,1 рази ($p<0,05$). Після проведеного лікування рівень ТТГ у підгр. 1В зростав більше ніж у підгр. 2В відповідно у 1,1 рази ($p<0,05$), що свідчить про більш високу ефективність програми удосконаленого патогенетичного лікування у даній підгрупі.

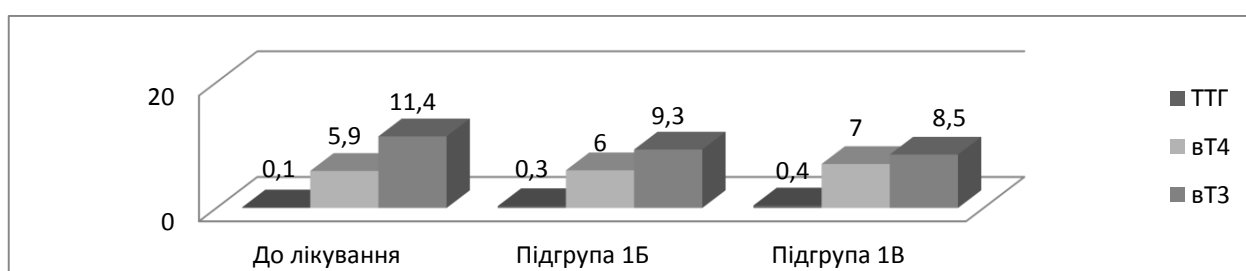


Рис. 6.1. Показники рівня тиреоїдних гормонів: ТТГ, vT_3 , vT_4 у пацієнтів хворих на ВДТБ з порушенням тиреоїдного гомеостазу в динаміці лікування.

Рівень vT_4 був вірогідно нижче значень ПЗО у гр. 1А у 3,5 рази ($p<0,05$). У динаміці лікування показники у підгр.1Б незначно зростали, але вірогідно від показника гр.1А не відрізнялись, а у підгр.1В показник вірогідно перевищував такий у гр.1А – у 1,1 рази ($p<0,05$). Показники у підгрупах 1Б та 1В до значень ПЗО не повернулись та вірогідно були нижчими відповідно у 3,5 та 3,0 рази ($p<0,05$).

У пацієнтів гр. 2А показник був вірогідно нижчим за значення ПЗО відповідно у 4,5 рази ($p<0,05$). Після проведеного лікування показники у підгрупах 2Б та 2В вірогідно не відрізнявся від таких у гр.2А ($p>0,05$), але були вірогідно нижчими значень ПЗО відповідно у 4,3 та 4,1 рази ($p<0,05$). Показник у підгр. 1В вірогідно перевищував такий у підгр. 2В відповідно – у 1,3 рази ($p<0,05$). Зростання рівня вільного тироксину відбувалось ефективніше у пацієнтів, які лікувались за стандартною схемою програми хіміотерапії із застосуванням

глутоксиму, а також у пацієнтів хворих на туберкульоз легень зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів ніж у пацієнтів з наявністю резистентності.

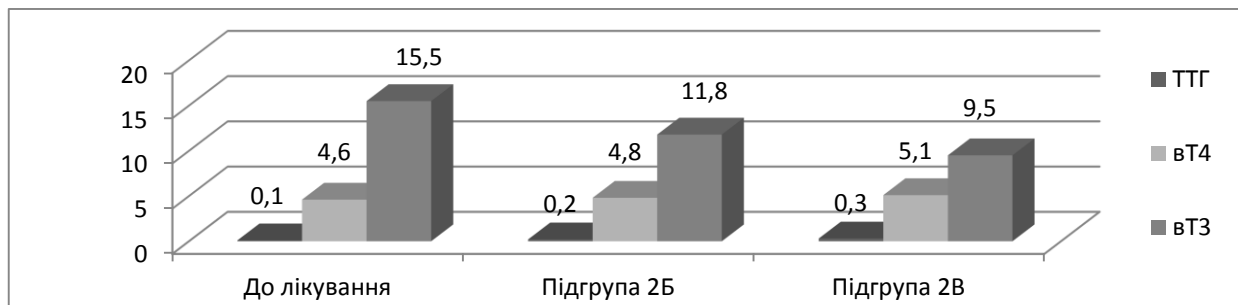


Рис. 6.2. Показники рівня тиреоїдних гормонів: ТТГ, vT₃, vT₄ у пацієнтів хворих на ХРТБ з порушенням тиреоїдного гомеостазу в динаміці лікування.

Показники рівня vT₃ у гр. 1А були вірогідно вищими за значення ПЗО (у 2,5 рази ($p < 0,05$)). У динаміці лікування спостерігалась тенденція до зниження рівня показника у підгрупах 1Б та 1В відповідно у 1,2 та 1,3 рази відносно гр. 1А ($p < 0,05$). До значень ПЗО вони не повернулись та перевищували рівень ПЗО у підгрупах 1Б та 1В відповідно – у 2,0 та 1,8 рази ($p < 0,05$). У пацієнтів із ХРТБ показник рівня vT₃ до лікування вірогідно перевищував значення ПЗО у 3,4 рази ($p < 0,05$). У динаміці проведеного лікування показники у підгрупах 2Б та 2В мали тенденцію до вірогідного зниження відносно гр. 2А – у 1,3 та 1,6 рази ($p < 0,05$) відповідно в обох випадках). До рівня ПЗО показники у підгрупах 2Б та 2В не повернулись та все ще перевищували їх у 2,6 та 2,0 рази ($p < 0,05$). Наведений вище аналіз вказує на ефективність комплексного лікування із застосуванням імуномодулятора. Динаміка щодо нормалізації показників vT₃ ефективнішою була у пацієнтів зі збереженою чутливістю до АМБП ніж у пацієнтів з наявністю резистентності до АМБП. Показник рівня vT₃ у підгр.2В перевищував такий у підгр.1В відповідно у 1,1 рази ($p < 0,05$).

У пацієнтів обох груп до лікування визначалась вірогідна гіперкортизолемія ($p < 0,05$). У динаміці лікування показник вірогідно

знижувався у підгрупах 1В та 2В у 1,0 та 1,1 рази ($p<0,05$), хоча до значень ПЗО він не повернувся.

Аналіз показників рівнів ІЛ, наведений у табл. 6.2.

Таблиця 6.2

Показники рівня інтерлейкінів у пацієнтів на ВДТБ та ХРТБ з порушенням тиреоїдного гомеостазу, ($M\pm m$)

Показ-ники	ПЗО	ВДТБ			ХРТБ		
		Гр.1А (n=42)	Підгр.1Б (n=20)	Підгр.1В (n=21)	Гр.2А (n=41)	Підгр.2Б (n=20)	Підгр.2В (n=21)
ІЛ-6	1,7±0,2	9,0±2,7 $p<0,05$	5,6±0,8 $p<0,05$ $p_1<0,05$	4,0±0,7 $p<0,05$ $p_1<0,05$ $p_2<0,05$	8,2±1,4 $p<0,05$	7,0±0,1 $p<0,05$ $p_2<0,05$	5,7±2,5 $p<0,05$ $p_1<0,05$ $p_2<0,05$
ІЛ-10	1,7±0,1	3,8±0,5 $p<0,05$	3,7±0,6 $p<0,05$ $p_1>0,05$	3,3±0,1 $p<0,05$ $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	4,0±0,1 $p<0,05$	3,6±0,8 $p<0,05$ $p_2>0,05$	3,0±0,7 $p<0,05$ $p_1<0,05$ $p_2>0,05$
ІЛ-18	268,3± 101,7	326,2± 38,1 $p<0,05$	319,1± 29,3 $p>0,05$ $p_1>0,05$	299,7± 44,7 $p>0,05$ $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	239,9± 67,1 $p>0,05$	228,3± 56,2 $p>0,05$ $p_2>0,05$	204,5± 57,3 $p>0,05$ $p_1>0,05$ $p_2>0,05$

Примітки:

- 1) p - ступінь вірогідності різниці показників відносно ПЗО ($p<0,05$);
- 2) p_1 - ступінь вірогідності різниці показників відносно показників до лікування ($p<0,05$);
- 3) p_2 - ступінь вірогідності різниці показників між групами у динаміці лікування ($p<0,05$).

Так, рівень ІЛ-6 у пацієнтів гр. 1А до лікування був вірогідно вищим ніж у ПЗО відповідно у 5,3 рази ($p<0,05$). Після проведеного лікування у підгрупах 1Б та 1В рівень ІЛ-6 мав тенденцію до зниження відносно гр. 1А у 1,6 та 2,25 рази ($p<0,05$), хоча до значень групи ПЗО не повернулись та перевищували їх відповідно у 3,3 та 2,2 рази ($p<0,05$). У пацієнтів із ХРТБ гр. 2А показник ІЛ-6 вірогідно перевищував такий у ПЗО у 4,85 раза ($p<0,05$). У динаміці запропонованого лікування показники у підгрупах 2Б та 2В знижувались

відносно гр. 2А відповідно – у 1,1 та 1,4 рази ($p<0,05$). До значень ПЗО показники як у підгр. 2Б так і підгр. 2В не повернулись, і вірогідно перевищували їх – у 4,1 та 3,3 рази (в обох випадках ($p<0,05$)). У підгрупах 1В та 2В показники знижувались після лікування інтенсивніше ніж у пацієнтів, які лікувались за стандартною схемою. У пацієнтів з наявністю резистентності до АМБП на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу – підгр. 2В рівень ІЛ-6 мав тенденцію до зниження, але все ще перевищував такий у пацієнтів зі збереженою чутливістю до АМБП – підгр. 1В у 1,4 рази ($p<0,05$).

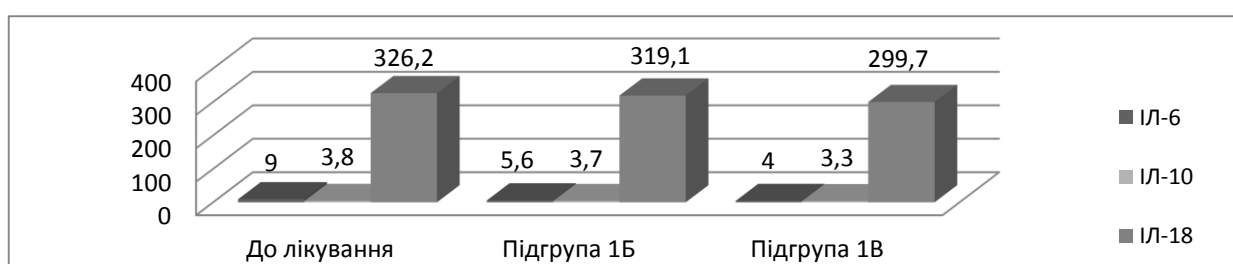


Рис. 6.3. Показники рівня ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18 у пацієнтів хворих на ВДТБ з тиреоїдним дисбалансом у динаміці лікування.

Як видно з рис.6.3 рівень ІЛ-10 у пацієнтів гр. 1А був вірогідно вищим ніж у групи ПЗО відповідно у 2,2 рази ($p<0,05$). У динаміці лікування рівень ІЛ-10 у пацієнтів підгруп 1Б та 1В мав тенденцію до зниження, але вірогідної різниці відносно гр. 1А не встановлено. До значень ПЗО показники не повернулись у підгрупах 1Б та 1В, але перевищували значення ПЗО відповідно – у 2,1 та 1,8 рази ($p<0,05$).

У пацієнтів із ХРТБ до лікування показник вірогідно перевищував значення ПЗО у 2,2 рази ($p<0,05$). Після проведеного лікування показники ІЛ-10 мали тенденцію до зниження у підгрупах 2Б та 2В у 1,1 ($p>0,05$) та 1,3 рази ($p<0,05$) відносно гр. 2А, але вірогідної різниці між показниками у даних підгрупах не встановлено. До значення ПЗО показники у підгрупах 2Б та 2В не повернулись та все ще перевищували його відповідно – у 2,0 та 1,8 рази ($p<0,05$). Вірогідної різниці між показниками у підгрупах 1В та 2В не встановлено (рис. 6.4). Високий рівень ІЛ-10 свідчить про виражений запальний процес у цієї

когорти пацієнтів, оскільки ІЛ-10 впливає на більшість гемопоетичних клітин та володіє здатністю до пригнічення активації та ефекторної функції Т-клітин, природних кіллерів, моноцитів-макрофагів [121, 158, 240], що згодом, призводить до завершення запального процесу. Зростання рівня ІЛ-10 відносно ПЗО можна пояснити пригніченням синтезу інтерферону лімфоцитами, макрофагами та нейтрофілами при туберкульозному специфічному запаленні [255, 257, 259].

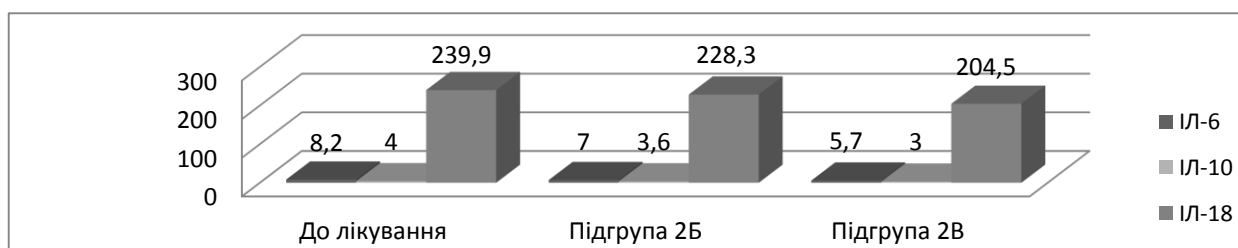


Рис. 6.4. Показники рівня ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18 у пацієнтів хворих на ХРТБ з тиреоїдним дисбалансом у динаміці лікування.

Аналізуючи отримані результати показника рівня ІЛ-18 встановлено наступне. У пацієнтів із ВДТБ у гр. 1А до лікування рівень ІЛ-18 був вірогідно вищим за значення ПЗО – у 1,2 рази ($p < 0,05$). Після проведеного лікування показники у підгрупах 1Б та 1В мали тенденцію до зниження, але вірогідно між собою не відрізнялись та перевищували значення ПЗО у підгр. 1Б – у 1,1 рази та у підгр. 1В – у 1,1 рази.

У пацієнтів із ХРТБ до лікування показник ІЛ-18 практично відповідав значенню ПЗО. Після проведеного лікування у підгрупах 2Б та 2В показник мав тенденцію до зниження, але вірогідної різниці не встановлено ($p > 0,05$). Показник був зниженим відносно ПЗО у підгр. 2Б та підгр. 2В відповідно – у 1,1 та 1,3 рази ($p > 0,05$). Це може свідчити про зменшення ознак запалення, оскільки ІЛ-18 зсуває баланс цитокінів в бік клітинного імунітету, стимулюючи продукцію ІНФ- γ , ФНП- α , ІЛ-2 та інших, регулює перфорин-залежну цитотоксичність та Fas-ligand опосередкований апоптоз; стимулює продукцію молекул адгезії, які приймають участь в механізмах клітинної міграції, що має значення як при формуванні

імунної відповіді та є несприятливим прогностичним чинником у даної когорти пацієнтів на фоні порушення тиреоїдного гомеостазу.

Аналіз характеристики окремих показників лейкоформули у хворих на ВДТБ з тиреоїдним дисбалансом наведений у таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

Показники лейкоформули у пацієнтів з ВДТБ та ХРТБ з тиреоїдною дисфункцією в динаміці комплексного лікування, (M±m)

Показники	ПЗО	ВДТБ			ХРТБ		
		Гр.1А (n=42)	Підгр.1Б (n=20)	Підгр.1В (n=21)	Гр.2А (n=41)	Підгр.2Б (n=20)	Підгр.2В (n=21)
Лейкоцити 10 ⁹ /л	6,2±0,2	10,2±1,0 p<0,05	9,0±0,6 p<0,05 p ₁ <0,05	7,3±0,7 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	11,4±0,4 p<0,05	10,1±0,5 p<0,05 p ₁ <0,05	8,9±0,3 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Н. сегментояд. %	63,0± 1,0	51,6±2,2 p<0,05	55,8±2,0 p<0,05 p ₁ <0,05	58,3±2,0 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	52,3±2,4 p<0,05	54,1±2,0 p<0,05 p ₁ >0,05	57,8±2,0 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Н. паличкояд. %	1,8±0,1	16,2±1,05 p<0,05	7,3±0,9 p<0,05 p ₁ <0,05	6,0±1,0 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	11,8±0,9 p<0,05	11,2±0,7 p<0,05 p ₁ >0,05	8,4±0,4 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Еозинофіли %	1,8±0,2	3,2±0,96 p<0,05	2,6±1,3 p>0,05 p ₁ >0,05	1,7±0,7 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	3,9±0,9 p<0,05	3,3±0,6 p<0,05 p ₁ >0,05	2,2±0,6 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Лімфоцити %	27,3±0,9	20,5±1,96 p<0,05	28,9±1,7 p>0,05 p ₁ <0,05	30,4±2,0 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	29,6±1,8 p>0,05	30,0±1,8 p<0,05 p ₁ >0,05	32,1±1,7 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Моноцити %	6,0±0,35	8,5±0,73 p<0,05	7,7±0,7 p<0,05 p ₁ >0,05	6,1±0,6 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	9,3±0,7 p<0,05	8,8±0,7 p<0,05 p ₁ >0,05	7,8±0,7 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
ШОЕ	7,2±0,4	25,5±3,09 p<0,05	16,8±2,4 p<0,05 p ₁ <0,05	13,5±2,1 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	27,3±3,5 p<0,05	26,8±3,2 p<0,05 p ₁ >0,05	21,5±2,9 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

Примітки:

- 1) p - ступінь вірогідності різниці показників відносно ПЗО (p<0,05);
- 2) p₁ - ступінь вірогідності різниці показників відносно показників до лікування (p<0,05);
- 3) p₂ - ступінь вірогідності різниці показників між підгрупами у динаміці лікування (p<0,05).

Установлено, що до лікування у пацієнтів обох груп рівень лейкоцитів вірогідно перевищував норму відносно ПЗО. Після проведеного лікування рівень лейкоцитів у пацієнтів підгруп 1Б та 1В, значно знижувався у порівнянні з пацієнтами до лікування. Так, у підгр. 1Б рівень лейкоцитів знижувався у 1,1 рази, а у підгр. 1В – у 1,4 рази ($p < 0,05$). Показники до норми не повернулися у жодній з підгруп, навпаки, зберігалася значима різниця відносно ПЗО, яка становила у підгрупах 1Б та 1В відповідно – 1,4 та 1,1 рази ($p < 0,05$ в обох випадках).

У хворих на ХРТБ показник рівня лейкоцитів вірогідно перевищував показник ПЗО. У підгрупах 2Б та 2В показник після лікування мав тенденцію до зниження, у порівнянні з пацієнтами до лікування, але у пацієнтів, які отримували удосконалене патогенетичне лікування він знижувався у 1,2 рази, а у пацієнтів підгр. 2Б лише у 1,1 рази ($p < 0,05$), але до значень ПЗО показники у підгрупах 2Б та 2В так і не повернулись. Даний показник у підгрупах 2Б та 2В вірогідно перевищував такий у ПЗО відповідно – у 1,6 та 1,4 рази ($p < 0,05$). Показник у підгр. 2В вірогідно перевищував такий у підгр. 1В у 1,2 рази ($p < 0,05$).

Показник рівня сегментоядерних нейтрофілів у пацієнтів із ВДТБ та ХРТБ до лікування був вірогідно нижчим за показник ПЗО та мав тенденцію до зростання у пацієнтів після проведеного лікування, але інтенсивніше це відбувалось у підгрупах 1В та 2В. Так, у пацієнтів підгр. 1Б даний показник зростав у 1,0 раз, а у підгр. 1В цей показник зростав у 1,1 рази ($p < 0,05$) відносно значень гр. 1А. У жодній з підгруп показник до значень ПЗО так і не повернувся, у підгрупах 1Б та 1В він був нижчим відповідно – у 1,1 та 1,0 рази ($p < 0,05$). У підгр. 2Б аналізуємий показник вірогідно не відрізнявся від значень гр. 2А. У підгр. 2В показник зростав відносно значень гр. 2А відповідно у 1,1 рази ($p < 0,05$). Показник рівня сегментоядерних нейтрофілів до значень ПЗО так і не повернувся, та все ще залишався зниженим у підгрупах 2Б та 2В відповідно

у 1,1 та 1,0 рази ($p < 0,05$). Вірогідної різниці між показниками у підгрупах 1В та 2В не встановлено.

Показник рівня паличкоядерних нейтрофілів до лікування у пацієнтів незалежно від варіанту чутливості вірогідно перевищував показник ПЗО. Після проведеного лікування рівень його у пацієнтів із ВДТБ знижувався у підгр. 1Б у 2,2 рази, а у підгр. 1В у 2,7 рази ($p < 0,05$). Спостерігалась значна тенденція до зниження даного показника, хоча у жодному з випадків показник норми не сягнув. Навпаки, у підгрупах 1Б та 1В показники перевищували вірогідно значення ПЗО у 4,1 та 3,3 рази ($p < 0,05$). У пацієнтів із ХРТБ вірогідної різниці між показниками у підгр. 2Б та гр. 2А не встановлено. У підгр. 2В показник вірогідно знижувався відносно такого у гр. 2А відповідно у 1,4 рази ($p < 0,05$). Значень ПЗО показники підгруп 2Б та 2В не досягали, а навпаки, вірогідно перевищували даний показник у 6,2 та 4,6 рази ($p < 0,05$). Показник рівня паличкоядерних нейтрофілів у підгр. 2В вірогідно перевищував такий у підгр. 1В у 1,4 рази ($p < 0,05$).

Рівень еозинофілів у пацієнтів із ВДТБ вірогідно перевищував значення ПЗО. У динаміці проведеного лікування даний показник у підгр. 1Б вірогідно не відрізнявся від такого у гр. 1А. У підгр. 1В він знижувався у 1,9 рази ($p < 0,05$) відносно гр. 1А. У підгрупах 1Б та 1В рівень еозинофілів вірогідно від значень ПЗО не відрізнявся.

У пацієнтів із ХРТБ показник рівня еозинофілів перевищував значення ПЗО. Після проведеного лікування у підгрупі 2Б показник вірогідно від значень гр. 2А не відрізнявся. У підгрупі 2В показник вірогідно знижувався відносно гр. 2А – у 1,7 рази ($p < 0,05$). Значення ПЗО показник підгр. 2Б перевищував у 1,8 рази ($p < 0,05$), а у підгр. 2В вірогідної різниці між показниками не встановлено. Показники рівня еозинофілів у пацієнтів підгруп 1В та 2В вірогідно між собою не відрізнялись.

Показник рівня лімфоцитів у хворих на ВДТБ був вірогідно зниженим відносно ПЗО. У динаміці проведеного лікування у підгрупах 1Б та 1В

показник вірогідно зростав відносно гр. 1А відповідно – у 1,4 та 1,4 рази ($p < 0,05$). Вірогідної різниці між показниками у підгр.1Б та ПЗО не встановлено, а у підгр. 1В показник зростав у 1,1 рази відносно значень ПЗО. У пацієнтів із ХРТБ показник рівня лімфоцитів вірогідно від значень ПЗО не відрізнявся, а також показники у гр. 2А та підгрупах 2Б та 2В вірогідно між собою не відрізнялись. Значення ПЗО показники у підгрупах 2Б та 2В перевищували відповідно у 1,1 та 1,1 рази ($p < 0,05$). Рівень лімфоцитів у підгрупах 1В та 2В вірогідно між собою не відрізнявся.

Показник рівня моноцитів у пацієнтів з ВДТБ до лікування вірогідно перевищував показник ПЗО. Після проведеного лікування у підгр.1Б вірогідної різниці між показниками не встановлено. У підгр. 1В показник мав тенденцію до нормалізації та знизився у 1,3 рази відносно гр. 1А ($p < 0,05$). У підгр. 1Б показник вірогідно перевищував значення ПЗО у 1,4 рази ($p < 0,05$). У підгр. 1В показник після лікування дорівнював значенню ПЗО. При ХРТБ показник рівня моноцитів у пацієнтів до лікування вірогідно перевищував значення ПЗО. Після проведеного лікування у пацієнтів підгр. 2Б показник вірогідно від такого до лікування не відрізнявся. А у пацієнтів підгр. 2В встановлено вірогідне його зниження відносно гр. 2А – у 1,1 рази ($p < 0,05$). Незважаючи на проведене лікування показники у підгрупах 2Б та 2В вірогідно перевищували значення ПЗО відповідно – у 1,4 та 1,3 рази ($p < 0,05$). Рівень моноцитів у підгр. 2В вірогідно перевищував такий у підгр. 1В у 1,3 рази ($p < 0,05$).

Показник рівня ШОЕ у пацієнтів із ВДТБ до лікування вірогідно перевищував показник ПЗО. Після проведеного лікування даний показник мав тенденцію до зниження у підгрупах 1Б та 1В відповідно – у 1,5 та 1,9 раза ($p < 0,05$) відносно гр. 1А. У жодній з груп показник значень ПЗО не досягав, а навпаки, вірогідно перевищував його у підгрупах 1Б та 1В відповідно – у 2,3 та 1,9 раза ($p < 0,05$). У пацієнтів із ХРТБ до лікування показник ШОЕ вірогідно перевищував значення ПЗО. Незважаючи на

проведене лікування у підгр. 2Б показник вірогідно від такого у гр. 2А не відрізнявся, а у підгр. 2В показник вірогідно знизився – у 1,3 рази ($p < 0,05$). Після проведеного лікування показники у підгрупах 2Б та 2В до значень ПЗО не повернулись, але все ще перевищували його відповідно – у 3,73 та 3,0 рази ($p < 0,05$). Значення ШОЕ було досить високим до початку лікування у пацієнтів груп 1А та 2А. У динаміці лікування воно мало тенденцію до зниження. У підгр. 2В показник ШОЕ вірогідно перевищував такий у підгр. 1В у 1,6 рази ($p < 0,05$).

Проведений аналіз деяких показників лейкоцитарної формули у пацієнтів із ВДТБ та ХРТБ на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу, свідчить про більш якісні зміни імунологічної реактивності у пацієнтів, які лікувались за стандартною схемою із застосуванням імуномодулятора (підгрупи 1В та 2В) у порівнянні з пацієнтами (підгрупи 1Б та 2Б), котрі отримували лише стандартні протитуберкульозні препарати.

Проаналізувавши дослідженні показники ендогенної інтоксикації у пацієнтів з ВДТБ та ХРТБ у динаміці лікування встановлено наступні результати (табл. 6.4). При дослідженні ЕІ встановлено, що ЛШм. (за В.К.Островським) у пацієнтів із ВДТБ у гр. 1А до лікування перевищував значення ПЗО та вказував на легкий ступінь інтоксикації. Після проведеного лікування у підгрупах 1Б та 1В вірогідної різниці між показниками відносно гр. 1А не встановлено ($p > 0,05$). У підгрупах 1Б та 1В показник до значень практично здорових осіб не повернувся та перевищував його відповідно – у 1,4 та 1,2 рази ($p < 0,05$) (рис. 6.5). У пацієнтів із ХРТБ до лікування даний показник вірогідно не відрізнявся від значень ПЗО. Після проведеного лікування показники у підгрупах 2Б та 2В вірогідно між собою не відрізнялись (рис. 6.6). У підгр. 1В показник вірогідно перевищував такий у підгр. 2В відповідно у 1,3 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 6.4

**Показники рівня деяких індексів ендогенної інтоксикації у пацієнтів на
ВДТБ та ХРТБ з тиреоїдним дисбалансом, ($M \pm m$)**

Показ- ники	ПЗО	ВДТБ			ХРТБ		
		Гр.1А (n=42)	Підгр.1Б (n=20)	Підгр.1В (n=21)	Гр.2А (n=41)	Підгр.2Б (n=20)	Підгр.2В (n=21)
ЛШМ, В.К. Остро- вським	1,6	2,6±0,3 p<0,05	2,3±0,3 p<0,05 p ₁ >0,05	2,0±0,4 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	1,6±0,1 p=0,05	1,6±0,1 p=0,05 p ₁ >0,05	1,5±0,6 p=0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
ІК	1,8	3,1±0,5 p<0,05	2,8±0,3 p<0,05 p ₁ >0,05	2,4±0,2 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	2,0±0,1 p>0,05	2,0±0,3 p>0,05 p ₁ >0,05	1,9±0,2 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
ІЗЛ	1,96	2,8±0,5 p<0,05	2,6±0,4 p<0,05 p ₁ >0,05	2,2±0,1 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	1,7±0,2 p>0,05	1,7±0,2 p>0,05 p ₁ >0,05	1,7±0,7 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Л/ШОЕ	1,87	2,0±0,2 p>0,05	1,5±0,3 p>0,05 p ₁ <0,05	1,0±0,5 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	4,2±0,3 p<0,05	4,2±0,3 p<0,05 p ₁ >0,05	4,4±0,5 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
ЯІЕ	0,05- 0,08	0,3±0,1 p<0,05	0,2±0,2 p<0,05 p ₁ >0,05	0,1±0,4 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,2±0,6 p<0,05	0,2±0,3 p<0,05 p ₁ >0,05	0,2±0,3 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Примітки:

- 1) p - ступінь вірогідності різниці показників відносно ПЗО (p<0,05);
- 2) p₁ - ступінь вірогідності різниці показників відносно показників до лікування (p<0,05);
- 3) p₂ - ступінь вірогідності різниці показників між підгрупами у динаміці лікування (p<0,05).

Як продемонстровано на рис. 6.5. показник ІК у пацієнтів із ВДТБ гр.1А вірогідно перевищував значення ПЗО та вказував на наявність ЕІ середньої важкості. У динаміці проведеного лікування у підгр.1Б показник вірогідно не відрізнявся від такого у гр. 1А. У підгр.1В показник вірогідно знижувався – у 1,3 рази відносно гр. 1А (p<0,05). Незважаючи на проведене лікування

показники перевищували значення ПЗО у підгрупах 1Б та 1В відповідно – у 1,6 та 1,4 рази ($p<0,05$). У підгр.1Б після лікування ІК вказував на наявність ЕІ середньої важкості, а підгр.1В – на легку ЕІ, що вказує на ефективність даного методу лікування. У пацієнтів із ХРТБ у гр. 2А даний показник вірогідно не відрізнявся від значень ПЗО та вказував на наявність легкого ступеню ЕІ, що в процесі лікування вірогідно не змінювався у жодній з груп. Показники у підгрупах 1В та 2В вірогідно між собою не відрізнялись.

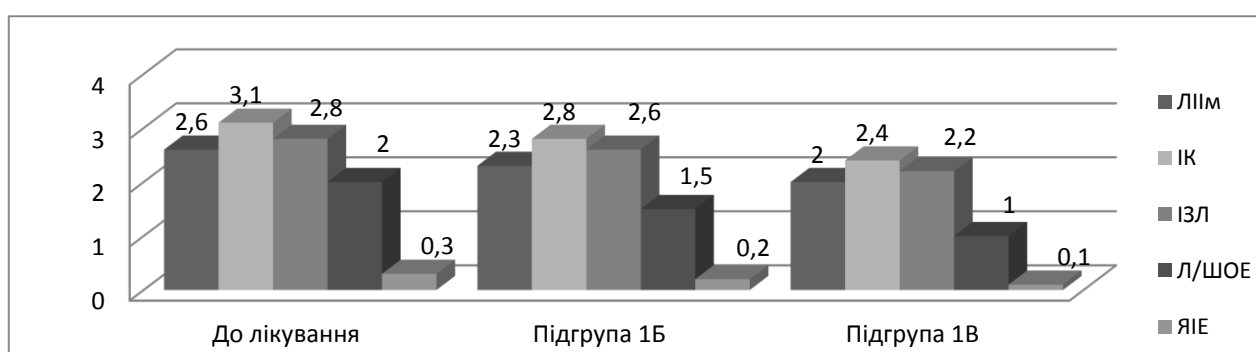


Рис. 6.5. Показники ендогенної інтоксикації у пацієнтів хворих на ВДТБ з тиреоїдним дисбалансом у динаміці лікування

Проаналізувавши показник ІЗЛ у пацієнтів із ВДТБ у гр. 1А встановлено вірогідне його зростання відносно ПЗО та наявність високої активності запального процесу, значне порушення імунологічної активності. У динаміці проведення лікування у підгр.1Б показник мав тенденцію до незначного зниження, а у підгр. 1В показник вірогідно відрізнявся від показника гр. 1А у 1,2 рази ($p<0,05$). У підгр.1Б показник перевищував значення ПЗО у 1,4 рази ($p<0,05$), а у підгр.1В вірогідної різниці відносно ПЗО не встановлено. Щодо пацієнтів гр. 2А, то даний показник не досягав норми, незважаючи навіть на проведене лікування, що можливо свідчить про виснаження захисних сил організму на фоні ХРТБ, та є несприятливим прогностичним чинником, щодо розрішення запального процесу. Вірогідно показники між собою у підгрупах 1В та 2В не відрізнялись.

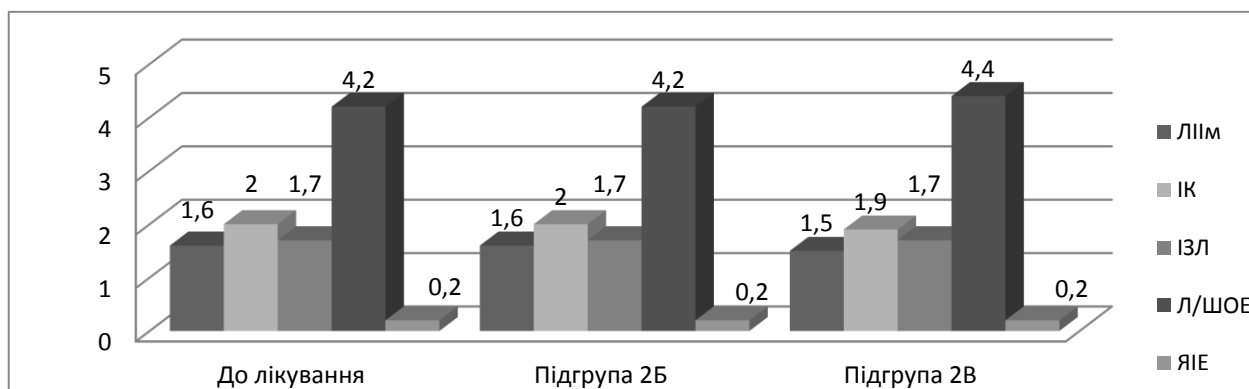


Рис. 6.6. Показники ендогенної інтоксикації у пацієнтів хворих на ХРТБ з тиреоїдним дисбалансом у динаміці лікування.

Рівень показника Л/ШОЕ у пацієнтів із ВДТБ до лікування у гр. 1А вірогідно не відрізнявся від значення ПЗО, що вказує на наявність ЕІ спричиненої інфекційним процесом та підтверджується вірогідним зниженням даного показника після лікування у підгр. 1В у 1,9 рази ($p < 0,05$), а у підгр.1Б вірогідної різниці між показником у гр.1А не встановлено. У пацієнтів підгр.1Б показник не відрізнявся від значень ПЗО, а у підгр.1В показник знизився після лікування у 1,7 рази відносно значень ПЗО ($p < 0,05$). У пацієнтів із ХРТБ у гр. 2А даний показник вірогідно перевищував значення ПЗО у 2,2 рази ($p < 0,05$), що свідчить про наявність інтоксикації пов'язаної з аутоімунним процесом. Даний показник не мав тенденції до зниження у підгрупах 2Б та 2В після проведеного лікування та вірогідно перевищував показник ПЗО відповідно – у 2,2 та 2,3 рази ($p < 0,05$) в обох випадках), що є несприятливим у прогностичному плані, щодо лікування пацієнтів із ХРТБ. У підгр. 2В показник вірогідно перевищував такий у підгр. 1В у 4,1 рази ($p < 0,05$).

Показник ядерного індексу ендотоксикозу у пацієнтів гр. 1А вірогідно перевищував такий у ПЗО ($p < 0,05$), що вказує на ендогенну інтоксикацію середньої важкості. Після проведеного лікування даний показник мав тенденцію до зниження, у пацієнтів підгр. 1В у 1,8 рази ($p < 0,05$) відносно гр. 1А та вказує на наявність легкого ступеню ендогенну інтоксикацію, а у пацієнтів підгр.1Б даний показник вірогідно не відрізнявся від такого у гр.1А. У

підгрупах 1Б та 1В показники вірогідно перевищували значення ПЗО – у 5,4 та 3,5 рази ($p<0,05$). У пацієнтів із ХРТБ показник ЯІЕ вірогідно перевищував значення ПЗО. Показники у підгрупах 2Б та 2В вірогідно від значень гр. 2А не відрізнялись, незважаючи на проведене лікування. Значень ПЗО показники у жодній з груп не досягали, але навпаки перевищували їх відповідно – у 5,5 та 4,6 рази. Вірогідної різниці між показниками підгруп 1В та 2В після проведеного удосконаленого патогенетичного лікування із застосуванням імуномодулятора не встановлено, хоча у підгр. 1В показник інтенсивніше знижувався у порівнянні з підгр. 2В, що є несприятливим прогностичним фактором, щодо одужання даної когорти пацієнтів.

Проаналізувавши показники клітинного імунітету у пацієнтів із вперше діагностованим чутливим та резистентним ТБ установлено такі результати (див.табл.6.5). Функціональна активність Т лімфоцитів у реакції бласттрансформації лімфоцитів з фітогемаглютиніном до лікування у пацієнтів гр. 1А була достовірно нижчою ніж у ПЗО, відповідно – у 1,4 ($p<0,05$). Після лікування даний показник мав тенденцію до зростання у підгр. 1В у 1,1 рази ($p<0,05$). У підгр. 1Б вірогідної різниці між показником гр.1А не встановлено. Показники у підгрупах 1Б та 1В мали тенденцію до зростання, але все ще були нижчими за показник ПЗО у відповідно – у 1,4 та 1,2 рази ($p<0,05$). У пацієнтів із ХРТБ у гр.2А показник був вірогідно нижчим за значення ПЗО – у 1,5 рази ($p<0,05$). Після проведеного лікування показники у підгрупах 2Б та 2В зросли відносно гр. 2А – у 1,1 та 1,1 рази ($p<0,05$) в обох випадках), але все ще залишались нижчими за показник ПЗО відповідно у 1,3 та 1,3 рази. Показники у підгрупах 1Б та 2Б між собою вірогідно не відрізнялись.

Рівень Т лімфоцитів до лікування у гр. 1А був вірогідно нижче ніж у ПЗО відповідно у 1,5 рази ($p<0,05$). У динаміці лікування показник зростав у підгрупах 1Б та 1В відповідно – у 1,1 та 1,4 рази, ($p<0,05$), хоча не досягав значень ПЗО. У пацієнтів гр. 2А з ХРТБ показник вірогідно був зниженим відносно ПЗО у 1,5 рази ($p<0,05$) (рис. 6.7.).

Таблиця 6.5

**Характеристика деяких показників клітинного імунітету у хворих на
ВДТБ та ХРТБ з порушенням тиреоїдного гомеостазу, (M±m)**

Показники	ПЗО	ВДТБ			ХРТБ		
		Гр.1А (n=42)	Підгр.1Б (n=20)	Підгр.1В (n=21)	Гр.2А (n=41)	Підгр.2Б (n=20)	Підгр.2 В (n=21)
РБТЛ з ФГА, %	79,9±1,1 6	53,7±2,0 p<0,05	56,8±2,0 p<0,05 p ₁ >0,05	63,8±1,4 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	51,4±1,9 p<0,05	57,8±1,6 p<0,05 p ₃ <0,05	59,7±1,8 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Лімфоцити Т, %	54,2±0,7	34,0±1,8 p<0,05	39,6±1,6 p<0,05 p ₁ <0,05	47,8±1,3 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	32,5±1,0 p<0,05	34,8±0,9 p<0,05 p ₃ >0,05	43,7±0,8 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Лімфоцити Т-х, %	41,3±0,8	23,8±1,3 p<0,05	29,6±1,4 p<0,05 p ₁ <0,05	36,2±1,2 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	21,2±0,9 p<0,05	25,5±0,8 p<0,05 p ₃ <0,05	31,6±0,7 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Лімфоцити Т-с, %	19,6±0,7	14,3±1,0 p<0,05	16,0±1,0 p<0,05 p ₁ >0,05	19,4±0,7 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	12,2±0,7 p<0,05	13,4±0,7 p<0,05 p ₃ >0,05	15,7±0,8 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Лімфоцити В, %	22,1±0,7	25,3±1,0 p<0,05	24,2±1,0 p<0,05 p ₁ >0,05	22,7±0,8 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	28,9±0,8 p<0,05	27,8±0,9 p>0,05 p ₃ >0,05	25,7±0,8 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05

Примітки:

- 1) p - ступінь вірогідності різниці показників відносно ПЗО (p<0,05);
- 2) p₁ - ступінь вірогідності різниці показників відносно показників до лікування (p<0,05);
- 3) p₂ - ступінь вірогідності різниці показників між підгрупами після лікування (p<0,05).

Після проведеного лікування показник у підгр. 2Б вірогідно не відрізнявся від такого у гр. 2А, а у підгр. 2В показник вірогідно перевищував такий у 1,3 рази (p<0,05). Незважаючи на проведене лікування показники до рівня ПЗО не повернулись. У підгр. 1В показник вірогідно перевищував такий у підгр. 2В у 1,0 рази (p<0,05).

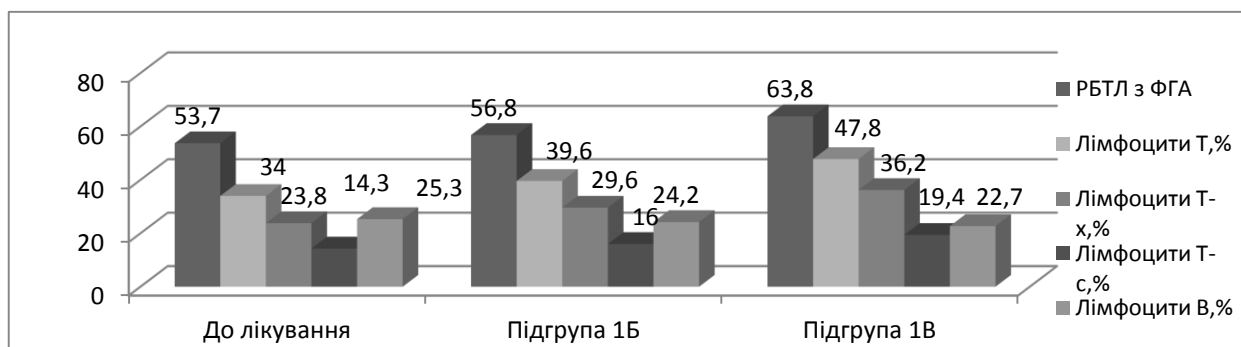


Рис. 6.7. Показники клітинного імунітету у пацієнтів з порушенням тиреоїдного гомеостазу при ВДТБ у динаміці лікування.

Рівень лімфоцитів Т-хелперів до лікування у гр. 1А був вірогідно нижчим за значення ПЗО відповідно у 1,7 рази ($p < 0,05$). Після проведеного лікування показник мав тенденцію до зростання у підгрупах 1Б та 1В відповідно – у 1,2 та 1,5 рази ($p < 0,05$ в обох випадках), хоча значень ПЗО не досягав та був нижчим відповідно – у 1,3 та 1,1 рази ($p < 0,05$ в обох випадках). У пацієнтів гр. 2А з ХРТБ показник був вірогідно нижчим за значення ПЗО. Після проведеного лікування у підгрупах 2Б та 2В показник мав тенденцію до вірогідного зростання відповідно – у 1,2 та 1,4 рази ($p < 0,05$ в обох випадках). До значень ПЗО показник у підгрупах 2Б та 2В не повернувся та був нижчим відповідно у 1,6 та 1,3 рази ($p < 0,05$). У підгр.1В показник вірогідно перевищував такий у підгр. 2В відповідно у 1,1 рази ($p < 0,05$).

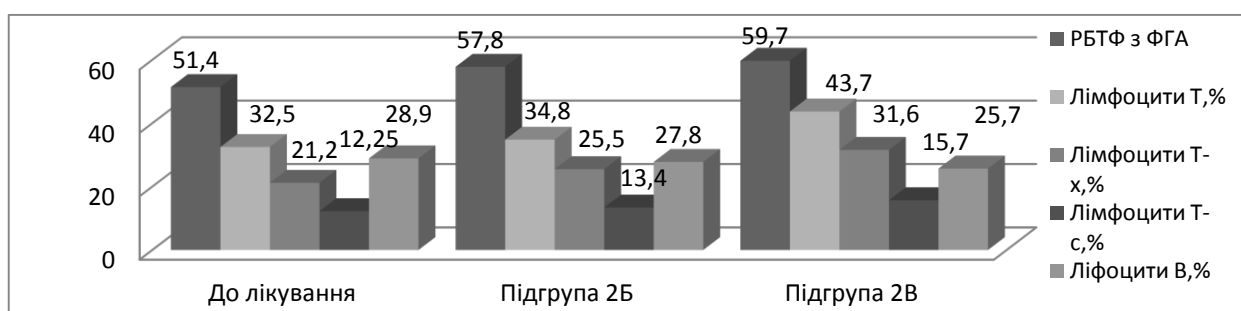


Рис. 6.8. Показники рівня клітинного імунітету з порушенням тиреоїдного гомеостазу при ХРТБ у динаміці лікування.

Значення рівня лімфоцитів Т-супресорів до лікування у гр. 1А був вірогідно зниженим відносно ПЗО у 1,3 рази ($p < 0,05$). На фоні проведеного лікування показник зростав у підгр. 1В відносно гр. 1А відповідно – у 1,3 рази

($p < 0,05$), а у підгр. 1Б показник вірогідно від такого у гр. 1А не відрізнявся. Так, у підгр. 1Б показник не досягав значень ПЗО, а у підгр. 1В показник вірогідно не відрізнявся від значень ПЗО. У гр. 2А показник вірогідно був нижчим за значення ПЗО. Після проведеного лікування у підгр. 2Б показник вірогідно не відрізнявся від такого у гр. 2А, а у підгр. 2В показник вірогідно перевищував його – у 1,2 рази ($p < 0,05$). До значень ПЗО показники у підгрупах 2Б та 2В не повернулись. У підгр. 1В показник вірогідно перевищував такий – у 1,2 рази ($p < 0,05$).

Отже, все це свідчить про більш стійкий та виражений дефіцит Т-клітинного імунітету у пацієнтів як з ВДТБ, так із ХРТБ на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу, хоча більш виражений він у пацієнтів з ХРТБ, який частково ліквідується після призначення удосконаленого патогенетичного лікування, хоча значень ПЗО не досягє.

Рівень В лімфоцитів у гр. 1А перевищував показник ПЗО відповідно у 1,1 рази ($p < 0,05$). Після лікування ТБ у пацієнтів підгр. 1Б показник вірогідно від значень гр. 1А не відрізнявся, а у підгр. 1В даний показник був зниженим відповідно у 1,1 рази ($p < 0,05$). У підгр. 1Б показник вірогідно перевищував значення ПЗО в 1,0 рази ($p < 0,05$), а у підгр. 1В показник досягав значень ПЗО. У гр. 2А показник перевищував значення ПЗО в 1,3 рази ($p < 0,05$). Після проведеного лікування показник у підгр. 2Б залишився практично без динаміки, а у підгр. 2В він був зниженим відносно гр. 2А у 1,1 рази ($p < 0,05$). Незважаючи на проведене лікування показники у підгрупах 2Б та 2В все ще перевищували значення ПЗО – у 1,2 та 1,1 рази ($p < 0,05$). У підгр. 2В показник перевищував такий у підгр. 1В відповідно у 1,1 рази, що свідчить про більш виражену активацію В-клітинного імунітету у пацієнтів із ХРТБ.

Оцінивши показники гуморального імунітету, було встановлено наступне (табл. 6.6). Рівень IgA у гр. 1А був вірогідно вищим за такий у ПЗО, відповідно у 1,4 рази ($p < 0,05$). Після проведеного лікування показник у підгр. 1Б залишився практично без змін відносно гр. 1А, а у підгр. 1В він знизився

відносно гр.1А у 1,4 рази ($p<0,05$). У підгр. 1Б показник перевищував значення ПЗО у 1,3 рази ($p<0,05$), а у підгр.1В даний показник відповідав значенню ПЗО. У пацієнтів із ХРТБ у гр.2А показник вірогідно перевищував значення ПЗО у 1,6 рази ($p<0,05$). Після проведеного лікування показник у підгр. 2Б практично залишився без динаміки відносно гр. 2А, а у підгр. 2В він знизився у 1,3 рази ($p<0,05$) відносно гр. 2А. У підгр.2Б показник перевищував значення ПЗО у 1,4 рази ($p<0,05$), а у підгр. 2В показник перевищував значенням ПЗО у 1,2 рази ($p<0,05$). У підгрупах 1В та 2В показники між собою вірогідно не відрізнялися.

Таблиця 6.6

Характеристика деяких показників гуморального імунітету у хворих на ВДТБ та ХРТБ з порушенням тиреоїдного гомеостазу, ($M\pm m$)

Показники	ПЗО	ВДТБ			ХРТБ		
		Гр.1А (n=42)	Підгр.1Б (n=20)	Підгр.1В (n=21)	Гр.2А (n=41)	Підгр.2Б (n=20)	Підгр.2В (n=21)
IgG г/л	14,3±0,2	20,2±0,5 $p<0,05$	18,5±0,4 $p<0,05$ $p_1>0,05$	16,4±0,4 $p<0,05$ $p_1<0,05$ $p_2>0,05$	21,7±0,8 $p<0,05$	18,0±0,4 $p>0,05$ $p_3<0,05$	17,8±0,4 $p<0,05$ $p_1<0,05$ $p_2>0,05$
IgA г/л	2,6±0,1	3,8±0,3 $p<0,05$	3,5±0,2 $p<0,05$ $p_1>0,05$	2,5±0,1 $p>0,05$ $p_1<0,05$ $p_2<0,05$	4,2±0,4 $p<0,05$	3,6±0,1 $p<0,05$ $p_3>0,05$	3,2±0,1 $p<0,05$ $p_1<0,05$ $p_2>0,05$
IgM г/л	1,3±0,1	2,0±0,1 $p>0,05$	1,8±0,1 $p>0,05$ $p_1>0,05$	1,2±0,1 $p>0,05$ $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	2,3±0,1 $p<0,05$	1,9±0,1 $p>0,05$ $p_3>0,05$	1,6±0,2 $p>0,05$ $p_1<0,05$ $p_2>0,05$

Примітки:

- 1) p - ступінь вірогідності різниці показників відносно ПЗО ($p<0,05$);
- 2) p_1 - ступінь вірогідності різниці показників відносно показників до лікування ($p<0,05$);
- 3) p_2 - ступінь вірогідності різниці показників між підгрупами після лікування ($p<0,05$).

Як видно з наведених у таблиці 6.6 даних, рівень IgG, як у гр. 1А вірогідно перевищував показник ПЗО у 1,4 рази ($p<0,05$). У динаміці проведеного лікування даний показник у підгр.1Б відносно гр. 1А

залишився без динаміки, а у підгр. 1В показник знизився у 1,2 рази ($p<0,05$). Значень ПЗО показники підгруп 1Б та 1В не досягали, а все ще перевищували значення ПЗО у 1,2 та 1,1 рази ($p<0,05$). У пацієнтів гр. 2А показник перевищував значення ПЗО у 1,5 рази ($p<0,05$). Після лікування у підгрупах 2Б та 2В показник мав тенденцію до вірогідного зниження відносно гр. 2А відповідно у 1,2 та 1,2 рази ($p<0,05$). Але все ще показники підгруп 2Б та 2В перевищували значення ПЗО у 1,2 та 1,2 рази ($p<0,05$). Показники у підгрупах 1В та 2В вірогідно між собою не відрізнялись.

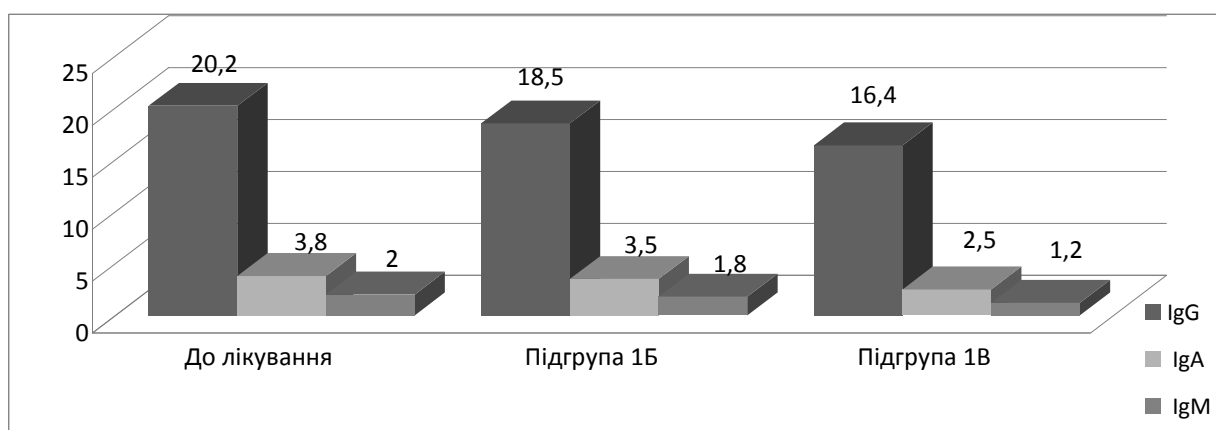


Рис. 6.9. Показники гуморального імунітету при ВДТБ з порушенням тиреоїдного гомеостазу в динаміці лікування.

Показники рівня IgM у гр. 1А до лікування вірогідно від значень ПЗО не відрізнялись (рис. 6.10). Після проведеного лікування вірогідної різниці між показниками групи 1А та підгруп 1Б та 1В не спостерігалось. У підгр.1В показник відповідав значенням ПЗО. У пацієнтів гр. 2А показник перевищував значення ПЗО у 1,7 рази ($p<0,05$). Після проведеного лікування показники підгрупах 2Б та 2В вірогідно від показників гр. 2А не відрізнялись. Також не було встановлено вірогідної різниці між показниками підгруп 2Б та 2В відносно показника ПЗО. Вірогідної різниці між показниками підгруп 1В та 2В

не встановлено.

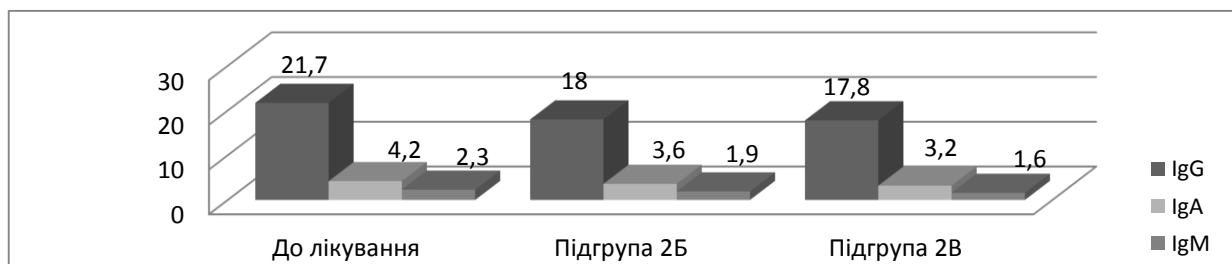


Рис. 6.10. Показники гуморального імунітету у пацієнтів із порушенням тиреоїдного гомеостазу при ХРТБ у динаміці лікування.

Оцінка ефективності лікування хворих на ТБ проводилася за такими критеріями, як клінічна динаміка, частота припинення бактеріовиділення та регресія рентгенологічних змін.

Таблиця 6.7

Ефективність лікування хворих на ВДТБ у динаміці комплексної патогенетичної терапії, (M±m)

Показники ефективності лікування		Підгрупа 1Б, n=20		Підгрупа 1В, n=22		P
		абс.	%	абс.	%	
Припинення бактеріовиділення у перші 2 місяці лікування		8	42,9	10	59,3	<0,05
Частота припинення бактеріовиділення в кінці ІФ		17	83,9	19	94,7	<0,05
Середні терміни припинення бактеріовиділення, місяців		3,0±0,7		2,5±0,2		<0,05
Зникнення деструктивних змін у легенях	Зникнення за ІФ	15	77,5	18	88,5	<0,05
	Зникнення за 2 місяці	6	31,4	9	45,6	<0,05
Відсутність ІС в кінці ІФ		18	88,7	22	97,8	<0,05
Відсутність БЛС в кінці ІФ		17	89,5	22	95,3	<0,05

Як наслідок, призначення удосконаленого патогенетичного лікування у пацієнтів підгр.1В припинення бактеріовиділення відбулось у 94,7 % випадків (середній термін 2,5±0,3 міс.) проти 83,9 % (середній термін 3,0±0,7 міс.) у підгр. 1Б (табл. 6.7). За результатами рентгенологічного дослідження зникнення деструктивних змін констатовано у 88,5 % випадків, з них у перші 2 місяці у 45,6 % випадків при ВДТБ. У кінці основного курсу хіміотерапії у пацієнтів

підгр.1В констатовано вірогідне зникнення ІС та БЛС у 97,8 % та 95,3 % випадків, що свідчить про високу ефективність запропонованого методу лікування.

Отже, при комплексному удосконаленому патогенетичному лікуванні ТБ у пацієнтів у більш короткі терміни настає припинення бактеріовиділення, на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу.

Призначення додаткового патогенетичного лікування хворим на ХРТБ сприяло достовірному скороченню термінів припинення бактеріовиділення, зникненню деструктивних змін у легенях, зникненню інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Ефективність лікування хворих на ХРТБ у динаміці комплексної патогенетичної терапії, (M±m)

Показники ефективності лікування		Підгрупа 2Б, n=20		Підгрупа 2В, n=21		Р
		абс.	%	абс.	%	
Припинення бактеріовиділення у перші 4 місяці лікування		8	38,9	10	47,5	<0,05
Частота припинення бактеріовиділення в кінці ІФ		9	43,5	12	55,6	<0,05
Середні терміни припинення бактеріовиділення, місяців		6,1±1,1		5,3±0,8		<0,05
Зникнення деструктивних змін у легенях	Зникнення в кінці ІФ	13	64,7	17	79,4	<0,05
	Зникнення за 4 місяці	7	37,9	11	51,6	<0,05
Відсутність ІС в кінці ІФ		16	79,1	21	94,3	<0,05
Відсутність БЛС в кінці ІФ		16	79,5	21	96,7	<0,05

У пацієнтів із ХРТБ на 4-й місяць лікування зникнення деструктивних змін у легенях визначалось у 37,9 % хворих підгр.2Б та 51,6 % хворих підгр. 2В. У кінці інтенсивної фази лікування зникнення деструктивних змін визначалось у 79,4 % у підгр.2В та у 64,7 % у підгр.2Б. Припинення бактеріовиділення у кінці ІФ лікування констатовано у 55,6 % (середній термін 3,1±0,2 міс.) у підгрупі 2В та у 43,5 % (середній термін 6,1±1,1 міс.) у підгрупі 2Б, що вказує на високу ефективність застосування біс-(гама-L-глутаміл)-Л-цистеїніл-біс-гліцин

динатрієвої солі у програмі комплексного лікування у пацієнтів з ХРТБ та тиреоїдним дисбалансом.

Удосконалена схема лікування сприяє зникненню ІС у 94,3 % випадків у підгрупі 2В проти 79,1 % у підгрупі 2Б. Зникнення БЛС визначалось у 96,7 % випадків у підгрупі 2В та 79,5 % у підгрупі 2Б.

Отже, на підставі отриманих результатів можна констатувати, що запропонований нами спосіб удосконаленого лікування хворих на ВДТБ та ХРТБ із наявністю порушення тиреоїдного гомеостазу з використанням імуномодулятора біс-(гама-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієва сіль дозволяє покращити терапевтичний ефект проведеного комплексного лікування. У пацієнтів із ВДТБ та ХРТБ у динаміці комплексного лікування визначається тенденція до зростання рівня ТТГ, в_{T4} та зниження рівня в_{T3}; знижувався рівень ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18; відзначалась значна позитивна тенденція до нормалізації показників клітинної та гуморальної ланок імунітету, показників ендогенної інтоксикації, припинення бактеріовиділення та нормалізація рентгенологічної динаміки, зникнення інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів інтенсивніше у порівнянні з пацієнтами, які лікувались із застосуванням стандартної хіміотерапії.

Отже, отримані результати дозволяють рекомендувати запропоновану схему для широкого використання у фтизіатричній практиці.

Аналіз результатів дослідження, наведених у даному розділі, дозволив встановити:

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

нормалізація показників лейкоформули та ендогенної інтоксикації; покращуються показники клітинного та гуморального імунітету.

2. Зростання потенціалу системи специфічної гормональної адаптації та формування системного структурного сліду у динаміці запропонованого лікування при ТБ легень з тенденцією до відновлення тиреоїдної відповіді, підтверджується нормалізацією показників лейкоформули (зниження рівня лейкоцитів – у 1,4 рази при ВДТБ та 1,1 рази при ХРТБ, ($p<0,05$) в обох випадках), клітинного імунітету (зростання рівня Т лімфоцитів – у 1,4 рази при ВДТБ та 1,3 рази при ХРТБ, ($p<0,05$) в обох випадках), гуморального імунітету (при ВДТБ визначалась нормалізація показників IgA, IgM відносно ПЗО ($p=0,05$), а рівень IgG вірогідно перевищував значення ПЗО у 1,1 рази ($p<0,05$); при ХРТБ рівень IgM повернувся до норми ($p=0,05$), а рівень IgG та IgA знижувався, але перевищував ПЗО у 1,2 та 1,2 рази ($p<0,05$).), нормалізується коефіцієнт про- і протизапальних цитокінів (достовірно знижується рівень ІЛ-6 при ВДТБ та ХРТБ відповідно у 2,2 та 1,4 рази ($p<0,05$), ІЛ-18 при ВДТБ та ХРТБ – у 1,0 та 1,1 рази ($p<0,05$); залишається високим рівень ІЛ-10 при ВДТБ та ХРТБ – у 1,8 та 1,6 рази ($p<0,05$).

3. Показник Л/ШОЕ у пацієнтів із ВДТБ до лікування вказує на наявність інтоксикації пов'язаної з інфекційним чинником, який після комплексного лікування вірогідно знижувався відносно ПЗО. У пацієнтів із ХРТБ даний показник не мав тенденції до зниження після проведеного лікування та вірогідно перевищував показник ПЗО відповідно – у 2,2 та 2,3 рази ($p<0,05$), що є несприятливим у прогностичному плані, щодо лікування та вказує на наявність інтоксикації пов'язаної з аутоімунним процесом. Значне зростання ІЗЛ при ВДТБ вказує на наявність високої активності запального процесу у даної когорти пацієнтів, що вірогідно знижується при комплексному лікуванні пацієнтів у 1,2 рази ($p<0,05$); при ХРТБ даний показник не досягав норми, незважаючи навіть на проведене лікування, що можливо вказує на

виснаження захисних сил організму та є несприятливим прогностичним чинником, щодо розрішення запального процесу.

4. У динаміці комплексного удосконаленого лікування припинення бактеріовиділення відбулось у 94,7 % (середній час конверсії – $2,5 \pm 0,2$ міс.) при ВДТБ та 55,6 % (середній час конверсії – $5,3 \pm 0,8$ міс.) при ХРТБ; зменшення деструктивних змін визначається у 88,5 % при ВДТБ та у 79,4 % при ХРТБ на тлі позитивної клінічної динаміки за рахунок зникнення проявів бронхолегеневого та інтоксикаційного синдромів (у середньому у 93-97 % в обох випадках). В основних групах є вищим відсоток хворих з позитивною клінічною відповіддю на лікування на момент завершення дослідження (на 11,3 % при чутливому та 14,3 % при резистентному туберкульозі).

Матеріали даного розділу опубліковані у наступних працях:

1. Тодоріко, Л. Д. Хіміорезистентний туберкульоз легень: особливості імунопатогенезу та тиреоїдної активності, оптимізація програми лікування: монографія / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук, А. О. Герман; за ред. проф. Л. Д. Тодоріко. – Чернівці: БДМУ, 2014. – 280 с.
2. Тодоріко, Л. Д. Особливості перебігу інтоксикаційного синдрому при застосуванні глутоксиму у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень на тлі тиреоїдної дисфункції / Л. Д. Тодоріко, А. О. Герман // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Том 19, № 3 (75). – С. 186–188.
3. Герман, А. О. Удосконалення патогенетичного лікування мультирезистентного туберкульозу / А. О. Герман, Л. Д. Тодоріко, А. В. Бойко // Збірник робіт науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів». – Тернопіль, 2012. – С. 48–49.
4. Герман, А. О. Удосконалення лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / А. О. Герман, Л. Д. Тодоріко // Матеріали науково-практичної конференції «Коморбідність у клініці внутрішньої медицини:

фактори ризику, механізм розвитку та взаємообтяження, особливості фармакотерапії». – Чернівці, 2013. – С. 16–17.

5. Пат. № 80369 Україна, u2012 13806. Спосіб лікування мультирезистентного туберкульозу легень / Тодоріко Л.Д., Герман А.О., Сливка В.І., Бойко А.В.; заявник і патентоутримувач Буковинський держ. мед. університет; заявл. 03.12. 2012; опубл. 27.05. 2013, Бюл.№.10. від 27.05.2013.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Всесвітня організація охорони здоров'я у квітні 1993 року проголосила туберкульоз глобальною небезпекою, а у 1995 році епідемія ТБ була проголошена і в Україні [25, 56]. На сучасному етапі Україна належить до країн з високим рівнем захворюваності на туберкульоз – даний показник у нашій країні є одним з найвищих серед країн Центральної та Східної Європи [1].

У Чернівецькій області щороку виявляється близько 450 хворих на туберкульоз. Станом на 01.01.2014 року в області на диспансерному обліку на туберкульоз налічується 5881 особа, з яких 839 – хворі на активну форму ТБ. Близько 100 хворих щороку помирають від активного туберкульозу.

Ендокринні механізми адаптації організму до дії комплексу несприятливих чинників при ТБ здійснюються ГГНС і тиреоїдною системою, які забезпечують стійку адаптацію до дії стресового чинника. Дослідження механізму виникнення тиреопатій та наслідків впливу порушення функціональної активності ЩЗ та гіпофізу у пацієнтів фтизіатричного профілю, у науковій літературі практично відсутній. А лише такий аналіз може об'єктивізувати значення тиреоїдної дисфункції як фактора прогресування ТБ та формування його ускладнень, оскільки більшість метаболічних процесів в організмі людини знаходиться під контролем регуляторної системи, яку утворюють тиреоїдині та глюкокортикоїдні гормони, а адекватний рівень синтезу, секреції та рецепції ТГ є необхідною умовою для підтримання гомеостазу і нормального перебігу фізіологічних процесів в організмі.[211, 226, 227, 243]

На сьогодні, відсутнім є рекомендації щодо курації та лікування хворих на ТБ у поєднанні з різними варіантами тиреоїдного дисбалансу з урахуванням функціональної активності КРНЗ. Не дослідженим є питання раціональної фармакотерапії та її аспекти і вплив на якість життя пацієнтів.

Все вище вказане, переконливо свідчить про те, що дослідження стану гіпофізарно-тиреоїдної системи та глюкокортикоїдного балансу при ТБ залежно від варіанту чутливості, вивчення впливу тиреоїдного дисбалансу на перебіг ТБ є досить перспективним науковим напрямком, який має не тільки теоретичну значимість, але й практичний інтерес, оскільки дозволяє об'єктивізувати значення ендокринопатій як чинника прогресування захворювання та формування його системних проявів і ускладнень, відкриває реальну перспективу створення нових підходів при розробці питань патогенезу, дозволяє проводити пошук нових методів діагностики та лікування ТБ.

Виходячи з вище вказаних позицій в даній науковій роботі за мету було поставлено: визначити особливості функціонування ЩЗ та рівень кортизолу при ТБ залежно від варіанту чутливості до протитуберкульозних препаратів, сформулювати концепцію визначальних чинників прогресування та формування системних проявів обтяжливого впливу гормонально-метаболічно-цитокінової дисфункції; удосконалити методи діагностики, обґрунтувати адекватне диференційоване лікування. Сформульовано наступні завдання дослідження: використаний комплекс сучасних методів дослідження, який включав клінічні, імуноферментні, біохімічні, фільтраційні, імуноцитохімічні, інструментальні. Усі дослідження здійснювалися за єдиною схемою: під час надходження хворого у клініку, у динаміці лікування. Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася за допомогою статистичної програми "STATISTICA 13" (StatSoft Inc., USA). Для даних, що відповідають нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), величини стандартного відхилення (s) і стандартної похибки (m), максимальне і мінімальне значення. Імовірність можливої помилки кожного показника розраховували за статистичним параметричним критерієм Стюдента (при нормальному розподіленні вибірки) та непараметричним критерієм Манна-Уїтні (при розподіленні вибірки, яке відмінне від нормального). За достовірну приймали різницю при $p < 0,05$.

Для характеристики ступеню взаємозв'язку між перемінними величинами застосовували коефіцієнт кореляції Спірмена (при розподілі вибірки, яка відмінна від нормального).

Наукові дослідження здійснювалися упродовж 2011 – 2014 років на базі кафедри фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету, Чернівецького обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру (ЧОКПТД) та Міському тубдиспансері м.Чернівці. Для реалізації поставлених завдань було обстежено 100 хворих із ТБ, які були розподілені залежно від варіанту чутливості до ПТП (60 пацієнтів із ВДТБ, 40 із ХРТБ), ПЗО становили 20 осіб. Контингент був відібраний після детального аналізу амбулаторних карт пацієнтів, що знаходилися на лікуванні у ЧОКПТД та Міському тубдиспансері м.Чернівці з 2011 по 2014 рік. За даними анамнезу пацієнти не мали захворювань ЩЗ у минулому. Дизайн дослідження відповідав відкритому порівняльному рандомізованому спостереженню. Діагноз захворювання встановлено згідно із наказом МОЗ України №620 від 04.09.2014 року. Вік хворих коливався від 29 до 64 років.

Аналіз отриманих нами результатів дослідження засвідчив, що відсутність адекватної гіпофізарної реакції на зменшення вмісту ВТГ, можливо, пов'язана із підвищеним рівнем дофаміну в структурах головного мозку при гіпоксії, який є інгібітором секреції ТТГ та вірогідно високим рівнем кортизолу у даних пацієнтів [179]. Ймовірно, що зростання вмісту кортизолу сприяє зменшенню синтезу ТТГ навіть в умовах установленної нами гіпотироксинемії, що може зменшувати прояви субклінічного гіпотиреозу, однак його гіперреактивність сприяє персистенції запалення, оскільки встановлено, що ГК збільшують тривалість життя нейтрофілів та імунокомпетентних клітин за рахунок гальмування їх апоптозу [181, 184]. Гіперкортизолемія також є одним з регуляторів переключення конверсії T_4 у T_3 за рахунок збільшення синтезу pT_3 . Встановлено, ТГ модулюють активність Д-ІІ, шляхом регуляції швидкості

деградації або інактивації ферменту, тим самим виключаючи можливість участі в цьому процесі ядерних рецепторів вТ₃ [154, 167].

Рівень кортизолу вірогідно перевищував значення ПЗО у хворих на ВДТБ у 1,2 рази ($p < 0,05$), а у хворих на ХРТБ незначно перевищували значення ПЗО, що забезпечує адаптацію до стану хронічного гіпоксично-метаболічного стресу при ТБ на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу через активацію стійких ендокринних механізмів, які направлені на реакції автоагресії в організмі та зниження рівня ТТГ. ГК володіють геномним ефектом (трансактивація) через ацетилювання гістонів, навколо яких закручується спіраль ДНК, що відкриває доступ до структури хроматина, запускаючи процес транскрипції генів, які беруть участь у синтезі протизапальних білків (ліпокортину, антагоністу рецепторів ІЛ-1, інгібітора ядерного фактора κВ (NF-κВ, ІЛ-10, нейтральної ендопептидази, β₂-рецепторів тощо). Суттєву роль у пригніченні запалення при ТБ відіграє і внегеномний ефект дії ГК, одним з молекулярних механізмів якого є гальмування, під дією кортизолу, запальних генів через активацію деацетилази, що призводить до ущільнення структури хроматину і обмеження доступу до ДНК факторів транскрипції з подальшим пригніченням синтезу низки прозапальних медіаторів (ІЛ-1,2,3,4,6,8; ФНП-α; матричної металопротеїнази-9) [253, 264, 265].

Вірогідне зниження рівня ТТГ при ВДТБ – у 6,3 рази ($p < 0,05$) та ХРТБ у 4,8 рази ($p < 0,05$) відносно ПЗО, викликає зменшення поглинання йоду тиреоцитами, а низька інтратиреоїдна концентрація йоду спричинює швидке збільшення розмірів вузлових утворень і об'єму ЩЗ. Так, йод потрапляючи в тиреоцит, утворює сполуки з ліпідами (йодолактони), які є потужними блокаторами продукування інгібітора росткового фактора (ІРФ-1) та інших росткових факторів, а зниження його вмісту в тканині ЩЗ викликає посилене продукування місцевих факторів росту (інсуліноподібний ростковий фактор 1-β типу, епідермальний ростковий фактор, основний фактор росту фібробластів, трансформуючий фактор росту β). Отже, за відсутності чи нестачі йоду

послаблюється блокада факторів росту, які стимулюють проліферативні процеси, закономірним ефектом яких є гіперплазія тиреоцитів. Крім того, йодовані ліпіди пригнічують у тиреоциті цАМФ-залежні процеси, активність інозитолтрифосфату і цим же запобігають проліферувальному та гормонсинтезувальному стимулювальному ефектам ТТГ в умовах достатньої кількості йоду в тиреоцитах [174].

Вірогідне збільшення рівня в T_3 у пацієнтів із ВДТБ у 1,1 рази ($p < 0,05$) та незначне його зростання при ХРТБ відносно ПЗО на тлі зниженого рівня тироксину відносно ПЗО у 2,3 рази при ВДТБ та 2,0 рази при ХРТБ ($p < 0,05$) і зниження рівня ТТГ та збільшення співвідношення vT_3/vT_4 у 2,8 рази при ВДТБ та 2,4 рази ($p < 0,05$) при ХРТБ також вказує на переважання утворення в T_3 власне у ЩЗ. Це може бути зумовлено тим, що при гіпоксії у ЩЗ збільшується внутрішньотиреоїдне дейодування T_4 у T_3 . Таким чином, у хворих на ТБ мають місце істотні порушення тиреоїдного гомеостазу, які носять різноспрямований характер і свідчать про приховані порушення функції ЩЗ. Біохімічним вираженням тиреоїдної ендокринної дизрегуляції є економізація гормонального метаболізму, яка заснована на зміні співвідношення ВТГ за рахунок зсуву протеїдизації в бік в T_3 , як активної форми, що є проявом однієї з компенсаторних реакції підтримання тиреоїдного гомеостазу і підтверджується встановленим дуже сильним вірогідним прямим кореляційним зв'язком між вільними формами ЙТ. Оптимізація тиреоїдного статусу при змінах фізіологічного стану організму внаслідок ТБ, що відбувається за рахунок йодотироніемії, сприяє метаболічній адаптації організму до нових умов існування.

Порушення тиреоїдного гомеостазу проявляється зниженням рівня тироксину, ТТГ, високим рівнем трийодтироніну, помірним зростанням периферійної конверсії ВТГ. На нашу думку, порушення периферійного метаболізму ТГ та зниження функціональної активності ЩЗ при чутливому та резистентному ТБ відіграють провідну роль у виникненні біохімічних ознак та

клінічних проявів гіпотиреоїдизму в пацієнтів із ТБ і формують синдром «нетиреоїдних захворювання», можуть відігравати важливу роль у розходженні між клінічною картиною гіпотиреозу і нормальним лабораторними тестами, рівнем ТТГ. Функціональні порушення в тиреоїдній системі та гіперкортизолемія у пацієнтів хворих на чутливий та резистентний ТБ є одним з чинників системних проявів ТБ, що потребує медикаментозної корекції для сповільнення темпів прогресування хвороби. Зміни механізму гормональної взаємодії ендокринних залоз при чутливому та резистентному ТБ проявляються на рівні вертикальної регуляції: гіпофіз-ЩЗ-периферійна конверсія, про що свідчать наявність найбільшої сили прямого позитивного кореляційного зв'язку між ТТГ-вТ₃ (0,733; $p < 0,05$) при ХРТБ. Середньої сили кореляційний зв'язок встановлено між вТ₃-вТ₄ (0,521 та 0,436; в обох випадках $p < 0,05$) при ВДТБ та ХРТБ, що дає підстави вважати це проявом однієї з компенсаторних реакцій підтримання тиреоїдного гомеостазу в умовах ТБ за рахунок зсуву гормоногенезу в бік вТ₃. Також, середньої сили кореляційний зв'язок встановлено між ТТГ-вТ₄ (0,430; $p < 0,05$) при ВДТБ, що свідчить про залежність функціонування ЩЗ від гіпоталамо-гіпофізарної регуляції.

Кореляційний аналіз за Спірменом дозволив установити існування прямих взаємозв'язків між показниками тиреоїдного гомеостазу та вмістом кортизолу при ТБ. Так, кореляційний зв'язок середньої сили встановлено між вТ₄-К (0,444; $p < 0,05$) та вТ₃-К (0,383; $p < 0,05$) при ХРТБ та слабкої сили зв'язок між вТ₄-К (0,279; $p < 0,05$) при ВДТБ. Зростання кількості кореляційних зв'язків між окремими показниками тиреоїдної системи в пацієнтів із ТБ є ознакою її функціонального напруження. Отримані результати дозволяють деталізувати існуючі на сьогодні відомості про схильність в осіб із чутливим та резистентним ТБ до формування синдрому полігландулярної недостатності внаслідок зниження активності метаболічних процесів та імунної дисрегуляції при ТБ за рахунок порушення інтратиреоїдального метаболізму йоду і синтезу кортизолу.

У пацієнтів молодого, зрілого та середнього віку із ВДТБ рівень ТТГ був зниженим відносно ПЗО, відповідно у 5,9 рази ($p<0,05$), у 6,6 рази ($p<0,05$) та у 6,4 раз ($p<0,05$), що свідчить про пригнічення функції гіпофізарно-тиреоїдної системи, що є несприятливим фактором щодо відновлення концентрації вільних тиреоїдних гормонів у плазмі крові. Значення вмісту ТТГ у групах молодого, зрілого та середнього віку між собою достовірно не відрізнялися. Установлено, що у пацієнтів молодого, середнього та зрілого віку спостерігається зниження утворення $вТ_4$, відносно показника ПЗО у 2,5 рази ($p<0,05$) у 2,4 рази ($p<0,05$) та у 1,9 рази ($p<0,05$). При дослідженні рівня $вТ_3$ спостерігалась тенденція до його підвищення у групах середнього та зрілого віку при ВДТБ та у групі молодого віку при ХРТБ відносно ПЗО, що свідчить про компенсаторне збільшення гіпофізарно-тиреоїдної активності у хворих на туберкульоз легень, що не залежить від віку. Показник рівня $вТ_3$ при ВДТБ у пацієнтів молодого віку вірогідно від такого у ПЗО не відрізнявся ($p>0,05$); групі середнього віку показник був вищим за такий у ПЗО в 1,1 рази ($p<0,05$); у пацієнтів зрілого віку в 1,5 рази ($p<0,05$). Так, найнижчі значення показника рівня $вТ_3$ зафіксовано в групах молодого та зрілого віку, зокрема цей показник був меншим за такий у пацієнтів середнього віку відповідно на 18,8 % ($p<0,05$) та 15,1 % ($p<0,05$). Показник периферійної конверсії був вищим у всіх групах за такий у ПЗО, відповідно у 2,5 рази ($p<0,05$), у 2,8 рази ($p<0,05$), та у 2,8 рази ($p<0,05$). Вірогідної різниці між показниками периферійної конверсії у групах не встановлено, тобто механізм компенсації порушення тиреоїдного гомеостазу був однаковий і не мав залежності від віку. Підвищений рівень К спостерігався у всіх вікових групах, як наслідок активації стрес-реалізуючих систем, що пов'язано з стресовим впливом специфічного туберкульозного запалення.

Зниження рівня ТТГ у групах молодого, зрілого та середнього віку при ХРТБ відносно ПЗО, відповідно у 2,5 рази ($p<0,05$), у 7,5 рази ($p<0,05$) та у 4,8 рази ($p<0,05$) свідчить про пригнічення функції гіпофізарної та тиреоїдної систем. Між показниками рівня ТТГ у групах достовірної різниці не

встановлено ($p < 0,05$). Відсутність реакції ТТГ, особливо на тлі зниженого рівня vT_4 у даних вікових категоріях може свідчити про наявність порушення тиреоїдного гомеостазу пов'язаної з туберкульозним процесом у даних пацієнтів. Проаналізувавши отримані дані, встановлено, що у пацієнтів молодого, середнього та зрілого віку спостерігається зниження рівня vT_4 , що виникає як наслідок порушення тиреоїдного гомеостазу у хворих на ТБ. Рівень vT_4 у пацієнтів молодого віку був нижчим за показник ПЗО у 2,1 рази ($p < 0,05$), у пацієнтів середнього віку – у 1,8 рази ($p < 0,05$), а у пацієнтів зрілого віку – у 2,1 рази ($p < 0,05$). Показник рівня vT_3 був високим відносно ПЗО у молодому та зрілому віці, що пояснюється прискореним рівнем периферійної конверсії vT_4 , про що засвідчує його знижений рівень. Рівень vT_3 у пацієнтів молодого віку перевищував такий у ПЗО у 1,1 рази ($p < 0,05$), у пацієнтів середнього та зрілого віку показники вірогідно від ПЗО не відрізнялись ($p > 0,05$). Найвищий показник рівня vT_3 встановлено в групі молодого віку. Рівень vT_3/vT_4 був вищим у всіх групах відносно ПЗО. У групі молодого віку – у 2,3 рази ($p < 0,05$), у групі середнього віку – у 1,8 рази ($p < 0,05$), у групі зрілого віку – у 2,3 рази ($p < 0,05$). Однак, показники рівня периферійної конверсії достовірно між собою не відрізнялися у всіх обстежуваних групах. Конверсія vT_4 у більш активний vT_3 є важливим механізмом, завдяки якому самі клітини регулюють кількість активного гормону в мікрооточенні. Достатній рівень vT_3 , за принципом зворотного зв'язку, пригнічує секрецію ТТГ, а отже має антипроліферативний ефект і забезпечує відсутність значимих морфологічних змін ЩЗ [143, 145].

Підвищений рівень К спостерігався у групі молодого та зрілого віку, а в групі середнього віку він був зниженим. Так, в осіб зрілого та середнього віку він був нижчим за такий в осіб молодого віку відповідно на 12 % ($p < 0,05$) та 11,3 % ($p < 0,05$). Дослідження рівня секреції К у клінічно-патогенетичних групах свідчить про зростання його рівня відносно ПЗО у групах молодого та зрілого віку, що свідчить на користь активації стійких ендокринних механізмів адаптації організму до стану хронічного гіпоксично-метаболічного стресу в

даної когорти пацієнтів, яка може бути направлена і на реакції автоагресії в організмі на тлі імунодефіциту, оскільки К має виражену імуносупресивну дію, яка створює умови для локальної імунопротекції у випадку тиреоїдного дисбалансу внаслідок аутоімунного ураження ЩЗ. Вірогідне зростання вмісту К у пацієнтів цих груп свідчить про намагання вплинути на загальний синдром тиреоїдної гормональної дезадаптації через механізми зниження секреції ТТГ. Відомо, що ГК є потужними інгібіторами секреції ТТГ гіпофіза, а особливо в умовах хронічного стресу, знижують чутливість тиреотропоцитів гіпофіза до тиреоліберину. Не можна виключити, що порушення периферійної конверсії пов'язане з дією гіперкортизолемії, оскільки, доведений вплив ГК на перетворення T_4 в T_3 , за рахунок зростання rT_3 , що суттєво знижує функціональну активність ЩЗ.

Підсумовуючи все вище сказане, встановлено, що причиною розвитку тиреоїдного дисбалансу в пацієнтів, хворих на ТБ, є найменш вивчені периферійні порушення дії гормонів, зміни функціональної активності ЩЗ та, можливо, зміни аденогіпофізу. Адаптація до стану хронічного гіпоксично-метаболічного стресу при туберкульозі легень на тлі тиреоїдного дисбалансу: (підвищений рівень vT_3 та низький рівень vT_4), супроводжується зростанням периферійної конверсії йодотиронінів та гіперкортизолемією.

Рівень ТТГ при ВДТБ був зниженим відносно ПЗО у жінок у 10,4 рази ($p < 0,05$) у чоловіків у 6,4 рази ($p < 0,05$), що вказує на пригнічення гіпофізарно-тиреоїдної системи, що не сприятиме відновленню концентрації ВТГ. При ВДТБ, як у пацієнтів як чоловічої так, і жіночої статі, відмічено наявність порушення тиреоїдного гомеостазу із зниженням інтенсивності утворення vT_4 . Так, рівень vT_4 у жінок був нижчим за показник ПЗО у 2,4 рази ($p < 0,05$), а у чоловіків – у 2,1 рази ($p < 0,05$). Показник рівня vT_3 у чоловіків та жінок був вищим за такий у ПЗО, відповідно у 1,3 рази ($p < 0,05$) та 1,3 рази ($p < 0,05$). Вірогідної різниці між групами не встановлено ($p > 0,05$). Зростання активної форми ВТГ, і зокрема, vT_3 при ВДТБ можна пояснити прискоренням

периферійного метаболізму вТ₄, оскільки синдром гіпертрийодтироніемії корелює зі зниженням вмісту вТ₄. Показник периферійної конверсії перевищував значення ПЗО у чоловіків та жінок, відповідно - у 3,3 рази ($p<0,05$) та 2,9 рази ($p<0,05$). Вірогідної різниці між групами не встановлено ($p>0,05$). Рівень кортизолу у чоловіків та жінок був вищим за показник ПЗО у 2,0 рази ($p<0,05$) та у 1,4 рази ($p<0,05$). Підвищення рівня К у групах свідчить про гіперактивацію адаптаційних систем організму у відповідь на туберкульозну інфекцію.

У процесі аналізу показників рівня ТТГ при ХРТБ встановлено зниження його відносно ПЗО у жінок – у 5,0 разів ($p<0,05$), а у чоловіків - у 5,8 рази ($p<0,05$), що свідчить про зниження функціональної активності гіпофіза та ЩЗ. Установлено підвищення рівня ТТГ у жінок відносно чоловіків на 47,1 %, ($p_1>0,05$). Рівень вТ₄ був зниженим відносно ПЗО у чоловіків та жінок, відповідно – у 1,6 рази та у 1,9 рази ($p<0,05$). Між групами показники вірогідно не відрізнялися ($p>0,05$). Рівень вТ₃, як у чоловіків, так і у жінок був вищим за показник ПЗО, що свідчить про зростання периферійної конверсії у цих групах, відповідно – у 1,3 рази ($p<0,05$) та у 1,2 рази ($p<0,05$). Міжгрупова різниця відсутня ($p>0,05$). Показник периферійної конверсії вТ₃/вТ₄ перевищував такий показник ПЗО в обох підгрупах, відповідно у 2,1 рази та у 2,3 рази ($p<0,05$). Зростання рівня показника периферійної конверсії пояснюється підвищеним рівнем вТ₃ та низьким рівнем вТ₄. Вірогідної різниці між показниками периферійної конверсії вТ₃/вТ₄ у підгрупах не встановлено ($p>0,05$). Рівень К в обох підгрупах був вищим за показник ПЗО, відповідно у 1,6 рази та у 1,3 рази ($p<0,05$). Рівень К у жінок був вищим за такий у чоловіків на 15,0 %, ($p_1<0,05$). Очевидно, під впливом тривалої дії метаболічних чинників специфічного запалення та гіпоксемії при ХРТБ, підвищується поріг чутливості клітин гіпоталамуса і гіпофіза до регулюючого впливу рівня К у крові, відбувається напруження резервних можливостей глюкостероїдної функції і посилення їх синтезу в пучковій зоні кіркової речовини наднирників.

Аналіз симптомів клінічного перебігу засвідчив: у пацієнтів хворих на ВДТБ та ХРТБ без порушення тиреоїдного гомеостазу переважає загальний стан середньої важкості у 56,2% та 73,2% відповідно (в обох випадках $p < 0,05$). У пацієнтів хворих на ВДТБ та ХРТБ на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу переважає важкий загальний стан у 40% та 52,3% випадків відповідно (в обох випадках $p < 0,05$).

Виразений інтоксикаційний синдром у хворих зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу спостерігався у 35,3% випадків ($p < 0,05$) частіше у порівнянні з пацієнтами даної групи без порушення тиреоїдного гомеостазу (21,3 % випадків). У хворих з наявністю резистентності до протитуберкульозних препаратів на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу спостерігався виразений інтоксикаційний синдром у 53,7 % випадків ($p < 0,05$) частіше ніж у пацієнтів без даного чинника (25,0 %) випадків.

Виразений бронхолегеневий синдром у пацієнтів зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів та наявністю резистентності на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу спостерігається відповідно у 53,3 % та 67,4 % випадків ($p < 0,05$), частіше ніж у пацієнтів без порушення тиреоїдного гомеостазу, відповідно – у 25,3 % та 50,0 % випадків.

Доведена значуща асоціація цитокінового балансу зі зниженням тиреоїдної функції, а саме з такими гормональними складовими – як вТ3, вТ4, ТТГ. При туберкульозі легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до АМБП у хворих без порушення тиреоїдного гомеостазу визначається вірогідне зростання рівня як прозапальних цитокінів (ІЛ-6 – у 9,9 та –у 7,2 рази, ($p < 0,05$) в обох випадках; ІЛ-18 у 2,7 рази при ВДТБ, при ХРТБ недостовірною є реакція ІЛ-18 так і протизапального цитокіну (ІЛ-10 – у 2,7 та – у 2,3 раза, ($p < 0,05$) в обох випадках), що є компенсаторною реакцією моноцитарно-макрофагальної ланки на активатори запалення, коефіцієнт балансу зрушений у бік прозапальної активності. При туберкульозі легень з

порушенням тиреоїдного гомеостазу та гіперкортизолемією визначається зростання рівня, як ІЛ-6 – у 5,5 та 3,7 рази, ($p < 0,05$) в обох випадках; ІЛ-18 – 1,7 рази при ВДТБ, ($p < 0,05$) та зниження в 1,0 рази при ХРТБ, ($p > 0,05$); так і ІЛ-10 – у 2,0 та 2,0 рази, ($p < 0,05$) в обох випадках; однак їх рівень є вірогідно нижчим ніж у групах зі збереженою тиреоїдною активністю.

У пацієнтів зі ВДТБ з нормальною функціональною активністю ЩЗ та порушенням тиреоїдного гомеостазу спостерігається зростання показників ендогенної інтоксикації, а саме: ЛШм., ІК, ІЗЛ, які вірогідно між собою не відрізняються у даних групах. Вірогідне зростання ($p < 0,05$) Л/ШОЕ при ВДТБ у групі пацієнтів з нормальною функціональною ктивністю ЩЗ, відносно групи пацієнтів з порушенням тиреоїдного гомеостазу вказує на наявність аутоімунного процесу у даної когорти пацієнтів. ЯІЕ у пацієнтів при ВДТБ з нормальною функціональною активністю ЩЗ, також вірогідно перевищує такий у пацієнтів з порушенням тиреоїдного гомеостазу, та вказує на наявність середнього ступеню ЕІ. У пацієнтів із ХРТБ з нормальною функціональною активністю ЩЗ спостерігається вірогідне зростання показників ендогенної інтоксикації, а саме: ЛШм., ІК, ЯІЄ. При ХРТБ незалежно від функціональної активності ЩЗ вірогідно зростає показник Л/ШОЕ відносно ПЗО, що свідчить про наявність інтоксикації пов'язаної з аутоімунним процесом у організмі.

Одним з основних проявів апоптозу на біохімічному рівні, що реалізується в ядрі, полягає у хаотичній фрагментації ДНК. На нашу думку, істотну роль в інтенсифікації апоптозу епітеліоцитів за умов порушення тиреоїдного гомеостазу при ТБ відіграє вірогідне значне збільшення вмісту у крові прозапальних ЦК (ІЛ-6, ІЛ-18), що беруть участь у реалізації Fas-залежного апоптозу та виявлена нами практично у всіх хворих на ТБ гіперкортизолемія. Активація процесів апоптозу епітеліоцитів передбачає розгалужений ланцюг біохімічних реакцій, метою яких є фрагментація ДНК (проходить у декілька етапів з утворенням спочатку великих, а потім малих складових за участі ендонуклеаз) та припинення життєдіяльності клітин або

запуск механізмів, що запобігають цим процесам (активація PCNA). На заключному етапі клітина втрачає свою цілісність та знешкоджується макрофагами.

Морфологічно початкова стадія апоптозу характеризується агрегацією ядерного хроматину у вигляді великих часточок, розташованих біля внутрішньої поверхні ядерної мембрани. Контури ядра змінюються та набувають неправильної форми, після чого ядра поділяються на декілька фрагментів, які вміщують частинки хроматину. У цитоплазмі та органелах також відмічаються певні зміни; цитоплазма стає конденсованою. У подальшому утворюються апоптичні об'єкти, кожен з яких обмежений мембраною. Деякі з них вміщують один або декілька фрагментів, які оточені обводом конденсованої цитоплазми. На кінцевому етапі АО фагоцитуються макрофагами або ж видаляються завдяки іншим механізмам.

При ВДТБ та ХРТБ без порушення тиреоїдного гомеостазу відсоток PCNA-позитивних ядер у війчастому епітелії бронхів вірогідно перевищує такий у пацієнтів із ХРТБ на 19,4 % ($p < 0,05$), а у пацієнтів із порушенням тиреоїдного гомеостазу при ВДТБ показник перевищує такий у ХРТБ на 20,6 % ($p < 0,05$); між групова різниця не вірогідна.

Експресія PCNA при ТБ, за умов запалення, свідчить про підвищення реплікативної активності ДНК, що може означати не тільки підвищення клітинної проліферації, але і спробу окремих епітеліоцитів відновити пошкоджену ДНК, що має місце у хворих з чутливим туберкульозом і збереженою тиреоїдною функцією. Якщо ж репарація не вдається, то клітини стають на шлях програмованої смерті, що супроводжується появою відсутньою у нормі експресії ядерного антигену клітинної проліферації у бронхіальній тканині і є своєрідною компенсаторною реакцією на пошкодження, що має місце у більшості випадків при ХРТБ та на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу.

З вірогідною частотою зустрічаються TUNEL-позитивні ядра війчастого епітелію бронхів у групах пацієнтів із ВДТБ та ХРТБ з нормальною функціональною активністю та наявністю порушення тиреоїдного гомеостазу. У пацієнтів з резистентним туберкульозом даний показник перевищував такий при чутливому туберкульозі на 34,5 % ($p<0,05$). На тлі порушення тиреоїдного гомеостазу в пацієнтів з резистентним туберкульозом показник перевищував такий при чутливому туберкульозі на 35,7 % ($p<0,05$).

У пацієнтів із ХРТБ з нормальною функціональною активністю ЩЗ рівень проапоптичного протеїну Вах у війчастому епітелії бронхів вірогідно перевищував такий при ВДТБ у середньому – на 29,3 % ($p<0,05$), а при порушенні тиреоїдного гомеостазу даний показник у пацієнтів із ХРТБ вірогідно перевищував такий при ВДТБ – на 16,5 % ($p<0,05$), що вказує важливу роль тиреоїдних гормонів у процесах регуляції апоптозу. Рівень проапоптичного протеїну ВАХ епітелію бронхів у місцях плоскоклітинної метаплазії у пацієнтів із ХРТБ незалежно від функціональної активності ЩЗ вірогідно перевищував такий при ВДТБ на 21,2 % та 14,6 % ($p<0,05$), відповідно.

Рівень протиапоптичного протеїну Bcl-2 у війчастому епітелії бронхів хворих на ВДТБ та ХРТБ незалежно від варіанту чутливості до ПТП вірогідно між собою не відрізнявся ($p>0,05$). Рівень протиапоптичного протеїну Bcl-2 у епітелії бронхів у місцях плоскоклітинної метаплазії при нормальній функціональній активності ЩЗ, при ХРТБ вірогідно перевищував цей показник при ВДТБ у середньому на 15,3% ($p<0,05$), а при порушенні тиреоїдного гомеостазу даний показник при ХРТБ перевищував такий при ВДТБ – на 16,5% ($p<0,05$).

Застосування комплексного лікування із використанням глутоксиму при ВДТБ та ХРТБ призводить до зростання показників ТТГ (міжгрупова різниця 1,1 рази), вТ4 (міжгрупова різниця 1,3 рази) та зниження рівня вТ3, яке інтенсивніше відбувалось у пацієнтів із ВДТБ (міжгрупова різниця 1,1 рази),

але до значень ПЗО не повернулись. Більш ефективною схема виявилась для пацієнтів із чутливим ТБ.

Показники лейкоформули мали значиму тенденцію до нормалізації у динаміці комплексного лікування ВДТБ та ХРТБ з тиреоїдним дисбалансом у порівнянні з пацієнтами, які лікувались за стандартною схемою: знижувався рівень лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, еозинофілів, моноцитів, ШОЕ, а лімфоцитів та сегментоядерних нейтрофілів зростав. Найбільш ефективною запропонована програма комплексного лікування була для хворих на чутливий туберкульоз легень у порівнянні з пацієнтами з наявністю резистентності.

Показник Л/ШОЕ у пацієнтів із ВДТБ до лікування вказує на наявність інтоксикації пов'язаної з інфекційним чинником, який після комплексного лікування вірогідно знижувався відносно ПЗО. У пацієнтів із ХРТБ незалежно від схеми лікування, даний показник не мав тенденції до зниження після проведеного лікування та вірогідно перевищував показник ПЗО відповідно у 2,2 та 2,3 рази ($p < 0,05$), що є несприятливим у прогностичному плані, щодо лікування пацієнтів із ХРТБ та вказує на наявність інтоксикації пов'язаної з аутоімунним процесом. Значне зростання ІЗЛ при ВДТБ вказує на наявність високої активності запального процесу у даної когорти пацієнтів, що вірогідно знижується при комплексному лікуванні пацієнтів у 1,2 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами із стандартним лікуванням. Щодо пацієнтів із ХРТБ то даний показник не досягав норми, незважаючи навіть на проведене лікування, що можливо свідчить про виснаження захисних сил організму та є несприятливим прогностичним чинником, щодо розрішення запального процесу. Вірогідно показники між собою у пацієнтів незалежно від варіантів чутливості, які отримували комплексне лікування з додаванням глютоксиму не відрізнялись.

Показники клітинного імунітету (Т лімфоцити, Т-хелпери, Т-супресори) у пацієнтів із ВДТБ та ХРТБ до лікування були вірогідно нижчими за рівень ПЗО ($p < 0,05$). Все це свідчить про більш стійке та виражене пригнічення Т-

клітинного імунітету у пацієнтів як з ВДТБ так із ХРТБ на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу, хоча більш виражений він у пацієнтів з ХРТБ. Після проведеного комплексного лікування встановлено вірогідно вище зростання показників у пацієнтів з ВДТБ та ХРТБ, які отримували глутоксим в схемі стандартного лікування у порівнянні з пацієнтами з стандартною схемою лікування, хоча значень ПЗО не досягали.

Показники гуморального імунітету (IgG, IgA, IgM) до лікування у пацієнтів із ВДТБ та ХРТБ були вірогідно вищими за рівень ПЗО ($p < 0,05$). Після проведеного комплексного лікування у пацієнтів із ВДТБ визначалась нормалізація показників IgA, IgM відносно ПЗО ($p = 0,05$), а рівень IgG вірогідно перевищував значення ПЗО у 1,1 рази ($p < 0,05$). У пацієнтів із ХРТБ визначалась позитивна динаміка після лікування, щодо нормалізації даних показників до рівня ПЗО, але найбільш виражена вона була у підгрупі пацієнтів котрі отримували глутоксим. Рівень IgM вірогідно від ПЗО не відрізнявся ($p = 0,05$), а рівень IgG та IgA перевищував ПЗО у 1,2 та 1,2 рази ($p < 0,05$). Вірогідної різниці між показниками у підгрупах пацієнтів, які отримували в комплексному лікуванні глутоксим, незалежно від варіанту чутливості не встановлено.

При ВДТБ до лікування визначається вірогідне ($p < 0,05$) зростання рівня, як прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-18, так і протизапального ІЛ-10, що вказує на зсув коефіцієнту балансу у бік прозапальної активності. Після проведеного лікування у спостерігалось вірогідне їх зниження, але у пацієнтів, котрі отримували біс-(гама-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієву сіль ця тенденція була інтенсивніша. Вірогідної різниці рівня ІЛ-18 відносно ПЗО не встановлено, а ІЛ-6 та ІЛ-10 вірогідно перевищували значення ПЗО відповідно у 2,2 та 1,8 рази ($p < 0,05$).

ІЛ-18 являє собою протеїн, який належить до групи ІЛ-1, подібно до ІЛ-1 β та ФНП- α , та є прозапальним ЦК. Відіграє важливу роль в імунних та запальних реакціях, і особливо представлений в деяких автонімунних процесах.

Найновіші дослідження показали контрастність його функцій: наприклад, в синергізмі з ІЛ-12 або ФНП- α викликає посилену продукцію цитокінів Th1 типу, таких як ІНФ- γ , що призводить до продукції молекул, які викликають деструкцію тканини (ФНП- α , окис азоту, вільні радикали кисню). З іншого боку, в синергізмі з ІЛ-2 індукує продукцію цитокінів Th2 типу, таких як ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13, які можуть посилювати алергічні реакції. Тому, функції ІЛ-18 обумовлені не стільки ним, скільки посиленням активності інших цитокінів.

У пацієнтів із ХРТБ до лікування визначається вірогідне ($p < 0,05$) зростання рівня ІЛ-6, ІЛ-10 та незначне зниження рівня ІЛ-18. Після проведеного лікування у пацієнтів визначалась тенденція до зниження рівня всіх ІЛ, але особливо вираженою вона була у пацієнтів котрі застосовували біс-(γ -L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієву сіль у схемах лікування. Рівень ІЛ-6, ІЛ-10 все ще перевищував значення ПЗО у 3,3 та 1,8 рази ($p < 0,05$). А рівень ІЛ-18 був значно нижчим за значення ПЗО відповідно у 1,3 рази ($p < 0,05$), що може бути несприятливим прогностичним чинником у даній когорти пацієнтів на фоні порушення тиреоїдного гомеостазу.

Остаточна оцінка ефективності лікування хворих на ТБ проводилася традиційно за такими критеріями, як клінічна динаміка, частота припинення бактеріовиділення та регресія рентгенологічних змін. Як наслідок, призначення удосконаленого патогенетичного лікування у пацієнтів при ВДТБ припинення бактеріовиділення відбулось у 94,7 % випадків (середній термін $2,5 \pm 0,3$ міс.) проти 83,9 % (середній термін $3,0 \pm 0,7$ міс.) у пацієнтів при ВДТБ, які лікувались за стандартною схемою. За результатами рентгенологічного дослідження зникнення деструктивних змін констатовано у 88,5 % випадків, з них у перші 2 місяці у 45,6 % випадків при ВДТБ. У кінці основного курсу лікування у пацієнтів з удосконаленим патогенетичним лікуванням констатовано вірогідне зникнення ІС та БЛС у 97,8 % та 95,3 % випадків, що свідчить про високу ефективність запропонованого методу лікування. Отже, при комплексному удосконаленому патогенетичному лікуванні ТБ у пацієнтів у

більш короткі терміни настає припинення бактеріовиділення, на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу.

Призначення додаткового патогенетичного лікування хворим на ХРТБ сприяло достовірному скороченню термінів припинення бактеріовиділення, зникненню деструктивних змін у легенях, зникненню інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів. У пацієнтів із ХРТБ на 4-й місяць лікування зникнення деструктивних змін у легенях визначалось у 37,9 % хворих, які лікувались за стандартною схемою та 51,6 % хворих, які отримували удосконалене патогенетичне лікування. У кінці інтенсивної фази лікування зникнення деструктивних змін визначалось у 79,4 % у пацієнтів з удосконаленою схемою лікування та у 64,7 % у пацієнтів зі стандартною схемою лікування. Припинення бактеріовиділення у кінці ІФ лікування констатовано у 55,6 % (середній термін $3,1 \pm 0,2$ міс.) при удосконаленому лікуванні та у 43,5 % (середній термін $6,1 \pm 1,1$ міс.) при стандартному лікуванні, що вказує на високу ефективність застосування біс-(гама-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієвої солі у програмі комплексного лікування у пацієнтів з ХРТБ та тиреоїдним дисбалансом.

Удосконалена схема лікування сприяє зникненню ІС у 94,3 % випадків при удосконаленому лікуванні проти 79,1 % при стандартному лікуванні. Зникнення БЛС визначалось у 96,7 % випадків при удосконаленому лікуванні та 79,5 % при стандартному лікуванні.

Численні зміни тиреоїдного гомеостазу є важливими чинниками, що призводять до прогресування туберкульозу легень незалежно від наявності чутливості чи стійкості до протитуберкульозних препаратів на фоні гіперкортизолемії. Визначається порушення тиреоїдного гомеостазу з зсувом гормоногенезу у бік зростання трийодтироніну за рахунок зростання периферійної конверсії, що не залежить вікових та гендерних особливостей та є проявом компенсаторної реакції підтримання тиреоїдного гомеостазу. На тлі порушення тиреоїдного гомеостазу незалежно від варіанту чутливості

переважає важкий загальний стан, виражений інтоксикаційний та бронхолегеневий синдроми, зниження показників клітинного імунітету та показників ендогенної інтоксикації, рівнів ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18 порівняно з пацієнтами з нормальною функціональною активністю ЦЗ (коефіцієнт балансу зрушений у бік прозапальної активності); відмирання епітеліоцитів бронхів відбувається за рахунок апоптозу (TUNEL-позитивні ядра), супроводжується зростанням їх проліферативної активності (PCNA-позитивних ядер), зростанням проапоптичного протеїну Вах на тлі дефіциту протиапоптичного протеїну Bcl-2. Удосконалення патогенетичного лікування, шляхом додавання до стандартної програми лікування імуномодулятора біс-(гама-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієвої солі сприяє відновленню тиреоїдного балансу у хворих на ВДТБ та ХРТБ (збільшується вміст тироксину та знижується трийодтироніну, зростає рівень ТТГ та вірогідно зменшується периферійна конверсія йодотиронінів).

ВИСНОВКИ

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

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

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

3. Особливостями клінічного перебігу туберкульозу легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу є достовірне переважання важкого загального стану (у 41,4 % при чутливому та у 52,3 % при хіміорезистентному туберкульозі легень), інтоксикаційного (у 48 % при чутливому ТБ та у 53,7 % при ХРТБ легень) та бронхолегеневого синдромів (у 53,3 % випадків при чутливому та у 67,4 % при ХРТБ).

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

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

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

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

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

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

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

Список літератури

1. Александріна Т. А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні / Т. А. Александріна // Туберкульоз. Легеневі захворювання. ВІЛ-інфекція. — 2012. — № 2. — С. 7–13.
2. Багіров М. М. Діагностика та ендоскопічне лікування туберкульозу трахеї та бронхів / М. М. Багіров, Л. В. Лузан // Матеріали ІУ З'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. — Київ, 2008. — С.84-85.
3. Бебешко В.Г. Профілактика ендемічного зоба у дітей, які проживають у регіонах низькоінтенсивного випромінювання та йодної недостатності / В.Г. Бебешко, Т.П. Сиваченко, В.В. Єлагін [та ін.] // Фармацевтичний журнал. — 2005. — № 2. — С. 50-57.
4. Бєгоулев О.Є. Ефективність стандартних режимів хіміотерапії у хворих на туберкульоз легень 1 категорії / О.Є. Бєгоулев // Укр. пульмонол. журн. . — 2005. — № 4. — С. 56 – 60.
5. Богородская Е.М. Больные туберкулезом легких: мотивация к лечению / Е.М. Богородская // Пробл. туб. и болезней легких. — 2009. — № 2. — С. 3-10.
6. Бойко А.В. Ефективність стандартних режимів хіміотерапії у хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень в Чернівецькій області / А.В. Бойко // Український хіміотерапевтичний журнал. — 2005. — № 3-4. — С. 14-18.
7. Бойко А.В. Стан функції зовнішнього дихання у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень при комплексному лікуванні із застосуванням лаферону / А.В. Бойко // Буковинський медичний вісник. — 2006. — Т. 10, № 1. — С. 7-11.
8. Бойко А.В. Стан неспецифічного та специфічного імунного протиінфекційного захисту організму у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень при комплексному лікуванні із

застосуванням лаферону / А.В. Бойко // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 3-15.

9. Бойко А.В. Комплексне лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із використанням лаферону / А.В. Бойко // Матеріали науково-практичної конференції із міжнародною участю “Сучасні методи діагностики та лікування дерматозів й захворювань, що передаються переважно статевим шляхом”. – Чернівці, 2005. – С. 31.
10. Бойко А.В. Характеристика бронхо-пульмональної дисфункції у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень під впливом лаферону / А.В. Бойко // Матеріали науково-практичної конференції із міжнародною участю “Сучасні методи діагностики та лікування дерматозів й захворювань, що передаються переважно статевим шляхом”. – Чернівці, 2005. – С. 32-34.
11. Бутов Д.О. Зміни розмірів та стану мієлопероксидази нейтрофілів у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень при застосуванні органозберігаючої фармакотерапії / Д.О. Бутов, С.І. Зайцева // Медична наука – 2009: матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених. – Полтава, 2009. – С 265.
12. Бутов Д.О. Стан кровообігу легень при комплексному органозберігаючому лікуванні хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень / Д.О. Бутов, С.І. Зайцева // Медицина ХХІ століття: матеріали науково-практичної конференції молодих учених. – Харків, 2009. – С 22-23.
13. Бутов Д.О. Застосування органозберігаючої фармакотерапії у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень / Д.О. Бутов // Медицина сьогодні та завтра. – 2009. – № 2. – С 76-82.
14. Бутов Д.О. Стан гемокоагуляції у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень при застосуванні органозберігаючої фармакотерапії / Д.О. Бутов // Актуальні проблеми сучасної медицини:

Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – № 4. – С 23-26.

15. Бутов Д.О. Морфологічні зміни під впливом корвітину при лікуванні експериментального туберкульозу / Д. О. Бутов // Медицина третього тисячоліття: матеріали науково-практичної конференції молодих учених. – Харків, 2009. – С. 26-27.
16. Багиров М. М. О выявляемости туберкулезного поражения трахеи и крупных бронхов / М. М. Багиров, Л. В. Лузан // Сучасні інфекції. – 2001. – № 2. – С.33-36.
17. Багиров М. М. К вопросу туберкулеза трахеобронхиального дерева и резистентности микобактерий туберкулеза / М. М. Багиров, Л. В. Лузан // Сучасні інфекції. – 2009. – № 2. – С.72-75.
18. Бялик Й.Б. Сучасні можливості підвищення результатів хіміотерапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень / Й. Б. Бялик, В. І. Петренко, В. В. Давиденко // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 16-17.
19. Валецький Ю.М. Частота і деякі особливості перебігу бронхіальної астми у хворих на туберкульоз органів дихання / Ю.М. Валецький, В.М. Загорулько, І. В. Гуль // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. — 2010. — № 3. — С. 38–41.
20. Васильева И. А. Эффективность химиотерапии туберкулёза у больных, выделяющих лекарственно устойчивые штаммы *M. Tuberculosis* з различными генотипами / И. А. Васильева // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2004. – № 8. – С. 25-28.
21. Васильева Е. В. Сравнительная ценность квантиферонового теста, неоптерина и специфических противотуберкулезных антител для клинико-лабораторной диагностики туберкулеза легких / Е. В. Васильева [и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2013. — № 5. — С. 21-26

22. Вишневский В. И. Особенности бактериовыделения и лекарственной устойчивости микобактерий при внелёгочном туберкулёзе / В. И. Вишневский // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2006. – № 11. – С. 18-22.
23. Власова Н. А. Результаты лечения 100 больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, получивших лекарственные препараты по одобрению комитета «Зеленый свет» всемирной организации здравоохранения в 2005 г., в Архангельской области / Н. А. Власова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 8. — С. 44–49.
24. Вольський, Я. В. Ефективність стандартного режиму хіміотерапії за 1 клінічною категорією у раніше лікованих хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень / Я.В. Вольський // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.А. Шупика. – 2007. – Вип. 17., кн. 1. – С. 288-294.
25. Вольський, Я. В. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень I клінічної категорії в Чернігівській області / Я.В. Вольський // Матеріали XI конгресу світової федерації українських лікарських товариств. – Полтава, 2006. – С. 124.
26. Вязкова Н. Н. Степень выраженности риска возникновения рецидива туберкулёза органов дыхания у лиц, наблюдающихся по III группе диспансерного учёта / Н. Н. Вязкова [и др.] // Пробл. туберкулёза и болезней лёгких. – 2007. – № 11. – С. 11–14.
27. Горбатюк І. М. Проблеми організаційного забезпечення лікування хворих на хіміорезистентний тубер- кульоз / І. М. Горбатюк [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. — 2007.— № 4. – С. 21– 23.
28. Гришун Ю.А. Зависимость степени насыщения крови кислородом от состояния мукоцилиарного транспорта и бронхиальной проходимости у впервые диагностированных больных туберулезом легких / Ю. А.

- Гришун // Український пульмонологічний журнал. Матеріали 4 з'їзду фтизіатрів та пульмонологів України. – Київ, 2008.– С. 106.
29. Гришун Ю.А. Состояние бронхиальной проходимости у впервые выявленных больных с ограниченными формами туберкулеза легких / Ю. А. Гришун, Н. В. Обухова, Б. В. Нореико // Актуальні проблеми клінічної експериментальної та профілактичної медицини: матеріали міжнар. наук.-практ. конф. студ. та молодих вчених. – Донецьк, 2007. – Вип. 69. – С 35.
 30. Гунтупова Л. Д. Цитокиновый профиль при гранулематозных болезнях легких / Л. Д. Гунтупова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 6. – С. 10–14.
 31. Гусарова А.Ю. Стан деяких показників сурфактантної системи у хворих на туберкульоз легень у поєднанні із хронічними обструктивними захворюваннями легень / А.Ю. Гусарова // Актуальні питання медичної науки та практики (збірник наукових праць ЗМАПО). Вип. 69, ювілейний. – Запоріжжя, 2006. – С. 86-90.
 32. Гусарова А.Ю. Ефективність лікування туберкульозу легень у хворих із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень при застосуванні в комплексній терапії препарату фенспірид / А.Ю. Гусарова // Актуальні питання медичної науки та практики (збірник наукових праць ЗМАПО). Том 1, вип. 71, – Запоріжжя, 2007. – С. 47-51.
 33. Гусарова А.Ю. Вплив ереспалу на деякі показники місцевого захисту у хворих на туберкульоз легень у поєднанні із хронічними обструктивними захворюваннями легень / А.Ю. Гусарова // Медична наука: сучасні досягнення та інновації: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених. – Харків, 2006. – С.21.
 34. Дауров Р. Б. Клинико-рентгенологическая динамика у впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий при раннем назначении

- резервной схемы химиотерапии по данным тест-системы “ТБ-биочип” / Р. Б. Дауров [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 4. — С. 10–13.
35. Эфферентная терапия в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий [Текст] / Н. Л. Карпина [и др.] // Пробл. туб. и бол. легких. — 2010. — №3. —С. 28–33.
 36. Жидовинов А.А. Значение лабораторных маркеров эндотоксикоза и цитокинового профиля в диагностике и эффективности лечения осложненных форм острого холецистита / А.А. Жидовинов, В.А. Зурнаджьянц, Г.И. Жидовинов // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т.5, № 3. — С.27-33.
 37. Зайков С. В. Частота, клінічні особливості та ефективність лікування бронхообструктивного синдрому у хворих на вперше діагностований туберкульоз органів дихання / С. В. Зайков, А. Б. Дудник // Укр. пульмонолог. журн. — 2009. — № 2. — С. 37–40.
 38. Мордовская Л. И. Значение антигениндуцированной продукции интерферона- γ *in vitro* при лечении туберкулеза легких у подростков / Л. И. Мордовская, М. А. Владимирский, В. А. Аксенова [и др.] // Иммунология. — 2009. — Т. 30, № 4. — С. 220-223.
 39. Зайцева С.І. Експериментальна модель органозберігаючої фармакотерапії туберкульозу / С.І. Зайцева, М.М. Пітенько, Т.Г. Герасимова, Ю.М. Пашков, Д.О. Бутов // Врачебная практика. — 2007. — № 5. — С.60-63.
 40. Ивановский В. Б. Этапы и качество лечебной диагностики пневмоний затяжного течения в туберкулезном стационаре / В. Б. Ивановский, М. Н. Паукер, А. С. Нейштадт // Клиническая медицина. — 2011. — № 1. — С. 31–34.
 41. Иммунопатология туберкулеза легких / О. В. Воронкова, О. И. Ура-зова, В. В. Новицкий [и др.] // Томск: Изд-во Том. ун-та. — 2007. — 194 с.

42. Ильинская И. Ф. Актуальные вопросы рациональной интерферонотерапии при туберкулезе / И. Ф. Ильинская // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. — 2012. — № 3. — С. 18–22.
43. Ільїнська І. Ф. Варіанти вторинної імунологічної недостатності, їх діагностичні критерії та принципи імунокорекції (аналітичний огляд) / І. Ф. Ільїнська // Лаб. діагностика. — 2010. — № 4. — С. 62–72.
44. Ільїнська І. Ф. Система гамма-інтерферону та її місце у патогенезі туберкульозу / І. Ф. Ільїнська // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. — 2012. — № 3. — С. 82–88.
45. Ільїнська, І. Ф. Апоптоз нейтрофілоцитів та його роль в патогенезі запальних процесів в легенях туберкульозного та неспецифічного генезу / І. Ф. Ільїнська [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. — 2007. — № 2. — С. 32–38.
46. Ільїнська І. Ф. Механізми імуносупресії при туберкульозі / І. Ф. Ільїнська, О. М. Зубрийчук, С. Г. Ясир // Лаб. діагностика. — 2011. — № 3. — С. 47–58.
47. Ільницький І. Г. Дисбаланс інтерлейкінового профілю сироватки крові при туберкульозі та неспецифічних запальних захворюваннях легень // І. Г. Ільницький, О. П. Костик, Л. І. Ільницька [та ін.] // Acta Medica Leopolienssa. — 2008. — Т. XIV. — С. 82–84.
48. Казмірчук В. Роль цитокінів у виявленні функціональних порушень імунітету / В. Казмірчук, Д. Мальцев // Ліки України. — 2004. — № 2. — С. 15–18.
49. Калініченко Ю. М. Оцінка інтерлейкінового профілю при хронічному обструктивному захворюванні легень / Ю. М. Калініченко, М. М. Островський // Укр. пульмонол. журн. — 2006. — № 1. — С. 33–34.
50. Каркач О. О. Организация лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью на стационарном этапе /

- О. О. Каркач, М. Т. Чернов, С. В. Смердин // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 4. — С. 183–184.
51. Кононец А.С. Клинические проявления и эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в противотуберкулезных учреждениях ФСИН России / А.С. Кононец, С.Г. Сафонова, С.В.Сидорова [и др.] // Пульмонология. — 2008. — № 3. — С.67-72.
 52. Кононец А. С. Туберкулез легких с множественной устойчивостью возбудителя к основным и резервным препаратам / А. С. Кононец, Н. Е. Хорошилова, Л. И. Голубева // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 1. — С. 24-29.
 53. Колісник Н.В. Біологія нейтрофілів, сучасний погляд. Огляд / Н.В. Колісник, Ж.С. Качанова // Вісн. Запорізького нац. ун-ту. — 2009. — №1. — С.80-91.
 54. Костик О. П. Організаційно-мікробіологічні аспекти проблеми мультирезистентного туберкульозу на сучасному етапі / О. П. Костик, М. Б. Пурська, Л. І. Ільницька // Науковий вісник національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. — 2008. — №1. — С. 108-109.
 55. Кравченко В. І. Дослідження йодного дефіциту в Україні на початку виконання Державної програми профілактики йодозалежних захворювань / В. І. Кравченко, І. А. Лузанчук, Л. А. Ткачук, В.І. Турчин, Н.І. Миронюк // Буковинський медичний вісник. — 2004. — Т.8, № 3-4. — С. 103-106.
 56. Кравченко В.І. Споживання йодованих продуктів та стан йодної забезпеченості України / В. І. Кравченко, Л.А. Ткачук, В.І. Турчин, І.А. Лузанчук, М.Д. Тронько, Н.І. Миронюк, І.П. Лубянова, А.Н. Каракашян, І.В. Калачева, О.О. Кармазіна, О.А. Рудич // Доповіді Національної академії наук України. — 2005. — № 10. — С. 188-194.

57. Кравченко В.І. Динаміка йодного статусу в північних областях України, що були забруднені внаслідок Чорнобильської аварії / В.І. Кравченко, Н.І. Миронюк, В.І. Турчин, І.А. Лузанчук, Л.А. Ткачук // Ендокринологія. – 2006. – № 1. – С. 124-133.
58. Кресюн В.Й. Вивчення резистентності збудника туберкульозу до протитуберкульозних препаратів I-II ряду / В.Й. Кресюн, К.О. Антоненко // Клінічна фармація. – 2008. – Т. 12, № 8. – С. 19-24.
59. Кузьмина, Н. В. Результаты стационарного этапа лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в условиях севера / Н. В. Кузьмина, Н. В. Мусатова // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 4. — С. 221.
60. Кужко М.М. Деякі можливості корекції місцевого імунітету та стану слизової оболонки бронхів при туберкульозі легень у поєднанні з хронічними обструктивними захворюваннями легень / М.М. Кужко, С.М. Куріло, Л.М. Загаба, А.Ю. Гусарова, С.О. Закревська // Український терапевтичний журн. – 2005. – №1. – С. 73-76.
61. Кужко М.М. Процик. Можливості фармакотерапії туберкульозу легень / М. М. Кужко, М. Т. Клименко, Н. М. Гульчук, М. І. Линник, О. В. Аврамчук, Л. М. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2012. — № 4. — С. 57–64.
62. Куріло С.М. До питання про особливості стану деяких місцевих захисних механізмів при туберкульозі легень у поєднанні з хронічними обструктивними захворюваннями легень / С.М. Куріло, Л.М. Загаба, А.Ю. Гусарова, С.О. Закревська, С.В. Миронченко // Запорожский мед. журн. – 2005. – №2. – С. 73-75.
63. Куріло С.М. Удосконалення лікування хворих на туберкульоз легень у поєднанні з хронічними обструктивними захворюваннями легень / С.М. Куріло, М.М. Кужко, А.Ю. Гусарова, Л.М. Загаба, С.О. Закревська //

Актуальні питання медичної науки та практики (збірник наукових праць ЗМАПО). Вип. 68, кн.2. – Запоріжжя, 2005. – С. 152-159.

64. Ковальчук Л. В. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа / Л. В. Ковальчук [и др.]. — М.: Изд-во Российского гос. Мед. Ун-та., 2001. — 81 с.
65. Костромцов С. В. Изучение причин и факторов, способствующих развитию рецидивов туберкулеза органов дыхания / С. В. Костромцов [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2011. — № 5. — С. 43–46.
66. Кудрявцев И. В. Современные методы оценки функций фагоцитов в экспериментальной биологии / И. В. Кудрявцев, А. В. Зурочка, С. В. Хайдуков, В. А. Черешнев // Российский иммунологический журн. — 2012. — Т. 6 (14), № 3 (1). — С. 3–20.
67. Литвиненко Н.А. Порівняння ефективності стандартних та емпіричних режимів хіміотерапії для 4-ї клінічної категорії пацієнтів з високим ризиком мультирезистентного туберкульозу / Н. А. Литвиненко, С. О. Черенько, Л. М. Циганкова [та ін.] // Інфекційні хвороби. — 2008. — № 1. — С. 46-49.
68. Литвиненко Н.А. Порівняння ефективності стандартних та емпіричних режимів хіміотерапії для 4 клінічної категорії у пацієнтів з високим ризиком мультирезистентного туберкульозу / Н.А. Литвиненко, С.О. Черенько, Л.М. Циганкова, Я.В. Вольський, О.Р. Тарасенко // Інфекційні хвороби. — 2008. — № 1. — С. 46 – 49.
69. Линник, М. І. Особливості метаболічних порушень та їх корекція у хворих, оперованих з приводу туберкульозу легень, до та під час епідемії туберкульозу в Україні / М. І. Линник // Сучасні інфекції. — 2011. — № 1. — С. 40–44.
70. Лаповець Н.Є. Особливості змін деяких імунологічних показників у хворих на абдомінальний туберкульоз / Н.Є Лаповець, В.М. Акімова,

- М.І. Сахелашвілі [та ін.] // Імунологія та алергологія. – 2009. – № 2. — С. 50–54.
71. Лапач, С.М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. / С. М.Лапач, А. В.Чубенко, П. М.Бабич // — Київ : Морион, 2000. — 320 с.
 72. Лепшина С.М. Проблемы химиорезистентного туберкулеза на современном этапе / С.М. Лепшина // Арх.клин. и exper.мед. – 2008. – Т.17, № 1. – С.77-80.
 73. Лузанчук І.А. Ендемія зоба серед дітей Харківської, Дніпропетровської, Донецької областей та Автономної Республіки Крим / І.А. Лузанчук, В.І. Кравченко, В.І. Турчин // Ендокринологія. – 2004. – Т.9, № 2. – С. 46-53.
 74. Лузан Л. В. К вопросу о туберкулезе трахеи и бронхов и резистентности МБТ / Л. В. Лузан // Материалы конференции «Актуальные вопросы эндоскопии». – Казань, 2008.– С.35.
 75. Максимів В.В. Спонтанна продукція цитокінів та лекотрієну В4 моноцитами/макрофагами периферійної крові у хворих на не госпітальну пневмонію / В. В. Максимів // Укр. пульмонолог. журн. – 2006. – № 1. – С. 15–16.
 76. Маничева О.И. Лекарственная чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, генотипом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания / О. Маничева, Е. Ласунская, В. Журавлев [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 12. – С. 18-22.
 77. Миронюк Н.І. Розповсюдженість і захворюваність на ендемічний дифузний та вузловий зоб і рак щитоподібної залози у дітей та дорослих західних областей України / Н.І. Миронюк, В.І. Турчин, І.А. Лузанчук // Львівський медичний часопис. – 2004. – Т.10, № 1. – С. 70-75.

78. Миронюк Н.І. Оцінка рівня забезпеченості йодом населення та споживання йодованих продуктів у Західному регіоні України відповідно до національних досліджень / Н.І. Миронюк, В.І. Кравченко, В.І. Турчин, І.В. Калачева, С.І. Хобта // Проблеми ендокринної патології. – 2005.– № 1. – С. 42-50.
79. Мишин, В. Ю. Рецидивы туберкулеза органов дыхания / В. Ю. Мишин, С. Н. Жестовских // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 2. – С. 11–13.
80. Наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз». – К., 2014. – 197 с.
81. Наказ МОЗ України від 27.12.2012 р. № 1091 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз». — К., 2012. — 167 с.
82. Новицкий В. В. Особенности цитокиновой продукции при лекарственно-устойчивом туберкулезе / В. В. Новицкий, О. И. Уразова, О. В. Воронкова // Бюл. сиб. мед. — 2005. — Т.4, прил. 1. — С. 94–95.
83. Норе́йко Б. В. Туберкулез на рубеже тысячелетий / Б. В. Норе́йко, С.М. Лепшина, С.Б. Норе́йко – Донецк: ООО “Китис”, 1999. – 116 с.
84. Норе́йко Б. В Клиническая физиология дыхания / Б. В. Норе́йко, С.Б. Норе́йко – Донецк: ООО “Китис”, 2000. – 116 с.
85. Норе́йко Б. В Новые аспекты в лечении туберкулеза легких / Б. В. Норе́йко, С.М. Лепшина, С.Б. Норе́йко Под редакцией Ю.И. Фещенко – Донецк: Каштан, 2006. – 180 с.
86. Норе́йко Б. В. Состояние функции внешнего дыхания у впервые диагностированных больных туберкулезом легких / Б. В. Норе́йко, Ю. А.

- Гришун // Питання експериментальної та клінічної медицини : зб. статей. – Донецьк, 2007. – Т. 2, Вип. 11. – С. 46–49.
87. Норе́йко Б. В. Насыщение крови кислородом, мукоцилиарный транспорт и бронхиальная проходимость у впервые диагностированных больных туберкулезом легких / Б. В. Норе́йко, Ю. А. Гришун // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2008. – Т. 9, № 2 – С. 168–170.
 88. Норе́йко Б. В. Косвенный метод определения остаточной емкости легких у больных впервые выявленным туберкулезом легких / Б. В. Норе́йко, Ю. А. Гришун // Питання експериментальної та клінічної медицини: зб. статей – Донецьк : ДонНМУ, 2008. – Т. 1, Вип. 12– С. 93–97.
 89. Норе́йко Б. В. Патоморфоз легочной недостаточности у больных впервые диагностированным туберкулезом легких / Б. В. Норе́йко, Ю. А. Гришун, С. Б. Норе́йко // Вестн. гиг. и эпид. – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 294–296.
 90. Норе́йко Б. В. Значение легочных объемов в диагностике типов недостаточности функции внешнего дыхания / Б. В. Норе́йко, Ю. А. Гришун // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 29–31.
 91. Норе́йко Б. В. Методика диагностики побочного неантибактериального действия противотуберкулезных препаратов / Б. В. Норе́йко, Ю. А. Гришун // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2008. – Т 9, № 3. – С. 362–364.
 92. Норе́йко С. Б. Бронхообструктивный синдром у больных деструктивным туберкулезом легких. Функциональный аспект / С. Б. Норе́йко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 130–135.
 93. Норе́йко Б. В. Новые варианты течения туберкулеза легких в эру антибактериальной терапии / Б. В. Норе́йко, С.М. Лепшина, С.Б.

- Норейко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 221–224.
94. Норейко С.Б. Гистоморфологические проявления бронхообструктивного синдрома у больных туберкулезом легких / С.Б. Норейко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2005. – Т. 14, № 1. – С. 45–48.
 95. Норейко С.Б. Патогенетична терапія бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз легень / С.Б. Норейко // Одеський медичний журнал. – 2005. – № 6. – С. 56–58.
 96. Норейко С.Б. Бронхообструктивный синдром у больных эпидемическим туберкулезом легких в рентгенологическом аспекте / С.Б. Норейко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 159–166.
 97. Норейко С.Б. Структура клинических вариантов эндобронхита специфического генеза у больных активными формами туберкулеза легких / С.Б. Норейко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2004. – Т. 13, № 1-2. – С. 68–71.
 98. Норейко С.Б. Целевая патогенетическая терапия бронхообструктивного синдрома у больных туберкулезом легких / С.Б. Норейко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 276–281.
 99. Норейко Б.В. Новые аспекты диагностики и патогенеза кониотуберкулеза легких / Б.В. Норейко, С.М. Лепшина, С.Б. Норейко, Е.Г. Гуренко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2006. – Т. 10, № 1 (Прилож.). – С. 80–85.
 100. Норейко Б.В., Лепшина С.М., Гуренко О.Г., Норейко С.Б. Спосіб діагностики змінених форм мікобактерій туберкульозу: Інформаційний лист. – Київ, 2002. – Вип. 2, № 105. – С.4
 101. Норейко С. Б. Структура клинических вариантов эндобронхита специфического генеза у больных активными формами туберкулеза

- легких / С. Б. Норе́йко // Архив клин., и эксперим. медицины. — 2004. — № 13. — С. 68–71.
102. Норе́йко Б. В. Бронхообструктивный синдром при туберкулезе легких / Б. В. Норе́йко // Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 2. — С. 280–281.
 103. Норе́йко С. Б. Бронхообструктивный синдром у больных деструктивным туберкулезом легких / С. Б. Норе́йко // Функциональный аспект. Вестн. гигиены и эпидемиологии. — 2004. — № 8. — С. 130–135.
 104. Олиферук Н. С. Оптимизация методов оценки фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови с помощью лазерной проточной цитометрии: автореф. дис.канд. мед. наук: 14 00 36 / Н. С. Олиферук. – ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА. – М., 2008. - 25 с.
 105. Опанасенко Н.С. Применение различных методик торакопластики в лечении больных туберкулезом легких / Н.С. Опанасенко, А.В. Терешкович, В.И. Клименко, М.И. Калениченко, В. Б. Бычковский, Б. Н. Коник, Р. А. Веремеенко // Тезисы докладов международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы хирургического лечения туберкулеза и сопутствующих заболеваний легких». Москва, 2010. – С. 137 - 139.
 106. Опанасенко М.С. Використання торакопластики для лікування мультирезистентного туберкульозу легень / М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович, М.І. Каленіченко, В.Б. Бичковський, Б.М. Коник // Тези доповідей “ХІІ конгрес СФУЛТ”, Івано-Франківськ, 2008. – С. 189.
 107. Опанасенко М.С. Ефективність хірургічного лікування туберкульозу легень в сучасних умовах / М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович, М.Г. Палівода, В.Б. Бичковський, М.І. Калениченко, Б.М. Конік, Р.А. Веремеєнко, Л.І. Леванда, В.А. Кононенко // Журнал Академії медичних наук. – 2009. – Т. 15, № 4. - С.726 - 741.
 108. Опанасенко М.С. Результати хірургічного лікування мультирезистентного туберкульозу легень / М.С. Опанасенко, М.Г.

- Палівода, О.В. Терешкович, М.І. Каленіченко, Б.М. Конік, Р.С. Демус // – 2007. – № 3 (57). – С. 59 – 64.
109. Опанасенко М.С. Застосування модифікованих видів торакопластики при лікуванні хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень / М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович, М.І. Каленіченко, В.Б. Бичковський, Б.М. Конік // Вестник морской медицины. – 2008. – № 1. – С. 68 – 74.
 110. Опанасенко М.С. Колапсхірургічне лікування хворих на деструктивний туберкульоз легень / М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович, М.І. Каленіченко, В.Б. Бичковський, Б.М. Конік // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 56 – 61.
 111. Опанасенко М.С. Застосування торакопластики при оперативному лікуванні туберкульозу легень – історичні аспекти і сучасні перспективи / М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 34 – 35.
 112. Опанасенко М.С. Сучасний стан проблеми застосування торакопластики при лікуванні хворих на туберкульоз легень / М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович // Журнал Академії медичних наук України. – 2009. – т. 15, № 2. – С. 310 – 323.
 113. Пат. № 53350 Україна, МКИ А G01N33/48. Лічильний пристрій: Пат. 2002053716, Україна, МКИ А G01N33/48. Норейко С.Б., Манжура В.Є., Лєпшина С.М. (Україна); – № 2002053716; Заявл. від 07.05.2003; опубл. 15.01.2003. Бюл. № 1 – 2 с.
 114. Пат. № 58185 Україна, МКИ А А61В10/00. Спосіб визначення мукоциліарного транспорту дихальних шляхів: Пат. 2002108352, Україна, МКИ А А61В10/00. Норейко Б.В., Норейко С.Б., Гришун Ю.А., Лєпшина С.М. (Україна); - № 2002108352; Заявл. від 22.10.2002. опубл. 15.07.2003. Бюл. № 7. – 2 с.

115. Пат. 15783 Україна, МПК8 А 61 В 17/00. Спосіб хірургічного лікування хворих на туберкульоз легень / Фещенко Ю.І., Стащенко О.Д., Опанасенко М.С., Радіонов Б.В., Калабуха І.А., Бабич М.І., Терешкович О.В., Хмель О.В., Волошин Я.М., Калениченко М.І.; заявник та власник патенту “Інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України”. – № u200600594; заявл. 23.01.06; опубл. 17.07.06, Бюл. № 7.
116. Пат. 16181 Україна, МПК8 А 61 В 17/88. Спосіб хірургічного лікування хворих на деструктивний туберкульоз легень / Фещенко Ю.І., Опанасенко М.С., Стащенко О.Д., Терешкович О.В., Бабич М.І.; заявник та власник патенту “Інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України”. – № u200602760; заявл. 15.03.06; опубл. 17.07.06, Бюл. № 7.
117. Пат. 24796 Україна, МПК8 А 61 В 17/00. Спосіб хірургічного лікування хворих на деструктивний туберкульоз легень / Фещенко Ю.І., Опанасенко М.С., Стащенко О.Д., Терешкович О.В., Бабич М.І.; заявник та власник патенту “Інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України”. – № u200703331; заявл. 28.03.07; опубл. 10.07.07, Бюл. № 10.
118. Петренко, В.М. Пат. Україна, МПК 51 А 61 К 31/13, А 61 К 31/455, А 31 К 31/7028, А 61 К 31/19, А 61 Р 11/00. Спосіб лікування хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень та рецидивом захворювання, які потребують повторного лікування / В.М. Петренко, С.О. Черенько, Н.А., Л.М. Циганкова, О.Р. Тарасенко, О.В. Іванкова, Я.В. Вольський. – № 84813; заявл. 31.10.2007; опубл. 25.11.2008; Бюл. № 22. – С. 13.
119. Пат. № 25667 UA МПК (2006) А61К 31/01 А61К 47/00 Спосіб лікування туберкульозу / С.І. Зайцева, Д.О. Бутов; заявник і

- патентовласник Харківський державний медичний університет. – 3.№U200705832; заяв. 25.05.2007; опубл. 10.08.2007, Бюл. № 12. – 6 с.
120. Пат. №28038 Україна, u 2007 07408. Спосіб контролю ефективності дії лікарського препарату при лікуванні різних форм туберкульозу бронхів / Багіров М. М. , Лузан Л. В (Україна); заявлено 02.07.2007; опубл. 26.11.2007, Бюл. № 19.
121. Пат. № 38103 Україна, МПК А61В10/00. Спосіб визначення побічної дії антибактеріальних препаратів / Норе́йко Б. В., Гришун Ю. А. ; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – № u 200808161; заявл. 17.06.2008 ; опубл. 25.12.2008, Бюл. № 24.
122. Пат. № 60831 Украина, МКИ А61К38/22. Спосіб лікування туберкульозу легень: Пат. 2003031879, Украина, МКИ А61К38/22. Норе́йко Б.В., Лєпшина С.М., Норе́йко С.Б. (Украина); - № 2003031879; заявл. від 03.03.2003; опубл. 15.10.2003. Бюл. № 10. – 2 с.
123. Пат. № 62311 Украина, МКИ А А611N1/00. Спосіб лікування вперше виявленого туберкульозу легень: Пат. 2003031880, Украина, МКИ А А611N1/00. Норе́йко Б.В., Лєпшина С.М., Норе́йко С.Б., Обухова Н.В. (Украина); - № 2003031880; заявл. від 03.03.2003; опубл. 15.12.2003. Бюл. № 12. – 2 с.
124. Пат. № 2905 Украина, МКИ G01N33/487. Спосіб діагностики туберкульозу легень: Пат. 2003032777 Украина, МКИ G01N33/487. Б.В. Норе́йко, С.М.Лєпшина, С.Б. Норе́йко, О.В. Павенко (Украина); - № 2905; заявл. від 31.03.2003; опубл. 15.09.2004. Бюл. № 9. – 2 с.
125. Петренко В.М. Безпосередні та віддалені результати лікування хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень, які не завершили основний курс хіміотерапії / В.М. Петренко, С.О. Черенько, Н.А. Литвиненко, О.Є. Бєгоулев, М.В. Погребна // Укр. хіміотер. журн. – 2005. – № 3-4. – С. 56 – 60.

126. Петренко В.М. Безпосередні та віддалені результати лікування хворих на деструктивний туберкульоз легень / В.М. Петренко, С.О. Черенько, Л.М. Циганкова, М.В. Погрібна, О.Р. Тарасенко, Н.А. Литвиненко, О.В. Іванкова // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 5 – 6. – С. 13 – 18.
127. Петренко В.М. Частота медикаментозної резистентності МБТ у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які були раніше лікованими / В.М. Петренко, С.О. Черенько, Я.В. Вольський, В.П. Дуброа, Й.Б. Бялик, Н.А. Литвиненко, Л.М. Циганкова, О.Р. Тарасенко, Ю.О. Сенько, І.В. Случ, В.В. Давиденко, О.А. Журило, А.І. Барбова // Матеріали науково-практичної конференції “Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни”. – Львів, 2008. – С. 185-192.
128. Петренко В.М. Групи ризику хворих на туберкульоз легень щодо визначення у них мультирезистентності МБТ / В.М. Петренко, С.О. Черенько, Н.А. Литвиненко, Л.М. Циганкова, Я.В. Вольський, Г.І. Барбова // Матеріали науково-практичної конференції “Імунологічні аспекти в клініці внутрішньої медицини та фтизіатрії”. – Тернопіль, 2007. – С. 67 – 68.
129. Петренко В. М. Проблеми рецидивів туберкульозу легень / В. М. Петренко [та ін.] // Укр. пульмо- нол. журн. – 2008. – № 2. – С. 60–64.
130. Петренко В.М. Туберкульоз із розширеною резистентністю до протитуберкульозних препаратів : ситуація в Україні / В. М. Петренко [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. — 2007. — № 3. — С. 35–39.
131. Петренко В. М. Еволюція й ефективність антимікобактеріальної терапії хворих із рецидивами туберку- льозу легень / В. М. Петренко [и др.] // Укр. пульмонол. журнал. — 2009. — № 3. — С. 14–19.
132. Петренко В.М. Безпосередні та віддалені результати лікування хворих на вперше діагностований деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень / В.М. Петренко, С.О. Черенько, О.Р. Тарасенко,

- Л.М. Циганкова, В.В. Давиденко, Н.М. Недлінська // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2005. – № 3 – 4. – С. 4 – 8.
133. Пітенько М.М. Морфологічні підтвердження органозберігаючої фармакотерапії туберкульозу в експерименті / М.М. Пітенько, С.І. Зайцева, Д.О. Бутов // Світ медицини та біології. – 2008. – № 2. – С. 37-39.
 134. Платонова І.Л. Особливості імунітету у хворих на туберкульоз легень в сучасних умовах епідемії туберкульозу / І.Л. Платонова, О.А. Ткач, М.І. Сахелашвілі, Н.Є. Лаповець та ін. // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 2. – С.63-65.
 135. Погребна М. В. Віддалені результати лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, які завершили основний курс хіміотерапії за першою категорією / М. В. Погребна, Л. М. Загаба // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 6 (59). – С. 53-55.
 136. Просветов Ю.В. Изменения в бронхиальной патологии у больных легочным туберкулезом за десятилетие / Ю.В. Просветов, А.С. Шальмин, А.А. Растворов, С.Н. Курило, М.М. Кужко, О.Г. Спесивцев, А.И. Ахтырский, В.Т. Овчаренко, П.В. Басов, А.Ю. Гусарова, Е.Н. Разнатовская // Запорожский мед. журн. – 2004. – № 5. – С. 81-85.
 137. Просветов Ю.В. Динамика бронхиальной патологии у больных активным туберкулезом легких / Ю.В. Просветов, А.А. Растворов, О.Г. Спесивцев, А.И. Ахтырский, В.Т. Овчаренко, П.В. Басов, А.Ю. Гусарова, А.В. Шаповалова // XV з'їзд терапевтів України: тези доп. – Київ, 2004. – С. 240-242.
 138. Просветов Ю.В. Особенности проявлений туберкулеза легких с сопутствующей патологией бронхов / Ю.В. Просветов, А.А. Растворов, А.С. Шальмин, А.И. Ахтырский, В.Т. Овчаренко, П.В. Басов, А.Ю. Гусарова // Імунологічні аспекти туберкульозу і неспецифічних

захворювань органів дихання: матеріали науково-методичної конференції з міжнародною участю. – Київ, 2005. – С. 178-182.

139. Просветов Ю. В. Стан деяких показників оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на туберкульоз легень з ускладненнями хіміотерапії / Ю.В. Просветов / Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 4. – С. 35–37.
140. Просветов Ю. В. Підходи до лікування хворих на туберкульоз легень з ускладненою хіміотерапією / Ю. В. Просветов // Актуальні питання медичної науки та практики: [зб. наук. праць ЗМАПО]. – Запоріжжя, 2004. – Вип. 66, кн. 3. – С. 253–257.
141. Просветов Ю. В. Вплив деяких супутніх захворювань на переносимість протитуберкульозних препаратів та ефективність хіміотерапії туберкульозу / А. Ю. Гусарова, Ю. В. Просветов // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: [зб. наук. статей]. – Запоріжжя : Видавництво ЗДМУ, 2004. – Вип. XIII. – С.16–20.
142. Просветов Ю. В. Вплив імунокоригуючої терапії на ефективність заходів по усуненню медикаментозних ускладнень та ефективність хіміотерапії туберкульозу легень / Ю. В. Просветов // Актуальні питання медичної науки та практики: [зб. наук. праць ЗМАПО]. – Запоріжжя : Дике Поле, 2005. – Вип. 68, кн.1. – С. 335–339.
143. Просветов Ю. В. Динаміка деяких ферментів та гормонів у хворих на туберкульоз легень із побічною дією ліків / Ю. В. Просветов // Запорожский медицинский журнал. – 2005. – № 6. – С. 42–44.
144. Просветов Ю. В. Застосування дискретного плазмаферезу при усуненні медикаментозних ускладнень на протитуберкульозні препарати у хворих на туберкульоз легень / Ю. В. Просветов // Вісник Сумського державного університету. Серія : Медицина. – 2005. – № 7. – С. 114–118.
145. Просветов Ю. В. Зміни деяких імунних тестів у хворих на туберкульоз із ускладненнями хіміотерапії / Ю. В. Просветов // Актуальні питання

- медичної науки та практики: [зб. наук. праць ЗМАПО]. – Запоріжжя, 2005. – Вип. 68, кн.2. – С. 323–329.
146. Просветов Ю. В. Проблеми сучасної хіміотерапії туберкульозу / Ю. В. Просветов // Запорожский медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 118 – 120.
 147. Просветов Ю. В. Можливості дискретного плазмаферезу при лікуванні хворих на туберкульоз / Ю. В. Просветов, С. Г. Гужиловський // Запорожский медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 22–25.
 148. Просветов Ю. В. Гормональний профіль хворих на туберкульоз легень з ускладненою та неускладненою хіміотерапією / Ю. В. Просветов // Актуальні питання медичної науки та практики: [зб. наук. праць ЗМАПО]. – Запоріжжя, 2006. – Вип.69 (ювілейний).– С. 366–371.
 149. Просветов Ю. В. Ефективність заходів по усуненню побічних реакцій на протитуберкульозні препарати на фоні імунокоригуючої терапії хворих на туберкульоз легень / Ю. В. Просветов // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л.Шупика. – К., 2006. – Вип. 15, кн. 2. – С. 283–288.
 150. Просветов Ю. В. Ефективність хіміотерапії хворих на туберкульоз легень з деякими супутніми захворюваннями / Ю. В. Просветов // Актуальні питання медичної науки та практики: [зб. наук. праць ЗМАПО]. – Запоріжжя, 2006. – Вип. 70, кн.2. – С. 238–242.
 151. Просветов Ю. В. Ретроспективний аналіз факторів виникнення ускладнень хіміотерапії та їх вплив на ефективність лікування туберкульозу легень / Ю. В. Просветов // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 46–49.
 152. Просветов Ю. В. Профілактичні та лікувальні заходи щодо ускладнень до протитуберкульозних препаратів при терапії хворих на туберкульоз легень / Ю. В. Просветов // Актуальні питання медичної науки та

- практики: [зб. наук. праць ЗМАПО]. – Запоріжжя, 2007. – Т. 1, Вип. 71–С. 245–250.
153. Просветов Ю. В. Сучасні проблеми медикаментозної алергії у хворих на туберкульоз легень / Ю. В. Просветов // Актуальні питання медичної науки та практики: [зб. наук. праць ЗМАПО]. – Запоріжжя, 2007. – Т. 2, Вип. 71, кн. 1. – С. 43–47.
 154. Просветов Ю. В. Сучасні проблеми щодо лікування хворих на туберкульоз легень з ускладненнями хіміотерапії / Ю. В. Просветов // Актуальні питання медичної науки та практики: [зб. наук. праць ЗМАПО]. – Запоріжжя, 2007. – Вип. 72. – С. 130–134.
 155. Просветов Ю. В. Лечение распространённого туберкулёза лёгких с применением методов экстракорпоральной терапии / Ю. В. Просветов, А. А. Растворов, С. Г. Гужилковский / Актуальні питання медичної науки та практики: [зб. наук. праць ЗМАПО]. – Запоріжжя: Дике Поле, 2005. – Вип. 68, кн. 1. – С. 340–344.
 156. Просветов Ю. В. Вплив деяких факторів на розвиток побічних реакцій на протитуберкульозні препарати та на ефективність хіміотерапії туберкульозу / Ю. В. Просветов / Актуальні питання медичної науки та практики: [зб. наук. праць ЗМАПО]. – Запоріжжя, 2004. – Вип. 65. – С. 266–271.
 157. Просветов Ю. В. Подходы к химиотерапии больных туберкулёзом лёгких с риском развития побочных реакций на противотуберкулёзные препараты / Ю. В. Просветов // Матеріали XV з'їзду терапевтів України (Київ, 21-23 квітня 2004 р.). – К. : СПД Коляда О.П., 2004. – С. 243–244.
 158. Просветов Ю. В. Деякі нейро-ендокринні зміни у хворих на туберкульоз легень з побічною дією ліків / Ю. В. Просветов // Імунологічні аспекти туберкульозу і неспецифічних захворювань органів дихання : матеріали наук.-метод. конф. з міжнар. участю. – К., 2005. – С. 183–187.

159. Просветов Ю. В. Ефективність терапії туберкульозу у хворих з деякими супутніми захворюваннями / Ю. В. Просветов // Тези доповідей наук.-практ. конф. “Терапевтичні читання: алгоритми сучасної діагностики та лікування внутрішніх хвороб”, присвячені пам’яті акад. Л.Т. Малої. – Харків, 2005. – С.184.
160. Просветов Ю. В. Плазмаферез та УФОК – неспецифічні засоби боротьби з медикаментозними ускладненнями у хворих на туберкульоз легень / Ю. В. Просветов, С. Г. Гужиловський, А. Ю. Гусарова / VIII ювілейний з’їзд Всеукраїнського лікарського товариства : тези доповідей // Українські медичні вісті. – 2005. – Т. 6, № 1-2. – С. 112.
161. Просветов Ю. В. Заходи по профілактиці та подоланню ускладнень хіміотерапії у хворих на туберкульоз легень / Ю. В. Просветов, А. Ю. Гусарова / Матеріали IV з’їзду фтизіатрів і пульмонологів України // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3 (додаток). – С. 184–185.
162. Радіонов Б.В. Комплексна передопераційна підготовка і хірургічне лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень: методичні рекомендації / Б.В. Радіонов, І.А. Калабуха, І.Д. Дужий, М.С. Опанасенко, О.В. Хмель, Я.М. Волошин, М.І. Калениченко, О.В. Терешкович. Інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України. – Київ.– 2006. – 12 с.
163. Соколова Г.И. Клинико-рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно-резистентного туберкулеза / Г. Соколова, И. Богадельникова, М. Бирон [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 12. – С. 16-20.
164. Сологуб, Т. В. Гамма интерферон: обоснование и перспективы применения в инфекцион- ной практике / Т. В. Сологуб. – СПб: Медлайн Эксперсс, 2006. — № 2-3. — С. 21–23.

165. Сахарова И.Я. Показатели иммунитета и биологические свойства микобактерий при инфильтративном туберкулезе легких / И. Я. Сахарова, Б. М. Ариэль, Л. А. Скварцова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2005. – № 11. – С. 14-18.
166. Сем'янів І.О. Стан бронхіальної прохідності у хворих на туберкульоз легень, залежно від бактеріовиділення та тютюнопаління. у фтизіатрії / І.О. Сем'янів, Л.Д. Тодоріко, В.П. Шаповалов // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Т 12, № 1. – С. 142-143.
167. Сем'янів, І.О. Частота та клінічні особливості бронхообструктивного синдрому при туберкульозі легень / І. О. Сем'янів, Л. Д. Тодоріко, В. О. Степаненко // Буковинський мед. вісник. — 2012. — № 3. — С. 135–137.
168. Скрыгина, Е. М. Характеристика Т- и В- лимфоцитов у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Е. М. Скрыгина // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2008. — № 4. — С. 49–55.
169. Степанян И. Э. Нарушение бронхиальной проходимости у больных туберкулезом легких / И. Э. Степанян // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2012. — № 3. — С. 6–11.
170. Тарасенко О.Р. Ефективність гатифлоксацину в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний та гостро прогресуючий туберкульоз легень / Укр. пульмонолог. журн. – 2007. – № 1. – С. 67 – 72.
171. Тарасенко О.Р. Результати хірургічного лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Матеріали III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України // Укр. пульмонолог. журн. – 2003. – № 2. – С. 373 – 374.
172. Терешкович О.В. Резекція легені з одномоментною екстраплевральною торакопластиком і формуванням куполу плеври при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / О.В. Терешкович //

- Український пульмонологічний журнал (додаток). – 2008. – № 3. – С. 220.
173. Терешкович А.В. Возможности колапсохирургического лечения мультирезистентного туберкулеза легких с использованием модифицированных видов торакопластики / А.В. Терешкович // Сборник материалов I международной научно-практической конференции молодых ученых «Я могу остановить туберкулез». Гомель, 2010. – С. 137 – 139.
 174. Терешкович О.В. Досвід застосування первинної екстраплевральної торакопластики при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / О.В. Терешкович // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3 (додаток). – С. 220.
 175. Тодоріко Л.Д. Психосоматичні та соматопсихічні синдроми у клініці органів дихання / Л.Д. Тодоріко, І.В. Єременчук [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 1 (04). – С.28-34.
 176. Тодоріко Л.Д. Актуальні питання діагностики та лікування позалегеневого туберкульозу / Л.Д.Тодоріко, А.В. Бойко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 3 (14). – С. 86-94.
 177. Тодоріко Л.Д. Тиреоїдна активність при специфічних і неспецифічних інфільтративних змінах у легенях / Л.Д. Тодоріко, Л.Д. Мигайлюк // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 3 (14). – С. 49-54.
 178. Тодоріко Л.Д. Определение основных препятствий для проведения контролируемого лечения больных туберкулезом с низкой предрасположенностью к антибактериальной терапии и пути их преодоления / Л.Д. Тодоріко, А.В. Бойко // Материалы I съезда терапевтов Забайкальского края.-Чита: РИЦ ЧГМА, 2013. – С.12-18.
 179. Тодоріко Л.Д. Роль тиреоидных гормонов и кортизола в развитии анемического синдрома при хронических обструктивных заболеваниях

- легких у больных старших возрастных групп / Тодорико Л.Д. // Материалы I съезда терапевтов Забайкальского края.-Чита: РИЦ ЧГМА, 2013. – С.71-75.
180. Тодорико Л.Д. Определение лиц, входящих в группы риска формирования мультирезистентного туберкулеза / Л.Д. Тодорико, И.В. Еременчук, Д.В. Еременчук // Материалы I съезда терапевтов Забайкальского края.- Чита: РИЦ ЧГМА, 2013. – С.75-78.
 181. Тодорико Л.Д. Тиреоидная функция у больных туберкулезом легких с различной чувствительностью к химиопрепаратам / Л.Д. Тодорико, А.А. Герман, А.В. Бойко // Актуальные проблемы туберкулеза: Материалы II межрегиональной науч.-практич. конф. с междунар. участием посвящ. 90-летию Тверского обл. противотуберкулезного диспансера. Тверь, 2013. – С.42-47.
 182. Тодорико Л.Д. Функциональные изменения щитовидной железы при пневмонических инфильтративных процессах в легких / Л.Д. Тодорико, Л.Д. Мигайлюк // Актуальные проблемы туберкулеза: Материалы II межрегиональной науч.-практич. конф. с междунар. участием посвящ. 90-летию Тверского обл. противотуберкулезного диспансера. Тверь, 2013. – С.79-84.
 183. Тодоріко Л.Д. Актуальні проблеми діагностики хіміорезистентного туберкульозу на сучасному етапі / Л.Д. Тодоріко, А.В. Бойко // Наука ХХІ століття: відповіді на виклики сучасності: збірник статей I Міжнародної науково-практичної конференції. Бухарест, 2013. – С.168-171.
 184. Тодоріко, Л. Д. Патогенетична характеристика прогресування системного запалення при хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому і старечому віці / Л. Д. Тодоріко // Укр. терапевт. журн. – 2010. – № 2. – С. 107–112.

185. Тронько Н.Д., Коррекция йодного дефицита у детей употреблением йодированной воды / В.И., Кравченко В.М. Мельниченко, В.И. Турчин, И.А. Лузанчук // Материалы международной научной конференции. Человек, питание, здоровье. Тверь, 2006. – С. 115-122.
186. Туберкульоз в Україні: Аналітично–статистичний довідник за 1999-2009 роки / Під. ред. З. М. Митника. – Київ, 2010. – 93 с.
187. Туберкульоз в Україні / під ред. О. К. Толстанова. Аналітично-статистичний довідник. — Кіровоград: Поліум, 2012. — 97 с.
188. Черенько С.О. 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.
189. Черенько С. О. Класифікація мультирезистентного туберкульозу, визначення випадку захворювання та сучасні підходи до його діагностики / С. О. Черенько // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3. – С.10-12.
190. Черенько С.О. Віддалені результати лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від термінів перебування у стаціонарі протягом курсу терапії / С.О. Черенько, О.Є. Бєгоулев, М.В. Погребна, О.В. Іванкова, Л.М. Циганкова, О.О. Лобко // Укр.пульмонол.журн. – 2004. – № 2. – С. 56 – 60.
191. Черенько С.О. Безпосередні та віддалені результати лікування хворих на туберкульоз легень, які лікувались у стаціонарі протитуберкульозного диспансеру протягом одного року / С.О. Черенько, О.Є. Бєгоулев, М.В. Погребна // Матеріали науково-практичної конференції: Екологічні проблеми у фтизіатрії і пульмонології. – Київ, 2004. – С. 226-232.
192. Черенько С. О. Медикаментозна резистентність мікобактерій у раніше лікованих хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та з

- рецидивами захворювання / С. О. Черенько [та ін.] // Профілактична медицина. — 2008. — № 3. — С. 12–17.
193. 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, В.М. Петренко, Я.В. Вольський, В.Г. М'ясніков, Л.М. Циганкова, Ю.О. Сенько, О.Р. Тарасенко, І.В. Случ, В.В. Давиденко, А.І. Барбова, О.Д. Ніколаєва, О.В. Іванкова, В.Б. Яроцинський // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.А. Шупика. — 2008. — Вип. 17., кн. 2. — С. 693–698.
 194. Черенько С.О. Медикаментозна резистентність мікобактерій у раніше лікованих хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та рецидивами захворювання / С.О. Черенько, Л.М. Циганкова, Ю.О. Сенько, А.І. Барбова, В.П. Дубров, Я.В. Вольський, А.С. Потапенко // Профілактична медицина — 2008. — № 3. — С. 12–17.
 195. Черенько, С. О. Визначення цитокінового профілю периферичної крові та бронхоальвеолярного лаважу у хворих на туберкульоз та не госпітальну пневмонію із диференційно-діагностичною метою / С. О. Черенько, Н. О. Скороходова, О. І. Шпак // Укр. пульмонолог. журн. — 2009. — № 3. — С. 24–27.
 196. Черенько, С.О. Стан системного імунітету у хворих на туберкульоз 1 категорії із невдачею лікування / С.О. Черенько, А.В. Бойко // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.А. Шупика. — 2007. — Вип. 16., кн. 2. — С. 458–467.
 197. Черенько, С.О. Цитокіновий профіль Т-лімфоцитів периферичної крові та бронхоальвеолярного змиву у хворих на туберкульоз легень залежно від результатів лікування / С.О. Черенько, А.В. Бойко // Інфекційні хвороби. — 2008. — № 1. — С. 23–25.
 198. Черенько, С. О. Туберкульоз і хронічне обструктивне захворювання легень — спільні механізми патогенезу та вплив вітаміну Д на їх перебіг

- / С. О. Черенько // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2012. — № 1–2. — С. 91–97.
199. Черенько С.О. Поширеність медикаментозної резистентності МБТ серед раніше лікованих хворих на туберкульоз легень / С.О. Черенько, Я.В. Вольський, Л.М. Циганкова, В.В. Давиденко, І.В. Случ, А.І. Барбова, В.П. Дубров, А.С. Потапенко Матеріали IV з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. Київ, 2008. — С. 236.
 200. Черенько С.О. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які раніше лікувалися, та рецидиви захворювання / С.О. Черенько, Я.В. Вольський, В.Г. М'ясніков, Л.М. Циганкова, Ю.О. Сенько, І.В. Іванкова, А.І. Барбова // Матеріали науково-практичної конференції “Сучасні проблеми туберкульозу в Україні: причини та шляхи їх подолання”. — Київ, 2008. — С. 113-120.
 201. Чернушенко Е.Ф. Имунопатогенез неспецифических заболеваний легких / Е.Ф. Чернушенко // Журн. практ. лікаря. — 2004. — № 4. — С.7-13.
 202. Чернушенко К. Ф. Продукція деяких цитокінів та її залежність від стану імунної системи у хворих на туберкульоз легень / К. Ф.Чернушенко [та ін.] // Імунологія та алергологія. — 2007. — № 4. — С. 109–110.
 203. Чернушенко Е. Ф. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких / Е. Ф. Чернушенко, Л. П. Кадан, О. Р. Панасюкова [и др.] // Укр. пульмон. журн. — 2010. — № 2. — С. 39–43.
 204. Черноусова Л. Н. Уровень цитокинов при инфицировании ex vivo макрофагов мыши микобактериями туберкулезного комплекса / Л. Н. Черноусова, Т. Г. Смирнова, С. Н. Андреевская [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 8. — С. 46–48.
 205. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Контроль за туберкульозом в умовах адаптованої ДОТС-стратегії. —К.: Медицина, 2007. — 478 с.

206. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасна стратегія боротьби з туберкульозом в Україні. – К.: Здоров'я, 2007. – 662 с.
207. Фещенко Ю. І.Ефективність стаціонарного лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Укр. хіміотерапевтич. журн. — 2010. — № 2. — С. 33–37.
208. Фещенко, Ю. І. Організація лікування хворих на туберкульоз / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. — Київ : Здоров'я, 2009. — 487 с.
209. Фещенко, Ю. І. Перспективи контролю за туберкульозом в Україні / Ю. І. Фещенко, Л. В. Турченко, В. М. Мельник // Укр. пульмонол. журн. — 2005. — № 3. — С. 5–10.
210. Фещенко Ю. І. Стандарт надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз / Ю. І. Фещенко [та ін.] — Київ, 2008. — 107 с.
211. Фещенко, Ю. И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-соци- альная проблема / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 2. – С. 6.
212. Фещенко, Ю. І. Стан і проблеми протитуберкульозної допомоги населенню України та шляхи її поліпшення / Ю. І. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2004. – № 2. – С. 5–8.
213. Фещенко, Ю. І. Синдром мальабсорбції у хворих на туберкульоз як причина неефективно- го лікування та шляхи подолання / Ю. І. Фещенко // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2014. — № 1. — С. 5– 8.
214. Хайдуков, С. В. Расширение возможностей метода проточной цитометрии для клинико- иммунологической практики / С. В. Хайдуков, А. В. Зурочка // Медицинская имму- нология. – 2008. – Т.10, № 1. – С. 5-13.
215. Хайдуков, С. В. Подходы к стандартизации метода проточной цитометрии для иммунофенотипирования. Настройка цитометров и

- подготовка протоколов для анализа. / С.В. Хайдуков // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 569-574.
216. Шаповалов, В. П. Роль цитокінів у локальній регуляції специфічного запалення у хворих на деструктивний туберкульоз легень // Укр. пульмонолог. журн. – 2006 – № 2. – С. 53–55.
 217. Шмелев, Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / Е. И. Шмелев // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С. 5–9.
 218. Ali Akbar Emergence of New Forms of Totally Drug-Resistant Tuberculosis Bacilli: Super Extensively Drug-Resistant Tuberculosis or Totally Drug-Resistant Strains in Iran / Ali Akbar [et al.] // Chest. — 2009. — Vol. 136. — P. 420–425.
 219. Antituberculosis activity of rifabutin in vitro and in patients with pulmonary drug resistant tuberculosis (MDR TB) / I.B. Byalik, L.M. Tsygankova, Z.E. Vyalykh, E.R. Tarasenko, A.I. Barbova, V.V. Davidenko // Eur. Respir. J. – 2003. – V. 22., Suppl. 45., s. 524. – P3269.
 220. Bagirov M.M., Cherenko S.A., Tarasenko E.R. Surgical treatment of patients with disseminated destructive multidrug resistant lung tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2005. – V. 26., Suppl. 49., s. 489. – P3211.
 221. Buccheri, S. IL-4 Depletion Enhances Host Resistance and Passive IgA Protection against Tuberculosis Infection in BALB/c Mice / S. Buccheri, R. Reljic, N. Caccamo // Eur. J. of Immunology. – 2007. – Vol. 37, № 3. – P. 729–737.
 222. Buist, A. S. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a populationbased prevalence study / A. S. Buist, M. A. McBurnie, W. M. Vollter [et al] // Lancet. — 2007. — Vol. 370 (9589). — P. 741–750.
 223. Boras Z. Cytokine profile of T lymphocytes from peripheral blood and bronchoalveolar lavage in patients with active pulmonary tuberculosis / Z.

- Boras, A. Juretic, A. Gargo et al. // *Scand. J. Immunol.* – 2007. – Vol. 65, № 3. – P. 257–264.
224. Bellamy R. Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: a genome-wide scan / R. Bellamy, N. Beyers, K. McAdam [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2000. — № 97. — P. 8005–8009.
225. Cavanaugh J. S. Outcomes and follow-up of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis Orel, Russia, 2002-2005 / J. S. Cavanaugh [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2012. — Vol. 16, № 8. — P. 1069–1074.
226. Chemokine/cytokine production by mononuclear cells from human lymphoid tissues and their modulation by *Mycobacterium tuberculosis* antigens / N. V. Serbina, V. Lazorevic, J. L. Flynn // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – P. 6991–7000.
227. Changes of proinflammatory cytokines and their receptors in serum from patients with pulmonary tuberculosis / S. Tang et al. // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* – 2002. – Vol. 25, № 6. – P. 325–329.
228. CD8⁺ T-cells from lungs of *Mycobacterium tuberculosis* infected mice express perforin in vivo and lyse infected macrophages / N. V. Serbina // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165. – P. 353–363.
229. Chang, K. C. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drugresistant tuberculosis: Update 2012 / Chang, K. C., W.W. Yew // *Respirology.* — 2013. — Vol. 18. — P. 8–21.
230. Cherenko S.A., Begoulev O.E. Follow up of newly detected patients with pulmonary tuberculosis who interrupted treatment and have not treated repeatedly // *Europ. Resssspir. J.* – 2006. – V. 22., Suppl. 523. – P. 41.
231. Cherenko S.A., Radionov B.V., Tarasenko E.R. Surgical treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB) // *Eur. Respir. J.* – 2003. – V. 22., Suppl. 45., s. 523. – P. 3264.
232. Cherenko S.A., Tarasenko E.R. Effectiveness and safety of gatifloxacin in patients with drug resistance tuberculosis before unsuccessfully treated with

- ofloxacin and ciprofloxacin // *Europ. Respir. J.* – 2006. – V. 28., Suppl. 50., s. 588. – P. 3448.
233. Cherenko S. A., Boyko A.V. Efficacy of standard 1-st category regimen of chemotherapy in patients with smear positive destructive pulmonary tuberculosis in Chernovetskaya Oblast, Ukraine // *Eur. Respir. J.* – 2006. – V. 28., Suppl. 50. – P. 379.
 234. Caminero, J. A. Management of multidrug — resistant tuberculosis and patients in retreatment / J. A. Caminero // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 25. — P. 928–936.
 235. Chang, K-Ch. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012 / K-Ch. Chang, W-W. Yew // *Respirology*. — 2013. — Vol. 18. — P. 8–21.
 236. Ehlers, S. Tumor necrosis factor (TNF) in host defence against tuberculosis / S. Ehlers // *Ann. Rheum. Diseases*. – 2003. – Vol. 6, № 2. – P. 37–42.
 237. Ferraz, J. C. Albuquerque M.F. Immune Factors and Immunoregulation in Tuberculosis / J. C. Ferraz, F. B. Melo // *Brazilian J. Med. Biol. Research*. – 2006. – Vol. 39, № 11. – P. 1387–1397.
 238. Functional characteristics of neutrophils and mononuclear cells from tuberculosis patients stimulated in vitro with heat killed M. Tuberculosis / G. Fiorenza, M. A. Farroni, C. Boguñe et al. // *Arch. Med. Res.* – 2007. – Vol. 38, № 5. – P. 526–533.
 239. Franchimont D. Inhibition of Th1 immune response by glucocorticoids: dexamethasone selectively inhibits IL-12-induced Stat4 phosphorylation in T lymphocytes / D. Franchimont, J. Galon, M. Gadina [et al.] // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 164, №4. — P. 1768–1774.
 240. Global tuberculosis report 2013/ World Health Organization. — Geneva, 2013. — 289 p.

241. González-Juarrero M. Optimization of inhaled therapies for tuberculosis: the role of macrophages and dendritic cells / M. González-Juarrero, M. P. O'Sullivan // *Tuberculosis*. – 2011. – Vol. 91. — P. 86–92.
242. Grosset J. H. New drugs for the treatment of tuberculosis: hope and reality / J. H. Grosset, T. G. Singer, W. R. Bishai // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2012. — Vol. 16, № 8. — P. 1005–1014.
243. Grishun Yu. A. The state of bronchial potency at the patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis / Yu. A. Grishun, E. V. Tischenko // *Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини та стоматології : матеріали міжнар. наук-практ. конф. студ. та молодих вчених.* — Донецьк : ДонНМУ, 2008. — Вип. 70. — С. 192.
244. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / World Health Organization (WHO). — Geneva, Switzerland, 2008. — P. 247.
245. Guidelines for the national programmatic management of drug-resistant tuberculosis / WHO. — Geneva: WHO, 2007. — P. 361.
246. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update / World Health Organization (WHO). — Geneva, Switzerland, 2011. — P. 44.
247. Global tuberculosis report 2012 [Text] // World Health Organization. — 2012. — 100 p. 18. Grant, A. Managing drug resistant tuberculosis / A. Grant, Ph. Gothard, G. Thwaites // *BMJ*. — 2008. — V. 337. — P. 564–569.
248. Hernandez-Pando R. Correlation between the kinetics of Th-1/Th-2 cells and pathology in a murine model of experimental pulmonary tuberculosis / R. Hernandez-Pando, H. Orozco, A. Sampieri et al. // *J. Immunology*. — 1996. — Vol. 89. — P. 26–30.
249. Inhaled drug delivery for tuberculosis therapy / P. Mutil // *Pharm. Res.* — 2009. — Vol. 26. — P. 2401–2416.

250. Johnson J. L. Randomized trial of adjunctive interleukin-2 in adults with pulmonary tuberculosis / J. L. Johnson, E. Ssekasanvu , A. Okwera [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. — Vol.168, № 2. — P. 185–191.
251. John Z. Determinants of Multidrug-Resistant Tuberculosis Clusters, California, USA, 2004–2007 / John Z. Metcalfe [et al.] // *Emerging Infectious Diseases.* — 2010. — Vol. 16, №. 9. – P. 1403–1409.
252. Kim D. H. Treatment Outcomes and Survival Based on Drug Resistance Patterns in Multidrug — resistant Tuberculosis / D. H. Kim [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* — 2010. — Vol. 182. — P. 113–119.
253. Kim D. H. Treatment Outcomes and Survival Based on Drug Resistance Patterns in Multidrug-resistant Tuberculosis / D. H. Kim [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 182 (1). — P. 113–119.
254. Kim D. H. Treatment Outcomes and Long-term Survival in Patients with Extensively Drug-resistant Tuberculosis / D. H. Kim [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 178. — P. 1075–1082.
255. Karen R. Treatment Outcomes among Patients with Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis / R. Karen [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* — 2010. — Vol. 51 (1). — P. 6–14.
256. Kulpraneet M. Cytokine production in NK and NKT cells from *Mycobacterium tuberculosis* infected patients / M. Kulpraneet, S. Sukwit, K. Sumransurp et al. // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health.* – 2007. – Vol. 38, № 2. – P. 370–375.
257. Leimane V. Treatment outcome of multidrug/extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000–2004 / V. Leimane [et al.]. *Eur. Respir. J.* — 2010. — Vol. 36 (3). — P. 584–593.
258. Millington K. A. Dynamic relationship between IFN- γ and IL-2 profile of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T Cells and antigen load / K. A. Millington et al. // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, № 8. – P. 5217–5226.

259. Migliori G. B. Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the West Europe and United States: Epidemiology, Surveillance, and Control / G. B. Migliori, M. D. Richardson, G. S. Christoph Lange // Clin. Chest Med. — 2009. — Vol. 30. — P. 637–665.
260. Migliori G. B. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in the West Europe and United States: epidemiology, surveillance, and control / G. B. Migliori, M. D. Richardson, G. Sotgiu, Ch. Lange // Clin. Chest Med. — 2009. — Vol. 30. — P. 637–665.
261. Noreyko S.B., Lepshina S.M., Noreyko B.V., Grishun Yu.A. The state of mucociliary transport in patients with plmonary tuberculosis // European Respiratory Journal. – 2004. – V. 24, Suppl. – P. 418.
262. Noreyko S.B. Endobrochites of Specific Genesis in Patient with Pulmonary Tuberculosis // European Respiratory Journal. – 2004. – V. 24, Suppl. – P. 201.
263. Ordway D. J. Increased Interleukin-4 production by CD8 and Gamma Delta T Cells in health-care workers is associated with the subsequent development of active tuberculosis / D. J. Ordway, L. Costa, M. Martins et al. // J. of Infectious Diseases. – 2004. – Vol. 190, № 4. – P. 756–766.
264. Pandey R. Nanoparticle encapsulated antitubercular drugs as a potential oral drug delivery system against murine tuberculosis / R. Pandey [et al.] // Tuberculosis. — 2003. — Vol. 83. — P. 373–378.
265. Petrenko V.M. Short course of chemotherapy of multidrug resistant tuberculosis (MDR TB) / V.M. Petrenko, S.A. Cherenko, E.R. Tarasenko // Eur. Respir. J. – 2004. – V. 24., Suppl. 48., s. 722. – P4420.
266. Price D. B. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires / D. B. Price, D. G. Tinkelman, R. J. Nordyke [et al.] // Chest. – 2006. – Vol. 129. – P. 1531–1539.
267. Quelapio M. I. D. Responding to the multidrug-resistant tuberculosis crisis: mainstreaming programmatic management to the Philippine National

- Tuberculosis Programme / M. I. D. Quelapio [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2010. — Vol. 14 (6). — P. 751–757.
268. Rutten, F. H. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross-sectional diagnostic study / F. H. Rutten, K. G. Moons, M. J. Cramer [et al.] // *BMJ.* — 2005. — Vol. 331(7529). P. 1379.
 269. Sotgiu G. Epidemiology and clinical management of XDR-TB : a systematic review by TBNET/ G. Sotgiu [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2009. — № 33. — P. 871–881.
 270. Surgical treatment with drag supported patients with multy drag resistant tuberculosis / N. Opanasenko, S. Cherenko, B. Radionov, A. Stashenko, A. Tereshkovich, A. Jurilo, A. Barbova, M. Babich // Abstract book 9th Annual congress Turkish Thoracic Society. - Turkey, Antalya. – 19 – 23 April, 2006. – P.142.
 271. Segall L. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy / L. Segall, A. Covic // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – № 5. – P. 1114–1122.
 272. Spigelman, M. K. New tuberculosis therapeutics: a growing pipeline. / M. K. Spigelman // *J. Infect. Dis.* — 2007. — Suppl. 1. — P. 28–34.
 273. Sharma A. Chemotherapeutic efficacy of poly (dl-lactide-co-glycolide) nanoparticle encapsulated antitubercular drugs at sub-therapeutic dose against experimental tuberculosis / A. Sharma [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2004. — Vol. 24. — P. 599–604.
 274. Sin D. D. Mortality in COPD: role of comorbidities / D. D. Sin, N. R. Anthonisen, J. B. Soriano, A. G. Agusti // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 2. – P. 1245–1257.
 275. Treatment Outcomes among Patients with Extensively Drug — Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis / K. R. Jacobson [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* — 2010. — Vol. 51, № 1. — P. 6–14.

276. Treatment Outcomes of MDR Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis / J. C. Johnston [et al.] // PLoS One. — 2009. — Vol. 4, № 9. — P. 6914.
277. Toll-like receptor pathways in the immune responses to mycobacteria [Text] / V. Quesniaux [et al.] // Microbes Infect. — 2004. — Vol. 6, № 10. — P. 946-959.
278. Vandevoorde, J. Early detection of COPD: A case finding study in general practice / J. Vandevoorde, S. Verbanck, L. Gijssels [et al.] // Respir. Med. — 2007. — Vol. 101, № 3. — P. 525–530.
279. Van Schayck, C. P. Diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in general practice / C. P. Van Schayck, Br. J. Gen // Pract. — 1996. — Vol. 46. — P. 193–197.
280. Verma R. K. Inhalable microparticles containing nitric oxide donors: saying NO to intracellular Mycobacterium tuberculosis / R. K. Verma [et al.] // Mol Pharm. — 2012. — Vol. 9. — P. 3183–3189.
281. Verma P. K. Partial biodistribution and pharmacokinetics of isoniazid and rifabutin following pulmonary delivery of inhalable microparticles to rhesus macaques / P. K. Verma [et al.] // Mol Pharm. — 2012. — Vol. 9. — P. 1011–1016.
282. Wedzicha J. A. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / J. A. Wedzicha, G. C. Donaldson // Respir. Care. — 2003. — Vol. 48. — P. 1204–1213.
283. White A. J. The aetiology of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // A. J. White, S. Gompertz, R. A. Stockley // Thorax. — 2003. — Vol. 58. — P. 73–80.
284. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug — resistant tuberculosis / WHO. — Geneva: WHO, 2008. — p. 247.
285. WHO: Global tuberculosis report 2013. 2. Treatment Outcomes among Patients with Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Systematic Review

and Meta-Analysis / R. Karen [et al.] // Clinical Infect. Diseases. — 2010. — Vol. 51, № 1. — P. 6–14.

286. Yoshiyama T. Risk of relapse and failure after retreatment with the Category II regimen in Nepal / Yoshiyama T. [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2010. — № 11. — P. 1418–1423.