

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

**СЕМ'ЯНІВ ІГОР ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК 616.24-002.5-06:616.36-002]-036-08-092:575.113

**КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ  
ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД  
СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ ГЕПАТО-ПАНКРЕАТО-БІЛІАРНОЇ  
СИСТЕМИ ТА ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ГЛУТАТІОН-S-  
ТРАНСФЕРАЗИ**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук



Київ – 2017

Дисертацією є рукопис

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

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор

**Тодоріко Лілія Дмитрівна,**

Вищий державний навчальний заклад України

«Буковинський державний медичний університет»,

завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Петренко Василь Іванович,**

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця,

завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології

доктор медичних наук, професор

**Гришук Леонід Андрійович,**

Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський

державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії

Захист дисертації відбудеться “15” травня 2017 р. об 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03141, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03141, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Автореферат розісланий “12” квітня 2017 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Особливістю сучасного (ТБ) є зростання поширеності хіміорезистентних форм, що призводить до зниження якості лікування і, як наслідок, збільшення показника смертності (Фещенко Ю. І. та співавт., 2015; Петренко В. І., 2015; Кужко М. М., 2015).

Одним з основних принципів антибактеріальної терапії ТБ є тривалий і безперервний прийом антимікобактеріальних препаратів (АМБП), який зумовлює підвищення токсичного впливу їх метаболітів на печінку (П'ятночка І. Т., Корнага С. І., 2012). Ступінь вираженості гепатотоксичності значною мірою зумовлений індивідуальним поліморфізмом хворого за генами біотрансформації ксенобіотиків GSTT1 та GSTM1.

Комплексна та тривала антимікобактеріальна терапія (АМБТ) зумовлює значний тиск на процеси біотрансформації, у тому числі і на глутатіон. У такій ситуації наявність нульового генотипу глутатіон-S-трансферази M1 (GSTM-null) і глутатіон-S-трансферази T1 (GSTT-null) при туберкульозній інфекції негативно впливає на процеси детоксикації та накопичення в організмі активних метаболітів, які зумовлюють підсилення інтоксикації та алергізацію організму (Douglas R. Green, 2011). Подальші дослідження у цьому напрямку дозволять установити нові ланки патогенезу ТБ, знання яких може мати значення для розробки методів профілактики та більш ефективного лікування.

З огляду на зазначене вище, актуальним на сьогодні залишається питання виявлення ролі поліморфних варіантів генів системи метаболізму ксенобіотиків у розвитку ТБ та їх впливу на ефективність лікування; дослідження взаємозв'язку поліморфних варіантів алелей з клінічними особливостями перебігу туберкульозної інфекції для розуміння механізмів взаємодії процесів реалізації спадкової інформації на рівні цілісного організму.

В останні роки все частіше з'являються повідомлення про поєднання ТБ і захворювань гепато-панкреато-біліарної системи (Г-П-Б). Взаємно обтяжуючий вплив захворювань, необхідність тривалого використання АМБП, кожен з яких і їх метаболіти можуть призвести до змін в системі детоксикації і метаболізму, створюють умови для розвитку побічних реакцій (Valéria G. F. Pinheiro, 2009). Дані більшості клінічних досліджень свідчать про високу частоту лікарських ускладнень у хворих на туберкульоз з клінічно вираженою супутньою патологією Г-П-Б системи (Тодоріко Л. Д. та співавт., 2014, Мельник В. П., 2015, Марченко Г. Ф., 2015). На сьогодні робіт, присвячених дослідженню ролі супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи та поліморфізму генів системи детоксикації ксенобіотиків при ТБ легень, небагато.

Поліпшення існуючих програм лікування може реалізуватися через оптимізацію патогенетичної терапії шляхом застосування препаратів з гепатопротекторною дією і покращання транспортування ліків за рахунок модифікації шляхів їх уведення. Удосконалення патогенетичної терапії у комплексному лікуванні хворих на ТБ дозволяє знизити частоту побічних реакцій на АМБП та покращити

ефективність лікування (Фещенко Ю. І., Черенько С. А., 2013; Мельник В. М., 2013; Caminero J. A et al., 2010).

**Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи «Клінічно-патогенетичні особливості перебігу туберкульозу і неспецифічних захворювань легень у поєднанні з патологією інших органів та систем, удосконалення діагностики та лікування» (№ держ. реєстрації 0112U003543) та науково-дослідної роботи, що виконувалася за кошти державного бюджету «Патогенетичні особливості формування синдрому системної запальної відповіді при поширених формах хіміорезистентного туберкульозу легень, удосконалення діагностики, оптимізація програми лікування та профілактики» (№ держ. реєстрації 0114U002473).

**Мета дослідження** – підвищення ефективності комплексного лікування хворих на туберкульоз легень залежно від супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи та поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази.

**Завдання дослідження:**

1. Оцінити поширеність та характер змін Г-П-Б системи у хворих на ТБ легень залежно від профілю резистентності у Чернівецькій області.
2. Дослідити поширеність поліморфізму за генами фермента біотрансформації ксенобіотиків глутатіон-S-трансферази класів T1 та M1 (GSTT1 і GSTM1) у хворих на ТБ легень залежно від чутливості мікобактерій туберкульозу та виявленої супутньої патології Г-П-Б системи.
3. Вивчити зв'язок поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази з особливостями клінічного перебігу чутливого і резистентного туберкульозу легень.
4. Дослідити функціональний стан та морфологічні зміни печінки у хворих на ТБ легень залежно від характеру резистентності мікобактерій туберкульозу.
5. Оптимізувати комплексне лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи, поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази з урахуванням профілю резистентності.

**Об'єкт дослідження:** вперше діагностований туберкульоз легень.

**Предмет дослідження:** поширеність супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи та делеційний поліморфізм генів системи детоксикації ксенобіотиків глутатіон-S-трансферази (GSTT1 та GSTM1) у хворих на ВДТБ легень; ефективність удосконаленої схеми лікування в інтенсивну фазу.

**Методи дослідження:** клінічні, біохімічні, мікробіологічні, рентгенологічні, інструментальні, морфологічні, гістологічні, генетичні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.**

Вперше отримані наукові дані щодо поширеності та характеру змін Г-П-Б системи при ТБ легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій.

Вперше досліджено поширеність поліморфізму за генами ферменту біотрансформації ксенобіотиків глутатіон-S-трансферази (GSTT1 і GSTM1) при ТБ легень, встановлено залежність варіанту виявлених алелей від резистентності МБТ та характеру супутньої патології Г-П-Б. Виявлено, що у 39,9 % обстежених є наявною мутація в промоторній зоні досліджуваних генів GST (у 20,5 % вибірки

хворих на ТБ та у 16,4 % вибірки практично здорових), серед них більше половини (64,8 %) є носіями патологічного 0/0-генотипу гена GSTM1 у гаплотипі тоді, як комбінація гомозиготної мутації гена GSTT1 0/0 зустрічається у 2,3 рази рідше і наявна майже у кожного третього (27,78 %) обстеженого. Показано, що 4,2 % хворих на ТБ легень є носіями патологічних генотипів обох ізоформ генів GST. Показано взаємозв'язок досліджуваних поліморфних генів GST з особливостями клінічного перебігу чутливого і резистентного ТБ легень.

Доведено, що морфологічні зміни печінки при ВДТБ залежать від варіанту резистентності МБТ. Так, порушення показника стромально-паренхіматозного співвідношення, яке супроводжується прогресивним збільшенням площі сполучної тканини з одночасним зменшенням показника площі незмінених гепатоцитів, максимально виражені при резистентних його формах. Середній показник коефіцієнту варіації оптичної густини ядерного хроматину є достовірно вищим при резистентному туберкульозі за рахунок дисбалансу між еу- та гетеро хроматином, через збільшення вмісту останнього.

Науково обґрунтовано, що застосування схеми антимікобактеріальної терапії з ін'єкційним шляхом уведення препаратів та призначенням аргініну глутамату при чутливому ТБ з виявленою нами прогностично несприятливою комбінацією функціональних алелей у гаплотипі (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 / GSTM1 +, GSTT1 +/- GSTM1 0/0) сприяє підвищенню ефективності лікування за інтегральною оцінкою (скорочення термінів припинення бактеріовиділення, регресія розмірів порожнин розпаду, зникнення основних клінічних проявів ТБ та попередження розвитку гепатотоксичних реакцій).

#### **Практичне значення отриманих результатів.**

Виявлена, за результатами комплексного клінічного та біохімічного дослідження у 58 % випадків при ВДТБ супутня патологія гепато-біліарної системи є достатнім аргументом для рекомендації скринінга щодо дослідження наявності такої коморбідності при підтвердженні діагнозу активної туберкульозної інфекції не залежно від характеру резистентності. Доведено, що така констиляція сприяє зниженню показника ефективності лікування, є причиною формування більшої кількості випадків невдачі та перерваного лікування. Такому обстеженню підлягають хворі на вперше діагностований туберкульоз легень з коефіцієнтом Рітиса у межах 1,2–1,4 (АсАТ/АлАТ).

Обґрунтовано, що визначення делеційного поліморфізму за генами GST (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 / GSTM1 +, GSTT1 +/- GSTM1 0/0) є прогностичним чинником, що дозволяє попередити розвиток гепатотоксичних реакцій та побічних дій на прийом АМБП та сформувавши групи ризику щодо неефективності лікування та розвитку супутньої патології гепатобіліарної системи (Патент України на корисну модель).

Апробована модифікована схема комплексного лікування з включенням в інтенсивну фазу терапії за I-ю категорією ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину на фоні прийому гепатопротектора аргініну глутамату, що достовірно сприяє підвищенню ефективності лікування за стандартними критеріями його оцінки (Патент України на корисну модель).

**Впровадження результатів дослідження у практику.** Результати роботи впроваджені в практичну роботу відділень обласних протитуберкульозних закладів України (Івано-Франківський обласний фтизіо-пульмонологічний центр, Косівський фтизіо-пульмонологічний диспансер, Запорізький обласний протитуберкульозний диспансер «ЗОР», Обласний клінічний протитуберкульозний диспансер (м. Чернівці), ПМСУ «Інститут Фтизіопульмонології «Кирилл Драганюк», відділ хіміорезистентного туберкульозу (м. Кишинів, Республіка Молдова) та навчальний процес профільних кафедр ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» та Івано-Франківського національного медичного університету.

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

**Апробація результатів роботи.** Основні положення, висновки та отримані результати дисертаційної роботи доповідалися на 94-й, 95-й, 96-й конференціях професорсько-викладацького складу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 2014 р., 2015 р., 2016 р.); II та III Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів та молодих учених ВІМСО (м. Чернівці, 2015 р., 2016 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання коморбідності при захворюваннях органів дихання та туберкульозі» (1–2 жовтня 2015 р., м. Чернівці); IV науковому симпозиумі з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (м. Тернопіль, 15–16 жовтня 2015 р.); науково-практичній конференції «ВИЧ-асоційований туберкульоз: епідеміологіческие, клинические и социальные аспекты» (м. Гродно, Білорусь, 29–30 жовтня 2015 р.); 25 міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства «International Congress Amsterdam» (Нідерланди, 26–30 вересня 2015 р.); 26 міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства «International Congress London» (Великобританія, 5–8 вересня 2016 р.); 34 з'їзді Польського респіраторного товариства (Польща, м. Вісла, 2016 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опублікована 21 наукова праця, із них, 10 статей (у тому числі 5 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – у міжнародних виданнях, 3 – у журналах, зареєстрованих у міжнародних наукометричних системах Science Index та Google Scholar), опубліковано 10 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів. Співавтор 1 монографії.

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертаційного дослідження викладені на 188 сторінках друкованого тексту, містять 29 рисунків та 56 таблиць, 2 додатки, складаються із вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 207 найменувань (76 кирилицею і 131 – латиницею).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Об'єкт та методи дослідження.** Обстежено 100 пацієнтів з діагнозом ТБ легень, з них 50 хворих з чутливим вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ), 20 хворих з діагнозом мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) та 30 хворих з полірезистентним туберкульозом (ПРТБ), які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному та міському протитуберкульозних диспансерах. Практично здорові особи (ПЗО) склали 50 осіб. За віковою градацією переважали молоді особи працездатного віку (53 %) та особи зрілого віку (38 %). Пацієнти чоловічої статі становили 82 %, жіночої – 18 %.

Перший фрагмент дослідження присвячений ретроспективному аналізу поширеності патології гепато-панкреато-біліарної (Г-П-Б) системи у хворих на ТБ легень залежно від профілю резистентності. Проведений ретроспективний аналіз 400 медичних карт стаціонарного хворого ф. № 003/о.

Другий фрагмент, присвячений вивченню поліморфізму генів біотрансформації ксенобіотиків глутатіон-S-трансферази класів M1 (GSTM1) і T1 (GSTT1) при ТБ легень залежно від спектру чутливості МБТ, супутньої патології Г-П-Б системи та ефективності лікування.

Третій фрагмент дослідження присвячений встановленню особливостей морфологічних змін печінки при ТБ легень залежно від варіанту резистентності МБТ. Проведено проспективне патоморфологічне дослідження 60 випадків смерті хворих, у яких в заключному клінічному та патологоанатомічному діагнозах в якості основного захворювання був туберкульоз легень.

Четвертий фрагмент присвячений вивченню ефективності запропонованого комплексного лікування хворих на ВДТБ з урахуванням супутньої патології Г-П-Б системи та поліморфізму генів GSTT1 та GSTM1. Хворі, включені у дослідження методом підбору пар, були поділені на групи: до першої групи увійшло 30 хворих на ВДТБ із ураженням Г-П-Б системи та нульовим поліморфізмом генів глутатіон-S-трансферази (GSTT1+/GSTM1-, GSTT1-/GSTM1+, GSTT1-/GSTM1-), які отримували таблетовані АМБП першого ряду в інтенсивну фазу АМБТ. Другу групу склали 30 хворих на ВДТБ із ураженням Г-П-Б системи, які отримували ін'єкційні форми рифампіцину та ізоніазиду в інтенсивну фазу АМБТ та аргініну глютамат в якості патогенетичної терапії.

Усім хворим проводилося комплексне обстеження, яке включало вивчення анамнезу, збір скарг, огляд хворих, фізикальне обстеження, оцінку загального аналізу крові та сечі, мікробіологічні дослідження (визначення МБТ методом мікроскопії та посіву на тверде середовище Левенштейна-Йенсена та рідке – ВАСТЕС, визначення чутливості МБТ до АМБП), рентгенологічне дослідження. Біохімічне дослідження функції печінки проводили за допомогою визначення рівня білірубіну, активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), тимолової проби. Усім пацієнтам проводилось ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Визначали поліморфізм генів системи детоксикації ксенобіотиків, і зокрема GSTT1 та GSTM1, з використанням набору реагентів «АмпліСенс® GSTT1 / GSTM1-EPh», який призначений для виявлення делеційних

поліморфізмів в генах глутатіон-S-трансфераз GSTT1 і GSTM1 людини методом проведення мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції. Ступінь ендотоксикозу оцінювали згідно розрахунку окремих інтегральних індексів ендогенної інтоксикації (ЕІ): лейкоцитарний індекс інтоксикації за Каль-Каліфом (ЛІІ), індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК) по М. І. Яблчанському (ІЗЛК), гематологічний показник інтоксикації (ГПІ), лімфоцитарний індекс (ЛІІМ) за загальноприйнятим стандартом.

Аналіз показників до лікування та моніторинг у динаміці удосконаленої патогенетичної терапії з внутрішньовенним введенням 40 % розчину аргініну глутамат упродовж 10 днів з переходом на таблетовану форму 0,75 г (по 1 таблетці) 3 рази на день до кінця інтенсивної фази лікування, оцінювали за клінічною симптоматикою, динамікою показників ЕІ, змінами біохімічних показників крові (функціональні проби печінки), загальноприйнятими критеріями оцінки ефективності лікування.

Для статистичного аналізу даних використовували програму STATISTICA, версія 10.0.228.8 (StatSoft, Inc.). Різницю у розподілі частот генотипів та їх поєднань між групами розраховували за допомогою критерію  $\chi^2$ . Відмінності розглядали як достовірні при рівнях значимості  $p < 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** Оцінка проведеного ретроспективного дослідження показала, що патологічні зміни з боку Г-П-Б системи діагностуються у 58 % хворих на ТБ. За нозологіями виявлений наступний розподіл: хронічний некалькульозний холецистит 44,8 %, гепатит невстановленої етіології 36,5 %, хронічний панкреатит 18,7 % (табл. 1).

Таблиця 1

**Структура супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи у хворих з різною чутливістю до протитуберкульозних препаратів**

Групи хворих	Хронічний некалькульозний холецистит		Хронічний панкреатит		Хронічний гепатит різної етіології	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I група	56	22,4	25	10	40	16
II група	22	27,5	12	15	20	25
III група	18	30	8	13,3	19	31,7
IV група	4	40	3	30	5	50

Вірогідно встановлено, що у хворих на резистентні форми легеневого туберкульозу значно частіше зустрічається патологія з боку Г-П-Б системи ( $p < 0,05$ ). Коморбідність ТБ легень із захворюваннями Г-П-Б системи має всі підстави бути врахованою як у процесі призначення лікування вперше виявлених форм, так і в динаміці захворювання та у період формування залишкових явищ після завершення основного курсу лікування.

Вивчення делеційного поліморфізму генів системи біотрансформації ксенобіотиків G-S-T класів (GSTT1 та GSTM1) при ТБ легень залежно від спектру



резистентності МБТ показало відсутність 0-генотипу у 214 (73,2 %) випадків з 292 виділених алелей (n=107), тоді як «мутантну» делецію (0-алель) спостерігали у 2,74 рази рідше – у 78 (26,7 %) випадків (n=39) ( $\chi^2=63,34$ ,  $p<0,001$ ). «Несприятливий» делеційний варіант гена GSTM1 виявили майже в кожного четвертого (23,9 %, n=35): у 11,6 % (n=17) хворих на ТБ, та у 12,3 % (n=18) ПЗО ( $\chi^2=6,04$ ,  $p=0,014$ ). Натомість мутацію гена GSTT1 (0/0) фіксували у 2,33 рази рідше, ніж гена GSTM1: загалом у 10,2 % (n=15) обстежених, серед них у 6,1 % (n=9) хворих на ТБ та у 4,1 % (n=6) осіб групи контролю ( $p>0,05$ ).

Розподіл гаплотипів генів GSTM1 та GSTT1 при ТБ легень залежно від варіанту резистентності МБТ наведено в таблиці 2. У хворих на ВДТБ вірогідно частіше спостерігали сприятливу комбінацію функціональних алелей аналізованих генів (GSTM1+ / GSTT1+), ніж у таких із МРТБ, на 26,1 % ( $\chi^2=4,37$   $p=0,037$ ). За рештою гаплотипів вірогідних відмінностей у частоті виявлення з урахуванням варіанту резистентності МБТ не встановили.

Таблиця 2

**Розподіл гаплотипів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на туберкульоз легень залежно від варіанту резистентності МБТ**

Комбінація ізоформ алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1, n (%)	ВДТБ, n=46 (%)	МРТБ, n=20 (%)	ПРТБ, n=30 (%)	$\chi^2$ p
GSTM1+/GSTT1+, n=66 (%)	35 (76,09)	10 (50,0)	21 (70,0)	$\chi^2=4,90$ $p=0,086$
GSTM1+/GSTT1 0/0, n=9 (%)	3 (6,52)	3 (15,0)	3 (10,0)	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$
GSTT1+/GSTM1 0/0, n=17 (%)	8 (17,39)	4 (20,0)	5 (16,67)	$\chi^2=1,61$ $p>0,05$
GSTT1 0/0/GSTM1 0/0, n=4 (%)	0	3 (15,0)	1 (3,33)	-

Примітки:

p – вірогідність різниць показників;

n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

Епідеміологічний аналіз гаплотипів алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1, як факторів ризику ТБ, засвідчив, що гаплотип GSTM1+ / GSTT1+ підвищує ризик ВДТБ легень у 1,46 рази за відношення шансів 2,94 [95 % CI: 1,22–7,05,  $p=0,014$ ]. Окрім того, у хворих на ТБ легень носіїв мутаційного генотипу гена GSTM1 (GSTT1+ / GSTM1 0/0 варіант) найнижчий ризик появи ВДТБ в обстеженій популяції – 0,48 [95 % CI RR: 0,23-1,0], із ймовірністю – 0,37 [95 % CI OR: 0,14–0,97,  $p=0,04$ ].

У хворих на ТБ носіїв комбінації диких алельних варіантів (GSTM1+ / GSTT1+) під впливом терапії вірогідно частіше досягали часткового та повного розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін – на 61,11 % ( $\chi^2=19,22$ ,  $p<0,001$ ) і 67,78 % ( $p<0,001$ ), а також загоєння порожнин розпаду – на 57,09 % ( $\chi^2=14,81$ ,  $p<0,001$ ), ніж відсутність динаміки, чи її негативну тенденцію. У всіх носіїв

мутантних генотипів за обома генами (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0) спостерігали або відсутність динаміки під впливом лікування, або навіть негативні зміни, що ще раз підтверджує недостатню ферментативну активність при детоксикації організму та відповіді на пропоновану АМБТ.

Установлено, що поєднання «диких» алелей генів GSTT1 та GSTM1 у гаплотипі підвищує ймовірність розсмоктування (часткового і повного) вогнищево-інфільтративних змін, а також загоєння порожнин розпаду під впливом лікування: у 1,60, у 1,73 і у 1,52 рази за відношення шансів 4,62 [95 % CI: 1,64-11,90, p=0,042], 8,31 [95 % CI: 0,99-70,56, p=0,026] і 3,54 [95 % CI: 1,23-10,17, p=0,016], відповідно. Наявність делеційного генотипу в обох генах (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0) підвищує ризик відсутності ефекту від АМБТ у 9,25 рази [95 % CI: 1,13-54,24] за відношення шансів 11,53 [95 % CI: 1,20-71,46, p=0,025].

Відсутність гомозиготної делеції у промоторній зоні аналізованих генів (GSTT1+ / GSTM1+) підвищує ймовірність припинення бактеріовиділення на 60 і 90 дозах для ВДТБ, ПРТБ та 120 дозі для МРТБ – у 1,77 і 1,42 рази за відношення шансів 11,08 [95 % CI: 2,36–51,96, p<0,001] та 2,61 [95 % CI: 1,11–6,18, p=0,027] відповідно, та низької ймовірності неефективного лікування [OR=0,11, 95 % CIOR: 0,01–0,99, p=0,025]. Поєднання «мутантних» алелей обох генів (GSTT1 0/0/ GSTM1 0/0 варіант) підвищує ризик неефективного лікування у 16,67 рази [95 % CI: 1,94–72,95], за відношення шансів 24,50 [95 % CI: 2,18–142,64, p=0,009].

Результати патоморфологічного посмертного дослідження печінки показали, що при чутливому ТБ є мінімальною кількістю гепатоцитів в стані дистрофії ( $61,33 \pm 5,023$ ) та максимальним є значення показника коефіцієнту відновлення паренхіми ( $2,78 \pm 1,014$ ), який є одним з найважливіших критеріїв в морфологічній оцінці стану гепатоцитів, оскільки дозволяє оцінити інтенсивність дистрофічних та некробіотичних процесів в печінці. Аналіз морфометричних показників виявив, що показник стромально-паренхіматозного співвідношення при ПРТБ та МРТБ вищий, відповідно у 2,45 та 5,27 рази, порівняно з чутливим ТБ, що можна пояснити прогресивним збільшенням площі сполучної тканини з одночасним зменшенням показника площі незмінених гепатоцитів при резистентних формах ТБ.

Аналіз цифрових даних, наведених у таблиці 3, показав лінійне зростання показника коефіцієнту варіації оптичної густини забарвлення ядер в обох групах дослідження при резистентному ТБ від I до III зони ацинуса (від перипортальної до централобулярної зони), що вказує на збільшення гомогенності забарвлення ядра гепатоцитів I зони та свідчить про збільшення активності їх ядер щодо залучення ДНК до синтетичних процесів. У III зоні ацинуса показник коефіцієнту варіації оптичної густини забарвлення ядра був достовірно вищим порівняно з I та II зоною у всіх групах (p<0,05), що вказує на гетерогенну організацію хроматину, та підтверджує обмеження функціональної здатності гепатоцитів централобулярної зони.

Аналіз ефективності застосування у схемі АМБТ за 1-ю категорією при чутливому ВДТБ з виявленою нами прогностично несприятливою комбінацією функціональних алелей у гаплотипі (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 / GSTM1 +, GSTT1 +/- GSTM1 0/0) ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину поряд із

застосуванням аргініну глутамату, за оцінкою інтегрального показника ефективності лікування в кінці основного курсу показав ефективність у 66,7 % пацієнтів першої та 86,7 % пацієнтів другої групи.

Таблиця 3

**Коефіцієнт варіації оптичної густини ядерного хроматину гепатоцитів хворих на туберкульоз легень та у групі порівняння ( $X \pm Sx$ ); (%)**

Зони ацинуса (за Rappoport)	Групи дослідження			
	Група порівняння (n=20)	Основна група		
		Підгрупа I (n=19)	Підгрупа II (n=21)	Підгрупа III (n=20)
I зона	5,2±0,97	10,4±2,01*	19,6±4,55**	26,7±6,35#
II зона	9,1±1,21	18,3±3,28*	27,7±5,13**	32,2±6,17#
III зона	15,3±2,18	26,1±4,09*	34,9±6,08**	42,4±5,96#

Примітки:

\* – достовірно у порівнянні з групою порівняння при  $p < 0,01$ ;

\*\* – достовірно у порівнянні з підгрупою I при  $p < 0,01$ ;

# – достовірно у порівнянні з підгрупою II при  $p < 0,01$ .

Запропонована схема комплексного лікування сприяє зменшенню проявів інтоксикаційного синдрому на кінець інтенсивної фази: у 73,3 % хворих основної та 56,7 % групи контролю ІС був відсутнім; бронхолегеневий синдром не проявлявся у 80 % хворих основної групи проти 50 % групи контролю; відсутності ознак прогресування гепатотоксичних реакцій (загальний білірубін крові в основній групі нижчий на 17,2 %, АЛАТ – на 19 %, АсАТ – на 22,4 % порівняно з контролем), супроводжується вірогідно нижчим показником тимолової проби (на 15,5 %) та коефіцієнту Рітиса (у 1,2 рази) ( $p < 0,05$  у всіх випадках).

## ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведено теоретичне узагальнення та практичне обґрунтування актуальної задачі фтизіатрії – підвищення ефективності комплексного лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з урахуванням характеру виявленої у 58 % випадків супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи та варіанту поліморфізму генів метаболізму ксенобіотиків глутатіон-S-трансферази фенотипів GSTT1 та GSTM1.

1. Аналіз поширення супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у Чернівецькій області виявив наявність такої коморбідності у 58 % випадків з наступною частотою розподілу за нозологіями: хронічний некалькульозний холецистит (44,8 %), гепатит невстановленої етіології (36,5 %), хронічний панкреатит (18,7 %). У динаміці лікування підвищується частота токсичного гепатиту, прояви якого залежать від режиму антимікобактеріальної терапії.

2. Серед хворих на туберкульоз легень мешканців Буковини делеційна мутація гена GSTM1 виявляється у кожного п'ятого (21,9 % випадків), без вірогідної різниці

відносної частоти за варіантом резистентності МБТ, асоціюється із тяжчим клінічним перебігом, більшою частотою мульти- та поліморбідної патології гепато-панкреато-біліарної системи у 1,8–3,0 рази ( $\chi^2=4,20$ ,  $p=0,04$ ), гіршою рентгенологічною динамікою (відсутність рентгенологічної динаміки у 66,7 % пацієнтів) та невисокою ефективністю на 60-й дозі лікування (у 64,6 % носіїв 0-генотипу).

3. Сприятлива комбінація функціональних алелей у гаплотипі (GSTM1+/GSTT1+) характеризується частішим розвитком туберкульозу легень зі збереженою чутливістю на 26,1 % ( $\chi^2=4,37$ ,  $p=0,037$ ) за умов легшого клінічного перебігу, на тлі рідшої ко- і поліморбідності (на 31,1 %; ( $\chi^2=5,53$ ,  $p=0,019$ ) і 31,4 % ( $\chi^2=4,07$ ,  $p=0,044$ ) відповідно) та кращої ефективності лікування (вірогідно частіше встановлювалось часткове та повне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін на 61,1 % ( $\chi^2=19,2$ ,  $p<0,001$ ) і 67,8 % ( $p<0,001$ ), а також загоєння порожнин розпаду – на 57,1 % ( $\chi^2=14,81$ ,  $p<0,001$ ), частішим припиненням бактеріовиділення на 60 дозі на 18,4 % ( $\chi^2=3,59$ ,  $p=0,052$ ) і 45,6 % ( $p=0,002$ ) відповідно.

4. Присутність мутантної гомозиготи у гаплотипі, особливо за геном GSTM1, супроводжується вірогідно частішою поліморбідністю у хворих на туберкульоз легень на 30,3 % ( $p=0,01$ ) і 27,5 % ( $\chi^2=4,21$ ,  $p=0,04$ ), гіршою відповіддю на лікування за даними рентгенодинаміки (на 38,3 % ( $p<0,001$ )), меншою частотою припинення бактеріовиділення на 60, 90 дозах для ВДТБ, ПРТБ і 120 дозі для МРТБ (на 47,3 % ( $\chi^2=18,67$ ,  $p<0,001$ )). У всіх носіїв мутантних генотипів за обома генами (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0) відсутня позитивна динаміка під впливом лікування, або виявлена неефективність лікування.

5. За результатами патологоанатомічного дослідження, шляхом проведення морфологічного та морфометричного аналізу тканини печінки у випадках наявності активного туберкульозу легень виявлено порушення показника стромально-паренхіматозного співвідношення, яке супроводжується прогресивним збільшенням площі сполучної тканини з одночасним зменшенням показника площі незмінених гепатоцитів, що максимально виражені при резистентних його формах. Чутливий туберкульоз характеризується наявністю мінімальної кількості гепатоцитів в стані дистрофії ( $61,3\pm 5,023$ ) на тлі максимального значення показника коефіцієнту відновлення паренхіми ( $2,8\pm 1,014$ ). Аналіз функціонального стану ядерного хроматину гепатоцитів показав, що середній показник коефіцієнту варіації оптичної густини ядерного хроматину є достовірно вищим при резистентних формах туберкульозу (відповідно – у 1,5 та 2 рази;  $p<0,001$ ) за рахунок дисбалансу між еу- та гетерохроматином через збільшення вмісту останнього ( $p<0,001$ ).

6. Застосування схеми антимікобактеріальної терапії з ін'єкційним шляхом уведення препаратів та призначенням аргініну глутамату при чутливому туберкульозі з виявленою несприятливою комбінацією функціональних алелей у гаплотипі (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 / GSTM1 +, GSTT1 +/- GSTM1 0/0) сприяє припиненню бактеріовиділення в основній групі на 60 дозі у 68,6 % випадків, (у групі контролю – у 40,7 %); позитивній рентгенологічній динаміці на 60-й дозі – у 57,3 % (у групі контролю – у 23,3 %), відсутності клінічних проявів у 83,3 %

(у групі контролю – у 56,7 %) на тлі зниження основних показників ендогенної інтоксикації; відсутності ознак прогресування гепатотоксичних реакцій (загальний білірубін крові в основній групі нижчий на 17,2 %, АлАТ – на 19 %, АсАТ – на 22,4 % порівняно з контролем), супроводжується вірогідно нижчим показником тимолової проби (на 15,5 %) та коефіцієнту Рітиса (у 1,2 рази) ( $p < 0,05$ ; у всіх випадках). У кінці основного курсу ефективно лікування встановлено у 86,7 % пацієнтів основної групи проти 56,7 % випадків контролю.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Виявлена у 58 % випадків, за результатами комплексного клінічного та біохімічного дослідження у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, супутня патологія гепато-біліарної системи є достатнім аргументом для рекомендації скринінга щодо виявлення наявності такої коморбідності при підтвердженні діагнозу активної туберкульозної інфекції не залежно від характеру резистентності. Доведено, що така констиляція сприяє зниженню показника ефективності лікування, є причиною формування більшої кількості випадків невдачі та перерваного лікування. Такому обстеженню підлягають хворі на вперше діагностований туберкульоз легень з коефіцієнтом Рітиса у межах 1,2–1,4 (АсАТ/АлАТ).

2. Для прогнозування ефективності лікування у хворих на туберкульоз легень з урахуванням варіанту резистентності рекомендовано визначати наявність делецій у промоторній зоні генів системи детоксикації ксенобіотиків GSTT1 та GSTM1, шляхом проведення полімеразної ланцюгової реакції. Визначення делеційного поліморфізму за генами GST (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 / GSTM1 +, GSTT1 +/- GSTM1 0/0) є прогностичним чинником, що дозволяє попередити розвиток гепатотоксичних реакцій та побічних дій на прийом протитуберкульозних препаратів та сформуванню групи ризику щодо неефективності лікування та розвитку супутньої патології гепатобіліарної системи.

3. Для підвищення ефективності антимікобактеріальної терапії вперше діагностованого чутливого туберкульозу легень з супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи та несприятливою комбінацією делеційного поліморфізму генів GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 / GSTM1 +, GSTT1 +/- GSTM1 0/0 рекомендовано включати до режимів антимікобактеріальної терапії за 1-ю категорією ін'єкційні форми ізоніазиду та рифампіцину поряд із таблетованим прийомом піразинаміду та етамбутолу.

4. З метою підвищення ефективності антимікобактеріального лікування рекомендовано включати в програму комплексної терапії хворим на вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю та з прогностично несприятливим делеційним поліморфізмом генів (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 / GSTM1 +, GSTT1 +/- GSTM1 0/0) на тлі виявленого супутнього ураження гепато-біліарної системи препарат аргініну глутамат за наступною схемою: 40 % розчин по 5 мл розводити у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, вводити

внутрішньовенно крапельно упродовж 10 днів з переходом на таблетовану форму 0,75 г (по 1 таблетці) 3 рази на день до кінця інтенсивної фази лікування.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Патогенетичні особливості перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень у поєднанні із захворюваннями органів травлення, оптимізація програми лікування: монографія / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук, О. В. Підвербецька, І. О. Сем'янів, О. С. Денисов, Т. А. Спринсян, І. В. Сливка, А. В. Бойко. – Чернівці, БДМУ, 2015. – 280 с. *Дисертант: збір, обробка даних, написання розділів монографії, розділ 3 «Роль поліморфізму генів метаболізму ксенобіотиків у патогенезі формування туберкульозу легень», розділ 7 «Вплив супутньої патології гепато-біліарної системи на перебіг вперше діагностованого туберкульозу легень».*
2. Клінічно-рентгенологічна характеристика ефективності парентерального застосування протитуберкульозних препаратів у разі чутливого туберкульозу легень з гепатобіліарною коморбідністю / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів, І. І. Гавриш, І. І. Гуска // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 3 – С. 27–30. *Дисертант: збір, обстеження пацієнтів, обробка даних, написання статті. Журнал включений до наукометричних баз Science Index та Google Scholar.*
3. Тодоріко, Л. Д. Ефективність застосування ін'єкційних форм ізоніазиду і рифампіцину в інтенсивну фазу АМБТ при чутливому туберкульозі з супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Укр. пульмонолог. журн. – 2016. – № 1. – С. 43–48. *Дисертант: збір, обробка статистичних даних, написання статті. Журнал індексований у міжнародній наукометричній базі Index Copernicus.*
4. Тодоріко, Л. Д. Частота нульового генотипу гена GSTT1 у хворих на туберкульоз легень залежно від варіанта резистентності мікобактерій туберкульозу / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Буковинський мед. вісник – 2016. – № 2 (69). – С. 191–193. *Дисертант: збір, обстеження пацієнтів, обробка даних, написання статті. Журнал індексований у міжнародних наукометричних базах Scientific Indexing Services та Ulrichsweb™ Global Serials Directory.*
5. Тодоріко, Л. Д. Алельний стан генів біотрансформації ксенобіотиків глутатіон-S-трансферази класів T1 (GSTN1) та M1 (GSTM1) у хворих на туберкульоз легень / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 2. – С. 73–78. *Дисертант: вибір теми, збір, обробка даних, написання статті. Журнал включений до наукометричних баз Science Index та Google Scholar.*
6. Treatment of patients suffering from pulmonary tuberculosis with concomitant damages of hepato-pancreato-biliary system taking into account deletion polymorphism of xenobiotics detoxication system genes of glutathione-S-transferase / I. O. Semianiv // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. – Т. XV, № 2 (56). – С. 148–151. *Дисертант: збір, обстеження пацієнтів, обробка даних, написання статті. Журнал індексований у міжнародних наукометричних базах Google Scholar, Ukrainian Research&Academy Network (URAN), Academic Resource Index Research Bib,*

*Index Copernicus International Scientific Indexing Services. Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory.*

7. Тодоріко, Л. Д. Морфологічні зміни печінки у хворих на туберкульоз легень залежно від характеру резистентності мікобактерій туберкульозу / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Вісник морфології. Вінниця. – 2016. – № 1. – С. 25–29. *Дисертант: збір, обробка статистичних даних, написання статті.*

8. Lesnic, E. Intensive phase efficacy of injected drugs – isoniazid and rifampicin in the treatment of patients with lung tuberculosis and hepatobiliary pancreatic comorbidities/ E. Lesnic, L. Todoriko, I. Semianiv // Curierul medical (Scientific medical journal). – 2016. – Vol. 58, № 4. – P. 3–7. *Дисертант: збір, обстеження пацієнтів, обробка даних, написання статті. Міжнародний журнал.*

9. Todoriko, L. Analysis of the GSTM1 gene polymorphism in patients with tuberculosis with regard to the version of MBT resistance / L. Todoriko, I. Semianiv // Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences. – 2016. – Issue: 83, № IV (9). – P. 61–63. *Дисертант: збір, обробка статистичних даних, написання статті. Міжнародний журнал.*

10. Тодоріко, Л. Д. Структура супутньої патології гепатобіліарної системи при вперше діагностованому туберкульозі легень залежно від спектру чутливості / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Актуальна інфектологія. – 2015. – № 4(9). – С. 51–55. *Дисертант: вибір теми, збір, обробка даних, написання статті. Журнал включений до наукометричної бази Science Index.*

11. Бойко, А. В. Установлення характеру ураження органів системи травлення у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, оцінка важкості ендогенної інтоксикації / А. В. Бойко, І. О. Сем'янів // Молодий вчений. – 2014. – № 3 (06). – С. 114–117. *Дисертант: збір, обстеження пацієнтів, обробка даних, написання статті.*

12. Сем'янів, І. О. Причини розвитку та особливості перебігу токсичного гепатиту при хіміорезистентному туберкульозі легень / І. О. Сем'янів, Л. Д. Тодоріко, Т. В. Зайцева // Матеріали XV Конгресу СФУЛТ. – Чернівці, 2014. – С. 216.

13. Тодоріко, Л. Д. Особливості перебігу туберкульозу легень із супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи залежно від поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази M1 та T1 / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні питання надання медичної допомоги хворим з поєднаною інфекцією: туберкульоз, ВІЛ-інфекція. Гепатити». – К., 2014. – № 3. – С. 116–117.

14. Сем'янів, І. О. Ендогенна інтоксикація у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи / І. О. Сем'янів, М. С. Камінська // Матеріали I Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених. – Чернівці, 2014. – Вип. № 16. – С. 260.

15. Тодоріко, Л. Д. Переваги ін'єкційного застосування рифампіцину та ізоніазиду в інтенсивну фазу хіміотерапії у хворих з вперше діагностованим поширеним туберкульозом легень / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Туберкульоз,

легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання коморбідності при захворюваннях органів дихання та туберкульозі». – Чернівці. – 2015. – № 3. – С. 113.

16. Годоріко, Л. Д. Ураження гепато-панкреато-біліарної системи у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / Л. Д. Годоріко, І. О. Сем'янів // Матеріали IV наук.о симп. «Імунопатологія при респіраторних захворюваннях органів дихання і травлення». – Тернопіль, 2015. – С. 53.

17. Годоріко, Л. Д. Корекція порушень патології з боку органів системи травлення у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / Л. Д. Годоріко, І. О. Сем'янів, М. М. Сем'янів // Матеріали наук.-практ. конф. з участю міжнар. спеціалістів, присвяченої дню науки «Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи». – Харків. – 2015. – С. 84.

18. Шершньова, В. В. Супутня патологія органів шлунково-кишкового тракту у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / В. В. Шершньова, І. О. Сем'янів, О. В. Підвербецька // Матеріали II Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених. – Чернівці, 2015. – Вип. № 17. – С. 322.

19. Сем'янів, І. О. Аналіз поліморфізму гену GSTM1 у хворих на туберкульоз легень залежно від супутньої патології гепато-біліарної системи / І. О. Сем'янів, Х. І. Мещерякова // Хист : матеріали III Міжнар. мед.-фарм. конгр. студ. та молодих учених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки». – Чернівці, 2016. – Вип. № 17. – С. 475.

20. Годоріко, Л. Д. Изменения печени у больных лекарственно-чувствительным туберкулезом легких / Л. Д. Годоріко, И. О. Семьяниев // Материалы междунар. науч.-практ. конф. «ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты». – Гродно, 2015. – С. 136.

21. Todoriko, L. D. Improvement of the treatment protocol for newly diagnosed pulmonary tuberculosis, depending on the glutathione-S-transferase gene polymorphism / L. D. Todoriko, I. O. Semianiv // Eur. Respir. J. – 2015. – 46: Suppl. 59. – P. 2/2.

## АНОТАЦІЯ

**Сем'янів І. О. Комплексне лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи та поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2017.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної задачі фтизіатрії – підвищенню ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи та поліморфізмом генів системи детоксикації ксенобіотиків глутатіон-S-трансферази (GST) шляхом удосконалення лікування з ін'єкційним введенням ізоніазиду та рифампіцину з



призначенням гепатопротектора аргініну глутамату в інтенсивну фазу на підставі встановлення делеційного поліморфізму генів GSTT1 і M1 та структурних змін гепато-панкреато-біліарної системи. Установлено структуру супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи та морфологічні зміни печінки залежно від фармакорезистентності, варіанту делеційного поліморфізму генів системи детоксикації ксенобіотиків GST.

Доведено перспективність застосування у комплексному лікуванні туберкульозу в інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії аргініну глутамату за основними критеріями оцінки ефективності, з урахуванням виявлених змін показників ендогенної інтоксикації, функціональної активності печінки та варіанту поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази. Сприятлива комбінація функціональних алелей у гаплотипі характеризується частішим розвитком туберкульозу легень зі збереженою чутливістю на 26,1 % за умов легшого клінічного перебігу, на тлі рідшої ко- і поліморбідності та кращої ефективності лікування, а також загоєння порожнини розпаду на 57,1 %, частішим припиненням бактеріовиділення на 60 дозі на 18,4 % і 45,6 % відповідно. Присутність мутантної гомозиготи у гаплотипі, особливо за геном GSTM1, супроводжується вірогідно частішою поліморбідністю у хворих на туберкульоз легень на 30,3 % і 27,5 %, гіршою відповіддю на лікування за даними рентгендинаміки, меншою частотою припинення бактеріовиділення на 60, 90 дозах для ВДТБ, ПРТБ і 120 дозі для МРТБ. У всіх носіїв мутантних генотипів за обома генами відсутня динаміка під впливом лікування, або виявлена неефективність лікування.

**Ключові слова:** вперше діагностований туберкульоз, гепато-панкреато-біліарна система, GSTT1, GSTM1, патогенетична терапія.

## ANNOTATION

**Semianiv I. O. Comprehensive treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis based on comorbidity of hepato-pancreato-biliary system and gene polymorphisms of glutathione-S-transferase.** – Manuscript.

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

The thesis deals with the actual problem of tuberculosis – improving the treatment of patients suffering from newly diagnosed pulmonary tuberculosis with concomitant lesions in hepato-pancreato-biliary system and gene polymorphism in the system of xenobiotic detoxification of glutathione-S-transferase (GST) by improving treatment with isoniazid and rifampicin injections and administering hepatoprotector of arginine glutamate in the intensive phase, based on the establishment of the deletion polymorphism of genes GSTT1 and M1 and structural changes in hepato-pancreato-biliary system. We have established the structure of comorbidity in hepato-pancreato-biliary system and morphological changes in the liver depending on pharmacoresistance, on the variant of deletion polymorphism of xenobiotic detoxification system GST genes.

We have proved promising application of arginine glutamate in the comprehensive treatment of tuberculosis in the intensive phase of antimycobacterial therapy according to the main criteria of efficiency evaluation, taking into account the identified changes in the parameters of endogenous intoxication, the functional activity of the liver and variant of gene polymorphism of glutathione-S-transferase. A favorable combination of functional alleles in the haplotype is characterized by more frequent development of pulmonary tuberculosis with preserved sensitivity of 26.1 % in case of milder clinical course, against the background of less frequent co- and polymorbidity and more effective treatment as well as healing of the decay cavity by 57.1 %, more frequent bacterioexcretion suspension on the 60<sup>th</sup> dose 60 by 18.4 % and 45.6 %, respectively. The mutant homozygote in haplotype, especially on GSTM1 gene, is reliably accompanied by more frequent polymorbidity in patients with pulmonary tuberculosis by 30.3 % and 27.5 %, by worse response to treatment according to X-ray dynamics, lower frequency of bacterioexcretion suspension on the 60<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> doses for FDPT, PRTB and on the 120<sup>th</sup> dose for MRTB. All carriers of mutant genotypes for both genes are lacking the dynamics under the influence of treatment, or the treatment proved to be ineffective.

**Key words:** first diagnosed tuberculosis, hepato-pankreato-biliary system, GSTT1, GSTM1, pathogenetic therapy.

## АННОТАЦИЯ

**Семяннив И. А. Комплексное лечение больных с впервые диагностированным туберкулезом легких в зависимости от сопутствующей патологии гепато-панкреато-билиарной системы и полиморфизма генов глутатион-S-трансферазы. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2017.

Диссертация посвящена решению актуальной задачи фтизиатрии – повышению эффективности лечения больных ВДТБ легких с сопутствующим поражением Г-П-Б системы и полиморфизмом генов системы детоксикации ксенобиотиков GST путем усовершенствования лечения с инъекционным введением изониазида и рифампицина и назначением гепатопротектора аргинина глутамата в интенсивную фазу на основании установленного делеционного полиморфизма генов GSTT1 и M1 и структурных изменений Г-П-Б системы.

Обследовано 100 пациентов с диагнозом туберкулеза легких (ТБ), из них 50 больных с ВДТБ с сохраненной чувствительностью к АМБП, 30 больных с ПРТБ и 20 – с МРТБ.

Использовались следующие методы исследования: клинические, биохимические, рентгенологические, микробиологические, молекулярно-генетические, патоморфологические, инструментальные, статистические.

Анализ распространения сопутствующей патологии гепато-панкреато-билиарной системы при впервые диагностированном туберкулезе легких в

Черновицкой области выявил наличие такой коморбидности в 58 % случаев со следующей частотой распределения по нозологиям: хронический некалькулезный холецистит (44,8 %), гепатит неустановленной этиологии (36,5 %), хронический панкреатит (18,7 %). В динамике лечения баланс коморбидности сдвигается в сторону формирования токсического гепатита, проявления которого зависят от режима химиотерапии.

Установлено, что среди больных туберкулезом легких жителей Буковины делеционная мутация гена GSTM1 выявляется у каждого пятого (21,9 % случаев), без достоверной разницы относительной частоты по варианту резистентности МБТ (ВДТБ, ПРТБ или МРТБ): 17,4 %, 35 % и 20 % соответственно, ассоциируется с тяжелым клиническим течением, большей частотой мульти- и полиморбидной патологий гепато-панкреато-билиарной системы в 1,8–3,0 раза, худшей рентгенологической динамикой и невысокой эффективностью лечения на 60-й дозе лечения.

При туберкулезе легких, независимо от варианта полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1, формирование сопутствующей патологии печени в динамике противотуберкулезной терапии подтверждается результатами морфометрического анализа: установлены нарушения показателя стромально-паренхиматозного соотношения, которое сопровождается прогрессивным увеличением площади соединительной ткани с одновременным уменьшением показателя площади неизмененных гепатоцитов; выявленные изменения максимально выражены при резистентных формах. По результатам морфологического исследования чувствительный туберкулез характеризуется наличием минимального количества гепатоцитов в состоянии дистрофии на фоне максимального значения показателя коэффициента восстановления паренхимы; при резистентных формах средний показатель коэффициента вариации оптической плотности ядерного хроматина достоверно выше за счет дисбаланса между эу- и гетерохроматином из-за увеличения содержания последнего.

Для повышения эффективности противотуберкулезного лечения впервые диагностированного чувствительного туберкулеза легких, с сопутствующим поражением гепато-панкреато-билиарной системы и делеционным полиморфизмом генов GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 / GSTM1 +, GSTT1 + / GSTM1 0/0 рекомендуется включать в режимы химиотерапии по 1-й категории инъекционные формы изониазида и рифампицина наряду с таблетированным приемом пиперазина и этамбутола.

Рекомендовано в комплексном лечении больных с впервые диагностированным туберкулезом легких с сопутствующим поражением гепатобилиарной системы и прогностически неблагоприятным делеционным полиморфизмом генов (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 / GSTM1 +, GSTT1 + / GSTM1 0/0) назначать аргинина глутамат.

**Ключевые слова:** впервые диагностированный туберкулез, гепато-панкреато-билиарная система, GSTT1, GSTM1, патогенетическая терапия.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АлАТ	–	аланін амінотрансфераза
АсАТ	–	аспартатамінотрансфераза
АМБП	–	антимікобактеріальні препарати
АМБТ	–	антимікобактеріальна терапія
ВДТБ	–	вперше діагностований туберкульоз
Г-П-Б	–	гепато-панкреато-біліарна система
МБТ	–	мікобактерія туберкульозу
МРТБ	–	мультирезистентний туберкульоз
ПРТБ	–	полірезистентний туберкульоз
ХГ	–	хронічний гепатит
ХНХ	–	хронічний некалькульозний холецистит
GSH	–	глутатіон
GST	–	глутатіон-S-трансфераза
GSTT1	–	глутатіон-S-трансферазакласу Т1
GSTM1	–	глутатіон-S-трансферазакласу М1

---

Підписано до друку 04.04.2017 р. Формат 60x90/16.  
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.  
Тираж 120. Зам. 29.

---

«Видавництво “Науковий світ”»<sup>®</sup>  
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.  
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.  
200-87-15, 050-525-88-77  
E-mail: nsvit23@ukr.net  
Сайт: nsvit.cc.ua