

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

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Тодоріко Лілія Дмитрівна
доктор медичних наук, професор



Чернівці – 2017

З М І С Т

	Сторінки
Перелік умовних позначень.....	4
Вступ.....	6
РОЗДІЛ 1. Сучасний погляд на вплив поліморфізму генів системи метаболізму ксенобіотиків та супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи на проблему еволюції, патогенезу та лікування вперше діагностованого туберкульозу (огляд літератури).....	13
1.1. Роль поліморфізму генів метаболізму ксенобіотиків у патогенезі формування туберкульозу легень	13
1.2. Вплив супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи на перебіг вперше діагностованого туберкульозу легень.....	22
1.3. Сучасні підходи до корекції порушень при коморбідності туберкульозу та патології органів травлення.....	28
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	34
2.1. Клінічна характеристика хворих.....	34
2.2. Методи дослідження.....	38
2.3. Методи статистичного аналізу.....	46
2.4. Забезпечення вимог біоетики.....	46
РОЗДІЛ 3. Ретроспективний аналіз поширеності патології гепато-панкреато-біліарної системи у хворих на туберкульоз легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій туберкульозу.....	48
РОЗДІЛ 4. Алейний стан генів ферменту біотрансформації ксенобіотиків глутатіон-S-трансферази класів M1 (GSTM1) I T1 (GSTT1) у хворих на туберкульоз легень залежно від спектру чутливості мікобактерій туберкульозу, супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи та ефективності лікування.....	63
4.1. Аналіз поліморфізму гена GSTM1 у хворих на туберкульоз залежно від варіанту резистентності МБТ, супутньої патології гепато-	

панкреато-білярної системи та ефективності протитуберкульозної терапії	65
4.2. Нульовий поліморфізм гена GSTT1 у хворих на туберкульоз легень	77
4.3. Комбінації ізоформ алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на туберкульоз легень та оцінка ефективності лікування за таких умов.....	90
РОЗДІЛ 5. Морфологічні зміни печінки у хворих на туберкульоз легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій туберкульозу.....	103
5.1. Макро- та мікроскопічні зміни печінки та їх роль у формуванні гепато-білярних змін при туберкульозі легень з різною чутливістю мікобактерій.....	103
5.2. Функціональний стан ядерного хроматину, окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу гепатоцитів при туберкульозі легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій туберкульозу	112
РОЗДІЛ 6. Шляхи фармакологічної корекції та оптимізація програми комплексного лікування хворих на вперше діагностований чутливий туберкульоз легень з урахуванням супутньої патології гепато-панкреато-білярної системи та поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази	120
РОЗДІЛ 7. Аналіз та узагальнення отриманих результатів.....	141
Висновки.....	159
Практичні рекомендації.....	162
Додатки.....	164
Список використаних джерел.....	166

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ	—	аланін амінотрансфераза
АсАТ	—	аспартатамінотрансфераза
АМБП	—	антимікобактеріальні препарати
АМБТ	—	антимікобактеріальна терапія
БС	—	бронхолегеневий синдром
ВДТБ	—	вперше діагностований туберкульоз
ВІЛ	—	вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	—	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
Г-П-Б	—	гепато-панкреато-біліарна система
ДОТС	—	стратегія боротьби з туберкульозом, що рекомендується ВООЗ
ІС	—	інтонсикаційний синдром
ІФ	—	інтенсивна фаза
КВП	—	коефіцієнт відновлення паренхіми
ЛПП	—	лікування після перерви
МБТ	—	мікобактерія туберкульозу
МПТД	—	міський протитуберкульозний диспансер
МРТБ	—	мультирезистентний туберкульоз
НЛТБ	—	невдача лікування випадку туберкульозу
ОКАМБП	—	основний курс хіміотерапії
ПРТБ	—	полірезистентний туберкульоз
ПФ	—	підтримуюча фаза
РРТБ	—	туберкульоз із розширеною резистентністю
РТБ	—	рецидив туберкульозу
СПС	—	стромально-паренхіматозне співвідношення
ТБ	—	туберкульоз
ТМЧ	—	тест медикаментозної чутливості
ФБК	—	ферменти біотрансформації ксенобіотиків
ХГ	—	хронічний гепатит

XHX	–	хронічний некалькульозний холецистит
XPTБ	–	хіміорезистентний туберкульоз
Е	–	Етамбутол
Н	–	Ізоніазид
GSH	–	глутатіон
GST	–	глутатіон-S-трансфераза
GSTT1	–	глутатіон-S-трансфераза класу T1
GSTM1	–	глутатіон-S-трансфераза класу M1
P	–	критерій Стюдента
R	–	Рифампіцин
r	–	коефіцієнт кореляції Пірсона
Z	–	Піразинамід

ВСТУП

Актуальність теми. Туберкульоз (ТБ) продовжує залишатися глобальною проблемою людства. За даними ВООЗ щорічно в світі хворіє на ТБ 7-10 млн і помирає від нього близько 3 млн осіб, з них 97 % – у країнах, що розвиваються, а загальна кількість хворих сягає 50-60 млн [2, 33, 61, 65, 201]. На сьогодні, особливістю сучасного ТБ є зростання поширеності хіміорезистентних його форм, що призводить до зниження якості лікування і, як наслідок, збільшення показника смертності [17,12, 66, 116, 120, 201].

Одним з основних принципів антибактеріальної терапії туберкульозу є тривалий і безперервний прийом протитуберкульозних препаратів (АМБП), що зумовлює підвищення токсичного впливу їх метаболітів [25, 51, 204]. Ступінь вираженості та гепатотоксичності значною мірою зумовлений індивідуальним поліморфізмом хворого за генами біотрансформації ксенобіотиків [56, 85, 99, 104].

Мають місце окремі дослідження, що у хворих на ТБ ланка біотрансформації ксенобіотиків працює зі значним навантаженням, оскільки в організмі внаслідок вираженого катаболізму нагромаджується значна кількість агресивних радикалів ендogenousного походження [88, 99, 133]. Суттєвий внесок додають компоненти оксидативного вибуху при включенні імунної системи хазяїна у відповідь на агресію *M. tuberculosis*. Комплексна специфічна та тривала АМБП 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) генотипів у хворих на ТБ негативно впливає на процеси детоксикації та нагромадження в організмі активних метаболітів, які зумовлюють інтоксикацію та алергізацію організму [16, 86, 122]. Подальші дослідження у цьому напрямку дозволять встановити нові ланки патогенезу прогресування туберкульозної інфекції, знання яких може мати значення для розробки методів профілактики та більш ефективного лікування хворих на ТБ.

З огляду на зазначене вище, актуальним на сьогодні залишається питання

встановлення ролі поліморфних варіантів генів системи метаболізму ксенобіотиків у розвитку ТБ і передбачає дослідження їх зв'язку з клінічними особливостями перебігу захворювання для розуміння механізмів взаємодії у процесі 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 лікарських ускладнень [13, 38, 58, 84]. Дані більшості клінічних досліджень свідчать про високу частоту лікарських ускладнень у хворих на туберкульоз з клінічно вираженою супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи [36, 100, 115, 169]. На сьогодні робіт, присвячених дослідженню ролі супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи та поліморфізму генів системи детоксикації ксенобіотиків при ТБ легень у доступній нам науковій літературі 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 АМБП та покращити ефективність лікування [15, 20, 40, 74, 144, 158].

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 методи.

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 обгрунтовано, 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 сформувати 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 І-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 “Институт Фтизиопульмонологии “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, 2014р., 2015р., 2016р.); II та III Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів та молодих учених BIMCO (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-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, 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).

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ СИСТЕМИ
МЕТАБОЛІЗМУ КСЕНОБІОТИКІВ ТА СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ
ГЕПАТО-ПАНКРЕАТО-БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ НА ПРОБЛЕМУ
ЕВОЛЮЦІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ ВПЕРШЕ
ДІАГНОСТОВАНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Роль поліморфізму генів метаболізму ксенобіотиків у патогенезі формування туберкульозу легень

Генетика широко поширених захворювань людини є галуззю досліджень, що активно розвивається [30, 59, 104, 125, 206]. Проте темп накопичення відомостей про конкретні гени, що беруть участь в їх виникненні і розвитку істотно поступається відомим на сьогодні знанням по генетиці моногенних захворювань. Ще скромніші успіхи відмічені у вивченні генетичних основ схильності до інфекційних захворювань [124, 135, 157]. У останньому випадку переважають дослідження, що стосуються вивчення генетичних характеристик збудників хвороб, їх геномів у формуванні сприйнятливості (стійкості) людини до конкретної інфекції і клінічного поліморфізму хвороби. Разом з цим напрямом – вивчення геному самої людини, що контактує з інфекцією, стає важливою галуззю досліджень [105, 128].

З позиції вивчення вкладу «загальних» генів в розвиток різних захворювань, особливої актуальності набуває дослідження системи генів метаболізму ксенобіотиків, оскільки ферментами цієї системи здійснюється метаболізм не тільки більшості різноманітних за хімічною структурою екзогенних молекул, а й численних ендогенних речовин [7, 11, 30, 102, 106, 127].

У процесі еволюції організм виробив певні механізми адаптації до впливу токсичних екзогенних та ендогенних речовин, суть яких зводиться до процесів біотрансформації та елімінації [126, 138]. Більшість ксенобіотиків ліпофільні,

вони легко адсорбуються і проникають через мембрани, досягаючи активних клітинних центрів, де і піддаються біотрансформації.

Незалежно від їх походження, речовини які потрапляють в організм та не беруть участь в нормальному перебігу обмінних процесів, називаються ксенобіотиками. Метаболізм ксенобіотиків протікає переважно в печінці за допомогою неселективних ферментів [79, 83, 80, 198]. Низька селективність ферментів, призначених для метаболізму ксенобіотиків зумовлена тим, що повний набір виборчих ферментів для усіх можливих речовин (а їх вже синтезовано більше 10 мільйонів) не реалізовується. Призначені для метаболічного перетворення ксенобіотиків ферменти мають бути досить універсальними для каталізу перетворень субстратів з широким набором функціональних груп в широкому діапазоні молекулярних мас і просторових особливостей. Низька вибірковість цих ферментів не дозволяє їм розрізняти ксенобіотики та ендogenous речовини і тому вони викликають перетворення багатьох необхідних для перебігу нормальних метаболічних процесів субстратів і регуляторів метаболізму [97, 123]. Тому за відсутності в організмі ксенобіотиків вміст цих ферментів має бути мінімальним, а поява ксенобіотиків індукує посилений біосинтез цих ферментів.

Один з варіантів класифікації шляхів метаболізму ксенобіотиків був запропонований Р. Вільямсом. Він виділив дві категорії перетворень [30, 98]. У першій фазі в молекулу речовини вводяться нові функціональні групи або модифікуються існуючі. У другій фазі відбувається приєднання по тих що з'явилися в результаті первинного перетворення функціональних груп високополярних, часто іонних, структурних елементів, наприклад, залишків глюкуронової кислоти, сірчаної кислоти, амінокислотних залишків. В результаті такого поєднання підвищується розчинність трансформованої речовини у воді і стає можливим її виведення через нирки. Переважна більшість ксенобіотиків, що потрапляють в організм, проходять обидві фази метаболічного перетворення.

Найпоширеніший тип реакцій першої фази представлений реакціями окислення. Вони протікають у присутності монооксигеназ або, інакше, оксидаз змішаних функцій, що називаються також цитохромами P450 (450 нм – це

довжина хвилі цитохрому, що поглинається комплексом) [30, 130].

Ксенобіотики з функціональними групами і продукти їх перетворень в першій фазі метаболізму не завжди мають достатню розчинність для виведення їх через нирки [30, 131]. Для їх гідрофілізації використовується друга фаза метаболізму, що є реакцією кон'югації (поєднання) з цукрами, або з їх похідними, амінокислотами і простими пептидами. У окремих випадках для цього використовуються реакції поєднання з неорганічними кислотами, оскільки концентрація їх солей в рідких середовищах організму підтримується в дуже вузьких рамках, а втрати не так легко відновити [137, 155].

Кон'югація метаболізованого на першій стадії ксенобіотика із залишком глюкуронової кислоти протікає в результаті взаємодії відповідної функціональної групи ксенобіотика з уридиндифосфат-глюкуроновою кислотою, яка утворюється з глюкозо-1-фосфату у ферментативній реакції з аденозинтрифосфатом (АТФ) і уридинмонофосфатом з подальшим окисненням кінцевої гідроксиметильної групи до карбоксилатної [170, 180].

В цілому, вплив ксенобіотиків порушує тканинний метаболізм і фізіологічні властивості біомембран клітин, впливає на функцію імунної системи, що супроводжується зміною реактивності організму, зниженням захисних властивостей і зменшенням порогу чутливості до алергенів [87, 110].

Біотрансформація ксенобіотиків може відбуватися в клітинах печінки, нирок, легенів, шкіри, стінці кишечника та в інших органах [30, 79, 134].

Механізми клітинної детоксикації дуже важливі для захисту організму від впливу екзогенних токсинів. Крім цього, вони також необхідні для захисту клітин від метаболітів, що утворюються в результаті як нормально-протікаючих, так і патологічних процесів: продуктів перекисного окислення ліпідів, активних форм кисню, біологічно активних речовин [38, 139].

Усі ферменти біотрансформації ксенобіотиків (ФБК) мають ряд подібних властивостей [132, 141]:

1. Множинність форм і субстратна специфічність. ФБК, як правило, кодуються кількома генами в межах одного хромосомного локусу, з різною

амінокислотною послідовністю, формуючи, таким чином, групу ізоензимів з високим ступенем гомологічності кінцевого продукту. Кожен фермент біотрансформації ксенобіотиків володіє субстратною специфічністю, характерною тільки для цього ферменту. У ізоензимів, як правило, широко перекриваюча субстратна специфічність, і перевагу має той ізоензим, який в даних умовах веде метаболізм з більш високою швидкістю.

2. Здатність до збільшення активності ФБК при зовнішньому впливі в результаті додаткового синтезу білка.

3. Генетичним поліморфізмом, що припускає наявність декількох алельних варіантів цього гена усередині одного виду, з різною метаболічною активністю кінцевого продукту. Поліморфна експресія ФБК зумовлює різну чутливість індивідів до дії хімічних забрудників. Цим пояснюється той факт, що не у усіх членів досить великої популяції, що мешкає в однакових умовах, виражений негативний ефект ксенобіотиків.

Суперсімейство глутатіон-S-трансфераз (GST) грає ключову роль в другій фазі біотрансформації ксенобіотиків [30, 87, 146]. GST каталізують кон'югацію відновленого глутатіона (GSH) із широким спектром електрофільних субстратів, здатних зв'язуватися з функціональними і структурними білками, нуклеїновими кислотами. Як правило, подібна взаємодія визначає токсичні, канцерогенні або сенсibiliзуючі властивості хімічних речовин. Крім цього, GST мають також і некаталітичні функції: можуть пов'язувати ряд екзогенних і ендогенних лігандів і, таким чином, активувати або пригнічувати активність деяких ферментів, рецепторів, білків переносників [86, 145].

Згідно з чинною класифікацією, суперсімейство GST ділиться на шість сімейств [30, 87, 149]. Найбільш широко в організмі представлені цитозольні GST, що включають п'ять родин, що функціонують як димери, і кодуються 16-ма генами. Шосте сімейство – мітосомальне GST (mGST-I), що позначається також як «мембраноасоційований білок метаболізму ейкозаноїдів та глутатіону», яке функціонує як тример і складається з 6 генів на дванадцятій хромосомі.

Цитозольні GST людини підрозділяється на п'ять окремих функціональних

сімейств, які локалізовані на різних хромосомах: Альфа (GSTA– 6p12), Мю (GSTM- 1p13.3), Пі (GSTP – 1p13), Тета (GSTT - 22ql), Зета (GSTZ-14q24.3) [123, 162].

Сімейство GSTM локалізовано на довгому плечі першої хромосоми –1p13.3 і складається з 5 генів: M1, M2, M3, M4, M5 з високим ступенем гомологічності кінцевих продуктів (до 90%) [30, 123, 171]. Ген GSTM1 складається з двох алельних варіантів GSTM1* A і GSTM1* B пипз послідовністю, різною на одну амінокислоту, і ідентичною субстратною специфічністю («дикий генотип», GSTM1 +). Третій алельний варіант GSTM1 (мутантний) - GSTM1* 0 - делеція гена GSTM1 (нуль-поліморфізм, GSTM1-) характеризується повною відсутністю ферментативної активності. Розповсюдженість GSTM1 поліморфізму варіює у різних етнічних групах від 18 до 66 %) [171, 175].

Кількісний аналіз GSTM1 показав, що найбільшим джерелом цитозольної GSTM1 є печінка та, у дещо меншій мірі, легені, шлунок, головний мозок, серце, товстий кишечник і лімфоцити. GSTM1 каталізує кон'югацію GSH з багатьма токсичними ксенобіотиками: епоксидами, тіолами, галогеноїдами, нітрогрупами. З ендогенних речовин субстратами GSTM1 є продукти перекисного окислення ліпідів, гідроперекиси фосфоліпідів, перекис водню, простагландини A2 і J2, метаболіти хініна і катехоламінів [86, 125]. Крім цього, GSTM1 бере участь у транспорті гормонів (некаталітичні зв'язуючись з ядерними рецепторами), антиоксидантного захисту (пов'язуючи і полегшуючи елімінацію окислених продуктів вітаміну E).

Підсімейство Theta GSTs відрізняється від інших ферментів цього класу каталітичною активністю та структурою, локалізовано в короткому плечі хромосоми 22 - 22ql 1 і кодує два класи GSTT1-1 и GSTT2-2 та, можливо, третій клас GST T2B-2B. Саме завдяки розширеним можливостям Theta GSTs може каталізувати процеси біоактивації з утворенням реактивних проміжних речовин та детоксикації [30, 104]. Слід відмітити, що делеція GSTT1-1 може бути значимою для життя, наприклад, коли на організм впливають сполуки тяжких металів чи інші токсиканти. Разом із тим, існує псевдоген GSTT2B, який

призводить до значного зниження експресії гену GSTT2. Такий вплив відрізняється у різних етнічних когортах пацієнтів: сильний у європейського та китайського населення і відсутній у афроамериканців [98, 125]. Водночас, частота нульового генотипу GSTT1 досягає біля 25 % європеїдного населення та 40 % у деяких азійських популяціях. Ендогенними субстратами GSTT1 є окислені ліпіди, які утворюються внаслідок перекисного окислення. Експресія глутатіон-S-трансферази T1 доведена для печінки, нирок, еритроцитів.

Таким чином, GSTM1 і T1 беруть участь у метаболізмі широкого спектру ксенобіотиків. Однак, нуль-генотип, пов'язаний з відсутністю активності GSTM1 і T1, іноді не є негативною властивістю організму, так як не всі ксенобіотики, зв'язуючись з глутатіоном, піддаються детоксикації. Для деяких хімічних речовин показана глутатіон-залежна метаболічна активація (гідрохінон, ізотіоціанати, дігалоалкени). Отже, у разі впливу зазначених сполук наявність ферментативної активності GST є фактором ризику для прояву токсичних ефектів ксенобіотиків [104, 125].

На сьогодні активно досліджується взаємозв'язок ферментів біотрансформації ксенобіотиків із схильністю і особливостями клінічного перебігу широкого спектру інфекційних захворювань [124, 135, 157].

Прикладом можуть слугувати дані літератури про вплив поліморфізму генів детоксикації ксенобіотиків на схильність до розвитку хвороб різного генезу, тяжкість перебігу захворювання та ефективність лікарських засобів [83, 97, 134, 145].

На даний час перспективним є проведення порівняльного аналізу участі білків ферментів метаболізму ксенобіотиків у виникненні та розвитку захворювань, які часто поєднуються один з одним.

Вивчення поліморфізму відомих генів-кандидатів, а також пошук нових генів, білкові продукти яких беруть участь у патогенетичних механізмах захворювання, є однією з важливих задач при дослідженні ТБ.

ТБ – одне з найпоширеніших інфекційних захворювань, характеризується переважно хронічним перебігом різних клінічних форм, своєрідністю

специфічних імунологічних і морфологічних проявів. Проникнення в організм збудника ТБ є необхідною, але недостатньою умовою для розвитку захворювання, і в патогенезі ТБ взаємопов'язані взаємодія інфекційного агента, фактори середовища і особливості організму хазяїна (стать, вік, супутні захворювання, загальна реактивність організму і т.д.) [16, 18, 35, 129, 156]. ТБ відрізняється клінічним поліморфізмом, який визначає різні форми захворювання – від малих з безсимптомним перебігом до поширених деструктивних процесів в легенях з вираженою клінічною картиною, а також наявністю туберкульозного процесу різної локалізації в інших органах. Мабуть, причини таких розходжень обумовлені не тільки несприятливим поєднанням зовнішніх чинників, але й особливостями організму, зумовленими його генотипом. Так, встановлено, що деякі індивіди проявляють вроджену відносну резистентність до ТБ [22, 42, 68]. Завдяки цьому хворіє лише мала частина населення, в той час як, за даними ВООЗ, інфікується практично кожен другий житель планети.

Існує багато даних, які свідчать про участь вільнорадикальних процесів у патогенезі ряду бактеріальних інфекцій, включаючи ТБ. Так, наприклад, у динаміці розвитку експериментального туберкульозу відбувається активація вільнорадикального окиснення в легеневої тканині та плазмі крові. При цьому інтенсивність процесів перекисного окиснення залежала від ступеня вираженості запального процесу [45, 47, 78, 136, 150].

Одним з основних принципів антибактеріальної терапії ТБ є тривалий і безперервний прийом протитуберкульозних препаратів (АМБП), що зумовлює підвищення токсичного впливу метаболітів АМБП [25, 51, 76, 204]. Ступінь вираженості гепато- та нефротоксичності значною мірою зумовлена індивідуальним поліморфізмом хворого за генами біотрансформації ксенобіотиків.

Аналіз літературних даних показав, що повільні ацетилятори не можуть в потрібній мірі знешкодити відкриті аміногрупи молекул АМБП та їхніх метаболітів, що дуже легко зв'язуються з клітинною мембраною, запускаючи тим самим процес загибелі клітини [43, 112, 173]. Тим же часом, дослідження

асоціації серед осіб європеїдної раси виявили підвищену частоту гепатотоксичних ускладнень у хворих на легеневий ТБ із GSTT1-null генотипом, а в разі делеції гена GSTM1 подібний ефект не спостерігався.

За даними ряду авторів, у хворих на туберкульоз легень статистично достовірних відхилень у частоті генотипів GSTM1 та T1 у порівнянні з групою відносно здорових людей не знайдено [30, 174]. Проведений рядом авторів аналіз не виявляв відмінностей між розподілом за формами туберкульозу та частотою бактеріовиділення в групах з наявністю або відсутністю мутації генів GSTM1 і GSTT1. Але деструктивні процесив легенях на початку захворювання спостерігаються достовірно частіше ($\chi^2=7,07$, $p=0,008$) в групі хворих з делецією GSTM1 (46/58, 79,4%) у порівнянні з хворими з наявністю функціонального алеля (32/57, 56,1%).

Визначаюча роль оксидативного стресу в стані дихальної системи була показана в багатьох епідеміологічних дослідженнях [10, 179]. Активність ферментів GST спостерігається в бронхіальному епітелії, 1 та 2 типах альвеолярних клітин та легневих макрофагах, забезпечуючи захист як дистальних так і проксимальних відділів дихальних шляхів [176], при цьому ступінь експресії GSTM в них значно вище, ніж GSTT. Беручи до уваги зазначене вище, можна сформулювати робочу гіпотезу, яка передбачає, що наслідки активації процесів перекисного окиснення ліпідів при токсичній дії атмосферних сполук та пошкоджуючого впливу активних форм кисню, що утворюються при оксидативному вибуху в процесі реалізації імунної відповіді, у хворих з нулевим алелем коригуються менш ефективно. Суттєві відмінності в розподілі делеційних варіантів гена GSTM1 у хворих з наявністю та відсутністю деструктивних процесів у легенях, які виявили в обстежених хворих, дозволяють розцінювати делецію гена ферменту GSTM як фактор ризику розвитку деструкції легень [104].

Отримані результати можна пояснити роллю, яку відіграють ферменти GSTM і GSTT в обміні глутатіону — одного з основних учасників як першої, так і другої фаз біотрансформації ксенобіотиків. У хворих на ТБ ця ланка біотрансформації ксенобіотиків працює зі значним навантаженням, оскільки в

організмі внаслідок вираженого катаболізму нагромаджується значна кількість агресивних радикалів ендogenousного походження [5, 8, 142, 205]. Суттєвий внесок додають компоненти оксидативного вибуху при включенні імунної системи хазяїна у відповідь на агресію *M. tuberculosis*. Комплексна специфічна та тривала АМБП зумовлює значний тиск на процеси біотрансформації, в тому числі і на глутатіон.

У такій ситуації наявність GSTM-null і GSTT-null генотипів у хворих на ТБ негативно впливає на процеси детоксикації та нагромадження в організмі активних метаболітів, які зумовлюють інтоксикацію та алергізацію організму. Подальші дослідження у цьому напрямку дозволять встановити нові ланки патогенезу туберкульозної інфекції, знання яких може мати значення для розробки методів профілактики та більш ефективного лікування хворих на туберкульоз [137].

Особливу увагу дослідників привертає участь ферментативної системи метаболізму в біотрансформації лікарських препаратів. Вивчення поліморфізму генів цієї системи в різних популяціях, що зумовлює існування індивідуальних особливостей метаболізму лікарських препаратів, які виявляються відмінностями в ефективності терапії та наявністю різноманітних побічних ефектів медикаментозного навантаження і є досить перспективними в практичному застосуванні [86, 104].

Відмічений вплив поліморфізму за генами GST на наявність ускладнень під час лікування туберкульозу. В азіатських популяціях GSTM1-null генотип асоційований з підвищеним ризиком гепатотоксичного ефекту протитуберкульозних препаратів, проте для GSTT1-null генотипу подібний ефект не виявлений. Проведені дослідження показали, що гідразин, який утворюється внаслідок гідролізації ізоніазиду, має тенденцію до нагромадження власне у хворих з GSTM1-null генотипом [88, 127].

Таким чином, метаболізм ксенобіотиків через глутатіон-опосередковану детоксикацію відіграє важливу роль у забезпеченні стійкості клітин до перекисного окислення жирів, вільним радикалам, алкілування білків, у

формуванні резистентності до лікарських препаратів і запобіганні поломок ДНК [86].

З огляду на все зазначене вище, актуальним на сьогодні залишається питання ролі поліморфних варіантів генів системи метаболізму ксенобіотиків у розвитку ТБ і передбачає дослідження їх зв'язку з клінічними особливостями перебігу захворювання, для розуміння механізмів взаємодії у процесі реалізації спадкової інформації на рівні цілісного організму.

1.2. Вплив супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи на перебіг вперше діагностованого туберкульозу легень

Основним компонентом в лікуванні хворих на ТБ є антимікобактеріальна АМБП. Розробка найбільш ефективних методів терапії залишається головним завданням фтизіатрії протягом останніх десятиліть [4, 29, 52, 57, 70, 91].

Тривалий і безперервний прийом протитуберкульозних препаратів (АМБП), крім лікувального ефекту, нерідко чинить негативний вплив на організм людини. Це ускладнює лікування, змушує переривати його, а часом відмовлятися від нього. Частота лікарських ускладнень у хворих на ТБ легень коливається в широких межах від 3-5% до 80% і більше [13, 26, 53, 90, 113, 202]. Великий діапазон частоти розвитку побічних реакцій на АМБП пояснюється відмінністю спостережуваних хворих за віком, статтю, супутнім захворюванням, методиками лікування.

За висловом Н. У. Елиптейна, сучасний пацієнт став поліморбідним. ТБ часто розвивається на тлі цілого ряду хронічних захворювань, зокрема, шлунково-кишкового тракту, бронхолегеневої, ендокринної систем, алкоголізму, наркоманії, у осіб, які тривалий час приймають кортикостероїди [62, 64, 108, 189, 199].

В останні роки все частіше з'являються повідомлення про поєднання ТБ і захворювань Г-П-Б системи. 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 лікарських ускладнень [54, 64, 147]. Дані більшості клінічних досліджень свідчать про високу частоту лікарських ускладнень у хворих на ТБ з клінічно вираженою супутньою патологією Г-П-Б системи [62, 81, 107, 190].

Частота уражень печінки має тенденцію до наростання. Цьому сприяють такі чинники [24, 117]:

- хворі на ТБ повинні лікуватися довго, застосовуючи лікарські препарати з гепатотоксичним ефектом;
- серед хворих на ТБ переважають такі з алкогольною хворобою печінки;
- велика кількість молодих людей є наркоманами і, отже, входять до групи ризику щодо захворювання на вірусні гепатити та зараження ВІЛ;
- хворі на занедбані форми ТБ в переважній більшості мають кілька інших хронічних захворювань, що зумовлюють поліпрагмазію, що часто закінчується токсичним гепатитом;
- крім того, неспецифічні запальні реакції печінки з дистрофічними і некротичними змінами гепатоцитів спостерігаються і при туберкульозній інтоксикації.

Існують два основних патогенетичних механізми токсичного ураження печінки: специфічний, пов'язаний з порушенням її знешкоджуючої і видільної функції, і неспецифічний, залежний від участі органу у підтримці гомеостазу. У першому випадку дія токсичних речовин на печінкову тканину пов'язана з їх фізико-хімічними властивостями та особливостями метаболізму їх в печінці [55, 151, 177]. А в другому – з вираженими гомеостатичними порушеннями в результаті ураження інших органів і систем.

Однак, у більшості випадків токсичні ураження печінки виникають в результаті комбінованої дії ушкоджуючих чинників. Таким чином, у патогенезі токсичних уражень печінки мають значення три типи впливів[20]:

- первинне (гепатотропне);
- вторинне (гомеостатичне порушення);
- змішане (гепатотропне і гомеостатичне порушення).

Згідно даних літератури, у клінічній практиці симптоми ураження печінки у

пацієнтів, хворих на ТБ та отримують АМБТ, зустрічається часто. Важливими причинами ураження печінки є основне захворювання, так як при ТБ часто спостерігаються амілоїдоз, жирова дистрофія і власне туберкульоз печінки, а також дія самих АМБП [25, 143, 179].

Відомо, що ізоніазид може викликати гепатитоподібну симптоматику, можливість розвитку хронічного активного гепатиту пов'язують з пролонгованим застосуванням ізоніазиду [9, 196].

За даними літератури, у 10 – 20 % хворих на ТБ легень, які лікувалися ізоніазидом, в тій чи іншій мірі пошкоджується печінка, а в окремих осіб виникає клінічно виражений гепатит. Ризик розвитку гепатиту зменшується при парентеральному застосуванні [8, 71, 148]. Цей факт пов'язаний, мабуть, зі зменшенням ацетилювання гідрозину ізонікотинової кислоти через насичення ферментної системи субстратом, так як гепатотоксичністю володіє ацетильний його кон'югат – монацетилгідазин. Небезпека ураження печінки ізоніазидом особливо велика в осіб старше 55 років, виснажених хворих, наркоманів, вагітних.

Гепатотоксичність зростає при поєднанні гідрозину ізонікотинової кислоти і його похідних з рифампіцином, іншими індукторами ферментів лікарського метаболізму, особливо фенobarбіталом, етанолом, які прискорюють метаболізм гідрозину, і таким чином збільшують рівень його токсичного метаболіту [9, 89, 160, 193].

Рифампіцин є важливим препаратом для лікування ТБ. Він добре проникає в тканини і рідини, через гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри. Найбільші концентрації створюються в печінці і жовчі (в 20 разів вище, ніж у крові), 100 % препарату метаболізується в печінці. При цьому, рифампіцин є індуктором ферментів метаболізму в печінці [140, 165]. Відповідно, основною побічною дією його є гепатотоксичність, що виражається в дисфункції печінки та підшлункової залози, спостерігається підвищення активності лужної фосфатази, трансаміназ, рівня загального білірубіну.

При комбінованому лікуванні ізоніазидом і рифампіцином зростає ймовірність токсичного гепатиту. Різні дослідники відзначають, що рифампіцин

викликає лікарські гепатити у 2 % – 13 % пацієнтів [5, 20, 25, 50, 207]. Алкоголь також посилює гепатотоксичність рифампіцину.

Прояв гепатотоксичності такого препарату, як піразинамід, пов'язаний з його взаємодією з іншими препаратами: відзначається потенціювання хіміотерапевтичного ефекту в поєднаннях з гідразином ізонікотинової кислоти і його похідними, рифампіцином, етамбутолом [25, 67, 164].

Лабораторними дослідженнями встановлено, що прийом лікарських препаратів призводить до надмірного утворення вільних радикалів, активізації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), денатурації білків, виснаження запасів АТФ, порушення функції мітохондрій, утворенню гаптенів, блокади транспортної РНК, руйнування клітинного скелета [114, 161].

Ураження печінки у хворих на ТБ легень зумовлюється різними факторами й патогенетичними механізмами [13, 49, 103, 161]. Поряд із специфічним ураженням гепатобіліарної системи дуже шкідливо впливає на печінку туберкульозна інтоксикація, що може проявлятися неспецифічним запальним процесом органа, реактивним гепатитом, деструктивними та некротичними змінами гепатоцитів.

Аналіз ряду досліджень показав, що у хворих на ТБ легень гепатити діагностуються в 10-25 разів частіше, ніж серед іншого населення. Важливими є проблема токсичного впливу АМБП на печінку, що спричинює розвиток медикаментозних гепатитів, дистрофічних процесів в органі, загострення хронічних захворювань, з одного боку, а з іншого – проблема негативного впливу захворювань печінки на ефективність АМБТ, спричинення геморагічних та інших ускладнень [15, 195].

Медикаментозний гепатит може проявлятися болем у правому підребер'ї, збільшенням печінки, іктеричністю слизових оболонок та шкіри. Інколи наявні лише симптоми сенсibiliзації організму (висипання, свербіж, артралгії, еозинофілія в крові). Визначається помірне підвищення активності аланін амінотрансферази (АлАТ), аспартат амінотрансферази (АсАТ). У хворих на туберкульоз легень клінічний діагноз супутнього захворювання печінки

встановлювали на основі клінічних, лабораторних, ультразвукових та інструментальних методів обстеження [14, 166, 191].

Не дивлячись на великий досвід застосування АМБП, проблема їх побічної дії на макроорганізм залишається актуальною і сьогодні [13, 63, 154]. Оскільки доклінічні і клінічні випробування не дозволяють виявити весь спектр можливих небажаних побічних реакцій на препарати, очевидна необхідність продовження досліджень і оцінки негативних реакцій на лікарські засоби і після введення їх в практику.

Токсичні реакції, з них гепатотоксичні, діагностуються частіше, ніж алергічні та токсико-алергічні, у хворих на ТБ легень із супутніми приховано протікаючими захворюваннями Г-П-Б системи [20, 153].

Встановлено відповідність між генотипами NAT2 і фенотипами швидкої і повільної елімінації ізоніазиду. Повільні ацетилятори більше сприйнятливі до розвитку гепатотоксичних реакцій у порівнянні з швидкими ацетиляторів, особливо при щоденному прийомі препаратів, що проявляється більш раннім і більш вираженим збільшенням активності трансаміназ [87, 97, 181, 197, 203].

Останнім часом в літературі багато наукових робіт присвячених вивченню ендогенної інтоксикації (ЕІ) при ТБ легень, оскільки ЕІ є одним із найбільш важливих критеріїв, які визначають важкість стану людини. Доведено, що при будь-якому патологічному стані розвивається ЕІ [10, 75, 118]. Враховуючи дані багатьох дослідників, ЕІ – це отруєння організму проміжними і кінцевими продуктами обміну речовин, внаслідок їх накопичення вище норми в зв'язку з або підвищеним катаболізмом, або з блокадою детоксикаційних систем організму, з наступним пошкодженням інших органів і систем організму. Непрямим критерієм важкості загального стану хворих з різними патологічними процесами є важкість ендогенної інтоксикації [10, 101].

За даними літератури, друге місце у структурі патології травної системи займають холецистити. Частота встановлення діагнозу холецистит у хворих на ТБ становить від 10-25 %. Лікування ТБ легень у хворих, що страждають на хронічний холецистит, в основному проводиться за загальноприйнятою схемою з

пероральним прийомом АМБП. Більшість хворих цілком задовільно переносять лікування, навіть ПАСК, етіонамід, піразинамід. В період ремісії холецистити лікарська тактика зводиться до призначення відповідної дієти [64, 167]. Відмінна риса болів – їх періодичність, ритмічність, зв'язок з прийомом їжі, сезонність.

Одними з основних чинників, що формують патогенетичну картину синдрому інтоксикації при ТБ, є ендотоксини збудника. Ендотоксинам відводиться основна роль в пірогенній реакції, стимуляції фагоцитів, активізації системи полінуклеарних нейтрофілів [13, 18, 96, 182].

Аналіз численних наукових досліджень свідить, що погіршення показників ефективності лікування ТБ значною мірою пов'язано із наявністю супутньої патології, зокрема патології шлунково-кишкового тракту, гепатобіліарної системи, порушення всмоктування та синдрому мальабсорбції, які є проявами системного ефекту ТБ інфекції і являються важливими медико-біологічними факторами, що спричиняють розвиток активної форми ТБ в носіїв латентної інфекції, підвищує ймовірність розвитку резистентного ТБ та його рецидивів [20, 168, 178].

Наукові дослідження показали, що внутрішньовенне введення ізоніазиду в комплексній АМБТ хворих на ТБ, сприяло підвищенню ефективності лікування у вигляді скорочення строків зникнення симптомів інтоксикації, розсмоктування вогнищ та інфільтрації, загоєння порожнин розпаду і каверн, утворення мінімальних залишкових змін і скорочення строків припинення бактеріовиділення. Застосування ізоніазиду доведено сприяло підвищенню ефективності комплексної АМБТ на 14 % [8, 183].

Результати цілого ряду досліджень вважають перспективним напрямком застосування у стандартних схемах АМБТ ін'єкційні форми введення АМБП. За даними Кужко М.М. застосування рифампіцину внутрішньовенно дозволяє досягти його концентрації у 5 разів вище, ніж при пероральному прийомі, та скоротити терміни загоєння порожнин розпаду в середньому на 0,9 місяців [9].

Згідно літературних даних, недостатньо ефективним є пероральний прийом таблетованих АМБП у режимах хіміотерапії хворими на ТБ, оскільки ускладнення

виявляли у 20 % випадків. Рекомендовано парентеральне введення, при якому побічні дії спостерігалися у – 17,5 % випадків. Але при застосуванні комбінованих форм введення АМБП виникнення побічних дій зареєстровано у – 12,5 % випадків [13, 185].

Наявність патології органів травлення змінює перебіг захворювання, прогноз, ефективність лікування і змушує вносити суттєві корективи до хіміотерапії і інші методи комплексної терапії ТБ [64, 172].

Таким чином, все вище вказане, переконливо свідчить про те, що заплановане нами дослідження є досить перспективним науковим напрямком, який має не тільки теоретичну значимість, а й практичний інтерес, оскільки дозволяє встановити особливості перебігу ТБ легень із супутнім ураженням Г-П-Б системи, відкриває перспективи створення нових підходів для удосконалення протитуберкульозної та патогенетичної терапії таких хворих [5, 14].

1.3. Сучасні підходи до корекції порушень при коморбідності ТБ та патології органів травлення

В сучасних умовах прогресування хіміорезистентних форм ТБ в Україні важливо застосування комплексу АМБП заходів для взяття під контроль епідемії цієї недуги [3, 21, 23, 27, 44, 194, 200].

Повноцінне лікування хворих на ТБ поряд з АМБП повинно включати комплекс патогенетичних засобів, спрямованих на відновлення фізіологічної рівноваги організму і його біологічних механізмів [14, 34, 39, 69, 73].

Більшість патогенетичних факторів, які беруть участь в розвитку ТБ, обумовлюють виражений клінічний поліморфізм захворювання і складають значні труднощі як в діагностиці, так і в досягненні позитивного клінічного ефекту при проведенні лікування хворих [13, 31, 34, 92].

Основним і найефективнішим методом лікування хворих на ТБ є етіотропна, або антимікобактеріальна терапія, поєднання і комбінації яких дозволяє вилікувати хворих на різноманітні форми ТБ. Проте ефективність

антимікобактеріальної терапії можна істотно підвищити патогенетичними засобами [20, 41, 94, 177].

Важливою ланкою в механізмах патогенезу ТБ є енергетичне забезпечення організму. Відомо, що виражена тубінтоксикація супроводжується блокадою ферментів окисного фосфорилування, внаслідок чого порушується кумуляція енергії в клітинах у виді макроергів. Рядом дослідів встановлено, що рівень АТФ крові у хворих на ТБ знижений до $(8,43 \pm 0,29)$ мг/100 мл (у здорових її кількість складає $(25,8 \pm 0,21)$ мг/100 мл) [163, 188]. Це зумовлює порушення обмінних процесів і виснаження організму, що часто спостерігається при прогресуванні ТБ. Внаслідок цього організм включає компенсаторні механізми з використанням ендогенних енергетичних ресурсів і, особливо жирових запасів, зумовлюючи нагромадження в організмі недоокислених кетонових продуктів обміну речовин, що посилює інтоксикацію [121].

До провідних патогенетичних механізмів розвитку ТБ є багаточисленні морфофункціональні порушення в організмі внаслідок дисбалансу між функціональними можливостями антиоксидантної системи організму і впливом прооксидантних факторів, які зумовлюють формування оксидативного стресу [1, 28, 48, 95, 184]. Наслідками зриву антиоксидантного захисту є перекисна модифікація ліпідів і білків, дисфункція біомембран, інактивація ферментів, пригнічення поділу клітин, накопичення у клітинах інертних продуктів полімеризації, розмежування біохімічних реакцій. Найбільш чутливою до порушень регуляції кисень-залежних процесів є печінка, яка в умовах туберкульозного процесу зазнає впливу як специфічної інтоксикації, так і інтенсивної поліхіміотерапії АМБП – антиметаболітами [60, 82].

Початок ураження клітин печінки пов'язують з розвитком гіпоксії тканин і порушенням окислювального фосфорилування у мітохондріях. Зниження або зупинка синтезу АТФ у гепатоцитах веде до підсиленого утворення гіпоксантина з наступною активацією ксантиноксидази, яка призводить до підсилення продукції супероксидних радикалів і H_2O_2 , підвищених витрат тканинних антиоксидантів і стимуляції пероксидації мембранних структур, що було

показано в експерименті на моделі ішемії печінки щурів [5, 187]. Утворення вільних радикалів і реактивних форм кисню є одним із основних механізмів, які призводять до аутолізу і самоокислення гепатоцитів. Активація ПОЛ, пригнічуючий вплив ліпідної складової мікобактерій («корд фактору»), на мембранну структуру мітохондрій, розпад білкових молекул, гіпоксія спричинюють накопичення середньо-молекулярних пептидів, підвищення концентрації аміаку крові, що зумовлює закислення крові та формує стан метаболічної інтоксикації [18, 95, 192]. Як вважають більшість вітчизняних авторів важливою ланкою патогенезу ендотоксикозу є порушення функції детоксикації з наступним «зривом» основних інтегральних систем організму, які визначають тяжкість перебігу захворювання [9, 13, 186].

У хворих з явищами гіперергії, що супроводжується підвищенням гістаміну в крові та еозинофілією, а рентгенологічно в легенях відзначаються зміни інфільтративно-деструктивного характеру, показане застосування протизапальних і десенсибілізуючих засобів. Це відноситься до інфільтративних та інших клінічних форм ТБ з явищами ексудативно-некротичної реакції [10].

Найвираженіший протизапальний і десенсибілізуючий ефект мають кортикостероїдні гормони, а також гепарин та десенсибілізуючі антигістамінні препарати [93].

Кортикостероїдні препарати володіють широким діапазоном біологічної активності. Вони мають протизапальну, десенсибілізуючу дію й залежно від дози можуть виявляти імуносупресивний чи імуномодуючий ефекти [93].

Показанням до призначення кортикостероїдів є плеврит, туберкульозний менінгіт, полісерозит; гіпофункція кори наднирників, легенева кровотеча і кровохаркання, бронхоспазм.

Окрім того, кортикостероїди зумовлюють нагромадження в альвеолах поверхнево-активного фосфоліпиду – сурфактанту, який є антиателектатичним фактором. Володіючи антиоксидантною активністю та здатністю підвищувати стійкість до аутолізу і активувати бактерицидність альвеолярних макрофагів, сурфактант є важливим неспецифічним фактором забезпечення імунологічного

захисту легеневої тканини [109]. Кількість сурфактанту знижується при різних патологічних процесах і ТБ.

Найбільш часто застосовуваними препаратами для лікування та профілактики захворювань печінки у хворих на ТБ є гепатопротектори. Незважаючи на те, що в більшості країн світу не використовується термін «гепатопротектори», вони широко застосовуються в лікуванні хворих із патологією печінки. Перш за все це речовини, дія яких спрямована на нормалізацію метаболізму, підвищення стійкості до дії патогенних факторів, нормалізацію функціональної активності і стимуляцію репаративно-регенеративних процесів у печінці [5, 19, 20]. Єдиної класифікації гепатопротекторів немає, тому їх поділяють залежно від походження: гепатопротектори рослинного, тваринного походження, есенціальні фосфоліпіди, амінокислоти, вітаміни та вітаміноподібні речовини, антиоксиданти, комбіновані середники [20].

Найбільш численною є група препаратів рослинного походження, які становлять понад половину всіх наявних на фармацевтичному ринку гепатопротекторів. Серед рослинних гепатопротекторів найкраще вивчені препарати розторопші плямистої. Гепатопротекторний ефект препаратів цієї групи зумовлений антиоксидантними та антитоксичними властивостями силібініну. Основним механізмом дії фенольних сполук рослинних гепатопротекторів є здатність в організмі вступати в оборотні окисно-відновні реакції. Біофлавоноїди проявляють також капіляростабілізуючу дію, стимулюють процеси синтезу в надниркових залозах глюкокортикоїдів, стабілізують клітинні мембрани та підвищують їх стійкість та бар'єрну функцію. Фенольні сполуки рослин, що надходять в організм, активують процеси детоксикації в печінці, підвищують активність ряду ферментів, що беруть участь у біотрансформації ксенобіотиків [5, 111]. Гепатопротекторна дія препаратів розторопші плямистої полягає також у стимуляції РНК-полімерази гепатоцитів, що прискорює транскрипцію та синтез р-РНК, збільшення кількості рибосом, що сприяє

підвищенню синтезу структурних та функціональних білків, фосфоліпідів, зменшується проникність клітинних мембран.

Препарати фосфоліпідів зайняли значне місце в лікуванні багатьох захворювань людини, особливо в терапії хвороб печінки. Фосфоліпіди входять до складу клітинних мембран всіх органів і тканин. Розвиток будь-якого захворювання супроводжується пошкодженням клітини, в першу чергу її мембран [5, 119, 152]. Із цієї точки зору інтерес до препаратів фосфоліпідів значно розширюється й обмежується не тільки застосуванням при патології печінки, але й при порушеннях ліпідного обміну, хворобах багатьох органів і систем. Фосфоліпіди харчових продуктів, біологічно активних добавок та препаратів есенціальних фосфоліпідів у тонкій кишці піддаються дії фосфоліпаз панкреатичного соку – фосфоліпази А і В та розщеплюються на складові частини – жирні кислоти, фосфор, холін, серин тощо. Після ресинтезу в стінці тонкої кишки фосфоліпіди надходять у складі хіломікронів у лімфатичні судини, потім через грудну лімфатичну протоку в загальний кровотік. В організмі людини існують фосфоліпіди, які властиві людині, а в органах – фосфоліпіди, що мають тканинну специфічність даного органа. Ферменти, відповідальні за синтез фосфоліпідів, розташовуються в ендоплазматичному ретикулумі [5]. Ліпідні везикули від ендоплазматичного ретикулуму переміщуються до апарату Гольджі. Таким чином, у плазматичну мембрану вбудовуються фосфоліпіди, синтезовані всередині клітини. Одним із найбільш важливих компонентів фосфатидилхоліну є холін. При захворюваннях печінки потреби у холіні та фосфоліпідах збільшені, тому доцільним є вживання препаратів есенціальних фосфоліпідів.

Створення комплексних гепатопротекторів має свої переваги, оскільки до їх складу входить кілька компонентів, які потенціюють впливи один одного, що може давати більш суттєвий ефект порівняно із вживанням монопрепарату. До найбільш відомих комплексних гепатопротекторів відносять препарати Гепадиф, Гепамерц та ін. [5].

За даними цілого ряду досліджень, застосування поряд із АМБП патогенетичної терапії у хворих на ТБ легенів дозволяє зменшити частоту

побічної дії АМБП на 25 %, скоротити тривалість перебування хворих у стаціонарі на 1,5 міс, підвищити ефективність лікування за критерієм загоєння порожнин розпаду на 14 %, не впливаючи при цьому на частоту припинення бактерiovиділення, зменшити частоту хронізації вперше діагностованого ТБ на 7 % [5, 20, 159].

З огляду на зазначене вище, можна дійти висновку, що удосконалення комплексного лікування хворих на вперше діагностований чутливий туберкульоз легень із супутньою патологією Г-П-Б системи та поліморфізмом генів Г-S-T є актуальною проблемою, яка потребує подальшого вивчення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

В основу клінічного дослідження покладено комплексне обстеження та спостереження за пацієнтами, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у фтизіотерапевтичних відділеннях міського та обласного протитуберкульозних диспансерів м. Чернівців. Дослідження проведені упродовж 3-річного періоду. Дизайн дослідження відповідав відкритому порівняльному рандомізованому спостереженню. У цілому, об'єктом дослідження стали 100 пацієнтів з діагнозом туберкульозу легень (ТБ), з них 50 хворих з чутливим вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ), 20 хворих з діагнозом мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) та 30 хворих з полірезистентним туберкульозом (ПРТБ), діагноз встановлено згідно з наказом МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. [32].

Критерії включення у дослідження:

- хворі на ВДТБ зі збереженою чутливістю, ПРТБ та МРТБ;
- наявність МБТ у харкотинні (за мазком та засівом на твердих та рідких (ВАСТЕС) живильних середовищах);
- супутня патологія гепато-панкреато-біліарної системи;

Критерії виключення з дослідження:

- відсутність МБТ у харкотинні (за мазком та (або) засівом на живильні середовища);
- відсутність супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи.

Відповідно до класифікації ВООЗ за віковою градацією група обстежених осіб розподілилася наступним чином: молоді особи працездатного і репродуктивного віку (від 20 до 44 років) становили 53 %, особи зрілого віку (від 45 до 59) – 38 %, особи літнього віку (від 60 до 74) – 8 %, пацієнти старечого віку (від 75 до 89) – 1 % (рис. 2.1.1).

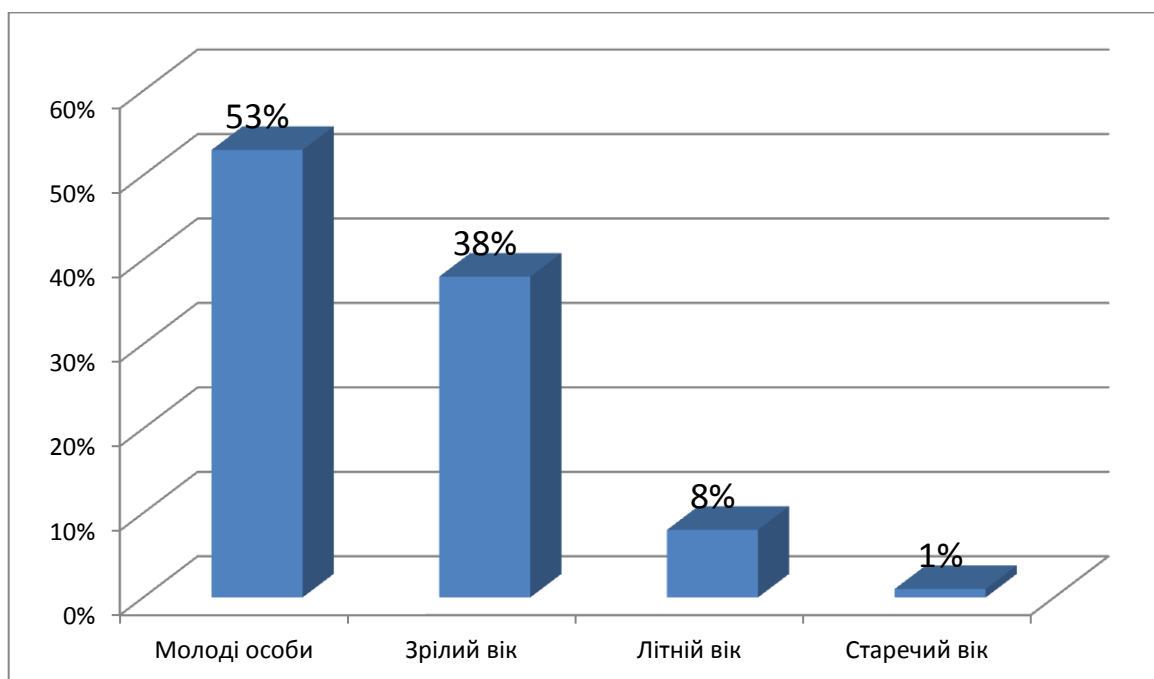


Рис. 2.1.1 Розподіл хворих за віковою категорією

Вік пацієнтів варіював від 18 до 75 років. Більшість обстежуваних пацієнтів складали особи чоловічої статі – 82 % (жіноча стать – 18 %).

Клінічна оцінка загального стану хворих показала, що 89 % обстежених скаржилися на постійний кашель із виділенням харкотиння, у 54 % спостерігалася задишка, біль у грудній клітці – в 13 % осіб, підвищена пітливість верхньої половини тулуба – у 87 %, кровохаркання у 8 % пацієнтів. У 100 % осіб зареєстровано підвищення температури тіла ($37,4-38,9^{\circ}\text{C}$), схуднення (у середньому на $9,7 \pm 0,13$ кг) та загальна слабкість. У більшості обстежуваних пацієнтів переважав задовільний загальний стан – 72 %, середньої важкості зареєстрований у 22 % хворих та в 6 % пацієнтів – дуже важкий.

За даними об'єктивних методів дослідження в обстежених нами пацієнтів частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТ) та частота дихання (ЧД) коливалися в межах норми і в подальшому варіювали залежно від поширеності патологічного процесу в легенях та індивідуальної переносимості хіміотерапії. При проведенні перкусії вислуховувався ясний легеневий звук з коробковим відтінком (що є ознакою компенсаторної емфіземи) у 17 % пацієнтів, та ясний легеневий звук з тимпанічним відтінком – у 82 %, що пов'язано з наявністю порожнин розпаду. Аускультативно у 83 % пацієнтів вислуховувалося

в основному, рівномірно ослаблене везикулярне дихання, у 17 % – з бронхіальним компонентом, вологі різнокаліберні хрипи над ураженими ділянками легень з деструкцією вислуховувалися у 72 % пацієнтів.

Інтоксикаційний синдром (ІС) за клінічними та параклінічними ознаками (легкий, помірний, виражений) спостерігався у всіх хворих. Легкі прояви ІС констатовані у 19 % пацієнтів, відповідно помірний ІС – у 21 % та виражений (маніфестний) – у 60 % (рис. 2.1.2).

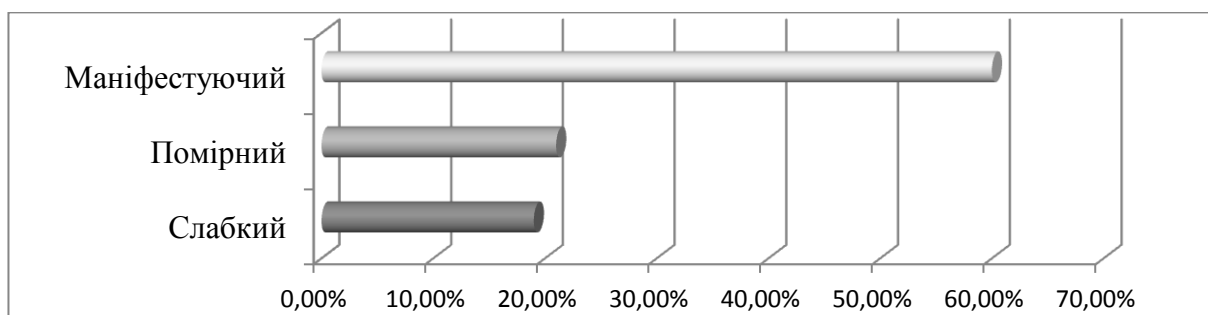


Рис. 2.1.2. Вираженість ІС синдрому у обстежених пацієнтів

Зміни в загальному аналізі крові, які характерні для запального процесу спостерігалися в усіх обстежуваних пацієнтів, лейкоцитоз (від 10,2 до 38,7 Г/л) діагностовано у 77 % пацієнтів. Зміни лейкоцитарної формули крові характеризувалися паличкоядерним зсувом нейтрофілів у 65 % випадків, еозинофілією – у 18 %, еозинопенією – у 14 %, лімфопенією – у 24 %, моноцитозом – у 2 %, моноцитопенією – у 14 % хворих. Прискорення ШОЕ (від 12 до 48 мм/год) відмічалось у 63 % пацієнтів.

У 100 % обстежуваних пацієнтів туберкульозний процес характеризувався наявністю порожнини розпаду, масивними дисемінаціями вогнищ, інфільтративними та пневмосклеротичними змінами в обох легенях; вираженими грудними скаргами та інтоксикаційним синдромом (кашель, задуха, фебрильна температура, збільшення кількості еритроцитів та нейтрофільних гранулоцитів і ШОЕ). У 15 % хворих туберкульозний процес не виходив за межі однієї чи двох долей з наявністю порожнин розпаду та помірно вираженим інтоксикаційним синдромом; незначно змінені показники периферичної крові або без вагомих змін.

При розподілі за клінічними формами ТБ найбільшу групу склали пацієнти з дисемінованим ТБ легень – 66 %, інфільтративна форма ТБ

діагностована у 34 % випадків.

Перший фрагмент дослідження присвячений ретроспективному аналізу поширеності патології гепато-панкреато-біліарної системи у хворих на туберкульоз легень залежно від профілю резистентності. Проведений ретроспективний аналіз 400 медичних карт стаціонарного хворого.

Другий фрагмент дослідження присвячений вивченню поліморфізму генів біотрансформації ксенобіотиків глутатіон-S-трансферази класів M1 (GSTM1) і T1 (GSTT1) у хворих на туберкульоз легень залежно від спектру чутливості МБТ, супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи та ефективності лікування. В основу дослідження покладено комплексне вивчення і спостереження за пацієнтами, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному та міському протитуберкульозних диспансерах, дослідження проведені упродовж 2-х річного періоду. У цілому, об'єктом дослідження стали 100 пацієнтів із діагнозом вперше діагностованого туберкульозу легень. Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб.

Третій фрагмент, присвячений встановленню морфологічних змін печінки у хворих на туберкульоз легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій туберкульозу. Проведено проспективне патоморфологічне дослідження 60 випадків смерті хворих, що померли від різних причин, у яких в заключному клінічному та патологоанатомічному діагнозах в якості основного захворювання фігурував туберкульоз легень. В залежності від клінічних форм та варіантів туберкульозу основна група була поділена на три підгрупи. Так, першу підгрупу основної групи склали 19 випадків, у яких клінічно був встановлений діагноз ВДТБ, до другої підгрупи увійшов 21 випадок ПРТБ та до третьої – 20 випадків МРТБ. Групу порівняння склали 20 трупів осіб без патології гепатобіліарної системи та морфологічних ознак туберкульозної інфекції.

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, які отримували таблетовані протитуберкульозні препарати першого ряду в інтенсивну фазу хіміотерапії. Другу групу склали 30 хворих на ВДТБ із ураженням Г-П-Б системи, які отримували ін'єкційні форми рифампіцину та ізоніазиду в інтенсивну фазу хіміотерапії та аргініну глютамат в якості патогенетичної терапії.

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

Моніторинг запропонованого лікування хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю проводився згідно з наказом МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.: після отримання 60 доз в інтенсивній фазі проводили мікроскопічне дослідження мокротиння. Рентгенологічне обстеження – напочатку, в кінці ІФ. Загальний аналіз крові та сечі – на початку лікування та щомісячно. Біохімічні показники крові – напочатку і щомісячно протягом прийому ін'єкційних препаратів.

2.2. Методи дослідження

В усіх обстежуваних хворих на момент поступлення в стаціонар та в динаміці лікування поряд з опитуванням, фізичним обстеженням, застосуванням загальноприйнятих клінічних, лабораторних, біохімічних, мікробіологічних, інструментальних досліджень, 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 мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Дослідження здійснювали на базі центральної науково-дослідної лабораторії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (зав. – д.мед.н., професор Роговий Ю.Є.).

Генотипування виконували для 96 хворих на ТБ і 50 практично здорових осіб. Виявлення делеційних поліморфізмів в генах GSTT1 та GSTM1 методом ПЛР

з електрофоретичною детекцією включає в себе 3 етапи: екстракція (виділення) ДНК із периферичної крові, ПЛР-ампліфікація ділянок генів, та електрофоретична детекція продуктів ампліфікації в агарному гелі [77]. З пробами виділеної ДНК проводиться реакція ампліфікації фрагментів генів GSTT1 та GSTM1, які містять делеційні поліморфізми, за допомогою специфічних праймерів і фермента Taq-полімерази. В якості внутрішнього контролю використовується ген альбуміну (після ампліфікації фрагмент присутній завжди). Встановлення розмірів ампліфікованих фрагментів здійснюється після закінчення ПЛР за допомогою електрофоретичної детекції продуктів ампліфікації в агарозному гелі. Гомозиготні форми із делецією обох копій генів GSTT1 та GSTM1 ідентифікували за відсутності відповідного фрагменту на електрофореграмі. Такі генотипи позначали як GSTT1-/GSTM1-. Відповідно, наявність таких фрагментів на електрофореграмах свідчила про гомо- (GSTT1+/GTM1+), або гетерозиготність по нормальній копії гену (генотипи GSTT1+/GSTM1-, GSTT1-/GSTM1+).

Ступінь ендотоксикозу оцінювали згідно з розрахунком індексів інтоксикації за формулами: лейкоцитарний індекс інтоксикації за Каль-Каліфом (ЛІІ), вираховували за формулою.

$$1) \text{ЛІІ} = (4\text{М} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С}) * (\text{Пл} + 1) / \text{Лф} + \text{М} + \text{Е} + \text{Б}$$

Норма ЛІІ = 0,3-1,5 ум.од.

Індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК) по М.І.Ябучанському вираховували за формулою:

$$2) \text{ІЗЛК} = \text{Е} + \text{Б} + \text{П} + \text{С} / \text{лімфоцити} + \text{моноцити}$$

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

Значення показника у здорових людей у середньому складає 1,5-2,2 ум.од., рівень його при інтоксикації підвищується.

Гематологічний показник інтоксикації (ГПІ) визначали за формулою

$$3) \text{ГПІ} = \text{ЛІІ} * \text{Кшое} * \text{Кл}$$

де $K_{\text{шое}}$ – поправковий коефіцієнт, який визначається за показаннями ШОЕ ($K_{\text{шое}}$ дорівнює 0,9 при ШОЕ до 5 мм/год, при підвищенні ШОЕ від 5мм/год до 30мм/год коефіцієнт зростає на 0,1 при збільшенні ШОЕ на кожні 5мм/год, а при ШОЕ більше від 30мм/год – на 0,2 на кожні 5мм/год); $K_{\text{л}}$ - поправковий коефіцієнт, що розраховується за кількістю лейкоцитів ($K_{\text{л}}$ при кількості лейкоцитів $5 \cdot 10^9/\text{л}$ дорівнює 1, при підвищенні лейкоцитів на одиницю вище від $8 \cdot 10^9/\text{л}$ $K_{\text{л}}$ збільшується на 0,1, а при кількості лейкоцитів більше від $20 \cdot 10^9/\text{л}$ – на 0,2 при підвищенні лейкоцитів на одиницю). Підвищення рівня ГПІ відбувається аналогічно до підвищення рівня ЛПІ.

Лімфоцитарний індекс ($I_{\text{лім}}$) визначали із співвідношення лімфоцитів і нейтрофілів

$$4) I_{\text{лім}} = \text{Л} / \text{Н}$$

де Л і Н – процентний вміст лімфоцитів і нейтрофілів у лейкоцитарній формулі. У здорових людей цей показник складає 0,5-0,65 ум.од., а при ендотоксикозі має тенденцію до зниження.

Проведено проспективне патоморфологічне дослідження 30 випадків смерті хворих, що померли від різних причин, у яких в заключному клінічному та патологоанатомічному діагнозах в якості основного захворювання фігурував туберкульоз легень. Вивчалась первинна медична облікова документація: медичні карти стаціонарного хворого (ф. № 003/о) та протоколи патологоанатомічних досліджень (ф. № 103/о).

Забір автопсійного матеріалу (груп порівняння та основної) проводився на базі ОКМУ «Патологоанатомічне бюро», м Чернівці за 2013-2014рр. з урахуванням «Закону України про поховання та похоронну справу із змінами внесеними згідно Закону №2246-IV від 16.02.2004, ВВР, 2005, №4, ст. 105».

Після огляду печінки з урахуванням її розмірів, форми, консистенції, кольору, характеру поверхні та стану капсули, перевіряли прохідність загального жовчного протоку. Для ретельного дослідження паренхіми печінки проводили фронтальні наскрізні розрізи органа великим секційним ножом. Для проведення гістологічного дослідження у кожному випадку забиралось 6 зразків тканини

печінки (по 3 з різних ділянок правої та лівої долі). Матеріал фіксували 48 годин у 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну, зневоднювали у висхідній батареї спиртів та проводили парафінову заливку при температурі 54⁰С. Забарвлювали за наступними методами: гематоксиліном-еозином (з оглядовою метою), пікрофуксином за vanGieson з дофарбовуванням клітинних ядер гематоксиліном Вейгерта (для з'ясування ступеня розвитку склеропластичних процесів), хромотропом-водним блакитним за методикою Н.З. Слінченко (для ідентифікації фібрину та волокнистого компонента стромы), гематоксиліном Гарріса (для контрастного забарвлення ядерного хроматину), гістохімічне визначення основних білків проводили за Мікель-Кальво та вільних аміногруп білків - за А. Yasuma та Т. Ichikawa.

Після огляду печінки з урахуванням її розмірів, форми, консистенції, кольору, характеру поверхні та стану капсули, перевіряли прохідність загального жовчного протоку. З метою виключення наявності патології печінкової артерії, ворітної вени та загального жовчного протоку проводили їх поперечне розсічення та дослідження. Для ретельного дослідження паренхіми печінки проводили фронтальні наскрізні розрізи органа великим секційним ножом, проходячи через праву та ліву долю печінки, починаючи від нижнього краю печінки, інтервалом від 0,5 до 1 см. Товщина зрізів зумовлена необхідністю виключити наявність гепатоцелюлярної карциноми малих розмірів. Для проведення гістологічного дослідження у кожному випадку забиравось 6 зразків тканини печінки (по 3 з різних ділянок правої та лівої долі). Забір матеріалу для дослідження проводився не пізніше ніж через 6-12 годин після настання біологічної смерті за умов зберігання тіл у холодильній камері.

Загальні та спеціальні гістохімічні методи дослідження. Матеріал фіксували 48 годин у 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну, зневоднювали у висхідній батареї спиртів та проводили парафінову заливку при температурі 54⁰С. На санному мікротомі МС-2 робили серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм.

Після депарафінізації зрізів застосовували наступні методи забарвлення:

гематоксиліном-еозином (з оглядовою метою), пікрофуксином за vanGieson з дофарбовуванням клітинних ядер гематоксиліном Вейгерта (для з'ясування ступеня розвитку склеропластичних процесів), хромотропом-водним блакитним за методикою Н.З. Слінченко (для ідентифікації фібрину та волокнистого компонента строми), гематоксиліном Гарріса (для контрастного забарвлення ядерного хроматину), гістохімічне визначення основних білків проводили за Мікель-Кальво та вільних аміногруп білків – за А. Yasuma та Т. Ichikawa. При постановці гістохімічних реакцій дотримувалися стандартизації протоколу методики для всіх зрізів. Виконували негативні та позитивні контролю.

При виконанні гістологічних досліджень використовували мікроскоп біологічний DeltaOpticalEvolution 300 TrinoPlanLED; збільшення x40, x100, x400, x600, x1000 (окуляр x10; об'єктиви x4, x10, x40, x60, x100). Цифрові копії оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів отримували за допомогою цифрового фотоапарата OlympusC740UZ при використанні різних об'єктивів мікроскопа залежно від мети аналізу.

Оцінка стану сполучної тканини у структурах печінки. Гістологічні зрізи товщиною 5 мкм зафарбують за методикою Н.З. Слінченко («хромотроп 2В»-«водний блакитний» після протравки фосфорно-вольфрамовою кислотою). Вказане забарвлення відповідає методиці Меллорі, але на відміну від останньої дозволяє адекватно зафарбувати тканини, фіксовані звичайним способом у формаліні. Після фарбування візуалізуються волокна сполучної тканини (по чистому блакитному забарвленню різної інтенсивності), фібрин (малиновий колір), еритроцити – яскраво червоні, різні клітини: їх ядра та цитоплазма забарвлюються у відтінки кольорів від блакитного до пурпурового. Оптичні зображення за допомогою цифрової фотокамери переводили у цифрові (формат цифрових даних – TargetImageFileFormat, без алгоритму стискання), а останні аналізували за допомогою комп'ютерної програми GIMP (ліцензія GPL, 2012, версія 2,82). В подальшому визначали площу займану сполучнотканинними волокнами – показник площі сполучної тканини, мкм^2 , та обраховували показники, які характеризували стан сполучної тканини у структурах печінки

(стадію фіброзу за E. Brunt із обчисленням індексу фіброзу та стромально-паренхіматозне співвідношення).

Оцінка функціонального стану гепатоцитів. Частину матеріалу (10 випадків з кожної групи, всього 40) фіксували у 5% водному розчині сульфосаліцилової кислоти впродовж 24 годин. Після фіксації проводили зневоднювання у висхідній батареї спиртів та парафінову заливку при температурі 56⁰С (для збереження параметрів ядра) [46]. На санному мікротомі робили серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм, які фарбували гематоксиліном Гарріса. Останній сприяє контрастному забарвленню ядерного хроматину. Цифрові копії оптичного зображення отримували з використанням об'єктива мікроскопа 60^x при водній імєрсії, з метою забезпечення деталізації ядерного хроматину. В ядрах одноп'ядерних гепатоцитів (диплоїдні ядра) вимірювали середню арифметичну оптичної густини забарвлення (у відносних одиницях оптичної щільності у діапазоні від 0 – відсутність забарвлення, абсолютна прозорість, до 1 – максимальне забарвлення, абсолютна непрозорість) та показник середньоквадратичного відхилення оптичної густини забарвлення (у відносних одиницях оптичної густини) із використанням комп'ютерної програми програми GNU Graphics Image Manipulation Program (GIMP 2.82, 2012). Обрахування коефіцієнта варіації оптичної густини забарвлення ядра (вираженого у відсотках) здійснювали шляхом ділення величини середньоквадратичного відхилення оптичної щільності забарвлення на середню арифметичну оптичної щільності забарвлення із множенням на 100. Окремо визначали коефіцієнта варіації оптичної густини забарвлення ядра у гепатоцитах першої, другої та третьої зон ацинуса (за Rappoport).

Вимірювання ступеня окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у гепатоцитах. Для оцінки інтенсивності вільнорадикальних процесів у гепатоцитах нами була використана методика, розроблена Давиденко І.С., 2003р., яка поєднує давно розроблений метод фарбування Мікель-Кальво з бромфеноловим синім для візуальної оцінки співвідношення "кислих" (з переважанням карбонільних груп) та "основних" (з переважанням аміногруп) білків та комп'ютерний спектральний

аналіз цифрової копії оптичного зображення. Методику застосовували наступним чином. Гістологічні зрізи фарбували бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Потім оптичні зображення за допомогою цифрової фотокамери переводили у цифрові (формат цифрових даних – TargetImageFileFormat, без алгоритму стискання), а останні аналізували за допомогою комп'ютерної програми GIMP (ліцензія GPL, 2012, версія 2,82) шляхом зондової комп'ютерної мікроспектрометрії у системі аналізу кольору "RGB" (від англ.- Red, Green, Blue). Згідно до вказаної системи аналізу кольору оцінювали інтенсивність червоного та синього кольору у забарвленні. Оскільки червоне забарвлення при методиці Мікель-Кальво відповідає карбонільним групам, а синє – аміногрупам білків, то шляхом виявлення співвідношення між інтенсивністю забарвлення в обидва кольори (ділянки спектра) можна оцінити ступінь ОМБ. Таким чином, про ступінь ОМБ у гістохімічних препаратах судили за величиною коефіцієнту R/B (червоний/синій), який визначали окремо у гепатоцитах першої, другої та третьої зон.

Для верифікації та кількісної оцінки вільних аміногруп білків була використана стехіометрична нінгідриново-шифововська реакція за А. Yasuma та Т. Ichikawa, яка дозволяє оцінити ступінь обмеженого протеолізу, внаслідок якого частково «відкриваються» приховані аміногрупи білків. Кількісною мірою обмеженого протеолізу служила величина оптичної густини у відносних одиницях оптичної густини (від 0 – відсутність забарвлення, абсолютна прозорість, до 1 – максимальне забарвлення, абсолютна непрозорість), яку вимірювали на цифрових монохромних копіях зображення шляхом комп'ютерної мікроденситометрії за допомогою комп'ютерної програми GIMP (ліцензія GPL, 2012, версія 2,82). Визначення оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків проводили окремо у гепатоцитах першої, другої та третьої зон ацинуса.

З метою об'єктивізації кількісних досліджень проводили комп'ютерну морфометрію об'єктів у гістологічних та гістохімічних препаратах. Для цього спочатку отримували цифрові копії оптичного зображення ділянок

мікроскопічних препаратів за допомогою цифрового фотоапарата Olympus C740UZ при використанні різних об'єктивів мікроскопа залежно від мети аналізу. Морфометричний аналіз цифрових копій зображення проводили в 10 полях зору з використанням ліцензійної копії комп'ютерної програми GNU Graphics Image Manipulation Program (GIMP 2.82, 2012).

При проведенні морфометричного дослідження ми визначали: індекс гістологічної активності за R.G. Knodell; кількість незмінених гепатоцитів; площу незмінених гепатоцитів, мкм^2 ; кількість гепатоцитів в стані дистрофії; кількість гепатоцитів в стані некрозу; питому площу гепатоцитів у стані некробіозу, %; питому площу гепатоцитів уражених стеатозом, %; площу сполучної тканини, мкм^2 ; індекс фіброзу за E. Brunt; кількість двохядрних гепатоцитів; обраховували стромально-паренхіматозне співвідношення (СПС) за формулою $\text{СПС} = a/b$ де a - площу сполучної тканини, мкм^2 , b - площу незмінених гепатоцитів, мкм^2 , та коефіцієнт нормалізації паренхіми (КНП) за формулою $\text{КНП} = a/(b+c)$, де a - кількість незмінених гепатоцитів, b - кількість гепатоцитів в стані дистрофії, c - кількість гепатоцитів в стані некрозу.

Таблиця 2.2.1

Перелік основних методів дослідження пацієнтів

№	Методи дослідження
1.	Клінічні: аналіз скарг, анамнезу, об'єктивного стану пацієнтів.
2.	Загальноклінічні: загальні аналізи крові, сечі.
3.	Біохімічні дослідження функціонального: функціональні проби печінки, цукор крові.
4.	Рентгенологічні: рентгенографія органів грудної клітки у прямій та боковій проекціях, флюорографія органів грудної клітки.
5.	Мікробіологічні: виявлення мікобактерій туберкульозу методом мікроскопії й посіву на живильні середовища та визначення чутливості до антимікобактеріальних препаратів.
6.	Генетичні: полімеразна ланцюгова реакція.
7.	Морфологічні: стану гепатоцитів, дослідження ступеня окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу.
8.	Інструментальні: ЕКГ, УЗД органів черевної порожнини, бронхоскопія.
9.	Ступінь ендотоксикозу (лейкоцитарний індекс інтоксикації за В.К. Островським, Ядерний індекс ендотоксикозу, Індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ).
10.	Статистичні.

2.3. Методи статистичного аналізу

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 χ^2 . Відмінності розглядали як достовірні при рівнях значимості $p < 0,05$. Про асоціацію генотипів зі схильністю до туберкульозу легень судили по величині відношення шансів (odds ratio, OR) за допомогою комп'ютерних пакетів Excel XP для Windows на персональному комп'ютері [37, 72]. Для представлення статистичних даних використовували описову статистику з визначенням середнього значення, медіани, мінімального та максимального значень, стандартного відхилення, 95 %-го та 99 %-го довірчих інтервалів. Імовірність можливої помилки кожного показника розраховували за статистичним параметричним критерієм Стюдента (при нормальному розподілі вибірки). Для характеристики ступеню взаємозв'язку між перемінними величинами застосовували коефіцієнти кореляції Пірсона та Спірмена (при нормальному розподілі вибірки та відмінного від нормального).

2.4. Забезпечення вимог біоетики

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

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

Робота виконана на кафедрі фтизіатрії та пульмонології (завідувач – д.мед.н., професор Тодоріко Л. Д.) ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (ректор – д.мед.н, професор Бойчук Т. М.). Дослідження проводили на базах: КМУ – Обласний клінічний протитуберкульозний диспансер (головний лікар – Гавриш І. І.) із застосуванням потужностей бактеріологічної лабораторії III рівня (завідувач лабораторії – Сокол Т. П.); Чернівецького міського протитуберкульозного диспансеру (головний лікар – Мороз А. М.); центральна науково-дослідна лабораторія ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (завідувач – Роговий Ю.Є.).

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПОШИРЕНOSTІ ПАТОЛОГІЇ ГЕПАТО-ПАНКРЕАТО-БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ПРОФІЛЮ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

ТБ продовжує залишатися серйозною проблемою для практичної охорони здоров'я у всьому світі. Україна належить до країн із досить високим рівнем захворюваності на ТБ – 59,5 на 100 тис. населення станом на 2014 рік. Показник вилікованості хворих на ТБ в Україні сягає 58 % за реально досяжного під час першого курсу 73 %. Однією з причин низької ефективності є погана переносимість етіотропних АМБП, у тому числі наявності у хворих на туберкульоз супутньої патології. Небажані побічні реакції в разі застосування препаратів 1-го ряду спостерігаються у 8-61 % випадків, за призначення інших груп ліків – до 92 %.

Нами проведено аналіз 400 історій хворих на туберкульоз легень, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному та міському протитуберкульозних диспансерах протягом 2012-2015 років.

Згідно класифікації ВООЗ за віковою градацією група обстежуваних осіб розподілилася наступним чином: молоді особи працездатного і репродуктивного віку (від 20 до 44 років) становили 63 %, особи зрілого віку (від 45 до 59) – 28 %, особи літнього віку (від 60 до 74) – 8,25 %, пацієнти старечого віку (від 75 до 89) – 0,75 % (рис.3.1).

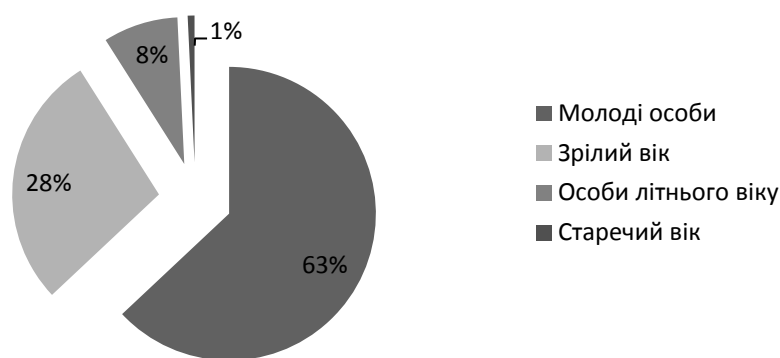


Рис 3.1. Розподіл хворих за віковою градацією.

Вік пацієнтів варіював від 20 до 78 років. Більшість обстежуваних пацієнтів складали особи чоловічої статі – 83 %.

Мета етапу нашого дослідження – ретроспективний аналіз поширеності патології Г-П-Б системи у хворих на ТБ легень залежно від профілю резистентності.

Важливу роль у патогенезі формування як ТБ, так і захворювань Г-П-Б, відіграють порушення імунного гомеостазу, особливо у хворих з виразними симптомами загострення захворювань та тривалим рецидивним перебігом [7,26]. У разі коморбідності, ТБ нашаровується на хронічний перебіг захворювань органів гепато-панкреато-біліарної системи, що створює певні труднощі у призначенні повноцінної АМБТ та знижує ефективність етіотропної терапії [18, 54, 88].

Основною умовою зниження резервуару та зменшення передачі туберкульозної інфекції та поліпшення епідемічної ситуації в Україні є необхідність досягнення високої ефективності лікування хворих на туберкульоз [19, 26]. Незважаючи на зменшення захворюваності та смертності від туберкульозу, побічні дії АМБП обмежують проведення повноцінної хіміотерапії. Особливо часто вони розвиваються у разі супутнього ураження Г-П-Б системи [9, 28, 71].

Ускладнення АМБТ є однією з найважливіших причин недостатньої ефективності поліхіміотерапії, тому лікарі часто змушені не тільки змінювати режим лікування, а й відмовлятися від найефективніших стосовно мікобактерії туберкульозу препаратів.

У всіх хворих за ретроспективним аналізом діагностований випадок вперше виявленого туберкульозу легень, було виділено чотири групи: 1-шу групу склали 250 хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю до АМБП, 2-гу групу склали 80 хворих на ПРТБ, 3-тю групу склали 60 хворих на МРТБ, в 4-ту групу увійшло 10 хворих на туберкульоз із РРТБ. Типи хворих на ВДТБ, МРТБ, ПРТБ та РРТБ були репрезентативні за віком та статтю.

Оцінювали загальноклінічні симптоми, дані ультразвукового дослідження

органів черевної порожнини, рентгендослідження органів грудної порожнини, загальний аналіз крові та біохімічний аналіз крові (рівень загального білка, загального білірубіну, АсАТ, АлАТ, сечовини, креатиніну, показники тимолової проби).

Беручи до уваги соціальну структуру обстежених хворих встановлено, що 59 % пацієнтів були непрацюючі працездатного віку, 19 % – пенсіонери, 6 % склали робітники, 4 % – студенти, по 3 % – особи які повернулись із місць позбавлення волі та без постійного місця проживання (рис. 3.2).

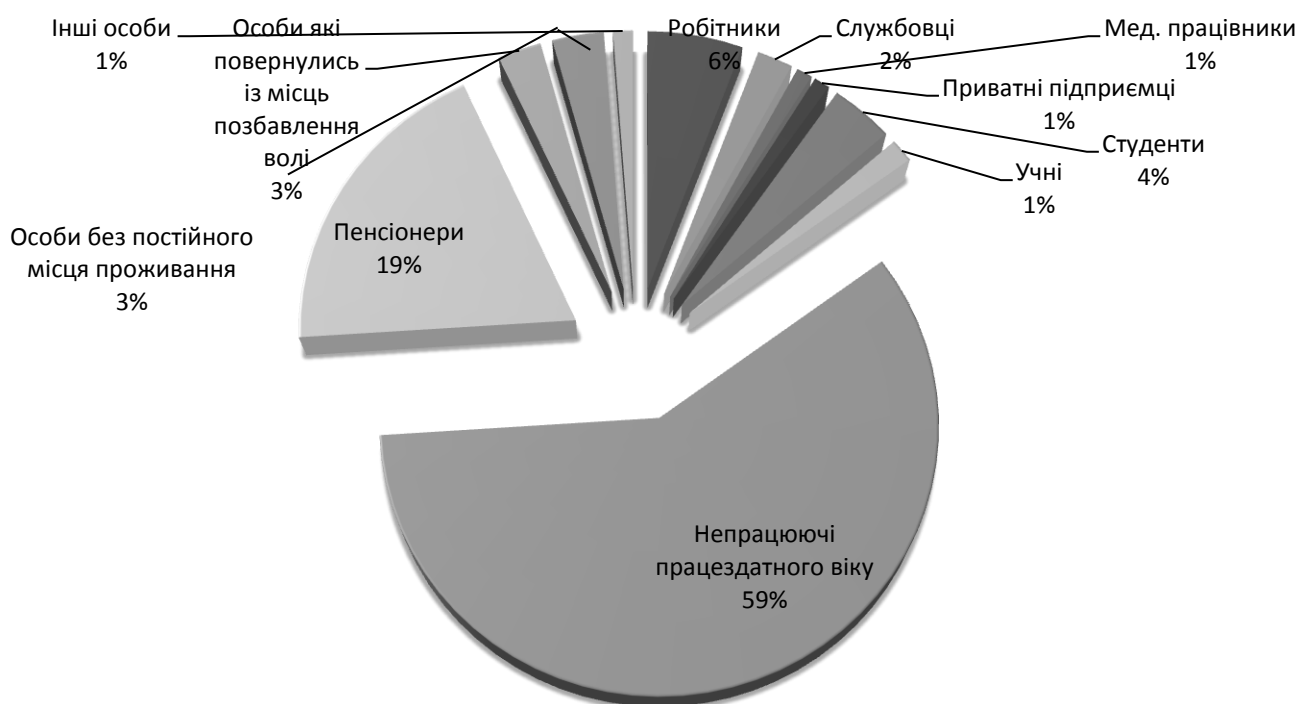


Рис. 3.2. Соціальна структура обстежених хворих на ТБ легень.

Оцінка отриманих результатів показала, що патологія з боку Г-П-Б системи діагностується у 58 % хворих на ТБ. За нозологіями розподіл наступний: хронічний некалькульозний холецистит – 44,8 % обстежених на ТБ, гепатит невідомої етіології 36,5 % осіб, хронічний панкреатит – у 18,7 % пацієнтів (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Розподіл хворих на туберкульоз легень за клінічними формами залежно від
варіанту супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи (M±m)**

Патологія Г-П-Б системи	Кількість хворих		Форма ТБ	Кількість хворих	
	Абс. (n=400)	% (100 %)		Абс. (n=400)	% (100 %)
Хронічний некалькульозний холецистит	104	44,8	Інфільтративний	42	42
			Дисемінований	58	58
Хронічний панкреатит	43	18,7	Інфільтративний	17	35,4
			Дисемінований	31	64,6
Хронічний гепатит різної етіології	84	36,5	Інфільтративний	38	45,2
			Дисемінований	46	54,8
Відсутність патології з боку Г-П-Б системи	168	42	Інфільтративний	77	45,8
			Дисемінований	81	48,2
			Вогнищевий	10	6,0

Значну небезпеку складає коморбідність ТБ з 2-ма захворюваннями Г-П-Б системи поєднання 2-х патологій, яке виявилось у 72 хворих (18 %), та 3-х варіантів патологій у 10 хворих (2,5 %), що виявилися за результатами ретроспективного аналізу (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Поєднання патологій гепато-панкреато-біліарної системи у хворих на
туберкульоз легень (M±m)**

Патологія Г-П-Б системи	Кількість хворих		Форма ТБ	Кількість хворих	
	Абс. (n=400)	% (100 %)		Абс. (n=400)	% (100 %)
Поєднання 2-х патологій	72	18	Інфільтративний	29	40,3
			Дисемінований	43	49,7
Поєднання 3-х патологій	10	2,5	Дисемінований	4	40
			Інфільтративний	6	60

Значна частота поєднаних захворювань пояснюється не лише патогенетичними чинниками і несприятливим впливом лікарських засобів на травний канал хворих на ТБ, а й поширенням серед таких хворих обтяжливих соціальних і поведінкових чинників. Ретроспективний аналіз показав, що 35,5 %

пацієнтів зловживали алкоголем.

При невчасній діагностиці супутньої патології і належному лікуванні туберкульозу у пацієнтів з коморбідністю може розвинутиись непереносимість до АМБП, спостерігається частий розвиток побічних реакцій, і як наслідок, формується неефективне лікування та рецидиви туберкульозу.

Аналіз характеру супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи у хворих на туберкульоз залежно від спектру чутливості до протитуберкульозних препаратів, показав, що значною проблемою яка сприяє формуванню коморбідності є тривалість і токсичність режимів лікування пацієнтів з МРТБ, ПРТБ та РРТБ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

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. (n=400)	% (100 %)	Абс. (n=400)	% (100%)	Абс. (n=400)	% (100 %)
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

Як видно з табл. 3.3, 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 залишкових явищ після лікування туберкульозу легень.

Таблиця 3.4

Статистичні показники по групах спостереження за показником загального білірубіну у периферичній крові на початку інтенсивної фази лікування

Номер групи	Показники білірубіну у периферичній крові до лікування									
	Середнє	Відхилення		Кількість		Середньо-квадратичне відхилення	Стандартна похибка	Мінімальне	Максимальне	Медіана
		-95,000%	+95,000%	Абс.	%					
1 група	15,93997	15,80392	16,07602	250	63	1,092183	0,069076	13,804000	17,80000	15,87545
2 група	15,89424	15,71335	16,07513	80	20	0,812845	0,090879	12,90000	18,30000	15,91683
3 група	16,08833	15,91069	16,26598	60	15	0,687686	0,088780	13,90000	18,10000	16,20000
4 група	16,52000	15,80163	17,23837	10	3	1,004213	0,317560	14,90000	18,40000	16,50000
По всіх групах	15,96758	15,87031	16,06485	400	100	0,989601	0,049480	12,90000	18,40000	16,00989

Як видно з таблиці 3.4 середнє значення показника до лікування майже однакове по всіх групах спостереження і відповідає показнику 15,97, причому зона довіри цього показника відповідає інтервалу від 15,87 до 16,06, похибка цього розрахунку не перевищує 0,05 із середньо-квадратичним відхиленням (розсіюванням навколо середнього) рівним 0,99. Результат спостереження за показником загального білірубіну в кінці ІФ лікування дає можливість припустити значно гірший вплив схем лікування резистентних форм туберкульоз у порівнянні з стандартною схемою лікування чутливого ТБ.

Таблиця 3.5

Статистичні показники по групах спостереження за показником загального білірубіну у периферичній крові в кінці інтенсивної фази лікування

Номер групи	Білірубін в кінці ІФ									
	Середнє	Відхилення		Кількість		Середньо-квадратичне відхилення	Стандартна похибка	Мінімальне	Максимальне	Медіана
		-95,000%	+95,000%	Абс.	%					
1 група	17,65060	17,58659	17,71462	250	63	0,513897	0,032502	15,80000	19,30000	17,60000
2 група	18,89621	18,71880	19,07363	80	20	0,797246	0,089135	16,90000	21,40000	18,96513
3 група	21,38500	21,00131	21,76869	60	15	1,485275	0,191748	16,70000	23,40000	21,90000
4 група	21,77000	20,87585	22,66415	10	3	1,249933	0,395264	19,20000	23,20000	21,95000
По всіх групах	18,56287	18,40282	18,72292	400	100	1,628272	0,081414	15,80000	23,40000	18,10000

Отримані результати проілюстровано за допомогою наступного графічного зображення.

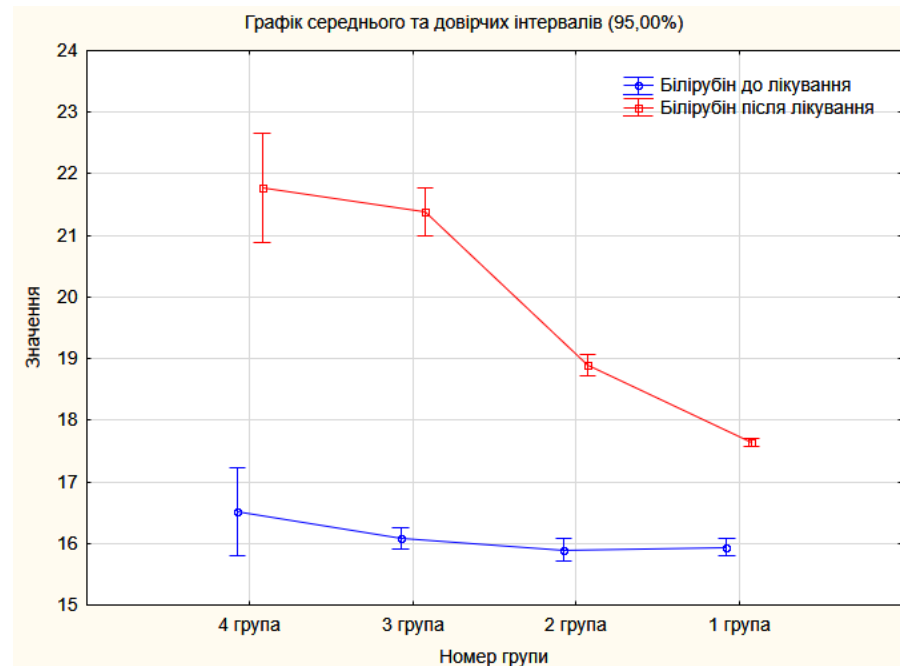


Рис. 3.3. Графік середнього та 95% довірчих інтервалів (по групах спостереження).

З графіку бачимо, що не тільки середні значення білірубіну після лікування розрізняються, а також їх 95%-довірчі інтервали майже не перетинаються (винятком є 3 та 4 група) (оскільки кількість препаратів для лікування МРТБ та РРТБ значно відрізняється від схем лікування ВДТБ та ПРТБ). Доведемо значимість різниці значення загального білірубіну після лікування за допомогою t-критерію незалежних вибірок.

Для перевірки нормальності розподілу в кожній з груп побудовано графіки очікуваних нормальних значень для кожної спостережної групи:

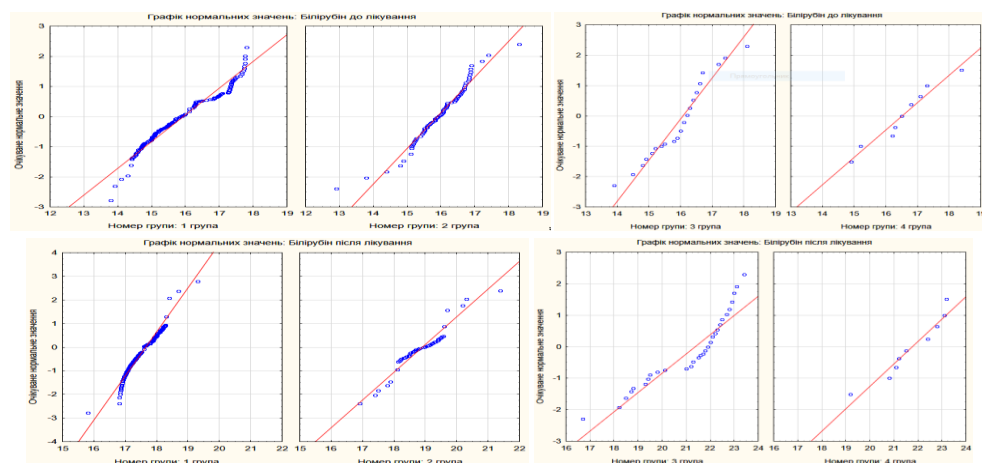


Рис. 3.4. Графіки очікуваних значень нормального розподілу

Як видно з наведених вище графіків усі значення доволі близькі до прямої

лінії, що доводить гіпотезу про нормальність розподілу спостережних значень. Для перевірки однорідності дисперсії скористаємось критерієм Левена:

Таблиця 3.6

Зведені результати розрахунків показника загального білірубіну до лікування та в кінці інтенсивної фази

T-tests	M_1	M_2	t		p	σ_1	σ_2	Статистика Левене	
								F	$1, df$
1 група, 2 група $t_{кр}=315,950$ $F(2,327)=157,49$ $p=0,0000$									
Білірубін до лікування	15,93997	15,89424	0,3450	28	0,730327	1,092183	0,812845	17,29092	328
Білірубін в кінці ІФ	17,65060	18,89621	-16,3081	28	0,000000	0,513897	0,797246	42,44660	328
1 група, 3 група $t_{кр}=1185,25$ $F(2,307)=590,70$ $p=0,0000$									
Білірубін до лікування	15,93997	16,08833	-1,0048	08	0,315785	1,092183	0,687686	31,7609	308
Білірубін в кінці ІФ	17,65060	21,38500	-32,5707	08	0,000000	0,513897	1,485275	115,2489	308
1 група, 4 група $t_{кр}=1120,27$ $F(2,257)=557,96$ $p=0,0000$									
Білірубін до лікування	15,93997	16,52000	-1,6513	58	0,099904	1,092183	1,004213	1,44341	258
Білірубін в кінці ІФ	17,65060	21,77000	-22,9653	58	0,000000	0,513897	1,249933	37,26214	258
2 група, 3 група $t_{кр}=204,439$ $F(2,137)=101,48$ $p=0,0000$									
Білірубін до лікування	15,89424	16,08833	-1,4917	38	0,138058	0,812845	0,687686	3,23509	138
Білірубін в кінці ІФ	18,89621	21,38500	-12,7468	38	0,000000	0,797246	1,485275	16,90708	138
2 група, 4 група $t_{кр}=111,382$ $F(2,87)=55,058$ $p=,00000$									
Білірубін до лікування	15,89424	16,52000	-2,2358	8	0,027894	0,812845	1,004213	0,177392	88
Білірубін в кінці ІФ	18,89621	21,77000	-10,0254	8	0,000000	0,797246	1,249933	5,012685	88
3 група, 4 група $t_{кр}=2,98438$ $F(2,67)=1,4702$ $p=,23719$									
Білірубін до лікування	16,08833	16,52000	-1,71379	8	0,091122	0,687686	1,004213	1,655686	68
Білірубін в кінці ІФ	21,38500	21,77000	-0,77399	8	0,441622	1,485275	1,249933	0,244180	68

Гіпотезу про однорідність ми відхилити не можемо $p_{Levene} > 0,05$, таким чином можна довіряти результатам t – статистиці, яка вказує на значущу різницю між лікуванням по групах, виключення складає 3 та 4 група $p = 0,441622$.

Таблиця 3.7

Результати розрахунків H_0 гіпотези до початку інтенсивної фази лікування

Загальний білірубін до лікування	$H_{кр}(3, N=400)=5,930039 \text{ } p=0,1151$			
	4 група R:264,40	3 група R:221,81	2 група R:195,17	1 група R:194,54
1 група	1,873809	1,640875	0,042607	
2 група	1,785313	1,349188		0,042607
3 група	1,078549		1,349188	1,640875
4 група		1,078549	1,785313	1,873809

Оскільки H менший за критичне значення $H_{кр}=5,930039$ для всіх груп, то з ймовірністю 0,8849 можна стверджувати, що перебіг хвороби в усіх хворих до початку лікування майже однаковий.

Таблиця 3.8

Результати розрахунків H_0 гіпотези в кінці інтенсивної фази лікування

Загальний білірубін в кінці ІФ	$H_{кр}(3, N=400)=2,0266 \text{ } p=0,000$			
	4 група R:365,00	3 група R:351,08	2 група R:271,24	1 група R:135,14
1 група	6,164976	12,99239	9,164530	
2 група	2,417756	4,04355		9,16453
3 група	0,352412		4,043555	12,99239
4 група		0,35241	2,417756	6,16498

Оскільки H більший за критичне значення $H_{кр}=2,0266$ для всіх груп крім 3 та 4, то з ймовірністю 0,99 можна стверджувати, що ураження печінки в усіх хворих після лікування суттєво відрізняється, що доводить гіпотезу про вплив схеми лікування на формування супутньої патології Г-П-Б системи.

Таблиця 3.9

Кореляційні критерії Спірмана, Гамма та Кендала-Тау

	Критерій		
	Спірмана	Гамма	Кендала-Тау
1 група	-0,847322	-0,799062	-0,789690
2 група	0,664052	0,637701	0,606951
3 група	0,475171	0,367385	0,352049
4 група	0,256098	0,116279	0,113636

Як бачимо з результатів розрахунку по 1 групі маємо вплив на рівні 80 %, по другій групі – приблизно 60 %, по третій на рівні 40 %, по четвертій групі вплив майже відсутній.

Однією з основних супутніх патологій у хворих на ТБ легень є хронічний некалькульозний холецистит, який зустрічається у 36,5 % хворих. Як видно на рис. 3.5, у хворих на резистентні форми туберкульозу вірогідно частіше зустрічається патологія жовчного міхура.

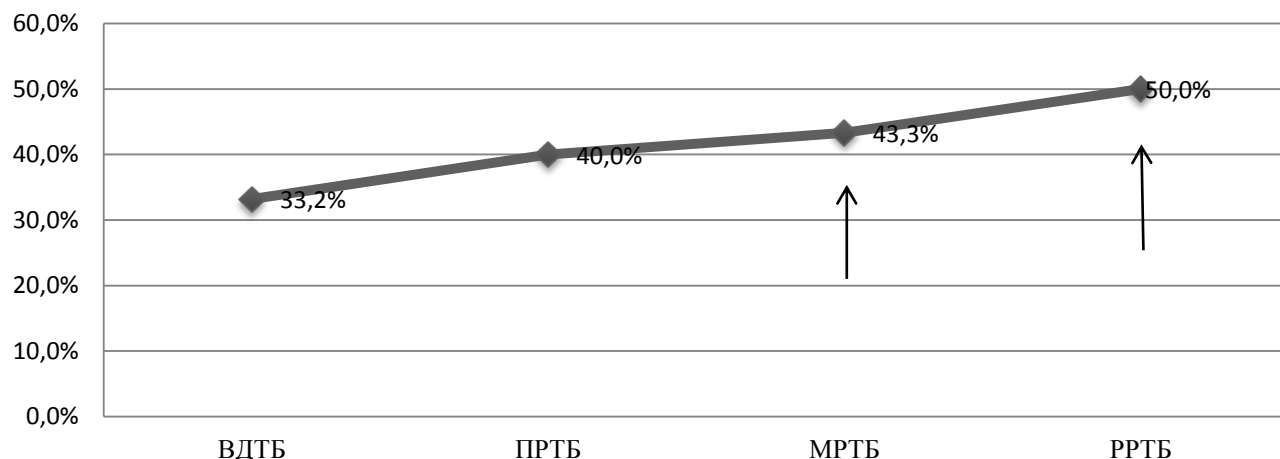


Рис. 3.5. Поширення хронічного некалькульозного холециститу у різних групах

Під час ультразвукового обстеження, у 36,5 % хворих виявились: потовщення стінки жовчного міхура більше 3 мм, дифузне або вогнищеве; ущільнення стінки жовчного міхура, рівномірне або вогнищеве; неомогенність порожнини жовчного міхура, дифузна або пристінкова (великозерниста, дрібнозерниста), деформація жовчного міхура, контурна або внутрішньопорожнинна.

Вірогідно встановлено, що у хворих III групи діагноз хронічного некалькульозного холециститу встановлювався у 1.3 рази ($p < 0,05$) частіше ніж у хворих I групи, що пояснюється режимом лікування таких пацієнтів.

Тривалий та безперервний прийом АМБП, крім лікувального ефекту, чинить негативний вплив на основний детоксикаційний орган – печінку.

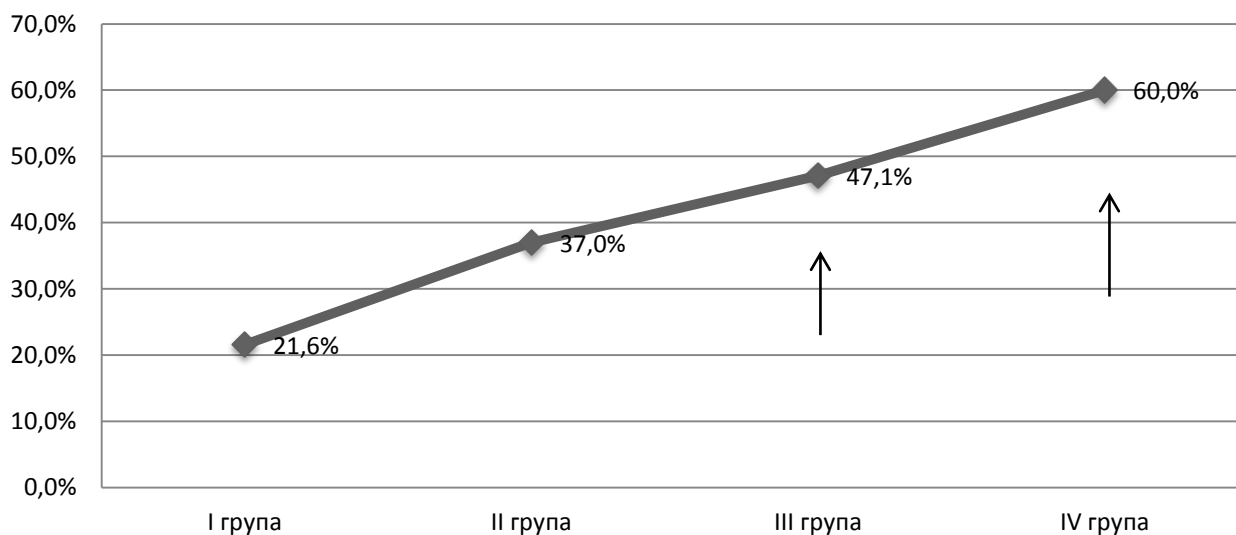


Рис. 3.6. Структура гепатитів невідомої етіології у обстежуваних групах

Вірогідно встановлено, що у хворих III групи дифузні зміни печінки у 1,4 рази зустрічаються частіше ніж у хворих на чутливий туберкульоз ($p < 0,05$) (рис. 3.6).

Зміни печінки у хворих на туберкульоз легень характеризувались збільшення правої та особливо лівої часток, нерівний край печінки, витончення, фрагментація або повне зникнення лінії діафрагми, посилення акустичної щільності паренхіми, значна її нерівномірність. Величина просвіту портальної вени на верхній межі норми, інколи можна спостерігати розширення однієї з її гілок. Вени печінки нормального калібру, просвіт нижньої порожнистої вени не змінюються. На окремих зрізах наявні одиночні внутрішньо-печінкові жовчні протоки з щільними стінками у вигляді “дуплету”.

Хронічний гепатит, так само, як хронічний панкреатит мають подвійний характер виникнення у хворих на ТБ легень. Основними патогенетичними механізмами можуть бути як туберкульозна інтоксикація та побічна дія АМБП, так і алкогольне ураження.

Кількість хворих на ТБ легень, у яких діагностують гепатити з взаємоускладнювальним перебігом, має тенденцію до зростання. Проблему щодо формування медикаментозних гепатитів створюють значна тривалість і токсичність режимів лікування хворих на туберкульоз.

Хронічний панкреатит є одним з найбільш поширених супутніх

захворювань у хворих на ТБ. Серед усіх обстежених, хронічний панкреатит зустрічається у 22,3 % випадків (рис. 3.7). У хворих на резистентні форми туберкульозу ураження підшлункової залози зустрічається в 1,8 разів частіше, ніж у хворих на чутливі форми туберкульозу.

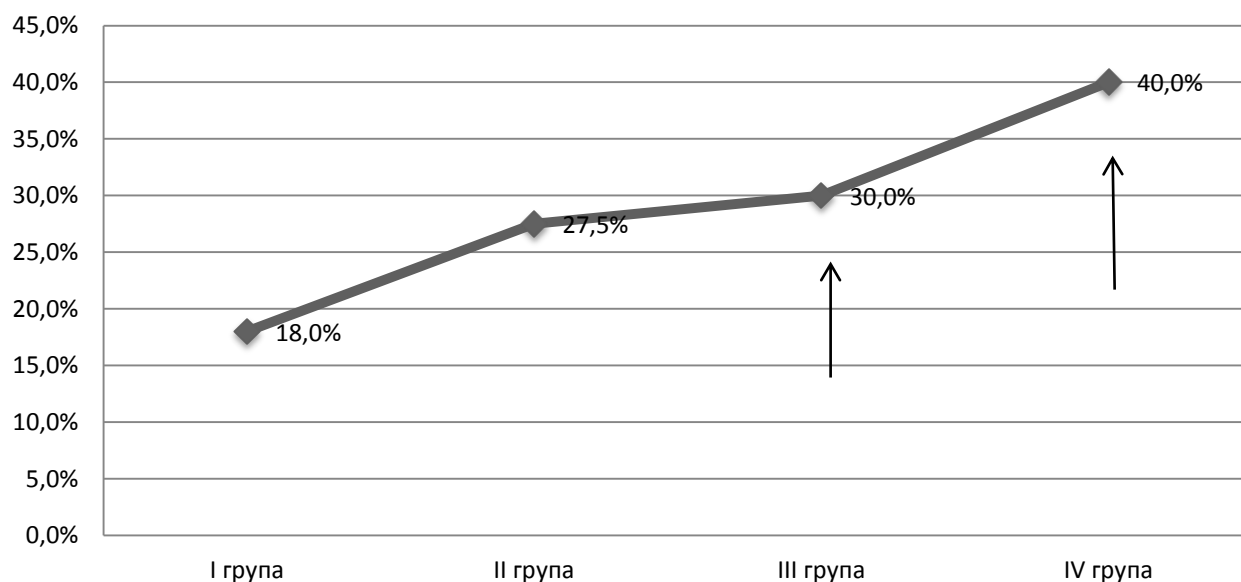


Рис. 3.7 Поширеність хронічного панкреатиту у обстежуваних групах

Під час обстеження у пацієнтів були виявлені наступні зміни з боку підшлункової залози при ультразвуковому дослідженні: зміни ехоструктури, гомогенна – ехоструктура однорідна, щільна або гетерогенна, представлена одиничними ехосигналами підвищеної інтенсивності, що розкидані по всій паренхімі чи на обмеженій ділянці, або представлена ехосигналами підвищеної та середньої інтенсивності, що нерівномірно розкидані по всій паренхімі. Зміни розмірів: збільшення – в стадії загострення; нормальні – в стадії ремісії. Також зустрічаються додаткові ознаки: кісти підшлункової залози 0,5 %, розширення протоки підшлункової залози 19,7 %.

Відсутність патології з боку Г-П-Б системи відзначалось майже у половини хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (47,2 %). Проте, у хворих на резистентні форми туберкульозу, а саме ПРТБ, МРТБ, РРТБ, патологія гепато-панкреато-біліарної системи була відсутньою лише кожного третього хворого (рис. 3.8).

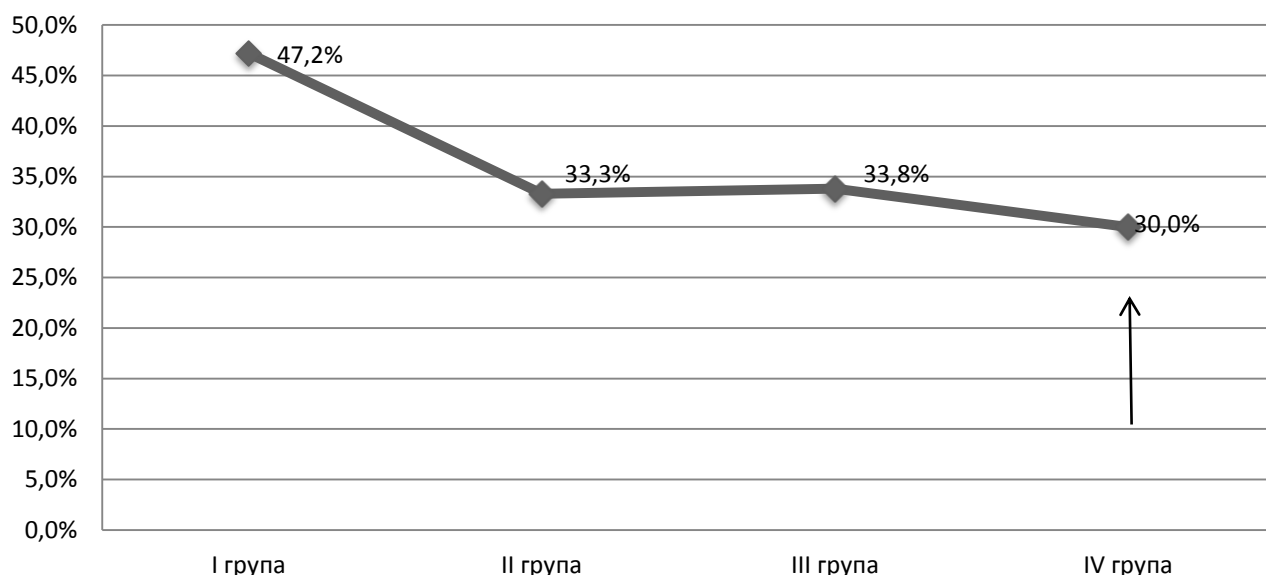


Рис. 3.8. Відсутність патологій з боку гепато-панкреато-біліарної системи у групах обстеження

Значну загрозу для лікування хворих на туберкульоз легень становить поєднання 2-х та 3-х патологій з боку Г-П-Б системи (рис. 3.9).

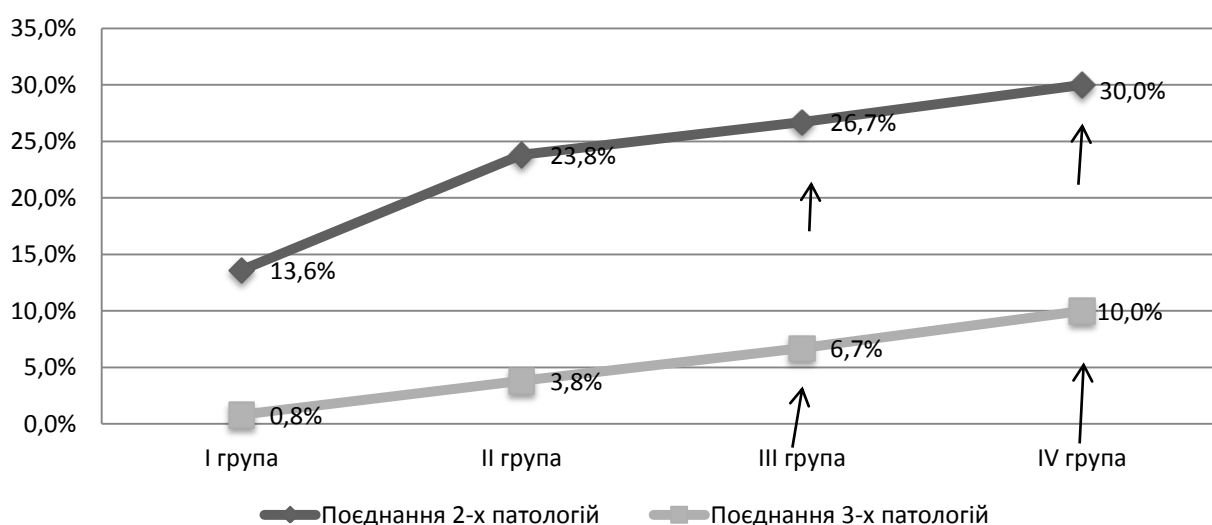


Рис. 3.9. Поєднання патологій гепато-панкреато-біліарної системи у хворих з різними профілями чутливості

Як видно з рис. 3.9, у хворих III та IV груп поєднання 2-х патологій спостерігається у третини хворих. Поєднання 3-х патологій відмічається у 2,5 % серед усіх обстежених пацієнтів. Така супутня патологія суттєво впливає на лікування основного процесу у хворих на ТБ, а також ускладнює діагностику побічних реакцій на АМБП.

Результати нашого дослідження продемонстрували, що патологія гепато-панкреато-біліарної системи є вагомою складовою у хворих на туберкульоз легень. Основними захворюваннями є: хронічний некалькульозний холецистит, хронічний панкреатит, дифузні зміни печінки, хронічний гепатит та поєднання 2-х та 3-х захворювань.

Хворим на активний туберкульозний процес у легенях через супутню патологію органів травлення часто неможливо повноцінно призначити програми протитуберкульозної терапії, і лікування завершується невдачею. Значну проблему складають хворі, вилікувані від туберкульозу, але з проблемами з боку Г-П-Б системи, які позначаються на організмі в цілому. Відбувається це через те, що часто трактують цей процес як побічну дію АМБП, що зумовлює пізнє розпізнавання захворювань гепато-панкреато-біліарної системи.

Наведений аналіз у даному розділі дозволив зробити наступний висновок – питанням коморбідності ТБ та патології Г-П-Б системи приділяється недостатньо уваги, особливо супутнім захворюванням печінки та підшлункової залози, які у низці випадків можуть спричиняти низьку ефективність лікування. Потрібно удосконалювати методи діагностики та підвищувати ефективність патогенетичного лікування у таких пацієнтів.

Відсутність належної уваги до супутньої патології з боку гепато-панкреато-біліарної системи може призводити до розвитку побічних реакцій на АМБТ, що в подальшому, може призвести до тимчасової відміни АМБП, та призводить до подальшого розвитку лікарської стійкості. Розвиток побічних реакцій також негативно впливає на прихильність пацієнтів до лікування.

Матеріал даного розділу відображений у наступних наукових публікаціях:

1. Тодоріко, Л. Д. Структура супутньої патології гепатобіліарної системи при вперше діагностованому туберкульозі легень залежно від спектру чутливості/ Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Актуальная инфектология. – 2015. – № 4(9). – С. 51–55.
2. Семьянив, И. А. Распространенность хронического панкреатита при впервые диагностированном туберкулезе легких в зависимости от варианта

- резистентности микобактерий туберкулеза / И. А. Семьянин // Актуальные проблемы туберкулеза: материалы V межрегиональной научно-практической конференции и учебно-методической конференции с международным участием. – Тверь. – 2016. – С. 162–166.
3. Тодоріко, Л. Д. Патологія гепато-панкреато-біліарної системи у хворих на туберкульоз легень із різним спектром чутливості до протитуберкульозних препаратів / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів, М. М. 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. 114–115.
 4. 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.
 5. Тодоріко, Л. Д. Ураження гепато-панкреато-біліарної системи у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Матеріали IV наукового симпозіуму «Імунопатологія при респіраторних захворюваннях органів дихання і травлення». – Тернопіль. – 2015. – С. 53.
 6. Тодоріко, Л. Д. Частота ураження гепато-біліарної системи у хворих на туберкульоз легень залежно від спектру чутливості мікобактерій туберкульозу / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів, І. В. Єременчук // Матеріали IV наукового симпозіуму «Імунопатологія при респіраторних захворюваннях органів дихання і травлення». – Тернопіль. – 2015. – С. 53.
 7. 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. – Випуск № 17. – С.322.

РОЗДІЛ 4

АЛЕЛЬНИЙ СТАН ГЕНІВ ФЕРМЕНТУ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ КЛАСІВ M1 (GSTM1) І T1 (GSTT1) У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД СПЕКТРУ ЧУТЛИВОСТІ МБТ, СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ ГЕПАТО- ПАНКРЕАТО-БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ

Одними із генів, експресія яких відіграє ключову роль у забезпеченні резистентності клітин до впливу вільних радикалів за рахунок пероксидного окиснення ліпідів та окисного модифікування білків, запобіганні поломок ДНК, біосинтезі простагландинів, транспортуванні та метаболізмі білірубину, гормонів, є гени, які кодують синтез глутатіон-S-трансферази (GST) [13, 49, 136]. GST – ферменти другої фази системи детоксикації, які захищають організм від ендогенного окисного стресу, а також екзогенних токсинів, каталізуючи кон'югацію сульфгідрильних груп відновленого глутатіону та знешкоджуючи різноманітні електрофільні сполуки, у тому числі, продукти окиснення ліпідів та ДНК. За даними низки досліджень [12, 89], GST відповідальні за активність окиснювального стресу у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та цукровий діабет типу 2, впливають на розвиток не алкогольної жирової хвороби печінки та алкогольного цирозу. Суперечливими є дані участі GST в ініціації канцерогенезу, пероксидазній активності щодо цитотоксичних метаболітів запальних реакцій у хворих на ревматоїдний артрит, ХОЗЛ [169, 201].

Аналіз доступних джерел літератури свідчить про неоднотайність результатів щодо частоти розвитку гепатиту у хворих на ТБ, індукованого тривалим прийомом протитуберкульозних препаратів (АМБП) в асоціації з генотипами генів сімейства GST [8, 66]. Так, в популяції мешканців Західної Індії, хворих на активний туберкульоз, нульові генотипи генів GSTM1 та GSTT1 у поєднанні та окремо (0/0) є чинниками ризику появи гепатотоксичності за прийому АМБП (ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу); натомість, у мешканців Бразилії поява гепатиту на тлі прийому ізоніазиду не

асоціювала із поліморфними локусами генів GST, однак, залежала від експресії гена N-ацетилтрансферази типу 2 (NAT2): повільні ацетилятори були єдиним чинником ризику появи гепатиту на тлі прийому АМБП (OR=3,59, 95% CI, 2,53-4,64, $p=0,02$); у жителів північної Індії теж не виявили асоціації GSTM1 "нульового" генотипу і частоти індукованої АМБП гепатотоксичності, як і в мешканців китайської популяції ($n=4304$) за поєднання GSTM1 та GSTT1 0/0 генотипів [78, 159]. Суперечливі результати досліджень засвідчують не тільки складну фармакогеноміку і фармакогенетику антимікробних препаратів, що використовують, у т.ч., у лікуванні туберкульозу, але і популяційну та етнічну залежність ефективності їх застосування з формуванням індукованого АМБП гепатиту.

Окрім того, на сьогоднішній день недостатньо даних щодо асоціації делеційного поліморфізму генів детоксикації та антиоксидантного захисту GSTM1 та GSTT1 із частотою поширеності вперше діагностованого чутливого, полірезистентного чи мультирезистентного туберкульозу легень. Потребують вивчення генетично-молекулярні предиктори появи супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи за різних варіантів резистентності МБТ у мешканців Буковини, прогнозу ефективності лікування за динамікою клінічних та рентгенологічних ознак, з метою оптимізації комплексного лікування хворих на ТБ із супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи.

Метою фрагменту дослідження було встановити поліморфізм генів ферменту біотрансформації ксенобіотиків глутатіон-S-трансферази класів M1 (GSTM1) і T1 (GSTT1) у хворих на туберкульоз легень залежно від спектру чутливості МБТ, супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи та ефективності лікування.

В основу клінічного дослідження покладено комплексне вивчення і спостереження за пацієнтами, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному та міському протитуберкульозних диспансерах, дослідження проведені упродовж 2-х річного періоду. У цілому, об'єктом дослідження стали 100 пацієнтів із діагнозом вперше діагностованого

туберкульозу легень. Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб. Геномну ДНК виділяли з цільної венозної крові. Поліморфні ділянки GSTM1 та GSTM1 виділяли за допомогою мультикомплексної полімеразної ланцюгової реакції, згідно з протоколом для одномоментного аналізу поліморфізму за М. Arana et al (1996). Делеції гена відповідає відсутність відповідної смужки на електрофореграмі. 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 χ^2 . Відмінності розглядали як достовірні при рівнях значимості $p < 0,05$. Про асоціацію генотипів зі схильністю до туберкульозу легень судили по величині відношення шансів (odds ratio, OR).

4.1 Аналіз поліморфізму гена GSTM1 у хворих на туберкульоз залежно від варіанту резистентності МБТ, супутньої патології гепато-панкреато-білярної системи та ефективності протитуберкульозної терапії

Незважаючи на те, що активність ферменту глутатіон-S-трансферази класу М кодується п'ятьма генами GST класу М (M1-M5), домінантною причиною генетично зумовленої дизрегуляції антиоксидантної активності, є делеційний (нульовий) поліморфізм гена GSTM1 [25, 165]. З огляду на вище зазначене, нами проведено аналіз частоти алелей і генотипів гену GSTM1 у хворих на ТБ легень з урахуванням варіанту резистентності МБТ, супутньої патології гепато-панкреато-білярної системи та ефективності протитуберкульозної терапії.

Результатами нашого дослідження встановлено відсутність 0-генотипу у 214 (73,29 %) випадків ($n=107$) з 292 виділених алелей, тоді як "мутантну" делецію (0-алель) спостерігали у 2,74 рази рідше – у 78 (26,71 %) випадків ($n=39$) ($\chi^2=63,34$, $p < 0,001$) (табл. 4.1.1).

Таблиця 4.1.1

**Розподіл делеційного поліморфізму гену глутатіон S-трансферази класу
M1 (GSTM1)**

Групи дослідження	Дослідна група, (n=96)	Контрольна група, (n=50)	χ^2 p	Загалом, (n=146) (%)
Відсутність 0-генотипу, n (%)	75 (78,13)	32 (64,0)	$\chi^2=3,35$ p=0,067	107 (73,29)
0-генотип, n (%)	21 (21,87)	18 (36,0)	$\chi^2=3,67$ p=0,052	39 (26,71)
χ^2 p	$\chi^2=60,75$ p<0,001	$\chi^2=7,84$ p=0,005	-	$\chi^2=63,34$ p<0,001

Аналіз наведених у табл. 4.1.1 результатів, засвідчив, що відносна частота зустрічання 0-генотипу та його відсутності серед хворих на ТБ і здорових вірогідно не відрізнялась (p>0,05). Слід зазначити, що в обох групах функціональний алель гену GSTM1 виявляли достовірно частіше: у 3,57 рази у дослідній групі ($\chi^2=60,75$ p<0,001) і у 1,78 рази – у групі контролю ($\chi^2=7,84$ p=0,005). Отриманий розподіл по групах спостереження, у цілому, віддзеркалював загальний у обстеженій популяції, де теж достовірно переважали особи із диким 1 алелем (у 2,74 рази, p=0,005) над такими із не функціональним 0-генотипом (p<0,001).

Расовий і популяційний аналіз нульового поліморфізму гену GSTM1 засвідчив, що частота гомозиготного нульового генотипу вище означеного гену серед обстежених нами хворих на ТБ була меншою, ніж у населення європеїдної ($P_D=0,42-0,60$ проти $P_D=0,22$, p<0,05) та азійської рас ($P_D=0,42-0,54$, p<0,05), вагомо не відрізняючись від відповідного показника екваторіальної раси ($P_D=0,16-0,36$, p<0,05). Частота нульового генотипу у групі контролю обстежених пацієнтів не відрізнялась вірогідно від показника для європеїдів (p>0,05). Окрім того, частота GSTM1 0/0-генотипу у обстеженій нами дослідній ($P_D=0,22$) і контрольній групах ($P_D=0,36$) відповідала усередненому показнику в українській (південно-східній і центральній Україні) та окремих східноєвропейських популяціях ($P_D=0,15-30$).

Алельний розподіл за поліморфним варіантом гену GSTM1 серед хворих на ТБ та практично здорових відповідає загалом очікуваній популяційній рівновазі

Hardy-Weinberg (табл. 4.1.2). У кількісному відношенні домінує алель із відсутністю 0-генотипу ($P_1=54,0\%$), при цьому відносна частота алелей вірогідно не відрізняється. Установили статистично значимий дефіцит гетерозиготності у групі контролю ($F=0,28$, $p=0,033$), що загалом не розповсюджується на всю вибірку ($F=0,24$, $p>0,05$) і засвідчує нормальний популяційний розподіл.

Таблиця 4.1.2

Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена глутатіон S-трансферази класу M1 (GSTM1)

Групи	Генотипи, алелі, n (%)		P_D	P_1	H_0	H_E	F	χ^2	P
	DD	1 _{алель}							
Дослідна група, n=96	21 (21,87)	75 (78,13)	0,41	0,59	0,38	0,48	0,20	2,33	>0,05
Контрольна група, n=50	18 (36,0)	32 (64,0)	0,54	0,46	0,36	0,50	0,28	4,56	0,033
Всього, n=146	39 (26,71)	107 (73,29)	0,46	0,54	0,38	0,50	0,24	3,27	0,05

Примітки:

1. p_1 – відносна частота I алеля;
2. P_D – відносна частота делеційного алеля D;
3. H_0 – фактична гетерозиготність;
4. H_E – очікувана гетерозиготність;
5. F – коефіцієнт інбридингу;
6. χ^2_p – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.

Частота 00-генотипу гена GSTM1 у хворих на ТБ легень залежно від його виду наведена в таблиці 4.1.3. Установили вірогідно частішу наявність функціонального алеля, ніж його відсутність, у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) – у 4,75 рази; та у таких із полірезистентним туберкульозом (ПРТБ) – у 4 рази; ($p<0,001$, в обох випадках), відповідно, без вагомості різниці за частотою у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (МРТБ) ($p=0,056$). Необхідно зауважити, що серед носіїв дикого функціонального алеля дослідної групи переважали пацієнти із ВДТБ над такими із МРТБ і ПРТБ, відповідно, у 2,92 ($\chi^2=18,57$, $p<0,001$) і 1,58 ($\chi^2=5,39$, $p=0,02$) рази. При цьому осіб із ПРТБ та відсутністю мутації гена GSTM1 зустрічали відносно частіше, ніж таких осіб із МРТБ: 32,0 % проти 17,33 % ($\chi^2=4,34$, $p=0,037$) відповідно.

Вірогідних відмінностей у частоті зустрічання певних видів туберкульозу легень (ВДТБ, МРТБ, ПРТБ) серед гомозиготних носіїв делеційного генотипу гена *GSTM1* не встановили.

Таблиця 4.1.3

Частота нульового генотипу гена *GSTM1* у хворих на туберкульоз легень залежно від спектру резистентності

Групи дослідження		Відсутність 0-генотипу, n=75 (%)	0-генотип, n=21 (%)	ВШ [95% ДІ]	χ^2 p
Вперше діагностований чутливий туберкульоз легень, n=46 (%)		38 (82,61)	8 (17,39)	22,56 [7,67-66,3]	$\chi^2=39,13$ p<0,001
Полірезистентний туберкульоз легень, n=30 (%)		24 (80,0)	6 (20,0)	16,0 [4,51-56,7]	$\chi^2=21,60$ p<0,001
Мультирезистентний туберкульоз легень, n=20 (%)		13 (75,0)	7 (35,0)	3,45 [0,94-12,6]	$\chi^2=3,60$ p=0,056
χ^2 p	ВДТБ-МРТБ	$\chi^2=18,57$ p<0,001	$\chi^2<1,0$ p>0,05	–	–
	ВДТБ-ПРТБ	$\chi^2=5,39$ p=0,02	$\chi^2<1,0$ p>0,05		
	МРТБ-ПРТБ	$\chi^2=4,34$ p=0,037	$\chi^2<1,0$ p>0,05		
Контроль, n=50 (%)		32 (64,0)	18 (36,0)	3,16 [1,40-7,15]	$\chi^2=7,84$ p=0,005

Примітки:

1. ВШ – відношення шансів;
2. ДІ – довірчий інтервал;
3. p – вірогідність різниці показників.

Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена *GSTM1* з урахуванням діагностованого варіанту резистентності МБТ (табл. 4.1.4) засвідчив нормальний алельний розподіл, що відповідало шкалі популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* (p>0,05). У кількісному відношенні домінуючим алелем дослідної групи незалежно від типу туберкульозного процесу, є функціональний 1-варіант (75,0-82,61% проти 17,39-35,0%).

Таблиця 4.1.4

**Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена глутатіон-S-
трансферази класу M1 (GSTM1) залежно від варіанту резистентності МБТ**

Групи	Генотипи, алелі, n (%)		P_D	P_1	H_0	H_E	F	χ^2	P
	DD	1 _{алель}							
ВДТБ, n=46 (%)	8 (17,39)	38 (82,61)	0,39	0,61	0,43	0,48	0,09	1,32	>0,05
ПРТБ, n=30 (%)	6 (20,0)	24 (80,0)	0,37	0,63	0,33	0,46	0,28	2,23	>0,05
МРТБ, n=20 (%)	7 (35,0)	13 (75,0)	0,53	0,48	0,35	0,50	0,30	2,36	>0,05
Всього дослід, n=96	21 (21,87)	75 (78,13)	0,41	0,59	0,38	0,48	0,20	2,33	>0,05

Примітки:

1. p_1 – відносна частота I алеля;
2. p_D – відносна частота делеційного алеля D;
3. H_0 – фактична гетерозиготність;
4. H_E – очікувана гетерозиготність;
5. F – коефіцієнт інбридингу.
6. χ^2_p – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.

Частота зустрічання супутньої патології у хворих на ТБ легень з урахуванням наявності / відсутності 0-генотипу гена GSTM1 наведена в таблиці 4.1.5. Серед пацієнтів із наявним функціональним алелем вірогідно частіше діагностували хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), аніж хронічний гепатит (ХГ) і панкреатит (ХП) (у 2,06 рази; ($\chi^2=8,76$, $p=0,003$) та поєднання ко-, чи мультиморбідних станів (2-х, чи 3-х і більше патологій) - у 3,3 рази ($\chi^2=17,25$, $p<0,001$), відповідно. Натомість серед власників мутантного делеційного генотипу достовірно превалювали мультиморбідні тяжкі хворі (у 1,8-3 рази; ($\chi^2=4,20$, $p=0,04$)). При цьому, незалежно від виду наявної супутньої патології ХНХ, ХГ, чи ХП домінував функціональний алель (у 3,2-8,25 рази; ($\chi^2=11,52-45,46$; $p<0,001$)). У пацієнтів за мультиморбідності частоту 1-, чи 0-генотипів реєстрували на паритетній основі: 52,63 % проти 47,37 % (ВШ=1,23, 95 % ДІ=0,35-4,41, $p>0,05$) (табл. 4.1.5).

Таблиця 4.1.5

**Частота нульового генотипу гена GSTM1 у хворих на туберкульоз легень
залежно від супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи**

Супутня патологія		Відсутність 0-генотипу, n=75 (%)	0-генотип, n=21 (%)	ВШ [95% ДІ]	χ^2 p
Хронічний гепатит, n=21 (%)		16 (76,19)	5 (23,81)	10,24 [2,47-42,4]	$\chi^2=11,52$ p<0,001
Хронічний панкреатит, n=19 (%)		16 (84,21)	3 (15,79)	28,4 [4,97-62,7]	$\chi^2=17,79$ p<0,001
Хронічний некалькульозний холецистит, n=37 (%)		33 (89,19)	4 (10,81)	68,06 [15,7-195,3]	$\chi^2=45,46$ p<0,001
Поєднання 2-х, чи 3-х супутніх патологій, n=19 (%)		10 (52,63)	9 (47,37)	1,23 [0,35-4,41]	$\chi^2<1,0$ p>0,05
χ^2 p	ХГ-ХП	–	$\chi^2<1,0$ p>0,05	–	–
	ХНХ-ХГ	$\chi^2=8,76$ p=0,003	$\chi^2<1,0$ p>0,05		
	ХНХ-ХП	$\chi^2=8,76$ p=0,003	$\chi^2<1,0$ p>0,05		
	ПП-ХГ	$\chi^2=1,67$ p>0,05	$\chi^2=1,71$ p>0,05		
	ПП-ХП	$\chi^2=1,67$ p>0,05	$\chi^2=4,20$ p=0,04		
	ПП-ХНХ	$\chi^2=17,25$ p<0,001	$\chi^2=2,79$ p>0,05		
Контроль, n=50 (%)		32 (64,0)	18 (36,0)	3,16 [1,40-7,15]	$\chi^2=7,84$ p=0,005

Примітки:

1. ВШ – відношення шансів;
2. ДІ – довірчий інтервал;
3. p – вірогідність різниць показників;
4. ХГ – хронічний гепатит;
5. ХП – хронічний панкреатит;
6. ХНХ – хронічний некалькульозний холецистит;
7. ПП – поєднання супутніх патологій.

Алельний розподіл за поліморфним варіантом гена GSTM1 з урахуванням супутньої патології у хворих на ТБ легень (табл. 4.1.6) засвідчив дефіцит гетерозиготності за коефіцієнтом інбридингу у мультиморбідних пацієнтів ($F=0,45$, $p=0,001$), що перекривалось нормальним алельним розподілом у решти хворих, незалежно від виду супутньої патології зі збереженням, у цілому, популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* у вибірці.

Таблиця 4. 1.6

**Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена глутатіон-S-
трансферази класу M1 (GSTM1) залежно від супутньої патології гепато-
панкреато-біліарної системи**

Групи	Генотипи, алелі, n (%)		P _D	P ₁	H _O	H _E	F	χ^2	P
	DD	1 _{алель}							
ХГ, n=21 (%)	5 (23,81)	16 (76,19)	0,43	0,57	0,38	0,49	0,22	2,01	>0,05
ХП, n=19 (%)	3 (15,79)	16 (84,21)	0,37	0,63	0,42	0,47	0,10	<1,0	>0,05
ХНХ, n=37 (%)	4 (10,81)	33 (89,19)	0,32	0,68	0,43	0,44	0,01	<1,0	>0,05
ПП, n=19 (%)	9 (47,37)	10 (52,63)	0,61	0,39	0,26	0,48	0,45	11,38	0,001
Всього дослід, n=96	21 (21,87)	75 (78,13)	0,41	0,59	0,38	0,48	0,20	2,33	>0,05

Примітки:

1. ХГ – хронічний гепатит; ХП – хронічний панкреатит; ХНХ – хронічний некалькульозний холецистит; ПП – поєднання супутніх патологій;
2. P₁ – відносна частота I алеля; P_D – відносна частота делеційного алеля D;
3. H_O – фактична гетерозиготність;
4. H_E – очікувана гетерозиготність;
5. F – коефіцієнт інбридингу;
6. χ^2_p – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.

Асоціація нульового генотипу гена GSTM1 у хворих на ТБ легень з динамікою рентгенологічних змін на кінець інтенсивної фази хіміотерапії наведена в таблиці 4.1.7. Відсутність суттєвої рентгенологічної динаміки на тлі протитуберкульозної терапії у хворих на ТБ легень асоціює з більшою частотою делеційного генотипу в обстежених (у 2 рази; ($\chi^2=4,0$; $p=0,045$)). Натомість, серед пацієнтів із хорошим ефектом лікування, що проявлялося позитивною динамікою рентгенологічної картини за рахунок часткового розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях, чи/або загоєння порожнини розпаду, навпаки, превалювали особи із функціональним алелем гена GSTM1, відповідно, у 8 і 8,67 рази ($p<0,001$). Установлено, що серед хворих із повним розсмоктуванням вогнищево-інфільтративних змін у легенях на фоні стандартної хіміотерапії були виключно особи із відсутністю несприятливої гомозиготної делеції. Отже, відсутність 0-генотипу у картованій ділянці гена GSTM1 асоціює із хорошою позитивною рентгенологічною динамікою під впливом лікування (часткова, чи

повна елімінація вогнищево-інфільтративних змін та загоєння порожнини розпаду) – у 1,67-5,33 рази ($p \leq 0,003-0,001$), а наявність 0-генотипу характеризується частішим зустрічанням осіб, котрі не відповідали достатньо на лікування АМБП (за даними рентгенологічного дослідження), відповідно, у 3 і 4 рази, ($p < 0,001$), чи навіть давали картину негативної Ro-динаміки ($n=3$): 66,67 % проти 33,33 % у власників функціонального алеля.

Таблиця 4. 1.7

Асоціація нульового генотипу гена GSTM1 у хворих на туберкульоз легень із рентгенологічними змінами під впливом лікування

Динаміка рентгенологічних змін під впливом лікування	Відсутність 0-генотипу, $n=75$ (%)	0-генотип, $n=21$ (%)	ВШ [95% ДІ]	χ^2 p
Без динаміки, $n=18$ (%)	6 (33,33)	12 (66,67)	4,0 [1,0-15,99]	$\chi^2=4,0$ $p=0,045$
Негативна динаміка, $n=3$ (%)	1 (33,33)	2 (66,67)	-	-
Часткове розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, $n=36$ (%)	32 (88,89) $\chi^2=17,76$ $p_{БД}<0,001$	4 (11,11) $\chi^2=15,20$ $p_{БД}<0,001$	64,0 [14,7-178,3]	$\chi^2=43,56$ $p<0,001$
Повне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, $n=10$ (%)	10 (100,0) $p_{БД}=0,003$	0	-	-
Загоєння порожнин розпаду, $n=29$ (%)	26 (89,66) $\chi^2=16,21$ $p_{БД}<0,001$	3 (10,34) $\chi^2=13,73$ $p_{БД}<0,001$	75,11 [13,6-207,1]	$\chi^2=36,48$ $p<0,001$
Контроль, $n=50$ (%)	32 (64,0)	18 (36,0)	3,16 [1,40-7,15]	$\chi^2=7,84$ $p=0,005$

Примітки:

1. ВШ – відношення шансів;
2. ДІ – довірчий інтервал;
3. p – вірогідність різниць показників;
4. БД – без динаміки.

Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена GSTM1 з урахуванням ефективності лікування хворих на туберкульоз легень за даними Ro-динаміки (див. табл. 4.1.8) засвідчив вірогідний дефіцит гетерозиготності в осіб без вагомих Ro-змін ($F=0,55$, $p=0,008$), із її надлишком у пацієнтів із Ro-картиною повного розсмоктування вогнищево-інфільтративних вогнищ ($F=-0,33$, $p=0,012$), що загалом нівелювалось нормальним алельним розподілом у решти хворих і зберігало алельну рівновагу *Hardy-Weinberg* в обстеженій популяції.

Таблиця 4. 1.8

**Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена глутатіон S-
трансферази класу M1 (GSTM1) залежно від рентгенологічних змін під
впливом лікування**

Групи	Генотипи, алелі, n (%)		P_D	P_1	H_0	H_E	F	χ^2	P
	DD	1 _{алель}							
Без д-ки, n=18 (%)	12 (66,67)	6 (33,33)	0,75	0,25	0,17	0,37	0,55	6,95	0,008
Негат. д-ка, n=3 (%)	2 (66,67)	1 (33,33)	0,83	0,17	0,33	0,27	-0,20	<1,0	>0,05
Частк. розсмокт. вогн.- інфільт. змін, n=36 (%)	4 (11,11)	32 (88,89)	0,33	0,67	0,44	0,44	0	-	-
Повне розсмокт. вогн.- інфільт. змін, n=10 (%)	0	10 (100,0)	0,25	0,75	0,50	0,38	-0,33	6,54	0,012
Заг. порож. розпаду, n=29 (%)	3 (10,34)	26 (89,66)	0,31	0,69	0,41	0,43	0,03	<1,0	>0,05
Всього дослід, n=96	21 (21,87)	75 (78,13)	0,41	0,59	0,38	0,48	0,20	2,33	>0,05
Контроль, n=50	18 (36,0)	32 (64,0)	0,54	0,46	0,36	0,50	0,28	4,56	0,033

Примітки:

1. P_1 – відносна частота I алеля;
2. P_D – відносна частота делеційного алеля D.
3. H_0 – фактична гетерозиготність;
4. F – коефіцієнт інбридингу.
5. χ^2_p – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.

Ефективність лікування хворих на ТБ легень за основним епідеміологічним показником, припиненням бактеріовиділення, з урахуванням алельного стану гена GSTM1 наведено в таблиці 4.1.9. Відсутність делеції у ділянці хромосоми 1p13.3 аналізованого гена протяжністю 10 000 п.н. асоціює із частішим припиненням бактеріовиділення: на 60 дозі у 25 разів ($p < 0,001$), а у домінуючої кількості пацієнтів ($n=46$) – на 90 дозі для ВДТБ та ПРТБ, та 120 дозі для МРТБ у 4,75 рази ($p < 0,001$). Частота припинення бактеріовиділення на 120 дозі при лікуванні ВДТБ і ПРТБ, або 240 дозі для МРТБ не залежала від наявної / відсутньої делеції в картованій ділянці хромосоми гена GSTM1: 9 (60,0 %) проти 6 (40,0 %) ($\chi^2=1,20$, $p > 0,05$). Однак, неефективне лікування хворих на туберкульоз легень асоціювало з більшою частотою 0-генотипу: 6 (66,67 %) проти 3 (33,33 %) ($p=0,003$) (табл. 4.1.9).

Таблиця 4.1.9

**Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень залежно від
нульового генотипу гена GSTM1**

Припинення бактеріовиділення під впливом лікування	Відсутність 0-генотипу, n=75 (%)	0-генотип, n=21 (%)	ВШ [95% ДІ]	χ^2 p
Припинення бактеріовиділення на 60 дозі (+++), n=26 (%)	25 (96,15)	1 (3,85)	-	$\chi^2=44,31$ p<0,001
Припинення бактеріовиділення на 90 (для ВДТБ, ПРТБ) / 120 (МРТБ) дозі (++)n=46 (%)	38 (82,61)	8 (17,39)	22,6 [7,68-66,3]	$\chi^2=39,13$ p<0,001
Припинення бактеріовиділення на 120 (для ВДТБ, ПРТБ) / 240 (МРТБ) дозі (+), n=15 (%)	9 (60,0)	6 (40,0)	2,25 [0,52-9,70]	$\chi^2=1,20$ p>0,05
Неефективне лікування (-), n=9 (%)	3 (33,33)	6 (66,67)	0,10 [0,02-0,46]	p=0,003

Примітка:

1. ВШ – відношення шансів;
2. ДІ – довірчий інтервал;
3. p – вірогідність різниць показників.

Делеційний поліморфізм гена GSTM1, як чинник ризику появи певного варіанту резистентності туберкульозу легень в обстеженій популяції та супутньої патології Г-П-Б системи у даних пацієнтів оцінювали за допомогою методів епідеміологічної статистики із аналізом показників підвищення / зменшення абсолютного (ARI/ARR) та відносного (RRI / RRR) ризиків, показників відносного ризику (RelR), відношення шансів (OR) та ризиків (RR) із визначенням довірчих інтервалів (95 % CI) (табл. 4.1.10).

Таблиця 4.1.10

Відсутність / наявність делеційного генотипу гена глутатіон S-трансферази класу M1 (GSTM1), як чинник ризику появи туберкульозу легень в обстеженій популяції та супутньої патології Г-П-Б системи у хворих на ТБ легень

№ п/п	Потенційний фактор ризику	Відсутність 0-генотипу							0-генотип						
		ARI/ARR	RRI / RRR	RelR	RR	OR	95%CI RR/95% CI OR	χ^2 P	ARI/ARR	RRI / RRR	RelR	RR	OR	95%CI RR/95% CI OR	χ^2 P
1	ВДТБ	-0,19	-0,29	1,29	1,29	2,67	1,0-1,65/ 1,03-6,95	$\chi^2=4,72$ p=0,033	0,19	0,52	0,48	0,48	0,37	0,23-1,0/ 0,14-0,97	$\chi^2=4,20$ p=0,04
2	МРТБ	-0,01	-0,02	1,02	1,02	1,04	0,69-1,49/ 0,35-3,09	$\chi^2<1,0$ p>0,05	0,01	0,03	0,97	0,97	0,96	0,48-1,96/ 0,32-2,83	$\chi^2<1,0$ p>0,05
3	ПРТБ	-0,16	-0,25	1,25	1,25	2,25	0,95-1,64/ 0,78-6,53	$\chi^2=2,89$ p>0,05	0,16	0,44	0,55	0,56	0,44	0,25-1,24/ 0,15-1,29	$\chi^2=2,29$ p>0,05
4	Хронічний гепатит	-0,12	-0,19	1,19	1,19	1,80	0,87-1,63/ 0,56-5,73	$\chi^2=1,02$ p>0,05	0,12	0,34	0,66	0,66	0,55	0,28-1,55/ 0,17-1,77	$\chi^2=1,0$ p>0,05
5	Хронічний панкреатит	-0,20	-0,32	1,32	1,32	3,0	0,99-1,75/ 0,77-11,7	$\chi^2=1,79$ p>0,05	0,20	0,56	0,44	4,44	0,33	0,15-1,32/ 0,08-1,30	$\chi^2=2,66$ p>0,05
6	Хронічний холецистит	-0,25	-0,39	1,39	1,39	4,64	1,10-1,76/ 1,41-15,2	$\chi^2=5,87$ p=0,015	0,25	0,70	0,30	0,30	0,22	0,11-0,81/ 0,07-0,71	$\chi^2=7,14$ p=0,007
7	Поєднання 2-х, чи 3-х супутніх патологій	0,11	0,18	0,82	0,82	0,63	0,51-1,32/ 0,21-1,82	$\chi^2<1,0$ p>0,05	-0,11	-0,32	1,32	1,32	1,60	0,72-2,40/ 0,55-4,66	$\chi^2<1,0$ p>0,05

Примітки:

1. ARI (absoluteriskincrease) / ARR (absoluteriskreduction) – підвищення / зменшення абсолютного ризику;
2. RRI (relativeriskincrease) / RRR (relativeriskreduction) – підвищення / зменшення відносного ризику;
3. RelR (relativerisk) – відносний ризик;
4. RR (RiskRatio) – відношення ризиків;
5. OR (OddsRatio) – відношення шансів;
6. 95%CI RR,OR (confidenceinterval) – довірчі інтервали відношення ризиків (RR), шансів (OR);
7. ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз легень; МРТБ – мультирезистентний туберкульоз легень; ПРТБ – полірезистентний туберкульоз легень.

Відсутність делеційного генотипу у поліморфній ділянці гена GSTM1 асоціює зі збільшенням ризику розвитку ВДТБ та супутнього ХНХ у 1,29 і 1,39 рази [OR=2,67, 95%CI=1,03-6,95, p=0,033 і OR=4,64, 95%CI=1,41-15,2, p=0,015]. Наявність 0-генотипу у хворих на ТБ легень асоціює з найнижчою ймовірністю розвитку ВДТБ і супутнього ХНХ [OR=0,37, 95%CI=0,14-0,97, p=0,04 і OR=0,22, 95%CI=0,07-0,71, p=0,007 відповідно].

Присутність гомозиготної делеції функціональної зони гена GSTM1 збільшує ризик низької ефективності лікування хворих на ТБ легень (за відсутності Ро-динаміки, чи негативної Ро-динаміки) у 1,85 рази [OR=3,55, p=0,035] та найнижчих шансів на часткове [OR=0,22, p=0,018] і повне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін легень, чи загоєння порожнини розпаду після проведеної терапії [OR=0,15, p=0,004] (табл. 3.11). За відсутності мутації гена GSTM1 навпаки – вірогідно зростає ймовірність позитивної Ро-динаміки із розсмоктуванням (повним / частковим) вогнищево-інфільтративних змін, чи загоєнням порожнини розпаду в 1,39 і 1,44 рази [OR=4,50, p=0,009 і OR=6,75, p=0,002, відповідно] за низьких шансів на негативну Ро-динаміку на лікування [OR=0,28, p=0,018]. Окрім того, є високі шанси добитись припинення бактеріовиділення вже на 60 дозі за відсутньої мутації – 14,06 [95%CI=1,76-65,6, p=0,005], тоді як наявність 0-генотипу гена GSTM1 у хворих на ТБ легень робить шанси на припинення бактеріовиділення на 60, 90 (для ВДТБ, ПРТБ), чи 120 (для МРТБ) дозах найнижчими в обстеженій популяції [OR=0,07, p=0,002 і OR=0,37, p=0,04].

Узагальнюючи поданий у даному підрозділі матеріал слід зазначити, що:

- серед хворих на туберкульоз легень мешканців Буковини делеційна мутація гена GSTM1 виявляється у кожного п'ятого (21,87 % випадків), без вірогідної різниці відносної частоти за варіантом резистентності МБТ (ВДТБ, ПРТБ чи МРТБ): 17,39 %, 35,0 % і 20,0 % відповідно, p>0,05), асоціює 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 Ро-динаміки у 66,67% пацієнтів) та

невисокою ефективністю лікування на 60 й дозі лікування (у 66,67 % носіїв 0-генотипу).

- за характером алельного розподілу гена GSTM1 переважає сприятливий функціональний 1 алель (73,29 %) за нормального інбридингу серед хворих ($F=0,20$, $p>0,05$) та дефіциті гетерозиготності у здорових ($F=0,28$ $p=0,033$), що загалом формує нормальний популяційний розподіл.

- наявність делеції функціональної зони поліморфної ділянки гена GSTM1 збільшує ризик низької ефективності лікування хворих на туберкульоз легень (за відсутності Ro-динаміки, чи негативної Ro-динаміки) у 1,85 рази [$OR=3,55$, $p=0,035$] та найнижчих шансів на часткове [$OR=0,22$, $p=0,018$] і повне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін в легенях, чи загоєння порожнини розпаду після проведеної терапії [$OR=0,15$, $p=0,004$], супроводжувався низькою ймовірністю припинення бактеріовиділення на 60, 90 (для ВДТБ, ПРТБ), чи 120 (для МРТБ) дозах [$OR=0,07$, $p=0,002$ і $OR=0,37$, $p=0,04$]; 0-генотип гена GSTM1 є протективним щодо появи ВДТБ і супутнього ХНХ [$OR=0,37$, $p=0,04$ і $OR=0,22$, $p=0,007$]. Відсутність мутації гена GSTM1 навпаки є чинником ризику ВДТБ [$OR=2,67$, $p=0,033$] і появи супутнього ХНХ у хворих на туберкульоз [$OR=4,64$, $p=0,015$], однак при цьому підвищує шанси на позитивну Ro-динаміку під впливом лікування із розсмоктуванням (повним / частковим) вогнищево-інфільтративних змін, чи загоєнням порожнини розпаду (у 1,39 і 1,44 рази [$OR=4,50$, $p=0,009$ і $OR=6,75$, $p=0,002$, відповідно]), підвищує ймовірність припинення бактеріовиділення вже на 60 дозі у 1,5 рази [$OR=14,06$, $p=0,005$].

4.2 Нульовий поліморфізм гена GSTT1 у хворих на туберкульоз легень

На даний час відомо вісім класів розчинних цитоплазматичних ізоформ ферменту GST: α -, ζ -, θ -, κ -, μ -, π -, σ -, і ω -, які належать до цитозольної, мітохондріальної і мікросомальної фракцій [13, 29, 61, 128]. З активністю II фази детоксикації асоціює ген θ (тета)-1 GST (GSTT1), котрий експресується на хромосомі 22q11.23 і кодує амінокислотну послідовність відповідного ферменту

тета, бере участь в "очищенні" організму від ксенобіотиків. Клас тета (T) GSTs включає ферменти GSTT1 і GSTT2, з яких функціонально важливим є GSTT1. Ген GSTT1 (22q11.2) займає близько 8000 п.н. і складається з 5 екзонів і 4 інтронів [29, 83].

У випадку делеції функціональної зони гена GSTT1, за даними ряду досліджень, фермент тета-1 глутатіон-S-трансфераза не утворюється, із-за чого здатність організму звільнитись від "шкідливих" сполук значно зменшується, що підвищує ризик розвитку хронічних захворювань печінки, недостатньої активності дезінтоксикаційних систем (низької активності кон'югації сульфгідрильних груп), різних форм раку, неплідності у чоловіків, ішемічної хвороби серця, невиношування вагітності, спричинює дисфункцію внутрішньоклітинної системи протиоксидантного захисту у пацієнтів із гострою та хронічною печінковою недостатністю за вірусного гепатиту В, тощо[13, 138].

Оскільки генетично детерміновані зміни продукції ферменту GSTT1 можуть викликати дисрегуляцію детоксикаційних процесів, нами проведено визначення частот 1 алеля і DD-генотипу гена GSTT1 (таблиця 4.2.1) та можливих гаплотипів генів GSTM1 і GSTT1 у хворих на туберкульоз легень.

Відсутність делеції у картованій ділянці гена GSTT1 (rs17856199) спостерігали у 127 (86,99 %) випадків зі 292 виділених алелей (n=146). Гомозиготний варіант делеції 0/0 загалом виявляли у 6,68 разів рідше, ніж функціональний алель – у 19 осіб (13,01 %) ($p < 0,001$). Аналогічну частотну тенденцію розподілу спостерігали як у дослідній, так і у контрольній групах (табл. 5.2.1), де вірогідно превалював функціональний алель, над мутантним генотипом: 83 (86,46 %) проти 13 (13,54 %) у дослідній групі ($\chi^2=99,19$, $p < 0,001$) та 44 (88,0 %) проти 6 (12,0 %) ($\chi^2=57,76$, $p < 0,001$) у контролі, відповідно. Відносна частота відсутності, чи наявності делеції між хворими на туберкульоз легень та здоровими вірогідно не відрізнялась.

Таблиця 4.2.1

Розподіл делеційного поліморфізму гена глутатіон S-трансферази класу T1 (GSTT1) в обстежених групах

Групи дослідження	Дослідна група, n=96	Контрольна група, n=50	χ^2 p	Загалом, n=146 (%)
Відсутність 0-генотипу, n (%)	83 (86,46)	44 (88,0)	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05	127 (86,99)
0-генотип, n (%)	13 (13,54)	6 (12,0)	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05	19 (13,01)
χ^2 p	$\chi^2 = 99,19$ p < 0,001	$\chi^2 = 57,76$ p < 0,001	-	p < 0,001

Частота зустрічання несприятливого 0/0 генотипу гена GSTT1 у наших дослідженнях (у хворих на туберкульоз 13,54 %, у контролі – 12,0 %) відповідала такій у середньому у європеїдів ($P_{DD}=0,13-0,23$, p > 0,05), будучи вірогідно меншою, ніж у представників екваторіальної ($P_{DD}=0,25-0,29$, p < 0,05) і, особливо, монголоїдної рас ($P_{DD}=0,35-0,52$, p < 0,05).

Розподіл генотипів серед обстежуваних загалом відповідав очікуваній популяційній рівновазі *Hardy-Weinberg* (таблиця 4.2.2).

Таблиця 4.2.2

Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена глутатіон S-трансферази класу T1 (GSTT1)

Групи	Генотипи, алелі, n (%)		P_D	P_1	H_0	H_E	F	χ^2	P
	DD	1 _{алель}							
Дослідна група, n=96	13 (13,54)	83 (86,46)	0,37	0,63	0,47	0,47	-0,006	-	>0,05
Контрольна група, n=50	6 (12,0)	44 (88,0)	0,38	0,62	0,52	0,47	-0,10	3,62	>0,05
Всього, n=146	19 (13,01)	127 (86,99)	0,37	0,63	0,49	0,47	0,24	<1,0	>0,05

Примітки:

1. P_1 – відносна частота I алеля;
2. P_D – відносна частота делеційного алеля D.
3. H_0 – фактична гетерозиготність;
4. H_E – очікувана гетерозиготність;
5. F – коефіцієнт інбридингу.
6. χ^2 p – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.

Частотний розподіл функціонального алелю та нульового генотипу гена

GSTT1 з урахуванням варіанту резистентності МБТ наведено у таблиці 4.2.2. У хворих на ВДТБ та ПРТБ вірогідно частіше у 14,3 і 6,5 разів ($p<0,001$) спостерігали відсутність 0-генотипу (наявний функціональний алель), ніж гомозиготну делецію. 1 алель виявляли відносно частіше у пацієнтів із ВДТБ і ПРТБ, ніж у таких із МРТБ у 3,07 ($p<0,001$) і 1,86 разів ($p=0,046$), із вагомим превалюванням осіб із ВДТБ над хворими із ПРТБ - у 1,65 разів ($p=0,012$). Стосовно носіїв DD-генотипу, то їх було більше серед пацієнтів із МРТБ, ніж серед таких із ВДТБ у 2 рази ($p=0,018$) (табл. 4.2.3).

Таблиця 4.2.3

**Частота нульового генотипу гена GSTT1 у хворих на туберкульоз легень
залежно від варіанту резистентності МБТ**

Групи дослідження		Відсутність 0-генотипу, n=83 (%)	0-генотип, n=13 (%)	ВШ [95% ДІ]	χ^2 p
Вперше діагностований чутливий туберкульоз легень, n=46 (%)		43 (93,48)	3 (6,52)	22,56 [7,67-66,3]	$\chi^2=39,13$ $p<0,001$
Мультирезистентний туберкульоз легень, n=20 (%)		14 (70,0)	6 (30,0)	3,45 [0,94-12,6]	$\chi^2=3,60$ $p=0,056$
Полірезистентний туберкульоз легень, n=30 (%)		26 (86,67)	4 (13,33)	16,0 [4,51-56,7]	$\chi^2=21,60$ $p<0,001$
χ^2 p	ВДТБ-МРТБ	$\chi^2=22,47$ $p<0,001$	$p=0,018$	—	—
	ВДТБ-ПРТБ	$\chi^2=6,35$ $p=0,012$	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$		
	МРТБ-ПРТБ	$\chi^2=3,99$ $p=0,046$	$p>0,05$		
Контроль, n=50 (%)		44 (88,0)	6 (12,0)	53,78 [16,09-179,7]	$\chi^2=57,76$ $p<0,001$

Примітки:

1. ВШ – відношення шансів;
2. ДІ – довірчий інтервал;
3. p – вірогідність різниць показників.

Аналіз гетерозиготності засвідчив нормальний алельний розподіл поліморфізму аналізованого гена GSTT1 (rs17856199) незалежно від варіанту резистентності МБТ, без відхилень від шкали популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* (табл. 4.2.4). У кількісному відношенні у хворих на ВДТБ і ПРТБ та загалом у дослідній групі домінував функціональний 1-алель.

Таблиця 4.2.4

**Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена глутатіон-S-
трансферази класу T1 (GSTT1) залежно від варіанту резистентності МБТ**

Групи	Генотипи, алелі, n (%)		P_D	P_1	H_O	H_E	F	χ^2	P
	DD	1 _{алель}							
ВДТБ, n=46 (%)	3 (6,52)	43 (93,48)	0,33	0,67	0,52	0,44	-0,19	2,87	>0,05
МРТБ, n=20 (%)	6 (30,0)	14 (70,0)	0,53	0,47	0,35	0,50	0,30	2,12	>0,05
ПРТБ, n=30 (%)	4 (13,33)	26 (86,67)	0,37	0,63	0,47	0,46	-0,005	<1,0	>0,05
Всього дослід, n=96	13 (13,54)	83 (86,46)	0,37	0,63	0,47	0,47	-0,006	-	>0,05

Примітки:

1. P_1 – відносна частота I алеля;
2. P_D – відносна частота делеційного алеля D.
3. H_O – фактична гетерозиготність;
4. H_E – очікувана гетерозиготність;
5. F – коефіцієнт інбридингу;
6. χ^2_p – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.

Супутня патологія у хворих на туберкульоз легень з урахуванням наявності / відсутності делеції функціональної зони гена GSTT1 наведена в таблиці 3.16. Серед пацієнтів із наявним 1 алелем вірогідно частіше супутнім є ХНХ, аніж ХГ у 2,2 рази ($\chi^2=9,50$, $p=0,002$), ХП – у 1,83 ($\chi^2=6,37$, $p=0,012$), чи поєднання 2-х, 3-х патологій одночасно – у 1,94 рази ($\chi^2=7,33$, $p=0,007$). Тоді, як серед носіїв мутантного генотипу гена GSTT1 частіше наявним є ХГ, чи ХНХ - у 3,33 рази, ніж ХП, чи полі/мультиморбідні стани ($\chi^2=7,54$, $p=0,006$). Незалежно від виду супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи домінував функціональний алель - у 2,5-18 разів ($p \leq 0,005-0,001$) відповідно (табл. 4.2.5).

Таблиця 4.2.5

**Частота нульового генотипу гена GSTT1 у хворих на туберкульоз легень
залежно від супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи**

Супутня патологія		Відсутність 0-генотипу, n=83 (%)	0-генотип, n=13 (%)	ВШ [95% ДІ]	χ^2 p
Хронічний гепатит, n=21 (%)		15 (71,43)	6 (28,57)	6,25 [1,64-23,84]	$\chi^2=7,71$ p=0,005
Хронічний панкреатит, n=19 (%)		18 (94,74)	1 (5,26)	-	-
Хронічний некалькульозний холецистит, n=37 (%)		33 (89,19)	4 (10,81)	68,06 [15,7-195,3]	$\chi^2=45,46$ p<0,001
Поєднання 2-х, чи 3-х супутніх патологій, n=19 (%)		17 (89,47)	2 (10,53)	72,25 [9,10-373,8]	$\chi^2=23,68$ p<0,001
χ^2 p	ХГ-ХП	p>0,05	-	-	-
	ХНХ-ХГ	$\chi^2=9,50$ p=0,002	p>0,05		
	ХНХ-ХП	$\chi^2=6,37$ p=0,012	-		
	ПП-ХГ	p>0,05	p>0,05		
	ПП-ХП	p>0,05	-		
	ПП-ХНХ	$\chi^2=7,33$ p=0,007	p>0,05		
Контроль, n=50 (%)		44 (88,0)	6 (12,0)	53,78 [16,09-179,7]	$\chi^2=57,76$ p<0,001

Примітки:

1. ВШ – відношення шансів;
2. ДІ – довірчий інтервал;
3. p – вірогідність різниць показників.

Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена GSTT1 у хворих на туберкульоз легень залежно від супутньої патології Г-П-Б системи засвідчив нормальний популяційний розподіл із дотриманням рівноваги *Hardy-Weinberg* (табл. 4.2.6).

Рентгенологічні зміни у хворих на ТБ легень під впливом лікування з урахуванням нульового генотипу гена GSTT1 наведено в таблиці 4.2.7. Відсутність рентгенологічної динаміки, чи негативна динаміка на тлі протитуберкульозного лікування асоціює з більшою частотою функціонального алеля в обстежених, ніж делеційного генотипу, але тільки у 2 рази ($\chi^2=7,11$, p=0,008), тоді як середній показник частоти 1-алеля в обстеженій популяції

загалом перевищував такий із 0-генотипом – у 6,68 разів ($p < 0,001$).

Таблиця 4.2.6

**Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена глутатіон-S-
трансферази класу T1 (GSTT1) залежно від діагностованої супутньої
патології Г-П-Б системи**

Групи	Генотипи, алелі, n (%)		P_D	P_1	H_0	H_E	F	χ^2	P
	DD	1 _{алель}							
ХГ, n=21 (%)	6 (28,57)	15 (71,43)	,48	0,52	0,38	0,50	0,24	1,46	>0,05
ХП, n=19 (%)	1 (5,26)	18 (94,74)	,32	0,68	0,53	0,43	-0,22	3,39	>0,05
ХНХ, n=37 (%)	4 (10,81)	33 (89,19)	,35	0,65	0,49	0,46	-0,07	3,08	>0,05
ПП, n=19 (%)	2 (10,53)	17 (89,47)	,34	0,66	0,47	0,45	-0,05	3,81	0,051
Всього дослід, n=96	13 (13,54)	83 (86,46)	,37	0,63	0,47	0,47	-0,006	-	>0,05

Примітки:

1. P_1 – відносна частота I алеля;
2. P_D – відносна частота делеційного алеля D;
3. H_0 – фактична гетерозиготність;
4. H_E – очікувана гетерозиготність;
5. F – коефіцієнт інбридингу;
6. χ^2_p – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.

Достатня відповідь на лікування із рентгенологічною картиною часткового розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях, чи загоєння порожнин розпаду асоціювала із вірогідним переважанням функціонального алеля, над 0-генотипом гена GSTT1 у 9-17 разів ($p < 0,001$), що є вищим за середній показник у популяції (у 1,37-2,54 рази; ($p < 0,05$)) і засвідчує кращу рентгенологічну динаміку під впливом етіотропного лікування за наявності 1-алеля у картованій ділянці гена GSTT1.

Таблиця 4.2.7

**Асоціація нульового генотипу гена GSTT1 у хворих на ТБ легень із
рентгенологічними змінами у кінці інтенсивної фази лікування**

Динаміка рентгенологічних змін під впливом лікування	Відсутність 0-генотипу, n=83 (%)	0-генотип, n=13 (%)	ВШ [95% ДІ]	χ^2 p
Без динаміки, n=18 (%)	13 (72,22)	5 (27,78)	6,76 [1,57-29,07]	$\chi^2=7,11$ p=0,008
Негативна динаміка, n=3 (%)	1 (33,33)	2 (66,67)	-	-
Часткове розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, n=36 (%)	34 (94,44) $\chi^2=13,09$ p _{БД} =0,0003	2 (5,56)	93,5 [11,7-344,4]	$\chi^2=53,39$ p<0,001
Повне розсмоктування вогнищево- інфільтративних змін, n=10 (%)	9 (90,0)	1 (10,0)	-	-
Загоєння порожнини розпаду, n=29 (%)	26 (89,65) $\chi^2=5,66$ p _{БД} =0,017	3 (10,34)	75,11 [13,6-207,1]	$\chi^2=36,48$ p<0,001
Контроль, n=50 (%)	44 (88,0)	6 (12,0)	53,78 [16,09-179,7]	$\chi^2=57,76$ p<0,001

Примітки:

1. ВШ – відношення шансів;
2. ДІ – довірчий інтервал;
3. p – вірогідність різниць показників;
4. БД – без динаміки.

Алельний розподіл нульового поліморфізму гена GSTT1 з урахуванням ефективності лікування хворих на туберкульоз легень за даними Ro-динаміки загалом відповідає очікуваній популяційній рівновазі *Hardy-Weinberg* (табл. 4.2.8). Однак, у пацієнтів із рентгенологічною картиною часткового розсмоктування інфільтративних змін (n=36) спостерігали вірогідний надлишок гетерозиготності (F=-0,21, p=0,001), що не вплинуло на загально-популяційний розподіл зі збереженням алельної рівноваги.

Таблиця 4.2.8

**Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена глутатіон S-
трансферази класу T1 (GSTT1) залежно від рентгенологічних змін у кінці
інтенсивної фази лікування**

Групи	Генотипи, алелі, n (%)		P_D	P_1	H_0	H_E	F	χ^2	P
	DD	1 _{алель}							
Без д-ки, n=18 (%)	5 (27,78)	13 (72,22)	0,47	0,53	0,39	0,50	0,22	<1,0	>0,05
Негат. д-ка, n=3 (%)	2 (66,67)	1 (33,33)	0,83	0,17	0,33	0,28	-0,20	<1,0	>0,05
Частк. роз- смокт.вогн.-інфільт. змін, n=36 (%)	2 (5,56)	34 (94,44)	0,32	0,68	0,53	0,43	-0,21	10,74	0,001
Повне роз- смокт.вогн.-інфільт. змін, n=10 (%)	1 (10,0)	9 (90,0)	0,35	0,65	0,50	0,46	-0,10	3,60	0,066
Заг. порож. розпаду, n=29 (%)	3 (10,34)	26 (89,65)	0,33	0,67	0,45	0,44	-0,02	<1,0	>0,05
Всього дослід, n=96	13 (13,54)	83 (86,46)	0,37	0,63	0,47	0,47	-0,006	-	>0,05

Примітки:

1. P_1 – відносна частота I алеля;
2. P_D – відносна частота делеційного алеля D;
3. H_0 – фактична гетерозиготність;
4. H_E – очікувана гетерозиготність;
5. F – коефіцієнт інбридингу;
6. χ^2_p – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.

Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень залежно від алельного стану гена GSTT1 з урахуванням доз препаратів, на яких припинилось бактеріовиділення, наведено у таблиці 4.2.9. Відсутність делеції ділянки хромосоми 22q11.2 гена GSTT1 (за рахунок гомологічної рекомбінації 403 bp повторень правих і лівих фланків у результаті чого ~54 пари нуклеотидів видаляються, а разом із ними і інформація власне про фермент GSTT1 асоціювала з вірогідно частішим припиненням бактеріовиділення: найефективніше на 60 дозі - у 25 разів ($p < 0,001$), 90 дозі для ВДТБ, ПРТБ та 120 дозі для МРТБ – у 10,5 разів ($p < 0,001$), дещо слабше на 120 / 240 дозі для ВДТБ, ПРТБ / МРТБ – у 4 рази ($p = 0,001$). Неефективне лікування хворих на туберкульоз легень (-) не асоціювало

з наявністю, чи відсутністю делеції у картованій ділянці хромосоми гена GSTT1 ($p>0,05$).

Таблиця 4.2.9

**Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень залежно від
нульового генотипу гена GSTT1**

Припинення бактеріовиділення під впливом лікування	Відсутність 0-генотипу, n=83 (%)	0-генотип, n=13 (%)	ВШ [95% ДІ]	χ^2 p
Припинення бактеріовиділення на 60 дозі, n=26 (%)	25 (96,15)	1 (3,85)	-	$\chi^2=44,31$ $p<0,001$
Припинення бактеріо-виділення на 90 (для ВДТБ, ПРТБ) / 120 (МРТБ) дозі, n=46 (%)	42 (91,30) $\chi^2_{(+++)}=7,23$ $p_{(+++)}=0,007$	4 (8,70)	92,25 [25,85-180,2]	$\chi^2=52,59$ $p<0,001$
Припинення бактеріовиділення на 120 (для ВДТБ, ПРТБ) / 240 (МРТБ) дозі (+), n=15 (%)	12 (80,0) $\chi^2_{(+++)}=5,88$ $p_{(+++)}=0,015$ $\chi^2_{(++)}=24,7$ $p_{(++)}<0,001$	3 (20,0)	16,0 [2,67-95,76]	$\chi^2=10,80$ $p=0,001$
Неефективне лікування (-), n=9 (%)	4 (44,44) $\chi^2_{(+++)}=18,43$ $p_{(+++)}<0,001$ $\chi^2_{(++)}=43,42$ $p_{(++)}<0,001$ $\chi^2_{(+)}=4,43$ $p_{(+)}=0,035$	5 (55,56)	1,56 [0,24-10,03]	$p>0,05$

Примітки:

1. ВШ – відношення шансів;
2. ДІ – довірчий інтервал;
3. p – вірогідність різниць показників.

Відсутність / наявність делеційного генотипу гена GSTT1, як чинник ризику появи туберкульозу легень в обстеженій популяції та супутньої патології Г-П-Б системи наведено у таблиці 4.2.10. Методом клінічної епідеміології встановили, що наявність мутації гена GSTT1 у пацієнтів із туберкульозом легень, незалежно від варіанту резистентності МБТ (ВДТБ, МРТБ, ПРТБ) та коморбідних / поліморбідних станів, не є чинником ризику їх появи в обстеженій популяції.

Однак, наявність делеції функціональної зони гена GSTT1 збільшує відносний ризик низької ефективності / неефективності лікування хворих на туберкульоз легень у 4,63 рази [95 %CI: 1,79-11,9] за відношення шансів 9,19 [95 %CI: 1,91-43,94, $p=0,008$] та відсутності позитивної Ro-динаміки в процесі терапії, чи навіть її негативну тенденцію – у 2,78 рази [95 %CI: 1,06-7,28] за відношення

шансів 3,67 [95 %CI: 1,05-12,74, $p=0,041$] (табл. 4.2.11).

Таблиця 4.2.10

Відсутність/наявність делеційного генотипу гена глутатіон S-трансферази класу T1 (GSTT1), як чинник ризику появи туберкульозу легень у обстежених популяції та супутньої патології Г-П-Б системи у хворих на ТБ легень

№ п/п	Потенційний фактор ризику	Відсутність 0-генотипу							0-генотип						
		ARI/ ARR	RRI / RRR	RelR	RR	OR	95%CI RR/95% CI OR	χ^2 p	ARI/ ARR	RRI / RRR	RelR	RR	OR	95%CI RR/95% CI OR	χ^2 p
1	ВДТБ	-0,05	-0,06	1,06	1,06	1,95	93-1,21/ 0,46- 8,32	p>0,05	0,05	0,46	0,54	0,54	0,51	0,14-2,05/ 0,12-2,18	p>0,05
2	МРТБ	0,18	0,20	0,80	0,80	0,32	0,59-1,08/ 0,09-1,15	p>0,05	-0,18	-1,50	2,50	2,50	3,14	0,91-6,84/ 0,87-11,32	p>0,05
3	ПРТБ	0,01	0,02	0,98	0,98	0,89	0,83-1,17/ 0,23-3,44	p>0,05	-0,01	-0,11	1,11	1,11	1,13	0,34-3,62/ 0,29-4,27	p>0,05
4	Хронічний гепатит	0,17	0,19	0,81	0,81	0,34	0,61-1,08/ 0,09-1,22	p>0,05	-0,17	-1,38	2,38	2,38	2,93	0,87-6,54/ 0,82-10,49	p>0,05
5	Хронічний панкреатит	-0,07	-0,08	1,08	1,08	2,45	0,93-1,25/ 0,28-21,9	p>0,05	0,07	0,56	0,44	0,44	0,41	0,06-3,41/ 0,05-3,63	p>0,05
6	Хронічний холецистит	-0,01	-0,01	1,01	1,01	1,13	0,87-1,18/ 0,29-4,31	p>0,05	0,01	0,10	0,90	0,90	0,89	0,27-2,97/ 0,23-3,41	p>0,05
7	Поєднання 2-х, чи 3- х супутніх патологій	-0,01	-0,02	1,02	1,02	1,16	0,84-1,22/ 0,21-6,32	p>0,05	0,01	0,12	0,88	0,88	0,86	0,19-3,97/ 0,16-4,70	p>0,05

Примітки:

1. ARI (absoluteriskincrease) / ARR (absoluteriskreduction) – підвищення / зменшення абсолютного ризику;
2. RRI (relativeriskincrease) / RRR (relativeriskreduction) – підвищення / зменшення відносного ризику;
3. RelR (relativerisk) – відносний ризик;
4. RR (RiskRatio) – відношення ризиків;
5. OR (OddsRatio) – відношення шансів;
6. 95%CI RR,OR (confidenceinterval) – довірчі інтервали відношення ризиків (RR), шансів (OR).

Таблиця 4.2.11

Делеційний поліморфізм гена глутатіон S-трансферази класу Т1 (GSTT1), як прогностичний чинник ефективності лікування хворих на ТБ легень

№ п/п	Прогностич-ний чинник	Відсутність 0-генотипу							0-генотип						
		ARI/ARR	RRI / RRR	RelR	RR	OR	95%CI RR/95% CI OR	p	ARR	RRI / RR	R	RR	OR	95%CI RR/95% CI OR	p
1	Без динаміки, чи негативна Ro-динаміка	0,21	0,24	0,76	0,76	0,27	0,55-1,04/ 0,08-0,95	p=0,041	-0,21	-1,78	2,78	2,78	3,67	1,06-7,28/ 1,05-12,74	p=0,041
2	Часткове розсмокт. ВІЗЛ	-0,05	-0,06	1,06	1,06	1,95	0,93-1,21/ 0,46-8,32	p>0,05	0,06	0,54	0,46	0,46	0,43	0,10-2,16/ 0,08-2,27	p>0,05
3	Повне розсмокт. ВІЗЛ, чи загосн. порожнини	-0,02	-0,02	1,02	1,02	1,19	0,88-1,18/ 0,31-4,56	p>0,05	0,02	0,15	0,85	0,85	0,84	0,26-2,82/ 0,22-3,20	p>0,05
4	Прип.бактеріо-виділ. на 60 дозі	-0,08	-0,09	1,09	1,09	3,41	0,96-1,24/ 0,39-29,95	p>0,05	0,08	0,68	0,32	0,32	0,29	0,04-2,52/ 0,03-2,58	p>0,05
5	Прип.бактеріо-виділ. на 90 / 150 дозі	-0,03	-0,03	1,04	1,04	1,43	0,91-1,19/ 0,38-5,43	p>0,05	0,03	0,28	0,72	0,72	0,70	0,22-2,41/ 0,18-2,65	p>0,05
6	Прип.бактеріо-виділ. на 120 / 240 дозі	0,08	0,09	0,91	0,91	0,55	0,69-1,19/ 0,12-2,51	p>0,05	-0,08	-0,67	1,67	1,67	1,83	0,47-5,88/ 0,40-8,43	p>0,05
7	Неефективне лікування	0,43	0,49	0,51	0,51	0,11	0,24-1,06/ 0,02-0,52	p=0,007	0,43	-3,62	4,63	4,63	9,17	1,79-11,9/ 1,91-43,94	p=0,008

Примітки:

1. ARI (absoluteriskincrease) / ARR (absoluteriskreduction) – підвищення / зменшення абсолютного ризику;
2. RRI (relativeriskincrease) / RRR (relativeriskreduction) – підвищення / зменшення відносного ризику;
3. RelR (relativerisk) – відносний ризик; RR (RiskRatio) – відношення ризиків; OR (OddsRatio) – відношення шансів;
4. 95%CI RR,OR (confidenceinterval) – довірчі інтервали відношення ризиків (RR), шансів (OR);
5. ВІЗЛ – вогнищево-інфільтративні зміни легень; Ro-динаміка – рентгенологічна динаміка

Результати проведеного нами дослідження дозволяють зробити наступні висновки:

- серед хворих на туберкульоз легень жителів Буковини несприятливий гомозиготний делеційний генотип гена GSTT1 (rs17856199) наявний у 13,54 % випадків, частіше серед пацієнтів із МРТБ (у 2 рази; $p=0,018$), без чіткої асоціації із наявністю супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи (дещо частіше виявлявся ХГ, чи ХНХ (у 3,33 рази; $\chi^2=7,54$, $p=0,006$), рентгенологічною динамікою ефективності лікування та дозами препаратів, на яких припинилось бактеріовиділення, за паритетного співвідношення, у випадку неефективності пропонованої терапії, із наявним функціональним алелем (55,56 % осіб із 0-генотипом гена GSTT1 проти 44,44 % із 1-алелем, $p>0,05$).
- за характером алельного розподілу гена GSTT1 домінує функціональний 1 алель (86,99 %), без статистично значимого дефіциту гетерозиготності при МРТБ ($F=0,30$, $p>0,05$), супутнього ХГ ($F=0,24$, $p>0,05$), із його надлишком у хворих на туберкульоз легень із рентгенологічною картиною часткового розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін під впливом терапії ($F=0,21$, $p=0,001$), що загалом не порушує популяційної очікуваної рівноваги *Hardy-Weinberg*.
- відсутність, чи наявність делеційного генотипу гена GSTT1 не є чинником ризику появи туберкульозу легень (незалежно від варіанту резистентності МБТ) в обстеженій популяції та аналізованих коморбідних станів у даних пацієнтів. Натомість, наявність делеції функціональної зони гена GSTT1 збільшує ризик неефективності / низької ефективності лікування хворих на туберкульоз легень у 4,63 рази [95%CI: 1,79-11,9] за відношення шансів 9,19 [95 %CI: 1,91-43,94, $p=0,008$] та зростає відносний ризик відсутності, чи негативної Ro-динаміки при лікуванні – у 2,78 рази [95 %CI: 1,06-7,28] за відношення шансів 3,67 [95 %CI: 1,05-12,74, $p=0,041$], відповідно.

4.3 Комбінації ізоформ алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на туберкульоз легень та оцінка ефективності лікування за таких умов

Розподіл комбінацій ізоформ алельних варіантів аналізованих генів наведено у таблиці 4.3.1.

Таблиця 4.3.1

Розподіл комбінацій ізоформ алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на туберкульоз легень

Комбінація ізоформ алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1, n (%)	Групи спостереження		ВІШ [95% ДІ]	χ^2 р
	Дослідна група, n=96 (%)	Контрольна група, n=50 (%)		
GSTM1+/GSTT1+ n=92 (%)	66 (68,75)	26 (52,0)	2,03 [1,0-4,10]	$\chi^2=3,96$ p=0,047
GSTM1+/GSTT1 0/0, n=15 (%)	9 (9,37)	6 (12,0)	0,76 [0,25-2,27]	$\chi^2<1,0$ p>0,05
GSTT1+/GSTM1 0/0, n=35 (%)	17 (17,71)	18 (36,0)	0,38 [0,17-0,83]	$\chi^2=6,04$ p=0,014
GSTT1 0/0/GSTM1 0/0, n=4 (%)	4 (4,17)	0	-	-

Примітки:

1. GSTM1+, GSTT1+ – наявність функціонального алеля генів глутатіон S-трансфераз GSTM1, GSTT1; GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 – нульові генотипи;
2. ВІШ – відношення шансів;
3. 95%ДІ – довірчий інтервал;
4. р – вірогідність різниць показників;
5. n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

Делеційний генотип із відсутністю ізоформ ферментів GST позначали як GSTM1 0/0, чи GSTT1 0/0. Гомо, чи гетерозиготність за функціональним алелем позначали як GSTM1+, чи GSTT1+. Гаплотип нормальних функціональних алелей аналізованих генів (GSTM1+/GSTT1+) спостерігали у 63,01 % (n=92) обстежених: 45,21 % (n=66) – у хворих на ТБ, 17,81 % (n=26) – у контролі ($\chi^2=3,96$, p=0,047). "Несприятливий" делеційний варіант гена GSTM1 виявили майже в кожного четвертого (23,97%, n=35): у 11,64 % (n=17) хворих на ТБ, та у 12,33 % (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 10,27

% (n=15) обстежених, серед них у 6,16 % (n=9) хворих на ТБ та у 4,11 % (n=6) осіб групи контролю ($p>0,05$). Загалом, наявність мутаційного генотипу хоча б за одним геном виявляли майже у кожного третього обстеженого – 36,99 % (n=54), серед них тільки у чотирьох осіб було поєднання гомозигот за мінорним алелем (табл. 4.3.1). Проведений епідеміологічний аналіз засвідчив, що наявність комбінацій нульових генотипів GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0 не підвищує ризику розвитку ТБ в обстеженій нами популяції у цілому.

Расовий і популяційний аналіз засвідчив, що частота виявлення делеційного генотипу із відсутністю обох ізоформ ферментів GST (GSTM1 0/0 / GSTT1 0/0) в обстеженій нами популяції ($P_D=0,027$) є у 2,3 рази менша, ніж в осіб європеїдної раси ($P_D=0,062-0,105$) і у 9,1 разів менша, ніж серед монголоїдів ($P_D=0,246-0,248$), що можна трактувати особливостями регіону проживання та недостатньо великою вибіркою серед практично здорових.

Розподіл гаплотипів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на туберкульоз легень залежно від варіанту резистентності МБТ наведено в таблиці 4.3.2.

Таблиця 4.3.2

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: 1. GSTM1+, GSTT1+ – наявність функціонального алеля генів глутатіон S-трансфераз GSTM1, GSTT1; GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 – нульові генотипи; 2. ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз легень; 3. p – вірогідність різниць показників; 4. n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

У хворих на ВДТБ вірогідно частіше спостерігали сприятливу комбінацію

функціональних алелей аналізованих генів (GSTM1+ / GSTT1+), ніж у таких із МРТБ – на 26,09 % ($\chi^2=4,37$ $p=0,037$). За рештою гаплотипів вірогідних відмінностей у частоті виявлення з урахуванням варіанту резистентності МБТ не встановили.

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, $p=0,014$] (табл. 4.3.3). 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, $p=0,04$].

Таблиця 4.3.3

Гаплотипи алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 як фактори ризику туберкульозу легень

Види туберкульозу легень		Потенційний фактор ризику / протекції			
		GSTM1+/ GSTT1+	GSTM1+/ GSTT1 0/0	GSTT1+/ GSTM1 0/0	GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0
ВДТБ	RR	1,46	1,84	0,48	-
	95% CI RR	1,07-2,0	0,49-6,93	0,23-1,0	-
	OR	2,94	1,95	0,37	-
	95% CI OR	1,22-7,05	0,46-8,32	0,14-0,97	-
	P	0,014	>0,05	0,04	-
МРТБ	RR	1,04	0,80	1,80	0,13
	95% CI RR	0,62-1,74	0,22-2,89	0,69-4,66	0,01-1,21
	OR	1,08	0,77	2,25	0,12
	95% CI OR	0,38-3,06	0,17-3,44	0,65-7,76	0,01-1,19
	P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПРТБ	RR	0,74	1,20	2,16	0,60
	95% CI RR	0,52-1,06	0,32-4,45	0,89-5,21	0,04-9,24
	OR	0,46	1,23	2,81	0,59
	95% CI OR	0,18-1,21	0,28-5,32	0,92-8,62	0,04-9,52
	P	>0,05	>0,05	0,064	>0,05

Частота супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи у хворих на туберкульоз легень із урахуванням гаплотипів алельних варіантів ізоформ аналізованих генів наведена в таблиці 4.3.4. За відсутності мутацій генів

(GSTM1+ / GSTT1+) відносно рідше зустрічали поєднання 2-х, чи 3-х супутніх патологій, ніж ХНХ - на 31,01 % ($\chi^2=5,53$, $p=0,019$), чи ХП – на 31,38 % ($\chi^2=4,07$, $p=0,044$), відповідно. Натомість, за мутації ізоформи GSTM1 (GSTT1+ / GSTM1 0/0 гаплотип) навпаки вірогідно частіше реєстрували ко-, поліморбідність, ніж ХНК - на 30,29 % ($p=0,01$), чи ХГ – на 27,46 % ($\chi^2=4,21$, $p=0,04$).

Таблиця 4.3.4

Розподіл гаплотипів алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 при ТБ легень залежно від супутньої патології

Комбінація ізоформ алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1, n (%)	Хронічний гепатит, n=22 (%)	Хронічний панкреатит, n=19 (%)	Хронічний некалькульозний холецистит, n=37 (%)	Поєднання 2-х, чи 3-х супутніх патологій, n=19 (%)
GSTM1+/GSTT1+, n=66 (%)	13 (59,09)	15 (78,95)	29 (78,38)	9 (47,37)
GSTM1+/GSTT1 0/0, n=9 (%)	3 (13,64)	1 (5,26)	4 (10,81)	1 (5,26)
GSTT1+/GSTM1 0/0, n=17 (%)	3 (13,64)	3 (15,79)	4 (10,81)	8 (41,10)
GSTT1 0/0/GSTM1 0/0, n=4 (%)	3 (13,64)	0	0	1 (5,26)

Примітки:

1. GSTM1+, GSTT1+ – наявність функціонального алеля генів глутатіон S-трансфераз GSTM1, GSTT1; GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 – нульові генотипи;
2. n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

Потенційні генетичні чинники ризику появи коморбідних станів у чотирьох обраних комбінаціях гаплотипів наведено у таблиці 4.3.5. Наявність у хворих на туберкульоз GSTM1+/ GSTT1+ гаплотипу підвищує ризик появи супутніх ХП та ХНХ – у 1,51 разу за відношення шансів 3,46 [95 %CIOR: 1,01-11,90, $p=0,042$] і 3,35 [95 %CIOR: 1,28-8,73, $p=0,012$] відповідно. Вірогідно низькою є ймовірність супутньої ХНХ у пацієнтів із GSTT1+ / GSTM1 0/0 гаплотипом [OR=0,21, 95 %CIOR: 0,07-0,71, $p=0,007$] із пограничним значенням показника для ХГ [OR=0,28, 95 %CIOR: 0,07-1,08, $p=0,054$].

Таблиця 4.3.5

Гаплотипи алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 як фактори ризику появи коморбідних станів у хворих на туберкульоз легень

Види супутньої патології		Потенційний фактор ризику		
		GSTM1+/ GSTT1+	GSTM1+ / GSTT1 0/0	GSTT1+ / GSTM1 0/0
Хронічний гепатит –	RR	0,88	0,88	0,37
	95% CI RR	0,57-1,36	0,24-3,20	0,12-1,15
	OR	0,75	0,86	0,28
	95% CI OR	0,27-2,07	0,19-3,82	0,07-1,08
	p	>0,05	>0,05	0,054
Хронічний панкреатит	RR	1,51	2,28	0,43
	95% CI RR	1,07-2,16	0,29-17,71	0,14-1,29
	OR	3,46	2,45	0,32
	95% CI OR	1,01-11,90	0,28-21,86	0,08-1,26
	p	0,042	>0,05	>0,05
Хронічний некалькульозний холецистит	RR	1,51	1,11	0,30
	95% CI RR	1,10-2,07	0,34-3,65	0,11-0,81
	OR	3,35	0,12	0,21
	95% CI OR	1,28-8,73	0,29-4,31	0,07-0,71
	p	0,012	>0,05	0,007
Поєднання 2-х, чи 3-х супутніх патологій	RR	1,10	2,28	1,17
	95% CI RR	0,64-1,89	0,29-17,71	0,61-2,23
	OR	1,20	2,45	1,29
	95% CI OR	0,42-3,47	0,28-21,86	0,44-3,80
	p	>0,05	>0,05	>0,05

Розподіл гаплотипів ізоформ алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 з урахуванням динаміки рентгенологічних змін під впливом протитуберкульозної терапії наведено в таблиці 4.3.6. 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. Наявність нульового генотипу гена GSTM1 у гаплотипі (GSTT1+ / GSTM1 0/0) асоціює з гіршою відповіддю на лікування за даними Ro-діагностики (без динаміки / негативна динаміка) – на 38,29 % ($p<0,001$): 47,12 % ($n=10$) проти 9,33 % ($n=7$) із розсмоктуванням вогнищево-інфільтративних змін, чи повним загоєнням порожнин розпаду. У всіх носіїв мутантних генотипів за обома генами (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0) ($n=4$)

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 протитуберкульозну терапію.

Таблиця 4.3.6

Розподіл гаплотипів алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на туберкульоз легень залежно від динаміки рентгенологічних змін

Динаміка рентгенологічних змін під впливом терапії	GSTM1+/GSTT1+, n=66 (%)	GSTM1+/GSTT1 0/0, n=9 (%)	GSTT1+/GSTM1 0/0, n=17 (%)	GSTT1 0/0/GSTM1 0/0, n=4 (%)
Без динаміки, n=18 (%)	4 (6,06)	2 (22,22)	9 (52,94)	3 (75,0)
Негативна динаміка, n=3 (%)	0	1 (11,11)	1 (5,88)	1 (25,0)
Часткове розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, n=36 (%)	30 (45,45)	2 (22,22)	4 (23,53)	0
Повне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, n=10 (%)	9 (13,64)	1 (11,11)	0	0
Загоєння порожнини розпаду, n=29 (%)	23 (34,85)	3 (33,33)	3 (17,65)	0

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 разів (табл. 4.3.7) 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. Низькою є ймовірність відсутності динаміки під впливом терапії у вище вказаних пацієнтів [OR=0,37, 95%CIOR: 0,06-0,74, $p=0,01$]. Присутність гомозиготної делеції у промоторній зоні гена GSTM1 (GSTT1+ / GSTM1 0/0) асоціює з низькою ймовірністю достатньої відповіді на лікування за даними Родіагностики (часткове розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, загоєння порожнин розпаду) OR=0,22 [95%CI: 0,07-0,73, $p=0,009$] та OR=0,21 [95%CI: 0,05-0,87, $p=0,013$]. Наявність делеційного генотипу в обох генах

(GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0) підвищує ризик відсутності ефекту від протитуберкульозної терапії у 9,25 разу [95%CI: 1,13-54,24] за відношення шансів 11,53 [95%CI: 1,20-71,46, $p=0,025$] (табл. 4.3.7).

Таблиця 4.3.7

Гаплотипи алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 як прогностичні чинники рентгенологічної динаміки під впливом лікування хворих на туберкульоз легень

Динаміка рентгенологічних змін під впливом терапії		Потенційний фактор ризику			
		GSTM1+/GSTT1+	GSTM1+/GSTT1 0/0	GSTT1+/GSTM1 0/0	GSTT1 0/0 /GSTM1 0/0
Без динаміки, негативна динаміка	RR	0,37	1,19	1,32	9,25
	95% CI RR	0,15-0,92	0,33-4,32	0,74-2,36	1,13-54,24
	OR	0,22	1,22	1,62	11,53
	95% CI OR	0,06-0,74	0,27-5,42	0,57-4,54	1,20-71,46
	p	0,01	>0,05	>0,05	0,025
Часткове розсмоктування вогн. інфільтр. Змін	RR	1,60	0,46	0,31	-
	95% CI RR	1,18-2,17	0,10-2,16	0,11-0,83	-
	OR	4,62	0,43	0,22	-
	95% CI OR	1,64-13,02	0,08-2,27	0,07-0,73	-
	p	0,003	>0,05	0,009	-
Повне розсмоктування вогн. інфільтр. Змін	RR	1,73	0,83	-	-
	95% CI RR	1,23-2,42	0,11-6,19	-	-
	OR	8,31	0,81	-	-
	95% CI OR	0,99-70,56	0,09-7,62	-	-
	P	0,026	>0,05	-	-
Загоєння порожнини розпаду	RR	1,52	0,86	0,29	-
	95% CI RR	1,10-2,11	0,23-3,19	0,09-0,89	-
	OR	3,54	0,85	0,21	-
	95% CI OR	1,23-10,17	0,19-3,67	0,05-0,87	-
	P	0,016	>0,05	0,013	-

Ефективність лікування за припиненням бактеріовиділення відповідно розподілу гаплотипів алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на ТБ легень наведено в таблиці 4.3.8. У носіїв диких алелей(GSTM1+ / GSTT1+) частіше припинялось бактеріовиділення на 60 дозі, ніж на 90 (для ВДТБ, ПРТБ) / 120 (для МРТБ) - на 18,40% ($\chi^2=3,59$, $p=0,052$) та 120 (для ВДТБ, ПРТБ) / 240 (для МРТБ) дозах – на 45,64% ($p=0,002$), відповідно. За наявності нульового генотипу (особливо за геном GSTM1) у гаплотипі (GSTM1+ / GSTT1 0/0,GSTT1+ / GSTM1 0/0,GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0) частота припинення

бактеріовиділення на 60 дозі була нижчою на 47,23 % ($\chi^2=18,67$, $p<0,001$) із високою ймовірністю неефективного лікування ($n=8$), припинення бактеріовиділення на 120/240 дозах ($n=8$) спостерігалось у 66,67% осіб, відповідно (табл. 4.3.8).

Таблиця 4.3.8

Ефективність лікування та розподіл гаплотипів алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на туберкульоз легень

Припинення бактеріовиділення під впливом терапії	GSTM1+/GSTT1+, n=66 (%)	GSTM1+/GSTT1 0/0, n=9 (%)	GSTT1+/GSTM10/0, n=17 (%)	GSTT10/0 / GSTM10/0, n=4 (%)
Припинення бактеріовиділення на 60 дозі (+++), n=26	24 (36,36)	1 (11,11)	1 (5,88)	0
Припинення бактеріовиділення на 90 (для ВДТБ, ПРТБ) / 120 (МРТБ) дозі (++), n=46	34 (51,52)	4 (44,44)	8 (47,06)	0
Припинення бактеріовиділення на 120 (для ВДТБ, ПРТБ) / 240 (МРТБ) дозі (+), n=15	7 (10,61)	2 (22,22)	5 (29,41)	1 (25,0)
Неефективне лікування (-), n=9	1 (1,52)	2 (22,22)	3 (17,65)	3 (75,0)

Відсутність гомозиготної делеції у промоторній зоні аналізованих генів (GSTT1+ / GSTM1+) підвищує ймовірність на 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, $p=0,025$] (табл. 4.3.9). Наявність делеції GSTM1 ізоформи в гаплотипі (GSTT1+ / GSTM1 0/0) зменшує шанси на "ефективне" лікування на дозах препаратів 60 і 90/120 і робить його вірогідно низьким у популяції [OR=0,07, 95%CIOR: 0,09-0,57, $p=0,002$ і OR=0,37, 95%CIOR: 0,14-0,97, $p=0,04$, відповідно]. Поєднання "мутантних" алелей обох генів (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0 варіант) підвищує ризик неефективного лікування у 16,67 разів [95%CI: 1,94-72,95], за відношення шансів 24,50 [95%CI: 2,18-142,64, $p=0,009$].

Таблиця 4.3.9

Гаплотипи алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 як прогностичні чинники ефективності лікування хворих на ТБ легень

Ефективність лікування		Потенційний фактор ризику			
		GSTM1+/ GSTT1+	GSTM1+/ GSTT1 0/0	GSTT1+/ GSTM1 0/0	GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0
Припинення бактеріо- виділення на 60 дозі	RR	1,77	0,32	0,11	-
	95% CI RR	1,33-2,37	0,04-2,52	0,02-0,76	-
	OR	11,08	0,29	0,07	-
	95% CI OR	2,36- 51,96	0,03-2,58	0,09-0,57	-
	p	<0,001	>0,05	0,002	-
Припинення бак- теріовиділення на 90 (ВДТБ, ПРТБ) / 120 (МРТБ) дозі	RR	1,42	0,72	0,48	-
	95% CI RR	1,04-1,95	0,22-2,41	0,23-1,0	-
	OR	2,61	0,70	0,37	-
	95% CI OR	1,11-6,18	0,18-2,65	0,14-0,97	-
	p	0,027	>0,05	0,04	-
Припинення бак- теріовиділення на 120 (для ВДТБ, ПРТБ) / 240 (МРТБ) дозі	RR	0,90	1,11	0,93	3,33
	95% CI RR	0,49-1,64	0,25-4,94	0,41-2,47	0,22-25,15
	OR	0,81	1,13	0,89	3,50
	95% CI OR	0,25-2,57	0,20-6,27	0,26-3,01	0,21-29,59
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Неефективне лікування (-)	RR	0,21	1,85	0,93	16,67
	95% CI RR	0,03-1,38	0,44-7,77	0,24-2,50	1,94-72,95
	OR	0,11	2,09	0,89	24,50
	95% CI OR	0,01-0,99	0,35-12,52	0,20-3,99	2,18-142,64
	p	0,025	>0,05	>0,05	0,009

Узагальнюючи поданий у даному розділі матеріал слід зазначити, що:

- у 39,99 % обстежених є наявною мутація в промоторній зоні досліджуваних генів GST (у 20,55 % хворих на ТБ та у 16,44 % практично здорових), серед них більше половини (64,81 %) є носіями патологічного 0/0-генотипу гена GSTM1 у гаплотипі, тоді як комбінація гомозиготної мутації гена GSTT1 0/0 зустрічається у 2,33 рази рідше і наявна майже у кожного третього (27,78 %) обстеженого. 4,17 % хворих на ТБ легень є носіями патологічних генотипів обох ізоформ генів GST.
- сприятлива комбінація функціональних алелей у гаплотипі характеризується частішою появою ВДТБ легень на 26,09 % ($\chi^2=4,37$ $p=0,037$) за умов легшого клінічного перебігу, на тлі рідшої ко-

поліморбідності (на 31,01 %; ($\chi^2=5,53$, $p=0,019$) і 31,38 % ($\chi^2=4,07$, $p=0,044$) відповідно) та кращої ефективності лікування (вірогідно частіше встановлювалось часткове та повне розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін на 61,11 % ($\chi^2=19,22$, $p<0,001$) і 67,78 % ($p<0,001$), а також загоєння порожнини розпаду – на 57,09 % ($\chi^2=14,81$, $p<0,001$), частішим припиненням бактеріовиділення на 60 дозі на 18,40 % ($\chi^2=3,59$, $p=0,052$) і 45,64 % ($p=0,002$), відповідно. Присутність мутантної гомозиготи у гаплотипі, особливо за геном GSTM1, супроводжується вірогідно частішою поліморбідністю у хворих на туберкульоз легень на 30,29 % ($p=0,01$) і 27,46 % ($\chi^2=4,21$, $p=0,04$), гіршою відповіддю на лікування за даними Ro-діагностики (без динаміки / негативна динаміка) на 38,29 % ($p<0,001$), меншою частотою припинення бактеріовиділення на 60, 90 дозах для ВДТБ, ПРТБ і 120 дозі для МРТБ на 47,23 % ($\chi^2=18,67$, $p<0,001$). У всіх носіїв мутантних генотипів за обома генами (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0) відсутня динаміка під впливом лікування, або наявні негативні зміни, що підтверджує недостатню ферментативну активність системи детоксикації з негативною відповіддю на пропоноване протитуберкульозну терапію.

- у хворих на туберкульоз легень наявність гаплотипу із функціональними алелями за обома ізоформами (GSTM1+/GSTT1+) підвищує ризик розвитку ВДТБ легень у 1,46 рази [OR=2,94, 95%CI OR: 1,22-7,05, $p=0,014$], появу супутніх захворювань Г-П-Б системи, ХП та ХНХ - у 1,51 рази [OR=3,46, 95%CIOR: 1,01-11,90, $p=0,042$ і OR=3,35, 95%CIOR: 1,28-8,73, $p=0,012$], зростає ймовірність кращої відповіді на протитуберкульозне лікування за даними Ro-картини (розсмоктування (часткового і повного) вогнищево-інфільтративних змін, а також загоєння порожнини розпаду у 1,60, 1,73 і 1,52 разів 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, а також підвищуються можливості припинення бактеріовиділення на 60, 90

дозах для ВДТБ, ПРТБ і 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 низьких шансів на неефективність пропонованої терапії [OR=0,11, 95%CIOR: 0,01-0,99, $p = 0,025$].

- наявність делеції у промоторній зоні обох генів (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0) підвищує ризик відсутності ефекту від АМБТ за даними як Ro-діагностики у 9,25 разу [OR=11,53, 95%CIOR: 1,20-71,46, $p = 0,025$], так і припиненням бактеріовиділення у 16,67 разів [OR=24,50, 95%CIOR: 2,18-142,64, $p = 0,009$]. Присутність мутантного генотипу GSTM1 ізоформи в гаплотипі (GSTT1+ / GSTM1 0/0) робить шанси на ефективне лікування найнижчими у популяції за даними Ro-діагностики (часткове розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, загоєння порожнини розпаду) [OR=0,22, 95%CI: 0,07-0,73, $p = 0,009$ та OR=0,21, 95%CI: 0,05-0,87, $p = 0,013$] та, особливо на 60, 90 дозах для ВДТБ, ПРТБ і 120 дозі для МРТБ [OR=0,07, 95%CIOR: 0,09-0,57, $p = 0,002$ і OR=0,37, 95%CIOR: 0,14-0,97, $p = 0,04$], відповідно.

Матеріали даного розділу відображені у наступних наукових публікаціях:

1. 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 науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання надання медичної допомоги хворим з поєднаною інфекцією: туберкульоз, ВІЛ-інфекція. Гепатити». – Київ. – 2014. – № 3. – С. 116–117.
2. 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.
3. Сем'янів, І. О. Зв'язок генотипів GSTT1 та GSTM1 з особливостями

- клінічного перебігу туберкульозу легень/ І. О. Сем'янів, М. М. Камінська // Матеріали II Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених. – Чернівці. – 2015. – Випуск № 17. – С. 312.
4. Тодоріко, Л. Д. Роль поліморфізму генів метаболізму ксенобіотиків (глутатіон-трансферази M1 и T1) у больных туберкулезом легких / Л. Д. Тодоріко, И. О. Семянников // 78-я итоговая студенческая научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 95-летию со дня рождения проф. Ю.М. Лубенского. – Красноярск. – 2014. – С. 636–637.
 5. 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 Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки». – Чернівці. – 2016. – Випуск № 17. – С. 475.
 6. Тодоріко, Л. Д. Поліморфізм генів Г-S-T у хворих на ТБ легень із супутнім ураженням гепатобіліарної системи / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів, Сака А. А. // Молодий вчений. – 2014. – № 4 (07), частина II. – С. 98–100.
 7. Сем'янів, І. О. Зв'язок генотипів GSTT1 та GSTM1 з особливостями клінічного перебігу туберкульозу легень/ І. О. Сем'янів, М. М. Камінська // Матеріали II Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених. – Чернівці. – 2015. – Випуск № 17. – С. 312.

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНІ ТА МОРФОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАРІАНТУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

5.1. Макро- та мікроскопічні зміни печінки та їх роль у формуванні гепато-біліарних змін при туберкульозі легень з різною чутливістю мікобактерій

В останні роки все частіше з'являються повідомлення про поєднання туберкульозу і захворювань печінки. Взаємно обтяжуючий вплив захворювань, необхідність тривалого використання АМБП, кожен з яких та їх метаболіти можуть призвести до змін в системі детоксикації і метаболізму печінки, створюють умови для розвитку побічних реакцій та лікарських ускладнень [13]. Дані більшості клінічних досліджень свідчать про високу частоту лікарських ускладнень у хворих на туберкульоз, які супроводжуються маніфестацією з клінічно вираженої супутньої патології печінки [6].

Метою фрагменту дослідження було встановлення макро- та мікроскопічних змін печінки, та їх роль в патогенезі формування гепато-біліарних змін у хворих на туберкульоз легень, залежно від фармакорезистентності мікобактерій.

Проведено проспективне патоморфологічне дослідження 30 випадків смерті хворих, що померли від різних причин, у яких в заключному клінічному та патологоанатомічному діагнозах в якості основного захворювання фігурував туберкульоз легень. Залежно від клінічних форм та варіантів туберкульозу основна група була поділена на три підгрупи. Так, першу підгрупу основної групи склали 19 випадків, у яких клінічно був встановлений діагноз чутливого туберкульозу, до другої підгрупи увійшли 21 випадків ПРТБ та до третьої – 20 випадків МРТБ. Групу порівняння склали 20 випадків без патології гепатобіліарної системи та морфологічних ознак туберкульозної інфекції,

летальність яких пов'язана з раптовою смертю з різних причин. Вивчалась первинна медична облікова документація: медичні карти стаціонарного хворого (ф. № 003/о) та протоколи патологоанатомічних досліджень (ф. № 103/о).

Для порівняння розмірів та структури паренхіми, проводили макроскопічне дослідження. У 26,3 % випадках першої, 28,5 % – другої та 15 % – третьої підгруп основної групи макроскопічно печінка була збільшена в розмірах, маса органу коливалася в межах від 800 до 1400 грам. На розрізі тканина печінки в більшості випадків крапчаста, з чергуванням западаючих ділянок, "мускатного" вигляду і вибухаючими полями охряно-жовтого кольору; звичайної щільності та форми (рисунок 5.1.1).



Рис. 5.1.1 Підгрупа II основної групи. ПРТБ. Тканина печінки крапчаста з чергуванням западаючих ділянок "мускатного" вигляду з вибухаючими полями охряно-жовтого кольору (макропрепарат).

Ущільнення тканини печінки відмічалось у 73,6 % випадках першої, 71,4 % другої та 85 % третьої підгруп основної групи. Поверхня органу, в окремих випадках, набувала дрібновузлового вигляду, охряно-жовтого кольору. Розміри та маса печінки варіювали в значних межах від вираженої гепатомегалії до помірного зменшення.

Структурні зміни паренхіми визначались за допомогою мікроскопічного дослідження. У підгрупі I основної групи нами були виявлені наступні структурні зміни паренхіми печінки легкого ступеня: декомплексація

гепатоцитів з втратою їх зв'язку в печінковій балці, дистрофічні зміни та некроз окремих гепатоцитів у перицентральных відділах (рисунок 5.1.2, 5.1.3, 5.1.4).

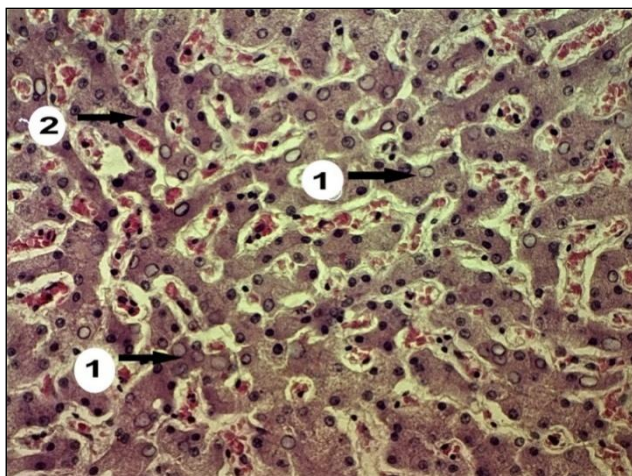


Рис. 5.1.2. Підгрупа I основної групи. ВДТБ. Декомплексация гепатоцитів з втратою їх зв'язку в печінковій балці (1). Наявність двоядерних гепатоцитів (2). (Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.10^x)

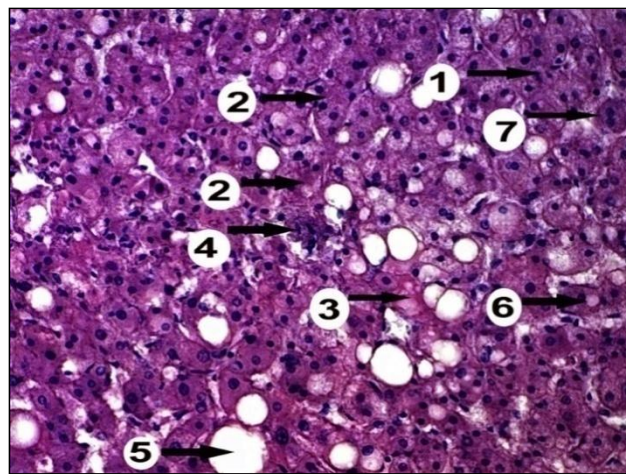


Рис. 5.1.3. Підгрупа I основної групи. ВДТБ. Декомплексация гепатоцитів з втратою їх зв'язку в печінковій балці (1). Еозино- та фуксинофільні включення в цитоплазмі гепатоцитів у вигляді сітки та брилок неправильної форми – тільця Маллорі (2). Фокальний некроз гепатоцитів (3). Лімфоїдна вогнищева інфільтрацією (4). Макро- (5) та мікроевезикулярний стеатоз (6). Двоядерні гепатоцити (7). Забарвлення гематоксиліном і еозином. (Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.10^x)

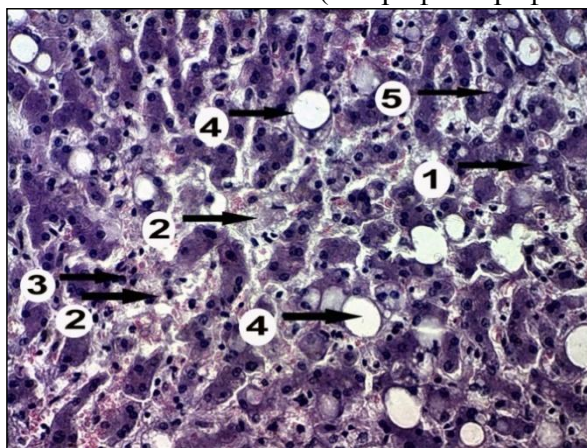


Рис. 5.1.4. Підгрупа I основної групи. ВДТБ, чутливий. Декомплексация гепатоцитів з втратою їх зв'язку в печінковій балці (1). Фокальний некроз гепатоцитів (2), з перифокальною запальною інфільтрацією (3). Макро- (4) та мікроевезикулярний стеатоз (5). (Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.10^x).

У 10,52% випадках підгрупи I основної групи спостерігали зміни паренхіми деструктивного характеру, які проявлялись наявністю білкової

дистрофії різного ступеня вираженості. У цитоплазмі гепатоцитів, об'єм яких був дещо збільшеним, містились ацидофільні білкові гранули, які є ознакою зернистої дистрофії. У частині випадків були виявлені великі гіаліноподібні білкові включення – тільця Маллорі (еозино- та фуксинофільні включення в цитоплазмі гепатоцитів у вигляді сіточки або брилок неправильної форми) (рисунок 5.1.3), які є наслідком гіаліновокраплинної дистрофії та проявом фокального коагуляційного некрозу гепатоцитів. Подекуди спостерігалась лімфоїдна або лейкоцитарна вогнищева інфільтрація навколо гепатоцитів з волокнистими або гранулярними скупченнями гіалінових тілець Маллорі, що вказує на так званий лейкотаксичний ефект (рисунки 5.1.3, 5.1.4).

У 15,7 % випадках були виявлені гепатоцити з ознаками гідропічного переродження – балонні клітини. Даний вид дистрофії є проявом уніцелюлярного колікваційного некрозу, який виникає внаслідок порушення водно-електролітного обміну. У 21,1 % випадках встановлено макровезикулярний стеатоз (рисунок 5.1.3, 5.1.4), переважно у III зоні ацинуса (центролобулярно), який характеризується наявністю великих поодиноких ліпідних крапель, «пустих» вакуолей із зсувом ядра до периферії клітини. Мікровезикулярний стеатоз (рисунки 5.1.3, 5.1.4), при якому в гепатоцитах виявили безліч дрібних ліпідних крапель із центральним розташуванням ядра, був виявлений у 15,7 % випадках. Стеатоз змішаного типу класифікували як мікровезикулярний, оскільки останній є прогностично більш несприятливим. Потрібно зазначити, що у хворих із чутливим ТБ, було виявлена мінімальна кількість гепатоцитів в стані дистрофії ($61,33 \pm 5,023$) та максимальне значення показника КНП (коефіцієнту відновлення паренхіми) ($2,78 \pm 1,014$), який є одним з найважливіших критеріїв в морфологічній оцінці стану гепатоцитів, оскільки він дозволяє оцінити інтенсивність дистрофічних та некробіотичних процесів в печінці.

У підгрупі II основної групи у перицентральных відділах дольок виявлені групи збільшених у розмірі гепатоцитів з чіткими контурами мембрани.

Залишки слабоеозинофільної зернистої цитоплазми розташовані навколо ядра або вздовж клітинних мембран. Ядра забарвлені слабо, іноді, з ознаками каріолізиса. Вакуолі цитоплазми заповнені рідиною. Частка гепатоцитів з явищами гіаліновокраплинної дистрофії була значно вищою у порівнянні з підгрупою I. Питома площа гепатоцитів уражених стеатозом у даній підгрупі склала 47,9 %, що є у 1,6 рази вищим порівняно з підгрупою I. Гепатоцити уражені стеатозом локалізувались переважно у III зоні ацинуса (рисунки 5.1.5, 5.1.6).

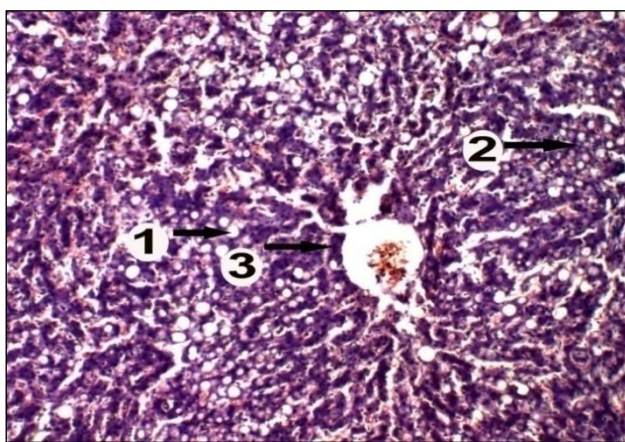


Рис. 5.1.5. Підгрупа II основної групи. ПРТБ. Макро- (1) та мікроевезикулярний стеатоз (2) у центролобулярних та середньо зональних відділах ацинуса. Фокальний центролобулярний некроз (3). (Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Об.20^x. Ок.10^x).

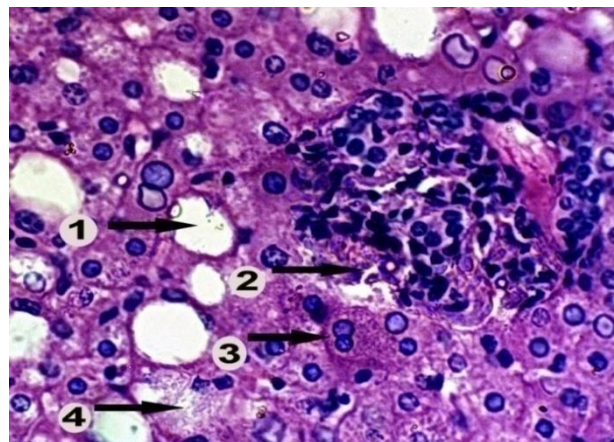


Рис. 5.1.6. Підгрупа II основної групи. ПРТБ. Макровезикулярний стеатоз у центролобулярних зоні ацинуса (1). Фокальний центролобулярний некроз з запальною інфільтрацією (2). Двохядерний гепатоцит (3). Фокальний некроз гепатоцитів (4). Забарвлення гематоксиліном і еозином. (Мікрофотографія. Об.60^x. Ок.10^x).

Так, у 71,4 % випадках був виявлений макровезикулярний та у 28,5 % випадках – мікроевезикулярний тип стеатозу. У 23,8 % випадках гепатоцити з ознаками стеатозу були виявлені у середньозональних відділах ацинусів (рисунок 5.1.5). Крім білкової та жирової дистрофії гепатоцитів у хворих з ПРТБ було виявлено наявність фокальних центролобулярних некрозів (рисунок 5.1.5, 5.1.6). У деяких центральних відділах часточок запальні інфільтрати поширювались між гепатоцитами у напрямку портальних трактів. Запальний інфільтрат містив лімфоцити, мононуклеарні клітини, серед яких переважали нейтрофіли. КНП у хворих з ПРТБ склав $0,99 \pm 0,019$, що достовірно (у 2,81

рази) менше порівняно з чутливим ТБ, а ІГА (за R.G. Knodell) у 2,5 рази перевищував такий у підгрупі I ($p < 0,05$).

Групи гепатоцитів з ознаками гідропічної, гіаліновокраплинної дистрофії та стеатозу у центролобулярній та середньозональній зонах були виявлені у всіх випадках підгрупи III основної групи. У 15 % випадків нами був виявлений панацінарний тип ураження, при якому морфологічні ознаки стеатозу були виявлені практично у всіх відділах ацинуса (рисунок 5.1.7).

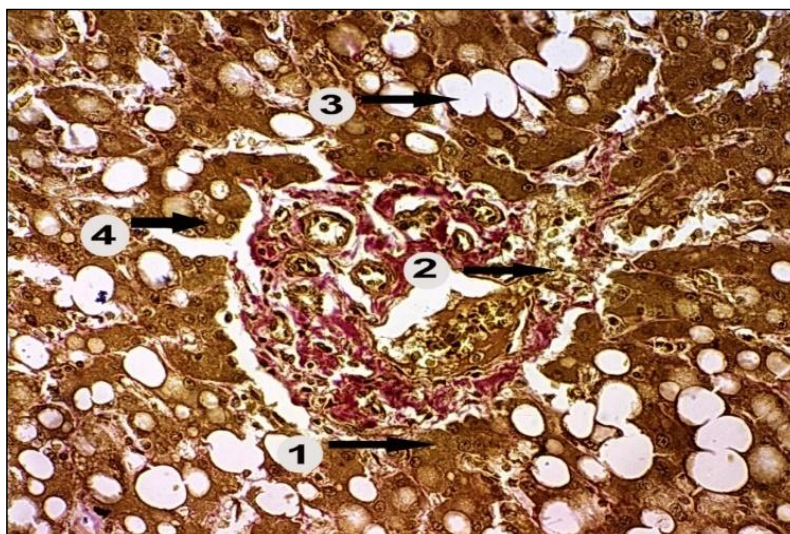


Рис. 5.1.7. Підгрупа III основної групи. МРТБ. Загибель гепатоцитів на межі дольки з портальними трактами (ступінчатий некроз) (1). Вогнищева лімфоцитарна інфільтрація (2). Макро- (3) та мікроевезикулярний (4) стеатоз з панацінарним типом ураження. (Забарвлення пікрофуксином за Van Gieson з дофарбовуванням клітинних ядер гематоксиліном Вейгерта. Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.10^x).

Макроевезикулярний тип стеатозу ми спостерігали у 30 % випадків, мікроевезикулярний – у 40 % та змішаний (макро-мікроевезикулярний) у – 30 % випадках. Питома площа гепатоцитів уражених стеатозом склала 61,5 %, що у 1,3 рази вище у порівнянні з підгрупою II ($p < 0,05$). Крім центролобулярних некрозів у третій підгрупі нами були виявлені окремі перипортальні ступінчаті та поодинокі мостоподібні портоцентральні некрози гепатоцитів з вогнищевою або дифузною лімфоїдноклітинною інфільтрацією. Загибель гепатоцитів на межі дольки з портальними трактами (ступінчаті некрози) (рисунок 5.1.7) призводили до порушення цілісності пограничної пластинки (в нормі границя

рівна, клітини розташовані в один ряд та тісно прилягають одна до одної) та проникнення клітин запального імунного інфільтрату (лімфоцитів) у дольку з можливістю імунного цитолізу гепатоцитів.

Ушкодження гепатоцитів токсичними АМБП призводило до розвитку автоімунних процесів та наступного імунного їх цитолізу. КНП у хворих із МРТБ виявився найнижчим та склав $0,47 \pm 0,006$. У свою чергу, індекс гістологічної активності (за R.G. Knodell) склав $15,74 \pm 2,712$, що є вищим порівняно з чутливим ТБ та ПРТБ у 3,62 та 1,47 рази відповідно ($p < 0,05$ в обох випадках).

Різний ступінь розвитку перицелюлярного (навколо гепатоцитів), перисинусоїдального (наслідок надмірного синтезу позаклітинного матриксу та відкладання його в просторі Діссе) (рисунок 5.1.8) та перивенулярного (центролобулярного) (рисунок 5.1.9) фіброзу III зони був виявлений у 57,89 % випадків I підгрупи основної групи, що відповідає 1-й стадії фіброзу згідно класифікації E. Brunt.

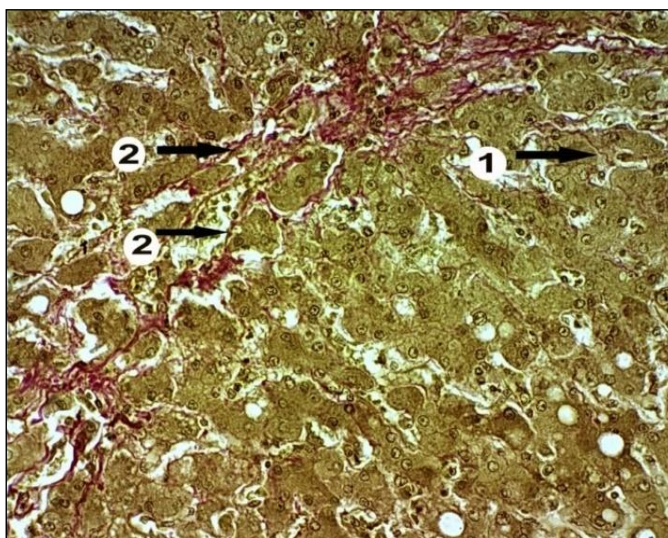


Рис. 5.1.8. Підгрупа I основної групи. ВДТБ. Перицелюлярний (1) та перисинусоїдальний (2) фіброз в центролобулярній зоні ацинуса. (Забарвлення пікрофуксином за Van Gieson з дофарбовуванням клітинних ядер гематоксиліном Вейгерта. Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.10^x).

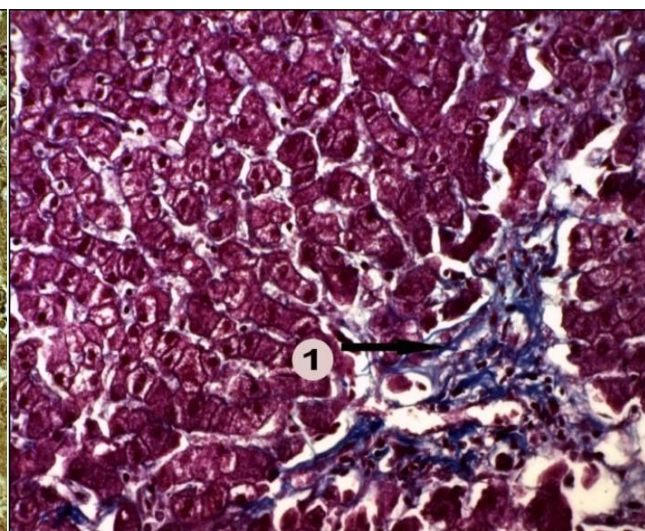


Рис. 5.1.9. Підгрупа I основної групи. Чутливий ТБ. Перивенулярний (центролобулярний) фіброз (1). (Забарвлення хромотропом-водним блакитним за методикою Н.З. Слінченко. Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.10^x).

У II підгрупі до вищезгаданих типів фіброзу приєднувався фокальний,

екстенсивний портальний та/або перипортальний фіброз у 47,6 % випадків – 2-га стадія фіброзу. У III підгрупі перицелюлярний, перисинусоїдальний та перивенулярний фіброз був виявлений у 100 % випадків; фокальний портальний та перипортальний, септальний тип фіброзу у 18 % випадках (III стадії фіброзу за E. Brunt), який передбачає розвиток мостоподібних септ, які утворюються на місці мостоподібних некрозів, переважно порто-центрального у III зоні та вираженого портального фіброзу – у 25 % випадків (рисунк 5.1.10).

Таким чином, в основній групі було встановлено фіброз змішаного типу із переважанням перицелюлярного, перисинусоїдального, перивенулярного та фокального портального фіброзу. У всіх підгрупах переважав перивенулярний фіброз. Синусоїди були переважно щілиноподібної форми, подекуди спостерігається їх «капіляризація» (рисунк 5.1.11). Остання більш виражена у III підгрупі. Просвіт синусоїдів був малокровний. Капсула печінки вогнищево або дифузно потовщена, гіалінізована, місцями інфільтрована лімфоїдно-гістіоцитарними елементами.

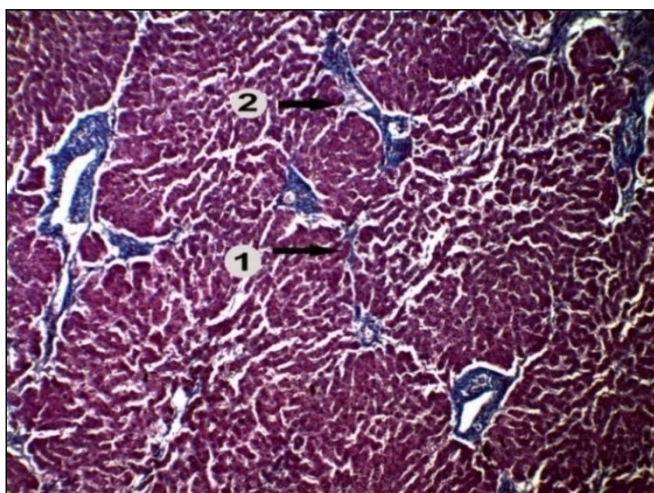


Рис. 5.1.10. Підгрупа III основної групи. МРТБ. Септальний тип фіброзу з розвитком мостоподібних септ (1), переважно порто-центрального у III зоні та вираженого портального фіброзу (2). (Забарвлення хромотропом-водним блакитним за методикою Н.З. Слінченко. Мікрофотографія. Об.20^x. Ок.10^x).

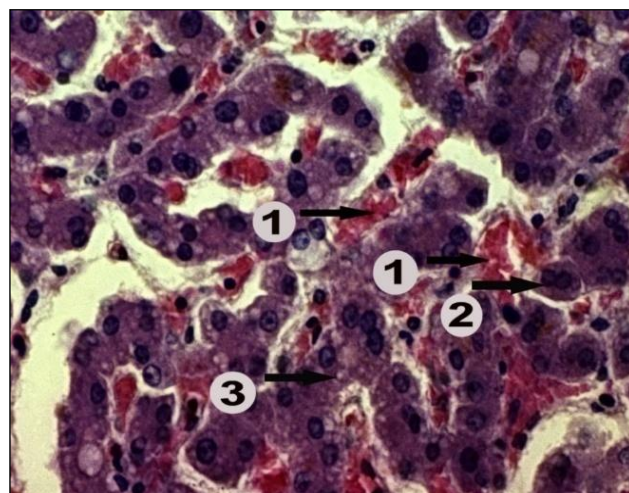


Рис. 5.1.11. Підгрупа II основної групи. ПРТБ. «Капіляризація» синусоїдів (1). Двохядерні гепатоцити. Мікроемулярний стеатоз. (Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Об.60^x. Ок.10^x).

Аналіз морфометричних показників виявив, що показник СПС

(стромально-паренхіматозного співвідношення) у підгрупі II та III достовірно вищий відповідно – у 2,5 та 5,3 рази порівняно з підгрупою I основної групи ($p<0,05$), що можна пояснити прогресивним збільшенням площі сполучної тканини з одночасним зменшенням показника площі незмінених гепатоцитів у хворих із ПРТБ та МРТБ. Індекс фіброзу (за E. Brunt) у першій підгрупі склав $1,7\pm0,041$; у другій – $3,3\pm8\pm0,259$ ($p<0,05$); у третій – $4,3\pm1,072$, що вірогідно перевищує аналогічні показники у I та II підгрупах (табл. 5.1.1).

Таблиця 5.1.1

Морфометрична характеристика тканини печінки у хворих з ВДТБ, ПРТБ, МРТБ та у групі порівняння ($X\pm Sx$)

Показники	Групи дослідження			
	Група порівняння (n=20)	Основна група		
		Підгрупа I (n=19)	Підгрупа II (n=21)	Підгрупа III (n=20)
Індекс гістологічної активності (за R.G. Knodell)	0	4,34 $\pm 0,281^*$	10,71 $\pm 1,841^{**}$	15,74 $\pm 2,712^\#$
Кількість незмінених гепатоцитів	445,23 $\pm 25,351$	252,84 $\pm 15,623^*$	141,35 $\pm 11,618^{**}$	65,41 $\pm 6,329^\#$
Площа незмінених гепатоцитів, мкм ²	367,17 $\pm 10,861$	225,23 $\pm 7,191^*$	168,35 $\pm 5,485^{**}$	117,48 $\pm 8,216^\#$
Кількість гепатоцитів в стані дистрофії	36,21 $\pm 4,006$	61,33 $\pm 5,023^*$	124,17 $\pm 8,301^{**}$	167,09 $\pm 11,419^\#$
Кількість гепатоцитів в стані некрозу	0	19,48 $\pm 2,006^*$	44,23 $\pm 3,087^{**}$	79,04 $\pm 5,171^\#$
Питома площа гепатоцитів у стані некробіозу, %	0	9,71 $\pm 2,037^*$	18,34 $\pm 3,017^{**}$	25,09 $\pm 2,561^\#$
Коефіцієнт нормалізації паренхіми (КНП)	10,14 $\pm 1,023$	2,78 $\pm 1,014^*$	0,99 $\pm 0,019^{**}$	0,47 $\pm 0,006^\#$
Питома площа гепатоцитів уражених стеатозом, %	0,28 $\pm 0,001$	29,11 $\pm 3,019^*$	47,95 $\pm 5,208^{**}$	61,47 $\pm 6,317^\#$
Площа сполучної тканини, мкм ²	10,45 $\pm 1,939$	27,01 $\pm 2,089^*$	45,81 $\pm 4,501^{**}$	68,42 $\pm 5,903^\#$
Індекс фіброзу (за E. Brunt)	0	1,74 $\pm 0,041^*$	3,3 ± 8 $\pm 0,259^{**}$	4,28 $\pm 1,072^\#$
Стромально-паренхіматозне співвідношення (СПС)	0,03 $\pm 0,001$	0,11 $\pm 0,002^*$	0,27 $\pm 0,003^{**}$	0,58 $\pm 0,009^\#$
Кількість двохядерних гепатоцитів	5,64 $\pm 1,031$	4,68 $\pm 1,314^*$	3,27 $\pm 1,017^{**}$	2,92 $\pm 0,043^\#$

Примітка: 1. *Достовірно в порівнянні з групою порівняння при $p<0,05$.

2. **Достовірно в порівнянні з підгрупою I основної групи при $p<0,05$.

3. #Достовірно в порівнянні з підгрупою II основної групи при $p<0,05$.

При аналізі показника кількості двохядерних гепатоцитів нами було

виявлено його лінійне зменшення від I до III підгрупи, що вказує на зниження регенераторного (внутрішньоклітинного) потенціалу гепатоцитів у хворих з ПРТБ та МРТБ.

5.2. Функціональний стан ядерного хроматину, окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу гепатоцитів при туберкульозі легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій туберкульозу

Для оцінки функціонального стану гепатоцитів ми обраховували коефіцієнт варіації оптичної густини забарвлення ядер при забарвленні мікропрепарату гематоксиліном Гарріса. Згідно даних літератури функціональний стан ядра знаходить відображення в характері та розподілі хроматина [49, 119]. Так, у зовнішніх відділах диплоїдних ядер нормальних тканин знаходять конденсований (компактний) хроматин – гетерохроматин, а в решті її відділів – неконденсований хроматин – еухроматин [136]. Гетерохроматин та еухроматин відображують різні функціональні стани ядра; перший з них вважають неактивним, другий – досить активним та таким, що відображує участь ядра у різних метаболічних непроліферативних та проліферативних процесах. Оскільки ядро може переходити з стану відносного функціонального спокою в стан функціональної активності і, навпаки, морфологічна картина розподілу хроматину, представлена гетеро- та еухроматином, не може бути статичною [76, 201]. Можливою гетерохроматинізацією та еухроматинізацією ядер.

Метою фрагменту нашого дослідження є встановлення коефіцієнта варіації оптичної густини ядерного хроматину гепатоцитів I, II та III зонах ацинуса та ступеня окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу при туберкульозі легень залежно від фармакорезистентності.

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

Зони ацинуса (за Рарпорт)	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:

1. *Достовірно у порівнянні з групою порівняння при $p < 0,01$.
2. ** достовірно у порівнянні з підгрупою I при $p < 0,01$.
3. # достовірно у порівнянні з підгрупою II при $p < 0,01$.

Аналіз цифрових даних, наведених у таблиці 5.2.1, 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 центролобулярної зони) (рисунок 5.2.1), що вказує на збільшення гомогенності забарвлення ядра гепатоцитів I зони та свідчить про збільшення активності їх ядра 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, а, отже є морфологічним субстратом щодо трактування обмеження функціональної здатності гепатоцитів центролобулярної зони. Виявлена нами тенденція співпадає з даними літератури, згідно яких для різних зон ацинуса характерна різна функціональна активність [6].

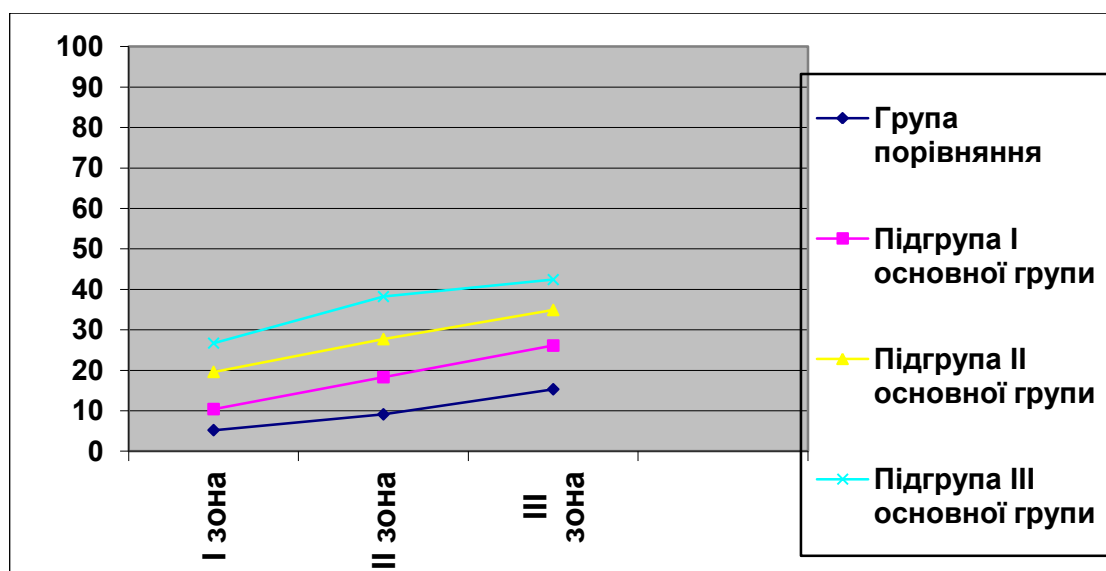


Рис. 5.2.1. Коефіцієнт варіації оптичної густини ядерного хроматину гепатоцитів хворих на туберкульоз легень та у групі порівняння у I, II та III зонах ацинуса

Таким чином, проведений аналіз фрагменту дослідження показав, що у основній групі коефіцієнт варіації оптичної густини ядерного хроматину гепатоцитів I, II та III зонах ацинуса є достовірно вищим ($p < 0,01$). У підгрупі II (ПРТБ) та підгрупі III (МРТБ) середній показник коефіцієнта варіації оптичної густини ядерного хроматину був вищим відповідно – у 1,5 та 1,9 рази порівняно з підгрупою I чутливий ТБ, що вказує на порушення балансу між еу- та гетерохроматином за рахунок збільшення вмісту останнього, що свідчить на користь зниження активності ядер цих клітин щодо залучення ДНК до синтетичних процесів та є субстратом для розвитку гепатоцелюлярної дисфункції.

Печінка виконує більшість життєво важливих метаболічних функцій в організмі та є основним органом, який забезпечує метаболізм (детоксикацію) екзо- та ендогенних токсинів, лікарських засобів та ксенобіотиків [48, 159]. Ці функції потребують інтенсивного аеробного метаболізму для утворення достатньої кількості АТФ в мітохондріях гепатоцитів. Така метаболічна активність призводить до постійного формування активних форм кисню [92]. На додаток, потрібно зазначити, що метаболізм протитуберкульозних

лікарських засобів з ушкодженням гепатоцитів та формуванням запалення можуть суттєво збільшити інтенсивність вільнорадикальних процесів, як в кожному окремому гепатоциті, так і в органі в цілому [19, 116].

Вказані процеси ще більше інтенсифікуються за умов цитотоксичної гіпоксії, спричиненої туберкульозним ураженням легень [128]. Окиснювальний стрес призводить до збільшення продукції активних форм кисню і як наслідок – окиснювальної модифікації білків: їх агрегації та фрагментації, що супроводжується незворотними змінами фізико-хімічних та біологічних властивостей білкової молекули. Із даних літератури, присвяченій процесам ОМБ відомо, що білки, в яких має місце їх окислювальна модифікація, значно легше піддаються протеолізу. Тому, зростання інтенсивності ОМБ повинно супроводжуватися збільшенням вільних аміногруп білків і в крайньому варіанті (при порушенні адекватної регенерації білків) навіть до зниження загального вмісту білка у плазмі крові [86, 99].

Враховуючи різну функціональну активність гепатоцитів різних зон ацинуса (за Rappoport) згідно даних літератури [31, 112] та результатів власних досліджень коефіцієнт R/V при специфічному забарвленні на кислі та основні білки за Мікель-Кальво (рисунок 5.2.2) та середні величини відносних одиниць оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А. Yasuma та Т. Ichikava (рисунок 5.2.3) визначали окремо у гепатоцитах першої, другої та третьої зон.

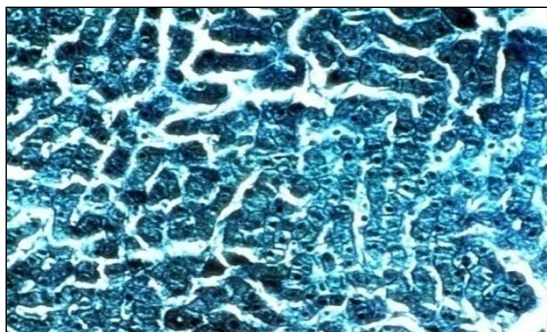


Рис. 5.2.2. Структурні компоненти тканини печінки. (Забарвлення на «кислі» та «основні» білки бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Мікрофотографія. Об.20^x, Ок.10^x).

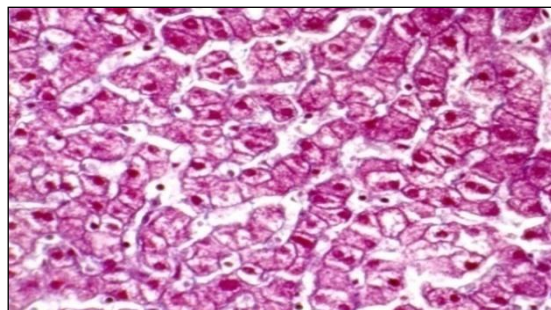


Рис. 5.2.3. Структурні компоненти тканини печінки. (Нінгідриново-шифовська реакція на вільні аміногрупи білків за А. Yasuma та Т. Ichikava. Мікрофотографія. Об.40^x, Ок.10^x).

При порівнянні цифрових даних, вказаних у таблицях 5.2.2 та 5.2.3, видно, що у гепатоцитах різних зон групи порівняння зміни властивостей білків у середніх тенденціях перебігають практично однаково (рисунки 5.2.2, 5.2.3). Так, при порівнянні коефіцієнту R/B (специфічне забарвлення на кислі та основні білки за Мікель-Кальво) в гепатоцитах I, II та III зон групи порівняння різниця є невірогідна ($p > 0,05$). Аналогічна тенденція прослідковується при аналізі середніх величин оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за A. Yasuma та T. Ichikawa.

Таблиця 5.2.2

Коефіцієнт R/B при специфічному забарвленні на кислі та основні білки за Мікель-Кальво у гепатоцитах хворих на туберкульоз легень та у групі порівняння ($\bar{X} \pm S_x$). Комп'ютерна мікроспектрометрія

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	1,09±0,008	1,27±0,014*	1,73±0,041**	2,05±0,072#
II зона	1,11±0,004	1,39±0,009*	1,81±0,032**	2,34±0,094#
III зона	1,13±0,012	1,48±0,041*	1,95±0,063**	2,68±0,108#

Примітки:

1. * достовірно у порівнянні з групою порівняння при $p < 0,01$.
2. ** достовірно у порівнянні з підгрупою I при $p < 0,01$.
3. # достовірно у порівнянні з підгрупою II при $p < 0,01$.

У першій підгрупі основної групи результати дослідження показників коефіцієнту R/B та середніх величин оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за A. Yasuma та T. Ichikawa достовірно відрізняються від групи порівняння ($p < 0,01$). У гепатоцитах II підгрупи основної групи середні показники коефіцієнту R/B та величини оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків є достовірні – у 1,3 та 1,2 разів вищі у порівнянні з підгрупою I, а у підгрупі III перевищують показники підгрупи I у – 1,7 та 1,3 разів відповідно ($p < 0,05$ в усіх випадках). Така тенденція вказує на посилення процесів вільнорадикального окиснення білків з характерними ефектами – зростання обмеженого протеолізу й

окиснення аміногруп білків – у гепатоцитах хворих на ПРТБ та МРТБ.

Таблиця 5.2.3

Кількісні показники оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за A. Yasuma та T. Ichikawa ($X \pm S_x$) у гепатоцитах хворих на туберкульоз легень та у групі порівняння, відносні одиниці оптичної густини. Комп'ютерна мікроденситометрія

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	0,195±0,0012	0,221±0,0016*	0,249±0,0012**	0,302±0,0021#
II зона	0,196±0,0031	0,245±0,0009*	0,262±0,0021**	0,318±0,0008#
III зона	0,198±0,0012	0,251±0,0012*	0,274±0,0013**	0,327±0,0014#

Примітки:

1. * достовірно у порівнянні з групою порівняння при $p < 0,01$.
2. ** достовірно у порівнянні з підгрупою I при $p < 0,01$.
3. # достовірно у порівнянні з підгрупою II при $p < 0,01$.

Аналіз показників відповідно до зони ацинуса (за Rappoport), вияв лінійний характер зростання інтенсивності ОМБ та обмеженого протеолізу від I до III зони (від перипортальних до централобулярних відділів ацинуса) у всіх підгрупах основної групи (рисунки 5.2.3, 5.2.4).

Результати проведеного нами дослідження дозволяють зробити наступні висновки:

- при макроскопічному дослідженні печінки у хворих на МРТБ легень спостерігається достовірно вищий відсоток ущільнення тканини печінки ніж у хворих на чутливий туберкульоз, а саме 85 % про 71 %;
- аналіз морфометричних показників виявив, що показник СПС у хворих на ПРТБ та МРТБ достовірно вищий, відповідно у 2,4 та 5,2 рази порівняно з хворими на чутливий ТБ легень ($p < 0,05$), супроводжується прогресивним збільшенням площі сполучної тканини з одночасним зменшенням показника площі незмінених гепатоцитів при прийомі більшої кількості АМБП та значно довших термінів лікування ($p < 0,001$);

- встановлено, що у хворих на резистентні форми туберкульозу показник кількості двохядерних гепатоцитів є достовірно вищим, що вказує на зниження регенераторного (внутрішньоклітинного) потенціалу гепатоцитів у таких випадках ($p < 0,001$);
- при чутливому ТБ, виявлена мінімальна кількість гепатоцитів в стані дистрофії ($61,3 \pm 5,023$) та максимального значення показника КНП ($2,7 \pm 1,014$). Доведено, що у хворих на ПРТБ та МРТБ середній показник коефіцієнту варіації оптичної густини ядерного хроматину є достовірно вищим відповідно у 1,5 та 1,9 рази ($p < 0,01$) порівняно з чутливим ТБ та вказує на порушення балансу між еу- та гетерохроматином за рахунок збільшення вмісту останнього;
- при ПРТБ середні показники коефіцієнту R/V при специфічному забарвленні на кислі та основні білки та величини оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків достовірно вищі – у 1,3 та 1,2 разів, ніж при чутливому туберкульозі, а при МРТБ вищі у 1,7 та 1,3 раза ($p < 0,01$), що вказує на більш виражене зростання обмеженого протеолізу й окиснення аміногруп білків.

Матеріали даного розділу відображені у наступних наукових публікаціях:

1. 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. 87-91.
2. 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.
3. Тодоріко, Л. Д. Патогенетичний механізм токсичного ураження печінки у хворих на туберкульоз легень / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Матеріали

XII Міжрегіональної наукової конференції. – Старобільськ: ДЗ ЛНУ імені Тараса Шевченка. – 2014. – С. 92–94.

4. Сем'янів, І. О. Токсичне ураження печінки у хворих на туберкульоз легень / І. О. Сем'янів, Р. Ю. Рандюк // Хист: матеріали III Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки». – Чернівці. – 2016. – Випуск № 17. – С. 482.
5. Тодорико, Л. Д. Изменения печени у больных лекарственно-чувствительным туберкулезом легких / Л. Д. Тодорико, И. О. Семьянив // Материалы международной научно-практической конференции «ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты». – Гродно. – 2015. – С. 136.

РОЗДІЛ 6

ШЛЯХИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОГРАМИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ЧУТЛИВИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ГЕПАТО-ПАНКРЕАТО-БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ГЛУТАТІОН-S- ТРАНСФЕРАЗИ

Одним з головних чинників контролю за епідемічною ситуацією щодо туберкульозу є ефективне лікування хворих, оскільки, крім вилікування конкретного випадку, відбувається розрив епідемічного ланцюжка, що сприяє поліпшенню епідеміологічної ситуації у цілому [1,8]. За даними ряду авторів, проведення повноцінної хіміотерапії, особливо при використанні стандартних методик, може обмежуватися розвитком побічних реакцій на протитуберкульозні препарати, які виникають переважно у перші тижні інтенсивної фази хіміотерапії [3]. За даними Центру моніторингу АМБП ВООЗ серед монопрепаратів за частотою виникнення побічних реакцій (ПР) у світі домінують препарати ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду [5,146]. Частота побічних реакцій при застосуванні стандартних режимів протитуберкульозної терапії становить 10-15 %. У 4 % випадків від подальшого застосування АМБП доводиться відмовитись. Наступна корекція стандартного режиму хіміотерапії внаслідок ПР часто супроводжується подовженням основного курсу лікування, що негативно впливає на прихильність до лікування з боку хворих [28,69,182].

Метою фрагменту нашого дослідження стала оцінка ефективності застосування ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину поряд із призначенням гепатопротектора аргініну глутамат в інтенсивну фазу лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи та нульовим поліморфізмом генів GSTT1 та GSTM1.

Нами проведений аналіз ефективності застосування ін'єкційних форм уведення ізоніазиду (торгова назва «Бітуб», виробник ТОВ «Юрія-Фарм») та рифампіцину (торгова назва «Ріфонат», виробник ТОВ «Юрія-Фарм») поряд із застосуванням гепатопротектору аргініну глутамат (торгова назва «Глутаргін», виробник ПРАТ «фармацевтична фірма «Здоров'я») у хворих на ВДТБ із супутнім ураженням Г-П-Б системи.

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 системи детоксикації ксенобіотиків GSTT1+/ GSTM1-, GSTT1-/ GSTM1+, GSTT1-/ GSTM1-, та, які отримували таблетовані протитуберкульозні препарати першого ряду в інтенсивну фазу хіміотерапії. Другу групу склали 30 хворих на ВДТБ із ураженням Г-П-Б системи та нульовим поліморфізмом генів системи детоксикації ксенобіотиків GSTT1 та GSTM1, які отримували ін'єкційні форми рифампіцину та ізоніазиду в інтенсивну фазу хіміотерапії та аргініну глутамат в якості патогенетичної терапії. Чоловіків було 45 (75 %), жінок – 15 (25 %). Середній вік становив $(39,6 \pm 1,3)$ роки.

Таблиця 6.1

Оцінка вираженості інтоксикаційного синдрому через 2 місяці інтенсивної фази за різними схемами лікування

Вираженість інтоксикаційного синдрому	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)
	%	%
Відсутній	56,7	73,3*
Легкий	33,3	26,7
Помірний	10	-
Виражений	-	-
Середня температура тіла, °C	37,4±1,1	37,1±0,4

Примітки:

1. *Показник вірогідно відрізняється від такого у групі 1 ($p < 0,05$);
2. n – число спостережень.

Для оцінки інтоксикаційного синдрому ми враховували такі симптоми, як фебрильна або субфебрильна температура тіла, схуднення, підвищена пітливість та загальна слабкість, а для оцінки бронхолегеневого синдрому – кашель сухий чи з харкотинням, біль у грудній клітці, кровохаркання, легенева кровотеча (табл. 6.1).

У результаті аналізу оцінки інтоксикаційного синдрому було встановлено, що у хворих гр. 2 у 73,3 % хворих спостерігався легкий ІС, що вірогідно відрізняється від даного показника у 1-й групі (56,7 %). Середня температура тіла пацієнтів гр. 1 була $37,4 \pm 1,1$ °C проти $37,1 \pm 0,4$ у хворих 2-ї групи. Таким чином, було встановлено, що у хворих 1-ї групи інтоксикаційний синдром був у 1,7 рази більш вираженим ($p < 0,05$), ніж у обстежуваних хворих гр. 2 на кінець інтенсивної фази лікування.

Таблиця 6.2

Характеристика вираженості бронхолегеневого синдрому в обстежуваних хворих через 2 місяці інтенсивна фаза за різними схемами лікування

Вираженість бронхолегеневого синдрому	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)
	%	%
Відсутній	50	80*
Легкий	36,7	13,3*
Помірний	10	6,7
Виражений	3,3	-

Примітки:

1. *Показник вірогідно відрізняється від такого у групі 1 ($p < 0,05$);
2. n – число спостережень.

Як видно з результатів, наведених у таблиці 6.2, після отримання 60 доз в ІФ бронхолегеневий синдром у хворих, які отримували ін'єкційні форми АМБП у переважній більшості випадків був відсутнім або легким, проте, у половини пацієнтів 1-ї групи відмічався легко та помірно виражений бронхолегеневий синдром (БЛС).

Основним критерієм ефективності лікування хворих на туберкульоз згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної та третинної

медичної допомоги хворим на туберкульоз №620 є припинення бактеріовиділення [2]. Після 60 доз інтенсивної фази усім хворим було проведено мікроскопічне дослідження мокротиння (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

**Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих на ВДТБ на кінець ІФ
за різними схемами лікування**

Груп хворих	60 доз (n=60)		90 доз (n=31)		120 доз (n=6)		Неефективне лікування	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-група (n=30)	12	40	19	63,3	21	70	9	30
2-група (n=30)	18	60	26	86,7	28	93,3	2	6,7

Примітки:

1: *Показник вірогідно відрізняється від такого у групі 1 ($p < 0,05$),

2.n – число спостережень.

Як видно з результатів наведених у таблиці 6.3, у гр. 1 після прийому 60 доз препаратів за загальноприйнятою схемою, бактеріовиділення припинилось у 40 % хворих, натомість, у пацієнтів які отримували ін'єкційні форми протитуберкульозних препаратів та гепатопротектор аргініну глутамат, бактеріовиділення на 60 дозі ІФ припинилося у 60 % випадків ($p < 0,05$). У 30хворих рішенням центральної лікарської консультативної комісії (ЦЛКК) інтенсивну фазу було продовжено до 90 доз. Після проведення моніторингу мокротиння на 90 дозі, встановлено, що у 63,3 % випадків, у пацієнтів, які отримували стандартну схему лікування припинилось бактеріовиділення, що вказує на недостатню ефективність перорального шляху введення протитуберкульозних препаратів. У хворих 2-ї групи після 90 доз у інтенсивну фазу спостерігаються значно краща динаміка показників, бактеріовиділення продовжилось лише у 13,3 % пацієнтів.

У 6,7 % пацієнтів констатовано неефективне лікування на 90 дозі інтенсивної фази та рекомендовано перевід у 2-гу категорію лікування, оскільки не відмічалось зменшення масивності бактеріовиділення. У 21,7 %

випадках, за рішенням ЦЛКК, інтенсивну фазу продовжено до 120 доз. Після мікроскопії мокротиння на 120 дозі, 70 % хворих 1-ї групи були переведені у підтримуючу фазу хіміотерапії та у 30 %, за рішенням ЦЛКК, встановлено діагноз неефективного лікування та переведено у 2-гу категорію лікування. Усі пацієнти 2-ї групи, яким було продовжено схему лікування до 120 дози, були обезбацилені та переведені у підтримуючу фазу хіміотерапії.

Значно кращі показники обезбацилення у хворих, які отримували ін'єкційні форми ізоніазиду та рифампіцину на фоні прийому гепатопротектора аргініну глутамат, можна пояснити перевагою парентерального шляху введення препаратів, що забезпечує 100 % біодоступність та контрольованість, зниження токсичної дії з потенціюванням дії первинного препарату, точне дозування, швидке утворення високої концентрації препарату у вогнищі ураження, що не залежить від стану травної системи та який має психологічну складову, що є невід'ємною у довготривалому лікуванні хворих на туберкульоз.

Економічна обґрунтованість є одним із основних показників у формуванні режимів для лікування хворих на ТБ. Проведене нами дослідження продемонструвало, що при використанні ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину термін перебування хворих у стаціонарі становив 2200 ліжок/днів, що на 390 ліжок/днів менше, ніж у хворих які отримували стандартну схему з використанням таблетованих форм АМБП. Зменшення терміну перебування хворих у стаціонарі призводить до заощаджень на державному рівні, покращання психологічної складової та якості життя пацієнтів та прискорює переривання епідеміологічного ланцюга.

Вагомим критерієм ефективності лікування хворих на поширені, деструктивні процеси у легенях є позитивна рентгенологічна динаміка. Згідно Наказу МОЗ України № 620, рентгенологічний контроль проводиться під час поступлення, на кінець інтенсивної фази лікування та при завершенні основного курсу лікування (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Ефективність програми хіміотерапії із застосуванням ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину за результатами динаміки рентгенологічного дослідження

Групи пацієнтів	60 доз (n=60)		90 доз (n=31)		120 доз (n=6)	
	Позитивна динаміка	Загоєння порожнин розпаду	Позитивна динаміка	Загоєння порожнин розпаду	Позитивна Динаміка	Загоєння порожнин розпаду
	%	%	%	%	%	%
1-група	23,3	3,3	50	21,4	50	25
2-група	47,3*	13,3*	72,7*	45,4*	100	100

Примітки:

1. *Показник вірогідно відрізняється від такого у групі 1 ($p<0,05$);
2. n – число спостережень.

Рентгенконтроль на 60 дозі ІФ продемонстрував, що у хворих які отримували запропоновану нами схему лікування, розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін спостерігалось на 50,7 % частіше ніж у гр. 1 (табл. 6.4) ($p<0,05$). Загоєння порожнин розпаду відмічалось у 13,3 % 2-ї групи проти 3,3 % 1-ї групи ($p<0,05$). За результатами рентгенологічного дослідження (через 3 місяці), розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін на 31,2 % зустрічалось частіше у гр.2 ніж у пацієнтів 1-ї групи. Загоєння порожнин розпаду спостерігалось у гр.1 – у 21,4 % пацієнтів та у гр.2 – у 45,4 % ($p<0,05$).

Таким чином, за результатами комплексного обстеження згідно протоколу, проведене дослідження підтвердило вірогідно вищу ефективність при застосуванні у програмах АМБП інтенсивної фази у хворих на деструктивний ВДТБ із бактеріовіділенням та супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину відносно таблетованих їх форм, міжгрупове значення показників вірогідно відрізняється ($p<0,05$).

Отримані дані доводять, що бактеріостатична та бактерицидна дія проти МБТ залежить від концентрації препаратів і тривалості їх контакту з МБТ, чим більша концентрація в крові, тим довше вона зберігається на високих рівнях і

вища бактерицидна дія, що і пояснює вищу ефективність ін'єкційних форм введення, та узгоджується з результатами інших досліджень.

Важливою складовою є визначення синдрому ендогенної інтоксикації (ЕІ) у хворих на ВДТБ із супутнім ураженням Г-П-Б системи, оскільки ЕІ є одним із найбільш важливих критеріїв, які визначають не тільки важкість загального стану пацієнта, але й поширеність специфічної запальної реакції та її системні ефекти. ЕІ – це отруєння організму проміжними і кінцевими продуктами обміну речовин, внаслідок їх накопичення вище норми у зв'язку з/або підвищеним катаболізмом, або з блокадою детоксикаційних систем організму, зокрема, печінки, з наступним формуванням системного пошкодження. Непрямим критерієм важкості загального стану хворих з різними патологічними процесами є важкість ендогенної інтоксикації [12,156].

Розвиток синдрому ЕІ є невід'ємною частиною патогенезу туберкульозу [1]. Використовуючи сучасні обчислювальні технології, ми значно полегшуємо проведення розрахунків інтегративних показників інтоксикації, які є об'єктивними критеріями тяжкості захворювання та ефективності лікування.

Таблиця 6.5

Інтегративні показники ендогенної інтоксикації у хворих на вперше діагностований туберкульоз із супутнім ураженням гепато-біліарної системи у динаміці лікування за різними схемами (M±m)

Показник	ПЗО (n=20)	Група 1 (n=30)		Група 2 (n=30)	
		до початку лікування	у кінці ІФ хіміотерапії	до початку лікування	у кінці ІФ хіміотерапії
ЛП (ум.од.)	1,3±0,5	1,6±0,05	1,8±0,07	1,55±0,07	1,5±0,05*
ГП (ум.од.)	1,9±0,46	2,1±0,06	2,99±0,07#	2,13±0,07	2,3 ±0,07*
ІЗЛК (ум.од.)	1,8±0,05	2,1±0,06	2,83±0,05#	1,95±0,05	2,1±0,05*
Ілім (ум.од.)	0,6±0,76	0,55±0,06	0,38±0,05	0,46±0,06	0,43±0,05

Примітки:

1. # показник вірогідно відрізняється від такого до лікування ($p<0,05$);
2. *показник вірогідно відрізняється від такого у групі 1 ($p<0,05$).

Аналіз показника ЛПІ у гр.2, показує, що він є вірогідно нижчим (у 1,2 раза ($p<0,05$)) відносно гр.1, однак, констатовано незначний приріст даного показника у гр.2 відносно початку лікування (у 1,1 раза, $p>0,05$).

Установлено, що показник ГПІ після ІФ в гр.1 є вірогідно вищим відносно гр.2 (у 1,3 раза ($p<0,05$)) та відмічається підвищення даного показника в 1,4 раза відносно такого до початку лікування ($p<0,05$).

Доведено, що показник ІЗЛК у гр.2 є нижчим відносно відповідного показника в гр.1 (у 1,3 раза ($p<0,05$)). Показник лімфоцитарного індексу в обох групах вірогідно не відрізнявся.

Оцінка значень ЕІ у хворих на поширені, деструктивні форми туберкульозу, ймовірно, вказує на стан пацієнтів з середнім ступенем тяжкості інтоксикаційного синдрому. Вірогідне підвищення показників ЛПІ, ГПІ та ІЗЛК свідчить на користь розвитку синдрому системної ендогенної інтоксикації та наявності у даних пацієнтів вторинного імунодефіцитного стану.

Після закінчення ІФ лікування у переважної більшості хворих на ТБ легень та патологією Г-П-Б системи спостерігалися поліпшення загального стану, позитивна динаміка з боку легеневого процесу. Проте, відмічається тенденція до погіршення окремих біохімічних показників крові, зокрема, має місце зростання рівня білірубіну, показників АлАТ, АсАТ, креатиніну, тимолової проби, що свідчить про токсичний вплив хіміотерапії на метаболічні процеси у печінці (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Динаміка біохімічних показників крові у хворих на вперше діагностований поширений туберкульоз легень із супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи на кінець інтенсивної фази хіміотерапії залежно від схеми лікування ($M \pm m$)

Біохімічний показник	Групи хворих (n=30)	До лікування	В кінці ІФ лікування
Загальний білок, (г/л)	Група 1	72,1 $\pm$ 0,59	64,8 $\pm$ 0,41
	Група 2	72,4 $\pm$ 0,81	71,7 $\pm$ 0,67*
Білірубін, (мкмоль/л)	Група 1	15,1 $\pm$ 0,46	20,3 $\pm$ 0,91#
	Група 2	14,9 $\pm$ 0,44	16,8 $\pm$ 0,48
АсАТ, ммоль/(год·л)	Група 1	0,51 $\pm$ 0,015	0,78 $\pm$ 0,016#
	Група 2	0,49 $\pm$ 0,011	0,57 $\pm$ 0,013
АлАТ, ммоль/(год·л)	Група 1	0,48 $\pm$ 0,014	0,57 $\pm$ 0,019
	Група 2	0,45 $\pm$ 0,012	0,51 $\pm$ 0,018
Сечовина, (ммоль/л)	Група 1	5,2 $\pm$ 0,22	5,4 $\pm$ 0,11
	Група 2	5,1 $\pm$ 0,18	5,2 $\pm$ 0,15
Креатинін, (кмоль/л)	Група 1	83,5 $\pm$ 0,85	91,8 $\pm$ 1,23
	Група 2	81,4 $\pm$ 0,53	89,1 $\pm$ 1,02
Тимолова проба, (од.)	Група 1	3,45 $\pm$ 0,22	5,10 $\pm$ 0,21*#
	Група 2	3,7 $\pm$ 0,29	4,31 $\pm$ 0,32
Коефіцієнт Рітиса	Група 1	1,06 $\pm$ 0,011	1,37 $\pm$ 0,15*#
	Група 2	1,09 $\pm$ 0,21	1,12 $\pm$ 0,22

Примітки:

1. #Показник вірогідно відрізняється від такого до лікування ($p < 0,05$);
2. *показник вірогідно відрізняється від такого у групі 1 ($p < 0,05$).

Як видно з даних таблиці 6.6, у гр. 1 відмічається достовірно нижчий рівень загального білка – на 9,6 % ніж у пацієнтів 2 гр. ($p < 0,05$). Також, у гр. 1 встановлено достовірно вищі показники білірубіну – на 17,2 %, АлАТ – на 19 %, АсАТ – на 22,4 % та тимолової проби – на 15,5 % у порівнянні з 2 гр. ($p < 0,05$), що свідчить про розвиток медикаментозного гепатиту.

Достовірно встановлено, що у хворих які отримували таблетовані форми АМБП зміни у біохімічному аналізі крові були значно виразнішими та зростали до завершення основного курсу АМБП у випадку продовження інтенсивної фази до 90 та 120 доз. Установлено, що після отримання 90 доз в ІФ у хворих гр.1 показник загального білка був на 12,4 % нижчим, а білірубіну на 16,3 % вищим ніж у гр.2 ($p < 0,05$), вагомий внесок має те, що у пацієнтів гр.1 терміни

перебування в ІФ лікування були подовженими, порівняно з гр.2.

Одним з вагомих синдромів порушення функціонального стану печінки є цитолітичний. Результатами нашого аналізу встановлено, що синдром цитолізу зустрічався у 23,3 % серед пацієнтів 1-ї групи та у 10 % гр. 2.

Дослідження крові і виявлення відхилень показників АСТ і АЛТ від норми проводиться для того, щоб визначити наявність пошкоджень печінки, викликаних різними видами гепатитів, цирозом, алкогольним ураженням, а також для контролю ефективності проведеного лікування. Коефіцієнт Рітиса, тобто співвідношення АСТ до АЛТ дає нам змогу також встановити вплив АМБП на функціонування печінки. Отримані нами результати продемонстрували, що в кінці ІФ лікування у пацієнтів 1ї групи даний показник був у 1.22 рази вірогідно вищим ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

Через 2 місяці антимікобактеріальної терапії при проведенні ультразвукового обстеження гепатобіліарної системи в обох групах, відмічались наступні зміни: гепатомегалія – збільшення максимального косого розміру правої долі печінки у 80,0 % хворих на $(0,7 \pm 0,71)$ мм і становив $(15,1 \pm 1,21)$ см ($p < 0,05$); довжина лівої долі у 73,3 % хворих – на $(0,82 \pm 0,12)$ см і становила $(11,2 \pm 2,7)$ см ($p < 0,05$); ознаки дифузного ураження структури печінкової паренхіми за рахунок мілких ехосигналів різної щільності, зниження звукопровідності та підвищення ехогенності паренхіми печінки, збільшення діаметру просвіту портальної вени у 68,3 % хворого.

Установлено, що у хворих на поширений туберкульоз легень з вираженими симптомами інтоксикації мають місце порушення білкового обміну і функції гепатобіліарної системи, а саме, зниження рівня загального білку, підвищення показників АлАТ, АсАТ, тимолової проби. Порушення циркуляції крові в печінці виникають вже на ранніх стадіях токсичного пошкодження органа та передують біохімічним та клінічним зсувам. Зміна показників біохімічних тестів та патологічні ознаки при ультразвуковому дослідженні гепатобіліарної системи, свідчать про наявність гепатотоксичної,

холестатичної або змішаної побічної дії антимікобактеріальних препаратів.

Для встановлення ефективності лікування хворих на ВДТБ за різними схемами лікування побудуємо нормалізований графік з отриманих значень.

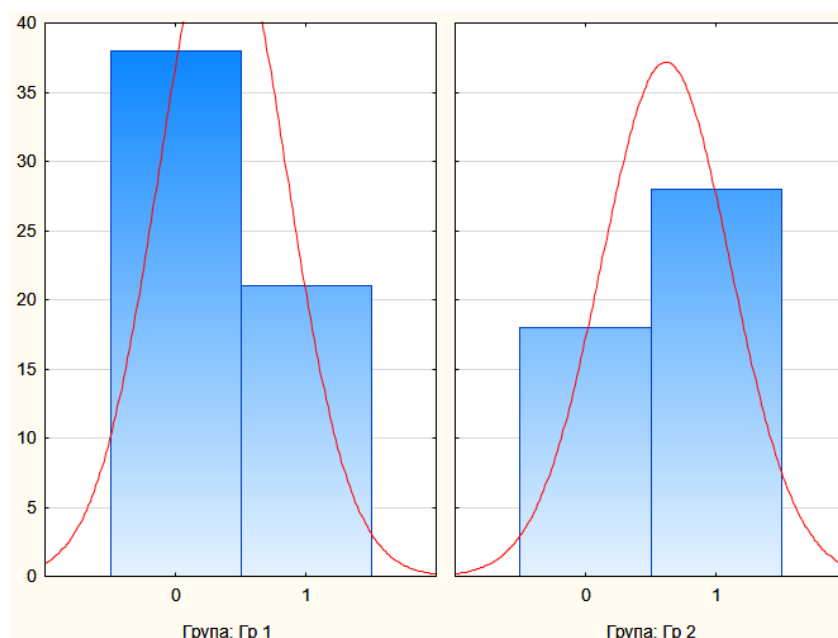


Рис. 6.1. Нормалізовані графіки згрупованих даних

З отриманих графіків можна зробити висновок, що схема лікування в групі 2 вірогідно ефективнішою ніж в першій, про це свідчить висота (кількість пацієнтів) стовбця з нормалізованим значенням вилікуваних пацієнтів (в другій групі він значно вищий ніж в першій).

Перевіримо той факт, що лікування в групах різне і не залежить від вибору пацієнтів по групах за допомогою критерію рангової кореляції Спірмана:

$$\rho = \frac{\sum_{i=1}^n \left(R_i - \frac{n+1}{2} \right) \left(S_i - \frac{n+1}{2} \right)}{n(n-1)(n+1) - \frac{1}{2} \left(\sum_{i=1}^q u_i^x (u_i^x)^2 - 1 + \sum_{i=1}^f u_i^y (u_i^y)^2 - 1 \right)}$$

де q, f - кількість зв'язок у вибірках x, y ; u_i^x, u_i^y - розміри зв'язок у вибірках x, y ; R_i - ранг спостереження x_i в ряду x ; S_i - ранг спостереження y_i в ряду y . Результат розрахунку наведемо в наступній таблиці:

Таблиця 6.7

Розрахунок коефіцієнта кореляції Спірмана

	Ознака Гр. 1	Ознака Гр. 2
Ознака Гр. 1	1,000000	0,429314
Ознака Гр. 2	0,429314	1,000000

З ймовірністю помилки $p < 0,05000$ можна стверджувати про досить низький зв'язок (0,4293) між схемами лікування в досліджуваних групах.

За допомогою критерію Фішера дослідимо ефективність методик лікування в залежності від тривалості (60, 90 та 120 доз), для цього побудуємо проміжну таблицю з частотами ознак:

Таблиця 6.8

Частоти виліковності/не виліковності пацієнтів по дозах АМБП

	60 доза		90 доза		120 доза	
	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2
Припинення бактеріовиділення	0,400	0,600	0,389	0,667	0,182	0,500
Бактеріовиділення продовжується	0,600	0,400	0,611	0,333	0,818	0,500

Знайдемо емпіричні значення статистики Фішера за формулою:

$$\varphi_{\text{емп}} = 2 \left| \arcsin \sqrt{p} - \arcsin \sqrt{q} \right| \sqrt{\frac{M \cdot N}{M + N}}$$

де p - доля пацієнтів, що вилікувалися в 1 групі; q - доля пацієнтів, що вилікувалися в 2 групі; N - кількість пацієнтів в день дослідження по 1 групі; M - кількість пацієнтів в день дослідження по 2 групі.

Результати розрахунку зведемо в наступну таблицю:

Таблиця 6.9

Розрахункові значення критерія Фішера

		60 доза		90 доза		120 доза	
		Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 1	Гр. 2
60 доза	Гр. 1	0,000	1,560	0,076	1,584	1,386	0,378
	Гр. 2	1,560	0,000	1,427	0,405	2,528	0,378
90 доза	Гр. 1	0,076	1,427	0,000	1,513	1,217	0,405
	Гр. 2	1,584	0,405	1,513	0,000	2,467	0,589
120 доза	Гр. 1	1,386	2,528	1,217	2,467	0,000	1,181
	Гр. 2	0,378	0,378	0,405	0,589	1,181	0,000

Значення, які перевищують критичне $\varphi_{кр} = 1,64$ виділено. Достовірність різниці лікування у вказаних групах складає 95%.

Перевіримо вказаний факт різниці за допомогою тестів χ^2 та Пірсона- χ^2 .

Таблиця 6.10

Достовірність різниці лікування

	Ступені волі	Тест χ^2	Ймовірність р	Тест Пірсона- χ^2	Ймовірність р
60 доза	4	30,24499	0,000004	27,40421	0,000016
90 доза	5	10,68645	0,057964	11,30424	0,045671
120 доза	2	0,23785	0,887874	0,23750	0,888030

Як видно з результатів розрахунку ймовірність помилитися у висновках про різницю методів лікування для першого етапу лікування (60 доз) 0,000004 (0,000016), для другого етапу лікування (90 доз) 0,057964 (0,045671) та для третього етапу – 0,887874 (0,888030), це вказує на те що на першому і другому етапі результати лікування суттєво відрізняються, а на третьому етапі результати лікування дуже схожі між собою.

Перевіримо зв'язок між дослідженими параметрами «припинення бактеріовиділення» та «позитивна рентгенологічна динаміка».

Представимо отримані значення у вигляді категоризованої діаграми:

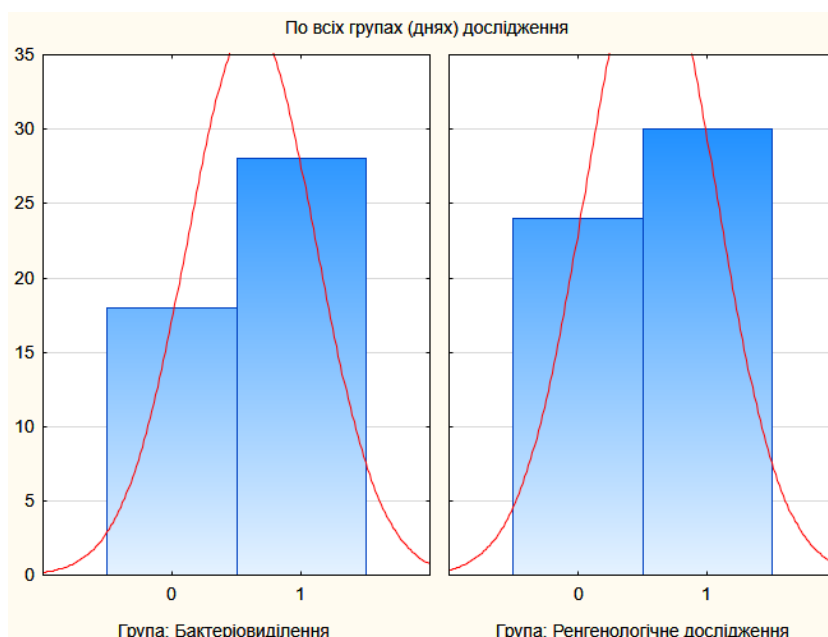


Рис. 6.2. Категоризовані діаграми по типам дослідження

Як видно з діаграми спостерігається майже однотипна тенденція за лікуванням, що дає можливість стверджувати про зв'язок між дослідженнями в цілому по лікуванню. Перевіримо цю гіпотезу за допомогою тестів χ^2 та Пірсона- χ^2 :

$$\chi^2_{\text{емп}} = N \cdot M \cdot \sum_{i=1}^L \frac{\left(\frac{n_i}{N} - \frac{m_i}{M} \right)^2}{n_i + m_i}$$

де N - кількість пацієнтів в день дослідження по 1 методу; M - кількість пацієнтів в день дослідження по 2 методу; n_i та m_i - кількість вилікуваних досліджених по 1 та 2 методах відповідно; L - кількість параметрів ознак дихотомічної шкали.

Таблиця 6.11

Тест χ^2 та Пірсона- χ^2 щодо ймовірності відсутності різниці в схемах лікування

	Ступені волі	Тест χ^2	Ймовірність р	Тест Пірсона- χ^2	Ймовірність р
60 доза	4	37,01554	0,000000	32,18934	0,000002
90 доза	5	4,78752	0,442358	4,02885	0,545269
120 доза	2	5,04096	0,080421	5,29124	0,070961

Як видно з результатів розрахунку ймовірність помилитися у висновках про відсутність різниці методів дослідження для першого етапу лікування (60 доба/доза) 0,000002, для другого етапу лікування (90 доба/доза) 0,442358 (0,545269) та для третього етапу – 0,080421 (0,070961).

Проведемо дослідження про взаємозв'язок результатів визначення ендогенної інтоксикації та біохімічних показників крові по групах за допомогою t-критерію незалежних вибірок.

Для цього необхідне виконання двох умов:

1. Нормальність розподілу в кожній з груп;
2. Однорідність дисперсії по групах.

Для перевірки першої умови побудуємо графіки очікуваних нормальних

значень для кожної спостережної групи:

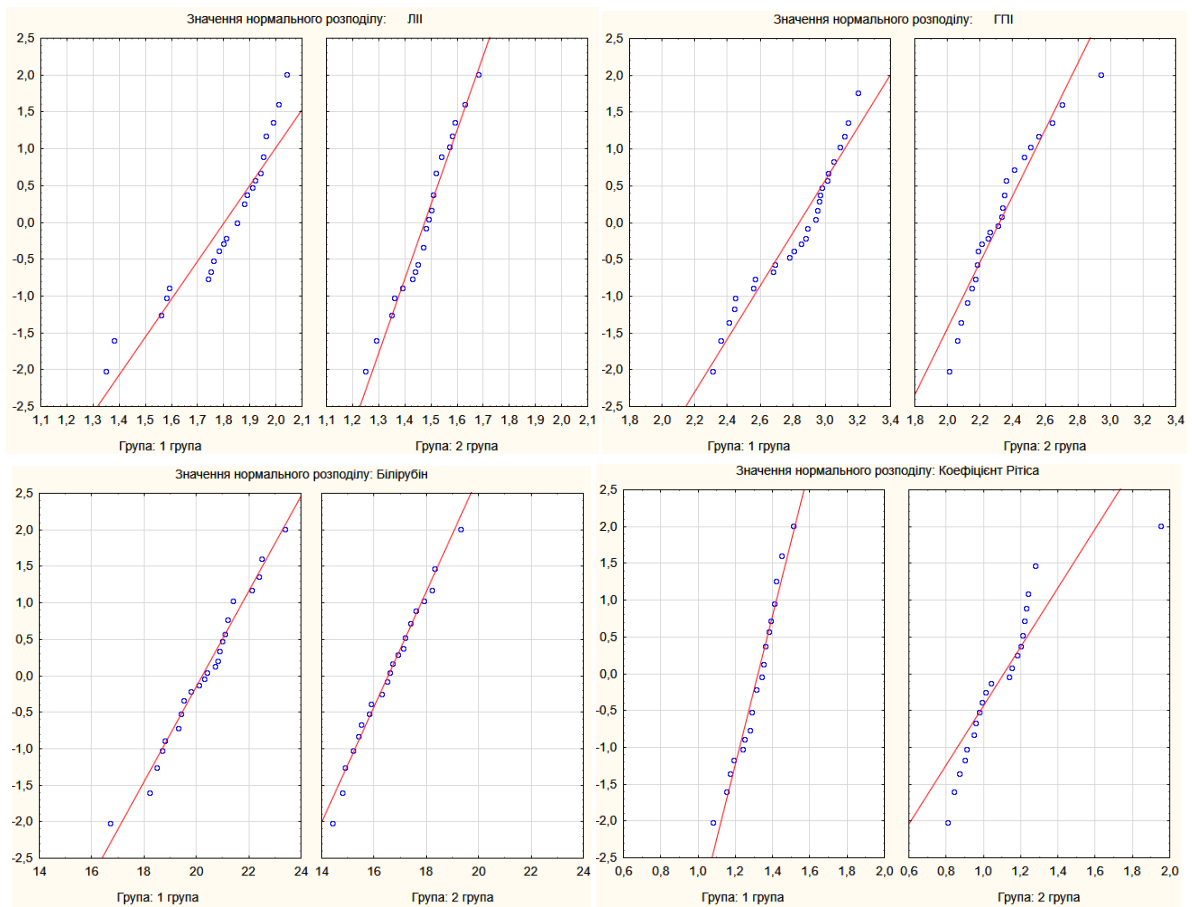


Рис. 6.3. Графіки очікуваних значень нормального розподілу

Як видно з графіків усі значення доволі близькі до червоної лінії, що доводить гіпотезу про нормальність розподілу спостережних значень. Для перевірки однорідності дисперсії скористаємось критерієм Левена.

Для перевірки нульової гіпотези про рівність дисперсій вибірок (гомогенність дисперсії, або гомоскедастичність). Якщо р-значення тесту Левена менше певного критичного значення, то наявну різницю дисперсій вважають статистично значущою. Тому нульову гіпотезу про рівність дисперсій всіх вибірок відкидають і роблять висновок, що їх дисперсії є різними.

Тестова статистика визначена наступним чином:

$$W = \frac{N - k}{k - 1} \frac{\sum_{i=1}^k N_i \left(\frac{1}{N_i} \sum_{j=1}^{N_i} |x_{ij} - \bar{x}_i| - \frac{1}{N} \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{N_i} |x_{ij} - \bar{x}_i| \right)^2}{\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{N_i} \left(|x_{ij} - \bar{x}_i| - \frac{1}{N_i} \sum_{j=1}^{N_i} |x_{ij} - \bar{x}_i| \right)^2}$$

де W - значення статистики; k - кількість різних груп до яких належать вибірки; N загальна кількість спостережень; N_i - кількість спостережень в i -ій групі.

Значимість статистики W тестують використовуючи квантиль рівня α розподілу Фішера з $k - 1$ і $N - k$ ступенями свободи, α - обраний рівень надійності тесту.

Та розрахуємо значення t-критерію Стюдента, в нашому випадку розмір вибірки відрізняється значно, застосуємо точнішу формулу розрахунку відповідної статистики:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{\frac{N_1 - 1 \sigma_1^2 + N_2 - 1 \sigma_2^2}{N_1 + N_2 - 2} \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)}}$$

де M_1 , M_2 - середнє арифметичне, σ_1 , σ_2 - стандартне відхилення, а N_1 , N_2 - розміри вибірок.

Кількість ступенів свободи розраховують як

$$df = N_1 + N_2 - 2$$

Зведемо результати розрахунків в наступну таблицю:

Таблиця 6.12

Значення t-критерію Стюдента для визначення існування різниці між відповідними вибірками

	M_1	M_2	t	df	p	σ_1	σ_2	F - критерій Фішера	p_σ
ЛП	1,80300	1,47733	8,92176	58	0,000000	0,176560	0,093806	3,542622	0,001060
ГП	2,84000	2,31733	8,67108	58	0,000000	0,258884	0,204887	1,596535	0,213758
Білірубін	20,24000	16,54667	10,67060	58	0,000000	1,459239	1,210225	1,453855	0,319201
Коеф. Рітса	1,32333	1,10933	5,01837	58	0,000005	0,093378	0,214089	5,256472	0,000025

В усіх випадках значення t -статистики значно більше за критичне значення 2,0021 $p > 0,05$, таким чином різниця між вибірками визнаються статистично значимі, та висновок про існування різниці між відповідними вибірками за допомогою методу Стюдента підтверджується.

У цілому, як продемонстрували результати нашого дослідження, застосування парентеральних форм уведення АМБП на фоні прийому гепатопротектора аргініну глутамат має клінічне та епідемічне значення, оскільки скорочує резервуар інфекції, запобігає розвитку токсичного ураження печінки та формуванню побічних реакцій на хіміотерапію.

Результати проведеного нами дослідження дозволяють зробити наступні висновки:

- схема програмної хіміотерапії з ін'єкційним уведенням ізоніазиду та рифампіцину відносно таблетованих їх форм в інтенсивну фазу на фоні прийому гепатопротектора аргініну глутамат характеризується припиненням бактеріовиділення в основній групі у 93,3 % випадків проти 70 % у контрольній; позитивною рентгенологічною динамікою на 60 й дозі ІФ у 47,3 % проти 23,3 %, відсутністю основних клінічних проявів у 73,3 % проти 56,7 % контрольної групи ($p < 0,05$);
- пацієнтам із вперше діагностованим туберкульозом легень, супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи та нульовим поліморфізмом генів GSTT1+/ GSTM1-, GSTT1-/ GSTM1+, GSTT1-/ GSTM1- включення до програм індивідуальних режимів інтенсивної фази хіміотерапії ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину достовірно забезпечує 100 % біодоступність та контрольованість, зниження токсичної дії з потенціюванням дії первинного препарату, точне дозування, швидке утворення високої концентрації препарату у вогнищі ураження, що не залежить від стану травної системи, особливостей харчування, наявності супутньої патології, знижується кількість побічних ефектів,

інтенсифікується лікування, що у подальшому допоможе контролювати та запобігати поширенню резистентної інфекції;

- застосування схеми антимікобактеріальної терапії з ін'єкційним шляхом введення 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, на 120 – у 96,7 %, (у групі контролю – у 40,7 % та 70 % випадків); позитивній рентгенологічній динаміці на 60-й дозі – у 57,3 % проти 23,3 % випадків контролю, відсутності клінічних проявів у 83,3 % проти 56,7 % випадків групи контрольної; на тлі зниження основних показників ендогенної інтоксикації; відсутності ознак прогресування гепатотоксичних реакцій (рівень загального білірубіну крові в основній групі є нижчим на 17,2 %, АлАТ – на 19 %, АсАТ – на 22,4 % порівняно з групою контролю), супроводжується вірогідно нижчим показником тимолової проби (на 15,5 %) та коефіцієнту Рітіса (у 1,2 рази), ($p < 0,005$; у всіх випадках). У кінці основного курсу ефективно лікування встановлено у 86,7 % пацієнтів основної групи проти 56,7 % випадків контролю.
- економічна обґрунтованість є одним із основних показників у формуванні режимів для лікування хворих на ТБ. Проведене нами дослідження продемонструвало, що при використанні ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину термін перебування хворих у стаціонарі становив 2200 ліжок/днів, що на 390 ліжок/днів менше, ніж у хворих які отримували стандартну схему з використанням таблетованих форм АМБП.

Матеріали даного розділу відображені у наступних наукових публікаціях:

1. Тодоріко, Л. Д. Клінічно-рентгенологічна характеристика ефективності парентерального застосування протитуберкульозних препаратів у разі чутливого туберкульозу легень з гепатобіліарною коморбідністю /Л. Д.

- Тодоріко, І. О. Сем'янів, Гавриш І. І., Гуска І. І. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 3 – С. 27–30.
2. Тодоріко, Л. Д. Ефективність застосування ін'єкційних форм ізоніазиду і рифампіцину в інтенсивну фазу хіміотерапії при чутливому туберкульозі з супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Укр. пульмонол. журн. – 2016. – № 1, С. 43–48.
 3. Тодоріко, Л. Д. Лекарственные осложнения у больных туберкулезом легких с сопутствующим заболеванием пищеварительной системы и полиморфизмом генов биотрансформации ксенобиотиков (глутатион-S-трансфераза M1 и T1) / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Международный медицинский научный журнал «MEDICUS». – 2015. – № 1 (1). – С. 71–73.
 4. Тодоріко, Л. Д. Эффективность противотуберкулезной терапии у больных туберкулезом легких с полиморфизмом генов GSTM1 та GSTT1 / Л. Д. Тодоріко, І. О. Семьянов, М. М. Семьянова // Сборник трудов Российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной всемирному дню борьбы с туберкулезом. – Москва. – 2015. – № 5. – С. 71–73.
 5. 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.
 6. 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 І Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених. – Чернівці. – 2014. – Випуск № 16. – С. 260.
 7. Тодоріко, Л. Д. Запобігання виникненню побічних реакцій на протитуберкульозні препарати у хворих на туберкульоз легень із супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи / Л. Д. Тодоріко, І. О.

- Сем'янів, М. М. 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. 113–114.
8. 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.
9. Тодоріко, Л. Д. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень із застосуванням ін'єкційних форм ізоніазиду і рифампіцину в інтенсивну фазу лікування / 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. 112–113.
10. Сем'янів, І. О. Вплив супутньої патології печінки на перебіг вперше діагностованого туберкульозу легень/ І. О. Сем'янів, Гхош Прітвірадж // Матеріали II Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених. – Чернівці. – 2015. – Випуск № 17. – С. 311.
11. Тодоріко, Л. Д. Корекція порушень патології з боку органів системи травлення у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів, М. М. Сем'янів // Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи». – Харків. – 2015. – С. 84.

12. Сем'янів, І. О. Оптимізація програми лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи / І. О. Сем'янів // Матеріали 97-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу БДМУ. – Чернівці: БДМУ. – 2016. – С. 297-298.
13. Сем'янів, І. О. Ступінь ендогенної інтоксикації при коморбідності туберкульозу та захворювань гепато-біліарної системи / І. О. Сем'янів, М. О. Шевчишин, І. О. Воробей // Хист: матеріали III Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки». – Чернівці. – 2016. – Випуск № 17. – С. 481.
14. Сем'янів, І. О. Рентгенологічна динаміка у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень при застосуванні ін'єкційних форм протитуберкульозних препаратів / І. О. Сем'янів, К. О. Харченко, А. О. Харченко // Хист: матеріали III Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки». – Чернівці. – 2016. – Випуск № 17. – С. 484.
15. 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. A.Semianiv // Eur. Respir. J. – 2015. – 46: Suppl. 59. – P. 2/2.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Туберкульоз (ТБ) продовжує залишатися глобальною проблемою людства. За даними ВООЗ щорічно в світі хворіє на ТБ 7-10 млн і помирає від нього близько 3 млн осіб, з них 97 % – у країнах, що розвиваються, а загальна кількість хворих сягає 50-60 млн. На сьогодні, особливістю сучасного ТБ є зростання поширеності хіміорезистентних його форм, що призводить до зниження якості лікування і, як наслідок, збільшення показника смертності.

Одним з основних принципів антибактеріальної терапії туберкульозу є тривалий і безперервний прийом протитуберкульозних препаратів (АМБП), що обумовлює підвищення токсичного впливу їх метаболітів. Ступінь вираженості гепато- та нефротоксичності значною мірою зумовлена індивідуальним поліморфізмом хворого за генами біотрансформації ксенобіотиків.

У хворих на ТБ ланка біотрансформації ксенобіотиків працює зі значним навантаженням, оскільки в організмі внаслідок вираженого катаболізму нагромаджується значна кількість агресивних радикалів ендogenous походження. Суттєвий внесок додають компоненти оксидативного вибуху при включенні імунної системи хазяїна у відповідь на агресію *M. tuberculosis*. Комплексна специфічна та тривала АМБП зумовлює значний тиск на процеси біотрансформації, в тому числі і на глутатіон.

У такій ситуації наявність GSTM-null і GSTT-null генотипів у хворих на туберкульоз негативно впливає на процеси детоксикації та нагромадження в організмі активних метаболітів, які зумовлюють інтоксикацію та алергізацію організму. Подальші дослідження у цьому напрямку дозволять встановити нові ланки патогенезу туберкульозної інфекції, знання яких може мати значення для розробки методів профілактики та більш ефективного лікування хворих на туберкульоз.

З огляду на зазначене вище, актуальним на сьогодні залишається питання ролі поліморфних варіантів генів системи метаболізму ксенобіотиків у розвитку ТБ і передбачає дослідження їх зв'язку з клінічними особливостями перебігу захворювання, для розуміння механізмів взаємодії у процесі реалізації спадкової інформації на рівні цілісного організму.

В останні роки все частіше з'являються повідомлення про поєднання туберкульозу і захворювань гепато-панкреато-біліарної системи. 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 лікарських ускладнень. Дані більшості клінічних досліджень свідчать про високу частоту лікарських ускладнень у хворих на туберкульоз з клінічно вираженою супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи. 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 протитуберкульозні препарати (АМБП) та покращити ефективність лікування.

Перший фрагмент дослідження присвячений ретроспективному аналізу поширеності патології гепато-панкреато-біліарної системи у хворих на туберкульоз легень залежно від профілю резистентності. Проведений ретроспективний аналіз 400 медичних карт стаціонарного хворого.

Другий фрагмент дослідження присвячений вивченню поліморфізму генів біотрансформації ксенобіотиків глутатіон-S-трансферази класів M1 (GSTM1) і T1 (GSTT1) у хворих на туберкульоз легень залежно від спектру

чутливості МБТ, супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи та ефективності лікування. В основу дослідження покладено комплексне вивчення і спостереження за пацієнтами, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному та міському протитуберкульозних диспансерах, дослідження проведені упродовж 2-х річного періоду. У цілому, об'єктом дослідження стали 100 пацієнтів із діагнозом вперше діагностованого туберкульозу легень. Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб.

Третій фрагмент, присвячений встановленню морфологічних змін печінки у хворих на туберкульоз легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій туберкульозу. Проведено проспективне патоморфологічне дослідження 60 випадків смерті хворих, що померли від різних причин, у яких в заключному клінічному та патологоанатомічному діагнозах в якості основного захворювання фігурував туберкульоз легень. В залежності від клінічних форм та варіантів туберкульозу основна група була поділена на три підгрупи. Так, першу підгрупу основної групи склали 19 випадків, у яких клінічно був встановлений діагноз ВДТБ, до другої підгрупи увійшов 21 випадок ПРТБ та до третьої – 20 випадків МРТБ. Групу порівняння склали 20 трупів осіб без патології гепатобіліарної системи та морфологічних ознак туберкульозної інфекції.

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, які отримували таблетовані протитуберкульозні препарати першого ряду в інтенсивну фазу хіміотерапії. Другу групу склали 30 хворих на ВДТБ із ураженням Г-П-Б системи, які отримували ін'єкційні форми рифампіцину та ізоніазиду в інтенсивну фазу хіміотерапії та аргініну глутамат в якості патогенетичної терапії.

Аналіз показників до лікування (гр. 1) та моніторинг у динаміці (гр. 2)

запропонованого лікування хворим проводився згідно з наказом МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. Хворі в групах були зіставні за основними конституційними (вік, стать) та загальноклінічними параметрами.

Використаний комплекс сучасних методів дослідження, який включав клінічні, біохімічні, рентгенологічні, мікробіологічні, молекулярно-генетичні, морфологічні, інструментальні. Усі дослідження здійснювалися під час поступлення хворого в стаціонар та у динаміці лікування запропонованими схемами. Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснено на основі програмної оболонки SPSSStatistics за допомогою комп'ютерних пакетів Excel XP для Windows на персональному комп'ютері. Наукові дослідження проводилися на базі кафедри фтизіатрії та пульмонології БДМУ, Чернівецького міського протитуберкульозного диспансеру, КМУ «Обласний клінічний протитуберкульозний диспансер» із застосуванням потужностей бактеріологічної лабораторії III рівня, центральної науково-дослідної лабораторії БДМУ.

Важливу роль у патогенезі формування як ТБ, так і захворювань гепатопанкреато-біліарної системи, відіграють порушення імунного гомеостазу, особливо у хворих з виразними симптомами загострення захворювань та тривалим рецидивним перебігом. У разі коморбідності, ТБ нашаровується на хронічний перебіг захворювань органів Г-П-Б системи, що створює певні труднощі у призначенні повноцінної АМБТ та знижує ефективність етіотропної терапії.

Оцінка проведеного ретроспективного дослідження показала, що патологія з боку Г-П-Б системи діагностується у 58 % хворих на ТБ. За нозологіями розподіл наступний: хронічний некалькульозний холецистит – 36,5 % обстежених, дифузні зміни печінки – 27,8 % хворих на ТБ та хронічний панкреатит який діагностовано у 22,3 % пацієнтів.

Значну небезпеку складає коморбідність ТБ з 2-ма захворюваннями Г-П-Б системи поєднання 2-х патологій, яке виявилось у 72 хворих (18 %), та 3-х

варіантів патологій у 10 хворих (2,5 %), що виявилися за результатами ретроспективного аналізу.

Поєднання захворювань пояснюється не лише патогенетичними чинниками і несприятливим впливом лікарських засобів на травний канал хворих на ТБ, а й поширенням серед таких хворих обтяжливих соціальних і поведінкових чинників. Ретроспективний аналіз показав, що 35,5 % пацієнтів зловживали алкоголем.

Аналіз характеру супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи у хворих на туберкульоз залежно від спектру чутливості до протитуберкульозних препаратів, показав, що значною проблемою яка сприяє формуванню коморбідності є тривалість і токсичність режимів лікування пацієнтів з МРТБ, ПРТБ та РРТБ.

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 гепато-панкреато-біліарної системи має всі підстави бути врахованою як у процесі призначення лікування вперше виявлених форм, так і в динаміці захворювання та у період залишкових явищ після лікування туберкульозу легень.

Аналізуючи такий показник як загальний білірубін крові, встановлено, що середнє значення показника до лікування майже однакове по всіх групах спостереження і відповідає показнику 15,97, причому зона довіри цього показника відповідає інтервалу від 15,87 до 16,06, похибка цього розрахунку не перевищує 0,05 із середньо-квадратичним відхиленням (розсіюванням навколо середнього) рівним 0,99. Результат спостереження за показником загального білірубину в кінці ІФ лікування дає можливість припустити значно гірший вплив схем лікування резистентних форм туберкульоз у порівнянні з стандартною схемою лікування чутливого ТБ.

Відсутність патології з боку Г-П-Б системи відзначалось майже у половини хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (47,2 %).

Проте, у хворих на резистентні форми туберкульозу, а саме ПРТБ, МРТБ, РРТБ, патологія гепато-панкреато-біліарної системи була відсутньою лише кожного третього хворого.

Проведений аналіз даного розділу дозволив зробити висновок, що питанням коморбідності ТБ та патології гепато-панкреато-біліарної системи надається недостатньо уваги, особливо захворюванням печінки та підшлункової залози, які у низці випадків можуть спричиняють низьку ефективність лікування. Потрібно удосконалювати методи діагностики та підвищувати ефективність патогенетичного лікування у таких пацієнтів.

Метою другого фрагменту дослідження було вивчення делеційного поліморфізму генів системи біотрансформації ксенобіотиків G-S-T класів (GSTT1 та GSTM1) у хворих на ТБ легень залежно від спектру резистентності МБТ та супутньої патології Г-П-Б системи.

Результатами нашого дослідження встановлено відсутність 0-генотипу у 214 (73,29 %) випадків з 292 виділених алелей ($n=107$), тоді як "мутантну" делецію (0-алель) спостерігали у 2,74 рази рідше – у 78 (26,71 %) випадків ($n=39$) ($\chi^2=63,34$, $p<0,001$).

Аналіз результатів, засвідчив, що відносна частота зустрічання 0-генотипу та його відсутності серед хворих на ТБ і здорових вірогідно не відрізнялась ($p>0,05$). Слід зазначити, що в обох групах функціональний алель гена GSTM1 виявляли достовірно частіше: у 3,57 рази у дослідній групі ($\chi^2=60,75$ $p<0,001$) і у 1,78 рази – у групі контролю ($\chi^2=7,84$ $p=0,005$). Отриманий розподіл по групах спостереження, у цілому, віддзеркалював загальний у обстеженій популяції, де теж достовірно переважали особи із диким 1 алелем (у 2,74 рази, $p=0,005$) над такими із не функціональним 0-генотипом ($p<0,001$).

Нами встановлено вірогідно частішу наявність функціонального алеля гена GSTM1, ніж його відсутність, у хворих на ВДТБ – у 4,75 рази; та у таких із ПРТБ – у 4 рази; ($p<0,001$, в обох випадках), відповідно, без вагомості різниці за

частотою у хворих на МРТБ ($p=0,056$). Необхідно зауважити, що серед носіїв дикого функціонального алеля дослідної групи переважали пацієнти із ВДТБ над такими із МРТБ і ПРТБ, відповідно, у 2,92 ($\chi^2=18,57$, $p<0,001$) і 1,58 ($\chi^2=5,39$, $p=0,02$) рази. При цьому осіб із ПРТБ та відсутністю мутації гена GSTM1 зустрічали відносно частіше, ніж таких осіб із МРТБ: 32,0 % проти 17,33 % ($\chi^2=4,34$, $p=0,037$) відповідно.

Аналіз гетерозиготності нульового поліморфізму гена GSTM1 з урахуванням діагностованого варіанту резистентності МБТ засвідчив нормальний алельний розподіл, що відповідало шкалі популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* ($p>0,05$). У кількісному відношенні домінуючим алелем дослідної групи незалежно від типу туберкульозного процесу, є функціональний 1-варіант (75,0-82,61% проти 17,39-35,0%).

Установлено, що серед пацієнтів із наявним функціональним алелем вірогідно частіше діагностували хронічний некалькульозний холецистит, аніж хронічний гепатит і панкреатит (у 2,06 рази; ($\chi^2=8,76$, $p=0,003$)) та поєднання ко-, чи мультиморбідних станів (2-х, чи 3-х і більше патологій) – у 3,3 рази ($\chi^2=17,25$, $p<0,001$), відповідно. Натомість серед власників мутантного делеційного генотипу достовірно превалювали мультиморбідні тяжкі хворі (у 1,8-3 рази; ($\chi^2=4,20$, $p=0,04$)). При цьому, незалежно від виду наявної супутньої патології ХНХ, ХГ, чи ХП домінував функціональний алель (у 3,2-8,25 рази; ($\chi^2=11,52-45,46$; $p<0,001$)). У пацієнтів за мультиморбідності частоту 1-, чи 0-генотипів реєстрували на паритетній основі: 52,63 % проти 47,37 % (ВІШ=1,23, 95 % ДІ=0,35-4,41, $p>0,05$).

Відсутність суттєвої рентгенологічної динаміки на тлі протитуберкульозної терапії у хворих на ТБ легень асоціює з більшою частотою делеційного генотипу в обстежених (у 2 рази; ($\chi^2=4,0$; $p=0,045$)). Натомість, серед пацієнтів із хорошим ефектом лікування, що проявлялося позитивною динамікою рентгенологічної картини за рахунок часткового

розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях, чи/або загоєння порожнини розпаду, навпаки, превалювали особи із функціональним алелем гена GSTM1, відповідно, у 8 і 8,67 рази ($p < 0,001$). Серед хворих із повним розсмоктуванням вогнищево-інфільтративних змін у легенях на фоні стандартної хіміотерапії були виключно особи із відсутністю несприятливої гомозиготної делеції. Отже, відсутність 0-генотипу у картованій ділянці гена GSTM1 асоціює із хорошою позитивною рентгенологічною динамікою під впливом лікування (часткова, чи повна елімінація вогнищево-інфільтративних змін та загоєння порожнини розпаду) – у 1,67-5,33 рази ($p \leq 0,003-0,001$), а наявність 0-генотипу характеризується частішим зустрічанням осіб, котрі не відповідали достатньо на лікування АМБП (за даними рентгенологічного дослідження), відповідно, у 3 і 4 рази, ($p < 0,001$), чи навіть давали картину негативної Ro-динаміки ($n=3$): 66,67 % проти 33,33 % у власників функціонального алеля.

Результати дослідження продемонстрували, що відсутність делеції у ділянці хромосоми 1p13.3 аналізованого гена протяжністю 10 000 п.н. асоціює із частішим припиненням бактеріовиділення: на 60 дозі у 25 разів ($p < 0,001$), а у домінуючій кількості пацієнтів ($n=46$) – на 90 дозі для ВДТБ та ПРТБ, та 120 дозі для МРТБ у 4,75 рази ($p < 0,001$). Частота припинення бактеріовиділення на 120 дозі при лікуванні ВДТБ і ПРТБ, або 240 дозі для МРТБ не залежала від наявної / відсутньої делеції в картованій ділянці хромосоми гена GSTM1: 9 (60,0 %) проти 6 (40,0 %) ($\chi^2=1,20$, $p > 0,05$). Однак, неефективне лікування хворих на туберкульоз легень асоціювало з більшою частотою 0-генотипу: 6 (66,67 %) проти 3 (33,33 %) ($p=0,003$).

У випадку делеції функціональної зони гена GSTT1, за даними ряду досліджень, фермент тета-1 глутатіон-S-трансфераза не утворюється, із-за чого здатність організму звільнятися від "шкідливих" сполук значно зменшується, що підвищує ризик розвитку хронічних захворювань печінки, недостатньої активності дезінтоксикаційних систем (низької активності кон'югації

сульфгідрильних груп), різних форм раку, неплідності у чоловіків, ішемічної хвороби серця, невиношування вагітності, спричинює дисфункцію внутрішньоклітинної системи протиоксидантного захисту у пацієнтів із гострою та хронічною печінковою недостатністю.

Частота зустрічання несприятливого 0/0 генотипу гена GSTT1 у наших дослідженнях (у хворих на туберкульоз 13,54 %, у контролі – 12,0 %) відповідала такій у середньому у європеоїдів ($P_{DD}=0,13-0,23$, $p>0,05$), будучи вірогідно меншою, ніж у представників екваторіальної ($P_{DD}=0,25-0,29$, $p<0,05$) і, особливо, монголоїдної рас ($P_{DD}=0,35-0,52$, $p<0,05$).

Установлено, що у хворих на ВДТБ та ПРТБ вірогідно частіше у 14,3 і 6,5 разів ($p<0,001$) спостерігали відсутність 0-генотипу гена GSTT1 (наявний функціональний алель), ніж гомозиготну делецію. 1 алель виявляли відносно частіше у пацієнтів із ВДТБ і ПРТБ, ніж у таких із МРТБ у 3,07 ($p<0,001$) і 1,86 разів ($p=0,046$), із вагомим превалюванням осіб із ВДТБ над хворими із ПРТБ - у 1,65 разів ($p=0,012$). Стосовно носіїв DD-генотипу, то їх було більше серед пацієнтів із МРТБ, ніж серед таких із ВДТБ у 2 рази ($p=0,018$).

Серед пацієнтів із наявним 1 алелем гена GSTT1 вірогідно частіше супутнім є ХНХ, аніж ХГ у 2,2 рази ($\chi^2=9,50$, $p=0,002$), ХП – у 1,83 ($\chi^2=6,37$, $p=0,012$), чи поєднання 2-х, 3-х патологій одночасно – у 1,94 рази ($\chi^2=7,33$, $p=0,007$). Тоді, як серед носіїв мутантного генотипу гена GSTT1 частіше наявним є ХГ, чи ХНХ - у 3,33 рази, ніж ХП, чи полі/мультиморбідні стани ($\chi^2=7,54$, $p=0,006$). Незалежно від виду супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи домінував функціональний алель - у 2,5-18 разів ($p\leq 0,005-0,001$) відповідно.

Ефективність лікування хворих на ТБ легень залежно від алельного стану гена GSTT1 з урахуванням доз препаратів, на яких припинилось бактеріовиділення, відсутність делеції ділянки хромосоми 22q11.2 гена GSTT1 (за рахунок гомологічної рекомбінації 403 bp повторень правих і лівих фланків у результаті чого ~54 пари нуклеотидів видаляються, а разом із ними і

інформація власне про фермент GSTT1 асоціювала з вірогідно частішим припиненням бактеріовиділення: найефективніше на 60 дозі - у 25 разів ($p < 0,001$), 90 дозі для ВДТБ, ПРТБ та 120 дозі для МРТБ – у 10,5 разів ($p < 0,001$), дещо слабше на 120 / 240 дозі для ВДТБ, ПРТБ / МРТБ – у 4 рази ($p = 0,001$). Неефективне лікування хворих на туберкульоз легень (-) не асоціювало з наявністю, чи відсутністю делеції у картованій ділянці хромосоми гена GSTT1 ($p > 0,05$).

Установлено, що наявність делеції функціональної зони гена GSTT1 збільшує відносний ризик низької ефективності / неефективності лікування хворих на туберкульоз легень у 4,63 рази [95 %CI: 1,79-11,9] за відношення шансів 9,19 [95 %CI: 1,91-43,94, $p = 0,008$] та відсутності позитивної Родинаміки в процесі терапії, чи навіть її негативну тенденцію – у 2,78 рази [95 %CI: 1,06-7,28] за відношення шансів 3,67 [95 %CI: 1,05-12,74, $p = 0,041$].

Проведений епідеміологічний аналіз засвідчив, що наявність комбінацій нульових генотипів GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0 не підвищує ризику розвитку ТБ в обстеженій нами популяції у цілому.

У хворих на ВДТБ вірогідно частіше спостерігали сприятливу комбінацію функціональних алелей аналізованих генів (GSTM1+ / GSTT1+), ніж у таких із МРТБ – на 26,09 % ($\chi^2 = 4,37$ $p = 0,037$). За рештою гаплотипів вірогідних відмінностей у частоті виявлення з урахуванням варіанту резистентності МБТ не встановили.

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 встановлювалось часткове та повне 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. Наявність нульового генотипу гена GSTM1 у гаплотипі (GSTT1+ / GSTM1 0/0) асоціює з гіршою відповіддю на лікування за даними Ro-діагностики (без динаміки / негативна динаміка) - на 38,29 % ($p<0,001$): 47,12 % ($n=10$) проти 9,33 % ($n=7$) із розсмоктуванням вогнищево-інфільтративних змін, чи повним загоєнням порожнин розпаду. У всіх носіїв мутантних генотипів за обома генами (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0) ($n=4$) 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 протитуберкульозну терапію.

Основним показником ефективності лікування є припинення бактеріовиділення. У носіїв диких алелей (GSTM1+ / GSTT1+) частіше припинялось бактеріовиділення на 60 дозі, ніж на 90 (для ВДТБ, ПРТБ) / 120 (для МРТБ) - на 18,40% ($\chi^2=3,59$, $p=0,052$) та 120 (для ВДТБ, ПРТБ) / 240 (для МРТБ) дозах – на 45,64% ($p=0,002$), відповідно. За наявності нульового генотипу (особливо за геном GSTM1) у гаплотипі (GSTM1+ / GSTT1 0/0, GSTT1+ / GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0) частота припинення бактеріовиділення на 60 дозі була нижчою на 47,23 % ($\chi^2=18,67$, $p<0,001$) із високою ймовірністю неефективного лікування ($n=8$), припинення бактеріовиділення на 120/240 дозах ($n=8$) спостерігалось у 66,67% осіб, відповідно.

Відсутність гомозиготної делеції у промоторній зоні аналізованих генів (GSTT1+ / GSTM1+) підвищує ймовірність на 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]. Наявність делеції GSTM1 ізоформи в гаплотипі (GSTT1+ / GSTM1 0/0) зменшує шанси на "ефективне" лікування на дозах препаратів 60 і 90/120 і робить його вірогідно низьким у популяції [OR=0,07, 95%CIOR: 0,09-0,57, p=0,002 і OR=0,37, 95%CIOR: 0,14-0,97, p=0,04, відповідно]. Поєднання "мутантних" алелей обох генів (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0 варіант) підвищує ризик неефективного лікування у 16,67 разів [95%CI: 1,94-72,95], за відношення шансів 24,50 [95%CI: 2,18-142,64, p=0,009].

При виконанні третього фрагменту дослідження, нами встановлено морфологічні зміни печінки хворих на туберкульоз легень, залежно від варіанту резистентності МБТ.

Для порівняння розмірів та структури паренхіми, проводили макроскопічне дослідження. У 5 (26,32 %) випадках першої, 6 (28,57 %) – другої та 3 (15 %) – третьої підгруп основної групи макроскопічно печінка збільшена в розмірах, маса органу коливалася в межах від 800 до 1400 грам. На розрізі тканина печінки в більшості випадків крапчаста з чергуванням западаючих ділянок "мускатного" вигляду і вибухаючими полями охряно-жовтого кольору; звичайної щільності та форми.

Ущільнення тканини печінки відмічалось у 14 (73,68%) випадках при чутливому туберкульозі, 15 (71,43%) ПРТБ та 17 (85%) при МРТБ. Поверхня органу в окремих випадках набувала дрібновузлового вигляду. Тканина печінки була охряно-жовтого кольору. Розміри та маса печінки варіювали в значних межах - від вираженої гепатомегалії до помірного зменшення.

Структурні зміни паренхіми визначались за допомогою мікроскопічного дослідження. У хворих на чутливий туберкульоз нами були виявлені структурні зміни паренхіми печінки легкого ступеня: декомплексція гепатоцитів з втратою їх зв'язку в печінковій балці, дистрофічні змінами та некрозом окремих гепатоцитів у периферичних відділах

Так, у 2 (10,52 %) випадках хворих на чутливий ТБ ми спостерігали зміни паренхіми деструктивного характеру, які проявлялись наявністю білкової

дистрофії різного ступеня вираженості. У цитоплазмі гепатоцитів, об'єм яких був дещо збільшеним, містились ацидофільні білкові гранули, які є ознакою зернистої дистрофії. У частині випадків нами були виявлені великі гіаліноподібні білкові включення – тільця Маллорі (еозино- та фуксинофільні включення в цитоплазмі гепатоцитів у вигляді сіточки або брилок неправильної форми), які є наслідком гіаліновокраплинної дистрофії та проявом фокального коагуляційного некрозу гепатоцитів. Подекуди спостерігалась лімфоїдна або лейкоцитарна вогнищева інфільтрація навколо гепатоцитів з волокнистими або гранулярними скупченнями гіалінових тілець Маллорі, що вказує на так званий лейкотаксичний ефект

У 3 (15,78%) випадках були виявлені гепатоцити з ознаками гідропічного переродження – балонні клітини. Даний вид дистрофії є проявом уніцелюлярного колікваційного некрозу, який виникає внаслідок порушення водно-електролітного обміну. У 4 випадках (21,05%) встановлено макровезикулярний стеатоз, переважно у III зоні ацинуса (центролобулярно), який характеризується наявністю великих поодиноких ліпідних крапель, «пустих» вакуолей із зсувом ядра до периферії клітини. Мікровезикулярний стеатоз, при якому в гепатоцитах виявили безліч дрібних ліпідних крапель із центральним розташуванням ядра, був виявлений у 3 випадках (15,78 %). Стеатоз змішаного типу класифікували як мікровезикулярний, оскільки останній прогностично більш несприятливий. Потрібно зазначити, що у хворих з ВДТБ, було виявлена мінімальна кількість гепатоцитів в стані дистрофії ($61,33 \pm 5,023$) та максимальне значення показника КНП (коефіцієнту відновлення паренхіми) ($2,78 \pm 1,014$), який є одним з найважливіших критеріїв в морфологічній оцінці стану гепатоцитів, оскільки він дозволяє оцінити інтенсивність дистрофічних та некробіотичних процесів в печінці.

Ушкодження гепатоцитів токсичними АМБП призводило до змін антигенів з розвитком автоімунних процесів та наступному імунному цитолізу. КНП у хворих з МРТБ виявився найнижчим та склав $0,47 \pm 0,006$. В свою чергу

ІГА (за R.G. Knodell) склав $15,74 \pm 2,712$, що вище при порівнянні з ВДТБ та ПРТБ у 3,62 та 1,47 рази відповідно.

Різний ступінь розвитку перицелюлярного (навколо гепатоцитів), перисинусоїдального (наслідок надмірного синтезу позаклітинного матриксу та відкладання його в просторі Діссе) та перивенулярного (центролобулярного) фіброзу III зони був виявлений у 11 випадках (57,89%) хворих на чутливий туберкульоз, що відповідає 1-й стадії фіброзу згідно класифікації E. Brunt.

Аналіз морфометричних показників виявив, що показник СПС (стромально-паренхіматозного співвідношення) у хворих на ПРТБ та МРТБ вищий відповідно у 2,45 та 5,27 рази вищий у порівнянні з хворими на чутливий туберкульоз, що можна пояснити прогресивним збільшенням площі сполучної тканини з одночасним зменшенням показника площі незмінених гепатоцитів у хворих з ПРТБ та МРТБ. При аналізі показника кількості двохядерних гепатоцитів нами було виявлено його лінійне зменшення в залежності від тривалості лікування, що вказує на зниження регенераторного (внутрішньоклітинного) потенціалу гепатоцитів у хворих на ПРТБ та МРТБ.

Для оцінки функціонального стану гепатоцитів ми обраховували коефіцієнт варіації оптичної густини забарвлення ядер при забарвленні мікропрепарату гематоксиліном Гарріса.

Аналіз цифрових даних, показав лінійне зростання показника коефіцієнту варіації оптичної густини забарвлення ядер в обох групах від I до III зони ацинуса (від перипортальної до центролобулярної зони), що вказує на збільшення гомогенності забарвлення ядра гепатоцитів I зони та свідчить про збільшення активності їх ядра щодо залучення ДНК до синтетичних процесів. У III зоні ацинуса показники коефіцієнту варіації оптичної густини забарвлення ядра був достовірно вищий у порівнянні з I та II зоною у всіх групах ($p < 0,05$), що вказує на гетерогенну організацію хроматину, а, отже є морфологічним субстратом щодо трактування обмеження функціональної здатності гепатоцитів центролобулярної зони. Виявлена нами тенденція співпадає з даними

літератури, згідно яких для різних зон ацинуса характерна різна функціональна активність.

Проведений аналіз функціонального стану гепатоцитів показав, що у основній групі коефіцієнт варіації оптичної густини ядерного хроматину гепатоцитів I, II та III зонах ацинуса достовірно вищий ($p < 0,01$). У хворих на ПРТБ та МРТБ середній показник коефіцієнту варіації оптичної густини ядерного хроматину був вищий відповідно у 1,51 та 1,96 рази порівняно з хворими на чутливий ТБ, що вказує на порушення балансу між еу- та гетерохроматином за рахунок збільшення вмісту останнього, що свідчить про зниження активності ядра цих клітин щодо залучення ДНК до синтетичних процесів та є субстратом для розвитку гепатоцелюлярної дисфункції.

Враховуючи різну функціональну активність гепатоцитів різних зон ацинуса (за Rappoport) згідно даних літератури та результатів власних досліджень коефіцієнт R/B при специфічному забарвленні на кислі та основні білки за Мікель-Кальво та середні величини відносних одиниць оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за A. Yasuma та T. Ichikava визначали окремо у гепатоцитах першої, другої та третьої зон.

При порівнянні цифрових даних, видно, що у гепатоцитах різних зон групи порівняння зміни властивостей білків у середніх тенденціях перебігають практично однаково. Так, при порівнянні коефіцієнту R/B (специфічне забарвлення на кислі та основні білки за Мікель-Кальво) в гепатоцитах I, II та III зон групи порівняння різниця є невірогідна ($p > 0,05$). Аналогічна тенденція прослідковується при аналізі середніх величин оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за A. Yasuma та T. Ichikava.

У хворих на чутливий ТБ легень показники коефіцієнту R/B та середніх величин оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за A. Yasuma та T. Ichikava достовірно відрізняються від групи порівняння. ($p < 0,01$). У гепатоцитах хворих на ПРТБ середні показники коефіцієнту R/B та величини оптичної густини специфічного забарвлення на

вільні аміногрупи білків у 1,32 та 1,15 разів вищі у порівнянні з хворими на чутливий ТБ, а у хворих на МРТБ перевищують показники при чутливому ТБ у 1,71 та 1,25 разів відповідно. Така тенденція вказує на посилення процесів вільнорадикального окиснення білків з характерними ефектами – зростання обмеженого протеолізу й окиснення аміногруп білків – у гепатоцитах хворих на ПРТБ та МРТБ.

Аналіз показників відповідно до зони ацинуса (за Rappoport), вияв лінійний характер зростання інтенсивності ОМБ та обмеженого протеолізу від I до III зони (від перипортальних до централобулярних відділів ацинуса) у всіх хворих.

Метою четвертого фрагменту дослідження було підвищення ефективності комплексного лікування хворих на вперше діагностований чутливий туберкульоз легень шляхом призначення ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину впродовж інтенсивної фази лікування. Корекцію виявлених біохімічних змін функціональної активності печінки та ендогенної інтоксикації хворих на туберкульоз здійснювали шляхом додаткового призначення в інтенсивну фазу лікування аргініну глутамат.

Ефективність удосконаленої патогенетичної терапії оцінювали в динаміці лікування за клінічною симптоматикою, динамікою показників ендогенної інтоксикації, змінами біохімічних показників крові (функціональні проби печінки, загальноприйнятими критеріями оцінки ефективності лікування (динамікою рентгенологічної картини і термінами припинення бактеріовиділення).

Одним з головних чинників контролю за епідемічною ситуацією щодо туберкульозу є ефективне лікування хворих, оскільки, крім вилікування конкретного випадку, відбувається розрив епідемічного ланцюжка, що сприяє поліпшенню епідеміологічної ситуації у цілому.

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 системи детоксикації ксенобіотиків GSTT1 та GSTM1, які отримували таблетовані протитуберкульозні препарати першого ряду в інтенсивну фазу хіміотерапії. Другу групу склали 30 хворих на ВДТБ із ураженням Г-П-Б системи та нульовим поліморфізмом генів системи детоксикації ксенобіотиків GSTT1 та GSTM1, які отримували ін'єкційні форми рифампіцину та ізоніазиду в інтенсивну фазу хіміотерапії та аргініну глютамат в якості патогенетичної терапії. Чоловіків було 45 (75 %), жінок – 15 (25 %). Середній вік становив ($39,6 \pm 1,3$) роки.

Установлено, що запропонована схема комплексного лікування сприяє зменшенню проявів інтоксикаційного синдрому, так у 73,3 % хворих основної та 56,7 % групи контролю ІС був відсутнім; бронхолегеневий синдром в кінці ІФ був відсутній у 80 % хворих основної групи проти 50 % групи контролю; зникненню проявів гепатотоксичних реакцій з попередженням розвитку медикаментозного гепатиту (рівень загального білка у гр. 1 нижчий на 9,6 % ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів 2 гр., білірубін у гр.1 вищий – на 17,2 %, АлАТ – на 19 %, АсАТ – на 22,4 % та тимолова проба – на 15,5 % ($p < 0,05$), коефіцієнт Рітиса у 1.22 рази вищий у порівнянні з 2 гр.).

Установлено, що у гр. 1 після прийому 60 доз препаратів за загальноприйнятою схемою, бактеріовиділення припинилось у 40 % хворих, натомість, у пацієнтів які отримували ін'єкційні форми протитуберкульозних препаратів, бактеріовиділення на 60 дозі ІФ припинилося у 60 % випадків ($p < 0,05$). У 30 хворих рішенням центральної лікарської консультативної комісії (ЦЛКК) інтенсивну фазу було продовжено до 90 доз. Після проведення моніторингу мокротиння на 90 дозі, установлено, що у 63,3 % випадків, у пацієнтів, які отримували стандартну схему лікування припинилось бактеріовиділення, що вказує на недостатню ефективність перорального шляху введення протитуберкульозних препаратів. У хворих 2-ї групи після 90 доз у інтенсивну фазу спостерігаються значно краща динаміка показників, бактеріовиділення продовжилось лише у 13,3 % пацієнтів.

Значно кращі показники обезбацилення у хворих, які отримували ін'єкційні форми ізоніазиду та рифампіцину на фоні прийому гепатопротектора аргініну глутамат, можна пояснити перевагою парентерального шляху введення препаратів, що забезпечує 100 % біодоступність та контрольованість, зниження токсичної дії з потенціюванням дії первинного препарату, точне дозування, швидке утворення високої концентрації препарату у вогнищі ураження, що не залежить від стану травної системи.

Рентгенконтроль на 60 дозі ІФ продемонстрував, що у хворих які отримували запропоновану нами схему лікування, розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін спостерігалось на 50,7 % частіше ніж у гр. 1 ($p < 0,05$). Загоєння порожнин розпаду відмічалось у 13,3 % 2-ї групи проти 3,3 % 1-ї групи ($p < 0,05$). За результатами рентгенологічного дослідження (через 3 місяці), розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін на 31,2 % зустрічалось частіше у гр. 2 ніж у пацієнтів 1-ї групи. Загоєння порожнин розпаду спостерігалось у гр.1 – у 21,4 % пацієнтів та у гр.2 – у 45,4 % ($p < 0,05$).

Після закінчення ІФ лікування у переважної більшості хворих на ТБ легень та патологією Г-П-Б системи спостерігалися поліпшення загального стану, позитивна динаміка з боку легеневого процесу. Проте, відмічається тенденція до погіршення окремих біохімічних показників крові, зокрема, має місце зростання рівня білірубіну, показників АлАТ, АсАТ, креатиніну, тимолової проби, що свідчить про токсичний вплив хіміотерапії на метаболічні процеси у печінці.

Одним з вагомих синдромів порушення функціонального стану печінки є цитолітичний. Результатами нашого аналізу встановлено, що синдром цитолізу зустрічався у 23,3 % серед пацієнтів 1-ї групи та у 10 % гр. 2.

Дослідження крові і виявлення відхилень показників АСТ і АЛТ від норми проводиться для того, щоб визначити наявність пошкоджень печінки, викликаних різними видами гепатитів, цирозом, алкогольним ураженням, а також для контролю ефективності проведеного лікування. Коефіцієнт Рітиса,

тобто співвідношення АСТ до АЛТ дає нам змогу також встановити вплив АМБП на функціонування печінки. Отримані нами результати продемонстрували, що в кінці ІФ лікування у пацієнтів Ії групи даний показник був у 1.22 рази вірогідно вищим ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

Результати дослідження довели, що призначення аргініну глутамат в інтенсивну фазу хіміотерапії вперше діагностованого туберкульозу легень сприяє вірогідному зниженню показників ендогенної інтоксикації та відсутністю проявів гепатотоксичних реакцій з попередженням розвитку медикаментозно-токсичного ураження печінки (білірубін у основній групі нищий – на 17,2 %, АлАТ – на 19 %, АсАТ – на 22,4 % та тимолова проба – на 15,5 % ($p < 0,05$), коефіцієнт Рітиса у 1,2 рази).

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 ($61,3\pm5,023$) на тлі максимального значення показника коефіцієнту відновлення паренхіми ($2,8\pm1,014$). 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 введення 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 ефективне 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 сформувати 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, уводити 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.

Додаток А

Шкала оцінки виразності інтоксикаційного синдрому

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

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

Додаток Б

Шкала оцінки вираженості бронхолегеневого синдрому

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

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики / Г.Г. Автандилов. – М.: РМАПО, 1998. – С. 141-144.
2. Александріна Т. А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні / Т. А. Александріна // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 7-13.
3. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич, М. І. Линник // Укр. пульмон. журн. – 2012. – № 1. – С. 5-7. 7.1.
4. Антоненко П. Б. Ефективність лікування туберкульозу легень в залежності від рівня ізоніазиду в крові / П. Б. Антоненко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 3, № 2. – С. 122-126.
5. Асмолов О.К. Ефективність застосування L-аргініну для корекції первинних ниркових порушень у хворих з уперше діагностованим туберкульозом легень / О. К. Асмолов, С. О. Полякова, Я. В. Бєседа // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1. – С. 28-32.
6. Багрій М.М. Методики морфологічних досліджень / М.М. Багрій, В.А. Діброва. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 328 с.
7. Баранов В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Баранов В. С. – СПб.: Н-Л, 2009. – 528 с.
8. Вплив різних методів введення протитуберкульозних препаратів на їх переносимість при лікуванні хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень [Текст] / Н. А. Герасимова, С. О. Полякова // Український медичний альманах. - 2013. - № 1. - С. 55-56 .

9. Демченко О. М. Ефективність лікування туберкульозу легень в залежності від рівня ізоніазиду в крові / О. М. Демченко, П. Б. Антоненко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 3, № 2. – С. 122-126.
10. Дзига С. В. Деякі аспекти патогенезу синдрому ендогенної інтоксикації / С. В. Дзига // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 3. – С. 15-16.
11. Діагностична ефективність рутинних методів мікробіологічної діагностики туберкульозу / О. А. Журило, А. І. Барбова, М. Т. Клименко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 2. – С. 40-41.
12. DOTS-стратегія та ефективність лікування хворих на туберкульоз / В. Мельник, В. Матусевич, І. Новожилова [та ін.] // Журнал практичного лікаря. – 2008. – № 1. – С. 13-17.
13. Докторова Н. П. Частота побочных реакции при лечении больных туберкулезом / Н. П. Докторова, Т. И. Морозова, Л. Е. Паролина // Фтизиатрия та пульмонология. – 2013. – № 1 (6). – С. 19.
14. Досвід використання глутаргіну при лікуванні хронічного гепатиту С [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://infect.org.ua/index.php?option=com_content&task=view&id=437 &Itemid=30
15. Дубров В. В. Эффективность препарата Энерсель в лечении пациентов с впервые диагностированным туберкулезом легких с предположительно сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам и у пациентов с подтвержденным мультирезистентным туберкулезом легких / В. Дубров, Т. Дуброва, В. Сухарева [и др.] // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 1. – С.85-91.
16. Ерохин В. В. Молекулярные, субклеточные и клеточные механизмы патогенеза туберкулезного воспаления легких / В. В. Ерохин // Saratov Journal of Medical Scientific Research. – 2009. – Vol. 5. – № 2. – С. 267-269.
17. Єсипенко С. В. Аналіз причин поширеності мультирезистентного туберкульозу в Одеській області / С. В. Єсипенко, В.

- В. Філюк, Н. А. Герасимова //Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2014. - № 3. - С. 85-89.
18. Запалення – типовий патологічний процес / М. С. Регеда, Т. М. Бойчук, Ю. І. Бондаренко [та ін.]. – [вид. 2-е, доп. та перер.]. – Львів, 2013. – 148 с.
 19. Клінічно-рентгенологічний атлас з діагностики захворювань легень: навчальний посібник / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів, А. В. Бойко, В. П. Шаповалов. – Чернівці: Медуніверситет, 2014. – 342 с.
 20. Клочков А. Е. Оценка эффективности глутаргина в лечении острого токсико-аллергического гепатита у больных туберкулезом легких / А.Е. Клочков // Глутаргін – нові перспективи фармакотерапії захворювань печінки : зб. наук. праць за матеріалами наук.-практ. конф., Х. – 2003. – С. 132-135.
 21. Корнага С. І. Мультирезистентність мікобактерій туберкульозу у хворих з рецидивами туберкульозу легень / С. І. Корнага, І. Т. П'ятночка, Н. В. Тхорик // Інфекційні хвороби. - 2014. - № 3. - С. 87-89.
 22. Костик О. Деструктивний туберкульоз легень : бактеріологічні особливості / О. Костик, І. Ільницький, І. Ільницька // Практична медицина. – 2008. – Т. XIV, № 3. – С. 43-46.
 23. Линник М.І. Організація виявлення та лікування хворих на туберкульоз легень і заходи щодо їх поліпшення [Текст] : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : [спец.]14.01.26 "Фтизіатрія" / Микола Іванович Линник ; ДУ Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМНУ. – К., 2015. - 28 с.
 24. Логинов А. С. Клиническая морфология печени / А. С. Логинов, Л. И. Аруин. – М.: Медицина, 1985. – С. 25-29.
 25. Марченко Г. Ф. Стан функції печінки у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у поєднанні з вірусними гепатитами В і/або С / Г. Ф. Марченко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2015. – № 1 (20). – С. 30-34.

26. Мельник В. М. Аналіз недоліків організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич [и др.] // Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3. – С. 5-10.
27. Мельник В.М. Хіміорезистентний туберкульоз : стан проблеми в Україні / В.М. Мельник, І.О. Новожилова, В.Г. Матусевич // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 5(97). – IX/X. – С. 43-45.
28. Мишин В. Ю. Эффективность химиотерапии и стойкость клинического излечения у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с позиций доказательной медицины / В. Ю. Мишин, А. С. Кононец // Пульмонология. – 2012. – № 5. – С. 41-49.
29. Можливості фармакотерапії туберкульозу легень / М. М. Кужко, М. Т. Клименко, Н. М. Гульчук [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. № 4. – С.57-64.
30. Молекулярна епідеміологія / В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, В. Й. Крисюн та ін. – Одеса: ОДМУ, 2009. – 356 с.
31. Мякишева Т. В. Факторы риска туберкулеза легких у пациентов молодого возраста / Т. В. Мякишева, Е. Е. Рашкевич // Фтизиатрия та пульмонология. – 2014. – № 1 (8). – С. 22-28.
32. Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз у дорослих»». – К., 2014.
33. Нізова Н.М., Павлова О.В., Щербинська А.М., Стельмах О.М. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник. – К., 2015. – С. 14.
34. Новожилова І.О. Світові тенденції зростання резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів (огляд літератури) / І.О. Новожилова, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 6(92). – С. 26-28.

35. Общая патология человек: руководство для врачей : в 2 т. / [под. ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова]. – [2-е изд.]. – М.: Медицина, 1990. – Т. 1 – С. 44-45.
36. Оптимізація патогенетичного лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / О.І. Чопорова, О.С. Шевченко, Н.С.Слепченко [та ін.]// Бук. мед.вісник. – 2011. – Т. 15, № 3 (59). – С. 260-265.
37. Основы компьютерной биостатистики : анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. И. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко. – Донецк, 2006. – 214 с.
38. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза / Ю. Фещенко, С. Черенько, В. Мальцев [и др.] // Український медичний часопис. – 2008. – № 3. – С. 117-125.
39. П'ятночка І. Т. Про рецидиви туберкульозу легень / І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, Н. В. Тхорик // Вісник наукових досліджень. – 2014. – № 2. – С.53-54.
40. Павлова Е. С. Эффективность лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с патологией желудочно-кишечного тракта : автореф. дис.. кан. мед. наук. : спец. 14.00.26 «Фтизиатрия» / Е. С. Павлова. – М., 2005. – 115 с.
41. Паліативне лікування хворих з невдачею лікування у випадку мультирезистентного туберкульозу / В.П. Мельник, О.В. Панасюк, Т.Г. Хурса [и др.] // Фітотерапія. Часопис. - 2013. - № 2. - С. 26-31.
42. Патолого-анатомическая диагностика основных форм туберкулеза (по данным секционных исследований) / В. Ерохин, Л. Гедымин, З. Земскова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 7. – С. 54-64.
43. Патологоанатомическая диагностика основных форм туберкулеза (по данным секционных исследований) [Текст] / В.В. Ерохин [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. - № 8. – С. 45-62.

44. Петренко В. І. Лікування хіміорезистентного деструктивного туберкульозу легень: клінічна ефективність і переносимість геміфлоксацину та інших фторхінолонів наприкінці інтенсивної фази терапії / В. І. Петренко, Г. В. Радиш // Лікарська справа. 2013. – № 8. – С. 55-63.
45. Петренко В. І. Вплив індуктора інтерферону на клінічні показники у хворих на інфільтративний уперше діагностований туберкульоз легень / В. І. Петренко, Ю.А. Варченко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2014. № 1 (16). – С.20-28.
46. Пішак В. П. Комп'ютерно-денситометричні та спектральні параметри білкового компонента трофобласта, децидуоцитів, материнських і плодових еритроцитів плаценти при експериментальній гіпохромній анемії вагітних / В. П. Пішак, І. С. Давиденко, Ю. Є. Роговий // Одеський мед. журнал. – 2003. – № 6. – С.26-29.
47. Применение индексов интоксикации для оценки тяжести течения эндогенной интоксикации у больных с деструктивным туберкулезом легких / Л. В. Лебедь, И. В. Киреев, П. И. Потейко, А.А. Ляшенко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7, № 1. – С.184-188.
48. Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ залежно від випадку захворювання [Текст] / Н. А. Литвиненко [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 85–91.
49. Процюк, Р.Г. ВІЛ-інфекція/СНІД – актуальна проблема в Україні [Текст] / Р.Г. Процюк, Є.Р. Процюк // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. - № 2 (5). – С. 69-81.
50. Процюк, Р.Г. Особливості перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД [Текст] / Р.Г. Процюк // Український пульмонологічний журнал. – 2007. - № 4. – С. 9-13.

51. П'ятночка І. Т. Біохімічні показники крові у хворих на туберкульоз легень у процесі хіміотерапії / І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, В. І. П'ятночка // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 46-49.
52. П'ятночка І. Т. Шляхи зниження розповсюдження мультирезистентного туберкульозу з погляду фтизіоепідеміології / І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, Н. В. Тхорик // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. - 2014. - № 4. - С. 67-71.
53. П'ятночка І.Т., Корнага С.І., Тхорик Н.В. Про прихильність до лікування хворих на туберкульоз // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2015.— № 1.— С. 108—111.
54. Радиш Г. В. Переносимість геміфлоксацину та інших фторхінолонів у режимах антимікобактеріальної терапії хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень / Г. В. Радиш // Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3. – С.22-30.
55. Солопаева И. М. Стимуляция регенерации патологически измененной печени и хорионический гонадотропин / И. М. Солопаева, Б. П. Солопаев. – Новгород: ННГУ им. Н. И. Лобачевского, 1991. – 147 с.
56. Тодоріко Л. Д. Молекулярно-генетичні аспекти формування резистентності мікобактерій туберкульозу / Л. Д. Тодоріко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2013. – № 4. – С. 7-11.
57. Тодоріко Л. Д. Оцінка режимів антимікобактеріальної терапії у вперше діагностованих хворих, які входять до групи ризику формування хіміорезистентного туберкульозу легень / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук // Актуальні питання медичної науки та практики: Зб. наук. пр. ЗМАПО. – Запоріжжя, 2011. – Т. 1, К. 2, Вип. 78. – С. 95-100.
58. Тодоріко Л. Д. Характеристика супутніх захворювань травної системи та їхня роль у формуванні резистентного туберкульозу легень / Л. Д. Тодоріко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3. – С. 68-73.

59. Тодоріко Л. Д. Генетические аспекты формирования лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* / Л. Д. Тодоріко // 21 century: fundamental science and technology III / Create Space / North Charleston, SC, USA. – 2014. – Vol. 1. – P. 52-54.
60. Тодоріко Л.Д. Основні синдроми й методи обстеження в пульмонології та фтизіатрії: Навчальний посібник для самостійної роботи студентів старших курсів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації / Л.Д. Тодоріко, А.В. Бойко – Київ : Медкнига, 2013. – 432 с.
61. Тодоріко Л.Д. Особливості епідемії туберкульозу на сучасному етапі // Л.Д. Тодоріко, І.В. Єременчук // Буковинський мед. вісник. – 2010. – № 4 (56). – С. 171-174. 4.1.
62. Тодоріко Л.Д. Особливості перебігу коморбідності туберкульозу легень і захворювань органів дихання / Л.Д. Тодоріко, О.В. Підвербецька // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання пульмонології» (Донецьк, 2013 р.). – С. 25-29.
63. Тодоріко Л.Д. Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи та реальність [Текст] / Л. Д. Тодоріко, В. І. Петренко, М. М. Гришин // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2014. - № 1. - С. 60-67
64. Тодоріко Л.Д. Характеристика супутніх захворювань травної системи та їхня роль у формуванні резистентного туберкульозу легень / Л. Д. Тодоріко //Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2014. - № 3. - С. 68-73 .
65. Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник). – К., 2015. – 173 с.
66. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 2012-2013 роки) / МОЗ України, Центр мед. статистики МОЗ України ; гол. ред. Ю.І. Фещенко; відп. ред. Голубчиков М.В. [та ін.] - К., 2014. - 75 с.
67. Туберкульоз у мігрантів : сучасний стан проблеми / Л. Д. Тодоріко, В. І. Петренко, Г. В. Радиш [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 3. – С. 9-15.

68. Фещенко Ю. І. Особливості розповсюдження туберкульозу та оцінка протитуберкульозних заходів в Україні / Ю. І. Фещенко [и др.] // Журнал Академії мед. наук України. – 2014. – Т.20, № 1. – С.92-98.
69. Фещенко Ю. І. Епідемія туберкульозу в Україні : історичні аспекти та сучасний стан проблеми / Ю.І. Фещенко, С.А. Черенько // Наук. журн. МОЗ України. – 2013. – № 1. – С. 48-50.
70. Фещенко Ю.І. Нові випадки туберкульозу легень: результати лікування, причини недостатньої ефективності / Ю. І. Фещенко, В. М. Петренко, С. О.Черенько // Журнал Академії Медичних Наук України. - 2007. - Т. 13, № 3. - С. 567-578. 16.1.
71. Фещенко Ю.І., Черенько С.О., Бялик Й.Б. та ін. Ефективність стаціонарного лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії. Укр. хіміотерапевтич. журн., 2: 33–37. 18.1.
72. Халфарян А. А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей : Учебник. – М. : Издательство Бином, 2010. – 496 с.
73. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування [Текст] / С. О. Черенько [та ін.] // Туб., легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 2. – С. 19–25.
74. Чопорова О. І. Вплив глутаргіну на показники метаболічної інтоксикації у хворих на туберкульоз легень / О. І. Чопорова // Вісн. Харк. нац. ун-ту. – 2009. – № 855. – С. 56-62.
75. Шано В. П. Синдром эндогенной интоксикации / В. П. Шано // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2011. – № 1(25). – С. 3-8.
76. Ясінов Д.А., Полувінко І.О., Смагіна Л.Т. Ефективність психологічного супроводу прихильності до лікування туберкульозу на стаціонарному етапі // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1. – С. 55–59.

77. A multiplex real-time PCR method for detection of GSTM1 and GSTT1 copy number / M. Timofeeva, B. Jager, A. Rosenberg [etal.] // Clin. Biochem. – 2009. – Vol. 42. – P. 500–509.
78. Abubakar I, Zignol M, Falzon D, Raviglione M, Ditiu L, Masham S, et al. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership. Lancet Infect. Dis. 2013;13:529–539.6.1.
79. Actor J. K. Immunopathology of tuberculosis / J. K. Actor, R. Hunter, C. Jagannath // Molecular pathology of lung diseases. – New York : Springer New York. – 2008. – P. 419-428.
80. Alberto M. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management / Alberto Matteelli, Alberto Roggi, Anna CC Carvalho // Clinical Epidemiology. – 2014. – №6. – 3. 111–118. 10.1.
81. Alter M.J. Epidemiology of Hepatitis C. Hepatology. - 2007. vol.36. №3. suppl.1 p. 62-65.
82. Analysis of tuberculosis treatment outcomes in the European Union and European Economic Area : efforts needed towards optimal case management and control / D. Manissero, V. Hollo, E. Huitric [et al.] // Eurosurveillance. – 2010. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : www.eurosurveillance.org
83. Antioxidant Gene Polymorphisms and Susceptibility to a Rapid Decline in Lung Function in Smokers / J.-Q. He, J. Ruan, J.E. Connett et al. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. - 2012. — Vol. 166. - P. 323-328.
84. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity up to-date review / A. Tostmann, M. J. Boeree, R. E. Aarnoutse [etal.] // Gastroenterol. Hepatol. –2008. – Vol. 23, № 2. – P. 192-202.
85. Association between combinations of glutathione-S-transferase M1, T1 and P1 genotypes and non-alcoholic fatty liver disease / M. Hori, K. Oniki, T. Nakagawa [etal.] // Liver Int. – 2009. – Vol. 29(2). – P.164-168.

86. Association of GST null genotypes with anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity in Western Indian population. / V. H. Gupta, M. Singh, D. N. Amarapurkar [et al.] // *Ann. Hepatol.* – 2013. – Vol. 12 (6). – P. 959-965.
87. Associations of CYP1A1, GSTM1, and CYP2E1 polymorphisms with lung cancer suggest cell type specificities to tobacco carcinogens / L. Le Marchand, L. Sivaraman, L. Pierce et al. // *Cancer Res.* - 2008. - Vol. 58.- P. 4858-4863.
88. Bolt H. M. Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione S-transferases GSTT1 and GSTM1 in pharmacology and toxicology / H. M. Bolt and R. Thier // *Curr. Drug. Metab.* – 2006.– Vol. 7. – P.613-628.
89. Bouhafs R.K, Jarstrand C. Effects of antioxidants on surfactant peroxidation by stimulated human polymorphonuclear leukocytes. *Free Radic Res.(England)* Jul. 2007 36(7) p.727-734.
90. Brewer T.F. Yong time due: reducing tuberculosis mortality in the 21 st century. *Arch. Med. Res.* 2006 vol.36 №6 p617-621.
91. Caminero J. A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies / J. A. Caminero // *Int. J. Tuberc. LungDis.* – 2006. – V. 10, № 8. – P. 829-837.
92. Caminero, J. A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding [Text] / J. A. Caminero // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 382–390.
93. Cherenko S. A. Effectiveness and safety of gatifloxacin in patients with drug resistance tuberculosis before unsuccessfully treated with ofloxacin and ciprofloxacin / S. A. Cherenko, E. R. Tarasenko // *Europ. Respir. J.* – 2006. – V. 28., Suppl. 50., s. 588. – P. 3448.
94. Clinical outcome of individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study [Text] / V. Leimane [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 318–326.
95. Clinical trial of the efficacy of linezolid in XDR pulmonary tuberculosis [Text] / M. Lee [et al.] // *Berlin. Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14. – P. 56.

96. Comolet T. Multidrug-resistant tuberculosis: challenges of a global emergence // Bull. World Health Organ. – 2015. – Vol. 93, N 4. – P. 279–282.
97. Combined analysis of germline polymorphisms of p53, GSTM1, GSTT1, CYP1A1, and CYP2E1: relation to the incidence rate of cervical carcinoma / J.W. Kim, C.G. Lee, Y.G. Park et al. // Cancer. - 2000. - Vol. 88. - P. 2082 - 2091.
98. Combined effect of GSTM1 gene deletion, GSTT1 gene deletion and MTHFR C677T mutation in male in fertility / V. Dordevic, A. Nikolic, M. Ljubic [etal.] // Arch. Biol. Sci. – 2010. – Vol. 62 (3). – P. 531-530.
99. Combined effect of smoking and inherited polymorphisms in arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 on bladder cancer in a Tunisian population / K. Rouissi, S. Ouerhani, R. Marrakchi [et al.] // Cancer Genet. Cytogenet. – 2009. – Vol. 190(2). – P.101-107.
100. Concurrence of histological features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease / E. M. Brunt, S. Ramrakhiani, B. G. Crodes[et al.] // Modernpathology. – 2003. – Vol. 16, №1. – P. 49-56.
101. Correlates of treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) : a systematic review and meta-analysis [MSc thesis] / R. Y. Akcak [et al.] // McGill University Department of Epidemiology, Statistics and Occupational Health, Montreal, Canada, 2010.
102. Correlation between promoter methylation of glutathione-S-transferase P1 and oxidative stress in acute-on-chronic hepatitis B liver failure / T. Li, Q. H. Meng, Z. Q. Zou [et al.] // J. Viral. Hepat. – 2011. – № 18. – P. 226-231.
103. Cost-effectiveness of the three I's for HIV/TB and ART to prevent TB among people living with HIV [Text] / S. Gupta [et al.] // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2014. – Vol. 18, № 10. – P. 1159-1165.
104. CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a nested case-control study / S. W.

- Tang, X. Z. Lv, Y. Zhang [et al.] // J. Clin. Pharm. Ther. – 2012. – Vol. 37 (5). – P. 588-593.
105. Cytogenetic effects induced by Prestige oil on human populations: the role of polymorphisms in genes involved in metabolism and DNA repair / B. Pérez-Cadahía, B. Laffon, V. Valdiglesias [et al.] // Mutat. Res. – 2008. – Vol. 653 (1-2). – P.117-123.
 106. Daniel T.M. The history of tuberculosis. *Rapid. Med.* 2007 vol.100 №11 p. 1826-1870.
 107. David W. Tar content of cigarettes in relation to lung cancer / W. David, D.W. Kaufman, J.R. Palmer et al. // *Amer. J. Epidemiol.* - 2009. - Vol. 129. -P. 703-711.
 108. Delayed antiretroviral therapy despite integrated treatment for tuberculosis and HIV infection [Text] / M.R. Patel [et al.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease.* – 2014. – Vol. 18, № 6. – P. 694-699.
 109. De-Souza D.A. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine / D.A. De-Souza , L.J. Greene // *Crit Care Med.* – 2005. – №33(5). – P. 1125-1135. 15.2.
 110. Differential inhibition of human immunodeficiency virus type 1 fusion, gp120 binding and CC-chemokine activity by monoclonal antibodies to CCR5 / W.C. Olson, G.E. Rabut, K.A. Nagashima et al. // *J. Virology.* - 2009. - Vol. 73.-P. 4145-4155.
 111. Downs J.H. The gastrointestinal tract and HIV pathogenesis / J.H. Downs // *S Afr J Clin Nutr.* – 2010. – № 23 (1). – P. 65-68. 13.2.
 112. Drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region: An analysis of surveillance data / Matteo Zignol, Masoud Dara, Anna S. Dean [et al.] // *Drug Resistance Updates* Volume 16, Issue 6 , Pages 108-115, December 2013.1.
 113. Duarte E. C. Factors associated with deaths among pulmonary tuberculosis patients: A case-control study with secondary data / E. C. Duarte, A. L. Bierrenbach,

- J. B. da Silva // *Journal of Epidemiology and Community Health*. – 2009. – № 63. – P. 233-238.
114. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis [Text] / F.X. Blanc [et al.] // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 365, № 16. – P. 1471-1481.
 115. Effectiveness of tuberculosis treatment / L. Nazareth Fernandes da Paz, M. Deise de Oliveira Ohnishi, C. Melo Barbagelata [et al.] // *J. Bras. Pneumol*. – 2012. – № 38(4). – P. 503-510.
 116. Epidemic spread of multidrug-resistant tuberculosis in Johannesburg, South Africa / Ben J. Marais, Charmaine K. Mlambo, Nalin Rastogi [et al.] // *J Clin Microbiol*. – 2013. №51(6). – 3. 1818–1825. 8.1.
 117. Evaluation of intestinal mucosal permeability function in patients with acute pancreatitis / Nagpal K., Minocha V. R., Agrawal V., Kapur S. // *The American Journal of Surgery*. – 2006. – Vol. 192(1). – P. 24-28. 16.2.
 118. Ferreira T. ImageJ. User Guide / T. Ferreira, W. Rasband. – New York : National Institute of Health. – 2012. – 187 p.
 119. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R. G. Knodell, K. G. Ishak, W. C. Black [et al.] // *Hepatology*. – 1981. – № 1. – P. 431-435.
 120. Fourati S. et al. Multidrug-resistant tuberculosis: Epidemiology and risk factors // *Rev. Pneumol. Clin.*— 2015.— Vol. 71, N 4.— P. 233—241.
 121. Franke M. F. Risk Factors and Mortality Associated with Default from Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment / M. F. Franke // *CID*. – 2008. – V. 46. – P. 1844–1851.
 122. Frequency of glutathione-S-transferase M1 deletion in smokers with emphysema and lung cancer / D.J. Harrison, A.M. Cantlay, F. Rae et al. // *Hum. Exp. Toxicol*. - 2007. - Vol. 16. - P. 356 - 360.
 123. Genetic polymorphism of GSTM1 and GSTP1 in lung cancer in Egypt / M. Maggie Ramzy, M. Mohei El-Din Solliman, A. Hany Abdel-Hafiz [et al.] //

- Intern. J. Of Collabor. Research on Intern. Med. &Public Health. – 2011. – Vol. 3 No. 1. – P.41-51.
124. Genetic polymorphisms of CYP2E1 and GSTM1 loci and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity / S. K. Sharma, B. K. Jha, A. Sharma [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18 (5). – P. 588-593.
 125. Genetic polymorphisms of glutathione-S-transferases and disease activity of rheumatoid arthritis / Grabar P. Bohanec, D. Logar, M. Tomsic [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2009. –Vol. 27 (2). – P. 229-236.
 126. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients / R. L. Teixeira, R. G. Morato, P. H. Cabello [et al.] // Mem. Inst. Oswaldo. Cruz. – 2011. – Vol. 106 (6). – P. 716-724.
 127. Genetic susceptibility to lung cancer with special emphasis on CYP1A1 and GSTM1: a study on host factors in relation to age at onset, gender, and histological cancer types / A.K. Alexandrie, M.I. Sundberg, J. Seidegard et al. // Carcinogenesis (Lond.). - 2006. - Vol. 15. - P. 1785 - 1790.
 128. Genetic variants of glutathione S-transferase as possible risk factors for hepatocellular carcinoma: a HuGE systematic review and meta-analysis / D. L. White, D. Li, Z. Nurgalieva [et al.] // Am J Epidemiol. – 2008. – № 4. – P. 377–389.
 129. Global tuberculosis report 2014 – 171 p.
 130. Glutathione S-transferase GSTM 1, null genotype may be associated with susceptibility to age-related cataract / S. K. Çelîk, N. Aras, Ö. Yildirim [et al.] // Adv Clin Exp Med. – 2015. – Vol. 24 (1). – P. 113 – 119.
 131. Glutathione S-transferase T1- and M1-null genotypes and coronary artery disease risk in patients with Type 2 diabetes mellitus. / S. Manfredi, D. Calvi, M. delFiandra [et al.] // Pharmacogenomics. – 2009. – Vol. 10(1). – P.29-34.
 132. Glutathione transferases in bacteria / N. Allocati, L. Federici, M. Masulli [et al.] // FEBS J. – 2009. – № 276 (1). – P. 58–75.

133. Glutathione-S-transferase and microsomal epoxide hydrolase gene polymorphisms and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Slovak population / J. Zidzik, E. Slabá, P. Joppa [et. al.] // *Croat. Med. J.* – 2008. – Vol. 49 (2). – P.182-191.
134. Glutathione-S-transferase M1 and codon 72 p53 polymorphisms in a northwestern Mediterranean population and their relation to lung cancer susceptibility / J. To-Figueras, M. Gene, J. Gomez-Catalan et al. // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* - 2006. - Vol. 5. - P. 337 - 342.
135. Goldstein J. A. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily / J. A. Goldstein, S. M. F. de Morais // *Pharmacogenetics.* - 2004. - vol. 4.-P. 285-299.
136. Grant A. Managing drug resistant tuberculosis / A. Grant, Ph. Gothard, G. Thwaites // *BMJ.* – 2008. – V. 337. – P. 564-569.
137. GST M1-T1 null allele frequency patterns in geographically assorted human populations: a phylogenetic approach / S.P. Kasthurinaidu, T. Ramasamy, J. Ayyavoo [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10(4). – P. 23-27.
138. GSTM1 Gene. Gene Cards. The Human Gene Compendium 2012. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GSTM1&search=gstm1>.
139. GSTM1-null polymorphism as possible risk marker for hypertension: results from the aging and longevity study in the Sirente Geographic Area (ilSIRENTE study) / E. Capoluongo, G. Onder, P. Concolino [et. al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2009. – Vol. 399 (1-2). – P.92-96.
140. Harries A.D. Safety, effectiveness, and outcomes of concomitant use of highly active antiretroviral therapy with drugs for tuberculosis in resource-poor settings [Text] / A.D. Harries, R. Chimzizi, R. Zacharian // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367, № 9514. – P. 944-945.
141. Hayes J.D. Glutathione transferases / J.D. Hayes, J.U. Flanagan, I.R. Jowsey // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 2005. – № 45. – P. 51–88.

142. Hu Y., Wu L., Li D. et al. Association between cytokine gene polymorphisms and tuberculosis in a Chinese population in Shanghai: a case-control study // BMC Immunol. – 2015. – N 16. – P. 8.
143. He G. X. Availability of second-line drugs and anti-tuberculosis drug susceptibility testing in China: a situational analysis [Text] / G. X. He, S. van den Hof, M. W. Borgdorff // Int J Tuberc Lung Dis. – 2010. – Vol. 14, № 7. – P. 884–889.
144. Ikeda T. Drug-induced idiosyncratic hepatotoxicity: prevention strategy developed after the troglitazone case / T. Ikeda // Drug Metab Pharmacokinet. – 2011. – № 1. – P. 60-70.
145. Impact of genetic polymorphisms in cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferases M1, T1, and P1 on susceptibility to esophageal cancer among high-risk individuals in China / W. Tan, N. Song, G.Q. Wang et al. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. - 2011. - Vol. 9. - P. 551 - 556.
146. Impact of glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphisms on the smoking-related coronary artery disease. / S. J. Kim, M. G. Kim, K. S. Kim [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2008. – Vol. 23(3). – P.365-372;
147. Intensified tuberculosis case finding among HIV-infected persons from a voluntary counseling and testing center in Addis Ababa, Ethiopia [Text] / S. Shah [et al.] // Journal of acquired immune deficiency syndromes. – 2009. – Vol. 50, № 5. – P. 537-545.
148. Intensive phase non-compliance to anti tubercular treatment in patients with HIV-TB coinfection: a hospital-based cross-sectional study [Text] / P. Sardar [et al.] // Journal of community health. – 2010. – Vol. 35, № 5. – P. 471-478.
149. Interactive effect of the glutathione S-transferase genes and cigarette smoking on occurrence and severity of coronary artery risk / S. Masetti, N. Botto, S. Manfredi [etal.] // J. Mol. Med. – 2003. – Vol. 81 (8). – P. 488-94;
150. Intestinal Barrier Function and Serum Concentrations of Rifampin, Isoniazid and Pyrazinamide in Patients with Pulmonary Tuberculosis / Mônica C. Façanha,

- Argina M.B. Gondim, Valéria G.F. Pinheiro [et al.] // The Brazilian Journal of Infectious Diseases. – 2009. – №13 (3). – P. 210-217.
151. Kaplowitz N. Drug-induced liver disease / N. Kaplowitz, L. D. DeLeve. – NewYork: Informa Health care, 2007. – 812 p.
 152. Kamal S.M. et al. Anti-tuberculosis drug resistance in Bangladesh: reflections from the first nationwide survey // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19, N 19. – P. 151–156.
 153. Lalloo, U. G. Drug-resistant tuberculosis: reality and potential threat [Text] / U. G. Lalloo // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14 (3). – P. 255–258.
 154. Lefebvre N. Risk factors for death among tuberculosis cases : analysis of European surveillance data / N. Lefebvre, D. Falzon // Eur. Respir. J. – 2008. – V. 31. – P. 1256-1260.
 155. Liska D.G. The detoxification enzyme system / D.G. Liska // Altern. Med. Rev. – 2008. – Vol. 3, № 3. –P. 187 - 198.
 156. Liu P. T. Human macrophage host defense against Mycobacterium tuberculosis / P. T. Liu, R. L. Modlin // Curr. Opin. Immunol. – 2008. – № 20. – P. 371-376.
 157. London K.M., Yuan J.M., Chung F.L. et al. Lung tuberculosis, the modern issues // Lancet.-2010.-Vol. 356.-P. 724-729.
 158. Low antitubercular drug levels in newly infected normal hosts / Jiaranai Khantipongse, Kowit Nambunmee, Sunisa Siri [et al.] // Asian Biomedicine. – 2013. – Vol. 7. – № 3. – P. 407-410. 11.2.
 159. Low serum concentrations of anti-tuberculosis drugs and determinants of their serum levels / Um S.W., Lee S.W., Kwon S.Y. [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2007. – №11(9). – P. 972-978. 17.2.
 160. Marks K.M., Petrovic L.M., Talal A.M. et al. Histological Findings and clinical characteristics associated with hepatic steatosis in Patients coinfectd with HIV and Hepatitis C viruses. J. Infect. Dis. 2007 vol.192 №11 p. 1943-1949.
 161. Men'shchikova E. B. Oxidative stress. Pro-oxidants and anti-oxidants / E.B. Men'shchikova, V.Z. Lankin, N.K. Zenkov. – M.: Slovo, 2006. – 556p.

162. Methylation of the glutathione-S-transferase M3 gene promoter is associated with oxidative stress in acute-on-chronic hepatitis B liver failure / Q. Li, Z-Q. Zou, L-Y. Wang [et al.] // The Tohoku Journal of Experimental Medicine. – 2012. – №228. – P.43-51.
163. Mitnick, C. D. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care [Text] / C. D. Mitnick, B. McGee, C. A. Peloquin // Expert Opin Pharmacother. – 2009. – Vol. 10 (3). – P. 381–401.
164. Molecular and genetic aspects of lung cancer / W.N. Rom, J.G. Hay, T.C. Lee et al. // Am. J. Resp. Crit. Care Med. -2010. -Vol. 161. -P. 1355 - 1367.
165. Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers / I.I. Wistuba, S. Lam, C. Behrens et al. // J. Natl. Cancer Inst. - 2007. - Vol. 89.- P. 1366-1373.
166. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany [Text] / B. Eker [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 14. – P. 1700–1706.
167. Onozaki I. Stopping tuberculosis in the 21-st century : goals and strategies / I. Onozaki, M. Raviglione // Respiriology. – 2010. – Vol. 15. – P. 32-43.
168. Pavan N.K., Anuradha R., Andrade B.B. et al. Circulating biomarkers of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in children // Clin. Vaccine Immunol. – 2013. – Vol. 20, N 5. – P. 704–711.
169. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial [Text] / D. Laureillard [et al.] // AIDS. – 2013. – Vol. 27, № 16. – P. 2577-2586.
170. Parl F. F. Glutathione S-transferase genotypes and cancer risk / F. F. Parl // Cancer. Lett. – 2005.– Vol. 221. – P. 123-129.
171. Peculiarities of the GSTM1 0/0 genotype in French heavy smokers with various types of chronic bronchitis / H. Baranova, J. Perriot, E. Albuissou et al. // Hum. Genet. - 1997. - Vol. 99. - P. 822 - 826.

172. Pharmacogenomics of antimicrobial agents. / A. K. Aung, D. W. Haas, T. Hulan, E. J. Phillips // *Pharmacogenomics*. – 2014. – Vol. 15 (15). – P. 1903-1930.
173. Polymorphism in glutathione-S-transferases: a risk factor in alcoholic liver cirrhosis. / A. J. Khan, G. Choudhuri, Q. Husain [etal.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2009. – Vol. 101(3). – P.183-190.
174. Polymorphisms at the glutathione S-transferase GSTM1, GSTT1, and GSTP1 loci: risk of ovarian cancer by histological subtype / A.B. Spurdle, P.M. Webb, D.M. Purdie. Et al. // *Carcinogenesis*. - 2011. - Vol. 22. - P. 67 - 72.
175. Polymorphisms of the GSTP1 and GSTM1 genes and PAH-DNA adducts in human mononuclear white blood cells / D. Butkiewicz, E. Grzybowska, D.H. Phillips et al. // *Environ. Mol. Mutagen.* - 2010. - Vol. 35. - P. 99 - 105.
176. Pongtheerat T. Glutathione s-transferase polymorphisms in breast cancers of Thai patients / T. Pongtheerat, M. Tretrisool, W. Purisa // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2009. – Vol. 10 (1). – P.127-32.
177. Rappaport A. M. Physio anatomical basis of toxic liver injury / A. M. Rappaport // *Toxic injury of the liver*. – 1979. – P.1-58.
178. Resistance to second-line injectable and treatment outcomes in multidrug resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases / G.B. Migliori [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31, № 6. – P. 1155-1559.
179. Risk factors for tuberculosis treatment failure, default, or relapse and outcomes of retreatment in Morocco / K. E. Dooley, O. Lahlou, I. Ghali [et al.] // *BMC Public Health*. – 2011. – <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/140>.
180. Role of glutathione S-transferase GSTM1, GSTM3, GSTP1 and GSTT1 genotypes in modulating susceptibility to smoking-related lung cancer / N. Jourenkova-Mironova, H. Wikman, C. Bouchardy et al. // *Pharmacogenetics*. - 2008. - Vol. 8. -P. 495 - 502.

181. Sacks, L. V. Developing new drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a regulatory perspective [Text] / L. V. Sacks, R. E. Behrman // Tuberculosis (Edinb). – 2008. – Vol. 88 (4). – P. S93–S100.
182. Salgia R. Molecular abnormalities in lung cancer / R. Salgia, A.T. Skarin // Journal of clinical oncology. - 2008. - vol. 16, № 3. - p. 1207 - 1217.
183. Serum Concentrations of Rifampin, Isoniazid, and Intestinal Absorption, Permeability in Patients with Multidrug Resistant Tuberculosis / Elizabeth C. Barroso, Valéria G. F. Pinheiro, Mônica C. Façanha [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg., 81(2), 2009, pp. 322–329.
184. Sotgiu, G. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET [Text] / G. Sotgiu // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33. – P. 871–881.
185. Stephen M. Collins. A role for the gut microbiota in IBS / Stephen M. Collins // Gastroenterology & Hepatology. – 2014. – V. 11. – P. 497-505.
186. Sun J.S, Wang H.K. et al. Synthesis and structure-activity relationships of betulin derivatives as anti-HIV agents. J. Med. Chem. 2008 vol.5 №23 p.4648-4657.
187. Suriawinata A. A. Liver pathology. An Atlas and Concise Guide / A.A. Suriawinata, S.N. Thung. – New York: Demosmedical, 2011. – P. 101-104.
188. Tang S. et al. Risk Factors for Poor Treatment Outcomes in Patients with MDR-TB and XDR-TB in China: Retrospective Multi-Center Investigation // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 12. – P. e82943.
189. Trauner A. et al. Evolution of Drug Resistance in Tuberculosis: Recent Progress and Implications for Diagnosis and Therapy // Drugs. – 2014. – Vol. 74. – P. 1063–1072.
190. Tennant F, Hepatitis C, B, D and A: contrasting features and liver function abnormalities in heroin addicts. Journal of Addictive Diseases. 2001 vol.20 №1 p.9-17.
191. Therapeutic Drug Monitoring for Slow Response to Tuberculosis Treatment in a State Control Program, Virginia, USA / Scott K. Heysell, Jane L. Moore,

- Suzanne J. Keller, and Eric R. Houpt // *Emerging Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 16, № 10. – P. 1546-1553.
192. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis : predictors and relationship to treatment outcome / T. Holtz, M. Sternberg, S. Kammerer [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2006. – 144 : 650-659.
 193. Todoriko L. D. Comparative analysis if the efficiency of different regimens of chemotherapy of patients with pulmonary tuberculosis with unknown susceptibility mycobacteria to antimycobacterial drugs in Bucovina / L. D. Todoriko, V. I. Petrenko, A. V. Boiko // *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. – 2011. – № 3. – С. 16-22.
 194. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in the UK : a cross-sectional molecular and epidemiological study of clustering and contact tracing/L. F. Anderson, S. Tamne, T. Brown [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – Vol. 14, № 5. – P. 406-415.
 195. Treatment outcome and mortality among patients with multidrug-resistant tuberculosis in tuberculosis hospitals of the public sector [Text] / D. S. Jeon [et al.] // *J. Korean Med. Sci*. – 2011. – Vol. 26. – P. 33–41.
 196. Treatment Outcomes and Survival Based on drug Resistance Patterns in Multidrug-resistant Tuberculosis [Text] / D. H. Kim [et al.] // *American J. of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 182. – P. 113–119.
 197. Wahab, F. Risk factors for multi-drug resistant tuberculosis in patients at tertiary care hospital, Peshawar [Text] / F. Wahab // *J. Coll. Physicians Surg. Pak*. – 2009. – Vol. 19 (3). – P. 162–164.
 198. WHO Tuberculosis fact sheet №104 Geneva. World Health Organization 2007.
 199. WHO. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis [Text]. – Geneva: WHO, 2009. – 83 p.
 200. World Health Organization. Global Tuberculosis Control report. WHO report. – 2012. – Geneva, Switzerland. – 273 p.

201. www.cdc.gov/nchstp/tb/ центры по контролю и профилактике заболеваний, отдел борьбы с туберкулезом.
202. www.iuatld.org Международный союз по борьбе с туберкулезом (IUATLD).
203. www.stoptb.org/home.html Stop TB, сервер Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), посвященный туберкулезу.
204. Yiraku Y. Oxidative DNA damage and apoptosis induced by benzene metabolites / Y. Yiraku, S. Kawanishi // *Cancer Res.* - 2006. - vol. 56 (22). -p. 5172-5178.
205. Zhang Y. Mechanisms of drug resistance in *M.tuberculosis* / Y. Zhang, W. Yew // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2009. – 13 : 1320-1330.
206. Zochbauer-Muller S. Molecular pathogenesis of lung cancer / S. Zochbauer-Muller, A.F. Gazdar, J.D. Minna // *Annu Rev. Physiol.* - 2012. - VoL. 64. P. 681-708.
207. Zochbauer-Muller S. The biology of lung cancer including potential clinical applications / S. Zochbauer-Muller, J.D. Minna // *Chest. Surg. Clin. North. Am.* - 2010. - Vol. 10. - P. 691 - 708.