

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

БУТОВ ДМИТРО ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК: 616.24-002.5-036.87-037-07-08 (043.3)

**РЕЦИДИВИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ У СУЧАСНИХ УМОВАХ:
ПРОГНОЗУВАННЯ, КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГЕНЕТИЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ**

14.01.26 – фтизіатрія

**Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук**



Київ - 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор

Кужко Михайло Михайлович,

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології

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

провідний науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Петренко Василь Іванович,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України,

завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології

доктор медичних наук, професор

Просветов Юрій Васильович,

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти

МОЗ України»,

завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології

доктор медичних наук, професор

Грищук Леонід Андрійович,

Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»,

професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії

Захист відбудеться "27" березня 2017 р. о 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03680, м.Київ, вул. М. Амосова,10).

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

Автореферат розісланий "27" лютого 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О.О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Упродовж останніх років спостерігається тенденція до покращення ситуації з туберкульозом (ТБ), але вона все ще залишається складною, у зв'язку з тим, що визначається значна кількість хворих, які є джерелом інфікування мікобактеріями туберкульозу (МБТ) (Фещенко Ю. І. та співавт., 2016; World Health Organization, 2015). Однією з актуальних проблем сучасної фтизіатрії є рецидив туберкульозу (РТБ) легень. Саме ця когорта хворих багато в чому підтримує високі показники захворюваності на ТБ (Фещенко Ю. І. та співавт., 2016; Shilova M. V. et al., 2005). Так, при контакті з хворим на рецидив туберкульозу легень (РТБЛ) з мікобактеріовиділенням людина захворює у 8 разів частіше, ніж та, яка контактувала з вперше діагностованим пацієнтом (Кужко М. М. та співавт., 2012).

Останнім часом в Україні кількість захворюваності на РТБ збільшилася з 5,9 до 11,7 на 100 000 населення за 2003-2014 роки («Аналітично-статистичний довідник за 2013 – 2014 роки», 2015 р.). Така ж сама тенденція до зростання показників РТБ спостерігається в інших країнах світу (Петренко В. М. та співавт., 2008; Lange C. et al., 2014; Jo K. W. et al., 2014; «Global tuberculosis report 2014: World Health Organization report 2014», 2015).

Причини розвитку РТБ залишаються недостатньо вивченими. Деякі автори віддають пріоритетне значення в реактивації ТБ супутнім захворюванням (Кужко М. М. та співавт., 2012), інші відзначають, що великі залишкові зміни в легенях відіграють провідну роль у формуванні рецидиву специфічного процесу (Crofton J., 1987). Крім того, деякі автори відзначають недостатню ефективність основного курсу антимікобактеріальної терапії (Фещенко Ю. І. та співавт., 2016; Ильина Т. И., 2005).

В умовах епідемії ТБ в Україні, особливо зростання випадків хіміорезистентних штамів МБТ, які частіше виділяють хворі на РТБ, існує необхідність пошуку нових та сучасних методів прогнозування, діагностики та лікування РТБ, зокрема на основі імуногенетичних показників, які залишаються недостатньо вивченими. При цьому основний напрямок у подальшому розробленні моделі інфекційного процесу полягає у вивченні різноманітності реакцій між макроорганізмом і збудником хвороби в різних умовах їх співжиття (Чернушенко Е. Ф., Процюк Р. Г., 2010; Ndlovu H., Marakalala M. J., 2016). Успіх на цьому шляху повністю залежить від ступеня наукових знань про імуногенетичні показники, що мають велике значення при ТБ. Серед систем, які впливають на формування загальної реактивності організму, важливу роль має імунна система та генетична схильність до ТБ (Петренко В. І. та співавт., 2010; Sivangala R. et al., 2014; Kaufmann S. H. et al., 2016). Також до кінця не з'ясовано вплив мутації генів на імунозалежний туберкульозний процес. Одними з таких є деякі гени цитокінів. Саме цитокінова реакція організму має вплив на імунологічний розвиток специфічного запалення. У свою чергу поліморфізм генів цитокінів відіграє функцію генетичної гіпер- або нормо-, або гіпосекреції цитокінів як імунологічної відповіді на той чи інший розвиток запалення (Yu Y. F. et al., 2015; Senhaji N. et al., 2015, Fol M. et al., 2016).

Функціональні зміни білкових продуктів поліморфних генів та цитокінів обумовлюють диференціацію імунної відповіді людини на збудника інфекційного процесу, визначають перебіг та наслідки захворювання (Hu Y. et al., 2015; Bulat-Kardum L. J. et al., 2015). Гени цитокінів мають різні варіації, що характеризують збільшену або зменшену активацію різних білкових структур (Azad A. K. et al., 2012; Lindenau J. D. et al., 2014).

Крім того, за даними літератури, одними з основних запальних маркерів, які відіграють важливу роль при туберкульозному запаленні, є інтерлейкін (IL)-2, IL-4, IL-10 та С-реактивний білок (CRP) (Чернушенко Е. Ф., Процюк Р. Г., 2010; Shi J. et al., 2016; Mesquita E. D. et al., 2016). Зважаючи на велике значення даних інтерлейкінів було проведено дослідження оптимальних поліморфізмів гена *IL-2*, *IL-4* та *IL-10* у хворих на туберкульоз. При цьому виявлено значну роль у патогенезі туберкульозу саме поліморфізму T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4* та G1082A – *IL-10* (Sivangala R., et al., 2014; Ke Z., et al., 2015). Але наведені дані дослідження не проводились при різних клінічних формах залежно від випадку туберкульозу, наявності гена стійкості до рифампіцину *rpoB* *Mycobacterium tuberculosis complex*, відповідних імунологічних та біохімічних показників.

Отже, актуальність роботи обумовлена необхідністю виявлення причин розвитку, удосконалення діагностики, прогнозування виникнення, перебігу та лікування хворих з РТБЛ на підставі вивчення клініко-рентгенологічних, біохімічних, імунологічних та генетичних змін у цієї когорти хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Матеріали дисертаційної роботи є фрагментами науково-дослідних робіт «Визначити фактори ризику рецидивів туберкульозу легень та розробити оптимальні методи їх діагностики» (№ держ. реєстрації 0110U001212), що виконувалась у Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»; «Роль оксиду азоту у регуляції метаболізму та збереженні органу при вперше діагностованому деструктивному туберкульозі легень» (№ держ. реєстрації 0106U001856) та «Вивчення механізмів та визначення маркерів сприятливого і несприятливого перебігу туберкульозу» (№ держ. реєстрації 0113U002283), що виконувались на кафедрі фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Мета дослідження. Підвищення ефективності прогнозування, діагностики та лікування рецидивів туберкульозу легень шляхом вивчення клініко-рентгенологічних, імунологічних особливостей, оцінки моделюючого впливу поліморфізму генів *цитокінів* та *С-реактивного білка* при специфічному процесі.

Завдання дослідження:

1. Виявити основні причини розвитку рецидиву туберкульозу легень в умовах епідемії.
2. Вивчити особливості клініко-рентгенологічного перебігу туберкульозу легень, наявність побічних дій до протитуберкульозних препаратів, частоту й характер ускладнень у хворих на рецидив туберкульозу легень.
3. Оцінити ефективність стандартної антимікобактеріальної терапії у хворих на рецидив туберкульозу легень за термінами ліквідації клінічних

симптомів, припинення бактеріовиділення, загоєння порожнин розпаду й характеру залишкових змін у легенях.

4. Визначити динаміку біохімічних показників, параметрів фагоцитарної активності нейтрофілів крові, прооксидантно-антиоксидантної системи, змін системи оксиду азоту крові у хворих на туберкульоз легень та їх зв'язок з рецидивом специфічного процесу.

5. Дослідити частоту поліморфізму Т330G гена *IL-2*, С589Т – *IL-4*, G1082А – *IL-10* та С3872Т – *CRP* та їх зв'язок з характером клініко-рентгенологічних змін, тяжкістю перебігу захворювання та розвитком ускладнень рецидиву туберкульозу легень.

6. Встановити основні несприятливі фактори, які пов'язані зі зміною імунологічних, генетичних та біохімічних показників у хворих на рецидив туберкульозу легень.

7. Оцінити імунологічні особливості та динаміку субпопуляційного складу лімфоцитів, активності фагоцитозу, рівня цитокінів крові в асоціації з поліморфізмом Т330G гена *IL-2*, С589Т – *IL-4*, G1082А – *IL-10* та С3872Т – *CRP* у хворих на рецидив туберкульозу легень.

8. Вивчити частоту зустрічальності гена стійкості до рифампіцину *rpoB* *Mycobacterium tuberculosis complex* у хворих на рецидив туберкульозу легень та його зв'язок з поліморфізмом Т330G гена *IL-2*, С589Т – *IL-4*, G1082А – *IL-10* та С3872Т – *CRP*, вироблення відповідних інтерлейкінів та С-реактивного білка.

9. Розробити алгоритм обстеження на туберкульоз легень осіб залежно від наявності генотипу генів *інтерлейкінів* та *С-реактивного білка*.

Об'єкт дослідження: рецидив туберкульозу легень та вперше діагностований туберкульоз легень.

Предмет дослідження: основні причини виникнення, частота, структура, клінічні симптоми, рентгенологічні, біохімічні, мікробіологічні, імунологічні показники, ген стійкості до рифампіцину *rpoB* *Mycobacterium tuberculosis complex* та поліморфізм генів, які контролюють вироблення інтерлейкінів та *CRP* у хворих на рецидив туберкульозу легень.

Методи дослідження: загальноклінічні (скарги, анамнез та об'єктивне обстеження хворого), лабораторні (біохімічне дослідження крові, загальний аналіз крові та сечі), рентгенологічні (оглядова, бокова рентгенографія органів грудної клітки, томографія уражених ділянок та комп'ютерна томографія), мікробіологічні, інструментальні (функція зовнішнього дихання, електрокардіограма), імунологічні показники (рівень в крові CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD21⁺ - лімфоцитів, *IL-2*, *IL-4*, *IL-8*, *IL-10*, інтерферон- γ (ІНФ- γ), *CRP*, фагоцитарне число, фагоцитарний індекс та індекс перетравлення фагоцитів), генетичні (виділення дезоксирибонуклеїнової кислоти у пацієнтів, поліморфізм Т330G гена *IL-2*, С589Т – *IL-4*, G1082А – *IL-10* та С3872Т – *CRP* у хворих, виділення дезоксирибонуклеїнової кислоти *Mycobacterium tuberculosis complex*, гена стійкості до рифампіцину *rpoB* *Mycobacterium tuberculosis complex*), математичні та статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше отримані дані, що РТБЛ характеризується більш тяжким перебігом, ніж вперше діагностований ТБ легень, що проявляється в більш виражених симптомах інтоксикації, респіраторних

симптомах, ускладненнях специфічного процесу, характерне масивне бактеріовиділення, частіше спостерігаються множинні, сформовані, великі, середні порожнини розпаду та частіше спостерігаються токсичні побічні дії до протитуберкульозних препаратів. Встановлено, що РТБЛ на фоні стандартної антимікобактеріальної терапії характеризується повільним припиненням клінічних проявів захворювання, більш тривалим бактеріовиділенням, загоюванням деструктивних змін та більшою кількістю утворення великих залишкових змін у легенях.

Уперше схарактеризовано різницю вмісту цитокінів, С-реактивного білка в сироватці крові та поліморфізму Т330G гена *IL-2*, С589Т – *IL-4*, G1082А – *IL-10* та С3872Т – *CRP* у групах хворих на рецидив та вперше діагностований туберкульоз легень.

Виявлено несприятливі фактори ризику (зловживання алкоголем, незадовільні матеріально-побутові умови, тютюнопаління, гостро-респіраторні захворювання, спадковість, перебування в умовах пенітенціарної системи в анамнезі, наявність великих залишкових змін у легенях, хронічні соматичні та інфекційні захворювання) у хворих на рецидив туберкульозу легень, які достовірно збігаються із наявністю мутаційних гомозиготних або гетерозиготних генотипів поліморфізмів Т330G гена *IL-2*, С589Т – *IL-4*, G1082А – *IL-10* та С3872Т – *CRP* у даній когорти пацієнтів на фоні відповідних змін цитокінів та *CRP*.

Уперше встановлено наявність взаємозв'язку між геном стійкості до рифампіцину *rpoB* *Mycobacterium tuberculosis complex* та наявністю відповідного генотипу поліморфізму Т330G гена *IL-2*, С589Т – *IL-4*, G1082А – *IL-10* та С3872Т – *CRP* у хворих на рецидив туберкульозу легень, що віддзеркалюють гетерозиготні генотипи у пацієнтів, які можуть призводити до несприятливих змін продукції *IL-2*, *IL-4*, *IL-10* та *CRP* клітинами крові хворих, що, сприяє тяжкому перебігу захворювання.

Уперше визначено зв'язок поліморфізмів генів *цитокінів* та *CRP* з характером клініко-рентгенологічних змін у динаміці лікування хворих на туберкульоз (розвиток ускладнень, зміни імунологічних та біохімічних показників у хворих на виникнення рецидивів, вперше діагностований, мультирезистентний та не резистентний туберкульоз легень).

Вперше отримані наукові дані, що основними імуногенетичними факторами ризику розвитку рецидиву туберкульозу легень є поліморфізм Т330G гена *IL-2*, С589Т – *IL-4*, G1082А – *IL-10* та С3872Т – *CRP*, а саме: наявність у людини мутаційного гомозиготного або гетерозиготного генотипу достовірно збігається з когортою осіб з несприятливими факторами (зловживання алкоголем, незадовільні матеріально-побутові умови, тютюнопаління, гостро-респіраторні захворювання, спадковість, перебування в умовах пенітенціарної системи в анамнезі, наявність великих залишкових змін у легенях, хронічні соматичні та інфекційні захворювання).

Практичне значення отриманих результатів. Обстеженням відносно здорових осіб залежно від наявності несприятливих факторів (зловживання алкоголем, незадовільні матеріально-побутові умови, тютюнопаління, гостро-респіраторні захворювання, спадковість, перебування в умовах пенітенціарної

системи в анамнезі, наявність великих залишкових змін у легенях, хронічні соматичні та інфекційні захворювання) та виявлення мутаційного гомозиготного або гетерозиготного генотипу поліморфізму T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *CRP*, дозволяє підвищити ефективність виявлення хворих на туберкульоз легень.

Проведення профілактичних заходів проти зловживання алкоголем, усунення незадовільних матеріально-побутових умов, тютюнопаління, профілактика гостро-респіраторних захворювань, великих залишкових змін у легенях, хронічних соматичних та інфекційних захворювань з урахуванням виявлених генетичних факторів ризику (наявність у людини мутаційного гомозиготного або гетерозиготного генотипу поліморфізму T-330G гена *IL-2*, C-589T – *IL-4*, G-1082A – *IL-10* та C3872T – *CRP*) дозволяє знизити частоту виникнення рецидиву туберкульозу легень.

Визначення гетерозиготного генотипу поліморфізму T-330G гена *IL-2*, C-589T – *IL-4*, G-1082A – *IL-10* та C3872T – *CRP* у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень дає можливість діагностувати пацієнту резистентний до рифампіцину туберкульоз та призначити відповідну антимікобактеріальну терапію.

За матеріалами роботи отримано 4 деклараційних патенти України на корисну модель та 1 патент України на винахід. Видано 2 інформаційних листа: «Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на рецидив туберкульозу легень» та «Спосіб прогнозування інволюції перебігу туберкульозу легень» (Київ, 2013).

Автором розроблено та впроваджено у практику способи прогнозування інволюції перебігу специфічного процесу, оцінки ефективності лікування хворих на рецидив туберкульозу легень, визначення прогнозування ефективності лікування хворих на рецидив туберкульозу легень, діагностики мультирезистентного та генетичного прогнозування туберкульозу легень.

Крім того, розроблений алгоритм обстеження на туберкульоз легень осіб залежно від наявності генотипу генів *інтерлейкінів* та *C-реактивного білка*.

Упровадження результатів досліджень в практику. Основні результати роботи впроваджені в практичну роботу фтизіопульмонологічного відділення Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», відділення КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер №1» (м. Харків), КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер №2» (м. Вовчанськ), КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер №3» (м. Зміїв), КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер №4» (м. Ізюм), КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер №5» (м. Куп'янськ), КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер №6» (м. Лозова), КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №1» (м. Харків), Комунальну медичну установу «Обласний клінічний протитуберкульозний диспансер» (м. Чернівці), Тернопільського обласного комунального протитуберкульозного диспансеру.

Матеріали дисертації використовуються у науково-педагогічному процесі кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведено моніторинг наукових видань із досліджуваної теми. Проведено та систематизовано інформаційно-патентний пошук, сформовано мету та задачі, розроблено програму дослідження. Проведено аналіз основних теоретичних та практичних положень дисертаційної роботи. Було обґрунтовано вибір методик обстеження та лікування хворих. Впроваджено та запатентовано спосіб оцінки ефективності лікування хворих на рецидив туберкульозу легень, спосіб прогнозування ефективності лікування хворих на рецидиви туберкульозу легень, спосіб прогнозування інволюції перебігу туберкульозу легень, спосіб діагностики мультирезистентного туберкульозу легень та спосіб генетичного прогнозування туберкульозу легень.

Разом з науковим консультантом здійснювалися розроблення та апробація методик, упроваджено результати роботи у практику охорони здоров'я та навчальний процес кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету МОЗ України, узагальнення результатів дослідження у вигляді статей та дисертаційної роботи.

Автором отримано премію Президента України для молодих вчених за темою дисертаційної роботи (Указ Президента України № 509/2016 від 17 листопада 2016 року).

Апробація результатів дисертації. Отримані положення роботи висвітлені на всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2012), науково-практичній конференції «Мультидисциплінарний підхід – ключ до успішної терапевтичної науки та практики» (Харків, 2012), міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Молодь - медицина майбутнього» (Одеса, 2012), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка, діагностика, лікування та профілактика» (Київ, 2012), науково-практичній конференції молодих вчених «Медицина XXI століття» (Харків, 2012), 3-ій міжнародній науково-практичній конференції «Advances in Microbiology and Immunology» (Улаанбаатар, Монголія, 2012), 5-ій міжнародній науково-практичній конференції «Актуальные вопросы внутренних болезней и полиморбидности» (Белгород, Росія, 2013), науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій» (Харків, 2013), 2-му конгресі національної асоціації фтизіатрів Росії «Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки и практический опыт борьбы с туберкулезом» (Санкт-Петербург, Російська Федерація, 2013), конкурсі інноваційних проектів Туреччини, Східної та Центральної Європи Сингулярного університету (США) (Будапешт, Угорщина, 2013), міжвузівській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2013, 2014), всеукраїнській науково-практичній конференції «Внесок молодих спеціалістів у розвиток медичної науки і практики» (Харків, 2014), науковій конференції «Novel Therapeutic Approaches to Tuberculosis» (Кейстоун, США, 2014), науковій конференції «Lung inflammation and immunity» (Ешторіл, Португалія, 2014), семінарі з інфекційних хвороб Відкритого медичного інституту Американсько-Австрійського фонду (Зальцбург, Австрія, 2014), 3-му

інтерактивному мітингу Європейського туберкульозного товариства (Німеччина) (Кишинів, Республіка Молдова, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми генетики і епігенетики» (Харків, 2015), 10-й конференції Європейського туберкульозного товариства (Німеччина) (Амстердам, Нідерланди, 2015), міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства (Амстердам, Нідерланди, 2015), 7-й південно-східній Європейській імунологічній школі (Бечічі, Чорногорія, 2015), IV Науковому симпозиумі «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення (з міжнародною участю)» (Тернопіль, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2016), IV Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини» (Суми, 2016), 60-му конгресі Європейської академії алергології та клінічної імунології (Відень, Австрія 2016) та 7-й конференції Туберкульозного союзу Європейського регіону (Братислава, Словаччина, 2016).

Публікації. За темою роботи опубліковано 63 наукові праці, серед яких 28 статей у наукових фахових виданнях, з яких 20 – у рекомендованих Міністерством освіти та науки України (із них 12 – без співавторів), 8 статей у виданнях іноземних держав (із них 2 – без співавторів); 34 публікації у вигляді тез доповідей в матеріалах з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій. Отримано 1 патент України на винахід.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 373 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 15 рисунками та 87 таблицями, складається із вступу, огляду літератури, розділу «Об'єкт і методи дослідження», 7 розділів досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і переліку літератури, що містить 483 першоджерела, з яких 199 кирилицею і 284 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Об'єкт і методи дослідження. Для досягнення мети та реалізації завдань дослідження було обстежено 285 хворих на інфільтративний ТБ легень. Хворі розподілені на першу та другу клінічні групи.

До I (основної) групи було залучено 126 (44,2±2,9 %) хворих на РТБЛ.

До II (контрольної) групи було залучено 159 (55,7±2,9 %) хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ). Ці групи були розподілені на підгрупи залежно від наявності або відсутності деструктивних процесів у легенях.

Об'єктом дослідження були хворі на рецидив, вперше діагностований, мультирезистентний та нерезистентний туберкульоз легень, які були розподілені на три клінічні групи.

До контрольної IV групи було залучено 30 відносно здорових донорів з відсутністю патологічних змін у легенях при рентгенологічному обстеженні органів грудної клітки, хронічних інфекційних, аутоімунних, онкологічних захворювань, алергічних реакцій та гострих респіраторних захворювань упродовж 3-х міс., які передували дослідженню.

Вік хворих коливався від 20 до 70 років, середній вік хворих на РТБЛ становив $(44,4 \pm 1,1)$ роки. У хворих на ВДТБЛ середній вік був $(42,3 \pm 1,0)$ роки. У практично здорових донорів середній вік становив $(42,9 \pm 2,7)$ роки. За віком між групами та підгрупами показники були статистично не достовірні ($p > 0,05$).

Чоловіків було у групі з РТБЛ 104 (83 %), з ВДТБЛ – 128 (81 %). У IV групі чоловіків було 25 (83 %). Жінок було у групі хворих на РТБЛ 22 (17 %), у групі на ВДТБЛ спостерігалось 31 (19 %) та у відносно здорових жінок було 5 (17 %). Показники за статтю у відповідних когортах хворих були не достовірні ($p > 0,05$) у групах та підгрупах.

Клінічну форму, характер і локалізацію патологічного процесу визначали методом рентгенологічного дослідження. На амбулаторному прийомі всім хворим на ТБ легень проводили флюорографічне та/або рентгенологічне дослідження органів грудної клітки. Прицільну томографію зони деструкції у вибраних зрізах проводили всім хворим. Додатково проводили комп'ютерну томографію легень на комп'ютерному томографі Toshiba Aquilion 4 (Японія). Комп'ютерна томографія проводилась у 31 $(24,6 \pm 3,8 \%)$ хворого на РТБЛ (I група) та 47 $(29,5 \pm 3,6 \%)$ хворих на ВДТБЛ (II група).

Рентгенологічно у всіх хворих I та II групи спостерігався інфільтративний ТБ легень з однаковою поширеністю процесу у легенях.

Імунологічне дослідження включало визначення вмісту рівнів цитокінів крові хворих (IL-2, IL-8, IL-4, IL-10 та ІНФ- γ), фагоцитарної активності крові нейтрофілів (фагоцитарне число, фагоцитарний індекс та індекс перетравлення) та CD-субпопуляційного складу лімфоцитів (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD21⁺), рівня показників CRP, сіалових кислот, стану системи оксиду азоту (NO) (рівня індуцибельної NO-синтази (iNOS), нітритів та нітратів), стану прооксидантно-антиоксидантної системи (сироваткового рівня загальної антиоксидантної активності, супероксиддисмутази, SH-групи, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, ліпофусцинових пігментів, трієнових кон'югатів).

Рівень цитокінів (IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 та ІНФ- γ) та CRP у сироватці венозної крові вимірювався імуноферментним методом з використанням наборів для імуноферментного дослідження фірми «Вектор-Бест», (Російська Федерація), згідно з інструкціями, що додаються до наборів, на автоматичному імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія).

Для визначення поліморфізму генів *цитокінів* та *CRP* у хворих на туберкульоз до лікування проводили виділення дезоксирибонуклеїнової кислоти із зразків крові (лейкоцитів) пацієнтів за допомогою набору «ДНК Експрес» (НВФ «Литех», Російська Федерація), відповідно до інструкцій виробника. Далі проводили дослідження генів *IL-2* поліморфізму T330G, *IL-4* – C589T, *IL-10* – G1082A та *CRP* – C3872T у геномі людини визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з флюоресцентною схемою детекції продуктів у режимі реального часу з використанням набору реагентів "SNP-ЭКСПРЕСС" (НВФ «Литех», Російська Федерація), згідно з інструкцією виробника. Були використані такі Rs номери поліморфізмів: T330G гена *IL-2* rs2069762, C589T – *IL-4* rs2243250, G1082A – *IL-10* rs1800896 та C3872T – *CRP* rs1205. Постановку полімеразної ланцюгової реакції проводили на ампліфікаторі "Rotor-Gene 6000" (Австралія).

Виділення з харкотиння дезоксирибонуклеїнової кислоти *Mycobacterium tuberculosis complex* та гена *rpoB* стійкості до рифампіцину проводилося за допомогою Xpert MTB/RIF Assay. Xpert MTB/RIF Assay, який був призначений для використання з системою GeneXpert виробництва компанії Cepheid з напівкількісною гніздовою полімеразною ланцюговою реакцією в реальному часі для діагностики *in vitro* (ВООЗ, 2011; Барбова А.І., Журило О.А. та співавт., 2014). Тестування харкотиння за допомогою Xpert MTB/RIF Assay було проведено у 101(35,4±2,8 %) хворого на ТБ легень.

З огляду на те, що NO є нестабільною молекулою з терміном напіврозпаду, меншим 5 за секунд, вивчення його ефектів проводилось за вмістом у сироватці крові хворих стабільних (нітритів, нітратів у сироватці крові) та нестабільних (iNOS у нейтрофілах венозної крові) метаболітів, які визначалися спектрофотометричним методом (Звягина Т.В., 2002; Метельская В. А. и соавт., 2005; Топчій І.І. та співавт., 2008).

Вивчалися показники перекисного окислення ліпідів (уміст ліпофусцинових пігментів і трієнових кон'югатів, Карпищенко А.И., 1997) та рівень показників антиоксидантної системи (супероксиддисмутаза, Костюк В.А. и соавт., 1990; SH-групи, Северина С. Е. и соавт., 1989; загальна антиоксидантна активність, Буланкина Н.И. и соавт., 2005; глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза, Матюшин Б.Н. и соавт., 1998) у сироватці венозної крові.

Дослідження показників фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів крові (фагоцитарне число, фагоцитарний індекс та індекс перетравлення (Пастер Е.У. и соавт., 1989; Тица Н.У., 1986) проводилося спектрофотометричним методом з використанням добової культури *Staphylococcus aureus*.

Визначення диференційних антигенів субпопуляцій лімфоцитів (CD-маркерів) у крові хворих проводилось методом непрямой імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл (Росія, ТОВ «Сорбент-ЛТД») до маркерів: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ та CD21⁺.

Статистичний та математичний аналіз даних проводили за допомогою ліцензійного програмного продукту пакету Microsoft Office Professional 2007, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596 та «Statistica 7.0» (StatSoft, США).

Результати досліджень та їх обговорення.

Була проаналізована анамнестична інформація щодо характеру початку захворювання у 285 хворих. Гострий початок захворювання спостерігався у 43 (34,1±4,2 %) хворих на РТБЛ та у 29 (18,2±3,0 %) пацієнтів з ВДТБЛ ($p < 0,05$). Підгострий початок у хворих на РТБЛ спостерігався у 20 (15,8±3,2 %) пацієнтів та ВДТБЛ – у 28 (17,6±3,0 %) хворих ($p > 0,05$). Малосимптомний початок захворювання у хворих на РТБЛ був у 33 (26,1±3,9 %) пацієнтів, а в осіб на ВДТБЛ - у 35 (22,0±3,2 %) ($p > 0,05$). Безсимптомний початок захворювання був у 30 (23,8±3,7 %) випадках при РТБЛ та у 67 (42,1±3,9 %) осіб на ВДТБЛ.

Ефективність основного курсу антимікобактеріальної терапії оцінювали за такими показниками: термін та частота ліквідації клінічних проявів ТБ та бактеріовиділення, загоснення порожнин розпаду легень, зникнення інфільтративних та вогнищевих змін у легеневій паренхімі, а також наявність залишкових змін.

Так, припинення інтоксикаційного синдрому, після першого місяця лікування, спостерігалось у 16 (19,2±4,3 %) з 83 хворих на РТБЛ та у 34 (49,2±6,0 %) з 69 хворих на ВДТБЛ ($p<0,05$). Через 3 міс. лікування інтоксикаційний синдром був повністю ліквідований у 61 (88,4±3,8 %) з 69 пацієнтів на ВДТБЛ. Тим часом, як у хворих на РТБЛ тільки у 44 (53,0±5,4 %) з 83 осіб вдалося досягти припинення інтоксикаційного синдрому ($p<0,05$). Через 6 міс. антимикобактеріальної терапії інтоксикація була відсутня у всіх хворих контрольної групи (100,0±0,0 %) і (86,7±3,7 %) на РТБЛ ($p<0,05$).

Термін ліквідації респіраторної симптоматики був достовірно нижчою у хворих на рецидив ТБ легень. Так, зникнення респіраторних синдромів у хворих на вперше діагностований ТБ спостерігалось через (2,2±0,1) міс., а на рецидив ТБ легень – через (3,4±0,1) міс. від початку лікування ($p<0,05$).

Крім того, РТБЛ в 1,8 раз частіше спостерігається у хворих, які мають незадовільні матеріально-побутові умови (RR=1,77, [1,38;2,28], $p<0,05$); у 1,7 раз частіше в пацієнтів, які були раніше в умовах пенітенціарної системи (RR=1,67, [1,30;2,14], $p<0,05$); у 2 рази частіше в пацієнтів, що мали родичів з раніше перенесеним туберкульозом (RR=1,95, [1,54;2,47], $p<0,05$); у 2 рази частіше у хворих, що зловживають алкоголем (RR=2,07, [1,46;2,94], $p<0,05$), та в тих, що палять у 2,5 рази частіше (RR=2,46, [1,65;3,66], $p<0,05$).

Кількість хворих, у яких були визначені кислотостійкі палички (КСП) методом бактеріоскопії, при госпіталізації до стаціонару дорівнювала 199 (69,8±2,7 %) у хворих на ТБ легень, з них позитивний мікроскопічний аналіз на КСП був у 104 (82,5±3,3 %) пацієнтів на РТБЛ та в 95 (59,7±3,8 %) хворих на ВДТБЛ ($p<0,05$).

Таблиця 1

Частота припинення бактеріовиділення за результатами мікроскопічного дослідження мокротиння і промивних вод із бронхів, (M±m), %

Строки лікування (міс.)	Кількість хворих				p*
	I група		II група		
	абс.	%	абс.	%	
При госпіталізації хворого до стаціонару	104	100,0±0,0	95	100,0±0,0	-
2 міс.	60	57,6±4,8	75	78,9±4,1	p<0,05
3 міс.	74	71,1±4,4	85	89,4±3,1	p<0,05
6 міс.	85	81,7±3,7	91	95,7±2,0	p<0,05
КСП позитивні через 6 міс.	19	18,2±3,7	4	4,2±2,0	p<0,05

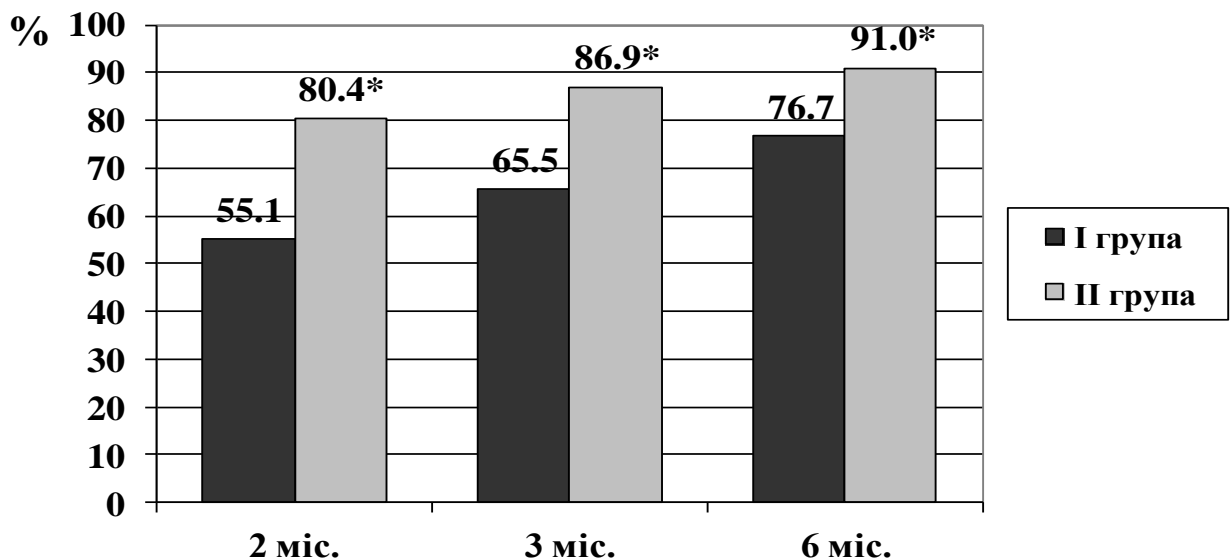
Примітка. * - показник статичної значущості різниці відповідних показників у пацієнтів I і II груп.

Частота й терміни припинення бактеріовиділення за мікроскопією мокротиння у хворих I та II групи представлені у таблиці 1, з якої видно, що у хворих обох груп припинення бактеріовиділення за методом мікроскопії мокротиння, в основному, відбувалося на другому та третьому місяці антимікобактеріальної терапії. Але при цьому у хворих на РТБЛ припинення бактеріовиділення методом мікроскопії визначалося достовірно пізніше, ніж у хворих на ВДТБЛ ($p < 0,05$). Відсоткова кількість хворих, які продовжили виділяти КСП після 6 міс. антимікобактеріальної терапії, була також достовірно вищою в групі хворих на РТБ легень, ніж при ВДТБЛ ($p < 0,05$).

Майже така сама динаміка спостерігалась під час оцінювання результатів лікування бактеріологічним методом (рис. 1). Так, при бактеріологічному обстеженні МБТ виявлено, при госпіталізації хворих до стаціонару, у 239 ($83,8 \pm 2,1$ %) хворих на ТБ легень, з яких хворих на РТБЛ було 116 ($92,0 \pm 2,4$ %) осіб. Серед пацієнтів на ВДТБЛ позитивний бактеріологічний аналіз харкотиння на МБТ був у 123 ($77,3 \pm 3,3$ %) осіб ($p < 0,05$).

Як видно з даних діаграми (рис. 1), припинення бактеріовиділення бактеріологічним методом у хворих контрольної групи (II група) відбувалося більш швидкими темпами, ніж у хворих на РТБЛ. Так, через 2 міс. проведеної антимікобактеріальної терапії припинення бактеріовиділення досягнуто у 99 ($80,4 \pm 3,5$ %) хворих контрольної групи і у 64 ($55,1 \pm 4,6$ %) пацієнтів основної групи ($p < 0,05$).

Через 3 міс. лікування припинення бактеріовиділення, що визначали бактеріологічним методом було у 107 ($86,9 \pm 3,0$ %) хворих на ВДТБЛ і у 76 ($65,5 \pm 4,4$ %) пацієнтів на РТБЛ ($p < 0,05$).



(* - показник достовірний між I та II групами, $p < 0,05$).

Рис. 1. Частота припинення бактеріовиділення за результатами культурального дослідження мокротиння і промивних вод із бронхів через різні строки лікування.

Через 6 міс. у 112 (91,0±2,5 %) хворих на ВДТБЛ було досягнуто припинення бактеріовиділення при посіві мокротиння. У той час у хворих на РТБЛ цей показник був достовірно нижчим – у 89 (76,7±3,9 %) пацієнтів припинилося бактеріовиділення ($p<0,05$).

При рецидиві туберкульозу легень частіше спостерігалось бактеріовиділення у 116 (92,0±2,4) % хворих, при цьому мультирезистентний туберкульоз - у 92 (79,3±3,7) % хворих, ніж у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень – відповідно у 123 (77,3±3,3) % та 56 (45,5±4,4) % хворих ($p<0,05$).

Було виявлено 196 хворих на ТБ легень, у яких спостерігався деструктивний процес, з них каверни у легенях спостерігалися у 91 (72,2±3,9 %) пацієнта на РТБЛ та у 105 (66,0±3,7 %) осіб, хворих на ВДТБЛ.

Було вивчено динаміку загоєння деструкції в легенях у хворих порівнюваних груп. За даними таблиці 2 в обох групах загоєння порожнин в основному відбувається на 2-5-му міс. лікування. Так, у хворих на рецидив порожнини розпаду через 4-5 міс. лікування закрилися в меншій кількості (46,1±5,2 %), ніж у хворих на вперше діагностований ТБ легень (72,3±4,3 %) ($p<0,05$). Те саме ми спостерігали до 6-ти міс. антимікобактеріальної терапії (І група - 60,4±5,1 % та ІІ група - 88,5±3,1 %) ($p<0,05$).

Що стосується термінів зникнення інфільтративних змін, то вони у всіх групах спостереження практично не відрізнялися від термінів загоєння порожнин. Виняток становили лише поодинокі випадки, коли інфільтрація зникала раніше, ніж наставало загоєння порожнин, або, навпаки, коли на тлі загоєння ще якийсь час зберігалася інфільтрація легеневої тканини.

Таблиця 2

Частота загоєння порожнин розпаду та зникнення інфільтративних змін у легеневій тканині, (M±m), %

Строки лікування (міс.)	Кількість хворих				p*
	І група (n=91)		ІІ група (n=105)		
	абс.	%	абс.	%	
2-3 міс.	29	31,8±4,8	43	41,9±4,8	p>0,05
4-5 міс.	42	46,1±5,2	76	72,3±4,3	p<0,05
6 міс.	55	60,4±5,1	93	88,5±3,1	p<0,05
Наявність деструкції через 6 міс.	36	39,5±5,1	12	11,4±3,1	p<0,05

Примітка. * - значущість різниці відповідних показників у пацієнтів І і ІІ групі.

Нами вивчено залежність загоєння деструкції від їх характеру та розміру у хворих порівнюваних груп. Найбільша кількість випадків залежно від різновидів деструктивних змін була виявлена з порожнинами розпаду, що формуються у хворих на деструктивний РТБЛ, які спостерігалися у 49 (53,8±5,2 %) пацієнтів, а у групі на ВДТБЛ наявність формуючих порожнин розпаду спостерігалось у 56 (53,3±4,8 %) осіб

($p > 0,05$). Сформовані деструктивні зміни у легенях спостерігалися у 3 ($2,8 \pm 1,6$ %) випадках II групи та у 29 ($31,8 \pm 4,8$ %) пацієнтів I групи ($p < 0,001$). Починаючий розпад спостерігався у 13 ($14,2 \pm 3,6$ %) хворих на деструктивний РТБЛ та у 46 ($43,8 \pm 4,8$ %) пацієнтів з кавернозним ВДТБЛ ($p < 0,001$).

Проведена антимикобактеріальна терапія на ранніх етапах лікування (до 6-ти міс.) призвела до загоєння деструкції у всіх хворих з починаючим розпадом, істотних відмінностей у частоті загоєння у хворих I та II групи не виявлено. Та сама ситуація спостерігалася при дослідженні формуючої та сформованої еластичної порожнини розпаду, де наведені показники були не достовірні при порівнянні I та II групи хворих ($p > 0,05$), винятком була різниця показників формуючої порожнини розпаду на 4-5-му міс. лікування ($p < 0,05$).

Повне рентгенологічне обстеження хворого оцінювали, після завершення лікування, наявності або відсутності залишкових змін. Великі залишкові зміни ми спостерігали достовірно рідше у 48 ($30,1 \pm 3,6$ %) хворих на ВДТБЛ, ніж при РТБЛ, де даний показник спостерігався у 85 ($67,4 \pm 4,1$ %) пацієнтів ($p < 0,001$). Протилежна ситуація спостерігалася при оцінюванні малих залишкових змін, де даний показник спостерігався у 41 ($32,5 \pm 4,1$ %) особи на РТБЛ та у 111 ($69,8 \pm 3,6$ %) пацієнтів на ВДТБЛ ($p < 0,001$).

Також було досліджено наявність побічних реакцій до протитуберкульозних препаратів (ПТП). Відповідно до літературних джерел (Просветов Ю.В., 2003) ми розподілили всі побічні реакції відповідно до ПТП, які ми спостерігали у хворих, на токсичні, алергічні та змішані. Як показано у табл. 3, побічні реакції на ПТП у процесі лікування спостерігалися у 157 ($55,0 \pm 2,9$ %) пацієнтів, хворих на ТБ легень, з них у 76 ($60,3 \pm 4,3$ %) I групи і у 81 ($50,9 \pm 3,9$ %) II групи ($p > 0,05$). Було встановлено, що алергічні побічні реакції до ПТП зустрічалися 2,2 рази частіше у пацієнтів на ВДТБЛ ($28,9 \pm 3,6$ %) у порівнянні з РТБЛ ($12,7 \pm 2,9$ %) ($p < 0,01$). При дослідженні токсичних побічних реакцій до протитуберкульозних препаратів, спостерігалась протилежна ситуація у хворих на РТБЛ ($36,5 \pm 4,2$ %), яка зустрічалась у 3,0 рази частіше, ніж токсична побічна дія до ПТП при ВДТБЛ ($11,9 \pm 2,5$ %) ($p < 0,001$). Що стосується змішаних побічних дій до ПТП, то ми не спостерігали достовірної різниці між хворими I та II групою ($p > 0,05$).

Таблиця 3

Частота побічної дії антимикобактеріальних препаратів у хворих I та II груп, ($M \pm m$), %

Побічні реакції	Кількість хворих			
	I група (n=76)		II група (n=81)	
	абс.	%	абс.	%
Алергічні	16	$12,7 \pm 2,9$	46	$28,9 \pm 3,6^*$
Токсичні	46	$36,5 \pm 4,2$	19	$11,9 \pm 2,5^*$
Змішані	14	$11,1 \pm 2,8$	16	$10,0 \pm 2,3^*$

Примітка. * – показник статичної значущості різниці відповідних показників у пацієнтів I і II групі.

Таким чином, ефективність стандартного лікування хворих на РТБ легень зазвичай проявлялась менш швидким поліпшенням та повільною стабілізацією загального стану хворих, більш вираженою частотою токсичних та менш – алергічних побічних реакцій до антимікобактеріальних препаратів, пізніше виникає припинення бактеріовиділення, зменшується частота загоєння порожнин розпаду і не досягається певного клініко-рентгенологічного вилікування хворих, зі збільшенням кількості великих залишкових змін після лікування у порівнянні з ВДТБЛ. У зв'язку з низькою ефективністю стандартної хіміотерапії у хворих на РТБЛ, відповідно достовірним показникам отриманих клініко-рентгенологічних та бактеріологічних результатів, необхідна пролонгація інтенсивної фази лікування даної когорти хворих з мікобактеріовиділенням до 4-х міс. та без мікобактеріовиділення до 3-х міс.

Ускладнення основного захворювання у хворих I групи мали місце у 65 (51,5±4,4 %) випадках та у II групі – у 34 (21,3±3,2 %) ($p<0,05$). Ексудативний плеврит був у хворих I групи у 28 (22,2±3,7 %) випадках та у пацієнтів II групи – у 11 (6,9±2,0 %) ($p<0,05$). Наявність легенево-серцевої недостатності при РТБЛ спостерігалось у 23 (18,2±3,4 %) хворих, а у пацієнтів на ВДТБЛ спостерігався у 14 (8,8±2,2 %) осіб ($p<0,05$).

Таким чином, кількість ускладнень інфільтративного ТБ легень переважала в групі пацієнтів з РТБЛ. Серед ускладнень, які достовірно частіше переважали у хворих на повторне специфічне захворювання були ексудативний плеврит та легенево-серцева недостатність. Такі ускладнення, як спонтанний пневмоторакс, кровохаркання та легенева кровотеча були поодинокими випадками та не достовірними між хворими на рецидив та вперше діагностований ТБ легень, як у групах, так і у підгрупах.

Було проведено дослідження асоціації поліморфізму Т330G гена *IL-2*, С589Т – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та С3872Т – *CRP* з відповідним рівнем цитокінів та С-реактивного білка. Зміни у промоторній ділянці гена тягнуть за собою зміни його активності. У зв'язку з чим відомо, що поліморфізми Т330G та С3872Т, які розташовані у ділянці промотора гена *IL-2* та *CRP*, відповідно, теоретично призводять до заміни однієї амінокислоти на другу в даних позиціях поліморфних генів, відносно точки початку ініціації транскрипції, що пов'язано з рівнем експресії гена, відповідно з рівнем продукції білка. При аналізі залежності рівня секреції *IL-2* та *CRP* від алельного варіанту поліморфізму Т330G гена *IL-2* та С3872Т гена *CRP* було виявлено, що у хворих на ТБ спостерігалось достовірне підвищення концентрації *IL-2* та *CRP* у сироватці крові при порівнянні даної когорти хворих з відносно здоровими донорами ($p<0,05$) (табл.4). Це може бути пов'язано з універсальною реакцією імунної відповіді на знищення МБТ. Відомий той факт, що роль *IL-2* у протитуберкульозному захисті обумовлена його впливом на активацію макрофагів, пряму цитотоксичність Т-клітин (Бережная Н.М. и соавт., 2005). Крім того, велика концентрація *IL-2*, підтверджує продукцію даного цитокіну Th1-клітинами. З іншого боку, це підтримує активацію фагоцитарного знищення МБТ (Кадагидзе З. Г., 2003).

Після проведеної двохмісячної стандартної терапії концентрація у крові *IL-2* та *CRP* достовірно знизилася у хворих на ТБ легень. Це свідчило про зниження активності Th1-лімфоцитів у даної когорти хворих. Що, у свою чергу, могло свідчити про відносну стабілізацію процесу у хворих на ТБ легень у зв'язку з тим, що наведений показник *IL-2* залишався ще достовірно вищим, ніж у практично здорових донорів.

Зміни продукції IL-2 та CRP можуть бути генетично детермінованими. Було виявлено, що у хворих на ТБ легень достовірно частіше зустрічався гомозиготний GG і гетерозиготний TG генотип поліморфізму T330G гена *IL-2* ($\chi^2=34,67$, $p<0,01$) та гомозиготний TT і гетерозиготний CT генотип поліморфізму C3872T гена *CRP* ($\chi^2=30,16$, $p<0,01$). Найбільш рідкісним у хворих на ТБ виявився гомозиготний генотип TT гена *IL-2* та CC гена *CRP*. У практично здорових донорів частіше зустрічався гомозиготний генотип TT гена *IL-2* та CC гена *CRP* ($p<0,05$) (табл. 5 та 6). При обчисленні показника відносного ризику виникнення ТБ легень з 95% достовірного інтервалу підтвердилось, що люди, які мають гомозиготний GG або гетерозиготний TG генотипи поліморфізму T330G гена *IL-2* (RR=1,40, [1,16;1,69, $p<0,05$]) та гомозиготний TT або гетерозиготний CT генотипи поліморфізму C3872T гена *CRP* (RR=1,37, [1,14;1,65], $p<0,05$), мають ризик захворіти на ТБ легень у 1,4 (IL-2) та 1,3 (CRP) рази частіше, ніж люди, які мають гомозиготний генотип TT гена *IL-2* та CC гена *CRP*.

Таблиця 4

Вміст деяких інтерлейкінів та С-реактивного білка у сироватці крові хворих на туберкульоз легень, (M ± m)

Група	Інтерлейкін-2, пг/л		Інтерлейкін-4, пг/л		Інтерлейкін-10, пг/л		С-реактивний білок, мг/л	
	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці
I (n=100)	39,4± 0,7*#	29,5± 0,5*#	9,5± 0,2*#	16,6± 0,4*#	40,0± 0,7*#	48,5± 0,8*#	5,70± 0,08*#	5,17± 0,07*#
II (n=150)	35,3± 0,7*	27,0± 0,9*	10,8± 0,3*	21,0± 0,4*	42,3± 0,5*	51,8± 0,6*	5,43± 0,07*	4,94± 0,07*
Відносно здорові донори (n=30)	21,6±0,8		29,9±1,2		50,2±1,2		3,9±0,2	

Примітки:

- * – статистично підтверджена різниця показника в групі хворих та здорових донорів ($p<0,001$);
- – статистично підтверджена різниця відповідного показника до лікування і через два місяці в одній групі хворих ($p<0,001$);
- # – статистично підтверджена різниця показника в I та II групі ($p<0,05$), як до лікування, так і після проведеної терапії.

Під час порівняння показників між I та II групою ми спостерігали, що достовірно частіше зустрічається гетерозиготний генотип TG гена *IL-2* та CT гена *CRP* у хворих на РТБЛ. У хворих на ВДТБЛ достовірно переважав гомозиготний генотип GG гена *IL-2* та TT гена *CRP* ($p<0,05$). При порівнянні критерію оцінки значущості залежно від впливу фактору ризику під впливом поліморфізму T330G гена *IL-2* та C3872T гена *CRP* виявлено, що гетерозиготний генотип TG гена *IL-2* та CT гена *CRP* був фактором

Таблиця 5

Частота зустрічальності генотипів поліморфізму T330G гена *IL-2* у хворих на туберкульоз легень та практично здорових донорів, (M ± m), %

Генотип	Практично здорові (n=30)		І група (n=100)		ІІ група (n=150)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
TG	5	16,6±6,8 [□]	74	74,0±4,3 [□]	39	26,0±3,5 [#]
GG	7	23,3±7,7 [®]	18	18,0±3,8 [®]	82	54,5±4,0 ^{□®•}
TT	18	60,0±8,9	8	8,0±2,7 [□]	29	19,3±3,2 [*]

Примітки:

1. # – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гетерозиготного TG генотипу між I та II групою;
2. • – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гомозиготного GG генотипу між I та II групою;
3. * – достовірна розбіжність (p<0,05) гомозиготного TT генотипу між I та II групою;
4. □ – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гомозиготного GG та гетерозиготного TG генотипу у групі;
5. ® – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гомозиготного GG та TT генотипу у групі;
6. □ – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гомозиготного TT та гетерозиготного TG генотипу у групі.

Таблиця 6

Частота зустрічальності генотипів поліморфізму C3872T гена *CRP* у хворих на туберкульоз легень та практично здорових донорів, (M ± m), %

Генотип	Практично здорові (n=30)		І група (n=100)		ІІ група (n=150)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
CT	5	16,6±6,8 [□]	68	68,0±4,6 [□]	31	20,6±3,3 [#]
TT	8	26,6±8,0 [®]	21	21,0±4,0	93	62,0±3,9 ^{□®•}
CC	17	56,6±9,0	11	11,0±3,1 [□]	26	17,3±3,0

Примітки:

1. # – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гетерозиготного CT генотипу між I та II групою;
2. • – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гомозиготного TT генотипу між I та II групою;
3. □ – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гомозиготного TT та гетерозиготного CT генотипу у групі;
4. ® – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гомозиготного TT та CC генотипу у групі;
5. □ – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гомозиготного CC та гетерозиготного CT генотипу у групі.

ризик розвитку РТБЛ (IL-2 – $\chi^2=48,75$ та CRP – $\chi^2=55,03$, $p<0,01$). Крім того, підрахунки підтвердили, що хворі на ВДТБЛ (після вилікування) з гетерозиготним генотипом TG гена *IL-2* та СТ гена *CRP* мали ризик виникнення РТБЛ у 3,6 (IL-2) та 3,7 (CRP) рази частіше, ніж ті, хто має гомозиготний генотип GG гена *IL-2* та ТТ гена *CRP* (IL-2 – RR=3,63, [2,34;5,64], $p<0,05$ та CRP – RR=3,72, [2,47;5,61], $p<0,05$).

При дослідженні рівня протизапальних цитокінів, таких як IL-4 і IL-10, був виявлений достовірний нижчий показник їх вмісту у сироватці крові при зіставленні з відносно здоровими донорами на початку лікування ($p<0,05$). Це дало можливість зробити висновок, що до проведення лікування стан активності Th2-лімфоцитів був знижений.

Якщо спостерігалось зниження рівня IL-2 та CRP після проведеної двохмісячної терапії у хворих на ТБ легень, то вміст IL-4 і IL-10, навпаки, достовірно підвищувався у пацієнтів із ТБ при зіставленні з початковими показниками до проведення антимікобактеріальної терапії. На фоні цього ми могли спостерігати активацію Th2-лімфоцитів, у зв'язку з чим виникала відносна стабілізація Th1-лімфоцитів. При зіставленні наведених показників, після інтенсивної фази лікування, з відносно здоровими донорами ми спостерігали, що рівень IL-4 був достовірно нижчим у хворих на ТБ, що свідчило про відносну недостатність відновлення наведеного показника на другому місяці терапії ($p<0,05$). Що стосується рівня IL-10, то ми спостерігали відносне відновлення даного цитокіну на другому місяці проведеної терапії ($p>0,05$) (табл. 4). При зіставленні між I та II групами, то рівень IL-4 та IL-10 у крові був достовірно вищим у хворих на вперше діагностований, ніж при РТБЛ, як до лікування, так і через два місяці антимікобактеріальної терапії ($p<0,05$). На фоні даних змін у I та II групі ми виявили відповідні зміни наведених показників, у даному випадку - протизапальних цитокінів у пацієнтів з III групи. Так, у хворих з групи з мультирезистентним туберкульозом рівень IL-4 та IL-10 був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів з групи без наявності мультирезистентності, як до проведення антимікобактеріальної терапії, так і через два місяці лікування.

Як показало дослідження, спостерігалася відповідна кореляція рівня IL-4 та IL-10 у відповідних групах хворих на ТБ легень відповідно до генотипу поліморфізмів їх генів *IL-4* та *IL-10* (табл. 7 та 8). За даними літературних джерел, приділяють велике значення саме поліморфізмам С589Т гена *IL-4* та G1082А гена *IL-10* (Qi H. et al., 2014; Sivangala R., et al., 2014; Ke Z., et al., 2015). У хворих на ТБ легень достовірно частіше спостерігалось наявність мутаційного гомозиготного та гетерозиготного генотипів поліморфізмів генів *IL-4* та *IL-10* (IL-4 – $\chi^2=26,44$ та IL-10 – $\chi^2=33,35$, $p<0,01$). У свою чергу, наявність поліморфізмів у генах *IL-4* та *IL-10* могла впливати на зміни вмісту IL-4 та IL-10 у хворих на інфільтративний ТБ легень, як на початку госпіталізації, так і через два місяці після лікування. Крім того, розрахунки підтвердили, що люди, які мали мутаційний гомозиготний або гетерозиготний генотип поліморфізму С589Т гена *IL-4* та G1082А гена *IL-10*, мали ризик захворіти на ТБ у 1,3 (IL-4) та 1,4 (IL-10) рази частіше, ніж люди, які не мали змін у вище названих генах протизапальних цитокінів (IL-4 – RR=1,33, [1,12;1,57], $p<0,05$ та IL-10 – RR=1,41, [1,16;1,72], $p<0,05$). Таким чином, гомозиготний генотип СС гена *IL-4* та GG гена *IL-10* мав протективний ефект при ТБ легень.

Таблиця 7

Частота зустрічальності генотипів поліморфізму C589T гена *IL-4* у хворих на туберкульоз легень та практично здорових донорів, (M ± m), %

Генотип	Практично здорові (n=30)		І група (n=100)		ІІ група (n=150)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
СТ	7	23,3±7,7 [□]	61	61,0±4,8 [□]	42	28,0±3,6 ^{□#}
ТТ	6	20,0±7,3 [®]	21	21,0±4,0	85	56,6±4,0 ^{□®•}
СС	17	56,6±9,0	18	18,0±3,8 [□]	23	15,3±2,9

Примітки:

1. # – статистично підтверджена різниця показників ($p < 0,05$) гетерозиготного СТ генотипу між І та ІІ групою;
2. • – статистично підтверджена різниця показників ($p < 0,05$) гомозиготного ТТ генотипу між І та ІІ групою;
3. □ – статистично підтверджена різниця показників ($p < 0,05$) гомозиготного ТТ та гетерозиготного СТ генотипу у групі;
4. ® – статистично підтверджена різниця показників ($p < 0,05$) гомозиготного ТТ та СС генотипу у групі;
5. □ – статистично підтверджена різниця показників ($p < 0,05$) гомозиготного СС та гетерозиготного СТ генотипу у групі.

Таблиця 8

Частота зустрічальності генотипів поліморфізму G1082A гена *IL-10* у хворих на туберкульоз легень та практично здорових донорів, (M ± m), %

Генотип	Практично здорові (n=30)		І група (n=100)		ІІ група (n=150)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
GA	7	23,3±7,7 [□]	64	64,0±4,8 [□]	55	36,6±3,9 ^{□#}
AA	6	20,0±7,3 [®]	23	23,0±4,2	74	49,3±4,0 ^{□®•}
GG	17	56,6±9,0	13	13,0±3,3 [□]	21	14,0±2,8

Примітки:

1. # – статистично підтверджена різниця показників ($p < 0,05$) гетерозиготного GA генотипу між І та ІІ групою;
2. • – статистично підтверджена різниця показників ($p < 0,05$) гомозиготного AA генотипу між І та ІІ групою;
3. □ – статистично підтверджена різниця показників ($p < 0,05$) гомозиготного AA та гетерозиготного GA генотипу у групі;
4. ® – статистично підтверджена різниця показників ($p < 0,05$) гомозиготного AA та GG генотипу у групі;
5. □ – статистично підтверджена різниця показників ($p < 0,05$) гомозиготного GG та гетерозиготного GA генотипу у групі.

Статистичний аналіз виявив також значну різницю між I та II групами за частотою виявлення окремих генотипів: гетерозиготний генотип СТ гена *IL-4* та GA гена *IL-10* частіше виявлявся у хворих на рецидив, ніж при вперше діагностованому ТБ легень (*IL-4* – $\chi^2=34,03$ та *IL-10* – $\chi^2=20,08$, $p<0,01$).

Виявлено, що за наявності гетерозиготного генотипу СТ гена *IL-4* та GA гена *IL-10* можливо захворіти на РТБЛ у 2,9 (*IL-4*) та 1,7 (*IL-10*) рази частіше, ніж за відсутності даного генотипу (*IL-4* – RR=2,98, [1,97;4,52], $p<0,05$ та *IL-10* – RR=1,74, [1,25;2,42], $p<0,05$).

Крім того, наведені показники цитокінів, CRP та поліморфізму генів, як на початку проведення антимікобактеріальної терапії, так і в динаміці, можуть свідчити про взаємодію, яка здатна впливати одна на одну під впливом протитуберкульозного лікування, про що також відмічено у літературних джерелах (Bidwell J.L. et al., 1998). Про це свідчили достовірні зміни вмісту цитокінів та CRP у крові хворих на ТБ легень, як під час госпіталізації, так і через два місяці проведеної терапії.

Ще одним аспектом нашого дослідження було тестування харкотиння за допомогою Xpert MTB/RIF Assay, що дало змогу виявити дезоксирибонуклеїнову кислоту *Mycobacterium tuberculosis* у 101 (34,4±2,8 %) хворого на ТБ легень. При цьому ген стійкості *rpoB*, пов'язаний з стійкістю МБТ до рифампіцину, виявлено у 61 (60,4±4,8 %) хворого на ТБ легень, з них з полі- або монорезистентний ТБ було віднесено 7 (6,9±2,5 %) та мультирезистентним туберкульозом – 47 (46,5±4,9 %) пацієнтів. При цьому у 7-ми хворих не було підтверджено резистентності до рифампіцину бактеріологічним методом дослідження. Таким чином, хворих у котрих виявили ген стійкості до рифампіцину *rpoB* МБТ та наявності мультирезистентного туберкульозу було 47 (46,5±4,9 %) та без наявності даного гену ми спостерігали 40 (39,6±4,8 %) пацієнтів.

У результаті дослідження цих хворих з мультирезистентним туберкульозом (47 пацієнтів) та з наявністю гена стійкості *rpoB* МБТ було виявлено тісний взаємозв'язок з гетерозиготним генотипом TG гена *IL-2*, СТ – *IL-4*, GA – *IL-10* та СТ – *CRP* ($p<0,05$). Показники гетерозиготних генотипів наведених вище поліморфізмів генів були не достовірні порівняно з показником наявності виділення гена стійкості *rpoB* МБТ ($p>0,05$). Крім того, у групі контролю (відсутність гена стійкості до рифампіцину *rpoB* МБТ) ми виявили достовірне переважання мутаційної гомозиготи над іншими видами генотипа генів *IL-2*, *IL-4*, *IL-10* та *CRP* ($p<0,05$) (табл. 9).

Таким чином, гетерозиготний та мутаційний гомозиготний генотипи генів *IL-2*, *IL-4*, *IL-10* та *CRP*, що впливає на рівень продукції досліджуваних цитокінів та CRP, є істотним чинником схильності до розвитку ТБ легень і до подальшої хронізації процесу. Активація гетерозиготних генотипів поліморфізмів генів *IL-2*, *IL-4*, *IL-10* та *CRP* може сприяти прогресуванню мультирезистентного туберкульозу за рахунок не стабілізованої імунної відповіді організму людини, як до самого початку антимікобактеріальної терапії, так і під час лікування хворого. Водночас поки що не зрозуміло, які мутації і яких саме генів мають вирішальне значення. Мабуть, велику роль відіграють не стільки окремі генотипи генів, скільки їх поєднання. Перспективним напрямком імуногенетичних досліджень *IL-2*, *IL-4*, *IL-10* та *CRP* є

вивчення ролі поєднань генотипів в схильності до інфікування і тривалому перебуванні збудника інфекції в організмі.

Таблиця 9

Частота зустрічальності генотипів поліморфізмів генів *інтерлекінів* та *C-реактивного білка* у хворих на туберкульоз легень, у яких виявлені *Mycobacterium tuberculosis* з геном стійкості до рифампіцину *groB*, (M ± m), %

Генотип поліморфізму		T330G гена <i>IL-2</i>		C589T гена <i>IL-4</i>		G1082A гена <i>IL-10</i>		C3872T гена <i>CRP</i>	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наявність гена стійкості до рифампіцину <i>groB</i> МБТ («+») (n=47)	Гетерозиготний	44	93,6 ± 3,5*#	46	97,8 ± 2,1*#	44	93,6 ± 3,5*#	45	95,7 ± 2,9*#
	Мутаційний гомозиготний	3	6,3 ± 3,5	1	2,1 ± 2,1	2	4,2 ± 2,9	1	2,1 ± 2,1
	Нормальний гомозиготний	0	0,00 ± 0,02	0	0,00 ± 0,02	1	2,1± 2,1	1	2,1± 2,1
Відсутність гена стійкості до рифампіцину у <i>groB</i> МБТ («-») (n=40)	Гетерозиготний	6	15,0 ± 5,6	8	20,0 ± 6,3	3	7,5± 4,1	5	12,5 ± 5,2
	Мутаційний гомозиготний	31	77,5 ± 6,6*	30	75,0 ± 6,8*	36	90,0 ± 4,7*	34	85,0 ± 5,6*
	Нормальний гомозиготний	3	7,5 ± 4,1	2	5,0 ± 3,4	1	2,5 ± 2,4	1	2,5 ± 2,4

Примітки:

1. * - статистично підтверджена різниця даного показника відносно двох інших показників у даній групі (p<0,05);

2. # - статистично не підтверджена різниця даного показника в «+» групі залежно від наявності гена стійкості *groB* *Mycobacterium tuberculosis* (p>0,05).

З урахуванням зазначених досліджень рекомендовано таку тактику обстеження на туберкульоз легень осіб залежно від наявності генотипу генів *інтерлейкінів* та *CRP*, що зазначено у наведеному нижче алгоритмі (рис.2).

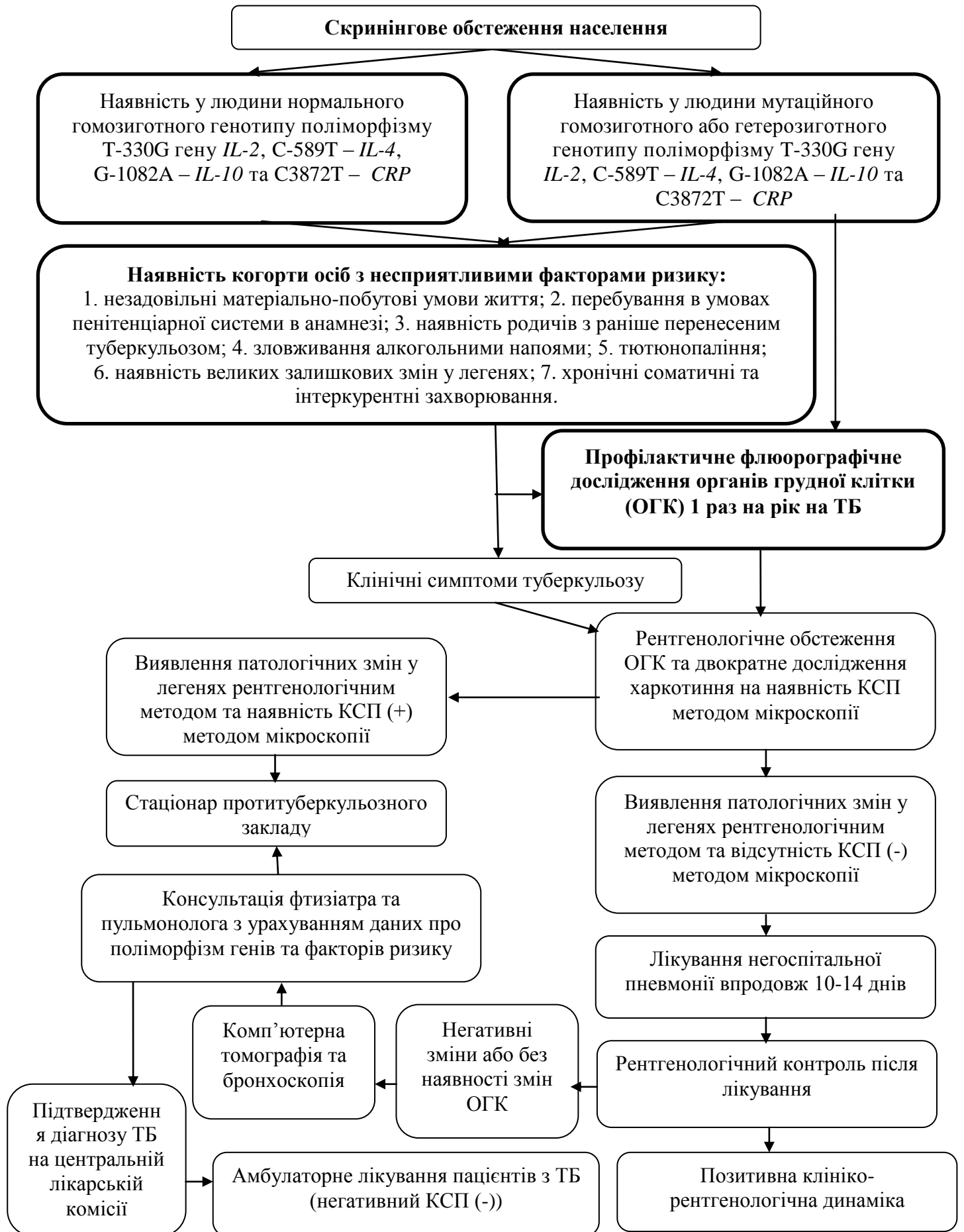


Рис. 2. Алгоритм обстеження на туберкульоз легень осіб залежно від наявності генотипу генів *інтерлейкінів* та *С-реактивного білка*.

ВИСНОВКИ

У дисертації обґрунтовано нове вирішення актуальної проблеми сучасної фтизіатрії - підвищення ефективності прогнозування, діагностики та лікування рецидивів туберкульозу легень шляхом вивчення клініко-рентгенологічних, імунологічних особливостей, оцінки моделюючого впливу поліморфізму генів *цитокинів* та *C-реактивного білка* при специфічному процесі.

1. Реактивація туберкульозу легень в 1,8 раза частіше відзначається у хворих, які мають незадовільні матеріально-побутові умови (RR=1,77, [1,38;2,28], $p<0,05$); у 1,7 раза частіше в пацієнтів, які були раніше в умовах пенітенціарної системи (RR=1,67, [1,30;2,14], $p<0,05$); у 2 рази частіше в пацієнтів, що мали родичів з раніше перенесеним туберкульозом (RR=1,95, [1,54;2,47], $p<0,05$); у 2 рази частіше у хворих, що зловживають алкоголем (RR=2,07, [1,46;2,94], $p<0,05$), та в тих, що палять у 2,5 раза частіше (RR=2,46, [1,65;3,66], $p<0,05$).

2. Перебіг рецидиву туберкульозу легень характеризується більш тяжкими клініко-рентгенологічними проявами порівняно з вперше діагностованим туберкульозом легень, що проявляється достовірним ($p<0,05$) збільшенням хворих з вираженими симптомами інтоксикації ((65,8±4,2) % проти (43,4±3,9) %), респіраторними симптомами ((82,5±3,3) % проти (59,1±3,9) %), ускладненням у вигляді ексудативного плевриту ((22,2±3,7) % проти (6,9±2,0) %), легенево-серцевої недостатності ((18,2±3,4) % проти (8,8±2,2) %), множинними ((40,6±5,1) % проти (8,5±2,7) %), сформованими ((31,8±4,8) % проти (2,8±1,6) %), середніми ((37,3±5,0) % проти (19,0±3,8) %), великими ((24,1±4,4) % проти (9,5±2,8) %) порожнинами розпаду у легенях та збільшенням частоти виникнення токсичних побічних дій на протитуберкульозні препарати ((36,5±4,2) % проти (11,9±2,5) %).

3. Хворі з рецидивами туберкульозу легень частіше є бактеріовиділювачами, що спостерігається у (92,0±2,4) % хворих, при цьому мультирезистентний туберкульоз - у (79,3±3,7) % хворих, ніж у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень – відповідно у (77,3±3,3) % та (45,5±4,4) % хворих, $p<0,05$.

4. Для хворих на рецидив туберкульозу легень під час стандартної антимікобактеріальної терапії характерно достовірне збільшення у 1,6 раза терміну припинення симптомів інтоксикації захворювання ((3,1±0,1) міс. проти (2,0±0,2) міс., $p<0,001$), у 1,5 раза - респіраторних симптомів ((3,4±0,1) міс. проти (2,2±0,1) міс., $p<0,001$), зменшення у 1,3 раза частоти припинення бактеріовиділення (на 3-му міс. лікування (71,1±4,4) % проти (89,4±3,1) %, $p<0,05$), у 1,5 раз загоєння порожнин розпаду в легенях (на 6-му міс. (60,4±5,1) % проти (88,5±3,1)%, $p<0,05$), а також збільшення у 2,2 раза хворих з великими залишковими змінами у легенях ((67,4±4,1) % проти (30,1±3,6) %, $p<0,001$) та зменшення у 2,1 раза хворих з відсутніми або малими залишковими змінами ((32,5±4,1) % хворих порівняно зі (69,8±3,6) %, $p<0,001$), що у свою чергу потребує пролонгації інтенсивної фази лікування у хворих на рецидив туберкульозу легень до 3-х або 4-х міс. в залежності від наявності або відсутності бактеріовиділення.

5. Рецидив туберкульозу легень характеризується достовірним зниженням вмісту продуктів антиоксидантного захисту (глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, загальна антиоксидантна активність, супероксиддисмутаза, SH-групи), показників фагоцитарної активності нейтрофілів крові (фагоцитарне число,

фагоцитарний індекс, індекс перетравлення), підвищення вмісту показників перекисного окислення ліпідів (трієнові кон`югати, ліпофусцинові пігменти), продуктів утворення оксиду азоту (індуцибельна синтаза оксиду азоту) та розпаду оксиду азоту (нітрити, нітрати) порівняно з хворими на вперше діагностованим туберкульозом легень, як до проведення стандартної антимікобактеріальної терапії, так і через 2 міс. після її застосування, що свідчить про більш тяжкий перебіг рецидиву туберкульозу порівняно з хворими на вперше діагностований туберкульоз легень.

6. У хворих на рецидив туберкульозу легень достовірно частіше зустрічається гетерозиготний генотип TG поліморфізму T330G гена *IL-2* (у $(74,0 \pm 4,3)$ %, $p < 0,05$), СТ поліморфізму C589T – *IL-4* (у $(61,0 \pm 4,8)$ %, $p < 0,05$), GA поліморфізму G1082A – *IL-10* (у $(64,0 \pm 4,8)$ %, $p < 0,05$) та СТ поліморфізму C3872T – *CRP* (у $(68,0 \pm 4,6)$ %, $p < 0,05$), що супроводжується більш вираженими негативними змінами у клініко-рентгенологічній симптоматиці, тяжким перебігом та розвитком більшої кількості ускладнень у даної когорти пацієнтів.

7. Наявність гомозиготного GG та гетерозиготного TG генотипу поліморфізму T330G гена *IL-2*, гомозиготного TT та гетерозиготного СТ генотипу поліморфізму C589T гена *IL-4*, гомозиготного AA та гетерозиготного GA генотипу поліморфізму G1082A гена *IL-10* і гомозиготного TT та гетерозиготного СТ генотипу поліморфізму C3872T гена *CRP* віддзеркалює більш глибокі негативні зміни в імунній системі (за рівнями *IL-2*, *IL-4*, *IL-8*, *IL-10*, ІНФ- γ , *CRP*, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD21^+$ - лімфоцитів, фагоцитарного числа, фагоцитарного індексу й індексу перетравлення фагоцитів), показників прооксидантно-антиоксидантної системи (загальна антиоксидантна активність, супероксиддисмутаза, SH-групи, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, ліпофусцинові пігменти, трієнові кон`югати), продуктів утворення та розпаду оксиду азоту (індуцибельна синтаза оксиду азоту, нітрити, нітрати); зазначені генотипи сприяють розвитку туберкульозу легень та виникненню рецидиву специфічного процесу.

8. Встановлено, що розвитку туберкульозу легень та виникненню рецидиву специфічного процесу сприяє гомозиготний GG та гетерозиготний TG генотип поліморфізму T330G гена *IL-2* (1,4 раза), гомозиготний TT та гетерозиготний СТ генотип поліморфізму C589T гена *IL-4* (1,3 раза), гомозиготний AA та гетерозиготний GA генотип поліморфізму G1082A гена *IL-10* (1,4 раза) і гомозиготний TT та гетерозиготний СТ генотип поліморфізму C3872T гена *CRP* (1,3 раз) та несприятливі фактори (зловживання алкоголем, незадовільні матеріально-побутові умови, тютюнопаління, гостро-респіраторні захворювання, спадковість, перебування в умовах пенітенціарної системи в анамнезі, наявність великих залишкових змін у легенях, хронічні соматичні та інтеркурентні захворювання).

9. Зниження вмісту $CD3^+$, $CD4^+$, $CD16^+$ -лімфоцитів у крові та зниження фагоцитарної активності нейтрофілів крові у хворих на рецидив туберкульозу легень супроводжується зниженням сироваткового вмісту *IL-4*, *IL-10* і зростанням рівня *IL-2*, *IL-8*, ІНФ- γ , С-реактивного білка, що свідчить про виразний запальний процес на фоні наявності «патологічних» гетерозиготних генотипів TG поліморфізму T330G гена *IL-2* (у $(74,0 \pm 4,3)$ % хворих) (асоційовані з високим рівнем *IL-2*), СТ поліморфізму C589T гена *IL-4* (у $(61,0 \pm 4,8)$ % хворих) (асоційовані з

низьким рівнем IL-4), GA поліморфізму G1082A гена *IL-10* (у $(64,0 \pm 4,8)$ % хворих) (асоційовані з низьким рівнем IL-10) та СТ поліморфізму C3872T гена *CRP* (у $(68,0 \pm 4,6)$ % хворих) (асоційовані з високим рівнем CRP).

10. У хворих на мультирезистентний туберкульоз легень виявлено тісний взаємозв'язок між наявністю гена стійкості до рифампіцину *rpoB* *Mycobacterium tuberculosis complex* та гетерозиготними генотипами TG поліморфізму T330G гена *IL-2* (у $(93,6 \pm 3,5)$ % хворих, $p < 0,001$), СТ поліморфізму C589T – *IL-4* (у $(97,8 \pm 2,1)$ % хворих, $p < 0,001$), GA поліморфізму G1082A – *IL-10* (у $(93,6 \pm 3,5)$ % хворих, $p < 0,001$) та СТ поліморфізму C3872T гена *CRP* (у $(95,7 \pm 2,9)$ % хворих, $p < 0,001$), що свідчить про генетичну схильність до мультирезистентного туберкульозу на фоні відповідних змін рівня інтерлейкінів та С-реактивного білка.

11. Розроблений алгоритм обстеження на туберкульоз легень осіб залежно від наявності генотипу генів *інтерлейкінів* та *С-реактивного білка*, на підставі вивчення поліморфізму T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *CRP*, що підвищує ефективність виявлення хворих на туберкульоз легень на 1,3 раз.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки прогнозування інволюції перебігу туберкульозу легень, у тому числі рецидиву специфічного процесу, доцільно використовувати визначення концентрації цитокінів сироватки крові: IL-2, IL-8, ІНФ- γ , IL-4 та IL-10 і при цьому, якщо рівень IL-2 нижчий за 29,4 пг/мл, IL-8 нижчий за 17 пг/мл, ІНФ- γ нижчий за 102,03 пг/мл і/або IL-4 вищий за 12,87 пг/мл, IL-10 вищий за 39,74 пг/мл, – перебіг туберкульозу легень прогнозується зі швидким темпом інволюції, а при концентрації IL-2, вищий за 29,4 пг/мл, IL-8, вищий за 17 пг/мл, ІНФ- γ , вищий за 102,03 пг/мл і/або IL-4, нижчий за 12,87 пг/мл, IL-10, нижчий за 39,74 пг/мл – перебіг туберкульозу легень прогнозують із звичайними та уповільненими темпами інволюції.

2. З метою оцінювання прогнозування ефективності лікування хворих на рецидиви туберкульозу легень рекомендується дослідження імунограми крові з визначенням лімфоцитів ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ та $CD16^+$), і якщо після проведеного тримісячного лікування відзначається збільшення кількості $CD8^+$ та $CD16^+$ більше ніж 9 % кожного, $CD3^+$ та $CD4^+$ більше ніж 12 % кожного від початкових показників, прогнозують позитивний ефект лікування. За відсутності такої динаміки цих показників прогнозують недостатню ефективність лікування та рекомендують продовжити інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії ще протягом 2-х міс.

3. Для діагностики туберкульозу легень, у тому числі рецидиву специфічного процесу, доцільно визначати поліморфізм T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *CRP*, й при цьому наявність мутаційної гомозиготи та/або гетерозиготного генотипу у двох та більше зазначених поліморфізмах генів може визначатися ризик несприятливого розвитку туберкульозу органів дихання або наявність специфічного запалення легень при відповідних клініко-рентгенологічних змінах.

4. З метою діагностики ймовірності виникнення рецидиву або мультирезистентного туберкульозу легень рекомендоване визначення поліморфізму

T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *CRP* й при цьому наявність гетерозиготного генотипу у трьох та більше зазначених поліморфізмах генів обумовлено високий ризик виникнення рецидиву або мультирезистентного туберкульозу легень при відповідних клініко-рентгенологічних змінах.

5. Для підвищення ефективності лікування хворих на рецидив туберкульозу легень з мікобактеріовиділенням рекомендована пролонгація інтенсивної фази хіміотерапії до 4-х міс. та без мікобактеріовиділення до 3-х міс.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кужко, М.М. Динаміка змін моноклональних клітин крові у хворих на рецидив туберкульозу легень під впливом інтенсивної фази лікування [Текст] / М.М. Кужко, Д.О. Бутов // Імунологія та алергологія: наука і практика. - 2012. - №3. - С.53-56. *Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, аналіз, узагальнення результатів, підготовку статті до друку.*
2. Кужко, М.М. Зміни стану прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих на рецидив туберкульозу легень на фоні стандартної протитуберкульозної хіміотерапії [Текст] / М.М. Кужко, Д.О. Бутов, І.М. Кузнецова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2012. - №4. - С.92-96. *Здобувачем зібрано та проаналізовано літературні дані, написано окремі розділи статті. Журнал зареєстровано в наукометричних системах Science Index та Google Scholar.*
3. Кужко, М.М. Особливості продукції цитокінів у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / М.М. Кужко, Д.О. Бутов // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2012. - Том 12, №3 (39). - С.54-56. *Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, аналіз, узагальнення результатів, підготовку статті до друку.*
4. Вплив цитокінів на модуляцію моноклональних антитіл крові у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / М.М. Кужко, Д.О. Бутов, Г.Л. Степаненко, О.О. Гринішина, О.А. Максименко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2012. - №3. - С. 35-38. *Здобувачем здійснено скринінг та обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів та підготовку статті до друку. Журнал зареєстровано в наукометричних системах Science Index та Google Scholar.*
5. Динаміка вмісту оксиду азоту у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / О.С. Шевченко, Д.О. Бутов, Ю.М. Пашков, Г.Л. Степаненко // Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії - Вип. 35. - К., 2012 р. - С.323-328. *Здобувачем здійснено скринінг та обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів та підготовку статті до друку.*
6. Immune approaches in tuberculosis therapy: a brief overview [Text] / A.S. Bourinbaiar, M.V. Mezentseva, D.A. Butov, P.S. Nyasulu, Y.V. Efremenko, V.Jirathitikal, V.V. Mishchenko, G.A. Kutsyna // Expert Review of Anti-infective Therapy. - 2012. - Vol. 10, No.3. - P. 381-389. *Здобувачем проведено аналіз та узагальнення літературних даних статті. Періодичне фахове видання США. Журнал зареєстровано в наукометричних системах Scopus, PubMed, Index Copernicus та інші.*

7. Бутов, Д.О. Активність прооксидантно-антиоксидантної системи венозної крові у хворих на вперше діагностований та рецидив туберкульозу легень під час інтенсивної фази лікування [Текст] / Д.О. Бутов // Український Медичний Альманах - 2013. - Том 16, №5. - С.8-11.
8. Бутов, Д.О. Вплив стандартної хіміотерапії на динаміку показників активності фагоцитозу крові у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / Д.О. Бутов // Український Медичний Альманах - 2013. - Том 16, №2. - С. 102-104.
9. Бутов, Д.О. Динаміка імунологічних гострофазових показників крові у хворих на рецидив туберкульозу легень у процесі лікування [Текст] / Д.О. Бутов // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2013. - №3. - С.28-32. *Журнал зареєстровано в наукометричних системах Science Index та Google Scholar.*
10. Бутов, Д.О. Динаміка стану оксидантно-антиоксидантної системи у процесі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / Д.О. Бутов // Всеукраїнський науково-практичний медичний журнал «Інфекційні хвороби». - 2013. - №2. - С.85-88. *Журнал зареєстровано в наукометричних системах Google Scholar, CrossRef, Index Copernicus та інші.*
11. Бутов, Д.О. Особливості імунологічної активності цитокінів сироватки крові у хворих на рецидив туберкульозу легень [Текст] / Д.О. Бутов // Імунологія та алергологія: наука і практика. - 2013. - №1. - С. 67-70.
12. Кужко, М.М. Вплив стандартної протитуберкульозної терапії на імунологічні показники у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / М.М. Кужко, Д.О. Бутов // Всеукраїнський науково-практичний медичний журнал «Інфекційні хвороби». - 2013. - №3. - С.78-81. *Здобувачем проаналізовано та узагальнено результати дослідження, підготовлено статтю до друку. Журнал зареєстровано в наукометричних системах Google Scholar, CrossRef, Index Copernicus та інші.*
13. Особливості синтезу й метаболізму оксиду азоту у хворих на рецидив та вперше діагностований туберкульоз легень під час інтенсивної фази лікування [Текст] / М.М. Кужко, О.С. Шевченко, Д.О. Бутов, Т.В. Сенчева, І.М. Калмикова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2013. - №1. - С. 30-34. *Здобувачем зібрано та проаналізовано літературні дані, написано окремі розділи статті. Журнал зареєстровано в наукометричних системах Science Index та Google Scholar.*
14. Dynamics of oxidant-antioxidant system in patients with multidrug-resistant tuberculosis receiving anti-mycobacterial therapy [Text] / D.O. Butov, M.M. Kuzhko, I.M. Kuznetsova, O.O. Grinishina, O.A. Maksimenko, T.S. Butova, I.M. Kalmykova // Journal of Pulmonary & Respiratory Medicine. - 2013. - Vol.3, No.5. - P. 161-163. *Здобувачем проаналізовано та узагальнено результати дослідження, підготовлено статтю до друку. Періодичне фахове видання США. Журнал зареєстровано в наукометричних системах Index Copernicus, Google Scholar, HINARI та інші.*
15. Бутов, Д.О. Вплив показників фагоцитарної активності крові у хворих на мультирезистентний рецидив туберкульозу легень при стандартній хіміотерапії [Текст] / Д.О. Бутов // Всеукраїнський науково-практичний медичний журнал «Інфекційні хвороби». - 2014. - №1. - С.62-65. *Журнал зареєстровано в наукометричних системах Google Scholar, CrossRef, Index Copernicus та інші.*

16. Бутов, Д.О. Зміни показників цитокинів під впливом поліморфізму генів ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-10 у хворих на туберкульоз легень при хіміотерапії [Текст] /Д.О. Бутов// *Аннали Мечниковського Інституту*. - 2014. - №2. - С.74-78. *Журнал зареєстровано в наукометричних системах Google Scholar, CrossRef, Index Copernicus та інші.*
17. Бутов, Д.О. Значення динаміки деяких інтерлейкінів сироватки крові у хворих на мультирезистентний рецидив туберкульозу легень [Текст] /Д.О. Бутов// *Аннали Мечниковського Інституту*. - 2014. - №1. - С.43-47. *Журнал зареєстровано в наукометричних системах Google Scholar, CrossRef, Index Copernicus та інші.*
18. Бутов, Д.А. Изменения состояния фагоцитарной активности крови у больных с рецидивом туберкулеза легких под влиянием противотуберкулезной химиотерапии [Текст] / Д.А. Бутов // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация*. - 2014. - №2. - С.97-99. *Періодичне фахове видання Російської Федерації.*
19. Бутов, Д.А. Особенности секреции цитокинов у больных мультирезистентным туберкулезом легких под влиянием стандартной противотуберкулезной терапии [Текст] /Д.А. Бутов// *Клиническая инфектология и паразитология*. - 2014. - №1(8). - С.29-35. *Періодичне фахове видання Республіки Білорусь.*
20. Changes in nitric oxide synthase and nitrite and nitrate serum levels in patients with or without MDR-TB undergoing the intensive phase of anti-tuberculosis therapy [Text] / D.O. Butov, M.M. Kuzhko, I.M. Kalmykova, I.M. Kuznetsova, T.S. Butova, O.O. Grinishina, O.A. Maksimenko // *International Journal of Mycobacteriology*. - 2014. - No.3. - P.139-143. *Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, аналіз, узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Періодичне фахове видання США. Журнал зареєстровано в наукометричних системах Scopus, PubMed, Index Copernicus та інші.*
21. Бутов, Д.О. Вплив поліморфізму генів ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-10 на синтез цитокинів венозної крові у хворих при рецидиві туберкульозу легень на фоні стандартної хіміотерапії [Текст] / Д.О. Бутов // *Український пульмонологічний журнал*. - 2015. - №1. - С.15-17. *Журнал зареєстровано в наукометричній системі Index Copernicus.*
22. Бутов, Д.О. Генетичний контроль активації цитокинів крові у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень [Текст] / Д.О. Бутов // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. - 2015. - №3 (22). - С.13-19. *Журнал зареєстровано в наукометричних системах Science Index та Google Scholar.*
23. Бутов, Д.О. Ефективність стандартної антимікобактеріальної хіміотерапії у хворих з рецидивом туберкульозу легень [Текст] / Д.О. Бутов // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. - 2015. - №4. - С.71-76. *Журнал зареєстровано в наукометричних системах Science Index та Google Scholar.*
24. Бутов Д.О. Асоціація поліморфізмів генів гострофазових показників у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / Д.О. Бутов, О.С. Шевченко, Г.Л. Степаненко // *Всеукраїнський науково-практичний медичний журнал «Інфекційні хвороби»*. - 2015. - №4. - С.49-51. *Здобувачем здійснено скринінг та обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів та підготовку статті до друку. Журнал зареєстровано в наукометричних системах Google Scholar, CrossRef, Index Copernicus та інші.*

25. Changes in Cytokines Status of Patients with Recurrent Pulmonary Tuberculosis Receiving Chemotherapy [Text] / D.O. Butov, M.M. Kuzhko, O.S. Shevchenko, H.L. Stepanenko, T.S. Butova // *Jacobs Journal of Physiology*. - 2015. - Vol.1, No.1. - P. 001-006. *Здобувачем здійснено скринінг та обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів та підготовку статті до друку. Періодичне фахове видання США. Журнал зареєстровано в наукометричних системах Index Copernicus, Google Scholar та інші.*
26. Clinical case of using intravenous forms of anti-tuberculosis drugs to improve the treatment efficiency of tuberculosis in patients with malabsorption syndrome [Text] / M.M. Kuzhko, D.O. Butov, N.M. Hulchuk, O.V. Avramchuk, L.M. Protsyk, Z.F. Kuzhko // *Journal of Pulmonary & Respiratory Medicine*. - 2015. - Vol.5, No4. - P. 269-272. *Здобувачем проведено узагальнення результатів та підготовку статті до друку. Періодичне фахове видання США. Журнал зареєстровано в наукометричних системах Index Copernicus, Google Scholar, HINARI та інші.*
27. Бутов, Д.О. Асоціація між геном *groB* *Mycobacterium tuberculosis* та поліморфізмом генів інтерлейкінів, С-реактивного білка у хворих з мультирезистентним туберкульозом легень [Текст] / Д.О. Бутов // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. - 2016. - №2. - С.44-49. *Журнал зареєстровано в наукометричних системах Science Index та Google Scholar.*
28. Association of interleukins genes polymorphisms with multi-drug resistant tuberculosis in Ukrainian population [Text] / D.O. Butov, M.M. Kuzhko, N.I. Makeeva, T.S. Butova, H.L. Stepanenko, A.B. Dudnyk // *Pneumonologia i Alergologia Polska*. - 2016. - Vol. 84, No3. - P. 168-173. *Здобувачем здійснено скринінг та обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів та підготовку статті до друку. Періодичне фахове видання Польщі. Журнал зареєстровано в наукометричних системах Scopus, PubMed, Index Copernicus та інші.*
29. Пат. на винахід № 111454 UA МПК (2006.01) G01N33/48 Спосіб генетичного прогнозування туберкульозу легень [Текст] / Бутов Д.О. (UA); Степаненко Г.Л. (UA); заявник і патентовласник Харківський національний медичний університет. - З. № a201505925; заяв. 15.06.2015; опубл. 25.04.2016., бюл. №8/2016. *Здобувачу належить ідея патенту, розроблено та оформлено заявку, здійснено підготовку матеріалів заявки до друку.*
30. Бутов, Д.О. Динаміка монокланальних клітин у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень на фоні стандартної протитуберкульозної терапії [Текст] / Д.О. Бутов // "Молодь - медицині майбутнього": міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених. - Одеса, 2012. - С. 147.
31. Бутов, Д.О. Зміни стану оксиду азоту у хворих на деструктивний рецидив туберкульозу легень [Текст] / Д.О. Бутов // Науково-практична конференція молодих вчених "Медицина XXI століття". - Харків, 2012. - С.16-17.
32. Динаміка показників антиоксидантного захисту у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень під впливом застосованої терапії [Текст] / М.М. Кужко, Д.О. Бутов, Т.О. Рогачевська, В.П. Марченко, Н.Л. Вороніна // Науково-практична конференція з міжнародною участю: «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів». - Івано-

Франківськ, 2012. - С. 46. *Здобувачем проведено збір матеріалу, його статистичну обробку і підготовку до друку.*

33. Динаміка синтезу оксиду азоту у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень під впливом застосованої терапії [Текст] / М.М. Кужко, Д.О. Бутов, Т.О. Рогачевська, В.П. Марченко, Н.Л. Вороніна // Науково-практична конференція “Мультидисциплінарний підхід - ключ до успішної терапевтичної науки та практики”. - Харків, 2012. - С.137. *Здобувачем зібрано, систематизовано та проаналізовано матеріал і підготовлено тези до друку.*

34. Оценка динамики цитокинового профиля антимикобактериальной терапии у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких [Текст] / М.М. Кужко, Д.А. Бутов, А.Л. Степаненко, Е.А. Гринишина, О.А. Максименко, Т.А. Синенко, Н.Л. Воронина // «Современные медицинские технологии в диагностике, лечении и диспансерном наблюдении пациентов с туберкулезом»: Республиканская научно-практическая конференция. - Минск, Белоруссия, 2012. - С.197-198. *Здобувачем обстежено хворих та проведено аналіз результатів, підготовлено тези до друку.*

35. Kuzhko, MM The dynamics of markers of T-lymphocytes in patients with newly diagnosed and recurrent pulmonary TB and before and after treatment with standard anti-TB therapy(ATT) [Text] / М.М. Kuzhko, D.A. Butov // 3rd International conference on “Advances in Microbiology and Immunology” - Ulaanbaatar, Mongolia, 2012. - P.22. *Дисертантом проведено обстеження пацієнтів та статистичну обробку матеріалу, підготовлено тези до друку.*

36. The dynamics of cytokines in patients with newly diagnosed and recurrent pulmonary TB and before and after treatment with standard anti-TB therapy [Text] / D.A. Butov, M.M. Kuzhko, A.L. Stepanenko, G.A. Kutsyna, E.A. Grinishina, O.A. Maksimenko // 43rd Union World Conference on Lung Health. - Kuala Lumpur, Malaysia, 2012. - P.S238. *Здобувачем проведено збір та статистичну обробку матеріалу, узагальнення отриманих результатів, написання тез.*

37. Бутов, Д.А. Динамика показателей антиоксидантной защиты у больных с рецидивом туберкулеза легких с мультирезистентностью на фоне стандартной химиотерапии [Текст] / Д.А.Бутов, М.М.Кужко // 2й Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров России «Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки и практический опыт борьбы с туберкулезом». - Санкт-Петербург, Росія, 2013 г. - С.133-134. *Здобувачем проведено набір матеріалу, його статистичний аналіз та узагальнення, оформлено тези до друку.*

38. Бутов, Д.А. Изменение фагоцитарной активности венозной крови у больных с не деструктивным рецидивом туберкулеза легких во время стандартной противотуберкулезной терапии [Текст] / Д.А. Бутов //5-ая международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы внутренних болезней и полиморбидности». - Белгород, Россия, 2013 г. - С. 10-11.

39. Бутов, Д.О. Особливості синтезу оксиду азоту у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з мультирезистентністю на фоні проведення стандартної терапії [Текст] /Д.О. Бутов, Г.Л. Степаненко// Науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій». - Харків, 2013. - С.36-37. *Дисертантом здійснено підбір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних і написання тез.*

40. Бутов, Д.О. Оцінка фагоцитарної системи крові у хворих на деструктивний рецидив туберкульозу легень на фоні стандартної хіміотерапії [Текст] / Д.О. Бутов // Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів. - Харків, 2013. - С. 214.
41. Кужко, М.М. Зміни імунологічних показників у хворих на рецидив туберкульозу легень без наявності деструкції під впливом антимикобактеріальної хіміотерапії [Текст] / М.М. Кужко, Д.О. Бутов, Г.Л. Степаненко // 10-та науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та туберкульозу» - Львів, 2013. - С. 346-348. *Дисертантом здійснено обстеження хворих, обробку отриманих даних і написання тез.*
42. Особливості змін динаміки цитокінів у хворих на рецидив та вперше діагностований туберкульоз легень під впливом стандартної хіміотерапії [Текст] / М.М. Кужко, Д.О. Бутов, Г.Л. Степаненко, І.М. Калмикова, Т.Ф. Ковальова, Т.О. Рогачевська, В.П. Марченко // V З'їзд фізіатрів і пульмонологів України. - Київ, 2013. - С.154. *Дисертантом здійснено підбір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних і написання тез.*
43. Activity of phagocytes in patients with newly diagnosed pulmonary TB following treatment with standard TB therapy [Text] / D. Butov, M. Kuzhko, A. Stepanenko, T. Butova //19th Conference of The Union Africa Region. - Kigali, Rwanda, 2013. - P.31. *Дисертантом здійснено обстеження хворих, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*
44. Nitrogen oxide features in patients with destructive recurrent pulmonary TB influenced anti-TB chemotherapy [Text] / D. Butov, M. Kuzhko, N. Pitenco, A. Stepanenko, T. Butova //44th Union World Conference on Lung Health. - Paris, France, 2013. - P.526. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*
45. Бутов, Д.А. Значення поліморфізму гена інтерлейкіна-10 у больних с рецидивом туберкульоза легких [Текст] /Д.А. Бутов// Межвузовская конференция молодых ученых и студентов «Медицина третьего тысячелетия». - Харьков, 2014. - С. 237-238.
46. Бутов, Д.О. Поліморфізм гену ІЛ-4 у хворих на рецидив туберкульозу легень [Текст] / Д.О. Бутов // Науково-практична конференція з участю міжнародних спеціалістів “Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики”. - Харків, 2014. - С.37-38.
47. Butov, D.O. The dynamics of cytokines in patients with recurrent MDR-TB after treatment with standard anti-TB therapy [Text] / D.O. Butov, M.M. Kuzhko, T.S. Butova // Lung Science Conference: Lung inflammation and immunity. - Estoril, Portugal, 2014. - P.133. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*
48. Allelic polymorphism of IL-4 and IL-10 genes as underlying factor in the production of cytokines and rate of recurrent pulmonary tuberculosis [Electronic resource] / D.O. Butov, M.M. Kuzhko, G.L. Stepanenko, T.S. Butova // European Respiratory Society. International congress 2014. - Munich, Germany, 2014. *Здобувачем проведено збір матеріалу, його статистичну обробку і підготовку до друку.*

49. Changes in cytokine status of patients with recurrent TB and MDR-TB receiving chemotherapy [Text] / D.O. Butov, M.M. Kuzhko, O.O. Grinishina, O.A. Maksimenko, T.S. Butova // Novel Therapeutic Approaches to Tuberculosis. - Keystone, USA, 2014. - P.54. *Здобувачем зібрано, систематизовано та проаналізовано матеріал і підготовлено тези до друку.*
50. Influence of gene polymorphism (IL-2 and IL-4) and cytokines in patients with recurrent pulmonary tuberculosis on standard chemotherapy [Text] / D.O. Butov, M.M. Kuzhko, G.L. Stepanenko, T.S. Butova // 45th Union World Conference on Lung Health. - Barcelona, Spain, 2014. - P.96-97. *Здобувачем обстежено хворих та проведено аналіз результатів, підготовлено тези до друку.*
51. Polymorphism of interleukin-4 and interleukin-10 genes as underlying factor in the production of cytokines and rate of pulmonary tuberculosis [Text] / D.O. Butov, M.M. Kuzhko, I.M. Kalmykova, I.M. Kuznetsova, T.S. Butova, O.O. Grinishina, O.A. Maksimenko // 19th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. - Bali, Indonesia, 2014. - P.252. *Дисертантом проведено обстеження пацієнтів та статистичну обробку матеріалу, підготовлено тези до друку.*
52. Butov D. Association of IL-10 gene polymorphisms with recurrent pulmonary tuberculosis [Text] / D. Butov // 7th European Federation of Immunological Societies, South East European Immunology School. - Becici, Montenegro, 2015. - P.9.
53. Butov D.O. Association of C-reactive protein gene polymorphism with recurrent pulmonary tuberculosis [Text] / D.O. Butov, O.S. Shevchenko, H.L. Stepanenko // IV Scientific Symposium "Immunopathology in diseases of the respiratory and digestive system (with international participation)". - Ternopil, 2015. - P.11-12. *Здобувачем проведено набір матеріалу, його статистичний аналіз та оформлено тези до друку.*
54. Butov, D.O. Changes in IL-2, IL-10 and IFN- γ status of patients with recurrent tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis receiving chemotherapy [Text] / D.O. Butov, M.M. Kuzhko, T.S. Butova // 20th Congress of Asian Pacific Society of Respiriology - Kuala Lumpur, Malaysia, 2015. - P.151. *Дисертантом здійснено обстеження хворих, обробку отриманих даних і написання тез.*
55. Association of IL-2 and IL-4 gene polymorphisms with multi-drug resistant tuberculosis [Text] / D.O. Butov, M.M. Kuzhko, O.S. Shevchenko, H.L. Stepanenko, T.S. Butova // 20th Congress of Asian Pacific Society of Respiriology - Kuala Lumpur, Malaysia, 2015. - P.147. *Дисертантом здійснено підбір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних і написання тез.*
56. Smoking and interleukin-4 gene C-589T polymorphism in patients with chemoresistant pulmonary tuberculosis [Text] / D.O. Butov, M.M. Kuzhko, N.I. Makeeva, T.S. Butova, N.N. Pitenko, G.L. Stepanenko // 46th Union World Conference on Lung Health. - Cape Town, South Africa, 2015. - P. S497-S498. *Дисертантом здійснено обстеження хворих, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*
57. Smoking as a risk factor which activates IL-2 gene polymorphism in patients with MDR-TB [Electronic resources] / D.O. Butov, M.M. Kuzhko, N.I. Makeeva, T.S. Butova // European Respiratory Society. International congress 2015. - Amsterdam, Holland, 2015. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*

58. The associations between a smoking and interleukin-4 gene polymorphism in patients with multi-drug-resistant tuberculosis [Electronic resource] / D.O. Butov, M.M. Kuzhko, N.I. Makeeva, T.S. Butova, N.N. Pitenko, G.L. Stepanenko // The European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress – Barcelona, Spain, 2015. *Здобувачем проведено збір матеріалу, його статистичну обробку і підготовку до друку.*
59. The role of gene polymorphism and level of anti-inflammatory cytokines in blood at patients with pulmonary tuberculosis / D. Butov, M. Kuzhko, T. Butova, M. Pitenko, O. Pionova // The 4th European Congress of Immunology. - Vienna, Austria, 2015. - P.86. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, обробку отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту.*
60. Бутов, Д.А. Полиморфизм G1082A гена интерлейкина-10 в ассоциации с химиорезистентным туберкулёзом легких на фоне стандартной противотуберкулезной терапии [Текст] / Д.А. Бутов // Научно-практическая конференция с международным участием молодых ученых и студентов «Современные теоретические и практические аспекты клинической медицины». - Одесса, 2016. - С.80.
61. Бутов, Д.О. Поліморфізм генів інтерлейкінів у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень [Текст] /Д.О. Бутов// IV Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини». Том 1. - Суми, 2016. - С.157.
62. Interleukin-2 polymorphism is associated with patients on multi-drug resistant tuberculosis during the intensive phase of standard chemotherapy [Electronic resources] / D.O. Butov, M.M. Kuzhko, T.S. Butova, A.B. Dudnyk, N.E. Piriatska // The European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2016. - Vienna, Austria, 2016. *Здобувачем проведено збір матеріалу, його статистичну обробку і підготовку до друку.*
63. The associations between a gene polymorphism (IL-2 and IL-4) and cytokines in patients with recurrent pulmonary tuberculosis on standard chemotherapy [Text] /D.O. Butov, M.M. Kuzhko, N.I. Makeeva, T.S. Butova, A.B. Dudnyk, N.E. Piriatska// 3rd International Molecular Immunology & Immunogenetics Congress. - Antalya, Turkish, 2016. - P.19. *Здобувачем зібрано, систематизовано та проаналізовано матеріал і підготовлено тези до друку.*

АНОТАЦІЯ

Бутов Д.О. Рецидиви туберкульозу легень у сучасних умовах: прогнозування, клініко-рентгенологічні та імуногенетичні особливості, діагностика та лікування. - Рукопис.

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

Для рецидиву туберкульозу (ТБ) легень інфільтративної форми та з однаковою поширеністю специфічного процесу більш характерний тяжкий клінічний перебіг, виражене мікобактеріовиділення, частіше спостерігається виникнення токсичних побічних дій до протитуберкульозних препаратів та стійкі форми туберкульозу,

характерні множинні, сформовані, великі та середні порожнини розпаду на фоні тяжких імунopatологічних і біохімічних змін у крові, ніж при вперше діагностованому ТБ легень.

При рецидиві та мультирезистентному ТБ легень достовірно частіше зустрічається гетерозиготний генотип поліморфізму Т330G гена *IL-2*, С589Т - *IL-4*, G1082А - *IL-10* та С3872Т - *С-реактивного білка*, ніж у пацієнтів із вперше діагностованим та чутливих до протитуберкульозних препаратів ТБ легень.

Ключові слова: рецидив туберкульозу легень, прогнозування туберкульозу, діагностика туберкульозу, лікування туберкульозу, імунологія.

SUMMARY

Butov D.O. Pulmonary tuberculosis relapses in modern conditions: prognosis, clinical, radiological, immunological and genetic peculiarities, diagnosis and treatment. - Manuscript.

Thesis for scientific degree of Doctor of Medical Science in Speciality 14.01.26 - Phthiology. – Government-owned Institution F.G. Yanovsky National Institute of Phthiology and Pulmonology of National Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv, 2017.

Severe clinical course, expressed excretion of *Mycobacterium tuberculosis* (TB), frequent toxic side effects of anti-TB drugs and resistant forms of TB; as well as multiple, formed, large and medium-sized cavities of decays against a background of severe immunopathological and biochemical changes in the blood are more typical for relapses of pulmonary TB in infiltrative form with the same prevalence of specific process than newly diagnosed pulmonary TB.

Heterozygous genotype of polymorphism T330G gene *IL-2*, C589T - *IL-4*, G1082A - *IL-10* and C3872T - *C-reactive protein* are significantly more common at relapses and multidrug-resistant pulmonary TB than in patients with newly diagnosed and sensitive to anti-TB drugs pulmonary TB.

Key words: relapse of pulmonary tuberculosis, prognosis of tuberculosis, diagnosis of tuberculosis, treatment of tuberculosis, immunology.

АННОТАЦИЯ

Бутов Д.А. Рецидивы туберкулеза легких в современных условиях: прогнозирование, клиничко-рентгенологические и иммуногенетические особенности, диагностика и лечение. – Рукопись.

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

Целью исследования было повышение эффективности прогнозирования, диагностики и лечения рецидивов туберкулеза легких (РТБЛ) путем изучения клиничко-рентгенологических, иммунологических особенностей, оценки моделирующего влияния полиморфизма генов *цитокинов* и *С-реактивного белка* (CRP) при специфическом процесса.

Для достижения целей и реализации задач диссертационного исследования было обследовано 285 больных с инфильтративным туберкулезом (ТБ) легких и 30 практически здоровых доноров.

Больные были разделены на первую и вторую клиническую группу:

К I группе отнесены больные с РТБЛ.

К II группе – впервые диагностированным ТБ легких (ВДТБЛ).

К III группе – больные в зависимости от наличия или отсутствия мультирезистентного ТБ легких.

К IV группе были отнесены практически здоровые доноры.

Течение РТБЛ характеризуется более тяжелыми клинико-рентгенологическими проявлениями по сравнению с ВДТБЛ, проявляется достоверным ($p < 0,05$) увеличением больных с выраженными симптомами интоксикации ((65,8±4,2) % против (43,4±3,9) %), респираторными симптомами ((82,5±3,3) % против (59,1±3,9) %), осложнением в виде экссудативного плеврита ((22,2±3,7) % против (6,9±2,0) %), легочно-сердечной недостаточности ((18,2±3,4) % против (8,8±2,2) %), множественными ((40,6±5,1) % против (8,5±2,7) %), сформированными ((31,8±4,8) % против (2,8±1,6 %)), средними ((37,3±5,0) % против (19,0±3,8) %), крупными ((24,1±4,4) % против (9,5±2,8) %) полостями распада в легких и увеличением частоты возникновения токсических побочных действий на противотуберкулезные препараты ((36,5±4,2) % против (11,9±2,5) %).

Установлены факторы, которые влияют на реактивацию ТБ процесса: злоупотребление алкоголем, неудовлетворительные материально-бытовые условия, курение, острые респираторные заболевания, наследственность, пребывание в условиях пенитенциарной системы в анамнезе, наличие больших остаточных изменений в легких, хронические соматические и интеркуррентные заболевания, что сопровождается наличием мутационного гомозиготного или гетерозиготного генотипа полиморфизма Т330G гена *интерлейкина (IL)-2*, С589Т гена *IL-4*, G1082А гена *IL-10* и С3872Т гена *CRP* в геноме человека, что в свою очередь приводит к изменению в иммунной системе организма и развитию ТБ, РТБЛ и химиорезистентности.

При анализе зависимости уровня секреции IL-2 и CRP от аллельного варианта полиморфизма Т330G гена *IL-2* и С3872Т гена *CRP* было выявлено, что у больных с ТБ наблюдалось достоверное повышение IL-2 и CRP в крови при сравнении с IV группой ($p < 0,05$). После проведенной 2-ой терапии концентрация IL-2 и CRP достоверно снизилась у больных ТБ при сопоставлении до лечения. Было обнаружено, что у больных ТБ достоверно чаще встречается гомозиготный (Гом) GG и гетерозиготный (Гет) TG генотип полиморфизма Т330G гена *IL-2* и Гом TT и Гет СТ генотип полиморфизма С3872Т гена *CRP* ($p < 0,01$). Наиболее редким у больных ТБ оказался Гом генотип TT гена *IL-2* и CC гена *CRP*.

При сопоставлении показателей между I и II группой, наблюдается достоверное преобладание Гет генотипа TG гена *IL-2* и СТ гена *CRP* у больных с РТБЛ, а у больных с ВДТБЛ достоверно преобладал Гом генотип GG гена *IL-2* и TT гена *CRP* ($p < 0,05$). При сравнении критерия оценки значимости в зависимости от влияния фактора риска под влиянием полиморфизма Т330G гена *IL-2* и С3872Т гена *CRP* обнаружено, что Гет генотип TG гена *IL-2* и СТ гена *CRP* является фактором риска развития РТБЛ ($p < 0,01$).

При исследовании IL-4 и IL-10 у больных ТБ до лечения наблюдается достоверно низкий показатель их в сыворотке крови при сопоставлении со здоровыми лицами ($p < 0,05$). В ходе проведенной 2-х месячной терапии у больных

ТБ содержание IL-4 и IL-10 в крови достоверно повышается при сопоставлении с исходными показателями до проведения химиотерапии. При сопоставлении I и II группы, IL-4 и IL-10 достоверно ниже у больных I группы чем при ВДТБЛ, как до лечения, так и через два месяца антимикобактериальной терапии ($p < 0,05$).

Проведенное нами исследование данных полиморфизмов генов позволило выявить, что у больных ТБ наблюдалось достоверное преобладание мутационного Гом и Гет генотипов полиморфизмов генов *IL-4* и *IL-10* ($p < 0,01$). Таким образом, наличие Гом генотипа СС гена *IL-4* и GG гена *IL-10* приводит к протективному эффекту при инфильтративном ТБ.

Статистический анализ выявил также значительную разницу между I и II группами по частоте встречаемости отдельных генотипов: Гет генотип СТ гена *IL-4* и GA гена *IL-10* чаще оказывался у больных с рецидивом, чем при ВДТБЛ ($p < 0,01$).

Ключевые слова: рецидив туберкулеза легких, прогнозирование туберкулеза, диагностика туберкулеза, лечение туберкулеза, иммунология.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВДТБЛ	вперше діагностований туберкульоз легень
ІНФ- γ	інтерферон- γ
КСП	кислотостійкі палички
МБТ	мікобактерії туберкульозу
ОГК	органи грудної клітки
ПТП	протитуберкульозні препарати
РТБ	рецидив туберкульозу
РТБЛ	рецидив туберкульозу легень
ТБ	туберкульоз
CRP	С-реактивний білок
IL	інтерлейкін
iNOS	індуцибельна синтаза оксиду азоту
NO	оксид азоту

Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 1.9. Тир. 100 прим. Зам. 106-17.
Підписано до друку 23.02.17. Папір офсетний.

Надруковано з макету замовника у ФОП Бровін О.В.
61022, м. Харків, вул. Трінклера, 2, корп.1, к.19. Т. (057) 758-01-08, (066) 822-71-30
Свідоцтво про внесення суб'єкта до Державного реєстру
видавців та виготовників видавничої продукції серія ДК 3587 від 23.09.09 р.