МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеню
доктора медичних наук

Науковий консультант
Кужко Михайло Михайлович
доктор медичних наук, професор

Харків 2017

ЗМІСТ

стор.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ УМОВНИХ ОДИНИЦЬ, ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ……..… 4

ВСТУП ……..……. 8

РОЗДІЛ І ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ……..……. 18

1.1. Особливості перебігу та причин рецидивів туберкульозу…… 18

1.2. Особливості відповіді імунної системи при туберкульозі…….....….. 28

1.3. Роль основних цитокінів при туберкульозному запаленні……... 37

1.4. Імунологічні та генетичні особливості у хворих на туберкульоз …….. 44

РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ……...……. 49

2.1. Загальна характеристика хворих…… 49

2.2. Методи і результати дослідження хворих…….. 61

2.3. Методи лікування хворих……. 126

2.4. Методика статистичної обробки отриманих результатів дослідження…… 127

РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕЦИДИВІВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ……. 131

3.1. Причини та ускладнення розвитку рецидиву туберкульозу легень……. 131

3.2. Особливості клінічного перебігу рецидиву туберкульозу легень…… 158

3.3. Зміни лабораторних показників у пацієнтів на рецидив туберкульозу легень…….…….... 181

3.4. Рентгенологічні особливості рецидиву туберкульозу легень……. 196

3.5. Ефективність антимікобактеріальної терапії у хворих на рецидив туберкульозу легень…….…… 209

РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ І МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВ ТА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ПІД ЧАС ІНТЕНСИВНОЇ ФАЗИ ЛІКУВАННЯ……... 219

РОЗДІЛ 5 СТАН ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ……. 230
РОЗДІЛ 6 ВПЛИВ СТАНДАРТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ ПОКАЗНИКІВ АКТИВНОСТІ ФАГОЦИТОЗУ НЕЙТРОФІЛІВ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ…… 241
РОЗДІЛ 7 ДИНАМІКА ГОСТРОФАЗОВИХ ІНДИКАТОРІВ ЗАПАЛЕННЯ КРОВІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ПІД ВПЛИВОМ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ……. 253
РОЗДІЛ 8 ІМУНОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ.. 262
РОЗДІЛ 9 ЗВ’ЯЗОК ЗМІН РІВНЯ ЦИТОКІНІВ З ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНІВ *IL-2, IL-4, IL-10* ТА *CRP* У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З НАЯВНІСТЮ ГЕНУ СТІЙКОСТІ ДО РИФАМПІЦИНУ rpoB Mycobacterium tuberculosis……. 281
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ…… 302
ВИСНОВКИ ……. 318
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ……. 322
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…….…….. 324

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ УМОВНИХ ОДИНИЦЬ, ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АК – антигенпрезентуючи клітини

АлАТ – активність аланін-амінотрансферази

АМ – альвеолярні макрофаги

АОЗ – антиоксидантний захист

АОС – антиоксидантна система

АсАТ – активність аспарат-амінотрансферази

ВДТБЛ – вперше діагностований туберкульоз легень

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

ГП – глутатіонпероксидаза

ГР – глутатіонредуктаза

ГРЗ – гострі респіраторні захворювання

ДК – дендритні клітини

ДНК – дизоксірибонуклеїнова кислота

ЕДТА – етилендіамінтетраоцтова кислота

ЗАА – загальна антиоксидантна активність

ІНФ-γ – інтерферон-γ

ІП – індекс перетравлення

КСП – кислотостійкі палички

КТ – комп’ютерна томографія

ЛП – ліпофусцинові пігменти

ЛПЗ – лікувально-профілактичний заклад

МБТ – мікобактерії туберкульозу

МРТБ – мультирезистентний туберкульоз

НАДФН - нікотинам

НФ − нейтрофіли

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПОЛ – перекісне окислення ліпідів

ПТП – протитуберкульозні препарати

РТБ – рецидив туберкульозу

РТБЛ − рецидив туберкульозу легень

РифТБ – резистентний до рифампіцину туберкульоз

СК − сіалові кислоти

СОД – супероксиддисмутаза

СФ – спектрофотометр

ТК – триєнові кон`югати

ТМЧ – тести медикаментозної чутливості

ТХО – трихлороцтова кислота

ФЗД − функція зовнішнього дихання

ФІ – фагоцитарний індекс

ФНП − фактор некрозу пухлин

ФЧ – фагоцитарне число

ХТ – хіміотерапія

ЦЛКК – центральна лікарсько-консультативна комісія

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

CD − cluster of differentiation

CRP – С-реактивний білок

CV − деструкція

E – етамбутол

F – критерій Фішера

H – ізоніазид

HLA – humanleucocyteantigens

IFN – інтерферон

IL – інтерлейкін

iNOS – індуцибельна синтаза оксиду азоту

Lq – нижній квартиль

M – середнє арифметичне

m – середня помилка середнього арифметичного

Me – медіана

Mean – середнє арифметичне

MW – U-критерій Манна-Уітні

NK – натуральні кіллери

NO – оксид азоту

NOS – синтаза оксиду азоту

OR – співвідношення шансів

PPD – purified protein derivative

R – рифампіцин

r – рангова кореляція Спірмана

Re – коефіцієнт множинної кореляції

R^2 – коефіцієнта детермінації

r_{bs} – бісеріальний коефіцієнт кореляції

S – стрептоміцин

SE – стандартна помилка

St – стандартне відхилення

$S_{\bar{x}}$ – статистична похибка

t – критерій Стьюдента

TGF-β1 – transforming growth factor-β1

Th – Т-хелпери

Uq – верхній квартиль

$\bar{X}$ – середнє арифметичне значення

Z – піразинамід

σ – стандартне відхилення

χ^2 – критерій Пірсона

ВСТУП

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) [102,115,142,176,177,477]. Однією з актуальних проблем сучасної фтизіатрії є рецидив туберкульозу (РТБ) легень. Саме ця когорта хворих багато в чому підтримує високі показники захворюваності на ТБ [37,72,176,438]. 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 [73,394].

Останнім часом в Україні кількість захворюваності на РТБ збільшилася з 5,9 до 11,7 на 100 000 населення за 2003-2014 роки [172,173,303]. Така ж сама тенденція до зростання показників РТБ спостерігається в інших країнах світу [132,375,423,457].

Рецидиви туберкульозу органів дихання протікають значно важче, частіше переходять у хронічний перебіг, часто супроводжуються ускладненнями та призводять до високої смертності у порівнянні з вперше діагностованим процесом [18,67]. Лікування цієї когорти хворих більш затратне ніж у пацієнтів з іншими формами туберкульозу [18,479].

Причини розвитку РТБ залишаються недостатньо вивченими. Деякі автори віддають пріоритетне значення в реактивації ТБ супутнім захворюванням [71,73,82], інші відзначають, що великі залишкові зміни в легенях відіграють провідну роль у формуванні рецидиву специфічного процесу [255]. Крім того, деякі автори відзначають недостатню ефективність основного курсу антимікобактеріальної терапії [176,402].

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 [52,184,390]. 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 [121,217,264,352]. 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 [219,326,344].

Функціональні зміни білкових продуктів поліморфних генів та цитокінів обумовлюють диференціацію імунної відповіді людини на збудника інфекційного процесу, визначають перебіг та наслідки захворювання [19,151,214,301]. Гени цитокінів мають різні варіації, що характеризують збільшену або зменшену активацію різних білкових структур [19,126,147,225,259].

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) [184,223,247,292,428]. 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* [218,319]. 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 T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *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 T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *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 T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *CRP*, вироблення відповідних інтрелейкінів 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 T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *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 T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *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 інтеркурентні захворювання) у хворих на рецидив туберкульозу легень, які достовірно збігаються із наявністю мутаційних гомозиготних або гетерозиготних генотипів поліморфізмів T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *CRP* у даної 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 T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *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 T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *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 інтеркурентні 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 інтеркурентні 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 інтеркурентних захворювань з урахуванням виявлених генетичних факторів ризику (наявність у людини мутаційного гомозиготного або гетерозиготного генотипу поліморфізму Т-330G гена *IL-2,* С-589Т – *IL-4,* G-1082A – *IL-10* та С3872Т – *CRP)* дозволяє знизити частоту виникнення рецидиву туберкульозу легень.

Визначення гетерозиготного генотипу поліморфізму Т-330G гена *IL-2,* С-589Т – *IL-4,* G-1082A – *IL-10* та С3872Т – *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 *С-реактивного білка.*

Упровадження результатів досліджень в практику. Основні результати роботи впроваджені в практичну роботу фтизіопульмонологічного відділення Державної установі «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» (Бєлгород, 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 симпозіумі

“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.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Особливості перебігу та причин рецидивів туберкульозу

ТБ займає одну з провідних позицій серед найбільш розповсюджених інфекційних захворювань. В Україні не дивлячись на стабілізацію показників захворюваності спостерігається складна епідеміологічна ситуація з ТБ за рахунок збільшення долі тяжких, розповсюджених форм хвороби та зростанням показників рецидивів у структурі загальної захворюваності ТБ легень [158]. Проблема РТБЛ зберігає свою актуальність у зв'язку з тим, що частота виникнення реактивації ТБ процесу у хворих, які перенесли активний ТБ, залищається стабільно високою у продовж багатьох років [28,123]. За даними деяких авторів [266,360,381] відмічається, що після успішного завершеного лікування виникають рецидиви захворювання.

За останній час відмічається зростання числа хворих, у котрих виникає повторне захворювання на ТБ [28,118,132]. Захворюваність на РТБ у 2014 році склало 11,7 хворих на 100 тисяч населення [173,303], що вказує на велику актуальність приведеної проблеми. Так, відомо, за дослідженням деяких науковців [402], що висока захворюваність ТБ відповідає високий показник рецидивів. Останнім часом спостерігається підвищення інтенсивного показника рецидивів і підвищення їх ролі у формуванні контингенту хворих на ТБ [34,132,232,238].

При дослідженні виникнення РТБ у залежності від гендерної ознаки, незалежно від терапевтичного або хірургічного лікування первинного захворювання, частота виникнення реактивації специфічного процесу на ТБ частіше зустрічається у чоловіків ніж у жінок. Що стосується вікового критерію, то тут думки науковців дуже різняться [34,144,242]. Так, деякі автори спостерігали РТБ переважно в молодому віці [79,325]. Інші - в середньому і похилому [34,82,351]. Треті вважають, що РТБ однаково схильні всі вікові категорії [39].

Туберкульозні морфологічні зміни при повторному захворюванні, як за формою, так і за росповсюдженістю є більш важкими, ніж у хворих на вперше виявлений ТБ [18,67,82]. Крім того, дисеміновані процеси у даної когорти хворих зустрічається більш часто, десь 2-4 рази [82], а фіброзно-кавернозний ТБ у 5-15 разів, ніж у пацієнтів на вперше виявлені форми ТБ [82,114,250,442]. Що стосується поширення специфічного процесу та появі деструктивних змін у тканинах, то у хворих на рецидив ТБ до 75% спостерігається двосторонній процес та у два-чотири рази частіше зустрічаються каверни ніж у хворих на вперше виявлений ТБ [34,144]. А деякі автори відмічають, що для РТБ не характерні обмеженні форми вторинного ТБ та виникнення ексудативного плевриту без наявності свіжих специфічних змін у легенях [82,349].

Відповідно до клінічно-морфологічних змін характерних при РТБ, автор дослідження [424] відмічає, що більш виражені симптоми інтоксикації спостерігається у даній когорти хворих, ніж у пацієнтів при первинному захворюванню. Але деякі автори [5,248,297] не відмічають істотної (достовірної) різниці симптомів ТБ у хворих на рецидив. Так, наприклад у значній кількості (64%) пацієнтів з РТБ клінічний перебіг був малосимптомним (49%) або безсимптомним (15%) і тільки у 36% процес мав гострі клінічні зміни, а бактеріовиділення реєструвалося у 68-92%, при цьому у 62-87% пацієнтів спостерігалося масивне бактеріовиділення [34,248,297,324,422].

Значення бактеріовиділення у хворих на РТБ має великі епідеміологічні особливості щодо зростання дитячого ТБ. Так, діти, які контактували з пацієнтами на РТБ, хворіють у 8 разів частіше, ніж ті, які перебували у контакті з первинно захворівшими [394].

Таким чином, наявність більш розповсюдженого специфічного процесу у тканинах, бактеріовиділення, деструкцій, як за кількістю так і за розміром, в наслідок чого виникають виражені клінічні симптоми при порівнянні з вперше виявленими хворими, можливо зробити висновок, що приведені зміни можуть бути обумовленні імуногенетичними факторами.

Останнім часом велика актуальність РТБ виникла у зв'язку з збільшенням резистентних форм ТБ у даної когорти хворих [323,324]. Так лікарсько-стійкий ТБ у 1986р. при рецидивах становив 10%, а через 13 років вже 1/3 хворих на дану форму ТБ мають стійкість до протитуберкульозних препаратів [44], а серед хворих, які отримали оперативне лікування, резистентні форми ТБ досягли 76% [30]. За даними деяких авторів [272,372] причиною хіміорезистентного ТБ часто є рецидиви, у тому числі з розширеним та мультирезистентним ТБ зустрічаються у декілька разів більше хворих ніж при первинному захворюванні на ТБ.

Відсоток хіміорезистентного ТБ у хворих на рецидив, за даними літературних джерел, може коливатися від 16% до 58% випадків [3,203,323,324, 381,418,422]. Крім того, залежно від видів хіміорезистентного ТБ при рецидивах, дані авторів дуже різняться. Так, наприклад, хіміорезистентний ТБ у хворих на рецидив виявляється у 51% і при цьому це пацієнти з полірезистентністю та мультирезистентністю [34]. А за іншими літературними джерелами [4] автори стверджують, що майже у 60% хворих з рецидивом ТБ спостерігається тільки МРТБ. Але більшість авторів відмічають виникнення даної хіміорезистентності, до певних препаратів, у хворих на РТБ пов'язана саме з повторним захворюванням на ТБ, що носить вторинний характер [354,372,401, 420,458].

Ще одним важливим моментом перебігу РТБ є його ускладнення. Так, у даної когорті хворих зустрічається ускладнення майже у 1/3 пацієнтів, ніж при вперше діагностованому ТБ. Самі розповсюджені ускладнення – це легенева та серцева недостатність, легенева кровотеча, кровохаркання та ексудативний плеврит [34,242]. Це може бути пов'язано з тим, що РТБ частіше має більш поширений процес у легенях та наявністю деструкцій, як за кількістю так і за розміром ніж первинне захворювання.

У зв'язку з тим, що для РТБ характерно більш поширений у легенях специфічний процес, велика кількість та розмір деструкцій, виражені інтоксикаційні симптоми та первинна резистентність, якщо вважати рецидив як випадок, то лікування даної когорти пацієнтів на ТБ більш тривале, ніж лікування первинних форм [242].

Відповідно наказів МОЗ України № 318 від 24.05.2006 р, № 384 від 09.06.2006 р., № 385 від 09.06.2006 р. та № 422 від 27.06.2006 р. [95,96,97,98], які були дійсні до 12.12.2012 р., коли починався набір хворих даної дисертаційної роботи, пацієнти з РТБ відносились до другої категорії де в інтенсивну фазу протягом трьох місяців лікування проводилося п'ятьма основними протитуберкульозними препаратами (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол і стрептоміцин). Фаза продовження включала у себе п'ять місяців (ізоніазидом, рифампіцином і етамбутолом). Новий існуючий наказ МОЗ з початку №1091 від 12.12.2012 р. [94], а зараз № 620 від 04.09.2014 р. [101] скоротив стандартне лікування хворих на РТБ до шести місяців. Де два місяці включає у себе інтенсивна фаза (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол, вже без стрептоміцину), а фаза продовження 4 місяці і включає тільки ізоніазид та рифампіцин. Рекомендації ВООЗ, які були включені до вищеперерахованих наказів відмічають, що одужання хворих на РТБ відбувається при абацилюванні даних пацієнтів, а наявність каверн розглядається, як залишкові зміни при проведеному лікуванні [242]. Таким чином, це не сприяє одужанню хворих на РТБ та знижує ефективність лікування [375,382,415,423,457]. За даними деяких авторів [415,423,457] відмічається, що впровадження існуючих схем лікування, рекомендованих ВООЗ, веде до виникнення нових випадків РТБ.

Так, деякі автори відмічають [82], що ефективність протитуберкульозної терапії у пацієнтів з рецидивом значно нижче ніж у хворих на вперше діагностований ТБ. Якщо брати показник основних критеріїв лікування хворих на РТБ та середній показник за літературними джерелами [18,34,325,470,479], то припинення бактерівиділення складає 36%, а загоєння порожнин розпаду - 53%. Стан ефективності лікування хворих на РТБ продовжує погіршуватись.

Деякі автори [354] рекомендують застосовувати нові комбінації хіміопрепаратів у хворих з РТБ, які не отримували їх при первинному захворюванні, та продовжити тривалість інтенсивної фази лікування. Тривалість інтенсивної фази лікування хворих на РТБ, автори [237,262] рекомендують до 12 місяців.

Впровадження нових інноваційних схем хіміотерапії хворих на РТБ має велике значення у досягненні більш ефективного лікування. Так, рекомендовано

проводити терапію хворим на РТБ під час шпиталізації до стаціонару за схемою: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол та препарат з групи фторхінолонів і аміноглікозидів. Хіміотерапія проводиться до отримання результатів чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів. Дана схема лікування, після проведення інтенсивної фази, дозволяє досягти абацилювання хворих на РТБ до 86% у порівнянні з контрольною групою до 62%, які отримували стандартне лікування. Закриття каверн через шість місяців відбувалося у 76% експериментальній та 48% контрольній групі [67,198,279]. Крім того, на сьогоднішній день залишається досить ефективне хірургічне лікування [71].

Останнім часом є тенденції до застосування скорочених схем лікування хворих на ТБ. У даному випадку і рецидив не став винятком. Незважаючи на те, що по нинішнім законодавчім актам строк лікування РТБ повинен бути 6 місяців [101], але насправді вони становлять у середньому 10 місяців, рідше займає рік і більше [4,82,242]. Це пов'язано з тим, що у хворих на рецидив тривалий час зберігаються симптоми інтоксикації, бациловиділення, деструкції та інфільтрація і тому вони повинні продовжувати інтенсивну фазу до досягнення ефективності в лікуванні.

Що стосується розвитку РТБ, то тут виділяють дві основних теорії: ендогенна, у зв'язку з реактивацією МБТ у залишкових змінах та екзогенна, при проникненні масивного числа МБТ ззовні (суперінфекція) [15,24,182].

Активація залишкових змін при ТБ може залежити від їх розмірів та стану активації, на які паралельно впливає форма та фаза специфічного процесу. Утворення РТБ залежить від здатності МБТ знаходитись у неактивних формах при несприятливих умовах та перетворюватись в активну форму при поліпшенні її для неї умов. За даними авторів [15,24,280] це відбувається у зв'язку зі змінами в імунній системі та у структурі старих патологічних залишкових змін.

Деякі автори вважають [22,249,409,410], що є взаємозв'язок між МБТ та організмом людини у вигляді симбіозу. Так, коли розвивається ТБ, у тому числі і рецидив, то це розглядається, як порушення даного симбіозу у результаті агресії імунної системи організму людини на МБТ у зв'язку з чим збудник становиться

патогенним для макроорганізму. Крім того, сам організм починає руйнувати власні тканини і таким чином, поширювати патологічний процес.

Активація залишкових змін виникає на фоні ослаблення дії імунної системи, яка може бути обумовленна соціальними причинами, супутніми захворюваннями та ін. У період 90-х років виникло ряд соціальних чинників, які спонукали до зростання ТБ у пострадянських країнах, у тому числі відбувалося зростання РТБ [180]. Зростання даного показнику відбувалося за рахунок збільшення кількості хворих із залишковими змінами. Крім того, у пацієнтів з РТБ досить часто зустрічається супутні захворювання до 85% випадків [18,34].

Але у доступних нам літературних джерелах роль впливу того чи іншого супутнього захворювання на реактивацію залишкових змін з наступним розвитком рецидиву дуже різняться. Так за даними деяких авторів хвороби, які сприяють розвитку РТБ є патологія серцево-судинної системи [57], а за даними інших авторів такими є захворювання на шлунково-кишковий тракт, неспецифічні захворювання легенів, алкоголізм, хвороби ендокринної системи [248].

Одним з основних та більш розповсюджених факторів, який приводять до реактивації специфічних залишкових змін з наступним формуванням РТБ є зловживання алкоголю. Відсоток ризику виникнення рецидиву при зловживанні алкоголю дуже різниця у літературних джерелах. Але автори одностайні у думці, що зловживання алкоголю сприяє виникненню РТБ [15,442]. Інші фактори, які можуть сприяти розвитку РТБ є груба патологія бронхів [34]. За даними інших авторів [9,146,179, 242,315] до 60% випадків РТБ мають поєднання супутньої патології, тобто дві та більші.

Крім того, одним з факторів, який зазначений у літературних джерелах, ендогенних змін, які сприяють розвитку РТБ, пов’язані з перебудовою внутрішнього середовища організму та носять іноді фізіологічний характер, який викликає гормональне коливання. Це - вагітність, період лактації, широке і тривале застосуванням глюкокортикостероїдних гормонів при різних захворюваннях, нервово-психічний стрес. На думку авторів [82] вагітність і пологи є причиною рецидивів у 50% жінок у віці від 20-40 років. Той же автор [82] відмічає, що

безпосередньою причиною виникнення рецидивів є наявність інтеркурентних захворювань (респіраторно-синцитіальні інфекції, аденовірусів, вірус грипу).

Але основними причинами, які сприяють розвитку РТБ, як було зазначено вище, є соціальні фактори: низький дохід, перебування у містах позбавлення волі, бродяжництво та професійні шкідливості [18,361,464,480]. Політичні і економічні кризи в країні, супроводжується зниженням рівня добробуту громадян, викликають психічні стресові ситуації, що веде до зміни у харчуванні, у свою чергу це може впливати на виникнення РТБ [15,18].

У результаті проведеної комплексної, повної хіміотерапії первинного захворювання на ТБ майже завжди спостерігається залишкові зміни в ураженому органі. Формування у більшості пацієнтів залишкових посттуберкульозних змін завжди може викликати ризик розвитку рецидиву специфічного процесу [78,103,354,370]. Навіть оперативне втручання, методом видалення всіх виявлених залишкових змін не дає повної гарантії, що у хворого на ТБ не з'явиться РТБ. Це пов'язано з нерозпізнаністю всіх залишкових змін, як до оперативного втручання так ї під час нього. Але оперативне втручання зменшує відсоток виникнення РТБ [30].

Крім того, теж сама ситуація відбувається після успішної антимікобактеріальної терапії [34,57,104], яка звісно теж залишає залишкові зміни, які у майбутньому можуть реактуватися та викликати РТБ.

Вогнища Гона, наявність фіброзу, інкапсульовані ТБ зміни, сановані каверни та інші залишкові зміни після перенесеного первинного ТБ є причиною розвитку повторного специфічного процесу [76,82]. За даними деяких авторів відомо, що РТБ розвивається в основному при наявності великих залишкових змін [4,359]. Однак ряд авторів вважають, що у більшості випадків рецидиви ТБ розвиваються на тлі малих залишкових змін [242,381]. Інші автори вважають, що у рівній мірі джерелом реактивації є і великі, і малі залишкові зміни [18,74].

На сьогоднішній день є безліч імунологічних тестів, які визначають активність ТБ процесу, але ці методи не можуть визначити латентні форми МБТ у залишкових посттуберкульозних змінах хворих [268,269,277,435,452].

Давність залишкових змін та перебіг самого первинного захворювання до утворення залишкових змін є важливим аспектом виникнення РТБ. Чим коротше період від першого, останнього загострення хвороби та чим більше величина залишкових змін специфічного процесу, тим більша небезпека виникнення РТБ та прогресування процесу під впливом несприятливих факторів [46,139,231].

За даними літератури [61] виникнення РТБ прямо залежить від клінічної форми, поширеності в організмі специфічного процесу, наявності каверни, бактеріовиділення та величини залишкових змін первинного захворювання. Звісно, що сам по собі тяжкий та розповсюджений специфічний процес при первинному захворюванні на ТБ залишає не тільки великі залишкові зміни, але веде до пригнічення імунної системи перехворілого організму людини, що може пізніше грати велику роль у реактивації специфічного процесу.

Деякі автори [70,78,79,419] відмічають, що розвиток РТБ прямо залежить від фази процесу. Так, наприклад, у фазі розпаду під час первинного процесу виникнення РТБ у 2 – 4 рази частіше ніж без деструкції. Але інші автори зауважують, що наявність кавернозного ТБ при первинному захворюванні не впливає на частоту реактивації процесу [315,359]. Крім того, літературні джерела [61,242,283] свідчать про велике значення розвитку РТБ від наявності бактеріовиділення у хворих при первинному захворюванні. Залежність від наявності бактеріовиділення при первинному процесі, що підвищує ризик розвитку РТБ після одужання пацієнтів від первинного захворювання.

Ще одним фактором сприяння виникнення РТБ є первинна резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів [83,255,283]. Хіміорезистентний ТБ при первинному захворюванні обмежує можливості протитуберкульозної терапії та підвищує ризик виникнення РТБ, як після успішної хіміотерапії, так і після оперативного втручання[4,34,363,483].

Не останню роль у реактивації специфічного процесу у залишкових змінах грають персистуючи форми мікобактерій [26,76]. Так, автори [41,285] відмічають, що підвищення ризику розвитку РТБ більш ймовірна при наявності великих залишкових змін, де є персистуючи форми мікобактерій (L-форми). Деякі L-форми

здатні реверсувати у вірулентні штами мікобактерій, що може сприяти виникненню РТБ або підтримувати специфічний імунітет. Але наявність L-форм не завжди є кредом розвитку РТБ.

Величина та перебіг залишкових специфічних змін залежить від якості проведеної хіміотерапії при первинному процесі. Так, є літературні джерела [4,6,325,391,422], які зазначають, що виникнення РТБ залежить від раціональності застосування протитуберкульозної терапії у хворого на первинне захворювання. У пацієнтів, які отримували неадекватне лікування, рецидиви ТБ зустрічаються у 4 рази частіше, ніж у хворих, які отримували повний курс хіміотерапії [243]. Деякі автори [383] відмічають, що короткострокові режими хіміотерапії, при відсутності резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів, є високоефективними. Але деякі автори [415,423,457] демонструють, що самі по собі короткі схеми лікування є не ефективними та приводять до виникнення РТБ. А при наявності резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів, хоч би до одного найбільш активного хіміопрепарату, веде до невдачі лікування та розвитку РТБ [383].

Також у літературі [34] є данні про взаємозв’язок виникнення РТБ та наявності побічних дій до протитуберкульозних препаратів при первинному захворюванні.

Зазвичай при РТБ запалення виникає у тій ділянці тканини де було первинне захворювання [65,325,413]. Але у літературі [61,82,282] чималу увагу приділяють тому, що повторне захворювання може викликати запальний специфічний процес у раніше не ушкодженій ділянці тканини. Це може бути обумовлено недостатністю проведення хіміотерапії при первинному специфічному захворюванню [413,460]. А це у свою чергу уповільнює інволюцію ТБ процесу і може призвести до переважання менш досконалих процесів загоєння та до утворення потенційно активних залишкових змін [61,210,282].

Що стосується післяопераційних хворих, то тут повторне специфічне захворювання розвивається в оперованій легені. Але до 18%, за літературними даними [61,179], може виявлятися у протилежній легені. Основною причиною виникнення РТБ можна вважати післяопераційні зміни. Це пов’язано з тим, що після

проведення операції відмічається порушення фізіологічної структури тканин органу, наявність рубцевих змін, що веде до порушень місцевого імунітету [61,179]. Частково це виправдовується післяопераційним загостренням ТБ у більш ранні строки [283,400,416].

Зниження відсотку виникнення РТБ забезпечує протирецидивна хіміопрофілактика [24,61]. Так, автори досліджень [283] пропонують проводити хіміопрофілактику прооперованим пацієнтів з резистентним ТБ шість та більше років.

Незважаючи на більшу актуальність ендогенної етіології РТБ важливою та мало вивченою проблемою залишається екзогенна теорія виникнення повторного специфічного захворювання. Адже при наявності потенційного хворого на РТБ, який знаходиться у постійному контакті з пацієнтами на відкриту форму специфічного захворювання ризик захворіти збільшується до десяти разів ніж без контакту [64,360].

Причина виникнення екзогенної теорії, яка викликала РТБ, може свідчити про резистентність МБТ до тих чи інших протитуберкульозних препаратів, які застосовувались при первинному захворюванні [82,226]. При цьому можливе повторне захворювання на ТБ у інтакній легені [79,354]. Це обумовлено великою кількістю хворих на відкриту форму ТБ у суспільстві, які підтримують епідемію ТБ [37,72,438].

Багато літературних джерел [196,303,374,464] свідчать про високий рівень виникнення повторного захворювання на ТБ, що передує відсутністю покращення застосованої хіміотерапії, виявлення та спостереження даної когорти хворих.

Представлена проблема повторного захворювання на ТБ є актуальною та вимагає подальшого дослідження. Завдяки вищеперерахованим дослідженням думка авторів різниця. Але більшість авторів схильна до того, що присутні залишкові зміни сприяють розвитку РТБ. Саме специфічні залишкові зміни представляють собою джерело постійної інфекції у перехворілої на ТБ людини. Що по собі цікаво, так те, що ризик виникнення РТБ у кожного хворого різний. Незважаючи на наявність тих же самих залишкових змін, як за розміром так і за кількістю деякі

хворі можуть повторно захворіти на ТБ, а деякі ніколи. Це може бути пов'язано з різними факторами генетичної схильності конкретного організму людини до розвитку РТБ. Більш при цьому перспективна ланка поліморфізму генів біологічно активних речовин імунної системи.

1.2. Особливості відповіді імунної системи при туберкульозі

Основним чинником, який відповідає за захист організму людини від різних інфекцій є імунна система [170]. Особливу увагу сучасних досліджень приділяється хронічним інфекційним захворюванням [296,395,465].

У бактеріальному світі можливо виділити основні дії адаптивної реакції мікроорганізму до організму хазяїну:

∗використання захисної функції імунної системи, як адаптаційний механізм виживання;

∗ураження основних дій імунного захисту макроорганізму;

∗прихованість збудника від дій імунітету.

Одним з мікроорганізмів, який володіє приведеними вищими властивостями є мікобактерії. Мікобактерії ТБ постійно присутня у клітині, руйнує або модифікує різні внутрішньоклітинні шляхи транспорту та біосинтезу молекул. Мікобактерії зазвичай визивають зміни процесу внутрішньоклітинного окислення та приводять до пригнічення продукції молекули головного комплексу гістосумісництва II класу [33]. Крім того, мікобактерії ТБ інгібують IL (інтерлейкін)-2, IL-8, ІНФ-γ (інтерферон-γ) необхідної для диференціровки Th (Т-хелпери) 1, та може стимулювати продукцію IL-4 та IL-10, що у свою чергу можуть активувати Th2. Таким чином, МБТ захищає себе від більш ефективної ланки імунної відповіді впливаючи на основні механізми захисту при ТБ [8,54,121,224,414,430].

Попадаючи до організму людини, мікобактерії ТБ спочатку уражають основні елементи захисту організму – альвеолярні макрофаги (АМ). Потрапляючи у цитоплазму АМ, мікобактерії ТБ змінюють кислотний стан фаголізосоми та

блокують їх утворення. Таким чином, мікобактерії ТБ приводять до незавершеного фагоцитозу. Після знешкодження та наступного знищення АМ мікобактерії ТБ починають розповсюджуватися на здорові ділянки тканин, що постійно призводить до активації попередників макрофагів (МФ) – моноцитів [170].

Дендритні клітини (ДК) та МФ зазвичай знаходяться у місцях проникнення МБТ в організмі, щоб проводити фагоцитоз збудника. Першочергове інфікування МФ мікобактеріями призводить до активації їх функцій мікробіцидного характеру, таких як внутрішньоклітинний респіраторний вибух, продукція прозапальних цитокінів та поява нових фаголізосом, спрямованих на безпосереднє знищення МБТ та перешкоджання розмноження збудника [388,446,466]. Прозапальні цитокіни, крім попередження розмноження МБТ, можуть забезпечувати активацію і рекрутування додаткового числа лімфоцитарних клітин [113,184,261].

При специфічному запаленні у організмі людини виникає експресія генів, які відповідають за продукцію різних активно біологічних речовин у т.ч. і цитокінів, що веде за собою виникнення міграції, в основному, лімфоцитів і МФ у вогнище. Цей процес веде до формування ТБ гранульоми, при якій МФ знаходяться ближче до центру з казеозного некрозу, а за ними ідуть клітини, які виконують керуючу функцію – лімфоцити. Такий процес утворення гранульоми пов’язаний з відокремленням запального процесу від здорових ділянок тканини, що веде за собою попередження розповсюдження специфічного процесу [256,380].

Відповідь імунної системи на інфекційний антиген активує МФ та ДК, потім різні субпопуляції Т-хелперів, регуляторні та ефекторні клітини (NK-клітини, нейтрофіли (НФ), Т і В-лімфоцити, МФ) [186,187]. При попаданні МБТ у організм виникають різноманітні механізми імуноцитів, але головними з цих клітин є Т-лімфоцити та МФ [48,138,407,451].

У людей з адекватним рівнем протиінфекційного захисту розвиток ТБ не відбувається, оскільки в результаті ефективної імунної відповіді спостерігається або повне знищення мікобактерій, або блокування їхньої експансії. Оскільки МБТ є внутрішньоклітинним антигеном, то, починаючи із самих ранніх етапів, ефективність протитуберкульозного захисту залежить насамперед від

функціональної активності фагоцитарних клітин (поліморфноядерних НФ, моноцити, альвеолярні МФ). Різні субпопуляції Т-клітин також беруть участь у знищенні та елімінації МБТ [270,353]. При такій складній кооперативній взаємодії різних елементів імунної системи стає зрозумілим, що результат ТБ інфекції багато в чому визначається тим, наскільки чітко організована міжклітинна взаємодія у процесі розвитку імунної відповіді.

При ТБ превалює реакція гіперчутливісті сповільненого типу – це 4 тип імунопалогічної реакції. Активаторами даної реакції є МФ та Th1-лімфоцити [313,377,386,405]. При активації імунної системи під впливом Th-лімфоцитів частіше дана реакція починає відбуватися у лімфатичних вузлах під впливом навантажених антигенами МБТ дендритних клітин та МФ [271,468]. ДК та МФ виконують в основному фагоцитарну функцію але також дуже важливим фактом є те, що ці клітини є антигенпрезентуючими клітинами (АК). Таким чином, вони з'єднують антигенпрезентуючу надбану та вроджену імунну систему. У наслідок фагоцитозу АК виводять антигени МБТ та їх пептиди на поверхні клітинної стінки під впливом комплексної молекули HLA (Human Leucocyte Antigens). На поверхні клітинної стінки Th-лімфоцитів знаходяться маркери кластера диференціровки (CD (cluster of differentiation)) 4 типу, на яких є комплекс молекули HLA з пептидами антигену. У результаті чого Th-лімфоцити (Th0) диференціюється на різні субпопуляції, які у наступному процесі відіграють вирішальну роль у формуванні протитуберкульозного імунітету [25,48].

Одним з основних факторів, що активують МФ, є інтерферон (IFN)-γ, який виробляється Th1. Під дією IFN-γ, активовані МФ посилюють фаголізис МБТ, тим самим стимулюючи продукцію прозапальних цитокінів, простагландинів, оксиду азоту та активних форм кисню, що викликає розвиток запального процесу і загибель мікобактерій. При активації Th1 виникає необхідний ефективний контроль за попередженням переходу МБТ на здорові ділянки тканини з наступним переходом у продуктивну фазу запалення [209,313]. Таким чином, в основному, під впливом активації Th1 відбувається формування гранульоми у вигляді відмежування ТБ запалення від здорової ділянки тканини [29,31,52,80,443].

При відкритті вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) було доказано вирішальну роль у формуванні протитуберкульозного імунітету належить саме Th. Саме ці клітини уражаються при ВІЛ, що веде до їх гибелі. Таким чином, ТБ процес може часто виявлятися у хворих на ВІЛ у яких в наслідок розмноження даного вірусу виникає зниження кількості Th і людина більш схильна до зараження ТБ у зв'язку зі зниження активації цих клітин [233,403,453].

Виявлення ролі-цитотоксичних CD8 в захисті від МБТ представляє сферу особливої уваги. Лімфоцити, які мають цитотоксичні властивості, мають декілька механізмів протитуберкульозного захисту. По-перше, виникає продукування прозапальних цитокінів - IL-2, IL-8 і IFN-γ, які підсилюють протитуберкульозну дію МФ і мають цитолітичні властивості [51,157,161]. Ці клітини можуть надавати захисний ефект прямої дії, спрямований проти МФ, в якому є МБТ. Це виникає завдяки активації апоптозу, через взаємодію поверхневих молекул Fas на МФ і FasL, які проводять експресію активованих CD8 [122,191].

Другий механізм, завдяки якому МФ, які містять МБТ, уражаються CD8, пов'язують зі здатністю клітин даного типу виділяти перфорин, що виробляється в гранулах цих клітин. За допомогою перфорину клітинна стінка МФ стає більш проникною і через неї всередину проникають пептиди - гранзіми, які прискорюють апоптоз МФ [169,191].

У деяких дослідженнях було показано, що CD8 бере участь в елімінації МБТ з тканини селезінки мишей. Крім того, у деяких видах мишей, які мають генетичний дефект продукції β2-мікроглобуліну, виявляється підвищення функціональної активності головного комплексу гістосумісності I типу. Що у свою чергу знижує цитотоксичну активність CD8, у вигляді зниження контролю над запальним процесом інфекційного походження, а саме на МБТ. Дефіцит β2-мікроглобуліну позначається і на активності CD-лімфоцитів, що обумовлює зміни інших шляхів участі головного комплексу гістосумісності у формуванні запального процесу інфекційного походження [107,191].

Іншими клітинами, які беруть участь у імунопатогенезі при ТБ, є NK (natural killer)-клітини, або природні кілери. Морфологічно вони мають ознаки великих

гранулярних лімфоцитів, які виконують, також, цитотоксичну функцію при протипухлинному та противірусному імунітеті [367,444]. Природні кілери розвиваються з кістковомозкових попередників окремо від інших лімфоцитів і внаслідок цього несуть характерні поверхневі маркери. Маркерами природних кілерів в, крові людини є CD16 [276,299]. Основними функціями NK-клітин є цитолітична активність та цитокінова регуляція вроджених і адаптивних імунних відповідей. Зокрема, природні кілери продукують IFN-γ і надають регуляторний вплив на різні популяції лімфоцитів [304,331]. Основним активуючим цитокіном для природних кілерів є IL-12, який продукується і секретується макрофагами. Цей цитокін підвищує цитолітичну активність природних кілерів і індукує їх проліферацію, підсилює продукцію IFN-γ. Таким чином, продукція IL-12 є основним в активації природних кілерів [358,482]. Відомо, що NK-клітини здатні опосередковано знищувати збудників, які находяться у клітинах макроорганізму, у тому числі МБТ, та знижувати розмноження патогенних клітин. Таким чином, NK-клітини характеризуються як клітини неспецифічного захисту організму [314,481].

Великий інтерес викликає вивчення ролі оксиду азоту (NO) у патогенезі ТБ. Це пов’язано з тим, що NO впливає на ТБ запалення [175,228] і, за даними деяких авторів [111,131], застосовується в лікуванні хворих на ТБ, як речовина, яка має протитуберкульозні властивості.

NO був відкритий у 1980 р. і ідентифікований як ендотеліальний релаксуючий фактор. NO – нейтральна молекула газу. Малі розміри й відсутність заряду забезпечують високу проникність через плазматичні мембрани клітин і субклітинні структури [252]. NO – відновлена форма моноокису азоту – є вільним радикалом, що має неспарений електрон на зовнішній орбіті. Синтезується з L-аргініну при вбудовуванні в молекулу останнього двох атомів кисню з утворенням двох нових з'єднань – NO і цитрулліну [389]. За генетичними характеристиками виділено три види синтази оксиду азоту (NOS): I – нейрональна NOS, II – індуцибельна NOS (iNOS), III – ендотеліальна NOS [474].

Активація МФ і НФ завжди супроводжується посиленням синтезу NO цими клітинами. Цитотоксична дія NO виявляється у відношенні як позаклітинних, так і

внутрішньоклітинних об'єктів. Передбачається, що NO дозволяє фагоцитам переборювати антиоксидантний захист (АОЗ) мікроорганізмів [143].

На думку авторів, гіперпродукція NO може робити токсичні, ушкоджуючи дії на власні клітини хазяїна, або навіть апоптоз [195]. Крім цього, цитостатична/цитотоксична дія NO може обумовлюватись його взаємодією із системою АОЗ [45].

Взаємодія систем вільнорадикального окислювання і генерації NO взагалі носить дуже складний характер як у механізмах цієї взаємодії, так і у фізіологічних/патофізіологічних наслідках. Пусковим фактором у розвитку гострого запалення та ушкодження тканин є саме супероксиданіон. У позаклітинному просторі він реагує з NO утворенням пероксинітриту (сильного прооксиданту), який погіршує ситуацію. При цьому зменшується кількість біодоступного NO, у результаті чого відбувається вазоконстрикція, наростає адгезія НФ і тромбоцитів, які в свою чергу починають вивільняти у зону ушкодження вазоконстриктори і цитокіни [427].

Ліпіди та їхні природні комплекси є основа побудови біологічних мембран, у складі яких вони здійснюють життєве важливі функції [14]. При окисленні ліпідів спостерігається перегрупування подвійних зв'язків у дієнову кон'юговану систему. Вільнорадикальне окислення ненасичених жирних кислот відіграє важливу роль як у нормі, так і при патології. Перекісне окислювання ліпідів (ПОЛ) є нормальним метаболічним процесом, який постійно перебігає в усіх органах і системах організму. Його активізація веде до появи продуктів ліпопероксидації, які здатні стати надто загрозливими для організму при значному їх накопиченні. Ліпоперекиси, утворені в якійсь із ділянок організму, переносяться кров'ю до інших органів і тканин та здатні викликати їх пошкодження [159]. На противагу ПОЛ, в організмі існує система АОЗ. Основне значення АОЗ полягає у гальмуванні підвищеного утворення активних форм кисню [55,56]. Антиоксиданти направлені на нейтралізацію вільних радикалів у клітині [154,190]. Нормальне існування організму можливе лише завдяки рівновазі між цими двома ланками оксидантно-

антиоксидантної системи. Дисбаланс між ними може призвести до лавиноподібних реакцій пероксидації та загибелі клітин [135].

Реакції ПОЛ досить чітко віддзеркалюють функціональний стан клітинних та субклітинних мембран, які мають суттєве значення для життєзабезпечення цілісності організму. Так, наприклад, одним з основних механізмів регуляції стабільності та проникності клітинних мембран є ПОЛ. Доведено, що ПОЛ – це окислення ліпідів активними радикалами кисню [190]. Розвиткові того чи іншого патологічного процесу передує саме ушкодження клітинних мембран, що виявляється перш за все у порушенні функціонального стану ліпідного шару. Відомі численні захворювання, для яких характерно порушення рівноваги ПОЛ-АОЗ. Помічено, що при багатьох захворюваннях спостерігається активізація ПОЛ і недостатність АОЗ організму, тобто має місце дисбаланс між оксидантним та антиоксидантним процесами [14,75,159]. Посилення процесів ПОЛ спостерігають і при ТБ [125,135,141,199]. Так, при потраплянні в організм людини МБТ, відбувається підвищення утворення цитокінів, активації ПОЛ та інших метаболічних змін. На етапі знищення МБТ ці процеси відіграють позитивну роль. Але гіперпродукція цих сполук призводить до ушкодження здорових тканин і виникнення запалення імунологічного характеру [125,154,190].

У МФ і НФ гіпергенерація NO з наступним утворенням пероксинітрита, крім реалізації бактерицидного ефекту, може обумовити апоптоз і некроз самих клітин. При цьому, посилюючи апоптозну дію, NO опосередковано [12].

NO відноситься до короткоживучих з'єднань, а кінцевими стабільними продуктами його метаболізму є нітрити й нітрати. Однак NO може стабілізуватися у середовищі за допомогою утворення динітрозильних комплексів заліза з тіоловими лигандами або утворити S-нітрозотіоли, здатні надалі поступово вивільняти NO [84].

NO впливає на активність внутрішньоклітинних ферментів. У підвищених концентраціях NO токсично впливає на клітини [35]. При тривалій експозиції високих концентрацій NO може обумовити токсичні ушкодження легеневого епітелію і підвищити його чутливість до інших іритантів [207]. У серцево-судинній

системі основна роль NO пов’язана з вазоділатацією і гальмуванням процесів агрегації і адгезії тромбоцитів [368]. Таким чином, NO виступає в якості сполуки, яка покращує мікроциркуляцію за рахунок розслаблення гладких м’язів та покращення реологічних властивостей крові [195]. Разом з тим, він є локальним ауторегулятором кровотоку: відновлюючи кровообіг після тромбозів, інгібує агрегацію тромбоцитів і адгезію НФ до стінок судин [45].

Таким чином, NO відіграє важливу роль у регуляції функцій легень і патофізіології захворювань системи дихання [307].

Роботи, присвячені дослідженню рівня метаболітів NO у крові хворих ТБ легень, одиниці [131]. Є дані, що рівень метаболітів NO у крові хворих ТБ знижується паралельно важкості процесу. При переході вогнищевої форми процесу в інфільтративну зміст NO в обох середовищах збільшувався, але у термінальній стадії хвороби спостерігалося пригнічення NO. Протитуберкульозні препарати також можуть знижувати вміст NO у тканинах людини.

Традиційно роль комунікаційних молекул надається тим або іншим цитокінам. Однак останнім часом з'явилися окремі повідомлення про те, що індивідуальна резистентність до МБТ у цілому та ефективність міжклітинної кооперації зокрема можуть залежати і від участі інших біологічно активних медіаторів, наприклад, від рівня продукції NO [364]. У експериментальних дослідженнях з лабораторними тваринами було чітко виявлено, що стійкість до МБТ прямо залежить від рівня експресії у МФ iNOS [162,278,316]. Підвищена експресія iNOS виявляється також в альвеолярних МФ у пацієнтів із ВДТБЛ [194]. У цей час обговорюються два основних механізми антимікробної активності NO. Один з них обумовлений прямою бактерицидною і/або бактериостатичною дією NO [131,293,378]. У основі іншого механізму лежать NO-опосередковані імуномодулюючі ефекти пов'язані з впливом NO на функціональну активність клітин імунної системи [175].

За даними деяких авторів [111,131,175], NO бере участь у регуляції імунної відповіді лімфоцитів людини, стимульованих антигеном МБТ (туберкуліновим очищеним білковим дериватом). У фізіологічних концентраціях NO відіграє роль

"позитивного" регулятора, оскільки посилення його продукції при активації туберкуліном супроводжується запуском ефективної проліферативної відповіді.

Розгорнуте дослідження генерації NO при ТБ легень приводиться у роботі І. В. Потапова [129]. Автор наголошує, що при ТБ легень закономірно знижується генерація NO, завдяки дії інфекційного збудника. Виявлено також, що антимікобактеріальна активність людських МФ in vitro взаємозалежна з експресією ними iNOS в умовах одночасного впливу на контактуючі із МБТ макрофаги та лімфоцити периферичної крові й INF-γ [337].

Спроба комплексно оцінити роль NO при ТБ робиться у роботі Л. В. Сахно та співавт. [175]. Автори приймають як постулат прямий бактерицидний або бактеріостатичний вплив NO стосовно МБТ і зв'язують його з дією, що ушкоджує NO на дизоксірибонуклеїнову кислоту (ДНК) мікобактерій з наступною загибеллю бактеріальних клітин. Разом з тим, вони допускають і досліджують участь NO у формуванні антигенспецифічної імунної відповіді організму при ТБ. Основою для такого припущення служать експериментальні дані, згідно з яких стійкість тварин до МБТ залежить від рівня експресії iNOS у МФ, а також установлений факт підвищення експресії iNOS у вперше діагностованих хворих ТБ легень. Крім того, є власні експериментальні дані авторів про те, що стимуляція лімфоїдних клітин бактеріальним антигеном приводить до посилення у них продукції NO і це супроводжується посиленням апоптозу і розвитком функціональної анергії лімфоцитів. У хворих ТБ є зв’язок між туберкуліновою анергією і високою продукцією NO.

Не останню роль у імунній системі грають маркери гуморальної відповіді - молекули CD21, представлені практично на всіх клітинах В-онтогенетичного ряду, від пре-В-лімфоцитів до нульових клітин [200,284]. Гуморальний імунітет при специфічному запаленні є однією з важливих відповідей у знищенні МБТ. Деякі автори вказують на те, що антитіла, що виробляються В-лімфоцитами, не грають важливої ролі у позитивному захисті при ТБ запаленні [87]. Але більшість авторів стверджують, що В-лімфоцити мають важливу функціональну імунологічну відповідь при первинному проникненні МБТ в організм. Так, вироблені антитіла

деактивують токсини збудника, які попереджують лізис МБТ активними фагоцитами [6,109,136]. За даними зарубіжних авторів В-лімфоцити здатні продукувати IL-1, IL-4 та IL-12 створюючи свій власний іммуногормональний фон [244,286,421].

Літературні дослідження [32] свідчать про те, що антитіла до антигенів МБТ маються у крові хворих на ТБ. Однак гуморальна відповідь на ТБ має індивідуальну та складну функціональність, у тому числі і залежить від біологічних властивостей збудника хвороби [32]. При поширених формах ТБ легень характерним є високий рівень антитіл, а при продуктивному процесі під час проведення протитуберкульозної терапії спостерігається більш низький рівень антитіл [137]. Але існує й інша точка зору, у котрій низький рівень антитіл характерний ексудативному типу реакції тканини з формуванням казеозу та деструкції, а при високому рівні антитіл спостерігається обмеження процесу продуктивного характеру. І все ж гуморальні механізми при ТБ процесі розглядаються як один з основних механізмів імунної відповіді при ТБ.

Таким чином, аналізуючи приведені літературні дані, можна зробити висновок, що проблема прооксидантно-антиоксилантної системи, NO та імунних клітин при патогенезі ТБ зберігає свою актуальність, як чинник впливу на патологічний імунозалежний специфічний процес. Це обумовлено значними змінами імунологічної системі при ТБ запаленні.

1.3. Роль основних цитокінів при туберкульозному запаленні

Цитокіни є біологічно активні речовини, які синтезуються переважно активованими імунологічними клітинами. При цьому, завдяки цитокінам відбувається взаємодія між цими імунологічними клітинами. У результаті даної реакції можуть бути задіяні не тільки імуноцити, а і фібробласти, тромбоцити, кератиноцити, ендотеліоцити, стромальні клітини, а також ряд інших типів клітин. При цьому гени деяких цитокінів є в усіх без виключно клітинах організму [263,265,371]. Цитокіни являють собою сигнальними молекулами, функція яких

здійснюється через специфічні рецептор взаємодії. [433,450]. Цими сигнальними молекулами можуть бути фізичні, біологічні і хімічні подразники [89]. Цитокіни мають ряд загально-функціональних та біохімічних властивостей, серед яких одними з важливих елементів є: взаємозаміна біологічної дії, проведення сигналу шляхом взаємодії зі специфічними рецепторами клітин, відсутність антигенної специфічності, плейотропність, формування цитокінової мережі. У зв'язку з цим цитокіни виділяють у самостійну систему регуляції функції імунітету організму [153].

Інтерес до системи цитокінів пов'язаний із ключовою роллю цих молекул у розвитку імунопатології людини. Цитокіни виконують функції месенджерів міжклітинних взаємодій, медіаторів, що регулюють тривалість і інтенсивність імунозапальної відповіді при багатьох захворюваннях, включаючи процеси аутоімунної, онкологічної і інфекційної природи [49,455,456].

Цитокіни стають невід'ємною частиною імунологічних досліджень у клінічній практиці. Профілі цитокінів дозволяють одержати інформацію про виразність запального процесу і його прогноз, про функціональну активність різних типів імуноцитів, про співвідношення процесів активації Th 1-го, 2-го та 17-го типу [327,332,447], про ефективність застосування нових імуномодулюючих препаратів на основі рекомбінантних цитокінів [291,463], а також про моніторинг проведеної терапії при різних патологічних процесах.

Th є основними клітинами, які продукують цитокіни, як за об’ємом продукції так і по різновиду. В залежності від продукції тих чи інших цитокінів виділяють різні субпопуляції Th. Так субпопуляція Th1 типу в основному виділяють такі цитокіни, як: IL-2, IFN-γ, фактор некрозу пухлин (ФНПα і β) та ін. Вони в основному приймають участь у активації цитотоксичних Т-клітин, МФ та реакції гіперчутливості уповільненого типу. Субпопуляції Th2 продукують IL-4, 5, 6, 9, 10, 13 сприяють активації В-клітин та продукції антитіл. Відповідно Th17 типу беруть участь у продукції IL-17,22 [201,273,317,347,387].

Субпопуляції Th0 є попередниками Th1, Th2 та Th17-типу і звісно з цим продукують ті самі цитокіни, що і ці клітини. Різні субпопуляції Th під впливом

цитокінів можуть впливати друг на друга. На сьогоднішній день вважається, що спеціальних клітин, які пригнічують імунну відповіді, не існує, через продукцію цитокінів із протилежним характером дії Th1 пригнічують функції Th2 і стримують розвиток гуморальної імунної відповіді, а Th2 пригнічують прояв функцій Th1 і підтримку реакцій хронічного запалення. Іншими словами, Th1 є супресорами для Th2 і навпаки. Таким чином, ця рівновага функцій Th1 і Th2 забезпечує велику пластичність і гнучкість відповіді імунітету. Одним з таких прикладів є IFN-γ, який інгібує проліферацію Th2, а IL-10 пригнічує синтез цитокінів Th1. Але при одночасному включенні функцій Th2 і Th1 гальмується розвиток адекватної імунної відповіді, що приводить до зовнішніх ознак імунодефіциту [253]. Th1 та Th2 не завжди відповідають гуморальній та клітинно-опосередкованій імунній відповіді [227,393].

На сьогоднішній день є багато фактів, які свідчать про те, що імунопатологічні відхилення пов’язані з порушеннями продукції різних цитокінів. Контроль за МБТ здійснюється завдяки імунологічним клітинам та цитокінам, які продукуються цими клітинами. Деякі автори відмічають, що тривалий контроль над МБТ пов’язано не тільки з підвищенням реакції першого типу, але також і з інгібіцією реакцій другого типу [448]. Серед цитокінів, що відіграють важливу роль у координації імунологічних реакцій проти МБТ, значне місто відводиться IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 та IFN-γ [128,184,260].

При ТБ основними клітини, які беруть учать у елімінації МБТ, є МФ та лімфоцити [404,432]. Клітинні МФ, попередниками яких є моноцити периферичної крові, це перший бар’єр на шляху МБТ, які проникають до організму. Таким чином, вони є першими та основними клітинами, які продукують цитокіни [338]. Майже всі з відомих на сьогоднішній день цитокінів прямо чи опосередковано синтезуються МФ, а цитокіни макрофагального походження (IL-1α та β, ФНПα, IFN-γ, IL-6, IL-8, IL-12 та ін.) регулюють, у свою чергу, функціональну активність імунологічних клітин та клітин іншого походження. При фагоцитозі та наступній передачі імунної інформації лімфоцитам МФ продукують прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6, IL-12, ФНПα, IFN-γ та ін.), від виду продукції, рецепції, взаємодії між собою та рівня

секреції та з клітинами-мішенями залежить подальший розвиток патологічного процесу [155]. Прозапальні цитокіни активують інші клітини, які у подальшому мігрують до вогнища патологічного процесу в залежності від стадії запалення (NK-клітини, моноцити, НФ) [212,333].

У зв'язку з тим, що при ТБ основну роль грають МФ, спостерігається активація моноцитів периферичної крові як попередників приведених вище фагоцитів. Але з іншого боку спостерігається виражене порушення моноцитів, що розглядається як дефект антигенспецифічної Т-клітинної активації [290]. Таким чином, при ТБ спостерігається збільшення кількості циркулюючих CD14 та CD16, які продукують IL-10, що супроводжується зниженням кількості моноцитів, синтезуючих ФНПα [241].

Субпопуляції Т-клітин можуть забезпечувати різні варіанти продукції цитокінів та визначати дії Th1, Th2 або Th17 типу різної відповіді клітин на проникнення МБТ [209,239,449]. CD4 та CD8 можуть бути цитотоксичними для інфікованих клітин [251]. Однією з основних дій для активації конкретної ланки імунітету є проліферація лімфоцитів, у зв'язку з проникненням антигену. Th перші розпізнають патогенний протеїн, після чого виникає диференцірювання у Th1 1, 2 та 17 типів [239,449]. Активація Th1 веде до формування клітинного імунітету, активація Th2 опосередковує гуморальний імунітет та Th17 веде до захисту організму від позаклітинних бактерій за рахунок, в основному, активації нейтрофілів. Th1 типу є клітини асоційовані із захистом та контролем за розповсюдженням МБТ, в той же час Th2 можуть переважати у пацієнтів, які недостатньо активують відповідь на проникнення МБТ та визивають активну форму ТБ [38,27,239]. За даними літературних джерел у хворих на ТБ легень нерідко визначають низький рівні цитокінів, що синтезуються Th1, та превалюють цитокіни Th2 [239,336].

Останнім часом проведено деякі дослідження по вивченню ендогенних дефектів макроорганізму, з якими зв'язують більший ризик розвитку ТБ процесу у людини. Є літературні дані, що генетичні та індуковані порушення виробітки цитокінів та їх активуючих рецепторів визивають блокаду реактивації МФ і Т-

клітин і тим самим формування імунітету проти ТБ [145,185,257]. Генетична, сімейна залежність продукції IFN-γ під впливом ТБ впливає на загальну імунну відповідь [221].

На сьогоднішній день все більше робіт ведеться по вивченню цитокінового статусу в залежності від характеру, особливостей перебігу та форми ТБ. Так за літературними джерелами відмічено, що запуск Th1-лімфоцитів та розпад легеневої тканини характерний при початковій стадії розвитку ТБ процесу. При продуктивній реакції спостерігається зниження вмісту IFN-γ [254]. Крім того, деякі автори відмічають, що при розповсюдженому процесі та наявності каверн у тканинах відбувається проліферація Т-лімфоцитів, пригнічення продукції IL-2, IFN-γ, IL-6, що у свою чергу викликає зниження активності Th1 та збільшення субпопуляції лімфоцитів (Th2) за рахунок підвищення IL-4 та ФНПα. [36]. Таким чином, автори відмічають взаємозв'язок характеру змін продукції IL-6 зі перітонеальними МФ, спленоцитами з синтезуванням IL-2 в залежності від тяжкості перебігу і темпом прогресування процесу.

При ексудативній фазі ТБ виникає підвищення рівня IFN-γ, що веде за собою до локального зростання прозапальних цитокінів (IL-1β та ФНПα), а продуктивна фаза веде до збільшення протизапального цитокіну (TGF-β1 (transforming growth factor-β1)), що супроводжується зниженням концентрації IL-1β. Досить суттєве локальне збільшення продукції TGF-β1 при продуктивній фазі визиває гальмування імунітету макроорганізму на зміни викликані МБТ [192].

За даними одних авторів мається досить суттєва різниця статусу цитокінів при різних типах запальної реакції, різними клінічними формами ТБ легень та залежить від наявності бактеріовиділення [134], за даними інших авторів даної вірогідності не спостерігається [183]. Так, наприклад, підвищення рівнів IL-2 і IL-4 при специфічному запаленні свідчить про участь як клітинної, так і гуморальної ланок імунної відповіді. Диференціація імунної відповіді відбувається при розвитку специфічного процесу, що призводить до значної зміни приведених показників. За даними [205,267,334,471] авторів у крові хворих на специфічний процес зміст IL-2, IL-4, IL-6, TNF-α та IFN-γ був достовірно вищий ніж у здорових людей.

Також у деяких дослідженнях у хворих на ТБ відмічалось залежність цитокінвого статусу від гостроти процесу. У хворих на гострий ТБ процес була більша секреція концентрації цитокінів, ніж пацієнти на хронічний перебіг [202,328].

Th2 синтезують цитокіни, які можуть бути пов'язані зі ступенем активності специфічного процесу. Лімфоцити здорових осіб реагують на антигени при ТБ, що веде до збільшення активації генів IL-4 [339]. У інфікованих осіб визначено збільшення антагоніста IL-4 – IL-4 дельта 2, у зрівнянні з хворими на ТБ та здорових неінфікованими людей.

За даними літературних джерел [274,440] при початкових фазах ТБ процесу спостерігається достовірне підвищення секреції IFN-γ та IL-4 Т-лімфоцитами, а після проведеної терапії – IL-2 продукуючими клітинами. За іншими даними [436] спостерігається підвищення IL-2 у крові пацієнтів на активний специфічний процес, який залишається підвищеним до четвертого місяця терапії. При припиненні бактеріовиділення спостерігається підвищення вмісту IFN-γ у крові [281]. Інші автори [275] показали, що при початкових фазах специфічного процесу виникає підвищення секреції ФНПα та зниження секреції IFN-γ. При проведеному лікуванні показник IFN-γ нормалізувався. Підвищена секреція ФНПα, за даними авторів, визиває імунопатологічні зміни, а нейтралізація ФНПα сприяє реактивації латентного ТБ хронічного процесу. Зниження секреції та реагування рецепторів IFN-γ може слугувати, як показник визначення активності специфічного процесу у людей на ТБ [461].

Також велике значення у літературних джерелах приділяють особливостям цитокінового статусу у хворих на вперше діагностований ТБ. Так, за даними літератури відомо, що при дослідженні IL-4 у крові спостерігалося достовірне підвищення його при зрівнянні з відносно здоровими [170]. При первинному ТБ легень, за даними авторів [152], спостерігалося підвищення IFN-γ і IL-10 у сироватці крові, а при вторинних формах ТБ навпаки спостерігалося зниження приведених цитокінів у крові. При ускладненому перебігу та розповсюдженому процесі вторинного ТБ легень значно знижувався синтез IL-10 на тлі відсутності динамічних

зміни IFN-γ. Розповсюджені форми специфічного процесу характервалиться збільшенням рівня IFN-γ та зменшенням IL-10 ніж при обмежених формах ТБ. Обмежені форми викликали зниження продукції IFN-γ значніше, ніж IL-10. При спостереженні співвідношення IFN-γ / IL-10 при усіх формах спостерігалося, що має місце перевага Th1, особливо при ускладненому характері та розповсюдженому ТБ процесі [412,445].

Під час дослідження при повільно-прогресуючому ТБ спостерігається збільшення рівнів IL-12, IFN-γ, IL-15 та зниженням при латентному перебігу специфічного процесу, що є медіатором активності специфічного процесу [213].

Останнім часом деякі дослідники розробляють тестові системи на основі продукції цитокінів у організмі для оцінки особливостей ТБ імунної відповіді на специфічні антигени. Відсутність реакції гіперчутливості уповільненого типу на антигени МБТ викликає анергію та веде до несприятливого клінічного прогнозу [178]. На сьогоднішній день IFN-γ використовується, як тест на виявлення ТБ [306,472].

При дослідженні лімфоцитів у бронхоальвеолярному лаважу, туберкулінопозитивних і туберкулінонегативних пацієнтів, CD4 стимулюють біологічно-активні речовини, що ведуть до підвищення IFN-γ. У туберкулінонегативних пацієнтів Т-клітини вирбляють більш високу концентрацію IFN-γ у периферичній крові, ніж у туберкулінопозитивних хворих [306,472]. Крім того, показано [345], що у пацієнтів з PPD (Purified protein derivative) - анергією більш виражені зміни моноцитарно-макрафагальної ланки, які проявляються низьким рівнем продукції і проліферації IFN-γ при стимуляції PPD. Таким чином, автори не виділяють кореляції між виразністю гуморальної ланкою імунітету зі здатністю мононуклеарів відповідати на PPD. При наявності гіпореактивності на ТБ антигени залежить від індивідуальних генетичних особливостей регуляції імунної відповіді у окремої групи пацієнтів [245].

Отже велике значення у літературі приділяють ролі цитокінів у патогенезі ТБ легень на всіх етапах формування специфічної імунної відповіді, особливостей

продукції цитокінів в залежності від форми, характеру перебігу та наслідків ТБ процесу.

1.4. Імунологічні та генетичні особливості у хворих на туберкульоз

При розшифруванні нуклеотидної послідовності ДНК вдалося виявити, що гени різних людей при майже повній ідентичності не абсолютно однакові. Таким чином, найбільшою частотою виникнення існування кількох варіантів одного гена в структурі генів є точкові мутації - заміни одиничних нуклеотидів. Більш рідко зустрічаються й інші генетичні зміни, наприклад, різне число повторень однакових коротких ділянок гена - тандемні повтори частин гена, а також делеції нуклеотидів або невеликих фрагментів гена. Ці генетичні відмінності роблять важливий внесок в індивідуальні особливості розвитку захисних реакцій і схильності до цілого ряду захворювань [208,302].

Поліморфізм гена є результатом найчастіших мутацій та може бути пов'язаний як з некодуючими, так і з кодуючими ділянками генів цитокінів. Крім того, велика частина поліморфізму одиночних генів кодуються у екзонах та елімінуються у процесі відновлення ДНК. Теж саме відбувається у результаті природного відбору, що призводить до порушень кодованого білка, оскільки це впливає на його структурно-функціональні особливості. Тому поліморфізм координуючих ділянок генів, призводить до заміни амінокислоти, що зустрічаються досить не часто і складає 5% всіх виявлених мутацій [305,329,330,439,475].

Відповідь імунної системи на проникнення різних антигенів залежить від відмінності у генах, які визначають різний характер імунологічних змін та протікання запальної реакції. При цьому основними на перший план виступають гени цитокінів, які перші виступають сигналізаторами імунної відповіді на проникнення патогенну та забезпечують імунний клітинний взаємозв’язок [217,264].

У багатьох досліджень підтверджено, що майже всі гени цитокінів людини є індуцібельні. Продукція речовин відповідальних генами цитокінів залежить від транскрипційних факторів, які впливають на послідовність промоторної ділянки

гена. Рецептори генів цитокінів та їх промотори можуть бути різними за своєю будовою, а їхні поліморфні зміни впливають на білкову продукцію генів цитокінів. При цьому алелі генів цитокінів встановлюють саме для промоторів цих речовин. Мутагенні зміни у даних промоторах змінюють рівень експресії контрольованого гена, не змінюючи кодованих генами продуктів. Це приводить до зміни структури сайтів зв'язування транскрипційних факторів всередині промоторів генів або даний поліморфізм може змінять сайти приєднання просторових факторів транскрипції у матриксі ядру, що веде до зміни структур промоторів гена [133,193].

Залишається не однозначна думка багатьох авторів про асоціацію рецепторів генів цитокінів та їх алельних варіантів з різними захворюваннями [320,341,346]. Так наприклад різні автори мають розходження досліджень у специфічності схильності мультифакторіальних захворювань та міжетнічних відмінностей людей, які залежать від розподілу алельних варіантів генів [300,355,397,399,411]. Таким чином, дослідження особливостей у різних міжетнічних групах поліморфних генів мультифакторних захворювань є дуже суттєвими для відбору різних популяцій схильних до спадкових та інфекційних хвороб.

Виникнення сприйнятливості до інфекційних хвороб є генетично обгрунтованою, а успадкування схильності та розвитку адекватної імунної відповіді до ТБ запалення можуть розрізнятися. За даними деяких [229,230,235,236] досліджень було доказано вплив спадковості на розвиток ТБ процесу у монозиготних близнюків при зрівнянні з дизиготними близнюками. Де була спроба визначити маркери, які сприяють або попереджують розвиток інфекційної хвороби, але залишається нез’ясований механізм дії даних генетичних чинків [133,150].

У результаті поліморфізму генів деякі автори визначають ступень захисної реакції від інфекційного агенту. Так на перший план виходить IL-2, як цитокін який має ключову роль у імунопатологічному запаленні при ТБ [396,462]. Поліморфізм *IL-2* гена має дві мутаційні точки у положенні +116 та 330 стандартної транскрипції. Поліморфізм одиночного гена у ділянці +166 локалізований у лідерному пептиді і не впливає на амінокислотні послідовності, а заміна T330G (заміна тиміну на гуанін) у промоторних ділянках впливає на продукцію IL-2. При дослідженні аллелі -330G

виявлений її вплив на зниження здатності активованих клітин до виробітки IL-2 [348,434]. Поліморфізм T330G гена *IL-2* як взагалі, так і у хворих на ТБ вивчалося не достатньо при його великому значенні, особливо при ТБ запаленні. За даним напрямком ведуться дослідження при онкологічних та аутоімунних захворюваннях [204,216,311,362].

За літературними даними найбільш приділяють увагу поліморфізму C589T гена *IL-4* при різних патологічних процесах [287,478]. Так деякі дослідники вивчавши структуру поліморфізму гена *IL-4* виявили фактор ризику розвитку алергічних реакцій реагинового типу даного поліморфізму, у зв'язку з тим, що IL-4 грає важливу роль в синтезі імуноглобуліну-g [321]. Крім того, у даному напрямку велись дослідження при вивченні різних захворювань у тому числі і при ТБ [216,217,222,264,373].

Ген IL-10 грає дуже важливу імуно-функціональну роль у патогенезі ТБ, як було сказано у попередньому підрозділу. Ген IL-10 знаходиться на lq31-32 першій хромосомі людини. З початку дослідження даного гена виявлено шість поліморфізмів – це позиція -1082, -819, -652, -592, -127, -41 відносно транскрипційного сайту. У зв'язку з розташуванням у промоторних регіонах гена дані поліморфізми є функціонально-активними [220,437]. При дослідженні алелі -1082A та -592A гена *IL-10* при різних захворюваннях було виявлено залежне збільшенням виробітки IL-10 [215,258,322,342,459,467].

Тяжкий сепсис з розвитком поліорганної недостатності і високою ймовірністю летального перебігу, як відмічене у літературних джерелах, спостерігає досить суттєвий взаємозв'язок підвищеної частоти алелі -592A гена *IL-10* та виробітки відповідного цитокіну, що у свою чергу характеризує перебіг сепсису та значення механізмів захисту організму [406]. Деякі автори зв'язують дослідження даного поліморфізму з розвитком алкогольної залежності [343,398]. Також є дослідження приведеного поліморфізму гена *IL-10* у хворих на сполучену патологію з ВІЛ-інфекцію та ТБ. У результаті чого авторами була виявлена асоціація даного поліморфізму гена з ТБ і появою гомозиготного варіанту гена *IL-10* у ВІЛ-позитивних осіб [318].

Таким чином, ТБ запалення у організмі людини є залежить від впливу мікобактеріальної інфекції та імунологічної відповіді хворого. Основні клітини, які задіяні при подоланні ТБ запалення є Т-лімфоцити та макрофаги, що мають здатністю синтезувати цитокіни.

Аналіз літературних даних свідчить про те, що цитокіни, які є продуктами клітин імунної системи, відіграють важливу роль в імунній відповіді. Цитокіни мають визначальне значення у початковій фазі імунної відповіді, коли вони обумовлюють розвиток базових реакцій макрофагів та антигенспецифічних клітин.

Продовжується накопичення наукового матеріалу про різноманітні порушення продукції цитокінів при ТБ легень. Доведено, що вони приймають активну участь у протитуберкульозному захисті організму, у контролі за розвитком та перебігом специфічного процесу. Цитокіновий профіль залежіть від форми, характеру та особливостей перебігу ТБ легень. Однак однозначної думки про роль різних цитокінів при ТБ запаленні немає. Інтерпретація результатів отриманих даних цитокінів як зарубіжних, так і вітчизняних літературних джерел, дуже різняться. Більш заперечливі та мало вивченні показники цитокіни у хворих на ТБ легень є IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 та IFN-γ.

Крім того, спираючись на дані літературних джерел, можливо зробити висновок: якщо роль імунної системи з цитокіновою реакцією в організмі людини є більш або менш вивченою, то участь NO, ПОЛ та АОЗ у розвитку імуно-цитокінового ТБ запалення і використання отриманої інформації у клінічній практиці залишаються актуальною проблемою теоретичної та клінічної фтизіатрії. Це обумовлено широким спектром дії NO, ПОЛ, АОЗ та великим значенням участі даних систем і речовин у розвитку клініко-патогенетичних змінах при ТБ запаленні. Адже перші зміни, які передують розвитку імунологічної відповіді при ТБ є саме NO, ПОЛ та АОЗ. Крім того, враховуючи дані приведених вище літературних джерел, оптимальними дослідженнями NO у хворих на ТБ легень є нітрити, нітрати та iNOS на фоні одночасного вивчення прооксидантно-антиоксидантної системи у даної когорти пацієнтів.

Ще одним важливим компонентом у дослідженні, котре спонукає розвитку ТБ захворювання, є вплив безлічі генів, кожен з яких вносить вклад у розвиток хвороби. Дослідження поліморфізму генів людини, які сприяють розвитку ТБ, є одними з найважливіших ланок наукових досліджень. Одним з таких є полімрфізми генів цитокінів, які визначають схильність до розвитку інфекційного захворювання, через вплив на імунну систему.

Саме вивчення секреції про- та протизапальних цитокінів, імунологічних клітин, фагоцитозу, їх зв'язок з поліморфізмом генів цитокінів, також NO, ПОЛ, АОЗ при вперше діагностованому та РТБЛ представляється вельми актуальним, оскільки дозволить уточнити імунологічні, обмінні, молекулярні і генетичні особливості імунопатогенезу ТБ інфекції у клінічній фтизіатрії. Отримані дані можуть бути покладені в основу розробки нових підходів до прогнозування інволюції перебігу специфічного процесу, оцінки ефективності лікування хворих на РТБ легень, визначення прогнозування ефективності лікування хворих на РТБ легень, діагностики мультирезистентного та генетичного прогнозування ТБ легень.

РОЗДІЛ 2
ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для досягнення запланованої мети й виконання поставлених завдань дослідження проводилося в продовж 2011-2014 рр. в умовах першого, другого, третього, четвертого та хірургічного відділень КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер №1» (договір № 372/02-11 від 07.02.2011 р.) та у відділеннях КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер №3» (договір № 363/01-11 від 20.01.2011 р.), КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер №4» (договір № 362/01-11 від 20.01.2011 р.), КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №1» (договір № 364/01-11 від 20.01.2011 р.), відділенні фтизіопульмонології Державної Установи «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (договір № 424/07-11 від 06.07.2011 р.), клініко-діагностичній лабораторії ПП «Екомед» (договір № 332/01-11 від 04.01.2011 р.) та відділеннях Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету.

2.1. Загальна характеристика хворих

Комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету МОЗ України (протокол №9 від 03 грудня 2014 р.) з'ясовано, що проведені дослідження відповідали етичним принципам медичного дослідження, що проводяться на людях. Роботу було проведено відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), директиви Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986), закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст. 7, 8, 12, керівництво ICH GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), відповідно до вимог та норм, типовим положенням з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009р. Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. Пацієнт був повністю проінформований про методи та об'єм досліджень [165,197].

Для досягнення мети та реалізації завдань дисертаційного дослідження було обстежено 285 хворих на ТБ легень та 30 практично здорових донорів (IV група). Хворі розподілені на першу та другу клінічну групу (рис. 2.1).

До I (основної) групи віднесено 126 (44,2±2,9 %) хворих на РТБЛ. Дана група була розділена на наступні підгрупи:

IA – хворі на РТБЛ без наявності деструктивних процесів у легенях (35 (27,7±3,9 %) хворих);

IБ – хворі на РТБЛ з наявністю деструктивних процесів у легенях (91 (72,2±3,9 %) хворий).

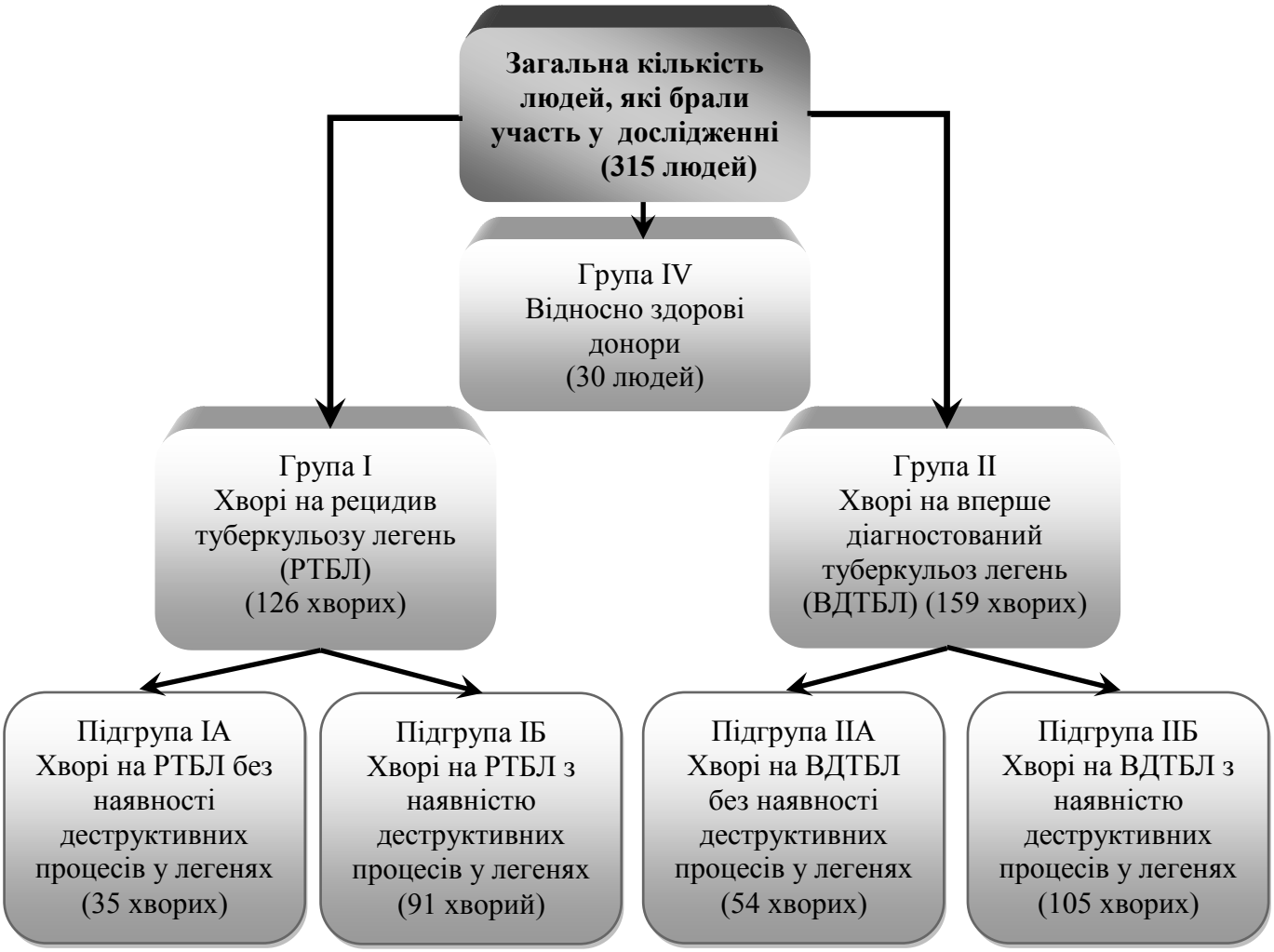


Рис. 2.1. Розподіл груп та підгруп відповідно до діагнозу.

У II (контрольну) групу увійшло 159 (55,7±2,9 %) хворих на ВДТБЛ. Дана група була розділена на наступні підгрупи:

IIА – хворі на ВДТБЛ без наявності деструктивних процесів у легенях (54 (33,9±3,7 %) хворих);

IIБ – хворі на ВДТБЛ з наявністю деструктивних процесів у легенях (105 (66,0±3,7 %) хворих).

Розподіл вищеперерахованих груп та підгруп зображений на рис. 2.1.

При РТБЛ часто зустрічається хіміорезистентні форми ТБ і це впливає на подальший несприятливий перебіг специфічного процесу та одужання даної когорти пацієнтів [163,246,354,401,419,458]. У зв’язку з приведенню вище великою актуальністю питання хіміорезистентності у хворих на РТБ ми виділили окрему групу хворих з мультирезистентним туберкульозом (МРТБ).

Так, у дану групу дослідження входили 168 хворих на ТБ легень (III група):

IIIА підгрупа/група – хворі на РТБ та МРТБ (54 (32,1±3,6 %) хворих);

IIIБ підгрупа/група – хворі на ВДТБЛ та МРТБ (36 (21,4±3,1 %) хворих);

IIIВ підгрупа/група – хворі на РТБ та без МРТБ (21 (12,5±2,5 %) хворий);

IIIГ підгрупа/група – хворі на ВДТБЛ та без МРТБ (57 (33,9±3,6 %) хворих);

Хворі з підгрупи/групи з МРТБ поєднувались з IIIА та IIIБ підгруп/груп (90 (53,5±3,8 %) хворих);

Хворі з підгрупи/групи без МРТБ поєднувались з IIIВ та IIIГ підгруп/груп (78 (46,4±3,8 %) хворих).

Розподіл III групи зображений на рис. 2.2.

Таким чином, об'єктом цього дисертаційного дослідження були хворі на рецидив, мультирезистентний та ВДТБЛ, які були розділені на три клінічні групи. Визначення кількості хворих на ТБ легень та практично здорових донорів у кожній групі та підгрупі відповідає статистичному числу даного проведеного науково-практичного дослідження. Розрахунок проводився за методикою К.А.Отдельнової, формулою для повторного відбору, розрахунком для безповоротного відбору, методикою (формули) Лера для середніх величин, формулою розрахунку розміру

вибірки при зрівнянні двох середніх та нормограми Альтмана [63,106,116,124,206,234,366].

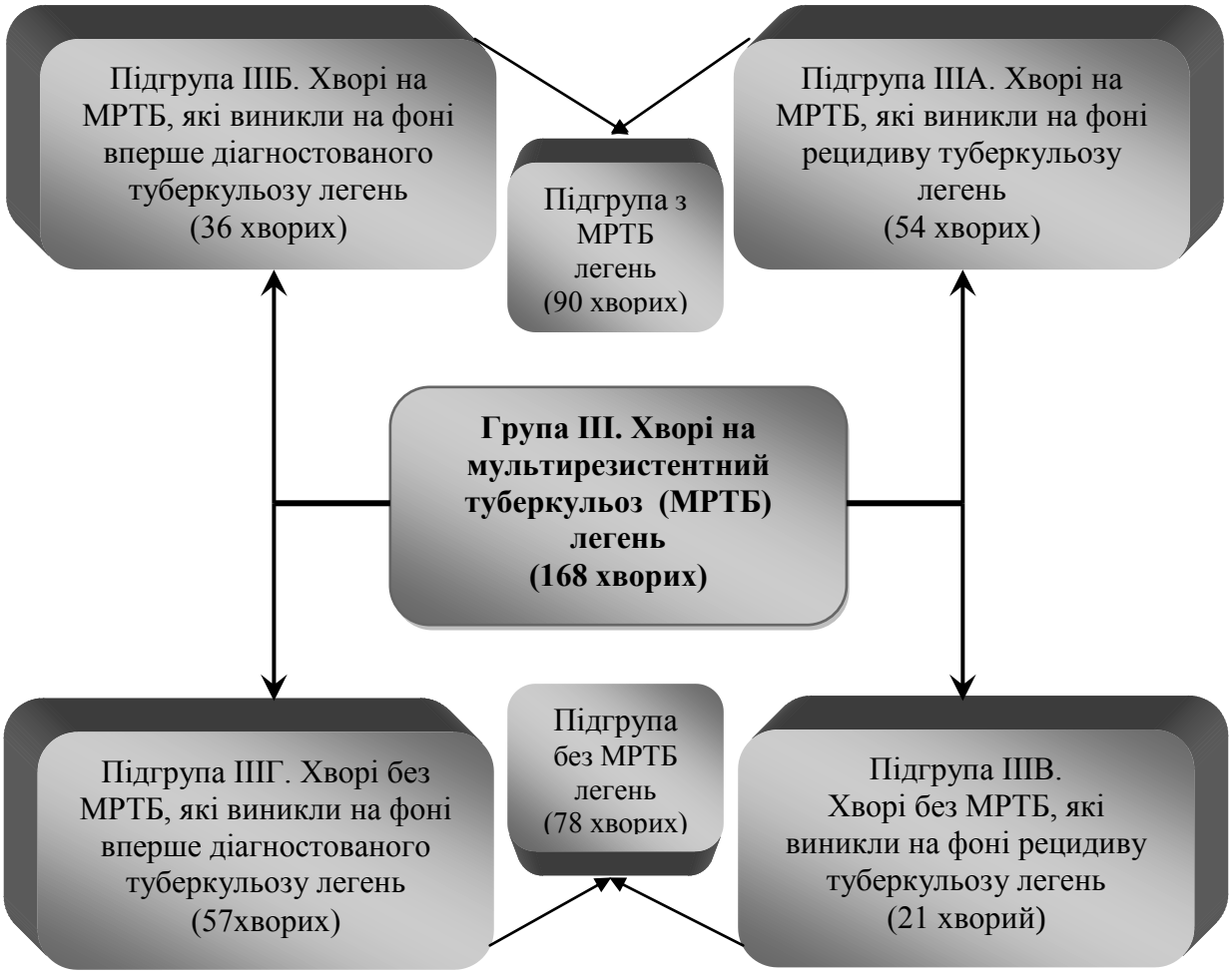


Рис. 2.2. Розподіл групи на мультирезистентний туберкульоз легень.

Вік хворих коливався від 20 до 70 років, середній вік у хворих на РТБЛ (І група) склав (44,4±1,1) роки. З них у хворих на РТБЛ без деструкції (ІА підгрупа) був (45,2±1,9) роки та з наявністю розпаду тканин (ІБ підгрупа) був (44,1±1,3) роки. У хворих на ВДТБЛ (ІІ група) середній вік хворих був (42,3±1,0) роки, а у пацієнтів, які входять у дану когорту але без деструкції (ІІА підгрупа) склав (40,8±1,7) років та з наявністю каверни (ІІБ підгрупа) середній вік був (43,1±1,2) роки. У групі на МРТБ легень (ІІІ група) середній вік хворих склав (43,7±1,0) роки. Відповідно у підгрупах середній вік був: ІІІА – (45,9±1,8) років, ІІІБ – (44,2±2,4) роки, ІІІВ – (41,4±2,5) роки, ІІІГ – 42,3±1,5 роки. Що стосується практично здорових донорів

(IV група) то середній вік тут склав 42,9±2,7 роки. За віковою приналежністю показники між групами та підгрупами були статистично не вірогідні (p>0,05) (рис. 2.3).

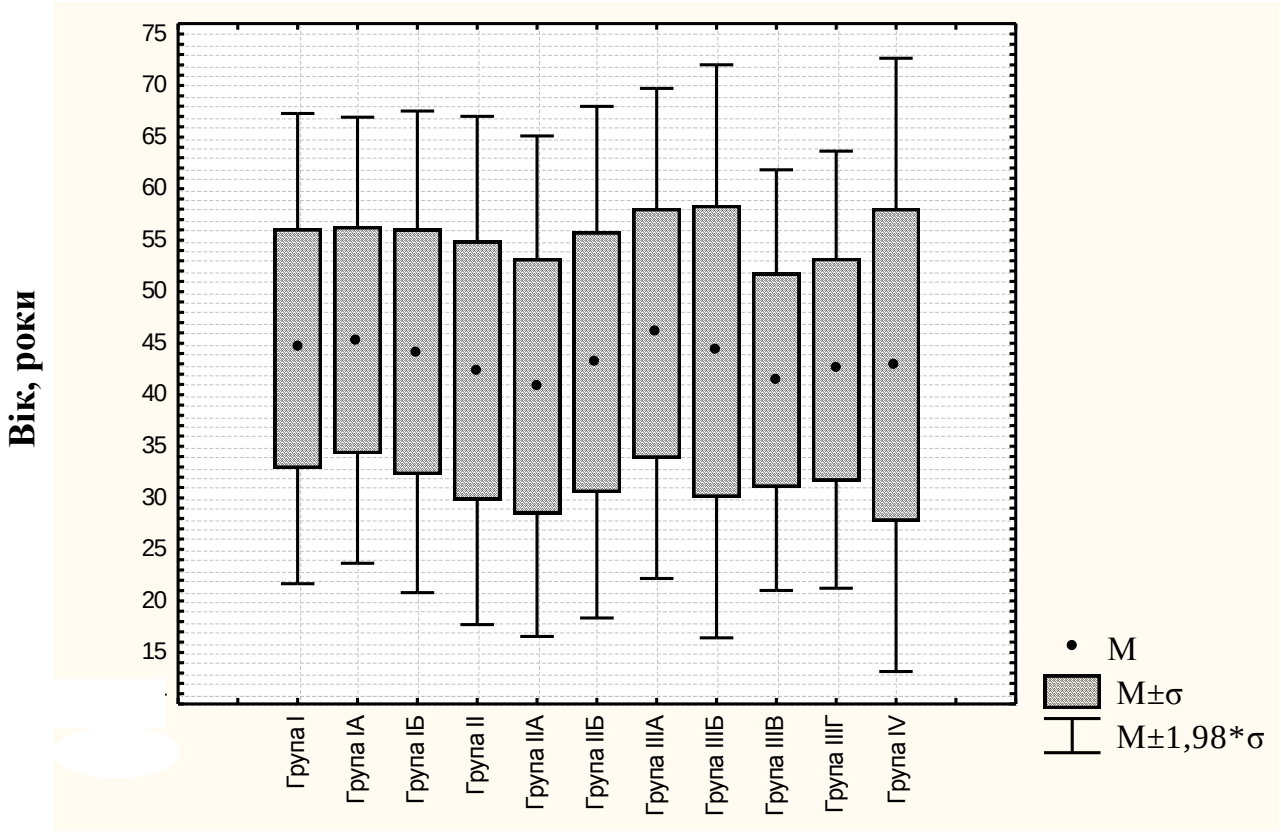


Рис. 2.3. Розподіл груп та підгруп за віком, показники статистично не вірогідні (p>0,05).

Чоловіків було 104 (83 %) у групі з РТБЛ (I група), відповідно без наявності деструкції (IA підгрупа) було 27 (77 %) чоловіків та з кавернозним процесом у легенях (IБ підгрупа) було 77 (85 %) чоловіків. При дослідженні групи на ВДТБЛ (II група) чоловіків спостерігалося 128 (81 %), у хворих без наявності деструкції (IIA підгрупа) − 40 (75 %) чоловіків та з розпадом у легенях (IIБ підгрупа) − 88 (84 %) чоловіків. У групі з МРТБ легень (III група) було 137 (81 %) чоловіків з них у підгрупах: IIIA – 49 (90 %) чоловіків, IIIБ – 25 (70 %) чоловіків, IIIВ – 17 (81 %) чоловіків, IIIГ – 46 (81 %) чоловіків. У практично здорових донорів (IV група) чоловіків було 25 (83 %).

Що стосується жінок, то їх було у групі хворих на РТБЛ (I група) 22 (17 %), у групі на ВДТБЛ (II група) спостерігалося 31 (19 %), у пацієнтів з групи на МРТБ легень (III група) була 31 (18 %) жінка та у відносно здорових (IV група) жінок було 5 (17 %). При дослідженні підгруп то ми спостерігали наступні показники кількості жінок у підгрупах:ІА – 8 (23 %) жінок, ІБ – 14 (15 %) жінок,ІІА – 14 (25 %) жінок, ІІБ – 17 (16 %) жінок, ІІІА – 5 (10 %) жінок, ІІІБ – 11 (30 %) жінок, ІІІВ – 4 (19 %) жінок, ІІІГ – 11 (19 %) жінок. Показники за статтю у відповідних когортах хворих (між жінками та чоловіками) були не вірогідні ($p>0,05$) у групах та підгрупах. Віково-статевий склад спостережуваних хворих відзначено у табл. 2.1, 2.2 та 2.3.

У зазначених хворих всіх груп пропорційно переважали чоловіки порівняно із жінками. Більшість пацієнтів (251 особи, або 88 %)було у працездатному та репродуктивному віці - від 20 до 60 років. Особи пенсійного віку (40 чоловіка) займають незначну питому вагу (14 %). Діти й підлітки нами не спостерігалися. Така тенденція спостерігалася в всіх групах. Різниця між усіма віковими періодами та статтю в обох групах статистично невірогідна ($p>0,05$). Це свідчило про те, що за віково-статевим складом всі групи ідентичні й співставлювані.

Мешканців села було 138 (48 %) пацієнтів. З них 49 (38 %) хворих на РТБЛ (I група) (ІА підгрупа – 15 (43 %) пацієнтів, ІБ підгрупа – 34 (37 %) осіб). У хворих на ВДТБЛ (II група) даний показник слав 89 (56 %) мешканців села (у ІІА підгрупі – 26 (48 %) чоловік, у ІІБ підгрупі – 63 (60 %) випадків). При дослідженні хворих з групи на МРТБ легень (III група)мешканців села було 82 (49 %) випадків (ІІІА підгрупа – 22 (41 %) хворих, ІІІБ підгрупа – 18 (50 %) пацієнтів, ІІІВ підгрупа – 9 (43 %) осіб, ІІІГ підгрупа – 33 (58 %) чоловіка).

При дослідженні міського населення виявилося 147 (52 %) хворих. Пацієнтів на РТБЛ (I група) з міського населення було 77 (62 %) випадків (ІА підгрупа – 20 (57 %) пацієнтів, ІБ підгрупа – 57 (63 %) хворих). При ВДТБЛ (II група) було 70 (44 %) мешканців міста (ІІА підгрупа – 28 (52 %) хворих, ІІБ підгрупа – 42 (40 %) випадків). З групи на МРТБ легень (III група) було 86 (51 %) мешканців міста (ІІІА підгрупа – 32 (59 %) пацієнти, ІІІБ підгрупа – 18 (50 %) осіб, ІІІВ підгрупа – 12 (57 %) чоловіків, ІІІГ підгрупа – 24 (42 %) хворих). У всіх групах та підгрупах

була майже однакова (невірогідна) кількість мешканців міста та села (p>0,05). Це зумовлено, що пацієнти, які брали участь у дослідженні обслуговувались лікувальними закладами охорони здоров'я, де проводилось дослідження, які надають медичну допомогу у рівній кількості хворим міста та області.

При дослідженні групи з ВДТБЛ (II група) ми виявили: робітників було 28 (18 %) пацієнтів (IIA підгрупа – 13 (24 %) хворих, IIБ підгрупа – 15 (14 %) осіб), сільськогосподарських – не спостерігалося жодного випадку, студентів – 3 (2 %) пацієнтів (IIA підгрупа – 2 (4 %) людей, IIБ підгрупа –1 (1 %) хворий), службовців – 4 (3 %) пацієнтів (IIA підгрупа – 2 (4 %) хворих, IIБ підгрупа – 2 (2 %) осіб), працюючих пенсіонерів – 5 (4 %) пацієнтів (IIA підгрупа – 2 (4 %) хворих, IIБ підгрупа – 3 (3 %) людей), непрацюючих пенсіонерів - 18 (11 %) пацієнтів (IIA підгрупа – 4 (7 %) хворих, IIБ підгрупа – 14 (13 %) випадків), непрацюючих - 46 (28 %) пацієнтів (IIA підгрупа – 18 (33 %) хворих, IIБ підгрупа – 28 (27 %) осіб).

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за статтю та віком у I підгрупі

Вік у роках	IA підгрупа						IБ підгрупа					
	Чоловік		Жінок		Всього		Чоловік		Жінок		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 30	-	-	2	25	2	6	8	10	3	21	11	13
31-40	9	33	2	25	11	31	17	22	6	43	23	25
41-50	4	15	2	25	6	17	20	26	4	29	24	26
51-60	12	44	2	25	14	40	22	29	-	-	22	24
61-70	2	8	-	-	2	6	10	13	1	7	11	12
Загальна кількість	27	100	8	100	35	100	77	100	14	100	91	100

Таблиця 2.2

Розподіл хворих за статтю та віком у ІІІ підгрупі

Вік у роках	ІІІА підгрупа						ІІІБ підгрупа						ІІІВ підгрупа						ІІІГ підгрупа					
	Чоловік		Жінок		Всього		Чоловік		Жінок		Всього		Чоловік		Жінок		Всього		Чоловік		Жінок		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 30	2	4	1	20	3	5	6	24	2	18	8	22	2	12	1	25	3	15	5	11	3	27	8	14
31-40	14	28	2	40	16	30	6	24	2	18	8	22	5	29	2	50	7	33	13	28	5	45	18	32
41-50	20	41	2	40	22	41	3	12	5	46	8	22	6	35	1	25	7	33	17	36	2	18	19	33
51-60	5	10	-	-	5	9	4	16	2	18	6	17	4	24	-	-	4	19	9	20	-	-	9	16
61-70	8	17	-	-	8	15	6	24	-	-	6	17	-	-	-	-	-	-	2	5	1	10	3	5
Загальна кількість	49	100	5	100	54	100	25	100	11	100	36	100	17	100	4	100	21	100	46	100	11	100	57	100

Таблиця 2.3

Розподіл хворих за статтю та віком у II підгрупі

Вік у роках	IIA підгрупа						IIБ підгрупа					
	Чоловік		Жінок		Всього		Чоловік		Жінок		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 30	5	13	4	29	9	16	17	19	4	24	21	20
31-40	17	42	4	29	21	40	20	23	8	47	28	27
41-50	10	25	3	21	13	24	25	28	3	17	28	27
51-60	5	13	1	7	6	11	15	17	1	6	16	15
61-70	3	7	2	14	5	9	11	13	1	6	12	11
Загальна кількість	40	100	14	100	54	100	88	100	17	100	105	100

За соціальним складом хворі розподілялися таким чином: робітників було 45 (16 %) пацієнтів, сільськогосподарських – 2 (1 %) хворих, студентів - 3 (1 %) чоловіків, службовців – 12 (4 %) осіб, працюючих пенсіонерів – 8 (3 %) випадків, непрацюючих пенсіонерів – 30 (10 %) пацієнтів, непрацюючих – 93 (33 %) хворих. З них хворих на РТБЛ (I група): робітників було 17 (13 %) пацієнтів (IA підгрупа – 9 (26 %) осіб, IБ підгрупа – 8 (9 %) чоловіків), сільськогосподарських – 2 (1 %) хворих (IA підгрупа – 2 (6 %) осіб, IБ підгрупа – не спостерігалося жодного випадку), студентів - не спостерігалося жодного випадку, службовців – 8 (6 %) пацієнтів (IA підгрупа – 3 (8 %) людей, IБ підгрупа – 5 (6 %) випадків), працюючих пенсіонерів – 3 (2 %) пацієнтів (IA підгрупа – 2 (6 %) хворих, IБ підгрупа – 1 (1 %) осіб), непрацюючих пенсіонерів - 12 (10 %) пацієнтів (IA підгрупа – 1 (3 %) хворий, IБ підгрупа – 11 (12 %) людей), непрацюючих - 47 (37 %) пацієнтів (IA підгрупа – 11 (31 %) випадків, IБ підгрупа – 36 (39 %) хворих).

При дослідженні групи з ВДТБЛ (II група) ми виявили: робітників було 28 (18 %) пацієнтів (IIA підгрупа – 13 (24 %) хворих, IIБ підгрупа – 15 (14 %) осіб), сільськогосподарських – не спостерігалося жодного випадку, студентів – 3 (2 %) пацієнтів (IIA підгрупа – 2 (4 %) людей, IIБ підгрупа –1 (1 %) хворий), службовців – 4 (3 %) пацієнтів (IIA підгрупа – 2 (4 %) хворих, IIБ підгрупа – 2 (2 %) осіб), працюючих пенсіонерів – 5 (4 %) пацієнтів (IIA підгрупа – 2 (4 %) хворих, IIБ підгрупа – 3 (3 %) людей), непрацюючих пенсіонерів - 18 (11 %) пацієнтів (IIA підгрупа – 4 (7 %) хворих, IIБ підгрупа – 14 (13 %) випадків), непрацюючих - 46 (28 %) пацієнтів (IIA підгрупа – 18 (33 %) хворих, IIБ підгрупа – 28 (27 %) осіб).

У групі на МРТБ легень (III група) було: робітників 20 (12 %) пацієнтів (IIIA підгрупа – 6 (11 %) хворих, IIIБ підгрупа – 5 (15 %) осіб, IIIВ підгрупа – 2 (10 %) людей, IIIГ підгрупа – 7 (12 %)випадків), сільськогосподарських – не спостерігалося жодного випадку, студентів – 1 (1 %) пацієнт (IIIA, IIIБ, IIIВ підгруп − не спостерігалося жодного випадку, IIIГ підгрупа – 1 (2 %) хворий), службовців – 4 (2 %) пацієнтів (IIIA підгрупа – 2 (4 %) хворих, IIIБ та IIIГ підгрупа – не спостерігалося жодного випадку, IIIВ підгрупа – 2 (10 %) осіб), працюючих пенсіонерів – 3 (1 %) пацієнтів (IIIA підгрупа – 1 (2 %) хворий, IIIБ підгрупа – 1 (3 %) особа, IIIВ підгрупа – не спостерігалося жодного випадку, IIIГ підгрупа – 1 (2 %) людина), непрацюючих пенсіонерів – 23 (14 %) пацієнтів (IIIA підгрупа – 7 (13 %) осіб, IIIБ підгрупа – 9 (25 %) хворих, IIIВ підгрупа – 3 (13 %) людей, IIIГ підгрупа – 4 (7 %) випадків),непрацюючих – 54 (32 %) пацієнти (IIIA підгрупа – 19 (35 %) хворих, IIIБ підгрупа – 9 (25 %) осіб, IIIВ підгрупа – 8 (38 %) чоловік, IIIГ підгрупа – 18 (31 %) випадків).

Крім того, до цього соціального складу ми внесли статус, як хворі, які працюють неофіційно з них робітників було 61 (21 %) пацієнт з них хворих на РТБЛ (I група) 26 (22 %) пацієнтів (IA підгрупа – 5 (14 %) осіб, IБ підгрупа – 21 (23 %) хворий), хворих на ВДТБЛ (II група) 35 (21 %) пацієнтів (IIA підгрупа – 7 (13 %) хворих, IIБ підгрупа – 28 (27 %) випадків), хворих з групи на МРТБ легень (III група) 44 (26 %) пацієнти(IIIA підгрупа – 14 (26 %) хворих, IIIБ підгрупа – 9 (25 %) осіб, IIIВ підгрупа – 4 (19 %) чоловіків, IIIГ підгрупа – 17 (30 %) випадків),

сільськогосподарських 29 (10 %) пацієнтів, які не працюють та хворих на РТБЛ (I група) 11 (9 %) пацієнтів (IA підгрупа – 2 (6 %) хворих, IБ підгрупа – 9 (10 %) осіб), хворих на ВДТБЛ (II група) 18 (11 %) пацієнтів (IIA підгрупа – 6 (11 %) хворих, IIБ підгрупа – 12 (11 %) людей), хворих з групи на МРТБ легень (III група) 18 (11 %) пацієнтів(IIIA підгрупа – 5 (9 %) хворих, IIIБ підгрупа – 3 (8 %) осіб, IIIВ підгрупа – 2 (10 %) людей, IIIГ підгрупа – 8 (15 %) випадків) та працюючих пенсіонерів 2 (1 %) пацієнтів (IIБ підгрупа − 2 (2 %) осіб, IIIГ підгрупа – 1 (2 %) хворий). Це має велике епідеміологічне значення у зв'язку з розповсюдженням ТБ на неофіційній роботі хворого та не регулярний медичний (профілактичний) огляд, серед даної когорти хворих. Розподіл між соціальним складом у групах був не достовірний ($p>0,05$). Велика кількість непрацюючих зумовлена глобальною світовою кризою, яка також не обминула Україну.

ТБ легень виявлено під час профілактичного обстеження у 58 (46 %) хворих на РТБЛ (I група), що стосується підгруп то даний показник у IA підгрупи був у 14 (40 %) пацієнтів, а у IБ – 44 (48 %)) осіб. У хворих на ВДТБЛ (II група) специфічний процес виявили під час профілактичного обстеження у 81 (51 %) пацієнтів. Відповідно у підгрупах даної групи ми спостерігали, що даний показник був у 33 (61 %) пацієнтів IIA підгрупи та у 48 (46 %) хворих IIБ підгрупи. При дослідженні групи хворих на МРТБ легень (III група) ми спостерігали, що ТБ виявлено під час профілактичного огляду у 81 (49 %) пацієнтів. У підгрупах III групи була наступна ситуація: IIIA підгрупа – 25 (46 %) хворих, IIIБ підгрупа – 16 (44 %) пацієнтів, IIIВ підгрупа – 11 (52 %) людей, IIIГ підгрупа – 29 (51 %) осіб.

При зверненні за медичною допомогою було виявлено 68 (54 %) хворих на РТБЛ (I група).З них без наявності деструктивного процесу у легенях (IA підгрупа) було 21 (60 %) пацієнт, а з деструкцією у легенях (IБ підгрупа) спостерігалося у 47(52 %) хворих. У хворих на ВДТБЛ (II група) звернення за медичною допомогою спостерігалася у 78 (49 %) осіб, а у підгрупах даний показник був у 21 (39 %) чоловіка IIA підгрупи та 57 (54 %) пацієнтів IIБ підгрупи. Що стосується групи з МРТБ легень (III група) то тут звернення за медичною допомогою спостерігалося у 87 (51 %) хворих (IIIA підгрупа – 29 (54 %) осіб, IIIБ підгрупа – 20 (56 %) хворих,

IIIB підгрупа – 10 (48 %) випадків, IIIГ підгрупа – 28 (49 %) пацієнтів). Різниця між частотою виявлення хворих на ТБ активно і за зверненням у I, II та III групах була статистично невірогідна (p>0,05), що у певній мірі обумовлено кризовими явищами в охороні здоров'я та в Україні в цілому.

Під час шпиталізації у хворих був інфільтративний ТБ легень. ТБ у фазі розпаду спостерігався у 196 (69 %) хворих, які були розподілені в залежності від наявності або відсутності рецидиву легень. Так хворих з РТБЛ та наявністю деструкції було 91 (32 %) пацієнт, без деструкції 35 (12 %) осіб. У ВДТБЛ та наявністю кавернозного процесу було 105 (37 %) пацієнтів, а без порожнини розпаду було 54 (19 %) випадки. Отже, у всіх спостережуваних хворих був інфільтративний ТБ легень. Щодо наявності деструктивного специфічного процесу, як за кількістю так і за розміром в IБ та IIБ підгрупах, то різниця між ними статистично не вірогідна (p>0,05). У підгрупах групи III ми спостерігалося наступну наявність кавернозного процесу: IIIA підгрупа – 54 (100 %) пацієнтів, IIIБ підгрупа – 34 (94 %) пацієнтів, IIIB підгрупа – 16 (76 %) пацієнтів, IIIГ підгрупа – 35 (61 %) пацієнтів. Крім того, у першій та другій групи розповсюдженість ТБ процесу в легенях була відносно однаковою та статистично не вірогідною (p>0,05). Це свідчило про те, що за розповсюдженням патологічного процесу у легенях перша та друга групи ідентичні та співставлювані.

Таким чином, ми розподілили спостережуваних хворих на три клінічні групи та вісім додаткових підгруп у залежності від наявності або відсутності рецидиву, деструктивного процесу та наявності або відсутності МРТБ легень. Характеристика хворих за віком і статтю, клінічною формою, розповсюдженості патологічного процесу у легенях (для першої та другої груп) свідчило про ідентичність і співставленність усіх клінічних груп та підгруп в залежності від їх досліджень та завдань, що дозволяє коректно проводити подальше вивчення і робити науково обґрунтовані висновки. Подальша характеристика хворих буде наведена у наступному підрозділі при висвітленні методів та результатів обстеження пацієнтів на ТБ легень.

2.2. Методи і результати дослідження хворих

Для реалізації мети та завдань дисертаційної роботи використовувалися сучасні методи клінічного, лабораторного та інструментального обстеження пацієнтів. Вибір тих чи інших досліджень проводився у кожного пацієнта в залежності від характеру патологічного процесу, стану хворого, супутніх захворювань, ускладнень, труднощів діагностики.

Проводячи загальноприйняті клінічні методи обстеження, ретельно досліджували скарги пацієнта, анамнестичні данні життя та захворювання так як це прийнято при застосуванні методик обстеження, які описані у пропедевтики внутрішніх хвороб.

У анамнезі захворювання велике значення приділялось особливостям клінічного перебігу ТБ до виникнення рецидиву, а також проведення лікування в амбулаторних умовах, вивчалися амбулаторні карти та архівні матеріали історій хвороби спостережених пацієнтів. Крім того, приділяли велику увагу початку захворювання, його імовірну причину, перші ознаки хвороби та обстеження пацієнта на різних етапах захворювання до шпиталізації у стаціонар.

При дослідженні анамнезу життя велике значення приділяли перенесеним захворюванням, особливо з боку центральної нервової, дихальної, шлунково-кишкової та ін. систем. Також враховували шкідливі звички хворого (зловживання алкогольними напоями та паління). Відмічали наявність контакту з хворим на відкриту форму ТБ, перенесені різні хвороби до шпиталізації до стаціонару та соціально-економічні фактори, які могли сприяти виникненню РТБ.

Об’єктивне обстеження пацієнта включали такі методи, як огляд, пальпація, перкусія, аускультація всіх органів і систем пацієнта. Крім того, хворим проводили термометрію, вимірювання зросту та маси тіла, дослідження частоти пульсу, артеріального тиску, проводили рентгенографію органів грудної клітки у двох проекціях, прицільну томографію вогнищ ураження, загальний клінічний аналіз крові та сечі, електрокардіографію, загальний клінічний аналіз харкотиння, дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД), глюкози крові та сечі, загальний

білок, холестерин, білірубін, активність аспарат-амінотрансферази (АсАТ), активність аланін-амінотрансферази (АлАТ), тимолову пробу, аналіз харкотиння методом бактеріоскопії та посіву на МБТ, як на рідкі так і на щільних середовищах, з визначення тесту медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів, визначення МБТ молекулярно-генетичними методами з визначенням гена резистентності до рифампицину та дослідження на вірус імунодефіциту людини та інші методи за показанням. Деякі обстеження проводили за показанням у динаміці: під час шпиталізації хворого до стаціонару, після завершення інтенсивної фази лікування, перед випискою із протитуберкульозного закладу охорони здоров'я та при вивченні віддалених результатів.

Кожного місяця визначали масу тіла хворого, а також двічі на добу вимірювали температуру тіла.

Комплексне обстеження хворим проводилося відповідно до обсягу діагностичного мінімуму, обов'язкове для осіб з ТБ легень згідно з наказами МОЗ України [94,95,96,97,98,101].

На підставі отриманих даних формулювався остаточний діагноз захворювання, який був встановлений на Центральній лікарсько-консультативній комісії (ЦЛКК) з ТБ у Харківській області. Усі зазначені лабораторні й інструментальні дослідження проводилися у відповідних діагностичних підрозділах протитуберкульозних закладах охорони здоров'я де проводилось дане дослідження, окрім деяких додаткових.

Супутня патологія у I групі зареєстрована у 70 випадках, II групі – 96, а у III – 84 відповідно у 55 %, 53 % та 50 % хворих. У деяких хворих було поєднання різних хвороб. Інформація про її характер і частому наявності супутніх захворювань представлена у табл. 2.4 та 2.5. Як видно, найчастіше у пацієнтів обох груп зустрічається захворювання серцево-судинної системи (це була в основному ішемічна хвороба серця та гіпертонічна хвороба): I – 39 (30 %), II – 70 (44 %) та III – 58 (34 %) групі і дихальної системи (хронічний простий, хронічний обструктивний бронхіт та ін.): I – 22 (17 %), II – 24 (15 %) та III – 29 (17 %) групі.

Таблиця 2.4

Наявність супутніх захворювань в обстежених хворих у перших та других підгрупах

Найменування супутніх захворювань	Кількість хворих									
	I група				II група				Разом (n=285)	
	ІА підгрупа (n=35)		ІБ підгрупа (n=91)		ІІА підгрупа (n=54)		ІІБ підгрупа (n=105)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дихальної системи	10	28	12	13	8	14	16	15	46	16
Серцево-судинної системи	15	43	24	27	24	44	46	44	109	38
Шлунково-кишкового тракту	8	22	14	16	6	11	16	15	44	15
Центральної нервової системи	4	11	14	15	12	22	10	10	40	14
Сечостатевої системи	2	5	0	0	1	1	1	1	4	2
Ревматичні захворювання	1	3	1	1	0	0	0	0	2	1
Цукровий діабет	2	5	3	3	2	3	2	2	9	3
Псоріаз	1	3	0	0	0	0	0	0	1	1
Вірус імунодефіциту людини	0	0	2	2	0	0	1	1	3	1
Сифіліс	0	0	1	1	0	0	1	1	2	1
Хронічний алкоголізм	6	17	10	11	5	9	12	11	33	12

Примітки:

1. у багатьох хворих супутні захворювання поєднувались;

2. відсоток хворих з супутньої патології розраховувався від кількості пацієнтів у підгрупі.

Таблиця 2.5

Наявність супутніх захворювань в обстежених хворих у третіх підгрупах

Найменування супутніх захворювань	Кількість хворих									
	III група								Разом (n= 168)	
	IIIА підгрупа (n=54)		IIIБ підгрупа (n=36)		IIIВ підгрупа (n=21)		IIIГ підгрупа (n=57)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дихальної системи	11	20	8	22	3	14	7	12	29	17
Серцево-судинної системи	16	30	14	38	7	33	21	37	58	34
Шлунково-кишкового тракту	10	18	6	16	3	14	6	10	25	15
Центральної нервової системи	2	4	4	11	1	5	5	9	12	7
Сечостатевої системи	0	0	1	3	1	5	1	2	3	2
Ревматичні захворювання	1	2	0	0	0	0	0	0	1	1
Цукровий діабет	2	4	1	3	1	5	1	2	5	3
Хронічний алкоголізм	8	15	8	22	2	10	2	4	20	12

Примітки:

1. у багатьох хворих супутні захворювання поєднувались;

2. відсоток хворих з супутньої патології розраховувався від кількості пацієнтів у підгрупі.

У значної кількості обстежених був діагностований хронічний алкоголізм: I – 16 (13 %), II – 17 (11 %) та III – 20 (12 %) групі. Досить часто мали місце захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, гепатит, холецистит, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки та ін.): I – 22 (17 %), II – 22 (14 %) та III – 25 (15 %) групі. Трохи рідше відзначалися захворювання центральної нервової системи (остеохондроз, вегето-судинна дистонія, мігрень та ін.): I – 18 (14 %), II – 22(14 %) та III – 12 (7 %) групі. В одиничних випадках реєструвався цукровий діабет: I – 5 (4 %), II – 4 (2 %) та III – 5 (3 %) групі. Також у одиничних випадках ми спостерігали псоріаз, захворювання сечостатевої системи та сифіліс, але ці захворювання не могли вплинути на статистичні показники у зв'язку з малою кількістю їх у групах та підгрупах. ВІЛ був критеріям виключення з груп та підгруп дослідження. Як що хворий поступав с діагнозом ВІЛ та мав для цього фактори ризику зараженням вірусу, такий хворий не входив у дослідження. Але у зв'язку з госпіталізацією хворих до стаціонару, більша частина їх не була обстежена на вірус імунодефіциту людини, таким чином, у нас спостерігалося три випадки цього захворювання, що не вплинуло на статистичні показники у зв'язку з малою кількістю пацієнтів з ВІЛ у групах та підгрупах.

Ускладнення основного захворювання у хворих на РТБЛ (I група) мав місце у 65 (51 %) випадках, ВДТБЛ (II група) –34 (21 %) пацієнтів та групу з МРТБ легень (III група) – 71 (42 %) хворий (табл. 2.6 та 2.7).

Ексудативний плеврит був у хворих на РТБЛ (I група) у 28 (22 %) випадках. З них з наявністю деструктивного процесу у легенях (IБ підгрупа) було у 12 (34 %) пацієнтів, а без деструкції у легенях (IA підгрупа) спостерігалося у 16 (18 %) хворих. У хворих на ВДТБЛ (II група) ексудативний плеврит спостерігалася у 11 (7 %) хворих, а у підгрупах був у3 (5 %) хворих IIA підгрупи та 8 (8 %) – IIБ підгрупи. У хворих з групи на МРТБ легень ексудативний плеврит був у 24 (14 %) пацієнтів (IIIA підгрупа – 13 (24 %) хворих, IIIБ підгрупа – 3 (8 %) осіб, IIIВ підгрупа – 7 (33 %) людей, IIIГ підгрупа – 1 (2 %) пацієнт).

Таблиця 2.6

Наявність ускладнень туберкульозу легень в обстежених хворих у перших та других підгрупах

Найменування ускладнення	Кількість хворих									
	I група				II група				Разом (n=285)	
	ІА підгрупа (n=35)		ІБ підгрупа (n=91)		ІІА підгрупа (n=54)		ІІБ підгрупа (n=105)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ексудативний плеврит	12	34	16	18	3	5	8	8	39	13
Кровохаркання	2	6	9	10	1	2	6	6	18	6
Легенева кровотеча	0	0	2	2	0	0	1	1	3	1
Легенево-серцева недостатність різного ступеня	4	12	19	21	2	4	12	11	37	13
Спонтанний пневмоторакс	0	0	1	1	0	0	1	1	2	1
Всього	18	52	47	52	6	11	28	27	99	34

Таке ускладнення ТБ процесу легень, як кровохаркання спостерігалося у 11 (9 %) хворих на РТБЛ (I група)з них без наявності розпаду у тканинах (ІА підгрупа) було у 2 (6 %) пацієнтів та з наявністю деструкції (ІБ підгрупа) було у 9 (10 %) пацієнтів. Кровохаркання спостерігалося також у хворих на ВДТБЛ (II група) у 7 (4 %) хворих з них ІІА підгрупи – 1 (2 %) особа та ІІБ підгрупи – 6 (6 %) пацієнтів. Що стосується групи з МРТБ легень (III група) то тут даний показник ускладнення ТБ легень було у 10 (6 %) хворих (ІІІА підгрупи було 3 (6 %) пацієнтів, ІІІБ підгрупи було 3 (8 %) людей, ІІІВ підгрупи було 3 (14 %) осіб, ІІІГ підгрупи був 1 (2 %) випадок.

Легенева кровотеча спостерігалося у 2 (1 %) хворих на РТБЛ (I група), відповідно без наявності деструкції (ІА підгрупа)не спостерігалося жодного випадку даного ускладнення, а з кавернозним процесом у легенях (ІБ підгрупа) було у 2 (2 %) пацієнтів. При ВДТБЛ (II група) даний показник спостерігався у 1 (1 %) хворого, відповідно у підгрупи без наявності деструкції (ІІА підгрупа) не

спостерігалося жодного випадку, а з розпадом у легенях (ІІБ підгрупа) був 1 (1 %) пацієнт. У групі з МРТБ легень (ІІІ група) спостерігалося легенева кровотеча у 2 (1 %) пацієнтів, при цьому у ІІІБ, ІІІВ та ІІІГ не спостерігалося жодного випадку, а у ІІІА підгрупи легенева кровотеча спостерігалася лише у 2 (4 %) хворих.

Таблиця 2.7

Наявність ускладнень туберкульозу легень в обстежених хворих у третіх підгрупах

Найменування ускладнення	Кількість хворих									
	ІІІ група								Разом (n=168)	
	ІІІА підгрупа (n=54)		ІІІБ підгрупа (n=36)		ІІІВ підгрупа (n=21)		ІІІГ підгрупа (n=57)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ексудативний плеврит	13	24	3	8	7	33	1	2	24	14
Кровохаркання	3	6	3	8	3	14	1	2	10	6
Легенева кровотеча	2	4	0	0	0	0	0	0	2	1
Легенево-серцева недостатність різного ступеня	17	31	7	19	3	14	6	10	33	19
Спонтанний пневмоторакс	1	2	1	3	0	0	0	0	2	4
Всього	36	67	14	38	13	61	8	14	71	44

При виявленні легенево-серцевої недостатності, як ускладнення ТБ процесу легень виявлено, що у хворих на РТБЛ (І група) спостерігалося у 23 (18 %) хворих (ІА підгрупа – 4 (12 %) пацієнта, ІБ підгрупа – 19 (21 %) осіб). У хворих на ВДТБЛ (ІІ група) даний показник спостерігався у 14 (9 %) хворих, відповідно без наявності деструкції (ІІА підгрупа) у 2 (4 %) пацієнтів та з кавернозним процесом у легенях (ІІБ підгрупа) у 12 (11 %) осіб. Легенево-серцева недостатність спостерігалась у групі з МРТБ легень (ІІІ група) у 33 (19 %) випадках (ІІІА підгрупа – 17 (31 %)

пацієнтів, IIIБ підгрупа – 7 (19 %) осіб, IIIВ підгрупа – 3 (14 %) людей, IIIГ підгрупа – 6 (10 %) хворих).

Спонтанний пневмоторакс на фоні ТБ процесу легень виникав у 1 (1 %) хворого на РТБЛ (I група) при цьому у пацієнтів без наявності каверн (IA підгрупа) даний показник не спостерігався, а з деструкцію легенів він був у 1 (1 %) хворого. Майже така ж сама ситуація з виникненням спонтанного пневмотораксу спостерігалася у хворих на ВДТБЛ (II група) даний показник був у 1 (1 %) хворого при цьому у хворих без наявності деструкцій (IIA підгрупа) не спостерігалося жодного випадку спонтанного пневмотораксу, а з наявністю розпаду у легенях ми спостерігали лише 1 (1 %) випадок. У групі з МРТБ легень (III група) ми спостерігали 2 (1 %) випадки спонтанного пневмотораксу. У підгрупі з МРТБ та РТБЛ спонтанний пневмоторакс був у 1 (2 %) пацієнта (IIIA підгрупа), а у хворих з МРТБ та ВДТБЛ спостерігали теж саму ситуацію – 1 (3 %) людина (IIIБ підгрупа). Що стосується хворих без МРТБ та з РТБЛ (IIIВ підгрупа) та без МРТБ та з ВДТБЛ (IIIГ підгрупа) то спонтанний пневмоторакс не спостерігався жодного разу. Детальніше про характер ускладнень ТБ процесу легень буде викладено у наступних розділах.

Нами була проаналізована анамнестична інформація про характер початку захворювання у хворих, які перебували під нашим спостереженням, представлена у табл. 2.8 та 2.9. Для зручності оцінки даної інформації, нами були визначені ступені початку захворювання (гостра, підгостра, малосимптомна, безсимптомна), які базувалися на початкових симптомах виникнення ТБ легень у дослідних групах: загальна слабкість, швидка втома, порушення апетиту (зниження) апетиту, покашлювання, дратівливість, зниження трудоспроможності, в’ялість, розбитість, адинамія, порушення сну, зниження маси тіла, пітливість, нічні поти, температура тіла, кашель, задишка, біль у грудній клітинці, кровохаркання та легенева кровотеча. Таким чином, при гострому початку захворювання пацієнти відзначали раптову (протягом кількох днів) появу яскраво виражених симптомів інтоксикації, «грудних» скарг і швидке наростання їхньої кількості й інтенсивності.

Таблиця 2.8

Варіанти початку захворювання у перших та других підгрупах

Початок захворювання	I група				II група				Разом	
	ІА підгрупа		ІБ підгрупа		ІІА підгрупа		ІІБ підгрупа		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Гострий	12	34	31	34	7	13	22	21	72	25
Підгострий	3	10	17	19	6	11	22	21	48	17
Малосимптомний	10	28	23	25	11	20	24	23	68	24
Безсимптомний	10	28	20	22	30	56	37	35	97	34
Загальна кількість	35	100	91	100	54	100	105	100	285	100

Таблиця 2.9

Варіанти початку захворювання у третіх підгрупах

Початок захворювання	III група								Разом	
	ІІІА підгрупа		ІІІБ підгрупа		ІІІВ підгрупа		ІІІГ підгрупа		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Гострий	21	39	15	41	3	14	9	16	48	28
Підгострий	11	20	14	39	4	19	8	14	37	22
Малосимптомний	9	17	6	17	4	19	15	26	34	20
Безсимптомний	13	24	1	3	10	48	25	44	49	30
Загальна кількість	54	100	36	100	21	100	57	100	168	100

Початок захворювання розцінювався як підгострий, якщо характерна для ТБ клінічна симптоматика з'являлася поволі, часто непомітно для самого хворого, а її наростання відбувалося протягом кількох тижнів або, навіть, місяців. Якщо ж специфічні для ТБ зміни у легеневій тканині стали випадковою знахідкою при флюорографічному або рентгенологічному обстеженні, були відсутні будь-які клінічні прояви то це був безсимптомний початок захворювання. При вираженості мінімальних ознак ТБ процесу, то початок захворювання вважався малосимптомний.

Гострий початок захворювання спостерігався у 43 (34 %) хворих на РТБЛ (I група), без деструкцією (IA підгрупа) у12 (34 %) чоловік та з розпадом (IБ підгрупа) у 31 (34 %) пацієнта. У хворих з ВДТБЛ (II група) спостерігався гострий початок у 29 (18 %) випадках, без наявності розпаду (IIA підгрупа) у 7 (13 %) хворих та з деструктивним процесом (IIБ підгрупа) у 22 (21 %) чоловіків. Що стосується групи хворих на МРТБ легень (III група) гострий початок був у 48 (28 %) хворих (IIIA підгрупа – 21 (39 %) пацієнт, IIIБ підгрупа – 15 (41 %) людей, IIIВ підгрупа – 3 (14 %) хворих, IIIГ підгрупа – 9 (16 %) випадках).

Підгострий початок у хворих на РТБЛ (I група) спостерігався у 20 (16 %) хворих (IA підгрупа – 3 (10 %) пацієнтів, IБ підгрупа – 17 (19 %) людей). У ВДТБЛ (II підгрупа) підгострий початок спостерігався у 28 (18 %) хворих, з них без наявності деструкцій (IIA підгрупа) у 6 (11 %) людей та з розпадом у легенях (IIБ підгрупа) у 22 (21 %) хворих. Що стосується групи з МРТБ легень (III група) то даний показник був у 37 (22 %) людей (IIIA підгрупа – 11 (20 %) хворих, IIIБ підгрупа – 14 (39 %) хворих, IIIВ підгрупа – 4 (19 %) пацієнтів, IIIГ підгрупа – 8 (14 %) випадках).

Малосимптомний початок захворювання у хворих на РТБЛ (I група) був у 33 (26 %) пацієнтів, з них без розпаду у легенях (IA підгрупа) спостерігалося у 10 (28 %) випадках, а з наявністю деструкції легень (IБ підгрупа) − 23 (25 %) хворих. У хворих на ВДТБЛ (II група) малосимптомний початок був у 35 (22 %) осіб, з яких 11 (20 %) пацієнтів які не мали кавернозного процесу у легенях

(IIA підгрупа) та у 24 (23 %) хворих з наявністю деструкцій (IIБ підгрупа). При дослідженні III групи даний показник спостерігався у 34 (20 %) людей. При цьому у хворих з МРТБ та РТБЛ (IIIA підгрупа) було 9 (17 %) хворих, з МРТБ та ВДТБЛ (IIIБ підгрупа) спостерігалося у 6 (17 %) пацієнтів, без МРТБ та з РТБЛ (IIIВ підгрупа) було у 4 (19 %) чоловік, без МРТБ та з ВДТБЛ (IIIГ підгрупа) було у 15 (26 %) випадків.

Безсимптомний початок захворювання був у 30 (24 %) випадків при рецидиві ТБ легень (I група), з яких на деструктивний процес (IБ підгрупа) було 20 (22 %) хворих та без наявності каверн (IA підгрупа) було 10 (28 %)пацієнтів. При ВДТБЛ (II група) безсимптомний початок захворювання був у 67 (42 %) випадків, з яких без наявності деструктивного процесу у легенях (IIA підгрупа) спостерігалося 30 (56 %) хворих та з розпадом тканини у легенях (IIБ підгрупа) було у 37 (35 %) пацієнтів. При дослідженні групи на МРТБ легень безсимптомний початок захворювання був у 49 (30 %) хворих. При дослідженні III підгруп, то ми спостерігали, що у хворих на рецидив та МРТБ (IIIA підгрупа) показник безсимптомного початку захворювання було у 13 (24 %) хворих, на вперше діагностований з МРТБ легень (IIIБ підгрупа) – 1 (3 %) пацієнт, на рецидив без наявності МРТБ легень (IIIВ підгрупа) – 10 (48 %) випадках та на вперше діагностований без наявності МРТБ легень (IIIГ підгрупа) – 25 (44 %) осіб. Детальний аналіз початку захворювання проводився у наступних розділах.

У залежності від початку захворювання до звернення за спеціалізованою медичною допомогою ми виявили наступні зміни. Так у хворих на РТБЛ (I група) у середньому зверталися за спеціалізованою допомогою приблизно через (7,7±0,8) тижня. Де з них хворі з деструкцією (IБ підгрупа) звернулися через (8,5±1,0) тижня, а хворі без деструкції (IA підгрупа) – (5,6±1,1) тижня. Таж сама ситуація спостерігалося у хворих на ВДТБЛ (II група), де даний показник склав (6,4±0,6) тижня. Що стосується II підгруп то у хворих без наявності деструкції пацієнти звернулися за спеціалізованою медичною допомогою через 6,6±1,1 тижня (IIA підгрупа), а з деструкцією – (6,3±0,7) тижня (IIБ підгрупа). Де показники між IIA та IIБ підгрупами були не вірогідні ($p>0,05$). Аналогічна ситуація спостерігалася з хворими у групі з МРТБ легень та без наявності стійкості МБТ

до протитуберкульозних препаратів (ІІІ група). У даній групі показник часу звернення за спеціалізованою медичною допомогою склав (7,9±0,7) тижня. При дослідженні ІІІ підгруп, то ми спостерігали, що у хворих на рецидив та МРТБ (ІІІА підгрупа) показник часу до звернення до протитуберкульозного медичного закладу склав (9,6±1,7) тижня, на ВДТБЛ з МРТБ (ІІІБ підгрупа) – (7,6±1,6) тижня, на РТБЛ без наявності МРТБ (ІІІВ підгрупа) – (8,1±2,3) тижня та на ВДТБЛ без наявності МРТБ (ІІІГ підгрупа) – (6,6±1,0) тижня. Приведений показник між ІІІ підгрупами був не вірогідний ($p>0,05$). Таким чином, хворі на ТБ легень звертаються пізню за спеціалізованою медичною допомогою, що є небезпечним епідеміологічним фактором у вигляді розповсюдження МБТ у осередку ТБ інфекції та навколишньому середовищі. Це пов'язано насамперед не з плохою дією загальної медичної та ТБ служб, а відношенню самих хворих до свого здоров'я. Даний контингент хворих звертаються тоді за медичною допомогою коли наступає погіршення клінічної симптоматики, а при ТБ це займає довгий час та вже відбувається розповсюдження специфічного процесу у тканинах, при зрівнянні з іншими інфекційними захворюваннями.

На основі проведеного аналізу передбачених причин, які були би передумовами виникнення ТБ легень, з урахуванням анамнестичних даних (зі слів хворих), ми виділили причини, які могли би сприяли виникненню або виявленню ТБ: 1. Переохолодження. 2. Контакт з хворим на відкриту форму ТБ. 3. Проведення профілактичного огляду. 4. Стрес. 5. Паління.6. Не можуть вказати.

Так найбільша кількість хворих у приведених причин або виявлення з урахуванням анамнестичних даних були з переохолодженням та при проведенні профілактичного огляду. У хворих на РТБЛ (І група) перехолодження спостерігалося у 39 (31 %) хворих, відповідно без наявності деструкції (ІА підгрупа) у 12 (34 %) пацієнтів та з кавернозним процесом у легенях (ІБ підгрупа) у 27 (30 %) хворих. При ВДТБЛ (ІІ група) даний показник спостерігався у 56 (35 %) пацієнтів, у хворих без наявності деструкції (ІІА підгрупа) − 18 (33 %) осіб та з розпадом у легенях (ІІБ підгрупа) − 38 (36 %) хворих. У групі з МРТБ легень (ІІІ група) (ІІІА – 25 (46 %), ІІІБ – 15 (41 %), ІІІВ – 2 (10 %), ІІІГ – 17 (30 %)) даний показник склав

у 59 (35 %) хворих. Проведення профілактичного огляду спостерігалося у 46 (37 %) хворих на РТБЛ (I група), у 70 (44 %) хворих на ВДТБЛ (II група) та у 66 (39 %) хворих з групи на МРТБ легень (III група). При дослідженні підгруп то ми спостерігали наступні показники: ІА підгрупи у 10 (29 %), ІБ – 36 (40 %), ІІА – 32 (59 %), ІІБ – 38 (36 %), ІІІА – 14 (26 %), ІІІБ – 9 (25 %), ІІІВ – 15 (70 %), ІІІГ – 28 (49 %) пацієнтів. Що стосується контакту з хворим на відкриту форму ТБ то даний показник спостерігався у 4 (3 %) хворих на РТБЛ (I група) (ІА – не спостерігалося жодного випадку, ІБ – 4 (4 %)), у 3 (2 %) хворих на ВДТБЛ (II група) (ІІА – не спостерігалося жодного випадку, ІІБ – 3 (3%)) та у 6 (4 %) хворих з групи на МРТБ легень (III група) (ІІІА – 3 (5 %), ІІІБ – 1 (3 %), ІІІВ – 1 (5 %), ІІІГ – 1 (2 %)). Передбачуваними передумовами виникнення ТБ легень у результаті стресу спостерігалися у 7 (5 %) хворих на РТБЛ (I група), у 4 (2 %) хворих на ВДТБЛ (II група) та у 4 (2 %) хворих з групи на МРТБ легень (III група). Що стосується підгруп, то тут ми спостерігали такі показники, як: ІА підгрупа у 3 (8 %), ІБ підгрупа – 4 (4 %), ІІА підгрупа – 1 (2 %), ІІБ підгрупа – 3 (3 %), ІІІА підгрупа – 3 (6 %), ІІІБ підгрупа – не спостерігалося жодного випадку, ІІІВ підгрупа – 1 (5 %) пацієнтів, ІІІГ підгрупа – не спостерігалося жодного випадку. Крім того, багато хворих не могли передбачити свою причину виникнення ТБ легень. Так даний показник спостерігався у 30 (24 %) хворих на РТБЛ (I група), у 25 (16 %) хворих на ВДТБЛ (II група) та у 32 (19 %) хворих з групи на МРТБ легень (III група). Відповідно у підгрупах ми спостерігали, що даний показник був у 10 (29 %) хворих ІА підгрупи, 20 (22 %) – ІБ підгрупи, 3 (6 %) – ІІА підгрупи, 22 (21 %) – ІІБ підгрупи, 9 (17 %) – ІІІА підгрупи, 11 (31 %) – ІІІБ підгрупи, 2 (10 %) – ІІІВ підгрупи та 10 (17 %) – ІІІГ підгрупи. Причина паління спостерігалася тільки у ІІБ та ІІІГ підгрупі 1 (1 %) та 1 (2 %) хворого відповідно.

При ТБ легень дуже важливий такий епідеміологічний показник, як контакт з хворим на відкриту форму ТБ. Так контакт з хворим на відкриту форму ТБ виявлено у 22 (17 %) хворих на РТБЛ (I група), у 31 (19 %) пацієнт на ВДТБЛ (II група) та у 33 (20 %) осіб з групи на МРТБ легень (III група). При дослідженні підгруп то ми

спостерігали наступні показники: ІА підгрупа у 5 (14 %), ІБ підгрупа – 17 (19 %), ІІА підгрупа – 10 (18 %), ІІБ підгрупа – 21 (20 %), ІІІА підгрупа – 7 (13 %), ІІІБ підгрупа – 11 (30 %), ІІІВ підгрупа – 7 (33 %), ІІІГ підгрупа – 8 (14 %) пацієнтів.

Наступний показник за даними анамнезу життя – це хворі які були раніше в умовах пенітенціарної системи. Це має значення тому, що ТБ часто виникає у людей, які знаходяться у місцях позбавлення волі із-за довгого контакту з хворими на відкриту форму ТБ. Так даний показник спостерігався у 40 (32 %) пацієнтів на РТБЛ (І група), у 22 (14 %) хворого на ВДТБЛ (ІІ група) та у 31 (18 %) чоловіка з групи на МРТБ легень (ІІІ група). Відповідно у підгрупах ми спостерігали, що даний показник був у 11 (31 %) осіб ІА підгрупи, 29 (32 %) – ІБ підгрупи, 3 (6 %) – ІІА підгрупи, 19 (18 %) – ІІБ підгрупи, 13 (24 %) – ІІІА підгрупи, 8 (22 %) – ІІІБ підгрупи, 8 (38 %) – ІІІВ підгрупи, 3 (5 %) – ІІІГ підгрупи.

Не менш важливим є показник анамнезу життя про перенесені хвороби пацієнтом раніше від 16 років, що могло бути сприятливим фактором до розвитку ТБ процесу у хворого. Ми розподілили комплексно перенесені хвороби (операції) в залежності від ураження того чи іншого органу або системи. Так, хвороби, які були у хворого раніше з ураженням дихальної системи (пневмонії, бронхіти та інше), шлунково-кишкової системи (гастрити, виразкові хвороби шлунка та/або дванадцятипалої кишки, пахові грижі та інше), серцево-судинної системи (інфаркт, варикозне розширення вен нижніх кінцівок, порок серця та інше), сечостатевої системи (пієлонефрити, цистити та інше), переломи або травми, вірусний гепатит А, сифіліс, черевний тиф, апендектомія показані у табл. 2.10 та 2.11.

Згідно таблицям 2.10 та 2.11 нами було виявлено 183 перенесені хвороби з 16 років до шпиталізації хворих до стаціонару. З приведених вище хвороб було у 52 (27 %) хворих на РТБЛ (І група), 131 (72 %) у пацієнтів з ВДТБЛ (ІІ група) та 99 (100 %) осіб з групи на МРТБ легень (ІІІ група). Відповідно показник переважав у хворих з ІІ групи. У деяких хворих спостерігалося поєднання перерахованих вище перенесених хвороб. Найбільша кількість хворих спостерігалося з хворобами дихальної системи, де у хворих з РТБЛ (І група) зустрічалося у 15 (8 %) хворих, при

ВДТБЛ (II група) – 41 (22 %) хворих та з групи на МРТБ легень (III група) – 29 (29 %) пацієнтів. Небагато нижчий показник зазначений при переломах та травмах. Так переломи и травми спостерігалися у 17 (9 %) хворих на РТБЛ (I група), 38 (21 %) у пацієнтів з ВДТБЛ (II група) та 31 (32 %) хворого з групи на МРТБ легень (III група). Наступний показник перенесених операцій (хвороб) була апендектомія, що становила у 6 (3 %) хворих на РТБЛ (I група), 13 (7 %) у пацієнтів з ВДТБЛ (II група) та 12 (12 %) хворих з групи на МРТБ легень (III група). Перенесений вірусний гепатит А у минулому був у 6 (3 %) хворих на РТБЛ (I група), у 12 (6 %) пацієнтів з ВДТБЛ (II група) та 8 (8 %) хворих з групи на МРТБ легень (III група).

Таблиця 2.10

Перенесені хвороби в анамнезі життя у I та II підгрупах

Перенесені хвороби	I група				II група				Разом	
	IA підгрупа		IБ підгрупа		IIA підгрупа		IIБ підгрупа		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Дихальна система	5	42	10	25	16	41	25	27	56	31
Шлунково-кишкова система	0	0	2	5	7	18	14	15	22	12
Серцево-судинна система	3	25	1	3	0	0	2	2	7	4
Сечостатева система	0	0	1	3	1	3	2	2	4	2
Переломи або травми	2	17	15	37	9	24	29	32	55	30
Вірусний гепатит А	1	8	5	12	3	7	9	10	18	9
Черевний тиф	0	0	1	3	0	0	0	0	1	1
Апендектомія	1	8	5	12	3	7	10	11	19	10
Сифіліс	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Загальна кількість	12	100	40	100	39	100	92	100	183	100

Таблиця 2.11

Перенесені хвороби в анамнезі життя у ІІІ підгрупах

Перенесені хвороби	ІІІ група								Разом	
	ІІІА підгрупа		ІІІБ підгрупа		ІІІВ підгрупа		ІІІГ підгрупа		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Дихальна система	5	23	10	31	2	40	12	30	29	29
Шлунково-кишкова система	3	14	4	13	0	0	5	12	12	12
Серцево-судинна система	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1
Сечостатева система	1	5	2	6	0	0	1	2	4	4
Переломи або травми	7	32	8	25	2	40	14	36	31	32
Вірусний гепатит А	1	4	5	16	0	0	2	6	8	8
Черевний тиф	1	4	0	0	0	0	0	0	1	1
Апендектомія	4	18	3	9	1	20	4	10	12	12
Сифіліс	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1
Загальна кількість	22	100	32	100	5	100	40	100	99	100

Поодинокі випадки склали захворювання серцево-судинної (РТБЛ (І група) – 4 (2 %), ВДТБЛ (ІІ група) – 2 (1 %), група з МРТБ легень (ІІІ група) – 1 (1 %)), сечостатевої (РТБЛ (І група) – 1 (1 %), ВДТБЛ (ІІ група) – 3 (1 %), група з МРТБ легень (ІІІ група) – 4 (4 %)), шлунково-кишкової систем (РТБЛ (І група) – 2 (1 %), ВДТБЛ (ІІ група) – 21 (11 %), група з МРТБ легень (ІІІ група) – 12 (12 %)), сифілісу (РТБЛ (І група) – не спостерігалося жодного випадку, ВДТБЛ (ІІ група) – 1 (1 %), група з МРТБ легень (ІІІ група) – 1 (1 %)) та черевного тифу (РТБЛ (І група) – 1 (1 %), ВДТБЛ (ІІ група) – не спостерігалося жодного випадку, група з МРТБ легень (ІІІ група) – 1 (1 %)). Відсотковий розрахунок у приведених

показниках супутньої патології проводився з розрахунком кількості хворих з наявністю на супутню патологію у групі.

Розбираючи детальний аналіз перенесених хвороб у минулому особливу увагу ми приділяли РТБЛ, так як це основна група досліджень. Проводячи даний аналіз у розділі об'єкт і методи дослідження ми виявили, що у хворих з РТБЛ без наявності деструктивного процесу (ІА підгрупа) перенесений ТБ був (11,5±1,2) років тому назад, від дати шпиталізації хворого до стаціонару та з наявністю розпаду у легенях (ІБ підгрупа) був (10,4±0,8) років тому назад. Детальний аналіз перенесеного ТБ легень у минулому до виникнення повторного захворювання буде проводиться у наступних розділах.

Інший показник хвороб, які були раніше але носили характер раз на рік – це гострі респіраторні захворювання (ГРЗ). Так у хворих на РТБЛ (І група) даний показник склав (2,9±0,2) рази на рік, що стосується підгруп то у ІА підгрупі ГРЗ було (2,4±0,1) рази на рік, а у ІБ – (3,1±0,2) рази на рік. У хворих на ВДТБЛ (ІІ група) ГРЗ спостерігалося (2,0±0,1) рази на рік. Відповідно у підгрупах даної групи ми спостерігали, що даний показник був (2,2±0,1) рази на рік (ІІА підгрупа) та (1,9±0,1) рази на рік (ІІБ підгрупа). Показник був вірогідно вищий у І ніж у ІІ групі ($p<0,001$). При дослідженні у хворих з групи на МРТБ легень (ІІІ група) ми спостерігали, що ГРЗ було (2,4±0,1) рази на рік. У підгрупах була наступна ситуація: ІІІА підгрупа – (3,6±0,4), ІІІБ підгрупа – (1,8±0,2), ІІІВ підгрупа – (2,9±0,2), ІІІГ підгрупа – (1,8±0,1)рази на рік. Більш детальний аналіз приведеного показнику буде проводиться у наступних розділах.

Одним факторів, який підвищує ризик зараження МБТ та подальший розвиток ТБ впливаючи на хворого є матеріально-побутові умови. Так, з анамнезу життя вдалося встановити, що незадовільні матеріально-побутові умови були у 29 (23 %) хворих на РТБЛ (І група). З них з наявністю деструктивного процесу у легенях (ІБ підгрупа) було 24 (26 %) пацієнтів, а без деструкції у легенях (ІА підгрупа) спостерігалося у 5 (14 %) хворих. У хворих на ВДТБЛ (ІІ група) спостерігалася вірогідно нижчий приведений показник, ніж у хворих на РТБЛ

($p<0,05$). Даний показник у II групі спостерігався у 12 (7 %) хворих, а у підгрупах був у 3 (5 %) хворих IIA підгрупи та 9 (8 %) – IIБ підгрупи.

Можливим фактором впливу на імуногенетичні зміни у організмі хворого на ТБ легень може бути паління, що послугувало приводом для перевірки даного спостереження у приведеному дисертаційному дослідженні. Так загальна кількість хворих з РТБЛ (I група), які курили склала 105 (83 %) пацієнтів з них без наявності розпаду у тканинах (IA підгрупа) 28 (80 %) хворих та з наявністю деструкції (IБ підгрупа) 77 (84 %) пацієнтів. Курців хворих на ВДТБЛ (II група) було 86 (54 %) особи з них IIA підгрупи – 27 (50 %) пацієнтів та IIБ підгрупи – 59 (56 %) людей. Що стосується групи з МРТБ легень (III група) то тут курців було 115 (68 %) хворих (IIIA підгрупи було 46 (85 %) хворих, IIIБ підгрупи − 28 (78 %) осіб, IIIB підгрупи − 11 (52 %) людей, IIIГ підгрупи − 30 (52 %) пацієнтів). Більш детальний аналіз паління хворими буде проводиться у наступних розділах.

Крім того, ще один показником можливого впливу на імуногенетичні зміни може бути вживання алкоголю. Так, кількість хворих на РТБЛ (I група), які вживали алкоголь спостерігалися у 99 (78 %) випадків, з них без деструктивного процесу у легенях (IA підгрупа) приведений показник був у 29 (83 %) пацієнтів, а з наявністю розпаду у легенях (IБ підгрупа) спостерігалося у 70 (77 %) хворих. У хворих на ВДТБЛ (II група) вживання алкоголю було у 83 (52 %) хворих, з яких 19 (35 %) пацієнт які не мали кавернозного процесу у легенях (IIA підгрупа) та у 64 (61 %) хворих з наявністю деструкцій (IIБ підгрупа). При дослідженні III групи даний показник спостерігався у 113 (67 %) хворих. При дослідженні III підгруп, то ми спостерігали, що у хворих на рецидив та МРТБ (IIIA підгрупа) показник вживання алкоголю був у 43 (80 %) осіб, на вперше діагностований з МРТБ легень (IIIБ підгрупа) – 32 (89 %) пацієнтів, на рецидив без наявності МРТБ легень (IIIB підгрупа) – 12 (57 %) випадках та на вперше діагностованим без наявності МРТБ легень (IIIГ підгрупа) – 32 (56 %) чоловіків. Більш детальний

аналіз вживання алкоголю у анамнезі життя буде висвітлений у наступних розділах.

Оскільки ТБ є інфекційне захворювання, яке характеризується утворенням в органах і тканинах специфічних гранульом, велику увагу для постановки діагнозу ми приділяли синдромам ТБ легень. Виділяють два синдроми, які є зазвичай при ТБ легень: інтоксикаційний (загальний) та грудний (локальний) синдром. У даному випадку до інтоксикаційного синдрому ми включили такі симптоми як: загальна слабкість, швидка втомлюваність, порушення (зниження) апетиту, покашлювання, дратівливість, зниження трудоспроможності, в'ялість, розбитість, порушення сну, зниження маси тіла, пітливість, нічні поти та підвищення температури тіла. Для дослідження грудного синдрому ми звернули велику увагу на кашель, кровохаркання, легенева кровотеча, задишка та біль у грудній клітці.

Значну увагу ми приділяли оцінці проявів інтоксикаційного синдрому в основному це характеризувалося у вигляді підвищення температури, наявність якої реєструвалася перед початком лікування у більшості пацієнтів всіх груп: I група – 83 (66 %) пацієнтів, II група – 69 (43 %) осіб та III група – 83 (49 %) хворих. У хворих на РТБЛ (I група) інтоксикація була слабковираженою у 19 (15 %) осіб, помірною − у 35 (28 %) хворих і вираженою 29 (23 %) випадків. При цьому без наявності розпаду у тканинах (IA підгрупа) інтоксикація була слабковираженою у 10 (28 %) пацієнтів, помірною − у 4 (11 %), вираженою 6 (17 %), а у хворих з наявністю деструкції (IБ підгрупа) 9 (10 %), 31 (34 %) та 23 (25 %), відповідно. У групі на ВДТБЛ зазначені ступені інтоксикації виявилися відповідно у 31(19 %), 23 (14 %) та 15 (9 %) осіб, з них IIA підгрупи – 6 (11 %), 3 (5 %), 6 (11 %) пацієнтів та IIБ підгрупи – 25 (24 %), 20 (19 %), 9 (8 %) хворих. Що стосується групи з МРТБ легень (III група) то тут інтоксикація була слабковираженою у 15 (9 %) осіб, помірною − у 31 (18 %) чоловіка і вираженою у 37 (22%) хворих. Відповідно у підгрупах III групи ми спостерігали наступну вираженість інтоксикації: слабко виражена спостерігалася у 2 (4 %) пацієнтів, помірна − 11 (20 %) осіб і виражена 28 (52 %) хворих у IIIA підгрупи; 3 (8 %),

19 (53 %) і 9 (25 %) – ІІІБ підгрупи, 6 (28 %), 1 (5 %) і вираженою інтоксикацією не спостерігалося жодного випадку – ІІІВ підгрупи та 4 (7%), помірною і вираженою інтоксикацією не спостерігалося жодного випадку – ІІІГ підгрупи, відповідно.

Диференціювання виразності інтоксикації за ступенем проводилося з урахуванням різної інтенсивності таких симптомів, як загальна слабкість, швидка стомлюваність, погіршення (зниження) апетиту, покашляння, зниження працездатності, почуття ознобу, в’ялість, дратівливість, пітливість. Підвищення температури тіла у хворих було досить об'єктивним критерієм ступеня інтоксикації. Нормальна температура тіла до 37°С спостерігалася у досліджуваних групах хворих у 133 (47 %) випадків. Відповідно підвищена температура тіла спостерігалася у 152 (53 %) чоловік, з яких слабковиражена (субфебрильна температура) від 37,1 °С до 38,0 °С – 50 (17 %), помірна (фебрильна температура) − від 38,1 °С до 39,0 °С – 58 (20 %) і виражена (піретична температура) − від 39,1 °С та більш висока – 44 (15 %). Якщо брати увагу у групах, то підвищена температура тіла спостерігалася у 83 (66 %) хворих на РТБЛ (І група), у 69 (43 %) пацієнтів на ВДТБЛ (ІІ група) та у 83 (49 %) випадків з групи на МРТБ легень (ІІІ група). При цьому головне значення в клініці мали інші вищезгадані симптоми інтоксикації. Приведений показник наявності підвищеної температури тіла у підгрупах зображений у табл. 2.12 та 2.13.

Також немаловажним інтоксикаційним синдромом при ТБ інфекції залишається нічні, іноді профузні поти. Даний показник спостерігався у 156 (55 %) хворих на ТБ легень, з них нічні поти спостерігалися у 87 (69 %) осіб на РТБЛ (І група), 69 (43 %) у пацієнтів з ВДТБЛ (ІІ група) та 79 (47 %) хворих з групи на МРТБ легень (ІІІ група). Дані про наявність нічних потів у підгрупах приведені у табл. 2.12 та 2.13.

Ще один з важливих інтоксикаційних синдромів, котрий на сьогоднішній день має все більшу актуальність – це порушення сну у різних його різновидах та на різних стадіях. Порушення сну спостерігалося у 164 (57 %) випадків на специфічний

процес у легенях, що становить у 92 (73 %) осіб на РТБЛ (I група), 72 (45 %) у чоловік з ВДТБЛ (II група) та 75 (44 %) хворих з групи на МРТБ легень (III група). Інформація про порушення сну у підгрупах зображена у табл. 2.12 та 2.13.

Таблиця 2.12

Інтоксикаційні симптоми у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару

Інтоксикаційні симптоми	Кількість хворих									
	I група				II група				Разом	
	IA підгрупа		IБ підгрупа		IIA підгрупа		IIБ підгрупа		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Субфебрильна температура	10	13	9	4	6	12	25	12	50	9
Фебрильна температура	4	5	31	12	3	6	20	10	58	10
Піретична температура	6	8	23	9	6	12	9	4	44	7
Нічні поти	19	25	68	27	11	22	58	28	156	27
Порушення сну	20	26	72	29	15	29	57	27	164	28
Зниження маси тіла	18	23	48	19	10	19	39	19	115	19
Загальна кількість	77	100	251	100	51	100	208	100	587	100

Зниження маси тіла від початку захворювання спостерігалося у 115 (40 %) хворих на ТБ легень, з яких у пацієнтів на РТБЛ (I групі) було у 66 (52 %) випадків, вперше діагностований ТБ легень (II група) у 49 (31 %) осіб та з групи на МРТБ легень (III група) у 67 (40 %) чоловік. Детальна інформація про втрату маси тіла у підгрупах зображена у табл. 2.12 та 2.13.

Таким чином, у першій групі спостерігалася більша кількість хворих, які втратили масу тіла під час шпиталізації у стаціонар. Інші обстежені не могли переконливо підтвердити або спростувати наявність цього синдрому. Визначення

маси тіла хворим визначалось під час шпиталізації до стаціонару і через місяць лікування хворих у диспансері, данні результати дослідження будуть вказані нижче при оцінці результатів лікування хворих на ТБ легень. Крім того, ми спостерігали поєднання даної симптоматики у деяких хворих на ТБ легень.

Таблиця 2.13

Інтоксикаційні симптоми у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару

Інтоксикаційні симптоми	Кількість хворих									
	III група								Разом	
	IIIА підгрупа		IIIБ підгрупа		IIIВ підгрупа		IIIГ підгрупа		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Субфебрильна температура	2	1	3	3	6	23	4	33	15	5
Фебрильна температура	11	6	19	22	1	4	0	0	31	10
Піретична температура	28	16	9	10	0	0	0	0	37	12
Нічні поти	48	27	20	23	8	31	3	25	79	26
Порушення сну	48	27	20	23	5	19	2	17	75	25
Зниження маси тіла	41	23	17	19	6	23	3	25	67	22
Загальна кількість	178	100	88	100	26	100	12	100	304	100

Детальний аналіз інтоксикаційних симптомів буде проводитися у наступних розділах.

Наступним одним з важливіших симптомів є грудні. Так грудний синдром спостерігався у 198 (69 %) хворих на ТБ легень, з яких 104 (82 %) випадки на РТБЛ (I група), 94 (59 %) пацієнтів з ВДТБЛ (II група) та 109 (65 %) осіб з групи на МРТБ легень (III група). Відповідно серед грудних симптомів переважав кашель. Так, кашель спостерігався у 198 (69 %) людей на ТБ легень, з яких 104 (82 %) хворих на РТБЛ (I група), 94 (59 %) пацієнтів з ВДТБЛ (II група) та 109 (65 %) осіб з групи на

МРТБ легень (ІІІ група). Різниця була статистично значима між І та ІІ групою (t=4,54, p<0,05). Відповідно у підгрупах ми спостерігали, що даний показник був у 31 (88 %) хворого на РТБЛ без деструктивного процесу у легенях (ІА підгрупа); 63 (80 %) – з наявністю розпаду у легенях (ІБ підгрупа); 22 (41 %) пацієнтів на ВДТБЛ, які не мали деструктивного процесу (ІІА підгрупа); 72 (68 %) – з наявністю деструкцій у легенях (ІІБ підгрупа);у 52 (96 %) хворих на рецидив та МРТБ легень (ІІІА підгрупа); 27 (75 %) осіб на вперше діагностований з МРТБ легень (ІІІБ підгрупа); 12 (57 %) чоловік на рецидив без наявності МРТБ легень (ІІІВ підгрупа) та 18 (31 %) випадків на вперше діагностований без наявності МРТБ легень (ІІІГ підгрупа).

Таблиця 2.14

Локальні симптоми у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару

Локальні симптоми	Кількість хворих									
	І група				ІІ група				Разом	
	ІА підгрупа		ІБ підгрупа		ІІА підгрупа		ІІБ підгрупа		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Кашель без харкотиння	20	35	12	8	18	44	28	19	78	19
Продуктивний кашель	11	19	61	38	4	10	44	30	120	30
Біль у грудній клітці	14	25	29	18	7	17	31	21	81	20
Інспіраторна задишка	0	0	0	0	0	0	3	2	3	0
Експіраторна задишка	0	0	5	3	0	0	2	1	7	2
Змішана задишка	12	21	54	33	12	29	39	27	117	29
Загальна кількість	57	100	161	100	41	100	147	100	406	100

При дослідженні кашлю ми розподілили його на без харкотиння та продуктивний. Ураховуючи особливості груп та підгруп переважання кашлю без харкотиння або продуктивного кашлю було відповідно різне. Так, кашель без харкотиння спостерігався у 32 (25 %) хворих на РТБЛ (I група), 46 (29 %) пацієнтів з ВДТБЛ (II група) та 33 (19 %) осіб з групи на МРТБ легень (III група). Продуктивний кашель спостерігався у 72 (57 %) чоловік на РТБЛ (I група), 48 (30 %) випадків з ВДТБЛ (II група) та у 76 (45 %) хворих з групи на МРТБ легень (III група). Дані про наявність кашлю продуктивного та без харкотиння у підгрупах приведені у табл. 2.14 та 2.15.

Таблиця 2.15

Локальні симптоми у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару

Локальні симптоми	Кількість хворих									
	III група								Разом	
	IIIА підгрупа		IIIБ підгрупа		IIIВ підгрупа		IIIГ підгрупа		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Кашель без харкотиння	7	6	4	7	10	72	12	60	33	15
Продуктивний кашель	45	37	23	37	2	14	6	30	76	35
Біль у грудній клітці	24	20	13	21	0	0	1	5	38	17
Інспіраторна задишка	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
Експіраторна задишка	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
Змішана задишка	43	36	21	34	2	14	1	5	67	31
Загальна кількість	120	100	62	100	14	100	20	100	216	100

Наступний, також важливий показник грудної симптоматики є біль у грудній клітці. Виникнення болю у грудній клітці при ТБ легень частіше зустрічається у випадку, коли у специфічний процес приєднується повністю або частково плевра або ТБ легень ускладнюється плевритом. В основному біль у грудній клітці у приведених хворих даного дисертаційного дослідження носив тупий характер. Біль у грудній клітці спостерігався у 86 (30 %) хворих на ТБ легень, з них пацієнтів на РТБЛ (I група) було 43 (34 %) особи, з ВДТБЛ (II підгрупа) − 38 (24 %) чоловіків та у групи хворих на МРТБ легень (III група) – 38 (22 %) випадків. Показники болі у грудній клітці у підгрупах зображені у табл. 2.14 та 2.15.

Так, ми спостерігали задишку у 127 (44 %) хворих на ТБ легень, з яких 71 (56 %) хворий на РТБЛ (I група), 56 (35 %) осіб з ВДТБЛ та 69 (41 %) пацієнтів з групи на МРТБ легень (III група). При дослідженні підгруп ми спостерігали наступні показники: ІА підгрупи у 12 (34 %), ІБ підгрупи – 59 (65 %), ІІА підгрупи – 12 (22 %), ІІБ підгрупи – 44 (42 %), ІІІА підгрупи – 44 (81 %), ІІІБ підгрупи – 22 (61 %), ІІІВ підгрупи – 2 (9 %), ІІІГ підгрупи – 1 (2 %) пацієнт.

При дослідженні задишки, ураховуючи її особливості в залежності від приведеної вище класифікації, ми спостерігали, що з інспіраторною задишкою було 3 (1 %) хворих на ТБ легень, де з них було 3 (2 %) пацієнтів на ВДТБЛ та у 1 (1 %) людини з групи на МРТБ легень, а що стосується осіб з РТБЛ, то тут у даній ситуації не спостерігалося жодного випадку. Експіраторна задишка зустрічалася у 7 (2 %) хворих на ТБ легень, з них 5 (4 %) пацієнтів на РТБЛ (I група), 2 (1 %) хворих на ВДТБЛ (II група) та у 1 (1 %) чоловіка з групи на МРТБ легень (III група). Переважала у хворих задишка змішаного характеру, де вона спостерігалася у 117 (41 %) пацієнтів на ТБ легень. У групах змішана задишка спостерігалася у 66 (52 %) хворих на РТБЛ, 51 (32 %) у пацієнта з ВДТБЛ та 67 (40 %) осіб з групи на МРТБ легень. Показники видів задишки у підгрупах зображені у табл. 2.14 та 2.15.

Спостерігалося поєднання даної локальної симптоматики у деяких хворих на ТБ легень у всіх групах та підгрупах. Більш детальний аналіз грудного синдрому буде висвітлений у наступних розділах.

Наступним показником, який ми досліджували була форма грудної клітини людини [62].

Ураховуючи дані про типи грудної клітини ми виявили наступні зміни у групах та підгрупах. Так, кількість хворих на РТБЛ (І група), які мали нормостенічний тип грудної клітини спостерігався у 56 (44 %) випадків, з них без деструктивного процесу у легенях (ІА підгрупа) приведений показник був у 17 (48 %) пацієнтів, а з наявністю розпаду у легенях (ІБ підгрупа) спостерігалося у 39 (43 %) хворих. У хворих на ВДТБЛ (ІІ група) нормостенічний тип грудної клітини був у 76 (48 %) хворих, з яких 32 (59 %) пацієнтів які не мали кавернозного процесу у легенях (ІІА підгрупа) та у 44 (42 %) хворих з наявністю деструкцій (ІІБ підгрупа). При дослідженні ІІІ групи даний показник спостерігався у 73 (43 %) хворих. При дослідженні ІІІ підгруп, то ми спостерігали, що у хворих на рецидив та МРТБ (ІІІА підгрупа) показник нормостенічний тип грудної клітини був у 15 (28 %) осіб, на вперше діагностований з МРТБ легень (ІІІБ підгрупа) – 18 (50 %) пацієнт, на рецидив без наявності МРТБ легень (ІІІВ підгрупа) – 15 (71 %) випадках та на вперше діагностованим без наявності МРТБ легень (ІІІГ підгрупа) – 25 (44 %) чоловіків. Різниця між І та ІІ ($t=0,56$, $p>0,05$), ІА та ІІА ($t=0,99$, $p>0,05$), ІБ та ІІБ ($t=0,13$, $p>0,05$), ІА та ІБ ($t=0,58$, $p>0,05$), ІІА та ІІБ ($t=2,11$, $p<0,05$), ІІІА та ІІІБ ($t=2,15$, $p<0,05$), ІІІВ та ІІІГ ($t=2,29$, $p<0,05$) групами/підгрупами, була статистично не значима між собою ($p>0,05$), окрім підгрупи ІІА і ІІБ, ІІІА і ІІІБ та ІІІВ і ІІІГ де показники між собою був вірогідний ($p<0,05$).

Астенічний тип грудної клітини у хворих на РТБЛ (І група) спостерігався у 70 (55 %) хворих. Відповідно у підгрупах ми спостерігали, що даний показник був у 20 (57 %) пацієнтів ІА підгрупи та 50 (55 %) – ІБ підгрупи. У групі хворих на ВДТБЛ (ІІ група) астенічний тип грудної клітини був у 81 (51 %) хворого, а у підгрупах відповідної групи було у 21 (39 %) пацієнта ІІА підгрупи та 60 (57 %) – ІІБ підгрупи. Що стосується групи з МРТБ легень (ІІІ група) то астенічний тип грудної клітини був у 93 (55 %) хворих. У підгрупах були наступні показники: 38 (65 %) хворих у ІІІА підгрупи, 17 (47 %) – ІІІБ підгрупи, 6 (28 %) – ІІІВ підгрупи та 32 (56 %) – ІІІГ

підгрупи. Різниця між I та II (t=0,78, p>0,05), IA та IIA (t=1,71, p>0,05), IБ та IIБ (t=0,31, p>0,05), IA та IБ (t=0,22, p>0,05), IIA та IIБ (t=2,22, p<0,05), IIIA та IIIБ (t=1,67, p>0,05), IIIВ та IIIГ (t=2,29, p<0,05) підгрупами, була не вірогідні між собою (p>0,05), окрім підгрупи IIA і IIБ та IIIВ і IIIГ де показники між собою були статистично значимі (p<0,05).

Гіперстенічний (пікнічний) тип грудної клітини було виявлене у 5 (4 %) хворих на РТБЛ (I група).З них без наявності деструктивного процесу у легенях (IA підгрупа) було 3 (8 %) пацієнтів, а з деструкцією у легенях (IБ підгрупа) спостерігалося у 2 (2 %) хворих. У хворих на ВДТБЛ (II група) гіперстенічний тип грудної клітини спостерігався у 2 (1 %) чоловік, а у підгрупах був у 1 (2 %) особи IIA підгрупи та 1 (1 %) пацієнта IIБ підгрупи. Що стосується групи з МРТБ легень (III група) то тут гіперстенічний тип грудної клітини спостерігався у 2 (1 %) хворих (IIIA підгрупа – 1 (2 %) пацієнт, IIIБ підгрупа – 1 (3 %) хворий, IIIВ та IIIГ підгрупа – не спостерігалося жодного випадку гіперстенічного типу грудної клітини). Показники між групами та підгрупами були не вірогідні (p>0,05).

При зрівнянні між нормостенічним та астенічним типами грудної клітці ми майже не спостерігали статистичної значимості у самих групах та підгрупах (p>0,05). У приведених групах та підгрупах не було різниці між цими показниками та вони переважали у однаковій мірі при розподіли на групи та підгрупи (p<0,05). Інший показник, такий як гіперстенічний тип грудної клітини був вірогідно нижчий у групах та підгрупах ніж нормостенічний і астенічний тип. Т.ч. у хворих на ТБ легень, які брали участь у дослідженні переважали у однаковій мірі нормостенічний та астенічний тип грудної клітини над гіперстенічним типом.

Крім того, при досліджуванні об’єктивного статусу у хворих на ТБ легень ми виділяли основні, на нашу думку, зміни характерні для даного специфічного процесу – це відставання однієї половини грудної клітки в акті дихання, зміни голосового тремтіння, перкуторних змін, наявність жорсткого дихання, хрипів та окремо ми виявили значні зміни при дослідженні периферичних (підшкірних) лімфатичних вузлів та акценту другого тону над легеневою артерією.

Таблиця 2.16

Частота об'єктивних змін у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару

Об'єктивна ознака	Кількість хворих									
	I група				II група				Разом	
	ІА підгрупа		ІБ підгрупа		ІІА підгрупа		ІІБ підгрупа		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Збільшення підшкірних лімфатичних вузлів	14	11	47	14	25	28	13	6	99	13
Наявність акценту II тону над легеневою артерією при аускультації серця	7	6	26	8	3	3	14	6	50	6
Відставання однієї половини грудної клітки в акті дихання при огляді	11	8	13	4	2	2	6	3	32	4
Посилення голосового тремтіння	15	12	44	13	14	16	25	11	98	11
Ослаблення або відсутність голосового тремтіння	13	10	16	4	3	3	9	4	41	5
Притуплений тимпаніт або тупий звук	14	11	22	6	4	5	12	6	52	7
Коробковий звук	6	4	14	4	2	2	9	4	31	4
Тимпанічний звук	13	10	63	18	12	13	42	19	130	17
Жорстке дихання	26	20	54	15	20	22	58	26	158	20
Сухі та вологі хрипи	11	8	49	14	5	6	34	15	99	13
Загальна кількість	130	100	348	100	90	100	222	100	790	100

Таблиця 2.17

Частота об'єктивних змін у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару

Об'єктивна ознака	Кількість хворих									
	III група								Разом	
	IIIА підгрупа		IIIБ підгрупа		IIIВ підгрупа		IIIГ підгрупа		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Збільшення підшкірних лімфатичних вузлів	31	13	21	18	8	13	20	20	80	15
Наявність акценту II тону над легеневою артерією при аускультації серця	26	11	9	8	3	4	6	6	44	8
Відставання однієї половини грудної клітки в акті дихання при огляді	14	6	3	2	5	7	1	1	23	4
Посилення голосового тремтіння	28	11	14	13	7	11	15	15	64	12
Ослаблення або відсутність голосового тремтіння	14	5	4	3	7	11	1	1	26	5
Притуплений тимпаніт або тупий звук	17	7	6	5	8	13	1	1	32	6
Коробковий звук	10	4	3	3	5	7	2	2	20	4
Тимпанічний звук	30	12	15	13	8	13	17	17	70	14
Жорстке дихання	44	18	26	23	9	14	26	27	105	20
Сухі та вологі хрипи	33	13	14	12	5	7	10	10	62	12
Загальна кількість	247	100	115	100	65	100	99	100	526	100

Збільшення підшкірних лімфатичних вузлів виявлено 99 (34 %) хворих на ТБ легень, з них 61 (48 %) особа на РТБЛ (І група), у групі на ВДТБЛ (ІІ група) даний показник спостерігався у 38(24 %) випадках та у пацієнтів з групи на МРТБ легень (ІІІ група) було 80 (47 %) чоловік. Дані про наявність збільшення підшкірних лімфатичних вузлі у підгрупах приведені у табл. 2.16 та 2.17.

Наявність акценту ІІ тону над легеневою артерією спостерігалося у 50 (17 %) випадків на специфічний процес у легенях, що становило у 33 (26 %) чоловіків на РТБЛ (І група), у 17 (10 %) осіб з ВДТБЛ (ІІ група) та 44 (26 %) хворих з групи на МРТБ легень (ІІІ група). Інформація про наявність акценту ІІ тону над легеневою артерією у підгрупах зображена у табл. 2.16 та 2.17.

При дослідженні локального статусу органів дихання у хворих на ТБ легень, а саме відставання однієї половини грудної клітки в акті дихання спостерігався у 32 (11 %) випадках на ТБ легень, з яких 24 (19 %) хворих на РТБЛ (І група), 8 (5 %) пацієнтів з ВДТБЛ (ІІ група) та 23 (13 %) особи з групи на МРТБ легень (ІІІ група). Дані про наявність відставання однієї половини грудної клітки в акті дихання у підгрупах приведені у табл. 2.16 та 2.17.

Наступний показник, який ми спостерігали у хворих на ТБ легень – це зміни голосового тремтіння. Так, посилення голосового тремтіння спостерігалося у 98 (34 %) хворих на ТБ легень, з них пацієнтів на РТБЛ (І група) було 59 (45 %) осіб, з ВДТБЛ (ІІ підгрупа) − 39 (24 %) чоловіків та у групи хворих на МРТБ легень (ІІІ група) – 64 (38 %) випадків. Ослаблене або відсутнє голосове тремтіння спостерігалося у 41 (14 %) чоловіка на ТБ легень, з яких хворих на РТБЛ (І група) даний об’єктивний показник спостерігався у 29 (23 %) пацієнтів, ВДТБЛ (ІІ група) – 12 (7 %) осіб. У хворих з групи на МРТБ легень (ІІІ група) ослаблене або відсутнє голосове тремтіння спостерігалося у 26 (15 %) випадків. Показник ослабленого або відсутнього голосового тремтіння у підгрупах зображений у табл. 2.16 та 2.17.

Перкусію легень ми проводили у даній когорти хворих на ТБ легень за наявності ослабленого та посиленого легеневого звука. Так, ослаблений легеневий звук ми включили разом притуплений тимпаніт та тупий звук у одну ознаку, а

посилення легеневого звуку при перкусії легенів у хворих на ТБ легень ми розподілили на коробковий та тимпанічний. Ураховуючи дані зміни ми спостерігали, що притуплений тимпаніт або тупий звук спостерігався у 52 (18 %) хворих на ТБ легень, з них у 36 (28 %) осіб на РТБЛ (I група), 16 (10 %) пацієнтів з ВДТБЛ (II група) та 32 (19 %) хворих з групи на МРТБ легень (III група).

Коробковий перкуторний звук легенів спостерігалося у 31 (11 %) пацієнта на специфічний процес у легенях, що складається 20 (16 %) осіб на РТБЛ (I група), 11 (7 %) чоловік з ВДТБЛ (II група) та 20 (12 %) хворих з групи на МРТБ легень (III група).

Тимпанічний звук легенів при перкусії спостерігалося у 130 (45 %) хворих на ТБ легень, з яких у пацієнтів на РТБЛ (I групі) було у 76 (60 %) випадків, вперше діагностований ТБ легень (II група) – 54(34 %) осіб та з групи на МРТБ легень (III група) – 70(41 %) чоловік. Дані про зміни перкуторного звуку при перкусії легенів у підгрупах приведені у табл. 2.16 та 2.17.

При аускультації легень у хворих на ТБ ми спостерігали в основному статистично значимий патологічний дихальний шум, такий як жорстке дихання. Жорстке дихання спостерігалося у 158 (55 %) хворих на ТБ легень, з яких у пацієнтів на РТБЛ (I групі) було у 80 (63 %) випадків, вперше діагностований ТБ легень (II група) – 78(49 %) осіб та з групи на МРТБ легень (III група) – 105(62 %) чоловік. Інформація про жорстке дихання у підгрупах зображена у табл. 2.16 та 2.17.

При подальшому дослідженні аускультативних даних у хворих на ТБ легень ми виявили такі побічні патологічні шуми, як хрипи. У даної когорти хворих ми спостерігали, як сухі так і вологі хрипи, які були у пацієнтів у рівній кількості та різні по характеру у групах та підгрупах. Таким чином, ми виділили їх в один клінічній признак, як хрипи. Крім того, ми спостерігали і інші патологічні шуми, таки як крепітація та шум тертя плеври, які спостерігалися у поодиноких випадках та не мали статистичного значення у проведеному дослідженні.

Так хрипи спостерігалися у 99 (35 %) хворих на ТБ легень, з яких у пацієнтів на РТБЛ (I групі) було 60 (47 %) випадків, ВДТБЛ (II група) у 39 (24 %) осіб та з групи

на МРТБ легень (III група) у 62 (37 %) людей. Дані про наявність вологих та сухих хрипів у підгрупах приведені у табл. 2.16 та 2.17.Більш детальний аналіз об'єктивних змін у хворих на ТБ, які брали участь у даному дослідженні, буде висвітлений у наступних розділах.

Всім хворим проводили загальний аналіз крові під час шпиталізації, а потім щомісячно, а при вираженій інтоксикації та порушенні загального стану хворого − щотижнево. Оцінку гематологічних показників проводили на основі загальноприйнятих норм. Відповідно до них, за нормальні коливання кількості еритроцитів крові вважали у чоловіків 4,0-5,0×10^{12}/л та у жінок 3,9 - 4,7×10^{12}/л , гемоглобіну у чоловіків 130,0 - 160,0 г/л та у жінок 120,0 - 140 г/л, лейкоцитів – 4,0 - 9,0 × 10^{9}/л, еозинофілів – 0,5 - 5%, паличкоядерних НФ – 1 - 6 %, сегментоядерних НФ – 47 - 72 %, лімфоцитів – 19 - 37 %, моноцити – 3 - 11 %. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) вважалася нормальною у чоловіків 1-10 мм/год., а у жінок 2-15 мм/годину.

Дослідження загального аналізу крові проводилось на капілярній крові у ранкові часи (8-9 годин ранку) натще, як практично здоровим донорам та хворим на ТБ легень у перші дні під час шпиталізації та щомісяця.

Анемія (зниження кількості еритроцитів і гемоглобіну), частіше гіпохромна, спостерігалася у 80 (28 %) випадків на ТБ легень, з яких 39 (31 %) хворих на РТБЛ (I група), 41 (26 %) пацієнт з ВДТБЛ (II група) та 45 (27 %) осіб з групи на МРТБ легень (III група). Дані про наявність анемії у підгрупах приведені у табл. 2.18 та 2.19.

Наступний показник клінічного аналізу крові – це еозинофілія та моноцитоз, які спостерігалися у 15 (5 %) та 4 (1 %) хворих, відповідно. З них у хворих на РТБЛ (I група) езионофілія була у 9 (7 %) пацієнтів, а моноцитоз був 1 (1 %) хворий. У пацієнтів з ВДТБЛ (II група) езионофілія була у 6 (4 %) осіб, а моноцитоз був 3 (2 %) чоловік. Що стосується групи хворих на МРТБ легень (III група), то тут езионофілія була у 15 (9 %) осіб, а моноцитоз був 3 (2 %) пацієнтів. Показники еозинофілії та моноцитозу у підгрупах зображені у табл. 2.18 та 2.19.

Таблиця 2.18

Характеристика змін гемограми у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару

Характеристика змін у гемограмі	Кількість хворих									
	I група				II група				Разом	
	ІА підгрупа		ІБ підгрупа		ІІА підгрупа		ІІБ підгрупа		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Анемія	6	9	33	15	8	12	33	19	80	16
Лейкоцитоз	10	16	36	17	6	9	21	12	73	14
Лімфопенія	8	13	41	19	4	6	22	13	75	15
Лімфоцитоз	4	6	1	1	14	21	4	2	23	4
Еозинофілія	5	8	4	2	2	3	4	2	15	3
Моноцитоз	1	2	0	0	3	5	0	0	4	1
Моноцитопенія	3	5	15	7	2	3	8	4	28	5
Підвищення ШОЕ	26	41	83	39	27	41	84	48	220	42
Загальна кількість	63	100	213	100	66	100	176	100	518	100

Таблиця 2.19

Характеристика змін гемограми у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару

Характеристика змін у гемограмі	Кількість хворих									
	III група								Разом	
	IIIА підгрупа		IIIБ підгрупа		IIIВ підгрупа		IIIГ підгрупа		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Анемія	17	14	11	18	5	15	12	15	45	15
Лейкоцитоз	17	14	9	14	4	12	9	11	39	13
Лімфопенія	24	19	8	12	5	14	8	10	45	15
Лімфоцитоз	1	1	1	2	0	0	6	8	8	3
Еозинофілія	8	6	1	2	1	3	5	6	15	5
Моноцитоз	0	0	1	2	1	3	1	1	3	1
Моноцитопенія	9	7	4	6	3	9	3	4	19	6
Підвищення ШОЕ	49	39	28	44	15	44	36	45	128	42
Загальна кількість	125	100	63	100	34	100	80	100	302	100

Лейкоцитоз та лімфопенія зустрічався у хворих на РТБЛ (I група) майже в 2 рази частіше, ніж у вперше діагностованих хворих (II група) – 46 (36 %) порівняно з 27 (17 %) та 49 (39 %) в порівнянні з 26 (16 %) осіб. Лейкоцитоз та лімфопенія також зустрічалися у хворих з групи на МРТБ легень (III група) у 39 (23 %) та 45 (27 %) випадків.

Так, ШОЕ була підвищена у 109 (86 %) хворих на РТБЛ (I група), 111 (70 %) осіб з ВДТБЛ та 128 (76 %) пацієнтів з групи з МРТБ легень. Моноцитопенія спостерігалася у 18 (14 %) хворих на РТБЛ (I група), 10 (6 %) пацієнтів з ВДТБЛ (II група) та 19 (11 %) осіб з групи на МРТБ легень (III група).

Крім того, у хворих на ТБ легень зустрічався лімфоцитоз у 23 (8 %) випадків, з яких вперше виявлених хворих (II група) 2,8 рази частіше, ніж у пацієнтів з РТБЛ (I група)- 18 (11 %) та 5 (4 %), відповідно. У хворих з групи на МРТБ легень (III група) лімфоцитоз зустрічався у 8 (5 %) випадках. У деяких хворих було поєднання вище перерахованих гематологічних показників. Інформація про лейкоцитоз, лімфопенію та лімфоцитоз у підгрупах зображена у табл. 2.18 та 2.19.Детальний аналіз клінічного аналізу крові буде проводиться у наступних розділах.

Наступним показником, який відображає вираженість інтоксикаційного синдрому – це «синдром інтоксикаційної нирки», який виникає під впливом інтоксикації, як у часі так і у інтенсивності самої хвороби. Синдром інтоксикаційної нирки при ТБ зазвичай характеризується змінами у клінічному аналізі сечі, це в основному незначна лейкоцитоурія, протеїнурія, еритроцитоурія та ін.

При проведенні дослідження синдром інтоксикаційної нирки спостерігався у 63 (22 %) хворих на ТБ легень. Синдром інтоксикаційної нирки був у 40 (32 %) випадках РТБЛ (I група) тау 23 (14 %) людей – при ВДТБЛ (II група). При спостереженні групи на МРТБ легень синдром інтоксикаційної нирки був у 42 (25 %) хворих. Детальний аналіз синдрому інтоксикаційної нирки проводився у наступних розділах.

Для проведення біохімічного та додаткових аналізів крові, учасникам було зроблена венепункція з ліктьової вени зранку (8-9 годин ранку), натще. При цьому тривалість та кратність дослідницьких процедур не відрізнялося від стандартних діагностичних процедур, які регламентовані протоколами надання медичної допомоги хворим на ТБ легень МОЗ України [94,95,96,97,98,101]. Взяття венозної крові для додаткових методів обстеження та біохімічного аналізу крові проводилась у перші дні шпиталізації хворих та через два місяці перебування у стаціонарі. Для зменшення травматизації дана процедура співпадала у часі з набором крові у лікувально-профілактичному закладі (ЛПЗ) для рутинних та діагностичних досліджень. Кров набиралась одночасно для біохімічного та додаткового

дослідження без застосування додаткових ін'єкцій. Загальний об'єм забраного матеріалу 10,0 мл венозної крові з яких для стандартних методів обстеження у ЛПЗ 3,0 мл та для даного дослідження 7,0 мл. Ці процедури проводилися без болю та не приносили психологічної шкоди пацієнтам. Венозна кров (7,0 мл) для проведення додаткових досліджень розподілялась на одну біохімічну пробірку (загальний об'єм 10 мл) та дві пробірки типу «Еппендорф» (загальний об'єм 2000 мкл) з 200 мкл розчину антикоагулянту (0,05М розчину етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА)) для виділення ДНК та дослідження субпопуляції мононуклеарних лейкоцитів, кров перемішували до однорідності з антикоагулянтом. Інша венозна кров (3,0 мл) центрифугувалася, після чого виділялася 1,5 мл сироватки венозної крові та робили подальше заморожування. Заморожену сироватку венозної крові зберігали при температурі –20ºС (в морозилці) до початку проведення дослідження. Пробірку типу «Еппендорф» для виділення ДНК центрифугували зі швидкістю 3000 об/хв. при кімнатній температурі протягом 5 хв. Після центрифугування кров розділяли на плазму і формені елементи. Акуратно видаляли піпеткою плазму. Закривали пробірку і зберігали її при -20ºС (в морозилці) до проведення дослідження. Сироватку, плазму та формені елементи транспортували до Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету та ПП «Екомед» у терміні до 3 годин у спеціальній морозильній камері з замороженим хлодогеном та з виконанням усіх мір обережності. Визначення відсоткового складу субпопуляції мононуклеарних лейкоцитів крові проводилась у день здачі крові пацієнтом у клініко-діагностичній лабораторії ПП «Екомед».

Біохімічні показники проводились хворим під час шпиталізації до стаціонару і кожні два місяці, вони включали наступні показники: пігментну функцію печінки оцінювали за вмістом загального білірубіну (норма – до 20,5 мкмоль/л), даний показник був підвищений у 63 (22 %) хворих на ТБ легень, з них у 39 (31 %) пацієнтів на РТБЛ (I група), 24 (15 %) особи на ВДТБЛ (II група) та 30 (18 %) чоловік з групи на МРТБ легень (III група); для вивчення ферментної функції печінки всім хворим визначали активність аланін-амінотрансферази (АлАТ) та

активність аспарат-амінотрансферази (АсАТ), за норму активність АлАТ вважали 0,1 - 0,68 мкмоль/л, АсАТ – 0,1 - 0,45 мкмоль/л, ці показники були підвищені у 93 (32 %) хворих на ТБ легень, з яких 53 (42 %) особи на РТБЛ (I група), у групі на ВДТБЛ (II група) даний показник спостерігався у 40(25 %) випадках та у пацієнтів з групи на МРТБ легень (III група) був у 51 (30 %) людини, у цих пацієнтів загальний білірубін був дещо вищий від норми, тому ми розцінили цей стан, як порушення функції печінки на початковій стадії; загальний білок крові, за норму якого прийняті такі величини 65 - 85 г/л, він був знижений у 15 (5 %) хворих на ТБ легень, що становило у 6 (5 %) чоловіків на РТБЛ (I група), у 9 (5 %) осіб з ВДТБЛ (II група) та 10 (6 %) хворих з групи на МРТБ легень (III група); підвищення тимолової проби (норма – 0-4 од SH) спостерігалося у 19 (6 %) хворих на ТБ легень, з них пацієнтів на РТБЛ (I група) було 12 (9 %) осіб, з ВДТБЛ (II підгрупа) − 7 (4 %) чоловіків та у групи хворих на МРТБ легень (III група) – 15 (9 %) випадків; підвищення холестерину крові не спостерігалося, але у віці 20 - 40 років норма становить 3,4-7,2 ммоль/л, а у віці 40-60 років та більше – 3,9 - 8,3 ммоль/л, тому у більш старшому віці ці показники були дещо підвищені, але у межах норми. Приведені вище показник біохімічного аналізу крові у підгрупах зображені у табл. 2.20 та 2.21. Детальніше про характер цих порушень буде висвітлена у наступних розділах.

У всіх хворих визначали глюкозу крові (норма – 3,33 - 5,55 ммоль/л), з них у 9 (3 %) хворих на ТБ легень мали підвищений рівень глюкози у крові. Крім того у хворих на РТБЛ (I група) підвищення глюкози крові вище норми була у 5 (4 %) випадках, при цьому у пацієнтів без наявності каверн (IA підгрупа) даний показник був у 2 (5 %) пацієнтів, а з деструкцію легенів він був у 3 (3 %) осіб. Майже така ж сама ситуація з приводу підвищення глюкози у крові спостерігалася у хворих на ВДТБЛ (II група) даний показник був у 4 (2 %) хворих, при цьому у хворих без наявності деструкцій (IIA підгрупа) був у 2 (3 %) чоловік, а з наявністю розпаду у легенях ми спостерігали також 2 (2 %) випадки.

Таблиця 2.20

Підвищення біохімічних показників у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару

Біохімічні показники	Кількість хворих									
	I група				II група				Разом	
	ІА підгрупа		ІБ підгрупа		ІІА підгрупа		ІІБ підгрупа		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
АлАТ	9	34	40	31	8	28	27	31	84	31
АсАТ	9	34	42	32	12	41	28	33	91	34
Тимолової проба	3	11	9	7	2	7	5	6	19	7
Загальний білірубін	5	18	34	26	5	17	19	22	63	23
Загальний білок	1	3	5	4	2	7	7	8	15	5
Загальна кількість	27	100	130	100	29	100	86	100	272	100

Таблиця 2.21

Підвищення біохімічних показників у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару

Біохімічні показники	Кількість хворих									
	III група								Разом	
	ІІІА підгрупа		ІІІБ підгрупа		ІІІВ підгрупа		ІІІГ підгрупа		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
АлАТ	23	29	8	28	4	24	6	29	41	28
АсАТ	28	35	10	35	5	30	8	38	51	35
Тимолової проба	7	9	3	10	3	17	2	9	15	10
Загальний білірубін	18	22	6	20	3	17	3	15	30	20
Загальний білок	4	5	2	7	2	12	2	9	10	7
Загальна кількість	80	100	29	100	17	100	21	100	147	100

У групі з МРТБ легень (ІІІ група) ми спостерігали підвищення глюкози крові у 5 (3 %) випадків. У підгрупі з МРТБ та РТБЛ підвищення глюкози крові було у 2 (4 %) хворих (ІІІА підгрупа), а у хворих з МРТБ та ВДТБЛ спостерігалась таж сама ситуація – 1 (3 %) пацієнт (ІІІБ підгрупа). Що стосується хворих без МРТБ та з РТБЛ (ІІІВ підгрупа) то тут даний показник був у 1 (5 %) хворий та без МРТБ та з ВДТБЛ (ІІІГ підгрупа) – 1 (2 %) пацієнта. Діагностовано гіперглікемія у хворих на ТБ легень пов’язана з супутнім цукровим діабетом.

Таблиця 2.22

Результати мікроскопічного дослідження мокротиння і промивних вод із бронхів на наявність кислотостійких паличок у І та ІІ підгрупах

Кислотостійких паличок у полі зору	Кількість хворих									
	І група				ІІ група				Разом	
	ІА підгрупа		ІБ підгрупа		ІІА підгрупа		ІІБ підгрупа		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Негативний (КСП не знайдено у 100 полях зору)	12	34	10	11	42	78	22	21	86	30
Позитивний «+» (10-99 КСП у 100 полях зору)	10	29	4	5	10	19	58	56	82	29
Позитивний «++» (1-9 КСП у полі зору)	11	31	32	35	2	3	16	15	61	22
Позитивний «+++» (Більш ніж 10 КСП у кожному полі зору)	2	6	45	49	0	0	9	8	56	19
Загальна кількість	35	100	91	100	54	100	105	100	285	100

Інтервали кількісної характеристики кислотостійких паличок (КСП) під мікроскопом та МБТ-колоній, що виросли на живильному середовищі, характеризувалися згідно з даними наказів МОЗ України [98,99].

Таблиця 2.23

Результати мікроскопічного дослідження мокротиння і промивних вод із бронхів на наявність кислотостійких паличок у ІІІ підгрупах

Кислотостійких паличок у полі зору	Кількість хворих									
	ІІІ група								Разом	
	ІІІА підгрупа		ІІІБ підгрупа		ІІІВ підгрупа		ІІІГ підгрупа		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Негативний (КСП не знайдено у 100 полях зору)	0	0	0	0	2	10	18	32	20	12
Позитивний «+» (10-99 КСП у 100 полях зору)	3	5	17	47	3	14	36	63	59	35
Позитивний «++» (1-9 КСП у полі зору)	17	32	10	28	15	72	3	5	45	27
Позитивний «+++» (Більш ніж 10 КСП у кожному полі зору)	34	63	9	25	1	4	0	0	44	26
Загальна кількість	54	100	36	100	21	100	57	100	168	100

Результати мікроскопічного і бактеріологічного дослідження мокротиння або промивних вод із бронхів проведено у всіх обстежених пацієнтів (табл. 2.22, 2.23, 2.24 та 2.25). Під мікроскопом КСП виявлялися у 199 (70 %) хворих на ТБ легень, з них позитивний мікроскопічний аналіз на КСП був у 104 (82 %) пацієнтів на РТБЛ

(І група). Позитивний мікроскопічний аналіз харкотиння у ІІ групі спостерігався у 95 (60 %) хворих. Що стосується групи з МРТБ легень (ІІІ група) то тут позитивний мікроскопічний аналіз харкотиння був у 148 (88 %) хворих. Перше мікроскопічне дослідження мокротиння проводилось під час шпиталізації хворого до стаціонару, потім згідно з моніторингом спостереження у хворих на ТБ легень, зазначених наказами МОЗ України [94,95,96,98,99,100,101].

Таблиця 2.24

Результати бактеріологічного дослідження мокротиння і промивних вод із бронхів на наявність мікобактерій туберкульозу у І та ІІ підгрупах

Колонії МБТ на живильному середовищі	Кількість хворих									
	І група				ІІ група				Разом	
	ІА		ІБ		ІІА		ІІБ		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Негативний (немає росту)	5	15	5	6	26	48	10	10	46	16
Позитивний «1+» (20-100 колоній)	14	40	5	6	21	39	63	60	103	36
Позитивний «2+» (100-200 колоній)	14	40	34	37	6	11	20	19	74	26
Позитивний «3+» (200-500 колоній (майже суцільний ріст))	2	5	35	38	1	2	9	8	47	17
Позитивний «4+» (більш 500 колоній (суцільний ріст))	0	0	12	13	0	0	3	3	15	5
Загальна кількість	35	100	91	100	54	100	105	100	285	100

При бактеріологічному обстеженні виявлено наступні результати. У 239 (84 %) хворих на ТБ легень виявлені МБТ методом посіву, з яких у хворих на

РТБЛ (І група) було 116 (92 %) осіб та пацієнтів на ВДТБЛ (ІІ група) позитивний бактеріологічний аналіз харкотиння на МБТ було 123 (77 %) чоловіків. У осіб з групи на МРТБ легень (ІІІ група) даний показник спостерігався у всіх хворих, у зв'язку з тим, що ми визначали саме бактеріологічним методом дослідження стійкість МБТ до антимікобактеріальних препаратів. Дані про характер змін бактеріологічного аналізу харкотиння на МБТ у хворих на ТБ легень у підгрупах приведені у табл. 2.24 та 2.25.Більш детальний аналіз бактеріологічного аналізу харкотиння на МБТ у хворих на ТБ легень буде висвітлений у наступних розділах.

Бактеріологічне дослідження мокротиння проводилось згідно з моніторингом спостереження у хворих на ТБ легень, зазначених у наказах МОЗ України [94,95,96,97,98,99,100,101].

Таблиця 2.25

Результати бактеріологічного дослідження мокротиння і промивних вод із бронхів на наявність мікобактерій туберкульозу у ІІІ підгрупах

Колонії МБТ на живильному середовищі	Кількість хворих									
	ІІІ група								Разом	
	ІІІА		ІІІБ		ІІІВ		ІІІГ		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Позитивний «1+» (20-100 колоній)	2	3	9	26	2	9	48	84	61	37
Позитивний «2+» (100-200 колоній)	16	30	21	58	17	82	5	9	59	35
Позитивний «3+» (200-500 колоній (майже суцільний ріст))	24	44	3	8	2	9	4	7	33	19
Позитивний «4+» (більш 500 колоній (суцільний ріст))	12	23	3	8	0	0	0	0	15	9
Загальна кількість	54	100	36	100	21	100	57	100	168	100

Крім того, завдяки бактеріологічному методу дослідження харкотиння на МБТ у хворих на ТБ легень виявлялося резистентність до протитуберкульозних

препаратів (ПТП). Саме лікарська стійкість теж входила до основних завдань проведеного даного науково-практичного дослідження. Відповідно діючого наказу МОЗ України [101] та інших наказів [94,95,96,97,99,100], які були чинні діючими при проведенні даного дисертаційного дослідження, на той час, ми розподілили хворих на хіміорезистентний ТБ легень за категоріями відповідно до тестів медикаментозної чутливості (ТМЧ) штамів, які виявились МБТ:

Монорезистентний ТБ: резистентність до лише одного з первинних протитуберкульозних препаратів.

- Полірезистентний ТБ: резистентність до більш ніж одного з первинних протитуберкульозних препаратів (але не до ізоніазиду та рифампіцину одночасно).
- МРТБ: резистентність щонайменше до ізоніазиду та рифампіцину одночасно.
- Туберкульоз із розширеною резистентністю: резистентність до фторхінолону та принаймні до одного з трьох ін'єкційних препаратів другого ряду (капреоміцину, канаміцину чи амікацину) на додачу до мультирезистентності.

Так МРТБ спостерігався у 88 (31 %) хворих на ТБ легень. З цих хворих на РТБЛ (I група) було 54 (43 %) особи та ВДТБЛ (II група) –34 (21 %) пацієнтів. Де показники між I та II групами були вірогідні ($t=3,92$, $p<0,05$).

При цьому до групи на МРТБ легень (III група) у яких була стійкість до ПТП ми включили хворих на ТБ легень з МРТБ та пацієнтів на ТБ з розширеною медикаментозною резистентністю. Крім того, до III групи були віднесені хворі на ТБ легень, які виділяли чутливі МБТ до всіх ПТП. Хворі на ТБ легень з наявністю полі- та монорезистентності не входили до III групи дослідження, що було критерієм відбору до групи на МРТБ легень. Це пов’язано з теоретичними уявою про можливий вплив на досліджувані показники у даній науково-дослідницькій роботі.

Монорезистентний ТБ був у 22 (8 %) хворих на ТБ легень, з яких РТБЛ (I група) спостерігався у 10 (8 %) випадках. З них з наявністю деструктивного процесу у легенях (IБ підгрупа) було у 6 (6 %) пацієнтів, а без деструкції у легенях (IА

підгрупа) спостерігалося у 4 (11 %) хворих. У хворих на ВДТБЛ (II група) монорезистентний ТБ спостерігався у 12 (7 %) хворих, а у підгрупах був у2 (3%) хворих IIA підгрупи та 10 (9 %) – IIБ підгрупи. При зрівнянні груп та підгруп між собою, показники були не вірогідні (p>0,05).

Полірезистентний ТБ спостерігався у 38 (13 %) хворих на ТБ легень. У хворих на РТБЛ (I група) полірезистентний ТБ спостерігався у 28 (22 %) хворих, відповідно без наявності деструкції (IA підгрупа) у 12 (34 %) пацієнтів та з кавернозним процесом у легенях (IБ підгрупа) був у 16 (17 %) хворих. При ВДТБЛ (II група) даний показник спостерігався у 10 (6 %) пацієнтів, у хворих без наявності деструкції (IIA підгрупа) – 2 (3 %) випадки та з розпадом у легенях (IIБ підгрупа) − 8 (7 %) хворих. Показник був вірогідний між I та II групами (t=3,82, p<0,05).

Резистентний до рифампіцину ТБ: резистентність визначалися за допомогою молекулярного методу, при наявності чи відсутності резистентності до інших протитуберкульозних препаратів. Це включає будь-яку резистентність до рифампіцину, незалежно від того чи це монорезистентність, мультирезистентність, полірезистентність чи розширену резистентність. Ці категорії не є взаємовиключними. При переліку випадків рифампіцин-резистентного ТБ, наприклад, враховуються також випадки МРТБ та ТБ з розширеною резистентністю.

Виявлення ДНК Mycobacterium tuberculosis та гена стійкості до рифампицину проводилося за допомогою Xpert MTB/RIF Assay. Xpert MTB / RIF Assay, призначений для використання з системою GeneXpert виробництва компанії Cepheid - це тест напівкількісної гніздової полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часу для діагностики in vitro, застосовуваний з метою виявлення:

• ДНК Mycobacterium tuberculosis complex в зразках мокротиння або концентрованих осіданнях, отриманих із зразків індукованого або спонтанного мокротиння, незалежно від того, чи були виявлені КСП в мазках мокротиння;

• мутацій гена rpoB, пов'язаних зі стійкістю до рифампіцину, у зразках, отриманих від пацієнтів з групи ризику по розвитку стійкості до рифампіцину [11,127].

В системі GeneXpert об'єднані і автоматично виконуються наступні процеси - обробка зразків, ампліфікація нуклеїнових кислот і виявлення цільової послідовності в простих і складних зразках з використанням ПЛР в реальному часу і ПЛР із зворотною транскрипцією.

Тест Xpert MTB/RIF містить реактиви для виявлення МБТ і стійкості до рифампицину, а також контроль обробки зразка (Sample Processing Control, SPC), призначений для контролю адекватності обробки цільових бактерій і виявлення інгібіторів в середовищі, де відбувається ПЛР.

Праймери тесту Xpert MTB/RIF Assay ампліфікують фрагменти гена rpoB, що містить 81 пару основ центральної ділянки. Зонди дозволяють відрізнити консервативну послідовність мікобактерії «дикого типу» від мутацій центральної ділянки, пов'язаних зі стійкістю до рифампіцину [11,127].

Таким чином, при тестуванні харкотиння за допомогою Xpert MTB/RIF Assay було виявлено ДНК Mycobacterium tuberculosis у 101 хворого на ТБ легень. При цьому ген стійкості rpoB, пов’язаний з стійкістю МБТ до рифампицину, виявлено у 61 хворого на ТБ легень у даному дисертаційному дослідженні.

Форму, характер і локалізацію патологічного процесу визначали методом рентгенологічного дослідження. Ще на амбулаторному прийомі всім хворим на ТБ легень, проводили спершу флюорографічне дослідження грудної клітки, а потім, оскільки на флюорографії виявлена патологія, проводили оглядову рентгенографію грудної клітки у двох проекціях. Прицільну томографію зони деструкції у вибраних зрізах проводили всім хворим.

Крім того, додатково проводили комп’ютерну томографію легень на комп’ютерному томографі Toshiba Aquilion 4 (Японія). Матриця зображення становила 512 х 512 елемента.

Дослідження починали з виконання серії примикають томографічних зрізів з областю дослідження від верхівок легень до задніх відділів реберно-діафрагмальних синусів в положенні хворого на спині, з товщиною томографічного шару від 0,5 мм

з шагом 1,5 - 2 мм, при обмеженні змін однієї часткою виконувалася серія послідовних тонких (0,5-1,5 мм) зрізів в зоні змін.

Відновлення томограм здійснювали за допомогою програми ретроспективної реконструкції (retrospective reconstruction) на основі використання так званих «сирих даних» (raw-data) і алгоритму реконструкції, який мав назву: «chest», «high-spatial frequency», «sharp». При цьому зменшували поле зображення до 15-20 см.

Всі комп'ютерно-томографічні скани були вироблені на висоті вдиху в положенні пацієнта лежачи на спині. Внутрішньовенне введення контрастної речовини не проводилося.

Зображення проглядалися з параметрами вікна, оптимальними для легеневої паренхіми (ширина вікна 1500-1600, рівень 500-600) і в м’якотканивому вікні (ширина вікна 350-400, рівень 35-40).

Комп’ютерна томографія проводилася у 31(24 %) хворого на РТБЛ (I група) та 47 (29 %) хворих на ВДТБЛ (II група).

Опис томограм проводили трьома рентгенологами безпосередньо при проходженні комп'ютерної томографії, потім на амбулаторному етапі протитуберкульозного закладу і в стаціонарі.

Використання методики комп'ютерної томографії дало можливість візуалізувати мікроструктурні зміни в легенях, локалізувати патологічний процес стосовно елементам вторинної легеневої часточки, що допомогло орієнтуватися в характері патоморфологічних змін, відносити їх до тій чи іншій формі і фазі ТБ легенів, а так само диференціювати з не ТБ патологічними процесами.

Інтерпретація комплексного рентгенологічного дослідження дозволила нам встановити топічний діагноз ТБ, зокрема виявити локалізацію, поширеність і характеристику порожнин розпаду ТБ процесу в легенях, як відображено у табл. 2.26, 2.27, 2.28 та 2.29.

Таблиця 2.26

Локалізація і поширеність туберкульозного процесу у I та II підгрупах

Локалізація і поширеність процесу	Кількість хворих									
	I група				II група				Разом	
	IA підгрупа		IБ підгрупа		IIA підгрупа		IIБ підгрупа		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Один-два сегменти	11	31	8	9	21	39	7	20	47	17
Частка легені	19	54	4	4	26	48	8	27	57	20
Дві частки легені	5	15	27	29	7	13	34	24	73	25
Одна легеня	0	0	46	51	0	0	49	25	95	34
Дві легені	0	0	6	7	0	0	7	4	13	4
Загальна кількість	35	100	91	100	54	100	105	100	285	100

Таблиця 2.27

Локалізація і поширеність туберкульозного процесу у III підгрупах

Локалізація і поширеність процесу	Кількість хворих									
	III група								Разом	
	IIIA підгрупа		IIIБ підгрупа		IIIB підгрупа		IIIГ підгрупа		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Один-два сегменти	0	0	1	3	5	24	27	48	33	20
Частка легені	3	6	11	30	9	43	23	40	46	27
Дві частки легені	12	22	16	44	5	24	7	12	40	24
Одна легеня	34	63	5	14	2	9	0	0	41	25
Дві легені	5	9	3	9	0	0	0	0	8	4
Загальна кількість	54	100	36	100	21	100	57	100	168	100

Таблиця 2.28

Характеристика порожнин розпаду легеневої тканини у хворих на I та II підгрупи

Оцінка порожнини розпаду	Кількість хворих					
	ІБ підгрупа		ІІБ підгрупа		Разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кількість: одна	10	11	49	47	59	30
дві	3	4	34	32	37	19
три	41	45	13	12	54	28
більше трьох	37	40	9	9	46	23
Розмір (діаметр): до 2 см	35	39	75	72	110	56
2-4 см	34	37	20	19	54	28
більш 4 см	22	24	10	9	32	16
Загальна кількість	91	100	105	100	196	100

Найчастіше ТБ процес у хворих локалізувався у одній легені. Так, у хворих на РТБЛ (I група) патологічний процес локалізувався у одній легені у 46 (36 %) пацієнтів, ВДТБЛ (II група) – 49 (31 %) випадків та осіб групи на МРТБ легень (III група) − 41 (24 %) чоловіка. Дві частки легені були уражені у 32 (24 %) хворих на РТБЛ (I група),у 41 (26 %) пацієнта на ВДТБЛ (II група) та у 40 (24 %) осіб з групи на МРТБ легень (III група), частка легені – у 23 (18 %), 34 (21 %) і у 46 (27 %) хворих відповідно I, II та III груп, один-два сегменти − у 19 (15 %) осіб на РТБЛ (I група), 28 (17 %) пацієнтів з ВДТБЛ (II група) та 33 (19 %) хворих з групи на МРТБ легень (III група), обидві легені − у 6 (5 %) хворих на РТБЛ (I групі), 7 (4 %) випадків на ВДТБЛ (II група) та 7 (6 %) осіб з групи на МРТБ легень (III група). У III групі де показники не були підібрані, а були включені у зв’язку з наявністю або відсутністю чутливості до протитуберкульозних препаратів (табл. 2.26, 2.27).

У результаті проведеного дослідження було виявлено 196 хворих на ТБ легень у яких спостерігався деструктивний процес, з них каверни у легенях спостерігалися у 91 (72 %) пацієнта на РТБЛ (І група) та у 105 (66 %) осіб на ВДТБЛ (ІІ група).

Інформація про кількість і розміри порожнин розпаду легеневої тканини, виявлених у пацієнтів при рентгенологічному обстеженні, представлені у табл. 2.28 та 2.29. Найбільша кількість випадків було із множинними порожнинами розпаду (більше 3) у хворих на деструктивний РТБЛ (ІБ підгрупа) спостерігалося у 37 (40 %) пацієнтів, а у групі на ВДТБЛ (ІІБ підгрупа) наявність розпаду (більше 3) спостерігалося у 9 (8 %) осіб.

Якщо ми спостерігали більшу кількість хворих у ІБ підгрупі з множинними порожнинами розпаду, то у більшості хворих ІІБ підгрупи спостерігалося одна каверна у 49 (46 %) випадках.

А у осіб групи на МРТБ легень (ІІІ група) найбільший показник з множинними деструкціями спостерігався у хворих на рецидив з МРТБ легень (ІІІА підгрупа) 36 (67 %) випадків, а найбільша кількість пацієнтів з однією порожниною у легенях була у хворих на ВДТБЛ без наявності МРТБ (ІІІГ підгрупа) 27 (77 %) чоловік.

По кількості деструкцій у ІБ підгрупі їх було більше, ніж у ІІБ підгрупі, і ці деструкції в основній масі були дрібні. Діаметр деструкцій до 2 см спостерігався у 35 (38 %) хворих на РТБЛ (ІБ підгрупа) та у 75 (71 %) пацієнтів з ВДТБЛ (ІІБ підгрупа). 2-4 см діаметром деструкції спостерігалося у ІБ підгрупі у 34 (37 %) випадків і ІІБ підгрупі у 20 (19 %) та понад 4см діаметром порожнини розпаду було у 22 (24 %) чоловік ІБ підгрупи і у 10 (9 %) випадків ІІБ підгрупи (табл. 2.28).

При розгляданні підгруп у групі на МРТБ легень (ІІІ група) то діаметр порожнин розпаду до 2 см був найбільший, у відсотковому співвідношенні, у хворих на ВДТБЛ та без наявності МРТБ (ІІІГ підгрупа) у 29 (83 %) осіб, а діаметр каверн від 2 до 4 см був у хворих на рецидив з МРТБ легень (ІІІА підгрупа) у 26 (48 %) чоловік. Відповідно найбільший відсотковий показник діаметру

деструкцій більше 4 см був у хворих на ВДТБЛ з наявністю МРТБ (IIIБ підгрупа) у 11 (32 %) пацієнтів (табл. 2.29).

Розподіл порожнин розпаду у залежності від діаметру, що визначався шляхом простого вимірювання, проведено відповідно до існуючих рекомендацій [160]. Урахування розмірів порожнин розпаду проводили тільки за наявності такої порожнини.

Таблиця 2.29

Характеристика порожнин розпаду легеневої тканини у хворих на III підгрупи

Оцінка порожнини розпаду	Кількість хворих									
	III група								Разом	
	IIIА підгрупа (n=54)		IIIБ підгрупа (n=34)		IIIВ підгрупа (n=16)		IIIГ підгрупа (n=35)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Кількість: одна	6	11	14	41	3	18	27	77	50	36
дві	0	0	15	44	3	18	4	11	22	16
три	12	22	1	3	9	56	1	3	23	16
більше трьох	36	67	4	12	1	6	3	8	44	31
Розмір (діаметр): до 2 см	17	31	14	41	9	56	29	83	69	49
2-4 см	26	48	9	26	6	37	6	17	47	34
більш 4 см	11	20	11	32	1	6	0	0	23	16
Загальна кількість	54	100	34	100	16	100	35	100	139	100

За класифікацією А.Г. Хоменко [171] у 196 хворих на деструктивний ТБ легень було виділено 3 різновиди деструктивних змін в легенях:

• у 59 (30 %) пацієнтів на ТБ легень визначався починаючий розпад. У цих випадках на рентгенограмах каверна чітко не визначалася, а виявлялася лише при томографічному дослідженні і характеризувалися ділянками просвітлення на тлі ділянок затемнення, з наявністю тільки внутрішнього контуру.

• у 105 (53 %) пацієнтів на ТБ легень був пневмоніогений (формуючий) розпад, що розвинувся на тлі виражених інфільтративних запальних змін в легенях з окресленим внутрішнім і нечітким зовнішнім контуром. Формуюча порожнини найбільш інформативно визначалася за стандартними поздовжніми томограмами.

• у 32 (17 %) пацієнтів на ТБ легень були сформовані еластичні або фіброзні каверни з наявністю фіброзних змін у навколишньому легеневої тканини. Цей вид розпаду добре було видно при рутинних рентгенологічних методах дослідження: рентгенограмах і поздовжніх томограмах.

Більш детальний аналіз рентгенологічних змін у хворих на ТБ легень буде висвітлений у наступних розділах.

Окрім вищезазначених досліджень, які регламентовані наказами МОЗ України [94,95,96,97,98,99,100,101], як діагностичні критерії при легеневому ТБ, що допомогло визначити клінічний діагноз та затвердити його на обласній ЦЛКК. Крім того, було додатково проведено у відділеннях Центральної науково-дослідницької лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України та ПП «Екомед» дослідження в сироватці та цільної венозної крові вмісту цитокінів (IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 та ІНФ-γ), CRP,сіалових кислот (СК), стану системи NO (iNOS, нітрити, нітрати), стану прооксидантно-антиоксидантної системи (загальна антиоксидантна активність (ЗАА), супероксиддисмутаза (СОД), SH-групи,глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР), ліпофусцинові пігменти (ЛП), триєнові кон`югати (ТК)), генетичні дослідження (поліморфізм Т3З0G гена *IL-2*, С589Т – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та С3872Т – *CRP*), фагоцитарної активності крові нейтрофілів (фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ) і індекс

перетравлення (ІП)) та CD-субпопуляційного складу лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD21). З метою співставлення впливу ТБ процесу на організм людини, забір крові для дослідження проводився зранку (8-9 годин ранку) натще, у перші дні та через місяць перебування хворих у стаціонарі.

Детальний аналіз всіх результатів буде описаний у наступних розділах.

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» (Росія), згідно інструкцій, що додаються до наборів, на автоматичному іммуноферментному аналізаторі«Labline-90» (Австрія).

Принцип методу визначення IL заснований на твердофазному «сендвіч» - варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами набору були моноклональні антитіла до необхідних IL, сорбовані на поверхні лунок розбірного полістирольного планшету, кон'югат поліклональних антитіл до необхідних IL з біотином та калібрувальні зразки, що містять необхідні IL різної концентрації. На першій стадії аналізу досліджувані і контрольні зразки інкубували у лунках з іммобілізованими антитілами. Наявний в зразках необхідний IL зв'язувалися з іммобілізованими антитілами. Незв'язаний матеріал видалявся відмиванням. Зв'язавшись з необхідними IL взаємодіяв при інкубації з кон'югатом антитіл до необхідних IL людини з біотином. Незв'язаний кон'югат видалялися відмиванням. Після другого відмивання кількість зв'язаних кон'югат визначали кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хрону – перекису водню і хромогену - тетраметилбензидину. Реакцію зупиняли додаванням стоп реагенту і вимірювали оптичну щільність розчинів в лунках при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна кількості, IL в зразку.

Принцип методу визначення ІНФ-γ заснований на твердофазному «сендвіч» варіанті іммуноферментного аналізу із застосуванням моно- і поліклональних антитіл до гамма-інтерферону людини. У лунках планшету, при додаванні досліджуваного зразка (під час першої інкубації) відбувалося зв’язування гамма-

інтерферону з моноклональними антитілами, іммобілізованними на внутрішній поверхні лунок. Зв’язаний гамма-інтерферон взаємодіяв під час другої інкубації з біотинілірованими поліклональними антитілами до гамма-інтерферону людини. На третій стадії біотін (у складі кон'югата №1) взаємодіяв із стрептавідіном, кон'югированим з пероксидазою хрону. Під час інкубації з розчином тетраметілбензідіну відбувалася фарбування розчину в лунках. Інтенсивність фарбування прямо пропорційна концентрації гамма-інтерферону в аналізованих пробах. Після виміру оптичної щільності розчину в лунках, на підставі калібрувального графіку, розраховувалася концентрація гамма-інтерферону в аналізованих зразках.

Визначення рівня приведених вище цитокінів у сироватці венозної крові проводили на іммуноферментном аналізаторі «Labline-90» (Австрія) за допомогою комерційних тест-систем фірми "Вектор БЕСТ" (Росія), згідно з доданою інструкцією. У кожну лунку спеціального планшету,який входить до складу набору, додавали по 0,1 мл розчину для розведення зразків; у відповідні лунки додавали по 0,1 мл калібрувальних зразків, стандартів і проб (сироватки венозної крові). Інкубували 2 години при $t^o=37^o$ С на шейкері (струшувачі). Потім рідину з лунок видаляли і 5 разів промивали лунки спеціальним промивним буфером. Після цього в кожну лунку додавали по 0,1мл кон'югату 1 і інкубували планшет 1 годину при $t^o=37^o$ С на шейкері. Потім всі лунки знову 5 разів промивали буфером і додавали по 0,1 мл кон'югату 2. Інкубували 30 хв. при $t^o=37^o$ С на шейкері, і всі лунки знову промивали 5 разів спеціальним промивним буфером. Після чого в кожну лунку додавали по 0,1 мл субстратного розчину тетраметилбензидину, інкубували 30 хв., в темряві при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли додаванням в кожну лунку по 0,1 мл стоп-реагенту. Через 5хв. вимірювали оптичну щільність проб у двохвильовому режимі: основна довжина хвилі 450 нм, референс-фільтр 630 нм. Кількість цитокінів у пикограммах у мілілітрі сироватки крові (пг/мл) визначали за калібрувальним графіком, який будували паралельно з визначенням вмісту IL у пробах, використовуючи калібрувальні зразки, що знаходяться в наборах.

Визначення рівня CRP у сироватці крові хворих до і через два місяці лікування визначали імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем фірми «Вектор БЕСТ» (Росія) на автоматичному іммуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія) відповідно до інструкції, що додається до набору. Використовуваний твердофазний метод іммуноаналізу заснований на принципі «сендвіча». Аналіз проводився в одну стадію. У лунки стріпірованного планшету з іммобілізованними моноклональними антитілами вносили досліджувані проби і калібрувальні зразки з відомими концентраціями CRP і пероксидазний кон'югат антитіл до CRP. Після інкубації планшет промивався. Утворені імунні комплекси «Іммобілізованні моноклональні антитіла − CRP − кон'югат», що утворилися, виявлялися ферментативною реакцією пероксидази з перекисом водню у присутності хромогену (тетраметілбензидіна). Інтенсивність забарвлення хромогену була пропорційна концентрації CRP в аналізованому зразку. Після зупинки пероксидазної реакції реагентом результати враховувалися фотометрично. Концентрацію CRP в пробах визначали по калібрувальному графіку.

Перед початком методики визначення CRP аналізовані зразки сироватки крові розводили у 100 разів розчином для розведення сироваток. У кожну лунку спеціального планшету, який входить до складу набору, додавали по 0,01 мл попередньо розведених зразків (сироватки венозної крові), калібрувальних і контрольних зразків і по 0,1 мл робочого розчину кон'югату. Інкубували 45 хв. При t^o=37^o С на шейкері (перемішуючи). Після цього всі лунки промивали 5 разів спеціальним буфером для промивок. У всі лунки додавали по 0,1 мл субстратного розчину тетраметил бензидину, ретельно перемішували і інкубували 25 хв. У темряві при кімнатній температурі. Потім реакцію зупиняли додаванням у кожну лунку по 0,1 мл стоп-реагенту і через 5 хв. вимірювали оптичну щільність у двохвильовому режимі: основна довжина хвилі 450 нм, референс-фільтр 630 нм. Кількість CRP у пикограмм у мілілітрі сироватки венозної крові(пг/мл) визначали за калібрувальним графіком, який будували паралельно з визначенням у пробах, використовуючи калібрувальні зразки, що знаходяться в наборі.

Визначення СК у сироватці венозної крові проводили спектрофотометричним методом, принцип якого базується на кольоровій реакції сіалової (N-ацетілнейрамінової) кислоти з реактивом Гесса (суміш концентрованих оцтової та сірчаної кислот) [66] .

У центрифужну пробірку вносили 1 мл сироватки крові, додавали 1 мл 10 % розчину ТХО, перемішували і поміщали пробірку в киплячу водяну баню на 5 хв. Охолоджували проточною водою і центрифугували 10 хв. при 3000 об/хв. З надосадової рідини відбирали 0,4 мл в іншу пробірку, додавали 5 мл реактиву Гесса і знову кип'ятили у водяній бані 20 хв. Оптичну щільність проби вимірювали на спектрофотометрі (СФ-46) при довжині хвилі 540 нм.

Вміст СК розраховували за калібрувальним графіком, який будували з використанням низки розведень основного стандартного розчину, що містить 100 мг/л (323,3 ммоль/л) СК. Концентрацію СК в досліджуваній сироватці, знайденої за калібрувальним графіком, множили на 0,2 (коефіцієнт перерахунку) і виражали в мілімолях в 1 л сироватки (ммоль/л).

З огляду на те, що NO є нестабільною молекулою з терміном напіврозпаду менше 5 секунд, вивчення здатності його продукувати та забезпечувати фізіологічні ефекти NO на організм людини, проводилось за вмістом у сироватці його стабільних метаболітів та iNOS. iNOS у нейтрофілах крові та рівень метаболітів NO (нітритів, нітратів) у сироватці крові визначався спектрофотометричним методом [40,90,91]. У зв’язку з тим, що самі по собі метаболіти NO можуть змінитись під впливом екзогенних факторів, таких як харчування, дослідження проводилось зранку (8-9 годин ранку) натще. Оскільки період розпаду метаболітів NO 6 годин [90], ми отримували незалежний від харчування достовірний результат продукту метаболізму NO. Визначення вмісту сумарних метаболітів оксиду азоту. До 0,5 мл надосадової рідини додавали 0,5 мл 0,025 % розчин реактиву Грісса в 15% оцтової кислоти і 0,5 мл 0,8 % розчину хлористого ванадію. Проби інкубували 30 хв. на холоду і потім фотометрували на СФ-46 при довжині хвилі 540 нм. Кількість сумарних метаболітів розраховували у мкмоль за калібрувальним графіком,

побудованим на стандартних розчинах $NaNO_2$ у концентраціях від 5 до 350 мкмоль/мл. Вміст сумарних метаболітів оксиду азоту виражали в мкмоль/л сироватки крові [90]. Визначення вмісту нітритів проводили. До 0,5 мл надосадової рідини додавали 0,5 мл 0,025 % розчину реактиву Грісса в 15 % оцтової кислоти і проби інкубували 30 хв. на холоду. Після цього проби фотометрувалина СФ-46 при довжині хвилі 540 нм. Кількість нітритів розраховували в мкмоль за калібрувальним графіком. Вміст нітритів виражали в мкмоль/л плазми крові. Визначення вмісту нітратів вираховували за різницею показників сумарних метаболітів і нітритів. Вміст нітратів виражали в мкмоль/мл сироватки крові [40].

Загальну антиоксидантну активність (ЗАА) сироватки венозної крові визначали по її здатності пригнічувати утворення продуктів перекісного окислення ліпідів (ПОЛ) у гомогенатах мозку щурів (1:4) на фосфатному буфері (рН7,4). У 4 пробірки відбирали по 2,5 мл гомогенату (2 дослідні і 2 контрольні проби). У 2 дослідні проби вносили по 50 мкл досліджуваної сироватки венозної крові, а в 2 контрольні - по 50 мкл буферного розчину. Одну дослідну і контрольну проби інкубували при 37°С одну годину. Після інкубації додавали по 2 мл 28 % розчину трихлороцтової кислоти, ретельно струшували, центрифугували при 3000 об/хв. 15 хв. Інші 2 проби (дослідну і контрольну) не інкубують, а відраз додають по 2 мл трихлороцтової кислоти, після чого струшували і центрифугували 15 хв. при 3000 об/хв. З кожної пробірки відбирали по 2мл супернатанту, додавали по 0,5мл 15 % розчину тіобарбітурової кислоти і кип'ятили на водяній бані 15 хв. Потім проби охолоджували і вимірювали оптичну щільність всіх проб при 532 нм в кюветах товщиною 1 см. ЗАА сироватки визначають за формулою:

$$ЗАА = \frac{(1-Ед-Ек)*100\ \%,}{Еод-Еок}$$

де Ед і Ек – екстинкції інкубовані при 37°С дослідних та контрольних проб;

Еод і Еок – екстинкції не інкубовані при 37°С проб.

ЗАА сироватки венозної крові виражається у відсотках [10].

Активність СОД визначали окислення кверцетина за методом В.А.Костюк і співавт. [69]. До 0,05 мл гемолізату еритроцитів додавали 0,5 мл 0,015 М фосфатного буфера (рН 7,8); 0,5 мл розчину, що містить 0,08 м М ЕДТА і 0,8 м М тетраметілетілендіаміну; 3,5 мл води і 0,1 мл 0,14 мМ розчину кверцетину в диметилсульфоксиду. До кожної дослідної проби ставили холосту, в яку вносили всі реактиви крім досліджуваної рідини. Оптичну щільність проб визначали на СФ-4А при довжині хвилі 406 нм відразу і через 20 хв. інкубації при t^o=37^{o}С. Активність СОД розраховували за формулою:

$$A = \frac{{}_{д}D_к - {}_{д}D_o}{дDк} \times 8,$$

де ${}_{д}D_к$ – різниця між показниками через 20хв. контрольної проби;

${}_{д}D_o$ – різниця між показниками через 20хв. дослідної проби;

8 – коефіцієнт перерахунку в у.о.

Активність ферменту виражали у у.о./л. сироватки венозної крові.

Вміст сульфгідрильних (SH) груп у крові визначали спектрофотометричним методом з реактивом Елмана [130]. Принцип методу: з'єднання SH-груп з реактивом Елмана (5,5-дітіобіснітробензойної кислот). Хід роботи: у чисту хімічну пробірку вносили 0,02 мл сироватки, в холосту - 0,02 дистильованої води. У дослідну і холосту пробірку додавали по 3 мл розчину Елмана. Інкубували 10 хв. при кімнатній температурі. Проби спектрофотометрували на СФ-4 при довжіні хвилі 412 нм проти холостої проби (кювети 10,0 мм). Вміст SH-груп визначали за формулою:

$$\frac{До \times 5 \times 150}{11,4} = Дох65,78,$$

де:5–коефіцієнт розведення крові при отриманні гемолізату;

150–коефіцієнт розведення гемолізату в пробі;

11,4-коефіцієнт мілімолярного поглинання забарвленого комплексу 5,5-дітіобіс-2-нітробензойна кислота з SH-групами (довжина хвилі = 412 нм).

Вміст виражають у ммоль/л сироватки.

Активність ГП визначали фотометричним методом, принцип якого полягає у вимірюванні швидкості окислення глутатіону в присутності гидроперекиси третинного бутилу[86]. Для проведення методики до 0,1 мл гемолізату еритроцитів додавали 0,8 мл 0,1 М трис-HCl-буфера (pH8,5), що містить 6 mM ЕДТА і 12 mM азиду натрію. Інкубували 10 хв. при 37^{o}С і додавали 0,1 мл 0,1М трис-HCl-буфера (pH8,5). Інкубували ще 5 хвилин і потім додавали 0,2 мл 20 % охолодженого розчину трихлороцтової кислоти (ТХО) і центрифугували10 хв. при 3000 обертів на хвилину. До 0,1 мл супернатанту додавали 10 мл 0,1М трис-HCl-буфера і 0,1 мл реактиву Елмана: 0,01 М розчину 5,5-дітіобіс-2-нітробензойна кислота у метанолі. Через 5 хвилин вимірювали оптичну щільність на СФ-4А при довжині хвилі 412 нм. До кожної дослідної проби ставили холосту, в яку досліджувану рідину вносили перед додаванням ТХО. Активність глутатіонпероксидази визначали за формулою:

$$A = (E_x - E_o) \times K,$$

де Ех і Ео – оптична щільність холостої та дослідної проби;

К –коефіцієнт перерахунку 2147х10.

Активність ферменту виражали в у.о. на 1 л сироватки.

Визначення активності ГР у сироватці венозної крові засноване на тому, що ГР за участю відновлених форм піридиннуклеотидів переводить окислену форму глутатіону у відновлену [86]. Відновлена форма реактиву Елмана створює забарвлений комплекс. Інтенсивність фарбування пропорційно кількості відновленого глутатіону.

До 0,5 мл сироватки додавали

(НАДФН), інтенсивно струшували і залишали при 37°С ще на 10 хвилин. Потім в дослідну і контрольну пробірки доливали по 1 мл охолодженої 10 % ТХО і після цього в контрольну пробірку додавали 0,1 мл розчину НАДФН. Обидві пробірки струшували і поміщали на 10 хвилин у холодильник. Потім проби центрифугували 15 хвилин при 3000 об/хв. З контрольної і дослідної пробірок по 1 мл надосадової рідини переносили у відповідні чисті хімічні пробірки і в кожну пробірку додавали по 5 мл фосфатного буферу рН 8,0. В обидві пробірки додавали по 0,05 мл реактиву Елмана і вміст ретельно перемішували. Оптичну щільність дослідної проби вимірювали проти контрольної на спектрофотометрі (СФ-46) при довжині хвилі 412 нм. Активність ГР розраховували за формулою:

$$A = \frac{E \times 6{,}05 \times 10^6 \times 84}{13100 \times 10 \times 2},$$

де Е - показники екстинції проби;

6,05 - кінцевий об'єм проби;

106 - коефіцієнт перерахунку в мкМ;

84 - фактор розведення крові;

10 - час інкубації, хв.;

2 - коефіцієнт перерахунку на окислений глутатіон;

13100 - коефіцієнт молярної екстинкції реактиву Елмана.

Метод визначення ЛП заснований на вимірюванні інтенсивності флуоресценції сполук типу Шиффових основ, видобутих ліпідними розчинниками з біологічного матеріалу [58].

У центрифужну пробірку вносили 1 мл сироватки венозної крові і доливали 4 мл суміші хлороформ-метанол (1:1). Проби ретельно перемішували скляною паличкою і інкубували 5 хв. при температурі 30°С. Потім проби інтенсивно струшували протягом 1 хв. і центрифугували протягом 15 хв. при 3000об/хв. Нижній хлороформний екстракт фільтрували у чисті пробірки через змочений хлороформом паперовий

фільтр і вимірювали флуоресценцію хлороформних екстрактів при довжині хвилі збудження 360 нм і довжині хвилі емісії 430 нм. Флуоресценцію стандартного розчину хініnсульфату вимірювали при концентрації його 1 мкг/л. Також вимірювали флуоресценцію чистого хлороформу.

Вміст ЛП розраховували за формулою:

$$A = \frac{Eo - Exл}{Ест - Exл},$$

де Ео – флуоресценція дослідної проби;

Ест – флуоресценція стандартного розчину хініnсульфату, прийнята за 1 одиницю;

Ехл – флуоресценція чистого хлороформу.

Вміст ЛП виражали у мкмоль/л.

Активність ГР виражали в у.о. (мкМ окисленого глутатіону/л * хв.).

Визначення вмісту ТК у сироватці венозної крові проводили спектрофотометричним методом [58].

До 0,2 мл сироватки венозної крові доливали 1 мл метанолу, перемішували скляною паличкою, струшували протягом 15 хвилин, потім центрифугували при 3000 об/хв. протягом 5 хвилин. До проби додавали 1 мл гексану, знову ретельно перемішували, струшували протягом 15 хвилин і залишали відстоюватися на 30 хвилин. Після розподілу шарів, верхній (метанол-гексановий шар) відбирали у суху пробірку і визначали оптичну щільність на спектрофотометрі (СФ-46) при довжині хвиль 278 нм і 220 нм. Вміст триєнів розраховували за формулою:

$$C = E_{278}/E_{220} \times 1{,}78,$$

де E_{278} - показники екстинції при довжині хвилі 278 нм;

E_{220} - показники екстинції при довжині хвилі 230 нм;

1,78 - коефіцієнт перерахунку триєнів.

Вміст триєнів виражали в мілімолях у 1 л сироватці (моль/л).

Визначення поліморфізму генів, яке проводилось за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), виявило мутації в клітинах організму. Для цього з біологічного матеріалу (лейкоцитів периферичної крові) виділяли носій генів - геномну ДНК. При виділенні використовували спеціальні набори фірми «Літех» (Росія): «ДНК-ЕКСПРЕС-КРОВ» для виділення ДНК з лейкоцитів цільної крові. Постановку ПЛР проводили на ампліфікаторі "Rotor-Gene 6000" (Австралія).

Виділення ДНК з цільної крові проводилось з венозної крові (2,0 мл), яку збирали в суху стерильну пробірку типу Еппендорфф з 0,2 мл антикоагулянту (0,05 М розчин ЕДТА). Проби зберігали при температурі − 20^0С до 6 міс.

Для виділення ДНК пробірки розморожували при кімнатній температурі, кров перемішували до однорідності. У суху пробірку Еппендорфф вносили 0,5 мл розмороженої крові і додавали 0,5 мл реактиву «ДНК-ЕКСПРЕС-КРОВ». Вміст пробірки ретельно перемішували на вортексі і центрифугували 2 хв. при 2000 об/хв. Потім проби поміщали в сухоповітряний термостат і прогрівали 15 хв. при температурі 99^0С. Після цього проби центрифугували в високошвидкісній центрифузі при 12000 об/хв. при кімнатній температурі. Отриманий супернатант (надосадова рідина) відбирали у сухі чисті пробірки типу Еппендорфф місткістю 0,5 мл і використовували в якості досліджуваного зразка ДНК.

Проведення ПЛР для виявлення поліморфізмів у геномі людини за допомогою набору IL-4 C589T, IL-10 G1082A (мутація 1 інтерлейкіну 10) та CRP C3872T проводилось зі зразками виділеної ДНК. Паралельно проводили дві реакції ампліфікації - з двома парами аллель-специфічних праймерів. Результати аналізу дозволяли дати три типи висновків: нормальна гомозигота, гетерозигота і мутантна гомозигота.

Хід визначення: з компонентів комплекту готували 2 робочі суміші: з реакційною сумішшю «норма» і з реакційною сумішшю «мутація». Робочі суміші реагентів для ампліфікації готували з розрахунку на 1 пробу: 17,5 мкл розчинника;

2,5 мкл реакційної суміші; 0,2 мкл спеціального барвника; 0,2 мкл Taq-полімерази (вносили в останню чергу). Для кожної проби готували 2 пробірки: «норма» і «мутація».

В спеціальні пробірки для проведення ампліфікації місткістю 0,2 мл додавали по 20 мкл відповідну робочу ампліфікаціону суміш і вносили по 5 мкл зразка з обробленої аналізованої проби, у пробірку з робочою ампліфікаціоною сумішшю «норма» і в пробірку з робочою ампліфікаціоною сумішшю «мутація». Усі пробірки додавали по 15 мкл мінеральної олії. До кожної ампліфікаціоної суміші («норма» і «мутація») ставляли позитивний і негативний контролі.

Всі підготовлені проби переносили у програмований ампліфікатор і проводили ампліфікацію за даними табл. 2.30.

Проведення полімеразної ланцюгової реакції для виявлення поліморфізму в геномі людини за допомогою набору IL-2 T330G. Зі зразками виділеної ДНК паралельно проводили дві реакції ампліфікації - з двома парами аллель-специфічних праймерів. Результати аналізу дозволяли дати три типи висновків: нормальна гомозигота, гетерозигота і мутантна гомозигота.

Хід визначення: з компонентів комплекту готували 2 робочі суміші: з реакційною сумішшю аллель Т і з реакційною сумішшю аллель G. Робочі суміші реагентів для ампліфікації готували з розрахунку на 1 пробу: 17,5 мкл розчинника; 2,5 мкл реакційної суміші; 0,2 мкл спеціального барвника; 0,2 мкл Taq-полімерази (вносили в останню чергу). Для кожної проби готували 2 пробірки: аллель Т і аллель G.

Таблиця 2.30

Програма ампліфікації

Стандартна програма ампліфікації		
Температура, ^{o}C	Час	Цикли
93 ^{o}C	1 хв.	1
93 ^{o}C	10 сек.	35
60 ^{o}C	10 сек.	
72 ^{o}C	20 сек.	

По завершенню тесту проводили інтерпретацію отриманих результатів (табл. 2.31).

В спеціальні пробірки для проведення ампліфікації місткістю 0,2 мл додавали по 20 мкл відповідної робочої ампліфікаціоної суміші і вносили по 5 мкл зразка з обробленої аналізованої проби в пробірку з робочою ампліфікаціоною сумішшю аллель Т і в пробірку з робочою ампліфікаціоною сумішшю аллель G. В усі пробірки додавали по 15 мкл мінеральної олії. До кожної ампліфікаціоної суміші (аллель Т і аллель G) ставили позитивний і негативний контролі.

Таблиця 2.31

Інтерпретація отриманих результатів

Реакційна суміш «норма»	Реакційна суміш «мутація»	Інтерпретація результатів
+	–	Норомальна гомозигота
+	+	Гетерозигота
–	+	Мутантна гомозигота

Всі підготовлені проби переносили у програмований ампліфікатор і проводили ампліфікацію за даними табл. 2.30. По завершенню тесту проводили інтерпретацію отриманих результатів (табл. 2.32).

Таблиця 2.32

Інтерпретація отриманих результатів

Реакційна суміш алель Т	Реакційна суміш алель G	Інтерпретація результатів
+	–	Гомозигота за алеллю Т
+	+	Гетерозигота
–	+	Гомозигота за алеллю G

Визначення диференційних антигенів субпопуляцій лімфоцитів (CD-маркерів) в крові хворих проводилось методом непрямої імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл (Росія, ТОВ «Сорбент-ЛТД») до маркерів: $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$ та $CD21^+$. CD3 є сумарна кількість Т-лімфоцитів (загальний маркер Т-лімфоцитів), CD4 – маркер Т-хелперів та регуляторних Т-лімфоцитів, CD8 – маркер цитоксичних Т-лімфоцитів або Т-супресори, CD16 – маркер натуральних кіллерів (NK)-клітини, CD21 – маркер В-лімфоцитів [138,188]. Принцип методу складається з двох стадій процедури фарбування антигенпозитивних клітин. На першій стадії виникає специфічне зв'язування моноклональних антитіл з відповідними поверхневими антигенами клітин периферичної крові. Друга стадія – «проявлення» реакції: у лімфоцитах, навантажених моноклональними антитілами, під впливом сублітичної концентрації сироватки кролика, яка містить білки системи комплементу, утворюються пори, через які проникає 0,2 % розчин еозину, виникає фарбування антигенпозитивних лімфоцитів у рожевий колір. Реєстрація результатів дослідження виконувалася візуальним методом світлової мікроскопії. Венозну кров з ЕДТА центрифугували при 1500 об/хв. протягом 20 хв. Утворене інтерфазне кільце з лімфоцитарними клітинами обережно, через верхній шар плазми збирали піпеткою, двічі відмивали розчином Хенкса, зливали надосадову рідину, ресуспендували і центрифугували кожен раз протягом 10 хв, при 1500 об/хв. У пробірки вносили по 40 мкл клітинної суспензії, попередньо стандартизували кількість клітин до $2,5x10^6$/мл, та 5 мкл моноклональних антитіл, інкубували протягом 45 хв. при кімнатній температурі. Далі пробірки центрифугували 5 хв. при 1500 об/хв. Надосадок у кількості 40 мкл зливали. До осаду додавали 25 мкл сироватки кролика, яка містить комплемент, інкубували протягом 90 хв. при кімнатній температурі. Далі вносили 0,2 % розчину еозину і підраховували 100 лімфоцитів, диференціюючи серед них пофарбовані. Результати виражалися у відсотках (до 100 підрахованим клітинам). Приведена методика вимірювання цитокінів, CRP, продуктів утворення та розпаду оксиду азоту, сіалових кислот, показників ПОЛ, АОЗ та субпопуляції лімфоцитів проводилась у 100 (79 % з загальної кількості хворих у групі) хворих на РТБЛ (I група) (29 (83 %) – IA

підгрупа та 71 (78 %) – ІБ підгрупа), у 150 (94 %) пацієнтів на ВДТБЛ (ІІ група) (52 (96 %) – ІІА підгрупа та 98 (93 %) – ІІБ підгрупа), у 140 (83 %) осіб групі на МРТБ легень (ІІІ група) (41 (76 %) – ІІІА підгрупа, 33 (91 %) – ІІІБ підгрупа, 15 (71 %) – ІІІВ підгрупа та 51 (89 %) – ІІІГ підгрупа) та 30 (100 %) відносно здорових донорів (IV група).Забір крові для дослідження проводився зранку (8-9 годин ранку) натще, у перші дні шпиталізації хворих та через два місяці перебування у стаціонарі.

Дослідження показників фагоцитарної активності венозної крові проводилося спектрофотометричним методом з використанням добової культури Staphylococcus aureus. Вивчалися такі показники фагоцитарної активності нейтрофілів в крові: ФЧ, ФІ і ІП [50,168]. Приведені аналізи проводились у 91 (72 % з загальної кількості хворих у групі) хворих на РТБЛ (І група) (25 (71 %) – ІА підгрупа та 66 (72 %) – ІБ підгрупа), у 150 (94 %) пацієнтів на ВДТБЛ (ІІ група) (52 (96 %) – ІІА підгрупа та 98 (93 %) – ІІБ підгрупа), у 136 (81%) осіб групі на МРТБ легень (ІІІ група) (39 (72 %) – ІІІА підгрупа, 33 (91 %) – ІІІБ підгрупа, 13 (62 %) – ІІІВ підгрупа та 51 (89 %) – ІІІГ підгрупа) та 30 (100 %) відносно здорових донорів (IV група). Забір крові для дослідження проводився зранку (8-9 годин ранку) натще, у перші дні шпиталізації хворих та через 2 міс перебування у стаціонарі.

Отже, спостережуваним хворим проведене повне, комплексне обстеження, передбачене наказами МОЗ України [94,95,96,97,98,99,100,101], та додаткові методи дослідження для виконання завдань, що поставлені цією роботою. Ці методи дозволили верифікувати основний і супутній діагноз у всіх хворих, а також своєчасно діагностувати ускладнення патологічного процесу. Можна підкреслити, що зазначені методи дослідження дозволили детально уточнити поширеність процесу у легенях, локалізацію вогнищ засіву, встановити клініко-функціональний діагноз, вивчити функціональний стан внутрішніх органів та систем у всіх хворих. Все це дозволило індивідуалізувати і суттєво оптимізувати перебіг захворювання спостережуваних хворих.

2.3. Методи лікування хворих

Лікування хворих основної та контрольної груп було комплексним, індивідуалізованим. Усі пацієнти, які перебували під спостереженням, отримували традиційну ідентичну антимікобактеріальну та патогенетичну терапію.

Пацієнти були внесені у різні категорії хворих на ТБ у зв'язку з різними клінічними діагнозами, клінічними симптомами захворювання, наявністю або відсутністю деструктивних змін, бактеріовиділення та ін. До ТМЧ всі хворі протягом початкової фази – перших 2 місяців використовувалися комбінації із 4-5 ПТП (ізоніазид (H), рифампіцин (R), етамбутол (E), піразинамід (Z) та/або стрептоміцин (S) (S призначався за рішенням ЦЛКК у зв'яжу з тяжким станом хворого, масивного бактеріовиділення, наявності великих специфічних змін у легенях та великої кількості деструктивних змін)), а потім виключали стрептоміцин та за рішенням ЦЛКК переводили хворого до підтримуючої фази або продовжували лікування наведеними препаратами ще один місяць у зв'язку з продовженням мікобактеріовидлення та/або великою поширеністю ТБ процесу та/або множинними порожнинами розпаду або деструкції більш 3 см. При продовженні мікобактеріовиділення інтенсивну фазу пролонгували до 120 доз або переводили у «невдачу» лікування (2 категорія).

Після проведення 60 доз лікування у разі ліквідації ТБ симптоматики та припинення мікобактеріовиділення хворого переводили у фазу продовження, назначаючи H, R і E або Z, щодня у продовж трьох місяців. Далі E або Z виключали та продовжували лікування H і R ще два місяці, щодня або три рази на тиждень протягом двох місяців. Або назначали тільки два препарати (H та R) протягом чотирьох місяців щоденно або три рази на тиждень, в залежності від дії на той час наказу МОЗ України.

Якщо у хворого було виявлено резистентність до рифампицину або ізоніазиду молекулярно-генетичними методами або отримано ТМЧ де виявлена резистентність до ПТП, хворого представляли на ЦЛКК по хіміорезистентному ТБ та призначали відповідну до стійкості хіміотерапію, згідно діючого наказу МОЗ України.

Вищезгадані препарати призначалися у наступних добових дозах: ізоніазид – 4-6 мг/кг, рифампіцин – 8-12 мг/кг, етамбутол – 15-20 мг/кг, піразинамід – 20-30 мг/кг, стрептоміцин – 12-18 мг/кг (не більше 1 г). Одночасно з антимікобактеріальною терапією була назначена патогенетична терапія. Протягом усього періоду прийому рифампіцину і/або піразинаміду хворим призначався гепатопротектор – силібор, дарсил, карсил або ін. Із самого початку лікування пацієнтам протягом 1 місяця проводилися курси вітамінотерапії, чередуючи вітамін B_1 (1 мл 6 % розчину внутрішньом'язово №10 через день) з вітаміном B_6(1 мл 5 % розчину внутрішньом'язово №10 через день). Надалі такі курси повторювалися з перервою на 1 місяць до закінчення лікування у відділенні. Також призначали полівітамінний препарат – ревіт (по одній таблетці три рази на день протягом трьох місяців) або інший. Починаючи з 2 місяцю лікування, хворим також призначалися курси (щодня, №20) терапії для розсмоктування – аутогемотерапія з алое (1мл). У разі супутньої патології хворим назначали відповідну терапію. Також застосовували інші методики патогенетичної терапії. Застосування вищеназваних методик антимікобактеріальної та патогенетичної терапії регламентовано наказами МОЗ України [94,95,96,97,99,100,101].

Отже, антимікобактеріальна і патогенетична терапія була ідентичною у хворих обох груп, інші методи терапії були спрямовані на лікування ускладнень основного ТБ процесу та супутньої патології.

Таким чином, спостережувані хворі зазнавали комплексного різнобічного обстеження сучасними методами, а також ідентичного етіотропного лікування, що дозволяє коректно зрівнювати всі групи та підгрупи стосовно вирішення завдань цього дослідження.

2.4. Методика статистичної обробки отриманих результатів дослідження

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) [77].

Перевірка розподілу на відповідність закону Гаусса виконувалася за допомогою критерію χ^2 Пірсона з поправкою Йєтса. У залежності від обраної статистичної моделі, були застосовані як параметричні, так і непараметричні методи для перевірки висунутих у роботі гіпотез. Оцінювались, як якісні показники (наявність чи відсутність клінічного синдрому, ознаки анамнезу та ін.), так і параметричні (вік, початок виникнення захворювання та ін.) або рангові показники.

Визначення кількості хворих на ТБ легень та практично здорових донорів у кожній групі та підгрупі відповідає статистичному числу даного проведеного науково-практичного дослідження. Розрахунок проводився за методикою К.А. Отдельнової, формулою для повторного відбору, розрахунком для безповоротного відбору, методикою (формули) Лера для середніх величин, формулою розрахунку розміру вибірки при зрівнянні двох середніх та нормограми Альтмана [63,106,116,124,206,234,366].

У ролі характеристики груп для ознак із розподілом, відповідним до закону Гаусса, визначали середнє арифметичне значення ($\overline{X}$), його статистичну похибку (Sx), стандартне відхилення (St). Для вибірок з розподілом, що не відповідали закону Гаусса, визначали медіану (Me) й інтерквартильний розмах (Lq – нижній квартиль, Uq – верхній квартиль). Для порівняння двох середніх арифметичних використовували двобічний критерій Стьюдента (t), дисперсій – критерій Фішера (F), двох вибірок – t-критерію Стьюдента або U-критерій Манна-Уітні (MW), в залежності від розподілу. Порівнюючи вибіркові частки, використовували метод кутового перетворення з оцінкою F- та t-критерію Стьюдента. Різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при $p<0,05$.

Патологічний процес на рентгенограмі має неправильну форму й неможливо точно визначити його площу на рентгензнімку. Тому при оцінки характеристики деструктивних змін у легенях та для визначення рентгенологічної динаміки в процесі проведеної терапії ми вимірювали площу патологічного та деструктивного процесу за прийнятими у математиці принципом квадрованих фігур [85]. Це означає, що на співставленні рентгензнімки ми накладали прозорий аркуш паперу і замальовували

контури патологічної тіні з інфільтрацією, деструкцією та густим скупченням засіву. В цій геометричній фігури неправильної форми рисували фігури правильної форми, площі яких визначали за відомими в геометрії формулами [17], а решти необчисленної площі вважали за окремі сегменти і їх площі визначали за наближеною формулою:

$$S=2/3\times ah,$$

де а – основа сегменту, h – його висота. Потім визначали суми всіх обчислених площ, які й означали площу фігури неправильної геометричної форми. Співставляючи вихідну площу патологічного процесу із площею в певний період часу, обчислювали градієнт її зменшення чи збільшення, який об'єктивізував рентгенологічну динаміку. Цей рентгенометричний метод кількісного визначення рентгенологічної динаміки ґрунтується на сучасних досягненнях математики, зокрема інтегрального визначення площі геометричних фігур неправильної форми.

Обробка результатів генетичного дослідження здійснювалося з використанням критерію співвідношення шансів (OR) з розрахунком для нього 95 % вірогідного інтервалу, який використовується для порівняння спостережуваних результатів, з тими, що очікуються, для вирішення питання, чи була вихідна гіпотеза обґрунтованою.

Оцінка функціонального стану системи, що досліджувались, проводили за допомогою кореляційних структур [42,43].

Оцінку зв'язку між рядами показників проводили за допомогою методів рангової кореляції Спірмана (r). Бісеріальний коефіцієнт кореляції (r_{bs}) використовували для оцінки зв'язку між якісними та кількісними ознаками. Для визначення зв'язку між якісними характеристиками застосовували критерій χ^2 Пірсона.

Для розрахунку вірогідності відхилення відносної частоти від постійної вірогідності в незалежних випробуваннях [164]. Розрахунок даного показника проводився за формулою:

$$X= E\times \sqrt{n/(p\times g)},$$

де E − умовна вірогідність, n – кількість чоловік, p – необхідний показник у групі або підгрупі дослідження поділений на кількість осіб у групі або підгрупі, g – дорівнювалося 0,001 ($p<0,001$).

Для побудови функціональної залежності між числовими змінами використовували процедуру множинного регресивного аналізу з покроковим усуненням незначущих змінних з регресивної моделі з подальшою оцінкою коефіцієнта множинної кореляції (Re) (характеризує тісноту лінійного зв'язку між залежною та всіма незалежними змінами) та коефіцієнта детермінації (R^2) (чисельно виражає частку варіації залежної змінної, що пояснена за допомогою рівня регресії). Результати вважалися статистично значущими при $p<0,05$.

Прогностичні критерії оцінювалися за допомогою методики неоднорідної послідовності процедури багатофакторного аналізу за Вальдом.

Використані різноманітні статистичні методи й показники дозволили досить детально проаналізувати багато взаємозв'язків (чи їх відсутність) з високим ступенем статистичної значущості одержаних результатів. Логіка математично-статистичного аналізу, інтерпретація конкретних кількісних параметрів базувалися на загальноприйнятих положеннях медичної та біологічної статистики [7,21,42,156].

РОЗДІЛ 3
КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕЦИДИВІВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

3.1. Причини та ускладнення розвитку рецидиву туберкульозу легень

Для з'ясування особливостей діагностики та клінічного перебігу РТБ органів дихання нами проаналізовані дані анамнезу, об'єктивного статусу, інструментальних та лабораторних методів обстеження у 285 хворих на ТБ легень.

Для виконання поставленої задачі ми звертали основну увагу на хворих з РТБЛ (I група) з співставленням пацієнтів на ВДТБЛ (II група).

Супутня патологія у I групі зареєстрована у 70 випадках, II групі – 96, а у III – 84, відповідно у (55,5±4,4 %, 60,3±3,8 % та 50,0±3,8 %) хворих, при зрівнянні I та II груп даний показник був не вірогідний ($t=0,82$, $p>0,05$). У деяких хворих було поєднання різних хвороб. Інформація про її характер і частоту наявності супутніх захворювань представлена у табл. 3.1 та 3.2. Як видно, найчастіше у пацієнтів обох груп зустрічається захворювання серцево-судинної системи (I група – 39 (30,9±4,1 %) хворих, II група – 70 (44,0±3,9 %) пацієнтів, група з МРТБ – 30 (30,3±4,9 %) осіб, група без МРТБ – 28 (35,9±5,4 %) чоловіків) (це була в основному ішемічна хвороба серця та гіпертонічна хвороба) приведений показник між I та II групи був вірогідний ($t=2,29$, $p<0,05$) і між групою хворих з та без МРТБ легень був не вірогідний ($t=0,35$, $p>0,05$). При досліджені дихальної системи (I група – 22 (17,4±3,3 %) хворих, II група – 24 (15,0±2,8 %) пацієнтів, група з МРТБ – 19 (21,11±4,30 %) осіб, група без МРТБ – 10 (12,8±3,7 %) чоловіків) (хронічний простий, хронічний обструктивний бронхіт та ін.), приведений показник між I та II групи був не вірогідний ($t=0,54$, $p>0,05$) і між групою хворих з та без МРТБ легень був також не вірогідний ($t=1,45$, $p>0,05$). У значної кількості обстежених був діагностований хронічний алкоголізм: I група – 16 (12,7±2,9 %) хворих, II група – 17 (10,6±2,4 %) пацієнтів, група з МРТБ – 16 (17,7±4,0 %) осіб та група без МРТБ – 4 (5,1±2,5 %) чоловіки (приведений

показник між I та II групами був не вірогідний (t=0,52, p>0,05),а між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний (t=2,67, p<0,05)). Досить часто мали місце захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, гепатит, холецистит, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки та ін.): I група – 22 (17,4±3,3 %) хворих, II група – 22 (13,8±2,7 %) пацієнтів, група з МРТБ – 16 (17,7±4,0 %) осіб та група без МРТБ – 9 (11,5±3,6 %) чоловіків (приведений показник між I та II групами був не вірогідний (t=0,83, p>0,05) і між групою хворих з та без МРТБ легень був також не вірогідний (t=1,15, p>0,05)). Трохи рідше відзначалися захворювання центральної нервової системи (остеохондроз, вегето-судинна дистонія, мігрень та ін.): I група – 18 (14,2±3,1 %) хворих, II група – 22 (13,8±2,7 %) пацієнтів, група з МРТБ – 6 (6,6±2,6 %) осіб та група без МРТБ – 6 (7,6±3,0 %) чоловіків (приведений показник між I та II групи був не вірогідний (t=0,11, p>0,05) і між групою хворих з та без МРТБ легень був також не вірогідний (t=0,26, p>0,05)). В одиничних випадках реєструвався цукровий діабет: I група – 5 (3,9±1,7 %) хворих, II група – 4 (2,5±1,2 %) пацієнтів, група з МРТБ – 3 (3,3±1,8 %) осіб та група без МРТБ – 2 (2,5±1,7 %) чоловіків (приведений показник між I та II групи був не вірогідний (t=0,68, p>0,05) і між групою хворих з та без МРТБ легень був не вірогідний (t=0,30, p>0,05)). Також у одиничних випадках ми спостерігали псоріаз (I група – 1 (0,7±0,7 %) хворий, II група, група з МРТБ та без МРТБ – не спостерігалося жодного випадку (0,00±0,01 %) та (0,00±0,01 %), відповідно), захворювання сечостатевої системи (I група – 2 (1,5±1,1 %) хворих, II група – 2 (1,2±0,8 %) пацієнтів (t=0,23, p>0,05), група з МРТБ – 1 (1,1±1,1 %) особа, група без МРТБ – 2 (2,5±1,7 %) чоловіків (t=0,69, p>0,05)), сифіліс (II група – 1 (0,6±0,6 %) пацієнт, I група, група з МРТБ та без МРТБ – не спостерігалося жодного випадку (0,00±0,01 %) та (0,00±0,01 %), відповідно) та ревматичні захворювання (I група – 2 (1,5±1,1 %) хворих, група з МРТБ – 1 (1,1±1,1 %) особа, II група та група без МРТБ – не спостерігалося жодного випадку (0,00±0,00 %) та (0,00±0,01 %), відповідно), але ці захворювання не могли вплинути на статистичні показники у зв’язку з малою кількістю їх у групах та підгрупах.

Таблиця 3.1

Наявність супутніх захворювань в обстежених хворих у перших та других підгрупах, (M ± m), %

Найменування супутніх захворювань	Кількість хворих								t*			
	I група				II група							
	ІА підгрупа (n=35)		ІБ підгрупа (n=91)		ІІА підгрупа (n=54)		ІІБ підгрупа (n=105)					
	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	t_1	t_2	t_3	t_4
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Дихальної системи	10	28,5± 7,6	12	13,1± 3,5	8	14,8± 4,8	16	15,2± 3,5	1,52	0,41	1,83	0,07
Серцево-судинної системи	15	42,8± 8,3	24	26,3± 4,6	24	44,4± 6,7	46	43,8± 4,8	0,15	2,61	1,73	0,08
Шлунково-кишкового тракту	8	22,8± 7,1	14	15,3± 3,7	6	11,1± 4,2	16	15,2± 3,5	1,42	0,03	0,93	0,75
Центральної нервової системи	4	11,4± 5,3	14	15,3± 3,7	12	22,2± 5,6	10	9,5± 2,8	1,38	1,24	0,60	2,00
Сечостатевої системи	2	5,7± 3,9	0	0,00± 0,01	1	1,8± 1,8	1	0,9± 0,9	0,89	1,00	1,46	0,44
Ревматичні захворювання	1	2,8± 2,8	1	1,1± 1,0	0	0,00± 0,01	0	0,00± 0,00	1,01	1,01	0,58	0,00
Цукровий діабет	2	5,7± 3,9	3	3,3± 1,8	2	3,7± 2,5	2	1,9± 1,3	0,43	0,61	0,56	0,62
Псоріаз	1	2,8± 2,8	0	0,00± 0,01	0	0,00± 0,01	0	0,00± 0,00	1,01	0,00	1,01	0,00

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Вірус імунодефіциту людини	0	0,00± 0,02	2	2,2± 1,5	0	0,00± 0,01	1	0,9± 0,9	0,00	0,64	1,43	1,00
Сифіліс	0	0,00± 0,02	1	1,1± 1,0	0	0,00± 0,01	1	0,9± 0,9	0,00	0,10	1,01	1,00
Хронічний алкоголізм	6	17,4± 6,3	10	10,9± 3,2	5	9,2± 3,9	12	4,4± 3,1	1,05	0,10	0,86	0,43

Примітки:

1. t_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІА і ІІА підгрупі;
2. t_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІБ і ІІБ підгрупі;
3. t_3 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІА і ІБ підгрупі;
4. t_4 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІІА і ІІБ підгрупі;
5. У багатьох хворих супутні захворювання поєднувались;
6. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Таблиця 3.2

Наявність супутніх захворювань в обстежених хворих у третіх підгрупах, (M ± m), %

Найменування супутніх захворювань	Кількість хворих								t^*		
	III група										
	IIIА підгрупа (n=54)		IIIБ підгрупа (n=36)		IIIВ підгрупа (n=21)		IIIГ підгрупа (n=57)				
	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	t_1	t_2	t_3
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Дихальної системи	11	20,3± 5,4	8	22,2± 6,9	3	14,2± 7,8	7	12,2± 4,3	1,45	0,21	0,22
Серцево-судинної системи	16	29,6± 6,2	14	38,8± 8,1	7	33,3± 10,5	21	36,8± 6,3	0,35	0,91	0,28
Шлунково-кишкового тракту	10	18,5± 5,2	6	16,6± 6,2	3	14,2± 7,8	6	10,5± 4,0	1,15	0,23	0,43
Центральної нервової системи	2	3,7± 2,5	4	11,1± 5,2	1	4,7± 4,7	5	8,7± 3,7	0,26	1,27	0,66
Сечостатевої системи	0	0,00± 0,01	1	2,7± 2,7	1	4,7± 4,7	1	1,7± 1,7	0,69	1,01	0,59
Ревматичні захворювання	1	1,8± 1,8	0	0,00± 0,02	0	0,00± 0,04	0	0,00± 0,01	1,01	1,01	0,00

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Цукровий діабет	2	3,7± 2,5	1	2,7± 2,7	1	4,7± 4,7	1	1,7± 1,7	0,30	0,25	0,59
Хронічний алкоголізм	8	14,8± 4,8	8	22,2± 6,9	2	9,5± 6,5	2	3,5± 2,4	2,67	0,88	0,86

Примітки:

1.t_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів групі з та без МРТБ;

2. t_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІІІА і ІІІБ підгрупі;

3. t_3 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІІІВ і ІІІГ підгрупі;

4. У багатьох хворих супутні захворювання поєднувались;

6. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

ВІЛ був критеріям виключення з груп та підгруп дослідження. Як що хворий поступав з діагнозом ВІЛ та мав для цього фактори ризику зараженням вірусу, такий хворий не входив у дослідження. Але у зв'язку з госпіталізацією хворих до стаціонару, більша частина їх не була обстежена на вірус імунодефіциту людини, таким чином, у нас спостерігалося три випадки цього захворювання, що не вплинуло на статистичну значимість показників у зв'язку з малою кількістю пацієнтів з ВІЛ у групах та підгрупах (I група – 2 (1,5±1,1 %) хворих, II група – 1 (0,6±0,6 %) пацієнт ($t=0,75$, $p>0,05$), група з МРТБ та без МРТБ – не спостерігалося жодного випадку (0,00±0,01 %) та (0,00±0,01 %), відповідно).

Таким чином, в основному ми спостерігали не вірогідну різницю між приведеними групами та підгрупами, окрім хворих з серцево-судинною патологією I та II групи де показник був статистично вищий у II групі та хронічний алкоголізм де показник був статистично вищи у хворих з групи пацієнтів на хіміорезистентний ТБ легень ніж без наявності МРТБ. Це було також критерієм підбору хворих до включення даного дослідження у зв'язку, що хворі, які мають декілька нозологій можуть мати вплив на деякі приведені у даному дисертаційному дослідженні показники.

Окрім хронічного алкоголізму де хворі з групи на МРТБ досить часто мають дану патологію, що може впливати на виникнення резистентності МБТ до ПТП. При зрівнянні підгруп у I та II групах ми майже не виявили статистичної значимості з вище перерахованою супутньою патологією між наявністю деструктивного процесу та його відсутністю. Крім того, ми не відмічали вірогідної різниці між підгрупами хворих на МРТБ легень та між підгрупами пацієнтів без наявності хіміорезистентності.

Ускладнення основного захворювання у хворих на РТБЛ мав місце у 65 (51,5±4,4 %) випадках, ВДТБЛ – 34 (21,3±3,2 %) пацієнтів та групу з МРТБ легень (III група) – 71 (42,2±3,8 %) хворий, при зрівнянні I та II груп даний показник був вірогідний ($t=5,48$, $p<0,05$) (табл. 3.3 та 3.4).

Таблиця 3.3

Наявність ускладнень туберкульозу легень в обстежених хворих у перших та других підгрупах, (M ± m), %

Найменування ускладнення	Кількість хворих								t^*			
	ІА підгрупа (n=35)		ІБ підгрупа (n=91)		ІІА підгрупа (n=54)		ІІБ підгрупа (n=105)					
	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	t_1	t_2	t_3	t_4
Ексудативний плеврит	12	34,2± 8,0	16	17,5± 3,9	3	5,5± 3,1	8	7,6± 2,5	3,34	2,09	1,86	0,51
Кровохаркання	2	5,7± 3,9	9	9,8± 3,1	1	1,8± 1,8	6	5,7± 2,2	0,89	1,08	0,83	1,33
Легенева кровотеча	0	0,00± 0,02	2	2,2± 1,5	0	0,00± 0,01	1	0,9± 0,9	0,00	0,69	1,43	1,00
Легенево-серцева недостатність різного ступеня	4	11,4± 5,3	19	20,8± 4,2	2	3,7± 2,5	12	11,4± 3,1	1,30	1,79	1,38	1,92
Спонтанний пневмоторакс	0	0,00± 0,02	1	1,1± 1,0	0	0,00± 0,01	1	0,9± 0,9	0,00	0,10	1,01	1,00

Примітки:

1. t_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІА і ІІА підгрупі;
2. t_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІБ і ІІБ підгрупі;
3. t_3 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІА і ІБ підгрупі;
4. t_4 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІІА і ІІБ підгрупі;
5. У багатьох хворих супутні захворювання поєднувались;
6. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Таблиця 3.4

Наявність ускладнень туберкульозу легень в обстежених хворих у третіх підгрупах, (M ± m), %

Найменування ускладнення	Кількість хворих								t*		
	III група										
	IIIА підгрупа (n=54)		IIIБ підгрупа (n=36)		IIIВ підгрупа (n=21)		IIIГ підгрупа (n=57)				
	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	t_1	t_2	t_3
Ексудативний плеврит	13	24,0± 5,8	3	8,3± 4,6	7	33,3± 10,5	1	1,7± 1,7	1,42	2,12	2,96
Кровохаркання	3	5,5±3,1	3	8,3±4,6	3	14,2±7,8	1	1,7±1,7	0,42	0,50	1,56
Легенева кровотеча	2	3,7±2,5	0	0,00±0,02	0	0,00±0,04	0	0,00±0,01	1,43	1,44	0,00
Легенево-серцева недостатність різного ступеня	17	31,4± 6,3	7	19,4± 6,6	3	14,2± 7,8	6	10,5± 4,0	2,56	1,32	0,43
Спонтанний пневмоторакс	1	1,8±1,8	1	2,7± 2,7	0	0,00± 0,04	0	0,00± 0,01	1,43	0,28	0,00

Примітки:

1. t_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів групі з та без МРТБ;
2. t_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IIIА і IIIБ підгрупі;
3. t_3 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IIIВ і IIIГ підгрупі;
4. У багатьох хворих супутні захворювання поєднувались;
5. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Ексудативний плеврит був у хворих на РТБЛ у 28 (22,2±3,7 %) випадках, у хворих на ВДТБЛ ексудативний плеврит спостерігалася у 11 (6,9±2,0 %) хворих, приведений показник був статистично вірогідно більшим у першій групі ніж у II групі (t=3,63, p<0,05). У хворих з групи з МРТБ легень ексудативний плеврит був у 16 (17,7±4,0 %) пацієнтів, а без МРТБ легень ми спостерігали у 8 (10,2±3,4 %) випадках, при цьому приведений показник був статистично не вірогідний між цими двома групами (t=1,42, p>0,05).

Таке ускладнення ТБ процесу легень, як кровохаркання спостерігалося у 11 (8,7±2,5 %) хворих на РТБЛ та у 7 (4,4±1,6 %) пацієнтів на ВДТБЛ. Що стосується групи з МРТБ легень (III група), то кровохаркання спостерігалося у 4 (5,1±2,5 %) пацієнтів без МРТБ та у 6 (6,6±2,6 %) хворих на МРТБ легень. При цьому приведений показник між I та II групами був не вірогідний (t=1,44, p>0,05) і між групою хворих з та без МРТБ легень був також не вірогідний (t=0,42, p>0,05).

Легенева кровотеча спостерігалося у 2 (1,5±1,1 %) хворих на РТБЛ та у 1 (0,6±0,6 %) пацієнта на ВДТБЛ, при зрівнянні I та II групами приведений показник був не вірогідний (t=0,75, p>0,05).У групі на МРТБ легень спостерігалося легенева кровотеча у 2 (2,2±1,5 %) пацієнтів, а у групі без МРТБ ми не спостерігали жодного випадку (0,00±0,01 %) легеневої кровотечі.

При виявленні легенево-серцевої недостатності, як ускладнення ТБ інфільтративного процесу легень виявлено, що у хворих на РТБЛ спостерігалося у 23 (18,2±3,4 %) хворих, а у пацієнтів на ВДТБЛ даний показник спостерігався у 14 (8,8±2,2 %) осіб, відповідно при цьому ми спостерігали статистичну значимість між хворими I та II групою (t=2,30,p<0,05). При виборі хворих з III групи, легенево-серцева недостатність спостерігалась у групі на МРТБ легень у 24 (26,6±4,6 %) осіб, а у групі пацієнтів без МРТБ ми спостерігали у 9 (11,5±3,6 %) випадках. При зрівнянні між групою хворих з та без МРТБ легень приведений показник був вірогідний (t=2,56,p<0,05).

Спонтанний пневмоторакс на фоні ТБ процесу легень носив поодинокі випадки, так він виник у 1 (0,7±0,7 %) хворого на РТБЛ та у 1 (0,6±0,6 %) пацієнта на ВДТБЛ, при цьому дані приведений показник був не вірогідний (t=0,16,p>0,05)

між I та II групами. У групі пацієнтів на МРТБ легень ми спостерігали 2 (2,2±1,5 %) випадки спонтанного пневмотораксу, а у групі хворих без наявності МРТБ легень ми не спостерігали жодного випадку (0,00±0,01 %).

Таким чином, ускладнення інфільтративного ТБ легень, яке спостерігалося у даних хворих переважало у пацієнтів з РТБЛ ніж у осіб хворих на вперше діагностований специфічний процес. Серед ускладнень, які вірогідно переважали у хворих на повторне специфічне захворювання ніж при ВДТБЛ був ексудативний плеврит та легенева-серцева недостатність. При зрівнянні ексудативного плевриту та легенево-серцевої недостатності між підгрупами I та II груп майже у всіх випадках показники були не вірогідні. Такі ускладнення, як спонтанний пневмоторакс, кровохаркання та легенева кровотеча носили поодинокі випадки та були не вірогідні між хворими на рецидив та вперше діагностований ТБ легень, як груп так і підгруп. Це пояснюється тим, що була досліджена тільки інфільтративна форма вторинного ТБ легень при якій перераховані ускладнення (спонтанний пневмоторакс, кровохаркання та легенева кровотеча) ТБ процесу бувають досить рідко. Що стосується III групи то тут показники майже у всіх підгрупах між собою були не вірогідні, окрім легенево-серцевої недостатності між групами на хіміорезистентний ТБ та без МРТБ легень, де показники були вірогідно вищими у пацієнтів на МРТБ ніж без наявності хіміорезистентності. Виняток також склав ексудативний плеврит між хворими на рецидив з МРТБ та вперше діагностований хіміорезистентний ТБ і повторне захворювання без наявності МРТБ та вперше діагностований зі збереженою чутливістю до ПТП, де показники були статистично вищі у хворих на РТБЛ.

Нами була проаналізована анамнестична інформація про характер початку захворювання у хворих, які перебували під нашим спостереженням, представлена у табл. 3.5 та 3.6. Для зручності оцінки даної інформації, нами були визначені ступені початку захворювання (гостра, підгостра, малосимптомна, безсимптомна), які базувалися на початкових симптомах виникнення ТБ легень у дослідних групах: загальна слабкість, швидка втома, порушення апетиту (зниження) апетиту,

Таблиця 3.5

Варіанти початку захворювання у перших та других підгрупах, (M ± m), %

Початок захворювання	I група				II група				t*			
	ІА підгрупа		ІБ підгрупа		ІІА підгрупа		ІІБ підгрупа					
	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	t_1	t_2	t_3	t_4
Гострий	12	34,2±8,0	31	34,0±4,9	7	12,9±4,5	22	20,9±3,9	2,31	2,06	0,02	1,32
Підгострий	3	8,5±4,7	17	18,6±4,0	6	11,1±4,2	22	20,9±3,9	0,40	0,40	1,62	1,69
Малосимптомний	10	28,5±7,6	23	25,2±4,5	11	20,3±5,4	24	22,8±4,1	0,87	0,39	0,37	0,36
Безсимптомний	10	28,5±7,6	20	21,9±4,3	30	55,5±6,7	37	35,2±4,6	2,65	2,08	0,75	2,47

Примітки:

1. t_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІА і ІІА підгрупі;
2. t_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІБ і ІІБ підгрупі;
3. t_3 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІА і ІБ підгрупі;
4. t_4 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІІА і ІІБ підгрупі;
5. У багатьох хворих супутні захворювання поєднувались;
6. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Таблиця 3.6

Варіанти початку захворювання у третіх підгрупах, (M ± m), %

Початок захворювання	III група										
	IIIA підгрупа		IIIБ підгрупа		IIIВ підгрупа		IIIГ підгрупа				
	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	t_1	t_2	t_3
Гострий	21	38,8±6,6	15	41,6±8,2	3	14,2±7,8	9	15,7±4,8	3,74	0,26	0,16
Підгострий	11	20,3±5,4	14	38,8±8,1	4	19,0±8,7	8	14,0±4,6	1,98	1,89	0,51
Малосимптомний	9	16,6±5,0	6	16,6±6,2	4	19,0±8,7	15	26,3±5,8	1,23	0,00	0,69
Безсимптомний	13	24,0±5,8	1	2,7±2,7	10	47,6±11,1	25	43,8±6,5	4,31	3,31	0,29

Примітки:

1.t_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів групі з та без МРТБ;

2. t_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IIIA і IIIБ підгрупі;

3. t_3 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IIIВ і IIIГ підгрупі;

4. У багатьох хворих супутні захворювання поєднувались;

5. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

покашлювання, дратівливість, зниження трудоспроможності, в'ялість, розбитість, адинамія, порушення сну, зниження маси тіла, пітливість, нічні поти, температура тіла, кашель, задишка, біль у грудній клітинці, кровохаркання та легенева кровотеча. Таким чином, при гострому початку захворювання пацієнти відзначали раптову (протягом кількох днів) появу яскраво виражених симптомів інтоксикації, «грудних» скарг і швидке наростання їхньої кількості й інтенсивності. Початок захворювання розцінювався як підгострий, якщо характерна для ТБ клінічна симптоматика з'являлася поволі, часто непомітно для самого хворого, а її наростання відбувалося протягом кількох тижнів або, навіть, місяців. Якщо ж специфічні для ТБ зміни у легеневій тканині стали випадковою знахідкою при флюорографічному або рентгенологічному обстеженні, були відсутні будь-які клінічні прояви то це був безсимптомний початок захворювання. При вираженості мінімальних ознак ТБ процесу, то початок захворювання вважався малосимптомний.

Гострий початок захворювання спостерігався у 43 (34,1±4,2 %) хворих на РТБЛ та у 29 (18,2±3,0 %) пацієнтів з ВДТБЛ, приведений показник між I та II групами був вірогідний ($t=3,05, p<0,05$). Що стосується групи хворих на МРТБ легень гострий початок був у 36 (40,0±5,1 %) пацієнтів та у 12 (15,3±4,0 %) осіб без наявності хіміорезистентного ТБ легень, приведений показник між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний ($t=3,74, p<0,05$).

Підгострий початок у хворих на РТБЛ спостерігався у 20 (15,8±3,2 %) пацієнтів та ВДТБЛ – у 28 (17,6±3,0 %) хворих, приведений показник між I та II групи був не вірогідний ($t=0,39, p>0,05$). При аналізі даних пацієнтів з групи на МРТБ легень, то даний показник був у 25 (27,7±4,7 %) людей та у осіб групи з наявністю чутливості до ПТП підгострий початок захворювання спостерігався у 12 (15,3±4,0 %) хворих, де приведений показник між групою чоловік з та без МРТБ легень був вірогідний ($t=1,98, p<0,05$).

Малосимптомний початок захворювання у хворих на РТБЛ був у 33 (26,1±3,9 %) пацієнтів, а у осіб на ВДТБЛ був у 35 (22,0±3,2 %) чоловік, приведений показник між I та II групи був не вірогідний ($t=0,82, p>0,05$). При дослідженні III

групи даний приведений показник спостерігався у 15 (16,6±3,9 %) хворих з групи на хіміорезистентний ТБ легень та у 19 (24,3±4,8 %) пацієнтів без МРТБ легень, приведений показник між групою хворих з та без МРТБ легень був не вірогідний ($t=1,23$, $p>0,05$).

Безсимптомний початок захворювання був у 30 (23,8±3,7 %) випадків при РТБЛ та у 67 (42,1±3,9 %) осіб на ВДТБЛ. При зрівнянні безсимптомного початку захворювання хворих I та II груп, то приведений показник був вірогідно вищими у пацієнтів на ВДТБЛ ($t=3,36$,$p<0,05$). При дослідженні III групи, то ми спостерігали, що у хворих на МРТБ легень безсимптомний початок захворювання був у 14 (15,5±3,8 %) чоловіків, а у пацієнтів без хіміорезистентного ТБ легень – у 35 (44,8±5,6 %) хворих, де приведений показник був вірогідно вищим у хворих з групи без МРТБ ніж на МРТБ ($t=4,31$,$p<0,05$).

Таким чином, для хворих на РТБЛ вірогідно більш характерний був гострий початок захворювання ніж у пацієнтів з вперше діагностованим специфічним процесом у органах дихання. При зрівнянні гострого початку захворювання між хворими підгруп на деструктивний процес і без наявності каверн з рецидивом (IA та IБ підгрупи) та ВДТБЛ (IIA та IIБ підгрупи), то даний початок був вірогідно вищим у пацієнтів з повторним захворюванням на специфічний процес. Відповідно, якщо для гострого початку захворювання був більш характерний рецидив специфічного процесу, то для ВДТБЛ статистично більш вірогідний безсимптомний початок захворювання ніж при повторному захворюванні. При зрівнянні безсимптомного початку захворювання між хворими підгруп на деструктивний процес і без наявності каверн з рецидивом (IA та IБ підгрупи) та ВДТБЛ (IIA та IIБ підгрупи), то даний початок був вірогідно вищим у пацієнтів з вперше виявленим захворюванням на специфічний процес. При зрівнянні підгострого та малосимптомного початку захворювання ми спостерігали не вірогідні значення між I та II групою. Приведені всі показники початку захворювання між наявністю та відсутністю деструктивного процесу у самих I та II підгрупах були статистично не вірогідні ($p>0,05$), виняток склав показник безсимптомного початку захворювання у IIA та IIБ підгрупах де показник був статистично вищим у підгрупі IIA ніж IIБ підгрупами ($p<0,05$).

Для хворих на хіміорезистентний ТБ легень вірогідно більш характерний гострий та підгострий початок захворювання ніж у пацієнтів без мультирезистентного специфічного процесу у органах дихання. Відповідно, якщо для гострого початку захворювання був більш характерний з групи на МРТБ, то для групи хворих без МРТБ статистично більш вірогідний безсимптомний початок захворювання ніж при хіміорезистентному ТБ легень. При дослідженні малосимптомного початку захворювання ми не виявили статистичної значимості між групами хворих з МРТБ та без МРТБ. Також ми не виявили вірогідної різниці різних видів початку захворювання між підгрупами ІІІА та ІІІБ і ІІІВ та ІІІГ, виняток склав безсимптомний початок захворювання між підгрупами ІІІА та ІІІБ, де даний початок захворювання був вірогідно вищим у ІІІА підгрупи.

На основі проведеного аналізу передбачених причин, які були би передумовами виникнення ТБ легень, з урахуванням анамнестичних даних (зі слів хворих), ми виділили причини, які могли би сприяли виникненню або виявленню ТБ: переохолодження,контакт з хворим на відкриту форму ТБ, проведення профілактичного огляду,стрес,паління,не можуть вказати. У хворих на РТБЛ перехолодження спостерігалося у 39 (30,9±4,1 %) хворих, відповідно без наявності деструкції (ІА підгрупа) у 12 (34,2±8,0 %) пацієнтів та з кавернозним процесом у легенях (ІБ підгрупа) у 27 (29,6±4,7 %) хворих. При ВДТБЛ даний показник спостерігався у 56 (35,2±3,7 %) пацієнтів, у хворих без наявності деструкції (ІІА підгрупа) − 18 (33,3±6,4 %) та з розпадом у легенях (ІІБ підгрупа) − 38 (36,1±4,6 %) хворих. При цьому показник між І та ІІ групою був не вірогідний (t=0,76,p>0,05). У групі з МРТБ легень (ІІІ група) (ІІІА – 25 (46,3±6,7 %), ІІІБ – 15 (41,6±8,2 %), ІІІВ – 2 (9,5±6,5 %), ІІІГ – 17 (29,8±6,0 %)). Розподіляючи ІІІ групу пацієнтів на групу хворих на МРТБ, то тут було 40 (44,4±5,2 %) осіб, а група без МРТБ – 19 (24,3±4,8 %) чоловіків. Показник між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний (t=2,81,p<0,05).

Виявлення ТБ при проведенні профілактичного огляду спостерігалося у 46 (36,5±4,2 %) осіб на РТБЛ та у 70 (44,0±3,9 %) пацієнтів на ВДТБЛ, даний показник між І та ІІ групою був не вірогідний (t=1,29,p>0,05). При дослідженні

підгруп то ми спостерігали наступні показники: ІА підгрупи у 10 (28,5±7,6 %), ІБ – 36 (39,5±5,1 %), ІІА – 32 (59,2±6,6 %), ІІБ – 38 (36,1±4,6 %), ІІІА – 14 (25,9±5,9 %), ІІІБ – 9 (25,0±7,2 %), ІІІВ – 15 (71,4±10,1 %), ІІІГ – 28 (49,1±6,6 %) пацієнтів. Розподіляючи ІІІ групу хворих на групу пацієнтів на МРТБ, то тут було 23 (25,5±4,6 %) особи, а група без МРТБ – 43 (55,1±5,6 %) чоловіка. Показник між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний ($t=4,07, p<0,001$).

Що стосується контакту з хворим на відкриту форму ТБ то даний показник при якому хворі вважали причиною виникнення ТБ легень спостерігався у 4 (3,1±1,5 %) хворих на РТБЛ (ІА – не спостерігалося жодного випадку (0,00±0,02%), ІБ – 4 (4,4±2,1 %)), у 3 (1,8±1,0 %) пацієнтів на ВДТБЛ (ІІА – не спостерігалося жодного випадку (0,00±0,01 %), ІІБ – 3 (2,8±1,6 %)), осіб з групи з МРТБ легень 4 (4,4±2,1 %) пацієнтів та чоловік з групи без хіміорезистентності 2 (2,5±1,7 %) осіб (ІІІА – 3 (5,5±3,1 %), ІІІБ – 1 (2,7±2,7 %), ІІІВ – 1 (4,7±4,7 %), ІІІГ – 1 (1,7±1,7 %)). Показник між І та ІІ групами був не вірогідний ($t=0,68, p>0,05$) і між групою хворих з та без МРТБ легень був також не вірогідний ($t=0,67, p>0,05$).

Передбачуваними передумовами, які хворі відмічали у виникнення ТБ легень у результаті стресу спостерігалися у 7 (5,5±2,0 %) хворих на РТБЛ та у 4 (2,5±1,2 %) хворих на ВДТБЛ, показник стресу між І та ІІ групою був не вірогідний ($t=1,27, p>0,05$). Що стосується підгруп, то тут ми спостерігали такі показники, як: ІА підгрупа у 3 (8,5±4,7 %), ІБ підгрупа – 4 (4,4±2,1 %), ІІА підгрупа – 1 (1,8±1,8 %), ІІБ підгрупа – 3 (2,8±1,6 %), ІІІА підгрупа – 3 (5,5±3,1 %), ІІІБ підгрупа – не спостерігалося жодного випадку (0,00±0,02%), ІІІВ підгрупа – 1 (4,7±4,7 %), ІІІГ підгрупа – не спостерігалося жодного випадку (0,00±0,04%). Розподіляючи ІІІ групу хворих на групу хворих на МРТБ, то тут було 3 (3,3±1,8 %) осіб, а група без МРТБ – 1 (1,2±1,2 %) чоловік. Показник між групою хворих з та без МРТБ легень був не вірогідний ($t=0,90, p>0,05$).

Хворі, які не могли передбачити свою причину виникнення ТБ легень було 30 (23,8±3,7 %) з РТБЛ та 25 (15,7±2,8 %) з ВДТБЛ, даний показник між І та ІІ групою був не вірогідний ($t=1,70, p>0,05$). Відповідно у підгрупах ми спостерігали, що даний показник був у 10 (28,5±7,6 %) хворих ІА підгрупи, 20 (21,9±4,3 %) – ІБ підгрупи, 3

(5,5±3,1 %) – ІІА підгрупи, 22 (20,9±3,9 %) – ІІБ підгрупи, 9 (16,6±5,0 %) – ІІІА підгрупи, 11 (30,5±7,6 %) – ІІІБ підгрупи, 2 (9,5±6,5 %) – ІІІВ підгрупи та 10 (17,5±5,0 %) – ІІІГ підгрупи. Розподіляючи ІІІ групу хворих на групу хворих на МРТБ, то тут було 20 (22,2±4,3 %) осіб, а група без МРТБ – 12 (15,3±4,0 %) чоловіків. Показник між групою хворих з та без МРТБ легень був не вірогідний (t=1,14,p>0,05). Причина виникнення ТБ зі слів хворих було паління, яке спостерігалося тільки у ІІБ та ІІІГ підгрупі 1 (1,1±1,0 %) та 1 (1,7±1,7 %) хворого відповідно.

Таким чином, вірогідно зміненими чинниками виявлення та причинами, на думку хворих, які спонукали виникненню або виявленню ТБ легень були переохолодження та профілактичний огляд у ІІІ групі хворих з наявністю хіміорезистентного ТБ та без МРТБ. У даному випадку показник переохолодження був вірогідно вищим у хворих з групи на МРТБ легень ніж у групі пацієнтів з чутливими МБТ до ПТП. Якщо брати профілактичний огляд, то тут ми спостерігали протилежний розподіл ІІІ групи, так у хворих з групи без МРТБ легень був даний показних достовірно вищим ніж у хворих з групи на хіміорезистентний ТБ легень. Що стосується приведених вище показників по припущенню хворих причин виникнення ТБ легень між І та ІІ групами, то тут дані показники були не вірогідні.

При ТБ легень дуже важливий такий епідеміологічний показник, як контакт з хворим на відкриту форму ТБ. Так, контакт з хворим на відкриту форму ТБ виявлено у 22 (17,4±3,3 %) хворих на РТБЛ та у 31 (19,5±3,1 %) пацієнта на ВДТБЛ, при зіставлені І та ІІ груп даний показник був статистично не значимий (t=0,44,p>0,05). При дослідженні підгруп то ми спостерігали наступні показники: ІА підгрупа у 5 (14,2±5,9 %), ІБ підгрупа – 17 (18,6±4,0 %), ІІА підгрупа – 10 (18,5±5,2 %), ІІБ підгрупа – 21 (20,0±3,9 %), ІІІА підгрупа – 7 (12,9±4,5 %), ІІІБ підгрупа – 11 (30,5±7,6 %), ІІІВ підгрупа – 7 (33,33±10,54%), ІІІГ підгрупа – 8 (14,0±4,6 %) пацієнтів. Між ІІІБ і ІІІВ та ІІІА і ІІІГ підгрупами показники були не вірогідні (p>0,05).У хворих на хіміорезистентний ТБ даний показник спостерігався у 18 (20,0±4,2 %) осіб, а у пацієнтів з групи без МРТБ був у 15 (19,2±4,4 %) чоловіків.

При зрівнянні даних груп, показник контакту з хворим на відкриту форму ТБ легень був статистично не вірогідний (t=0,13,p>0,05).

Наступний показник за даними анамнезу життя – це хворі які перебували в умовах пенітенціарної системи в анамнезі. Це має значення тому, що ТБ часто виникає у людей, які знаходяться у місцях позбавлення волі із-за довгого контакту з хворими на відкриту форму ТБ. Так, даний показник спостерігався у 40 (31,7±4,1 %) пацієнтів на РТБЛ та у 22 (13,8±2,7 %) хворих на ВДТБЛ, даний показник між І та ІІ групою був вірогідний (t=3,60,p<0,05). У хворих на ВДТБЛ (після вилікування), які перебували в умовах пенітенціарної системи в анамнезі мають ризик виникнення РТБЛ у 1,6 рази хто не має даного фактору (RR=1,67, [1,30;2,14], p<0,05). Відповідно у підгрупах ми спостерігали, що даний показник був у 11 (31,4±7,8 %) осіб ІА підгрупи, 29 (31,8±4,8 %) – ІБ підгрупи, 3 (5,5±3,1 %) – ІІА підгрупи, 19 (18,1±3,7 %) – ІІБ підгрупи, 13 (24,0±5,8 %) – ІІІА підгрупи, 8 (22,2±6,9 %) – ІІІБ підгрупи, 8 (38,1±10,8 %) – ІІІВ підгрупи, 3 (5,2±2,9 %) – ІІІГ підгрупи. При зрівнянні ІІА з ІІБ та ІІІВ з ІІІГ показник був вірогідний (p<0,05).Розподіляючи ІІІ групу хворих, за даним показником, на групу хворих на МРТБ, то тут було 21 (23,3±4,4 %) осіб, а група без МРТБ – 10 (12,8±3,7 %) чоловіків. Показник між групою хворих з та без МРТБ легень був не вірогідний (t=1,80,p>0,05).

Наступним етапом даного дослідження було вивчення особливостей виявлення РТБЛ. Особливості виявлення РТБЛ у залежності від часу, після закінчення антимікобактеріального лікування. Ми виявили, що у хворих з РТБЛ без наявності деструктивного процесу (ІА підгрупа) перенесений ТБ був (11,5±1,2) років тому назад, від дати шпиталізації хворого до стаціонару та з наявністю розпаду у легенях (ІБ підгрупа) був (10,4±0,8) років тому назад. Показник перенесеного ТБ легень у минулому до виникнення повторного захворювання у роках, між приведеними підгрупами, був не вірогідний (p>0,05). При цьому, як зазначено у таблиці 3.7 показники теж були не вірогідні при розподілі хворих на РТБЛ у залежності виникнення повторного захворювання з параметром у п’ять років.

Таблиця 3.7

Особливості виявлення рецидиву туберкульозу легень у залежності від строків їх виникнення, (M ± m), %

Строк виявлення рецидиву	I група				p (t)*
	ІА підгрупа		ІБ підгрупа		
	Абс.	p%± Stp%	Абс.	p%± Stp%	
до 5 років	7	20,0±6,7	26	28,5±4,7	p>0,05 (t=1,04)
5-10 років	12	34,2±8,0	29	31,8±4,8	p>0,05 (t=0,26)
більш 10 років	16	45,7±8,4	36	39,5±5,1	p>0,05 (t=0,62)

Примітки:

1. p – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІА і ІБ підгрупі;

2. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Крім того, ми аналізували такий показник, як виникнення РТБЛ декілька разів за життя. Так у хворих ІА підгрупи даний показник був у 2 (5,7±3,9 %) хворих, а у ІБ підгрупи - 5 (5,4±2,3 %) пацієнтів, показники були не вірогідні між хворими на РТБЛ з деструктивним процесом та без наявності порожнин розпаду (p>0,05,t=0,05). При аналізі оперативного втручання з приводу раніше перенесеного ТБ легень ми спостерігали у 6 (17,1±6,3 %) хворих з ІА підгрупи та у 1 (1,1±1,0 %) пацієнт з ІБ підгрупи, приведений даний показник при зрівнянні між даними підгрупами був вірогідний (p<0,05,t=2,48).

Таким чином, наявність або відсутність деструктивних змін у легень не залежить від кількості виникнення РТБЛ від закінчення антимікобактеріального лікування до повторного розвитку специфічного процесу. Оперативне втручання з приводу ТБ легень не може гарантувати виникнення РТБЛ але може попередити

утворення розповсюдженого та деструктивного процесу у тканинах при розвитку повторного специфічного захворювання.

Інший показник хвороб, які були раніше але носили характер раз на рік – це ГРЗ. Так у хворих на РТБЛ даний показник склав (2,9±0,2) рази на рік, що стосується підгруп то у ІА підгрупі ГРЗ було (2,4±0,1) рази на рік, а у ІБ – (3,1±0,2) рази на рік. У хворих на ВДТБЛ (ІІ група) ГРЗ спостерігалося (2,0±0,1) рази на рік. Відповідно у підгрупах даної групи ми спостерігали, що даний показник був (2,2±0,1) рази на рік (ІІА підгрупа) та (1,9±0,1) рази на рік (ІІБ підгрупа). Показник був вірогідно вищий у І ніж у ІІ групі ($p<0,001$). Різниці між наявністю та відсутністю деструкцій у групах була не вірогідною ($p>0,05$). При дослідженні у хворих з групи на МРТБ легень (ІІІ група) ми спостерігали, що ГРЗ було (2,4±0,1) рази на рік. У підгрупах була наступна ситуація: ІІІА підгрупа – (3,6±0,4), ІІІБ підгрупа – (1,8±0,2), ІІІВ підгрупа – (2,9±0,2), ІІІГ підгрупа – (1,8±0,1)рази на рік. Даний показник між ІІІА, ІІІГ та ІІІБ, ІІІВ був вірогідний ($p<0,05$). При дослідженні групи на хіміорезистентний ТБ легень то ГРЗ було (2,8±0,3) рази частіше ніж у хворих з групи без МРТБ (2,0±0,1) рази, при цьому показники були вірогідно вищими у пацієнтів з групи на МРТБ ($p<0,05$).

Але не всі хворі відмічали у себе наявність ГРЗ. У хворих на РТБЛ (І група) не спостерігалося ГРЗ у 28 (22,2±3,7 %) хворих. Відповідно у підгрупах ми спостерігали, що даний показник був у 7 (20,0±6,7 %) пацієнтів ІА підгрупи та 21 (23,0±4,4 %) – ІБ підгрупи. У групі хворих на ВДТБЛ (ІІ група) відсутність ГРЗ в анамнезі було у 27 (16,9±2,9 %) хворих, а у підгрупах відповідної групи було у 7 (12,9±4,5 %) пацієнтів ІІА підгрупи та 20 (19,0±3,8 %) – ІІБ підгрупи. У підгрупах ІІІ групи були наступні показники: 18 (33,3±6,4 %) хворих у ІІІА підгрупи, 8 (22,2±6,9 %) – ІІІБ підгрупи, 10 (47,6±11,1 %) – ІІІВ підгрупи, 12 (21,0±5,4 %) – ІІІГ підгрупи, група з МРТБ 26 (28,2±4,7 %) та група без наявності МРТБ 22 (28,2±5,1 %). Показник між групами та підгрупами був не вірогідний ($p>0,05$), виняток склав показник ГРЗ між ІІІВ та ІІІГ підгрупами, де він вірогідно більше був у ІІІВ підгрупи ($p<0,05$).

Одним із факторів, який підвищує ризик зараження МБТ та впливає на подальший розвиток ТБ процесу – це є незадовільні матеріально-побутові умови. Так, з анамнезу життя вдалося встановити, що незадовільні матеріально-побутові умови були у 29 (23,0±3,7 %) хворих на РТБЛ. З них з наявністю деструктивного процесу у легенях (ІБ підгрупа) було 24 (26,3±4,6 %) пацієнтів, а без деструкції у легенях (ІА підгрупа) спостерігалося у 5 (14,2±5,9 %) хворих. У хворих на ВДТБЛ спостерігалася вірогідно нижчий приведений показник, ніж у хворих на РТБЛ ($t=3,60, p<0,05$). Даний показник у ІІ групі спостерігався у 12 (7,5±2,0 %) хворих, а у підгрупах був у 3 (5,5±3,1 %) хворих ІІА підгрупи та 9 (8,5±2,7 %) – ІІБ підгрупи. Відносний фактор ризику у осіб, які мають незадовільні матеріально-побутові умови з 95 % вірогідним інтервалом ризик розвинення повторного захворювання на ТБ у 1,7 рази частіше ніж особи, які не мають незадовільних матеріально-побутових умов ($RR=1,77$, [1,38;2,28], $p<0,05$). У групі з МРТБ легень (ІІІ група) матеріально-побутові умови були не задовільними у підгрупах (ІІІА – 13 (24,0±5,8 %), ІІІБ – 5 (13,8±5,7 %), ІІІВ – 4 (19,0±8,7 %), ІІІГ – 1 (1,7±1,7 %)). Розподіляючи ІІІ групу пацієнтів на групу хворих на МРТБ, то тут було 18 (20,0±4,2 %) осіб, а група без МРТБ – 5 (6,4±2,7 %) чоловіків. Показник між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний ($t=3,60, p<0,05$).

При цьому, якщо вважати важкі матеріально-побудові умови та перебування в умовах пенітенціарної системи в анамнезі у один фактор, як соціально-незахищені версти населення, то при РТБЛ було 69 (54,7±4,4 %) хворих, а у пацієнтів з вперше діагностованим специфічним процесом у легенях – 34 (21,3±3,2 %) осіб ($t=6,07, p<0,001$). При оцінці відношення шансів та розрахунку відносного ризику, хворі на ВДТБЛ, які мають фактор соціально-незахищених верст населення можуть захворіти на РТБЛ у 2,1 рази частіше ($RR=2,12$ [1,65;2,74], $p<0,05$) ніж ті хто не мають даного фактору впливу ($OR=4,45$ [2,65;7,46], $p<0,05$).

Можливим фактором впливу на імуногенетичні зміни у організмі хворого на ТБ легень може бути паління, що послугувало приводом для перевірки даного спостереження у приведеному дисертаційному дослідженні. Так загальна кількість хворих з РТБЛ, які курили склала 105 (83,3±3,3 %) пацієнтів з них без наявності

розпаду у тканинах (ІА підгрупа) 28 (80,0±6,7 %) хворих та з наявністю деструкції (ІБ підгрупа) 77 (84,6±3,7 %) пацієнтів. Курців хворих на ВДТБЛ було 86 (54,0±3,9 %) особи з них ІІА підгрупа – 27 (50,0±6,8 %) пацієнтів та ІІБ підгрупа – 59 (56,1±4,8 %) людей. Даний показник між І та ІІ групою був вірогідний (t=5,67,p<0,001). При оцінці відношенні шансів та розрахунку відносного ризику з 95 % вірогідним інтервалом паління може спровокувати виникнення РТБЛ у2,4 разів (RR=2,46, [1,65;3,66], p<0,05) частіше ніж у того, який не курить (OR=4,24 [2,41;7,45], p<0,05). Що стосується групи з МРТБ легень (ІІІ група) то тут курців було у підгрупах (ІІІА підгрупи було 46 (85,1±4,8 %) хворих, ІІІБ підгрупи − 28 (77,7±6,9 %) осіб, ІІІВ підгрупи − 11 (52,3±11,1 %) людей, ІІІГ підгрупи − 30 (52,6±6,6 %) пацієнтів). Розподіляючи ІІІ групу хворих, за даним показником, на групу хворих на МРТБ, то тут було 74 (82,2±4,0 %) особи, а група без МРТБ – 10 (52,5±5,6 %) чоловіків. Даний показник між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний (t=4,27,p<0,05).

Наступним показником був вік початку паління хворих на ТБ. Так, з анамнезу життя нам відомо, що курці з РТБЛ починали курити з (16,2±0,4) років та з ВДТБЛ – (18,3±0,3) років, даний показник між І та ІІ групою був вірогідний (t=3,64,p<0,001). Відповідно у підгрупах ми спостерігали, що приведені курці починали курити з (15,2±0,9) років у пацієнтів на РТБЛ без деструкцією (ІА підгрупа), (16,6±0,4) років у хворих на РТБЛ з розпадом (ІБ підгрупа), (18,4±0,3) років у пацієнтів на ВДТБЛ без наявності каверн (ІІА підгрупа), (18,2±0,5) років у пацієнтів на ВДТБЛ з деструкцією (ІІБ підгрупа). У підгрупі з МРТБ та РТБЛ курці починали курити з (14,3±0,5) років (ІІІА підгрупа), з МРТБ та ВДТБЛ – (17,0±1,0) років (ІІІБ підгрупа), без МРТБ та з РТБЛ − (17,2±0,7) років (ІІІВ підгрупа) та без МРТБ та з ВДТБЛ (16,4±0,6) років (ІІІГ підгрупа).У хворих на хіміорезистентний ТБ даний показник спостерігався з (15,4±0,5) років, а у пацієнтів з групи без МРТБ був з (16,9±0,5) років, при зрівняння даних груп показник початку паління хворих на ТБ був статистично не вірогідний (t=1,80,p>0,05).

При палінні має значення кількість викурених цигарок за сутки, що може впливати на виникнення та перебіг ТБ легень. Так у курців хворих на РТБЛ даний

показник склав (1,30±0,06) пачки за сутки. У курців хворих на РТБЛ без деструкції (ІА підгрупа) даний показник був (1,4±0,1) пачки за сутки та РТБЛ з каверною (ІБ підгрупа) спостерігалося використання (1,23±0,07) пачки за сутки. У курців з ВДТБЛ спостерігалося використання (0,83±0,04) пачки за сутки. Даний показник між І та ІІ групою був вірогідний (t=5,84,p<0,001). При досліджень підгруп даний показник склав (0,92±0,09) пачки за сутки у хворих на ВДТБЛ без деструкції (ІІА підгрупа), а у хворих з ВДТБЛ з розпадом спостерігалося використання (0,79±0,05) пачки за сутки (ІІБ підгрупа). Розподіляючи ІІІ групу хворих на групу хворих на МРТБ, то тут спостерігалося використання (1,32±0,06) пачки за сутки, а група без МРТБ – (0,80±0,06) пачки за сутки. Даний показник між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний (t=5,48,p<0,001).

Крім того, ще один показником можливого впливу на імуногенетичні зміни може бути зловживання алкоголю. Так, кількість хворих на РТБЛ, які вживали алкоголь спостерігалися у 99 (78,5±3,6 %) випадків, з них без деструктивного процесу у легенях (ІА підгрупа) приведений показник був у 29 (82,8±6,3 %) пацієнтів, а з наявністю розпаду у легенях (ІБ підгрупа) спостерігалося у 70 (76,9±4,4 %) хворих. У хворих на ВДТБЛ вживання алкоголю було у 83 (52,2±3,9 %) хворих, з яких 19 (35,1±6,5 %) пацієнт які не мали кавернозного процесу у легенях (ІІА підгрупа) та у 64 (60,9±4,7 %) хворих з наявністю деструкцій (ІІБ підгрупа). Даний показник між І та ІІ групою був вірогідний (t=4,89,p<0,01). При оцінці відношенні шансів та розрахунку відносного ризику з 95 % вірогідним інтервалом при впливі фактору зловживання алкоголю захворіти на РТБЛ складає 2 рази (RR=2,07, [1,46;2,94], p<0,05)частіше ніж пацієнти з вперше діагностованим специфічним процесом у легенях, які не вживають алкоголь (OR=3,35 [1,98;5,58], p<0,05). При дослідженні ІІІ підгруп, то ми спостерігали, що у хворих на рецидив та МРТБ (ІІІА підгрупа) показник вживання алкоголю був у 43 (79,6±5,4 %) осіб, на вперше діагностований з МРТБ легень (ІІІБ підгрупа) – 32 (88,8±5,2 %) пацієнтів, на рецидив без наявності МРТБ легень (ІІІВ підгрупа) – 12 (57,1±11,0 %) випадках та на вперше діагностованим без наявності МРТБ легень (ІІІГ підгрупа) – 32 (56,1±6,5 %) чоловіків. Розподіляючи ІІІ групу хворих на групу хворих на МРТБ, то тут було

75 (83,3±3,9 %) осіб, а група без МРТБ – 44 (56,4±5,6 %) чоловіка. Даний показник між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний (t=3,93,p<0,01).

Наступним показником дослідження був вік вживання алкоголю. Так початок вживання алкоголю за анамнестичними даними у хворих на РТБЛ спостерігався з (18,9±0,3) років, з ВДТБЛ з (18,8±0,2) років та хворих з групи на МРТБ легень (III група) з (18,5±0,2) років. Відповідно у підгрупах ми спостерігали, що даний показник був з (18,9±0,6) років у хворих ІА підгрупи, (18,9±0,3) років – ІБ підгрупи, (18,2±0,5) років – ІІА підгрупи, (19,0±0,3) років – ІІБ підгрупи, (18,1±0,4) років – ІІІА підгрупи, (19,1±0,4) років − ІІІБ підгрупи, (20,0±0,8) років − ІІІВ підгрупи та (17,7±0,4) років – ІІІГ підгрупи. Різниця між групами та підгрупами, окрім підгруп III групи, була не вірогідна (p>0,05). Розподіляючи III групу хворих на групу хворих з МРТБ, то тут спостерігався вік початку вживання алкоголю з (17,9±0,3) років, а у групі без МРТБ – (19,4±0,3) років. Показник між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний (t=2,96,p<0,01).

Розбираючи анамнестичні дані ми звернули увагу на вживання кількості алкоголю за тиждень. Так, хворі на РТБЛ відмічали, що вони вживають алкоголь приблизно у об’ємі (0,73±0,03) літру за тиждень. При вживанні алкоголю хворих на РТБЛ без деструкції (ІА підгрупа) даний показник був (0,65±0,07) літру за тиждень та РТБЛ з каверною (ІБ підгрупа) спостерігалося вживання (0,77±0,04) літру за тиждень. При вживанні алкоголю у хворих на ВДТБЛ спостерігалося, що даний показник був (0,48±0,03) літру за тиждень. Приведений показник між І та ІІ групою був вірогідний (t=5,08,p<0,001). При досліджень ІІ підгруп даний показник склав (0,43±0,06) літру за тиждень у хворих на ВДТБЛ без деструкції (ІІА підгрупа), а у хворих з ВДТБЛ з розпадом спостерігалося вживання алкоголю у кількості (0,51±0,03) літру за тиждень (ІІБ підгрупа). Розподіляючи III групу хворих на групу хворих на МРТБ, то тут спостерігалося вживання алкоголю у кількості (0,66±0,03) літру за тиждень, а у групі без МРТБ – (0,44±0,03) літру за тиждень. Показник між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний (t=4,27,p<0,001).

Істотну роль у розвитку ТБ відіграє стан протиТБ імунітету. Основну імунологічну роль у антитуберкульозному захисті виконують Т-лімфоцити та

макрофаги. Незважаючи на досить ефективний протитуберкульозний захист, людина все ж таки хворіє на ТБ, а інколи декілька разів за життя.

На даний час зібрано достатньо фактів, що свідчать про роль спадковості при ТБ у людини. На це вказує частота захворюваності на ТБ у монозиготних близнюків, у порівнянні з дизиготними; велика частота захворювання на ТБ серед родичів хворого, навіть у тих випадках, коли родичі не знаходяться в сімейному контакті; більше число випадків захворювання на ТБ у сім'ях з близькородинними зв'язками [229,230,235,236].

Таким чином, ще одним з немаловажним фактором захворювання на ТБ є спадковість. Так, у хворих на РТБЛ кількість хворих які мали близьких, кровних родичів, у який спостерігався на час опитування або раніше був перенесений ТБ було 49 (38,8±4,3 %) пацієнтів, що було вірогідно більше ніж у хворих на ВДТБЛ – 21 (13,2±2,6 %) осіб ($t=5,03, p<0,001$). При цьому, якщо дослідити у даних хворих поліморфізм T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *CRP*, то у даному випадку вірогідно переважав гетерозиготний генотип над мутаційною та нормальною гомозиготою ($p<0,05$) (табл. 3.8). Що пояснює впливом спадковості на активацію приведених вище поліморфізмів генів по гетерозиготному генотипу, що у майбутньому може привести до розвитку РТБЛ. Таким чином, спостерігалося порушення даного ланцюга імунітету за рахунок дестабілізації виробітки біологічно активних речовин (інтерлейкін-2, інтерлейкін-4, інтерлейкін-10 та С-реактивний білок), які змінюються під впливом активації T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *CRP* по гетерозиготному генотипу. Крім того, у даної когорти хворих ми спостерігали більш виражені клініко-рентгенологічні симптоми ніж у інших хворих у котрих не було спадкового взаємозв'язку.

При оцінці відношення шансів та розрахунку відносного ризику з 95 % вірогідним інтервалом, з урахуванням наявності кровних родичів, які раніше або на час опитування хворіли на ТБ, то даний фактор підвищує ризик захворіти на РТБЛ у 1,9 рази ($RR=1,95$, [1,54;2,47], $p<0,05$) частіше ніж при вперше діагностованому специфічному процесі у легенях ($OR=4,18$ [2,33;7,48], $p<0,05$).

Таблиця 3.8

Поліморфізм T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *CRP* у хворих на туберкульоз легень, які мали спадкову ознаку, (M ± m), %

Генотип поліморфізму	T330G гена *IL-2*		C589T гена *IL-4*		G1082A гена *IL-10*		C3872T гена *CRP*	
	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%
Гетерозигота	56	80,0± 4,7	51	72,8± 5,3	53	75,7± 5,1	53	75,7± 5,1
Мутаційна гомозигота	11	15,7± 4,3	15	21,4± 4,9	14	20,0± 4,7	15	21,4± 4,9
Нормальна гомозигота	3	4,2± 2,4	4	5,7± 2,7	3	4,2± 2,4	2	2,8± 1,9
p_1 (t)	p<0,05 (t=9,95)		p<0,05 (t=7,11)		p<0,05 (t=7,95)		p<0,05 (t=7,65)	
p_2 (t)	p<0,05 (t=2,30)		p<0,05 (t=2,79)		p<0,05 (t=2,93)		p<0,05 (t=3,51)	

Примітки:

1. p_1 – розбіжність при порівнянні мутаційної гомозиготи та гетерозиготного генотипу;

2. p_2 – розбіжність при порівнянні мутаційної та нормальної гомозиготи.

Таким чином, досліджуючи основні фактори, які впливають на розвиток ТБ процесу у легенях ми зробили висновок, що такі фактори впливу, як ВДТБЛ, паління, вживання значної кількості алкоголю, ГРЗ, спадковість, незадовільні матеріально-побутові умови та перебування в умовах пенітенціарної системи в анамнезі можуть впливати на активацію мутаційної гомозиготи та гетерозиготного генотипу поліморфізму T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *CRP* у геномі людини, що у свою чергу призводить до зміни у імунологічній системі організму та

може привести, як до самого ТБ легень так і до повторного захворювання та хіміорезистентності.

3.2. Особливості клінічного перебігу рецидиву туберкульозу легень

Оскільки ТБ є інфекційне захворювання, яке характеризується утворенням в органах і тканинах специфічних гранульом, велику увагу для постановки діагнозу ми приділяли синдромам ТБ легень.

Значну увагу ми приділяли оцінці проявів інтоксикаційного синдрому в основному це характеризувалося у вигляді підвищення температури, наявність якої реєструвалася перед початком лікування у більшості пацієнтів всіх груп: I група – 83 (65,8±4,2 %) пацієнтів, II група – 69 (43,4±3,9 %) осіб та III група – 83 (49,4±3,8 %) хворих. Приведений показник підвищеної температури між I та II групами був вірогідний ($t=3,90, p<0,05$). У хворих на РТБЛ (I група) інтоксикація була слабковираженою у 19 (15,0±3,1 %) осіб, помірною − у 35 (27,7±3,9 %) хворих і вираженою 29 (23,0±3,7 %) випадків. При цьому без наявності розпаду у тканинах (IA підгрупа) інтоксикація була слабковираженою у 10 (28,5±7,6 %) пацієнтів, помірною − у 4 (11,4±5,3 %) хворих, вираженою 6 (17,1±6,3 %) осіб, а у хворих з наявністю деструкції (IБ підгрупа) 9 (9,8±3,1 %) чоловік, 31 (34,0±4,9 %) та 23 (25,2±4,5 %) випадках, відповідно. У групі на ВДТБЛ зазначені ступені інтоксикації виявилися відповідно у 31(19,5±3,1 %), 23 (14,4±2,7 %) та 15 (9,4±2,3 %) осіб, з них IIA підгрупи – 6 (11,1±4,2 %), 3 (5,5±3,1 %) та 6 (11,1±4,2 %) пацієнтів і IIБ підгрупи – 25 (23,8±4,2 %), 20 (19,0±3,8 %) та 9 (8,5±2,7 %) хворих. При цьому показник слабковираженої інтоксикації між I та II групами був не вірогідний ($t=0,99, p>0,05$), помірної – вірогідний ($t=2,73, p<0,05$) та вираженої − вірогідний ($t=3,08, p<0,05$). Що стосується групи з МРТБ легень (III група) то тут інтоксикація була слабковираженою у 15 (8,9±2,2 %) осіб, помірною − у 31 (18,4±2,9 %) чоловіка і вираженою – у 37 (22,0±3,2 %) хворих. Відповідно у підгрупах III групи ми спостерігали наступну враженість інтоксикації: слабко виражена спостерігалася у 2 (3,7±2,5 %) пацієнтів, помірна − 11 (20,3±5,4 %) осіб і виражена 28 (51,8±6,8 %) хворих у IIIA підгрупи; 3 (8,3±4,6 %), 19 (52,7±8,3 %) і 9 (25,0±7,2 %) – IIIБ підгрупи, 6 (28,5±10,1 %), 1 (4,7±4,7 %) і вираженою інтоксикацією не

спостерігалося жодного випадку (0,00±0,04 %) – IIIВ підгрупи та 4 (7,0±3,3 %), помірною і вираженою інтоксикацією не спостерігалося жодного випадку (0,00±0,01%) – IIIГ підгрупи, відповідно. Що стосується групи хворих на МРТБ легень слабковиражена інтоксикація була у 5 (5,5±2,4 %) пацієнтів, помірна − у 30 (33,3±4,9 %) осіб, виражена − 37 (41,1±5,1 %) випадків та відповідно у 10 (12,8±3,7 %), 1 (1,2±1,2 %), не спостерігалося жодного випадку (0,00±0,01 %) у групі без наявності хіміорезистентного ТБ легень, приведений показник між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний у випадку помірної інтоксикації ($t=6,25, p<0,05$) та не вірогідним у випадку слабковираженої інтоксикації ($t=1,62, p>0,05$).

Диференціювання виразності інтоксикації за ступенем проводилося з урахуванням різної інтенсивності таких симптомів, як загальна слабкість, швидка стомлюваність, погіршення (зниження) апетиту, покашляння, зниження працездатності, почуття ознобу, в'ялість, дратівливість, пітливість. Підвищення температури тіла у хворих було досить об'єктивним критерієм ступеня інтоксикації. Нормальна температура тіла до 37°С спостерігалася у досліджуваних групах хворих у 133 (46,6±2,9 %) випадків. Відповідно підвищена температура тіла спостерігалася у 152 (53,3±2,9 %) чоловік, з яких слабковиражена (субфебрильна температура) від 37,1 °С до 38,0 °С – 50 (17,5±2,2 %), помірна (фебрильна температура) − від 38,1 °С до 39,0 °С – 58 (20,3±2,3 %) і виражена (піретична температура) − від 39,1 °С та більш висока – 44 (15,4±2,1 %). При зрівнянні показника наявності температури тіла між хворими на РТБЛ та ВДТБЛ, то приведений показник був вірогідно більшим у хворих на І групу ($t=3,90, p<0,05$). При цьому головне значення в клініці мали інші вищезгадані симптоми інтоксикації. Приведений показник наявності підвищеної температури тіла у підгрупах зображений у табл. 3.9 та 3.10.

Також немаловажним інтоксикаційним синдромом при ТБ інфекції залишається нічні, іноді профузні поти. Даний показник спостерігався у 156 (54,7±2,9 %) хворих на ТБ легень, з них нічні поти спостерігалися у 87 (69,0±4,1 %) осіб на РТБЛ та 69 (43,4±3,9 %) у пацієнтів з ВДТБЛ. При цьому показник у І групі був статистично значиміший ніж у хворих на ВДТБЛ ($t=4,51, p<0,01$). Розподіляючи ІІІ групу хворих на групу хворих на МРТБ, то тут було 68 (75,5±4,5 %) осіб, а група без МРТБ – 11 (14,1±3,9 %) чоловіка. Даний показник між групою хворих на з та без МРТБ легень був вірогідний

(t=10,23,p<0,001). Дані про наявність нічних потів у підгрупах приведені у табл. 3.9 та 3.10.

Ще один з важливих інтоксикаційних синдромів, котрий на сьогоднішній день має все більшу актуальність – це порушення сну у різних його різновидах та на різних стадіях. Порушення сну спостерігалося у 164 (57,5±2,9 %) випадків на специфічний процес у легенях, що становить у 92 (73,0±3,9 %) осіб на РТБЛ та у 72 (45,2±3,9 %) чоловік з ВДТБЛ, показники першої та другої групи були статистично значимі (t=4,96, p<0,001). У хворих на хіміорезистентний ТБ даний показник спостерігався у 68 (75,5±4,5 %) хворих, а у пацієнтів з групи без МРТБ був у 7 (8,9±3,2 %) пацієнтів, при зрівняння даних груп показник початку порушення сну був статистично вірогідний (t=11,96,p<0,001). Інформація про порушення сну у підгрупах зображена у табл. 3.9 та 3.10.

Зниження маси тіла від початку захворювання спостерігалося у 115 (40,3±2,9 %) хворих на ТБ легень, з яких у пацієнтів на РТБЛ було у 66 (52,3±4,4 %) випадків та ВДТБЛ у 49 (30,8±3,6 %) осіб. При зрівнянні приведених показників першої та другої групи то приведений показник був вірогідно вищий у хворих на РТБЛ ніж у І групі (t=3,66, p<0,05). Розподіляючи ІІІ групу хворих, за даним показником, на групу хворих на МРТБ, то тут було 58 (64,4±5,0 %) осіб, а у групі без МРТБ – 9 (11,5±3,6 %) чоловіків. Даний показник між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідно вищий у хворих ні хіміорезистентний ТБ (t=8,52,p<0,001). Детальна інформація про втрату маси тіла у підгрупах зображена у табл. 3.9 та 3.10. Таким чином, у першій групі спостерігалася більша кількість хворих, які втратили масу тіла під час шпиталізації у стаціонар. Крім того, ми спостерігали поєднання даної симптоматики у деяких хворих на ТБ легень.

Наступним одним з важливіших симптомів є грудні. Так грудний синдром спостерігався у 198 (69,4±2,7 %) хворих на ТБ легень, з яких 104 (82,5±3,3 %) випадки на РТБЛ та 94 (59,1±3,9 %) пацієнтів з ВДТБЛ. Різниця була статистично значима між І та ІІ групою (t=4,54, p<0,05). Відповідно серед грудних симптомів переважав кашель. Так, кашель спостерігався у 198 (69,4±2,7 %) людей на ТБ легень, з яких 104 (82,5±3,3 %) хворих на РТБЛ та 94 (59,1±3,9 %) пацієнтів з ВДТБЛ.

Таблиця 3.9

Інтоксикаційні симптоми у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару, (M ± m), %

Інтоксикаційні симптоми	Кількість хворих								p (t)*		
	I група				II група						
	IA підгрупа		IБ підгрупа		IIA підгрупа		IIБ підгрупа		p_1	p_2	p_3
	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Субфебрильна температура	10	28,5±7,6	9	9,8±3,1	6	11,1±4,2	25	23,8±4,2	p>0,05 (t=0,99)	p<0,05 (t=1,99)	p<0,05 (t=2,68)
Фебрильна температура	4	11,4±5,3	31	34,0±4,9	3	5,5±3,1	20	19,0±3,8	p<0,05 (t=2,73)	p>0,05 (t=0,94)	p<0,05 (t=2,39)
Піретична температура	6	17,1±6,3	23	25,2±4,5	6	11,1±4,2	9	8,5±2,7	p<0,05 (t=3,08)	p>0,05 (t=0,79)	p<0,05 (t=3,14)
Загальна слабкість	23	65,7±8,0	78	85,7±3,6	19	35,1±6,5	59	56,1±4,8	p<0,05 (t=5,84)	p<0,05 (t=2,96)	p<0,05 (t=4,86)
Швидка втомлюваність	18	51,4±8,4	73	80,2±4,1	10	18,5±5,2	44	41,9±4,8	p<0,05 (t=8,94)	p<0,05 (t=3,30)	p<0,05 (t=6,01)
Зниження (порушення) апетиту	10	28,5±7,6	47	51,6±5,2	15	27,7±6,1	38	36,1±4,6	p<0,05 (t=2,05)	p>0,05 (t=0,08)	p<0,05 (t=2,20)

Продовж. табл. 3.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Покашлювання	2	5,7±3,9	7	7,6±2,7	7	12,9±4,5	19	18,1±3,7	p<0,05 (t=2,47)	p>0,05 (t=1,20)	p<0,05 (t=2,22)
Дратівливість	5	14,2±5,9	1	1,1±1,0	9	16,6±5,0	15	14,2±3,4	p<0,05 (t=3,03)	p>0,05 (t=0,31)	p<0,05 (t=3,68)
Зниження трудо-спроможності	16	45,7±8,4	47	51,6±5,2	10	18,5±5,2	39	37,1±4,7	p<0,05 (t=3,33)	p<0,05 (t=2,74)	p<0,05 (t=2,06)
В’ялість	9	25,7±7,9	25	27,4±4,6	9	16,6±5,0	21	20,0±3,9	p>0,05 (t=1,61)	p>0,05 (t=1,01)	p>0,05 (t=1,23)
Розбитість	3	8,5±4,7	13	14,2±3,6	5	9,2±3,9	18	17,1±3,6	p>0,05 (t=0,43)	p>0,05 (t=0,11)	p>0,05 (t=0,55)
Пітливість	6	17,1±6,3	20	21,9±4,3	2	3,7±2,5	6	5,7±2,2	p<0,05 (t=3,90)	p>0,05 (t=1,96)	p<0,05 (t=3,32)
Нічні поти	19	54,2±8,4	68	74,7±4,5	11	20,3±5,4	58	55,2±4,8	p<0,05 (t=4,51)	p<0,05 (t=3,38)	p<0,05 (t=2,93)
Порушення сну	20	57,1±8,3	72	79,1±4,2	15	27,7±6,1	57	54,2±4,8	p<0,05 (t=4,96)	p<0,05 (t=2,84)	p<0,05 (t=3,84)
Зниження маси тіла	18	51,4±8,4	48	52,7±5,2	10	18,5±5,2	39	37,1±4,7	p<0,05 (t=3,74)	p<0,05 (t=3,30)	p<0,05 (t=2,22)

Примітки:

1. p_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів I і II групі;
2. p_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IA і IIA підгрупі;
3. p_3 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IБ і IIБ підгрупі;
4. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Таблиця 3.10

Інтоксикаційні симптоми у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару, (M ± m), %

Інтоксикаційні симптоми	Кількість хворих								p (t)*	
	III група									
	IIIA підгрупа		IIIБ підгрупа		IIIВ підгрупа		IIIГ підгрупа		p_1	p_2
	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%		
1	2	3	4	5	6	7	8	10	11	12
Субфебрильна температура	2	3,7±2,5	3	8,3±4,6	6	28,5±10,1	4	7,0±3,3	p>0,05 (t=0,88)	p<0,05 (t=2,02)
Фебрильна температура	11	20,3±5,4	19	52,7±8,3	1	4,7±4,7	0	0	p<0,05 (t=3,25)	p>0,05 (t=1,00)
Піретична температура	28	1,8±6,8	9	25,0±7,2	0	0	0	0	p<0,05 (t=2,71)	p>0,05 (t=0,00)
Загальна слабкість	46	85,1±4,8	19	52,7±8,3	11	52,3±11,1	13	22,8±5,6	p<0,05 (t=3,37)	p<0,05 (t=2,37)
Швидка втомлюваність	47	87,0±4,5	20	55,5±8,2	9	42,8±11,0	8	14,0±4,6	p<0,05 (t=3,33)	p<0,05 (t=2,41)
Зниження (порушення) апетиту	35	64,8±6,5	15	41,6±8,2	5	23,8±9,5	3	3,5±2,4	p<0,05 (t=2,21)	p<0,05 (t=2,07)

Продовж. табл. 3.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Покашлювання	5	9,2±3,9	9	25,0±7,2	1	4,7±4,7	2	3,5±2,4	p>0,05 (t=1,91)	p>0,05 (t=0,23)
Дратівливість	3	5,5±3,1	12	33,3±7,8	3	14,2±7,8	5	8,7±3,7	p<0,05 (t=3,29)	p>0,05 (t=0,64)
Зниження трудо-спроможності	31	57,4±6,7	11	30,5±7,6	8	38,1±10,8	7	12,2±4,3	p<0,05 (t=2,63)	p<0,05 (t=2,21)
В'ялість	14	25,9±5,9	8	22,2±6,9	6	28,5±10,1	3	5,2±2,9	p>0,05 (t=0,41)	p<0,05 (t=2,21)
Розбитість	12	22,2±5,6	7	19,4±6,6	2	9,5±6,5	2	3,5±2,4	p>0,05 (t=0,32)	p>0,05 (t=0,86)
Пітливість	8	14,8±4,8	4	11,1±5,2	2	9,5±6,5	1	1,7±1,7	p>0,05 (t=0,52)	p>0,05 (t=1,14)
Нічні поти	48	88,8±4,2	20	55,5±8,2	8	38,1±10,8	3	5,2±2,9	p<0,05 (t=3,58)	p<0,05 (t=2,92)
Порушення сну	48	88,8±4,2	20	55,5±8,2	5	23,8±9,5	2	3,5±2,4	p<0,05 (t=3,58)	p<0,05 (t=2,07)
Зниження маси тіла	41	75,9±5,8	17	47,2±8,3	6	28,5±10,1	3	5,2±2,9	p<0,05 (t=2,83)	p<0,05 (t=2,21)

Примітки:

1. p_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІІІА і ІІІБ підгрупі;

2. p_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІІІВ і ІІІГ підгрупі;

3. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Різниця була статистично значима між I та II групою (t=4,54, p<0,05). Відповідно у підгрупах ми спостерігали, що даний показник був у 31 (88,5±5,3 %) хворого на РТБЛ без деструктивного процесу у легенях; 63 (80,2±4,1 %) – з наявністю розпаду у легенях; 22 (40,7±6,6 %) пацієнтів на ВДТБЛ, які не мали кавернозного процесу; 72 (68,5±4,5 %) осіб – з наявністю деструкцій у легенях; у 52 (96,3±2,5 %) хворих на рецидив та МРТБ легень; у 27 (75,0±7,2 %) осіб на вперше діагностований з МРТБ легень; 12 (57,1±11,0 %) чоловік на рецидив без наявності МРТБ легень та 18 (31,5±6,1 %) випадків на вперше діагностований без наявності МРТБ легень. Різниця між IA та IIA (t=5,57, p<0,05), IБ та IIБ (t=1,89, p>0,05), IA та IБ (t=1,23, p>0,05), IIA та IIБ (t=3,45, p<0,05), IIIA та IIIБ (t=2,78, p<0,05), IIIВ та IIIГ (t=2,02, p<0,05) підгрупами, були статистично значимою між собою (p<0,05), окрім підгрупи IA і IБ та IБ і IIБ де показники між собою були не вірогідні (p>0,05).

При дослідженні кашлю ми розподілили його на без харкотиння та продуктивний. Ураховуючи особливості груп та підгруп переважання кашлю без харкотиння або продуктивного кашлю було відповідно різне. Так, кашель без харкотиння спостерігався у 32 (25,4±3,8 %) хворих на РТБЛ та 46 (28,9±3,6 %) пацієнтів з ВДТБЛ. Різниця була не вірогідною між I групою та II групою (t=0,64, p>0,05). У хворих на хіміорезистентний ТБ даний показник спостерігався у 11 (12,2±3,4 %) осіб, а у пацієнтів з групи без МРТБ був у 22 (28,2±5,1 %) чоловіків, при зрівняння даних груп показник кашлю без харкотиння був статистично вірогідний (t=2,60,p<0,05).

Продуктивний кашель спостерігався у 72 (57,1±4,4 %) чоловік на РТБЛ та 48 (30,1±3,6 %) випадків з ВДТБЛ. Різниця була вірогідно вищою у групі хворих з РТБЛ ніж у II групі (t=4,71, p<0,05). Розподіляючи III групу хворих, за продуктивним кашлям показником, на групу хворих на МРТБ, то тут було 68 (75,5±4,5 %) осіб, а група без МРТБ – 8 (10,2±3,4 %) чоловіків. Показник між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний (t=11,49,p<0,001). Дані про наявність кашлю продуктивного та без харкотиння у підгрупах приведені у табл. 3.11 та 3.12.

Наступний, також важливий показник грудної симптоматики є біль у грудній клітці. В основному біль у грудній клітці у приведених хворих даного дисертаційного дослідження носив тупий характер. Біль у грудній клітці спостерігався у 86 (30,1±2,7 %) хворих на ТБ легень, з них пацієнтів на РТБЛ (I група) було 43 (34,1±4,2 %) особи та з ВДТБЛ (II підгрупа) − 38 (23,9±3,3 %) чоловіків. Різниця була статистично не значима між I групою та II групою (t=1,89, p>0,05). При дослідженні групи на хіміорезистентний ТБ легень то біль у грудній клітці була у 37 (41,1±5,1 %) пацієнтів частіше ніж у хворих з групи без МРТБ 1 (1,2±1,2 %) рази, при цьому показники були вірогідно вищими у пацієнтів з групи на МРТБ (t=7,46, p<0,001). Показники болі у грудній клітці у підгрупах зображені у табл. 3.11 та 3.12.

Також не можливо зазначити ще один грудний симптом, який виникає при ТБ запаленні у легенях – це задишка. Так, ми спостерігали задишку у 127 (44,5±2,9 %) хворих на ТБ легень, з яких 71 (56,3±4,4 %) хворий на РТБЛ та 56 (35,2±3,7 %) осіб з ВДТБЛ. Різниця була вірогідно вищою у групі хворих з РТБЛ ніж у II групі (t=3,63, p<0,05). При дослідженні підгруп ми спостерігали наступні показники: ІА підгрупи у 12 (34,2±8,0 %), ІБ підгрупи – 59 (64,8±5,0 %), ІІА підгрупи – 12 (22,2±5,6 %), ІІБ підгрупи – 44 (41,9±4,8 %), ІІІА підгрупи – 44 (81,4±5,2 %), ІІІБ підгрупи – 22 (61,1±8,1 %), ІІІВ підгрупи – 2 (9,5±6,5 %), ІІІГ підгрупи – 1 (1,7±1,7%) пацієнт. Різниця між ІА та ІІА (t=1,23, p>0,05), ІБ та ІІБ (t=3,30, p<0,05), ІА та ІБ (t=3,23, p<0,05), ІІА та ІІБ (t=2,69, p<0,05), ІІІА та ІІІБ (t=2,10, p<0,05), ІІІВ та ІІІГ (t=1,14, p>0,05) підгрупами, була статистично вірогідною між приведеними підгрупами (p<0,05), окрім підгрупи ІА і ІІА та ІІІВ та ІІІГ де показники між собою були не вірогідні (p>0,05).

При дослідженні задишки, ураховуючи її особливості в залежності від приведеної вище класифікації, ми спостерігали, що з інспіраторною задишкою було 3 (1,8±1,0 %) пацієнтів на ВДТБЛ, а що стосується осіб з РТБЛ, то тут у даній ситуації не спостерігалося жодного випадку (0,0±0,0 %). Експіраторна задишка зустрічалася у 7 (2,4±0,9 %) хворих на ТБ легень, з них 5 (3,9±1,7 %) пацієнтів на РТБЛ та 2 (1,2±0,8 %) хворих на ВДТБЛ.

Таблиця 3.11

Локальні симптоми у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару, (M ± m), %

Локальні симптоми	Кількість хворих								p (t)*		
	I група				II група						
	ІА підгрупа		ІБ підгрупа		ІІА підгрупа		ІІБ підгрупа		p_1	p_2	p_3
	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Кашель без харкотиння	20	57,1±8,3	12	13,1±3,5	18	33,3±6,4	28	26,6±4,3	p>0,05 (t=0,64)	p<0,05 (t=2,26)	p<0,05 (t=2,41)
Продуктивний кашель	11	31,4±7,8	61	67,0±4,9	4	7,4±3,5	44	41,9±4,8	p<0,05 (t=4,71)	p<0,05 (t=2,79)	p<0,05 (t=3,65)
Харкотиння: Слизове	8	22,8±5,5	16	17,5±3,9	3	5,5±3,1	15	14,2±3,4	p>0,05 (t=1,79)	p<0,05 (t=2,23)	p>0,05 (t=0,63)
Гнійне	2	5,7±3,9	42	46,1±5,2	1	1,8±1,8	20	19,0±3,8	p<0,05 (t=4,32)	p>0,05 (t=0,89)	p<0,05 (t=4,18)
Слизово-гнійна	1	2,8±2,8	3	3,3±1,8	0	0,00±0,01	9	8,5±2,7	p>0,05 (t=1,03)	p>0,05 (t=1,01)	p>0,05 (t=1,59)
Біль у грудній клітці	14	40,0±8,2	29	31,8±4,8	7	12,9±4,5	31	29,5±4,4	p>0,05 (t=1,89)	p<0,05 (t=2,86)	p>0,05 (t=0,35)

Продовж. табл. 3.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Інспіраторна задишка	0	0,00±0,02	0	0,00±0,01	0	0,00±0,01	3	2,8±1,6	p>0,05 (t=1,75)	p>0,05 (t=0,00)	p>0,05 (t=1,76)
Експіраторна задишка	0	0,00±0,02	5	5,4±2,3	0	0,00±0,01	2	1,9±1,3	p>0,05 (t=1,39)	p>0,05 (t=0,00)	p>0,05 (t=1,31)
Змішана задишка	12	34,2±8,0	54	59,3±5,1	12	22,2±5,6	39	37,1±4,7	p<0,05 (t=3,51)	p>0,05 (t=1,23)	p<0,05 (t=3,18)

Примітки:

1. p_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів I і II групі;
2. p_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IA і IIA підгрупі;
3. p_3 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IБ і IIБ підгрупі;
4. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Таблиця 3.12

Локальні симптоми у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару, (M ± m), %

Локальні симптоми	Кількість хворих								p (t)*	
	III група									
	IIIA підгрупа		IIIБ підгрупа		IIIВ підгрупа		IIIГ підгрупа		p_1	p_2
	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12
Кашель без харкотиння	7	12,9±4,5	4	11,1±5,2	10	47,6±11,1	12	21,0±5,4	p>0,05 (t=0,27)	p<0,05 (t=2,14)
Продуктивний кашель	45	83,3±5,0	23	63,8±8,0	2	9,5±6,5	6	10,5±4,0	p<0,05 (t=2,05)	p>0,05 (t=0,13)
Харкотиння: Слизове	3	5,5±3,1	1	2,7±2,7	1	4,7±4,7	5	31,5±6,1	p>0,05 (t=0,67)	p<0,05 (t=3,45)
Гнійне	41	75,9±5,8	22	61,1±8,1	1	4,7±4,7	1	1,7±1,7	p>0,05 (t=1,48)	p>0,05 (t=0,59)
Слизово-гнійна	1	1,8±1,8	0	0,00±0,02	0	0,00±0,04	0	0,00±0,01	p>0,05 (t=1,01)	p>0,05 (t=0,00)
Біль у грудній клітці	24	44,4±6,7	13	36,1±8,0	0	0,00±0,04	1	1,7±1,7	p>0,05 (t=0,80)	p>0,05 (t=1,01)

Продовж. табл. 3.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12
Інспіраторна задишка	0	0,00±0,01	1	2,7±2,7	0	0,00±0,04	0	0,00±0,01	p>0,05 (t=1,01)	p>0,05 (t=0,00)
Експіраторна задишка	1	1,8±1,8	0	0,00±0,02	0	0,00±0,04	0	0,00±0,01	p>0,05 (t=1,01)	p>0,05 (t=0,00)
Змішана задишка	43	79,6±5,4	21	58,8±8,2	2	9,5±6,5	1	1,7±1,7	p<0,05 (t=2,16)	p>0,05 (t=1,14)

Примітки:

1. p_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІІІА і ІІІБ підгрупі;
2. p_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІІІВ і ІІІГ підгрупі;
3. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Переважала у хворих задишка змішаного характеру, де вона спостерігалася у 117 (41,0±2,9 %) пацієнтів на ТБ легень. У групах змішана задишка спостерігалася у 66 (52,3±4,4 %) хворих на РТБЛ та 51 (32,0±3,7 %) у пацієнта з ВДТБЛ. Розподіляючи ІІІ групу пацієнтів на групу хворих з МРТБ, то тут було 64 (71,1±4,7 %) особи, а група без МРТБ – 3 (3,8±2,1 %) чоловіків зі змішаною задишкою. Показник змішаної задишки між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний (p<0,001). Що стосується експіраторної та інспіраторної задишки, то у ІІІ групі носили поодинокі випадки. Показники видів задишки у підгрупах зображені у табл. 3.11 та 3.12.

Спостерігалося поєднання даної локальної симптоматики у деяких хворих на ТБ легень у всіх групах та підгрупах.

Розрахунок оцінки значущості різних відносних величин за t критерієм таблиці Стьюдента, який представлений у табл. 3.11 та 3.12, проводився з урахуванням відсоткової та наявної кількості хворих у групі та підгрупі.

Крім того, при досліджуванні об’єктивного статусу у хворих на ТБ легень ми виділяли основні, на нашу думку, зміни характерні для даного специфічного процесу. Так, збільшення підшкірних лімфатичних вузлів виявлено 99 (34,7±2,8 %) хворих на ТБ легень, з них 61 (48,4±4,4 %) особа на РТБЛ та у групі на ВДТБЛ даний показник спостерігався у 38(23,9±3,3 %) випадках. При цьому показник у першій групі був статистично значиміший ніж у хворих на ВДТБЛ (t=4,38, p<0,05). Розподіляючи ІІІ групу хворих на групу хворих на МРТБ, то тут було 52 (57,7±5,2 %) особи, а група без МРТБ – 28 (35,9±5,4 %) чоловіків з збільшенням підшкірних лімфатичних. Показник між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний, де більший показник був у хворих на хіміорезистентний ТБ (t=2,91,p<0,05). Дані про наявність збільшення підшкірних лімфатичних вузлі у підгрупах приведені у табл. 3.13 та 3.14.

Наявність акценту ІІ тону над легеневою артерією спостерігалося у 50 (17,5±2,2 %) випадків на специфічний процес у легенях, що становило у 33 (26,1±3,9 %) чоловіків на РТБЛ та у 17 (10,6±2,4 %) осіб з ВДТБЛ, показник між І та ІІ групою був статистично значимий (t=3,35, p<0,05).

Таблиця 3.13

Частота об’єктивних змін у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару, (M ± m), %

Об’єктивна ознака	Кількість хворих								p (t)*		
	I група				II група						
	IA підгрупа		IБ підгрупа		IIA підгрупа		IIБ підгрупа		p_1	p_2	p_3
	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Збільшення підшкірних лімфатичних вузлів	14	40,0±8,2	47	51,6±5,2	25	46,3±6,7	13	12,3±3,2	p<0,05 (t=4,38)	p>0,05 (t=0,59)	p<0,05 (t=6,39)
Наявність акценту II тону над легеневою артерією при аускультації серця	7	20,0±6,7	26	28,5±4,7	3	5,5±3,1	14	13,3±3,3	p<0,05 (t=3,35)	p>0,05 (t=1,94)	p<0,05 (t=2,64)
Відставання однієї половини грудної клітки в акті дихання при огляді	11	31,4±7,8	13	14,2±3,6	2	3,7±2,5	6	5,7±2,2	p<0,05 (t=3,59)	p<0,05 (t=3,36)	p<0,05 (t=1,99)

Продовж. табл. 3.13

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Посилення голосового тремтіння	15	42,8±8,3	44	48,3±5,2	14	25,9±5,9	25	23,8±4,1	p<0,05 (t=3,98)	p>0,05 (t=1,65)	p<0,05 (t=3,67)
Ослаблення або відсутність голосового тремтіння	13	37,1±8,1	16	17,5±3,9	3	5,5±3,1	9	8,5±2,7	p<0,05 (t=3,60)	p<0,05 (t=3,61)	p>0,05 (t=1,86)
Притуплений тимпаніт або тупий звук	14	40,0±8,2	22	24,1±4,4	4	7,4±3,5	12	11,4±3,1	p<0,05 (t=3,96)	p<0,05 (t=3,62)	p<0,05 (t=2,34)
Коробковий звук	6	17,1±6,3	14	15,3±3,7	2	3,7±2,5	9	8,5±2,7	p<0,05 (t=2,34)	p>0,05 (t=1,96)	p>0,05 (t=1,46)
Тимпанічний звук	13	37,7±8,1	63	69,7±4,8	12	22,2±5,6	42	40,0±4,7	p<0,05 (t=4,58)	p>0,05 (t=1,50)	p<0,05 (t=4,30)

Продовж. табл. 3.13

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Жорстке дихання	26	74,2±7,3	54	59,3±5,1	20	37,0±6,5	58	55,2±4,8	p<0,05 (t=2,47)	p<0,05 (t=3,77)	p>0,05 (t=0,58)
Сухі та вологі хрипи	11	31,4±7,8	49	53,8±5,2	5	9,2±3,9	34	32,3±4,5	p<0,05 (t=4,12)	p<0,05 (t=2,52)	p<0,05 (t=3,09)

Примітки:

1. p_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів I і II групі;
2. p_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IA і IIA підгрупі;
3. p_3 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IБ і IIБ підгрупі;
4. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Таблиця 3.14

Частота об’єктивних змін у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару, (M ± m), %

Об’єктивна ознака	Кількість хворих								p (t)*	
	III група									
	IIIA підгрупа		IIIБ підгрупа		IIIВ підгрупа		IIIГ підгрупа		p_1	p_2
	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Збільшення підшкірних лімфатичних вузлів	31	57,4±6,7	21	58,3±8,2	8	38,1±10,8	20	35,0±6,3	p>0,05 (t=0,09)	p>0,05 (t=0,24)
Наявність акценту II тону над легеневою артерією при аускультації серця	26	48,1±6,8	9	25,0±7,2	3	14,2±7,8	6	10,5±4,0	p<0,05 (t=2,33)	p>0,05 (t=0,43)
Відставання однієї половини грудної клітки в акті дихання при огляді	14	25,9±5,9	3	8,3±4,6	5	23,8±9,5	1	1,7±1,7	p<0,05 (t=2,33)	p<0,05 (t=2,28)

Продовж. табл. 3.14

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Посилення голосового тремтіння	28	51,8±6,8	14	38,8±8,1	7	33,3±10,5	15	26,3±5,8	p>0,05 (t=1,22)	p>0,05 (t=0,58)
Ослаблення або відсутність голосового тремтіння	14	25,9±5,9	4	11,1±5,2	7	33,3±10,5	1	1,7±1,7	p>0,05 (t=1,87)	p<0,05 (t=2,96)
Притуплений тимпаніт або тупий звук	17	31,4±6,3	6	16,6±6,2	8	38,1±10,8	1	1,7±1,7	p>0,05 (t=1,67)	p<0,05 (t=3,30)
Коробковий звук	10	18,5±5,2	3	8,3±4,6	5	23,8±9,5	2	3,5±2,4	p>0,05 (t=1,45)	p<0,05 (t=2,07)
Тимпанічний звук	30	55,5±6,7	15	41,6±8,2	8	38,1±10,8	17	29,8±6,0	p>0,05 (t=1,31)	p>0,05 (t=0,67)

Продовж. табл. 3.14

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Жорстке дихання	44	81,4±5,2	26	72,2±7,4	9	42,8±11,0	26	45,6±6,6	p>0,05 (t=1,01)	p>0,05 (t=0,21)
Сухі та вологі хрипи	33	61,1±6,6	14	38,8±8,1	5	23,8±9,5	10	17,5±5,0	p<0,05 (t=2,12)	p>0,05 (t=0,58)

Примітки:

1. p_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IIIА і IIIБ підгрупі.
2. p_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IIIВ і IIIГ підгрупі.
3. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

При дослідженні локального статусу органів дихання у хворих на ТБ легень, а саме відставання однієї половини грудної клітки в акті дихання спостерігався у 32 (11,2±1,8 %) випадках на ТБ легень, з яких 24 (19,0±3,5 %) хворих на РТБЛ та 8 (5,0±1,7 %) пацієнтів з ВДТБЛ. Різниця була статистично значима між першою та другою групою (t=3,59, p<0,05). У хворих з групи з МРТБ легень відставання однієї половини грудної клітки в акті дихання спостерігалося у 17 (18,8±4,1 %) пацієнтів та хворих з групи без хіміорезистентності − 6 (7,6±3,0 %) осіб. Показник між групою хворих з та без МРТБ легень був також вірогідний (t=2,19,p<0,05). Дані про наявність відставання однієї половини грудної клітки в акті дихання у підгрупах приведені у табл. 3.13 та 3.14.

Наступний показник, який ми спостерігали у хворих на ТБ легень – це зміни голосового тремтіння над легенями. Так, посилення голосового тремтіння спостерігалося у 98 (34,3±2,8 %) хворих на ТБ легень, з них пацієнтів на РТБЛ було 59 (44,8±4,4 %) осіб та з ВДТБЛ − 39 (24,5±3,4 %) чоловіків. Різниця була статистично значима між І групою та ІІ групою (t=3,98, p<0,05). Розподіляючи ІІІ групу хворих на групу хворих з МРТБ, то тут було 42 (46,6±5,2 %) осіб, а група без МРТБ – 22 (28,2±5,1 %) чоловіка з посиленням голосового тремтіння над легенями. Показник між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний (t=2,52,p<0,05).

Ослаблене або відсутнє голосове тремтіння над легенями спостерігалося у 41 (14,3±2,0 %) чоловіка на ТБ легень, з яких хворих на РТБЛ даний об’єктивний показник спостерігався у 29 (23,0±3,7 %) пацієнтів та ВДТБЛ – 12 (7,5±2,0 %) осіб, приведений показник був вірогідно більшим у хворих на І групу (t=3,60, p<0,05). Розподіляючи ІІІ групу пацієнтів на групу хворих з МРТБ, то тут було 18 (20,0±4,2 %) осіб, а група без МРТБ – 8 (10,2±3,4 %) чоловіків з ослабленням або відсутністю голосового тремтіння над легенями. Показник між групою хворих з та без МРТБ легень був не вірогідний (t=1,79,p>0,05). Показник ослабленого або відсутнього голосового тремтіння над легенями у підгрупах зображений у табл. 3.13 та 3.14.

Перкусію легень ми проводили у даній когорти хворих на ТБ легень за наявності ослабленого та посиленого легеневого звука. Притуплений тимпаніт або тупий звук спостерігався у 52 (18,2±2,2 %) хворих на ТБ легень, з них у

36 (28,5±4,0 %) осіб на РТБЛ та 16 (10,0±2,3 %) пацієнтів з ВДТБЛ. При цьому приведений показник у першій групі був вірогідно вищий ніж у хворих на ВДТБЛ (t=3,96, p<0,05). При дослідженні ІІІ групи, то ми спостерігали, що у хворих на МРТБ легень притуплений тимпаніт або тупий звук при перкусії легенів був у 23 (25,5±4,6 %) чоловіків, а у пацієнтів без хіміорезистентного ТБ легень – у 9 (11,5±3,6 %) хворих, де приведений показник був вірогідно вищим у хворих з групи з МРТБ ніж без МРТБ (t=2,40,p<0,05).

Коробковий перкуторний звук легенів спостерігалося у 31 (10,8±1,8 %) пацієнт на специфічний процес у легенях, що складається з 20 (15,8±3,2 %) осіб на РТБЛ та 11 (6,9±2,0 %) чоловік з ВДТБЛ, показники першої та другої групи були статистично значимі (t=2,34, p<0,05). При дослідженні ІІІ групи даний показник спостерігався у 13 (14,4±3,7 %) хворих з групи на хіміорезистентний ТБ легень та у 7 (8,9±3,2 %) пацієнтів без МРТБ легень, приведений показник між групою хворих з та без МРТБ легень був не вірогідний (t=1,11, p>0,05).

Тимпанічний звук легенів при перкусії спостерігалося у 130 (45,6±2,9 %) хворих на ТБ легень, з яких у пацієнтів на РТБЛ було у 76 (60,3±4,3 %) випадків та ВДТБЛ у 54 (33,9±3,7 %) осіб. При зрівнянні приведених показників першої та другої групи то показник був вірогідно вищий у хворих на РТБЛ (t=4,58, p<0,05). При аналізі даних пацієнтів з групи на МРТБ легень, то даний показник був у 45 (50,0±5,2 %) людей та у осіб з групи з наявністю чутливості до ПТП тимпанічний звук легенів при перкусії спостерігався у 25 (32,0±5,2 %) хворих, де приведений показник між групою чоловік з та без МРТБ легень був вірогідний (t=2,40, p<0,05). Дані про зміни перкуторного звуку при перкусії легенів у підгрупах приведені у табл. 3.13 та 3.14.

При аускультації легень у хворих на ТБ ми спостерігали в основному статистично значимий патологічний дихальний шум, такий як жорстке дихання. Жорстке дихання спостерігалося у 158 (55,4±2,9 %) хворих на ТБ легень, з яких у пацієнтів на РТБЛ було у 80 (63,4±4,2 %) випадків та вперше діагностований ТБ легень у 78 (49,0±3,9 %) осіб. Різниця була статистично значима між І та ІІ групою (t=2,47, p<0,05). Що стосується групи хворих на МРТБ легень жорстке дихання

спостерігалося у 70 (77,7±4,3 %) пацієнтів та у 35 (44,8±5,6 %) осіб без наявності хіміорезистентного ТБ легень, приведений показник між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний (t=4,61,p<0,01). Інформація про жорстке дихання у підгрупах зображена у табл. 3.13 та 3.14.

При подальшому дослідженні аускультативних даних у хворих на ТБ легень ми виявили такі побічні патологічні шуми, як хрипи. У даної когорти хворих ми спостерігали, як сухі так і вологі хрипи, які були у пацієнтів у рівній кількості та різні по характеру. Таким чином, ми виділили їх в одну клінічну ознаку, як хрипи. Крім того, ми спостерігали і інші патологічні шуми, таки як крепітація та шум тертя плеври, які спостерігалися у поодиноких випадках та не мали статистичного значення у проведеному дослідженні.

Так хрипи у легенях спостерігалися у 99 (34,7±2,8 %) хворих на ТБ легень, з яких у пацієнтів на РТБЛ було 60 (47,6±4,4 %) випадків та ВДТБЛ у 39 (24,5±3,4 %) осіб. При зрівнянні приведених показників першої та другої групи то показник був вірогідно вищий у хворих на РТБЛ (t=4,12, p<0,05). При виборі хворих з ІІІ групи хрипи у легенях спостерігалась у групі на МРТБ легень у 47 (52,2±5,2 %) осіб, а у групі пацієнтів без МРТБ ми спостерігали у 15 (19,2±4,4 %) випадках. При зрівнянні між групою хворих з та без МРТБ легень приведений показник був вірогідний (t=4,78,p<0,01). Дані про наявність вологих та сухих хрипів у підгрупах приведені у табл. 3.13 та 3.14.

Розрахунок оцінки значущості різних відносних величин за t критерієм таблиці Стьюдента, який представлений у табл. 3.13 та 3.14, проводився з урахуванням відсоткової та наявної кількості хворих у групі та підгрупі.

Таким чином, у хворих на рецидив та МРТБ легень спостерігалося більш виражена клінічна симптоматика ніж у пацієнтів на вперше діагностований та не хіміорезистентний ТБ легень, відповідно. Це виражалося, що у осіб з рецидивом та МРТБ легень були в основному вірогідно більш інтенсивні інтоксикаційні та грудні симптоми, що у свою чергу було відображено у імунологічних показниках та впливало на більш тяжкий загальний стан хворого

ніж у пацієнтів на вперше діагностований та не хіміорезистентний ТБ легень, відповідно.

3.3. Зміни лабораторних показників у пацієнтів на рецидив туберкульозу легень

Всім хворим проводили загальний аналіз крові під час шпиталізації, а потім щомісячно, а при вираженій інтоксикації та порушенні загального стану хворого − щотижнево. Оцінку гематологічних показників проводили на основі загальноприйнятих норм, які описані у розділі об'єкт та методи дослідження.

Анемія, частіше гіпохромна, спостерігалася у 80 (28,0±2,6 %) випадків на ТБ легень, з яких 39 (30,9±4,12%) хворих на РТБЛ та 41 (25,79±3,47%) пацієнт з ВДТБЛ. Різниця була не вірогідною між I групою та II групою (t=0,96, p>0,05). Що стосується групи з МРТБ легень (III група), то анемія спостерігалося у 17 (21,79±4,67%) пацієнтів без МРТБ та у 28 (31,11±4,88%) хворих з МРТБ легень. При цьому приведений показник між групою хворих з та без МРТБ легень був не вірогідний (t=1,38, p>0,05). Дані про наявність анемії у підгрупах приведені у табл. 3.15 та 3.16.

Наступний показник клінічного аналізу крові – це еозинофілія та моноцитоз, які спостерігалися у 15 (5,26±1,3 %) та 4 (1,4±0,7 %) хворих, відповідно. З них у хворих на РТБЛ езионофілія була у 9 (7,1±2,2 %) пацієнтів, а моноцитоз був 1 (0,7±0,7 %) хворого. У пацієнтів з ВДТБЛ езионофілія була у 6 (3,7±1,5 %) осіб, а моноцитоз був 3 (1,8±1,0 %) чоловік. Різниця була не вірогідною між I та II групою (p>0,05). При виборі хворих з III групи еозинофілія та моноцитоз спостерігався у групі на МРТБ легень у 9 (10,0±3,1 %) та 1 (1,1±1,1 %) пацієнта, а у групі пацієнтів без МРТБ ми спостерігали у 6 (4,6±3,0 %) та 2 (2,5±1,7 %) випадках, відповідно. При зрівнянні між групою хворих з та без МРТБ легень приведені показники були не вірогідні (p<0,05). Показники еозинофілії та моноцитозу у підгрупах зображені у табл. 3.15 та 3.16.

Таблиця 3.15

Характеристика змін гемограми у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару, (M ± m), %

Характеристика змін у гемограмі	Кількість хворих								p (t)*		
	I група				II група						
	ІА підгрупа		ІБ підгрупа		ІІА підгрупа		ІІБ підгрупа		p_1	p_2	p_3
	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Анемія	6	17,1±6,3	33	36,2±5,0	8	14,8±4,8	33	31,4±4,5	p>0,05 (t=0,96)	p>0,05 (t=0,29)	p>0,05 (t=0,71)
Лейкоцитоз	10	28,5±7,6	36	36,5±5,1	6	11,1±4,2	21	20,0±3,9	p<0,05 (t=3,74)	p<0,05 (t=1,99)	p<0,05 (t=3,04)
Лімфопенія	8	22,8±7,1	41	45,0±5,2	4	7,4±3,5	22	20,9±3,9	p<0,05 (t=4,30)	p>0,05 (t=1,95)	p<0,05 (t=3,68)
Лімфоцитоз	4	11,4±5,3	1	1,1±1,0	14	25,9±5,9	4	3,8±1,8	p<0,05 (t=2,41)	p>0,05 (t=1,81)	p>0,05 (t=1,25)
Еозинофілія	5	14,2±5,9	4	4,4±2,1	2	3,7±2,5	4	3,8±1,8	p>0,05 (t=1,23)	p>0,05 (t=1,64)	p>0,05 (t=0,21)
Моноцитоз	1	2,8±2,8	0	0,00±0,01	3	5,5±3,1	0	0,0±0,0	p>0,05 (t=0,82)	p>0,05 (t=0,64)	p>0,05 (t=0,00)

Продовж. табл. 3.15

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Моноцитопенія	3	8,5±4,7	15	16,4±3,8	2	3,7±2,5	8	7,6±2,5	p<0,05 (t=2,18)	p>0,05 (t=0,90)	p>0,05 (t=1,90)
Підвищення ШОЕ	26	74,2±7,3	83	91,2±2,9	27	50,0±6,8	84	80,0±3,9	p<0,05 (t=3,52)	p<0,05 (t=2,42)	p<0,05 (t=2,29)

Примітки:

1. p_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів I і II групі;

2. p_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IA і IIA підгрупі;

3. p_3 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IБ і IIБ підгрупі;

4. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Таблиця 3.16

Характеристика змін гемограми у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару, (M ± m), %

Характеристика змін у гемограмі	Кількість хворих								p (t)*	
	III група									
	IIIА підгрупа		IIIБ підгрупа		IIIВ підгрупа		IIIГ підгрупа		p_1	p_2
	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Анемія	17	31,4±6,3	11	30,5±7,6	5	23,8±9,5	12	21,0±5,4	p>0,05 (t=0,09)	p>0,05 (t=0,25)
Лейкоцитоз	17	31,4±6,3	9	25,0±7,2	4	19,0±8,7	9	15,7±4,8	p>0,05 (t=0,68)	p>0,05 (t=0,33)
Лімфопенія	24	44,4±6,7	8	22,2±6,9	5	14,2±7,8	8	14,0±4,6	p<0,05 (t=2,30)	p>0,05 (t=0,03)
Лімфоцитоз	1	1,8±1,8	1	2,7±2,7	0	0,00±0,04	6	10,5±4,0	p>0,05 (t=0,28)	p<0,05 (t=2,59)
Еозинофілія	8	14,8±4,8	1	2,7±2,7	1	4,7±4,7	5	8,7±3,7	p<0,05 (t=2.17)	p>0,05 (t=0,66)
Моноцитоз	0	0,00±0,01	1	2,7±2,7	1	4,7±4,7	1	1,7±1,7	p>0,05 (t=1,01)	p>0,05 (t=0,59)

Продовж. табл. 3.16

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Моноцитопенія	9	16,6±5,0	4	11,1±5,2	3	14,2±7,8	3	5,2±2,9	p>0,05 (t=0,76)	p>0,05 (t=1,08)
Підвищення ШОЕ	49	90,7±3,9	28	77,7±6,9	15	71,4±10,1	36	63,1±6,3	p>0,05 (t=1,63)	p>0,05 (t=0,69)

Примітки:

1. p_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IIIА і IIIБ підгрупі.

2. p_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IIIВ і IIIГ підгрупі.

3.* Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Лейкоцитоз та лімфопенія зустрічаються у хворих на РТБЛ майже в 2 рази частіше, ніж у вперше діагностованих хворих – 46 (36,5±4,2 %) порівняно з 27 (16,9±2,9 %) та 49 (38,8±4,3 %) в порівнянні з 26 (16,3±2,9 %) осіб, відповідно ($p<0,05$). Що стосується групи хворих на МРТБ лейкоцитоз та лімфопенія була у 26 (28,8±4,7 %) і 32 (35,5±5,0 %) пацієнтів та у 13 (16,6±4,2 %) і 13 (16,6±4,2 %) осіб без наявності хіміорезистентного ТБ легень, відповідно, приведені показники між групою хворих з та без МРТБ легень були не вірогідні з лейкоцитозу ($t=1,92, p>0,05$) та вірогідні з лімфопенії ($t=2,87, p<0,05$).

Також достовірною різницею між хворими I та II групами було підвищення ШОЕ та моноцитопенія ($p<0,05$). Так, ШОЕ була підвищена у 109 (86,5±3,0 %) хворих на РТБЛ та 111 (69,8±3,6 %) осіб з ВДТБЛ ($t=3,52$, $p<0,05$). При аналізі даних пацієнтів з групи на МРТБ легень, то даний показник був підвищений у 77 (85,5±3,7 %) людей та у осіб групи з наявністю чутливості до ПТП підвищення ШОЕ спостерігалося у 51 (65,3±5,3 %) хворого, де приведений показник між групою чоловік з та без МРТБ легень був вірогідний ($t=3,09$, $p<0,05$). Моноцитопенія спостерігалася у 18 (14,2±3,1 %) хворих на РТБЛ (I група) та 10 (6,2±1,9 %) пацієнтів з ВДТБЛ ($t=2,18$, $p<0,05$). При дослідженні III групи моноцитопенія спостерігалася у 13 (14,4±3,7 %) хворих з групи на хіміорезистентний ТБ легень та у 6(7,6±3,0 %) пацієнтів без МРТБ легень, приведений показник між групою хворих з та без МРТБ легень був не вірогідний ($t=1,41$, $p>0,05$).

Крім того, у хворих на ТБ легень зустрічався лімфоцитоз у 23 (8,0±1,6 %) випадків, з яких ВДТБЛ 2,8 рази частіше, ніж у пацієнтів з РТБЛ - 18 (11,3±2,5 %) та 5 (3,9±1,7 %), відповідно ($t=2,41$, $p<0,05$). Розподіляючи III групу хворих на групу хворих з МРТБ, то тут було 2 (2,2±1,5 %) осіб з лімфоцитозом, а у групі без МРТБ – 6 (7,6±3,0 %) чоловіків. Показник між групою хворих з та без МРТБ легень був не вірогідний ($t=1,61, p>0,05$).

У деяких хворих було поєднання вище перерахованих гематологічних показників. Інформація про лейкоцитоз, лімфопенію та лімфоцитоз у підгрупах зображена у табл. 3.15 та 3.16.

Розрахунок оцінки значущості різних відносних величин за t критерієм таблиці Стьюдента, який представлений у табл. 3.15 та 3.16, проводився з урахуванням відсоткової та наявної кількості хворих у групі та підгрупі.

Наступним показником, який відображає вираженість інтоксикаційного синдрому – це синдром інтоксикаційної нирки. Синдром інтоксикаційної нирки був у 40 (31,7±4,1 %) випадків РТБЛ, з яких на деструктивний процес (ІБ підгрупа) було у 27 (29,6±4,7 %) хворих та без наявності каверн (ІА підгрупа) був у 13 (37,1±8,1 %) пацієнтів, при зрівнянні даного показника ми спостерігали не вірогідну різницю між ІА та ІБ підгрупою ($t=0,79$, $p>0,05$). При ВДТБЛ синдром інтоксикаційної нирки був у 23 (14,4±2,7 %) людей (показники між І та ІІ групою були вірогідні ($t=3,46$, $p<0,05$)), з яких без наявності деструктивного процесу у легенях (ІІА підгрупа) спостерігалося у 6 (11,1±4,2 %) хворих (показники між ІА та ІІА підгрупою були вірогідні ($t=2,82$, $p<0,05$)) та з розпадом тканини у легенях (ІІБ підгрупа) було у 17 (16,1±3,5 %) пацієнтів (показники між ІБ та ІІБ підгрупою були вірогідні ($t=2,25$, $p<0,05$)), при зрівнянні даного показника ми спостерігали не вірогідну різницю між ІІА та ІІБ підгрупою ($t=0,91$, $p>0,05$). При спостереженні групи на МРТБ легень синдром інтоксикаційної нирки був у 42 (25,0±3,3 %) хворих. При дослідженні ІІІ підгруп, то ми спостерігали, що у хворих на рецидив та МРТБ (ІІІА підгрупа) показник синдром інтоксикаційної нирки був у 31 (57,4±6,7 %) хворого, на вперше діагностований з МРТБ легень (ІІІБ підгрупа) – 10 (27,7±7,4 %) пацієнтів (показники між ІІІА та ІІІБ підгрупою були вірогідні ($t=2,95$, $p<0,05$)), на рецидив без наявності МРТБ легень (ІІІВ підгрупа) – 1 (4,7±4,7 %) людини та на вперше діагностованим без наявності МРТБ легень (ІІІГ підгрупа) – не спостерігалося жодного випадку (0,00±0,01 %) (показники між ІІІВ та ІІІГ підгрупою були не вірогідні ($t=1,00$, $p>0,05$)).

Біохімічні показники проводились хворим під час шпиталізації до стаціонару і кожні два місяці. Пігментну функцію печінки оцінювали за вмістом загального білірубіну (норма – до 20,5 мкмоль/л), даний показник був підвищений у 63 (22,1±2,4 %) хворих на ТБ легень, з них у 39 (30,9±4,1 %) пацієнтів на РТБЛ та 24 (15,0±2,8 %) особи на ВДТБЛ (при цьому показник у першій групі був статистично

значиміший ніж у хворих на ВДТБЛ (t=3,17, p<0,05)). Розподіляючи ІІІ групу хворих на групу хворих з МРТБ, то тут було 24 (26,6±4,6 %) осіб з підвищеним загальним білірубіном, а група без МРТБ – 6 (7,6±3,0 %) чоловіків. Показник підвищення загального білірубіну між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний (t=3,42,p<0,05).

Для вивчення ферментної функції печінки всім хворим визначали АлАТ та активність АсАТ, за норму активність АлАТ вважали 0,1 - 0,68 мкмоль/л, АсАТ – 0,1 - 0,45 мкмоль/л, ці показники були підвищені у 93 (32,6±2,7 %) хворих на ТБ легень, з яких 53 (42,0±4,4 %) особи на РТБЛ та у групі на ВДТБЛ даний показник спостерігався у 40(25,1±3,4 %) випадках (показники І та ІІ групи були статистично значимі (t=3,03, p<0,05)), у цих пацієнтів загальний білірубін був дещо вищий від норми, тому ми розцінили цей стан, як порушення функції печінки на початковій стадії. Розподіляючи ІІІ групу хворих на групу хворих з МРТБ, то тут було 38 (42,2±5,2 %) осіб з підвищенням ферментної функції печінки, а група без МРТБ – 13 (16,6±4,2 %) чоловіків. Показники підвищення ферментної функції печінки між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний (t=3,81,p<0,05).

Загальний білок крові, за норму якого прийняті такі величини 65 - 85 г/л, – був знижений у 15 (5,2±1,3 %) хворих на ТБ легень, що становило у 6 (4,7±1,9 %) чоловіків на РТБЛ та у 9 (5,6±1,8 %) осіб з ВДТБЛ (різниця не була статистично значимою між першою та другою групою (t=0,34, p>0,05)). У хворих на хіміорезистентний ТБ даний показник спостерігався у 24 (26,6±4,6 %) осіб, а у пацієнтів з групи без МРТБ був у 6 (7,6±3,0 %) чоловіків, при зрівняння даних груп показник зниження загального білка був статистично вірогідний (t=3,42,p<0,05).

Підвищення тимолової проби (норма – 0-4 од SH) спостерігалося у 19 (6,6±1,4 %) хворих на ТБ легень, з них пацієнтів на РТБЛ було 12 (9,5±2,6 %) осіб та з ВДТБЛ − 7 (4,4±1,6 %) чоловіків (різниця була не достовірна між І та ІІ групою (t=1,66, p>0,05)). Розподіляючи ІІІ групу хворих, за даним показником, на групу хворих з МРТБ, то тут було 10 (11,1±3,3 %) осіб, а група без МРТБ – 5 (6,4±2,7 %) чоловіків. Показник між групою хворих з та без МРТБ легень був не вірогідний (t=1,09,p>0,05).

Підвищення холестерину крові не спостерігалося, але у віці 20 - 40 років норма становить 3,4-7,2 ммоль/л, а у віці 40-60 років та більше – 3,9 - 8,3 ммоль/л, тому у більш старшому віці показники були дещо підвищені, але у межах норми. Приведені вище показник біохімічного аналізу крові у підгрупах зображені у табл. 3.17 та 3.18.

Результати мікроскопічного і бактеріологічного дослідження мокротиння або промивних вод із бронхів проведено у всіх обстежених пацієнтів (табл. 3.19, 3.20, 3.21 та 3.22). Під мікроскопом КСП виявлялися у 199 (69,8±2,7 %) хворих на ТБ легень, з них позитивний мікроскопічний аналіз на КСП був у 104 (82,5±3,3 %) пацієнтів на РТБЛ. З них з наявністю деструктивного процесу у легенях (ІБ підгрупа) було 23 (65,7±8,0 %) пацієнтів, а без деструкції у легенях (ІА підгрупа) спостерігалося у 81 (89,0±3,2 %) хворого. У хворих на ВДТБЛ спостерігався вірогідно нижчий приведений показник, ніж у хворих на РТБЛ ($p<0,05$). Позитивний мікроскопічний аналіз харкотиння у ІІ групі спостерігався у 95 (59,7±3,8 %) хворих, а у підгрупах був у 12 (22,2±5,6 %) хворих ІІА підгрупи та 83 (79,0±3,9 %) – ІІБ підгрупи. Що стосується групи з МРТБ легень (ІІІ група) то тут позитивний мікроскопічний аналіз харкотиння був у 148 (88,1±2,5 %) хворих. Крім того, вірогідна різниця спостерігалася у відповідних співвідношених підгрупах ($p<0,05$), що зображено у табл. 3.19 та 3.20.

При бактеріологічному обстеженні виявлено наступні результати. У 239 (83,8±2,1 %) хворих на ТБ легень виявлені МБТ методом посіву, з яких у хворих на РТБЛ було 116 (92,0±2,4 %) осіб та пацієнтів на ВДТБЛ позитивний бактеріологічний аналіз харкотиння на МБТ було 123 (77,3±3,3 %) чоловіків. Показники між І та ІІ групами були вірогідні ($t=3,59, p<0,05$). У осіб з групи на МРТБ легень (ІІІ група) даний показник спостерігався у всіх хворих, у зв’язку з тим, що ми визначали саме бактеріологічним методом дослідження стійкість МБТ до антимікобактеріальних препаратів. Дані про характер змін бактеріологічного аналізу харкотиння на МБТ у хворих на ТБ легень у підгрупах приведені у табл. 3.21 та 3.22.

Таблиця 3.17

Підвищення біохімічних показників у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару,(M±m), %

Біохімічні показники	Кількість хворих								p (t)*		
	I група				II група						
	IA підгрупа		IБ підгрупа		IIA підгрупа		IIБ підгрупа		p_1	p_2	p_3
	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%			
АлАТ	9	25,7±7,3	40	43,9±5,2	8	14,8±4,8	27	25,7±4,2	p<0,05 (t=3,10)	p>0,05 (t=1,23)	p<0,05 (t=2,71)
АсАТ	9	25,7±7,3	42	46,1±5,2	12	22,2±5,6	28	26,6±4,3	p<0,05 (t=3,03)	p>0,05 (t=0,38)	p<0,05 (t=2,88)
Тимолової проба	3	8,5±4,7	9	9,8±3,1	2	3,7±2,5	5	4,7±2,0	p>0,05 (t=1,66)	p>0,05 (t=0,90)	p>0,05 (t=1,37)
Загальний білірубін	5	14,2±5,9	34	37,3±5,0	5	9,2±3,9	19	18,1±3,7	p<0,05 (t=3,17)	p>0,05 (t=0,71)	p<0,05 (t=3,05)
Загальний білок	1	2,8±2,8	5	5,4±2,3	2	3,7±2,5	7	6,6±2,4	p>0,05 (t=0,34)	p>0,05 (t=0,22)	p>0,05 (t=0,34)

Примітки:

1. p_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів I і II групі;
2. p_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IA і IIA підгрупі;
3. p_3 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IБ і IIБ підгрупі;
4. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Таблиця 3.18

Підвищення біохімічних показників у хворих на туберкульоз легень під час шпиталізації до стаціонару, (M±m),%

Біохімічні показники	Кількість хворих								p (t)*	
	III група									
	IIIA підгрупа		IIIБ підгрупа		IIIВ підгрупа		IIIГ підгрупа		p_1	p_2
	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%		
АлАТ	23	42,5±6,7	8	22,2±6,9	4	19,0±8,7	6	10,5±4,0	p<0,05 (t=2,11)	p>0,05 (t=0,88)
АсАТ	28	51,8±6,8	10	27,7±7,4	5	23,8±9,5	8	14,0±4,0	p<0,05 (t=2,38)	p>0,05 (t=0,92)
Тимолової проба	7	12,9±4,5	3	8,3±4,6	3	14,2±7,8	2	3,5±2,4	p>0,05 (t=0,71)	p>0,05 (t=1,32)
Загальний білірубін	18	33,3±6,4	6	16,6±6,2	3	14,2±7,8	3	5,2±2,9	p>0,05 (t=1,87)	p>0,05 (t=1,08)
Загальний білок	4	7,4±3,5	2	5,5±3,8	2	9,5±6,5	2	3,5±2,4	p>0,05 (t=0,35)	p>0,05 (t=0,86)

Примітки:

1. p_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IIIA і IIIБ підгрупі;
2. p_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IIIВ і IIIГ підгрупі;
3. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Таблиця 3.19

Результати мікроскопічного дослідження мокротиння і промивних вод із бронхів на наявність кислотостійких паличок у I та II підгрупах, (M±m), %

Кислотостійких паличок у полі зору	Кількість хворих								p (t)*		
	I група				II група						
	IA підгрупа		IБ підгрупа		IIA підгрупа		IIБ підгрупа		p_1	p_2	p_3
	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%			
Негативний (КСП не знайдено у 100 полях зору)	12	34,2± 8,0	10	10,9± 3,2	42	77,7± 5,6	22	20,9± 3,9	p<0,05 (t=2,70)	p<0,05 (t=4,43)	p>0,05 (t=1,93)
Позитивний «+» (10-99 КСП у 100 полях зору)	10	28,5± 7,6	4	4,4± 2,1	10	18,5± 5,2	58	55,2± 4,8	p<0,05 (t=6,57)	p>0,05 (t=1,08)	p<0,05 (t=9,58)
Позитивний «++» (1-9 КСП у полі зору)	11	31,4± 7,8	32	35,1± 5,0	2	3,7± 2,5	16	15,2± 3,5	p<0,05 (t=4,64)	p<0,05 (t=3,36)	p<0,05 (t=3,26)
Позитивний «+++» (Більш ніж 10 КСП у кожному полі зору)	2	5,7± 3,9	45	49,4± 5,2	0	0,00± 0,01	9	8,5± 2,7	p<0,05 (t=6,76)	p>0,05 (t=1,46)	p<0,05 (t=6,92)

Примітки:

1. p_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів I і II групі;
2. p_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IA і IIA підгрупі;
3. p_3 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IБ і IIБ підгрупі;
4. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Таблиця 3.20

Результати мікроскопічного дослідження мокротиння і промивних вод із бронхів на наявність кислотостійких паличок у ІІІ підгрупах, (M±m), %

Кислотостійких паличок у полі зору	Кількість хворих								p (t)*	
	ІІІ група									
	ІІІА підгрупа		ІІІБ підгрупа		ІІІВ підгрупа		ІІІГ підгрупа		p_1	p_2
	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%		
Негативний (КСП не знайдено у 100 полях зору)	0	0,00±0,01	0	0,00±0,02	2	9,5±6,5	18	31,5±6,1	p>0,05 (t=0,00)	p<0,05 (t=2,45)
Позитивний «+» (10-99 КСП у 100 полях зору)	3	5,5±3,1	17	47,2±8,3	3	14,2±7,8	36	63,1±6,3	p<0,05 (t=4,69)	p<0,05 (t=4,84)
Позитивний «++» (1-9 КСП у полі зору)	17	31,4±6,3	10	27,7±7,4	15	71,4±10,1	3	5,2±2,9	p>0,05 (t=0,38)	p<0,05 (t=6,29)
Позитивний «+++» (Більш ніж 10 КСП у кожному полі зору)	34	62,9±6,5	9	25,0±7,2	1	4,7±4,7	0	0,00±0,01	p<0,05 (t=3,89)	p>0,05 (t=1,00)

Примітки:

1. p_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІІІА і ІІІБ підгрупі;
2. p_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІІІВ і ІІІГ підгрупі;
3. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Таблиця 3.21

Результати бактеріологічного дослідження мокротиння і промивних вод із бронхів на наявність мікобактерій туберкульозу у І та ІІ підгрупах, (M±m), %

Колонії МБТ на живильному середовищі	Кількість хворих								p (t)*		
	І група				ІІ група						
	ІА		ІБ		ІІА		ІІБ		p_1	p_2	p_3
	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%			
Негативний (немає росту)	5	14,2± 5,9	5	5,4± 2,3	26	48,1± 6,8	10	9,5± 2,8	p<0,05 (t=3,59)	p<0,05 (t=3,76)	p>0,05 (t=1,08)
Позитивний «1+» (20-100 колоній)	14	40,0± 8,2	5	5,4± 2,3	21	38,8± 6,6	63	60,0± 4,7	p<0,05 (t=7,43)	p>0,05 (t=0,10)	p<0,05 (t=10,20)
Позитивний «2+» (100-200 колоній)	14	40,0± 8,2	34	37,3± 5,0	6	11,1± 4,2	20	19,0± 3,8	p<0,05 (t=4,16)	p<0,05 (t=3,10)	p<0,05 (t=2,88)
Позитивний «3+» (200-500 колоній (майже суцільний ріст))	2	5,7± 3,9	35	38,4± 5,1	1	1,8± 1,8	9	8,5± 2,7	p<0,05 (t=5,14)	p>0,05 (t=0,89)	p<0,05 (t=5,17)
Позитивний «4+» (більш 500 колоній (суцільний ріст))	0	0,00± 0,02	12	13,1± 3,5	0	0,00± 0,01	3	2,8± 1,6	p<0,05 (t=2,70)	p>0,05 (t=0,00)	p>0,05 (t=2,65)

Примітки:

1. p_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів І і ІІ групі;
2. p_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІА і ІІА підгрупі;
3. p_3 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІБ і ІІБ підгрупі;
4. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Таблиця 3.22

Результати бактеріологічного дослідження мокротиння і промивних вод із бронхів на наявність мікобактерій туберкульозу у ІІІ підгрупах, (M±m), %

Колонії МБТ на живильному середовищі	Кількість хворих								p (t)*	
	ІІІ група									
	ІІІА		ІІІБ		ІІІВ		ІІІГ		p_1	p_2
	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%		
Позитивний «1+» (20-100 колоній)	2	3,7±2,5	9	25,0±7,2	2	9,5±6,5	48	84,2±4,8	p<0,05 (t=2,78)	p<0,05 (t=9,16)
Позитивний «2+» (100-200 колоній)	16	29,6±6,2	21	58,3±8,2	17	80,9±8,7	5	8,7±3,7	p<0,05 (t=2,79)	p<0,05 (t=7,56)
Позитивний «3+» (200-500 колоній (майже суцільний ріст))	24	44,4±6,7	3	8,3±4,6	2	9,5±6,5	4	7,0±3,3	p<0,05 (t=4,41)	p>0,05 (t=0,34)
Позитивний «4+» (більш 500 колоній (суцільний ріст))	12	22,2±5,6	3	8,3±4,6	0	0,00±0,04	0	0,00±0,01	p>0,05 (t=1,90)	p>0,05 (t=0,00)

Примітки:

1. p_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІІІА і ІІІБ підгрупі;
2. p_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІІІВ і ІІІГ підгрупі;
3. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Таким чином, для рецидиву та мультирезистентного інфільтративного ТБ легень характерні більш виражені зміни у клінічному, біохімічному аналізі крові та мікобактеріологічні зміни у харкотинні ніж у пацієнтів з вперше діагностованим та не хіміорезистентним ТБ легень, відповідно. Такі показники загального аналізу крові, як прискорення ШОЕ, лейкоцитоз та лімфопенія зустрічались вірогідно частіше у хворих на рецидив та МРТБ легень ніж у пацієнтів з вперше діагностованим та не хіміорезистентним ТБ легень, відповідно. На фоні даних змін загального аналізу крові ми спостерігали вірогідну більшу кількість осіб з мікобактеріовиділенням та масивністю і виділення КУБ та МБТ у харкотинні у хворих на рецидив та хіміорезистентний ТБ легень ніж у пацієнтів з вперше виявленим та не МРТБ легень, відповідно. Що у свою чергу привело до вірогідної більшої кількості хворих з підвищенням вище нормальних показників АлАТ, АсАТ та загального білірубіну у хворих на хіміорезистентний та РТБЛ ніж при не мультирезистентному та вперше виявленому ТБ легень.

3.4. Рентгенологічні особливості рецидиву туберкульозу легень

Форму, характер і локалізацію патологічного процесу визначали методом рентгенологічного дослідження. Ще на амбулаторному прийомі всім хворим на ТБ легень, проводили спершу флюорографічне дослідження грудної клітки, а потім, оскільки на флюорографії виявлена патологія, проводили оглядову рентгенографію грудної клітки у двох проекціях. Прицільну томографію зони деструкції у вибраних зрізах проводили всім хворим.

Крім того, додатково проводили комп’ютерну томографію легень. КТ проводилася у 31 хворого на РТБЛ (I група) та 47 хворих на ВДТБЛ (II група).

Аналізі томограм проводили трьома рентгенологами безпосередньо при проходженні комп'ютерної томографії, потім на амбулаторному етапі протитуберкульозного закладу і в стаціонарі.

При аналізі комп'ютерних томограм, отриманих при різних клінічних формах інфільтративного ТБ легенів були виділені такі зміни: потовщення міжчасткових і перібронховаскулярних інтерстицій, зниження прозорості легеневої тканини за типом «матового скла», внутрішньочасткова ретикулярна смугастість, зони ущільнення, вузлики, підвищення прозорості легеневої тканини (кісти, рубцева емфізема, бронхо- і бронхіолоектази, порожнини, ділянки стільникової легені). У кожному конкретному випадку враховували наявність синдрому, поширеність, ступінь вираженості.

Крім того, при застосуванні КТ нам дало змогу додатково виявити наступні зміни: у вигляді визначення зон зміни щільності легеневої тканини за типом матового скла при субсегментарного ураженні; вузликів; оцінці характеру розподілу вузликів щодо структур вторинної часточки і елементів інтерстицію, визначенні контурів вузлових утворень; виявленні бронхо- і бронхіолоектазів і зміни стінок бронхів; виявленні потовщення інтерстицію і оцінці його характеру (нерівномірне, рівномірне, вузлове); визначенні рубцевої емфіземи; виявленні невеликих порожнин у вузликах і в ділянках ущільнення легеневої тканини.

Для інфільтративного ТБ легенів було типово виявлення верхівкових змін (1, 2, 6 сегменти). Найчастіші знахідки для інфільтративного ТБ легенів це - вузлові зміни, потовщення інтерстицію, внутрідолькового і перібронховаскулярного. Крім цього достатньо часто була виявлена деструкція у вузлових утвореннях і ділянках ущільнення легеневої тканини .Крім цього, для РТБЛ були характерні різні ознаки фіброзних змін в легеневій тканині і плеврі.

Інтерпретація комплексного рентгенологічного дослідження дозволила нам встановити топічний діагноз ТБ, зокрема виявити локалізацію, поширеність і характеристику порожнин розпаду ТБ процесу в легенях, як відображено у табл. 3.23, 3.24, 3.25 та 3.26.

Найчастіше ТБ процес у хворих локалізувався у одній легені. Так, у хворих на РТБЛ патологічний процес локалізувався у одній легені у 46 (36,5±4,2 %) пацієнтів та на ВДТБЛ – 49 (30,8±3,6 %) випадків.

Дві частки легені були уражені у 32 (25,4±3,8 %) хворих на РТБЛ та у 41 (25,7±3,4 %) пацієнта на ВДТБЛ.

Частка легені – у 23 (18,2±3,4 %) та 34 (21,3±3,2 %) хворих відповідно I та II, один-два сегменти − у 19 (15,0±3,1 %) осіб на РТБЛ та 28 (17,6±3,0 %) пацієнтів з ВДТБЛ, обидві легені − у 6 (4,7±1,9 %) хворих на РТБЛ та 7 (4,4±1,6 %) випадків на ВДТБЛ. Таким чином, при зрівнянні локалізації та поширеності процесу вірогідність між I та II групами та їх підгрупами була не вірогідна (p>0,05).

Приведені показники вірогідності локалізації та поширеності специфічного процесу у легенях свідчили про однакову розповсюдженість та локалізацію патологічного процесу у I та II груп та їх підгруп. Підбір хворих на ТБ легень за однаковою локалізацією та поширеністю специфічного процесу було критерієм включення даних пацієнтів у I та II групи та їх підгрупи. Це пов’язано з адекватною оцінкою імунологічних показників проведеного дисертаційного дослідження.

При дослідженні III групи ми спостерігали, що у хворих на хіміорезистентний ТБ патологічний процес локалізувався у одній легені у 39 (43,3±5,2 %) пацієнтів та з групи без МРТБ – 2 (2,5±1,7 %) випадків, при зрівнянні даних груп показник рентгенологічної локалізації патологічного процесу у одній легені був статистично вірогідний (t=7,38,p<0,001).

Дві частки легені були уражені у 28 (31,1±4,8 %) хворих з групи з МРТБ легень та у 12 (15,3±4,0 %) пацієнтів з групи без МРТБ. Даний показник між групою хворих з та без МРТБ легень був вірогідний (t=2,47,p<0,05).

Частка легені – у 14 (15,5±3,8 %) та 32 (41,0±5,5 %) хворих відповідно з групи на хіміорезистентний ТБ та зі збереженою чутливістю МБТ до ПТП (t=3,77,p<0,05), один-два сегменти − у 1 (1,1±1,1 %) особи з групи з МРТБ легень та 32 (41,0±5,5 %) пацієнтів з групи без МРТБ легень (t=7,03,p<0,05), обидві легені − у 8 (8,8±3,0 %) хворих на групу з хіміорезистентним ТБ легень та не спостерігалося жодного випадку у хворих без МРТБ (0,00±0,01 %).

Таблиця 3.23

Локалізація і поширеність туберкульозного процесу у I та II підгрупах, (M±m), %

Локалізація і поширеність процесу	Кількість хворих								p (t)*		
	I група				II група						
	IA підгрупа		IБ підгрупа		IIA підгрупа		IIБ підгрупа		p_1	p_2	p_3
	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%			
Один-два сегменти	11	31,4± 7,8	8	8,7± 2,9	21	38,8± 6,6	7	6,6± 2,4	p>0,05 (t=0,58)	p>0,05 (t=0,73)	p>0,05 (t=0,55)
Частка легені	19	54,2± 8,4	4	4,4± 2,1	26	48,1± 6,8	8	7,6± 2,5	p>0,05 (t=0,66)	p>0,05 (t=0,57)	p<0,05 (t=2,59)
Дві частки легені	5	14,2± 5,9	27	29,6± 4,7	7	12,9± 4,5	34	32,2± 4,5	p>0,05 (t=0,08)	p>0,05 (t=0,18)	p>0,05 (t=0,41)
Одна легеня	0	0,00± 0,02	46	50,5± 5,2	0	0,00± 0,01	49	46,6± 4,8	p>0,05 (t=1,01)	p>0,05 (t=0,00)	p>0,05 (t=0,54)
Дві легені	0	0,00± 0,02	6	6,5± 2,6	0	0,00± 0,01	7	6,6± 2,4	p>0,05 (t=0,18)	p>0,05 (t=0,00)	p>0,05 (t=0,02)

Примітки:

1. p_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів I і II групі;
2. p_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IA і IIA підгрупі;
3. p_3 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IБ і IIБ підгрупі;
4. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Таблиця 3.24

Локалізація і поширеність туберкульозного процесу у ІІІ підгрупах, (M±m), %

Локалізація і поширеність процесу	Кількість хворих								p (t)*	
	ІІІ група									
	ІІІА підгрупа		ІІІБ підгрупа		ІІІВ підгрупа		ІІІГ підгрупа		p_1	p_2
	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%		
Один-два сегменти	0	0,00± 0,01	1	2,7±2,7	5	23,8±9,5	27	47,3±6,6	p>0,05 (t=1,01)	p<0,05 (t=2,03)
Частка легені	3	5,5±3,1	11	30,5±7,6	9	42,8±11,0	23	40,3±6,5	p<0,05 (t=3,02)	p>0,05 (t=0,20)
Дві частки легені	12	22,2±5,6	16	44,4±8,2	5	23,8±9,5	7	12,2±4,3	p<0,05 (t=2,22)	p>0,05 (t=1,10)
Одна легеня	34	62,9±6,5	5	13,8±5,7	2	9,5±6,5	0	0,00±0,01	p<0,05 (t=5,61)	p>0,05 (t=1,45)
Дві легені	5	9,2±3,9	3	8,3±4,6	0	0,00±0,04	0	0,00±0,01	p>0,05 (t=0,15)	p>0,05 (t=0,00)

Примітки:

1. p_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІІІА і ІІІБ підгрупі;
2. p_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІІІВ і ІІІГ підгрупі;
3. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Таким чином, якщо при зрівнянні локалізації та поширеності процесу вірогідність між I та II групами та їх підгрупами була не вірогідна, то при дослідженні III групи ми спостерігали статистично значимі показники між хворими з групи на хіміорезистентний ТБ та без МРТБ легень. Де більш розповсюджений процес був у хворих з групи з МРТБ ніж у групі зі збереженою чутливістю МБТ до ПТП.

Інша ситуація спостерігалося у підгрупах де деякі показники були вірогідні між різними підгрупами. Тут особлива вірогідна ситуація спостерігалася у III групі де показники не були підібрані, а були включені у зв'язку з наявністю або відсутністю чутливості до протитуберкульозних препаратів (табл. 3.23 та 3.24).

У результаті проведеного дослідження 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 на ВДТБЛ, показники не вірогідні при зіставлені I та II груп ($p>0,05$, $t=1,13$). У групі хворих на хіміорезистентний ТБ ми спостерігали наявність деструкцій у 88 (97,7±1,5 %) пацієнтів та у осіб без МРТБ легень – 51 (65,3±5,3 %) чоловік, різниця при дослідженні цих двох груп була вірогідною ($p<0,05, t=5,78$). Різниця між двома цими групами була статистично не вірогідною ($p>0,05$). Інформація про кількість і розміри порожнин розпаду легеневої тканини, виявлених у пацієнтів при рентгенологічному обстеженні, представлені у табл. 3.25 та 3.26. Найбільша кількість випадків було із множинними порожнинами розпаду (більше 3) у хворих на деструктивний РТБЛ (ІБ підгрупа) спостерігалося у 37 (40,6±5,1 %) пацієнтів, а у групі на ВДТБЛ (ІІБ підгрупа) наявність розпаду (більше 3) спостерігалося у 9 (8,5±2,7 %) осіб, різниця була статистична значима між цими двома підгрупами ($p<0,05, t=5,50$). Якщо ми спостерігали більшу кількість хворих у ІБ підгрупі з множинними порожнинами розпаду, то у більшості хворих ІІБ підгрупи спостерігалося одна каверна у 49 (46,6±4,8 %) випадках, а ІБ підгрупі – 10 (10,9±3,2 %) пацієнтів, показники між цими двома групами були вірогідні ($p<0,05, t=6,08$).

А у осіб групи на МРТБ легень (III група) найбільший показник з множинними деструкціями спостерігався у хворих на рецидив з МРТБ легень (ІІІА підгрупа) 36

(66,6±6,4 %) випадків, а найбільша кількість пацієнтів з однією порожниною у легенях була у хворих на ВДТБЛ без наявності МРТБ (ІІІГ підгрупа) 27 (77,1±7,1 %) чоловік.

При дослідженні групи з МРТБ легень, то у даному випадку найбільша кількість випадків було із множинними порожнинами розпаду (більше 3) спостерігалося у 40 (45,4±5,3 %) пацієнтів, а у групі без наявності хіміорезистентності легень наявність розпаду (більше 3) спостерігалося у 4 (7,8±3,7 %) осіб, різниця була статистична значима між цими двома групами ($p<0,05, t=5,78$). Якщо ми спостерігали більшу кількість хворих у групі на хіміорезистентний ТБ легень з множинними порожнинами розпаду, то у більшості хворих групи без МРТБ спостерігалося одна каверна у 30 (58,8±6,8 %) випадках, а у групі з МРТБ – 20 (22,7±4,4 %) пацієнтів, показники між цими двома групами були вірогідні ($p<0,05, t=4,40$).

По кількості деструкцій у ІБ підгрупі їх було більше, ніж у ІІБ підгрупі, і ці деструкції в основній масі були дрібні. Діаметр деструкцій до 2 см спостерігався у 35 (38,4±5,1 %) хворих на РТБЛ (ІБ підгрупа) та у 75 (71,4±4,4 %) пацієнтів з ВДТБЛ (ІІБ підгрупа), різниця при цьому була вірогідна ($p<0,05, t=4,39$). 2-4 см діаметром деструкції спостерігалося у ІБ підгрупі у 34 (37,3±5,0 %) випадків і ІІБ підгрупі у 20 (19,0±3,8 %) осіб та понад 4см діаметром порожнини розпаду було у 22 (24,1±4,4 %) чоловік ІБ підгрупи і у 10 (9,5±2,8 %) випадків ІІБ підгрупи, різниця при цьому між приведеними двома підгрупами була вірогідна ($p<0,05$) (табл. 3.25).

При розгляданні підгруп у групі на МРТБ легень (ІІІ група) то діаметр порожнин розпаду до 2 см був найбільший, у відсотковому співвідношенні, у хворих на ВДТБЛ без наявності МРТБ (ІІІГ підгрупа) у 29 (82,8±6,3 %) осіб, а діаметр каверн від 2 до 4 см був у хворих на рецидив з МРТБ легень (ІІІА підгрупа) у 26 (48,1±6,8 %) чоловік. Відповідно найбільший відсотковий показник діаметру деструкцій більше 4 см був - у хворих на ВДТБЛ з наявностю МРТБ (ІІІБ підгрупа) у 11 (32,3±8,0 %) пацієнтів (табл. 3.26).

Що стосується групи на хіміорезистентний ТБ легень, то по кількості деструкцій у даній групі було більше, ніж у групі без МРТБ, і ці деструкції в основній масі були дрібні. Діаметр деструкцій до 2 см спостерігався у 31 (35,2±5,0 %) хворого з групи з МРТБ та у 38 (74,5±6,1 %) пацієнтів з групи з збереженою чутливістю МБТ до ПТП,

різниця при цьому була вірогідна (p<0,001, t=4,94). 2-4 см діаметром деструкції спостерігалося у групі з хіміорезистентним ТБ легень у 35 (39,7±5,2 %) випадків і у групі без МРТБ легень спостерігалося у 12 (23,5±5,9 %) осіб та понад 4см діаметром порожнини розпаду було у 22 (25,0±4,6 %) та у 1 (1,9±1,9 %) випадку, відповідно, різниця при цьому між приведеними двома підгрупами була вірогідна (p<0,05).

Таблиця 3.25

Характеристика порожнин розпаду легеневої тканини у хворих на I та II підгрупи, (M±m), %

Оцінка порожнини розпаду	Кількість хворих				p (t)*
	ІБ підгрупа		ІІБ підгрупа		
	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	
Кількість: одна	10	10,9±3,2	49	46,6±4,8	p<0,05 (t=6,08)
дві	3	3,3±1,8	34	32,3±4,5	p<0,05 (t=5,89)
три	41	45,0±5,2	13	12,3±3,2	p<0,05 (t=5,33)
більше трьох	37	40,6±5,1	9	8,5±2,7	p<0,05 (t=5,50)
Розмір (діаметр): до 2 см	5	38,4±5,1	75	71,4±4,4	p<0,05 (t=4,39)
2-4 см	34	37,3±5,0	20	19,0±3,8	p<0,05 (t=2,88)
більш 4 см	22	24,1±4,4	10	9,5±2,8	p<0,05 (t=2,75)

Примітки:

1. p – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІБ і ІІБ підгрупі;

2. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Таблиця 3.26

Характеристика порожнин розпаду легеневої тканини у хворих на III підгрупи, (M±m), %

Оцінка порожнини розпаду	Кількість хворих								p (t)*	
	III група									
	IIIА підгрупа (n=54)		IIIБ підгрупа (n=34)		IIIВ підгрупа (n=16)		IIIГ підгрупа (n=35)		p_1	p_2
	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Кількість: одна	6	11,1± 4,2	14	41,1± 8,4	3	18,7± 10,0	27	77,1± 7,1	p<0,05 (t=3,18)	p<0,05 (t=4,74)
дві	0	0,00± 0,01	15	44,1± 8,5	3	18,7± 10,0	4	11,4± 5,3	p<0,05 (t=5,07)	p>0,05 (t=0,64)
три	12	22,2± 5,6	1	2,9± 2,9	9	56,2± 12,8	1	2,8± 2,8	p<0,05 (t=3,03)	p<0,05 (t=4,07)
більше трьох	36	66,6± 6,4	4	11,7± 5,5	1	6,2± 6,2	3	8,5± 4,7	p<0,05 (t=6,48)	p>0,05 (t=0,30)
Розмір (діаметр): до 2 см	17	31,4± 6,3	14	41,1± 8,4	9	56,2± 12,8	29	82,8± 6,3	p>0,05 (t=0,92)	p>0,05 (t=1,86)
2-4 см	26	48,1± 6,8	9	26,4± 7,5	6	37,5± 12,5	6	17,1± 6,3	p<0,05 (t=2,13)	p>0,05 (t=1,45)

Продовж. табл. 3.26

	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
більш 4 см	11	20,3± 5,4	11	32,3± 8,0	1	6,2± 6,2	0	0,00± 0,01	p>0,05 (t=1,23)	p>0,05 (t=1,01)

Примітки:

1. p_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IIIА і IIIБ підгрупі;
2. p_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів IIIВ і IIIГ підгрупі;
3. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Розподіл порожнин розпаду у залежності від їхнього діаметру, що визначався шляхом простого вимірювання, проведено відповідно до існуючих рекомендацій [160]. Урахування розмірів порожнин розпаду проводили тільки за наявності такої порожнини.

За класифікацією А.Г. Хоменко [171] ми розподілили хворих на деструктивний ТБ легень у залежності від різновидів деструктивних змін. Так, у даному дисертаційному дослідженні ми спостерігали 196 (68,7±2,7 %) хворих на різний характер порожнин розпаду.

Так, як зображено на таблиці 3.27 найбільша кількість випадків у залежності від різновидів деструктивних змін було з формуючими порожнинами розпаду у хворих на деструктивний РТБЛ (ІБ підгрупа), що спостерігалося у 49 (53,8±5,2 %) пацієнтів, а у групі на ВДТБЛ (ІІБ підгрупа) наявність формуючих порожнин розпаду спостерігалося у 56 (53,3±4,8 %) осіб, різниця була статистично не значима між цими двома підгрупами ($p>0,05, t=0,07$). При дослідженні сформованих деструктивних змін у легенях спостерігалося у3 (2,8±1,6 %) випадках ІІБ підгрупи та у 29 (31,8±4,8 %) пацієнтів ІБ підгрупи, показник між цими двома групами був вірогідний ($p<0,001, t=5,64$). Починаючий розпад спостерігався у 13 (14,2±3,6 %) хворих на деструктивний РТБЛ та у 46 (43,8±4,8 %) пацієнтів з кавернозним ВДТБЛ, при цьому показник був вірогідно вищими у хворих ІІБ підгрупи ($p<0,001, t=4,86$) (табл. 3.27).

Що стосується групи на хіміорезистентний ТБ легень (табл. 3.28), то починаючий розпад спостерігався у 11 (12,5±3,5 %) хворих з групи з МРТБ та у 24 (47,0±6,9 %) пацієнтів з групи зі збереженою чутливістю МБТ до ПТП, різниця при цьому була вірогідна ($p<0,001$, $t=4,41$). Формуючі деструкції спостерігалися у групі з хіміорезистентним ТБ легень у 53 (60,2±5,2 %) випадків і у групі без МРТБ легень – у 25 (68,6±6,5 %) осіб, при цьому даний показник був не вірогідний між приведеними групами ($p>0,05, t=1,01$). Сформованих порожнин розпаду було у 24 (27,2±4,7 %) та 2 (3,9±2,7 %) випадках, відповідно, різниця при цьому між приведеними двома підгрупами була вірогідною($p<0,001$, $t=4,27$). Більш детальна

інформація про характер порожнин розпаду за класифікацією А.Г.Хоменко у ІІІ групі зображена у таблиці 3.28.

Таблиця 3.27

Розподіл хворих за характером порожнин розпаду у ІБ та ІІБ підгруп, (M±m), %

Характер порожнини розпаду	Кількість хворих				p (t)*
	ІБ підгрупа		ІІБ підгрупа		
	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	
Починаючий	13	14,2±3,6	46	43,8±4,8	p<0,05 (t=4,86)
Формуючий	49	53,8±5,2	56	53,3±4,8	p>0,05 (t=0,07)
Сформований еластичний	29	31,8±4,8	3	2,8±1,6	p<0,05 (t=5,64)

Примітки:

1. p – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІБ і ІІБ підгрупі;
2. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

Таким чином, рентгенологічними змінами для РТБЛ, інфільтративної вторинної форми та з однаковою розповсюдженістю специфічного процесу більш характерні множинні, сформовані, великі та середні порожнини розпаду ніж для ВДТБЛ, для якого характерно одиночні, маленькі та починаючі деструктивні зміни. Для хіміорезистентного інфільтративного ТБ легень більше характерний розповсюджений специфічний процес з наявністю множинних, сформованих, великих та середніх порожнин розпаду ніж при інфільтративному ТБ зі збереженою чутливістю МБТ до ПТП, для якого більш характерні обмежені ТБ зміни у тканинах, частіше з відсутністю деструктивних явищ, а при їх наявності більш характерні одиночні, маленькі та починаючі порожнини розпаду.

Таблиця 3.28

Розподіл хворих за характером порожнин розпаду у ІІІ підгрупи, (M±m), %

Оцінка порожнини розпаду	Кількість хворих								p (t)*	
	ІІІ група									
	ІІІА підгрупа (n=54)		ІІІБ підгрупа (n=34)		ІІІВ підгрупа (n=16)		ІІІГ підгрупа (n=35)		p_1	p_2
	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%		
Починаючий	3	5,5± 3,1	8	23,5± 7,2	4	25,0± 11,1	20	57,1± 8,3	p<0,05 (t=2,27)	p<0,05 (t=2,30)
Формуючий	30	55,5± 6,7	23	67,6± 8,0	10	62,5± 12,5	15	42,8± 8,3	p>0,05 (t=1,15)	p>0,05 (t=1,31)
Сформований еластичний	21	38,8± 6,6	3	8,8± 4,8	2	12,5± 8,5	0	0,00± 0,01	p<0,05 (t=3,65)	p>0,05 (t=1,46)

Примітки:

1. p_1 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІІІА і ІІІБ підгрупі;
2. p_2 – ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів ІІІВ і ІІІГ підгрупі;
3. * Оцінка значущості часток, що виражені у відсотках проводилося за допомогою t критерію Стьюдента.

3.5. Ефективність антимікобактеріальної терапії у хворих на рецидив туберкульозу легень

Одним із основних завдань нашого дослідження є вивчення ефективності лікування хворих на рецидив та ВДТБЛ. Ефективність основного курсу антимікобактріальної терапії ми оцінювали за даними: терміни нормалізації клінічних проявів ТБ, припинення бактеріовиділення, загоєння порожнин розпаду легень, зникнення інфільтративних та вогнещевих змін у легеневій тканині, а також підсумкова клінічна ефективність лікувальних заходів.

Терміни нормалізації найважливіших клінічних проявів ТБ і загальноприйнятих методів дослідження під впливом стандартної хіміотерапії оцінювали по зникненню інтоксикаційної та грудної симптоматики. Припинення інтоксикаційного синдрому констатувалося за наявністю у хворих суб'єктивних ознак (підвищення апетиту, зникнення загальної слабкості, стомлюваності, пітливості), нормалізації температури тіла, маси тіла та змін у загальному аналізі сечі та інші, які констатувалися як симптоматика ТБ інтоксикації. Грудна симптоматика визначалася у поліпшенні або зникненні задишки, кашлю, болі у грудній клітки, кровохаркання, легеневої кровотечі та інші.

Так, припинення інтоксикаційного синдрому, після першого місяця лікування спостерігалося у 16 (19,2±4,3 %) з 83 хворих на РТБЛ та у 34 (49,2±6,0 %) з 69 – ВДТБЛ, при цьому даний показник був вірогідно вищим у II групі пацієнтів ніж у хворих на РТБЛ ($t=4,05$, $p<0,05$). Слабковиражена інтоксикація ліквідувалася на першому місяці терапії у 7 (36,8±11,3 %) з 19 хворих I групи і 12 (38,7±8,7 %) з 31 пацієнта на ВДТБЛ ($t=0,13$,$p>0,05$), а помірна інтоксикація - у 6 (17,1±6,3 %) з 35 хворих на рецидив і 11 (47,8±10,6 %) з 23 осіб контрольної групи (II група) ($t=2,47$, $p<0,05$). Виражена інтоксикація припинилась на першому місяці лікування тільки у 3 (10,3±5,7 %) з 29 хворих I групи і 11 (73,3±11,8 %) з 15 хворих контрольної групи (II група) ($t=4,79$,$p<0,05$).

Через 3 місяці лікування інтоксикаційний синдром був повністю ліквідований у 61 (88,4±3,8 %) з 69 пацієнтів на ВДТБЛ. У той час, як у хворих на РТБЛ тільки у

44 (53,0±5,4 %) з 83 осіб вдалося досягти припинення інтоксикаційного синдрому (t=5,28,p<0,05). Слабковиражена інтоксикація була припинена у 12 (63,1±11,3 %) з 19 хворих I групи і 28 (90,3±5,3 %) з 31 особа на ВДТБЛ (t=2,16, p<0,05). Через 3 місяці лікування помірна інтоксикація ліквідувалася тільки у 19 (54,2±8,4 %) з 35 хворих на РТБ і 18 (78,2±8,7 %) з 23 хворих II групи (t=1,97,p>0,05). Через 3 місяці лікування виражений ступінь інтоксикації спостерігався у 13 (44,8±9,4 %) з 29 хворих I групи і 15 (100,00±0,06%) з 15 хворих контрольної групи (t=5,87,p<0,05).

Через 6 місяців хіміотерапії інтоксикація була відсутня у всіх вперше діагностованих хворих контрольної групи (100,00±0,01) (II група) і 72 (86,7±3,7 %) з 83 пацієнтів на РТБЛ (t=3,56,p<0,05). У I групі зберігалася тільки слабковиражена та помірна інтоксикація.

Грудна симптоматика відповідала змінам інтоксикаційної, де ліквідація даної клінічної симптоматики була вірогідно нижчою у хворих на РТБЛ. Так, загальне зникнення грудних симптомів у хворих на вперше діагностований ТБ спостерігалося через (2,2±0,1) місяця, а на РТБЛ – через (3,4±0,1) місяці (t=6,14, p<0,001).

Таким чином, клінічна ефективність стандартної хіміотерапії хворих на РТБЛ (I група) була вірогідно нижчою, ніж у пацієнтів з ВДТБЛ.

Також однією з проблем у клінічній фтизіатрії є дослідження побічних дій до ПТП. Відповідно до [94,96,97,101,135] ми поділили всі побічні реакції до ПТП, які ми спостерігали у хворих на токсичні, алергічні та змішані. Як показано у табл. 3.29 побічні реакції на ПТП у процесі лікування спостерігалися у 157 (55,0±2,9 %) пацієнтів хворих на ТБ легень, з них у 76 (60,3±4,3 %) I групи і у 81 (50,9±3,9 %) – II групи, при цьому ми не спостерігали статистичної значимості у приведених хворих (t=1,59,p>0,05). Але у даному випадку ми спостерігали, що алергічні побічні реакції до ПТП зустрічалися 2,27 рази частіше у пацієнтів на вперше діагностований ТБ (28,9±3,6) у порівнянні з РТБЛ (12,7±2,9) (t=3,48, p<0,01). При дослідженні токсичної дії протитуберкульозних препаратів, то ми спостерігали протилежну ситуацію де у хворих на повторне захворювання специфічного процесу (I група) зустрічалось у 3,05 разів частіше токсична побічна дія до ПТП ніж при ВДТБЛ

(p<0,001, t=4,91). Що стосується змішаних побічних дій до ПТП то ми не спостерігали вірогідної різниці між I та II групою (p>0,05, t=0,28).

Одним із найважливіших критеріїв, що характеризує ефективність хіміотерапії хворих на ТБ легень, є частота припинення бактеріовиділення. Кількість хворих, які виділяли КСП методом бактеріоскопії, при шпиталізації до стаціонару спостерігалося у 199 (69,8±2,7 %) пацієнтів на ТБ легень, з них позитивний мікроскопічний аналіз на КСП був у 104 (82,5±3,3 %) пацієнтів на РТБЛ та 95 (59,7±3,8 %) хворих на ВДТБЛ, приведений показник був вірогідно вищим у хворих на I групу ніж II (p<0,05).

Таблиця 3.29

Частота побічної дії антимікобактеріальних препаратів у хворих I та II груп, (M±m), %

Побічна реакція	Кількість хворих				p (t)*
	I група (n=76)		II група (n=81)		
	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	
Алергічні	16	12,7± 2,9	46	28,9± 3,6	p<0,01 (t=3,48)
Токсичні	46	36,5± 4,2	19	11,9± 2,5	p<0,001 (t=4,91)
Змішані	14	11,1± 2,8	16	10,0± 2,3	p>0,05 (t=0,28)

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

Частота і терміни припинення бактеріовиділення за мікроскопією мокротиння у I та II групі хворих представлені у таблиці 3.30. При чому, як видно з таблиці 3.30, у хворих обох груп припинення бактеріовиділення за методом мікроскопії мокротиння в основному відбувалося на другому та третьому місяці хіміотерапії. Але при цьому ми спостерігали, що у хворих на РТБЛ припинення бактеріовиділення методом мікроскопії відбувалося вірогідно пізніше ніж у хворих на ВДТБЛ ($p<0,05$). Крім того, відсоткова кількість хворих, які продовжили виділяти КСП після 6 міс. антимікобактеріальної хіміотерапії була також вірогідно вищою у хворих на РТБЛ ніж при ВДТБЛ ($p<0,05$).

Таблиця 3.30

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

Строки лікування (у місяцях)	Кількість хворих				p (t)*
	I група		II група		
	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	
При шпиталізації хворого до стаціонару	104	100,00± 0,01	95	100,00± 0,01	-
2 міс.	60	57,6± 4,8	75	78,9± 4,1	p<0,05 (t=3,32)
3 міс.	74	71,1± 4,4	85	89,4± 3,1	p<0,05 (t=3,36)
6 міс.	85	81,7± 3,7	91	95,7± 2,0	p<0,05 (t=3,26)
КСП позитивні через 6 місяців	19	18,2± 3,7	4	4,2± 2,0	p<0,05 (t=3,26)

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

Майже така ж динаміка спостерігалась при оцінці результатів лікування бактеріологічним методом (рис. 3.1).

При бактеріологічному обстеженні виявлено наступні результати при шпиталізації хворих до стаціонару. У 239 (83,8±2,1 %) хворих на ТБ легень виявлені МБТ методом посіву, з яких у хворих на РТБЛ було 116 (92,0±2,4 %) осіб та пацієнтів на ВДТБЛ позитивний бактеріологічний аналіз харкотиння на МБТ було у 123 (77,3±3,3 %) чоловіків. Показники між I та II групами були вірогідні (t=3,59,p<0,05).

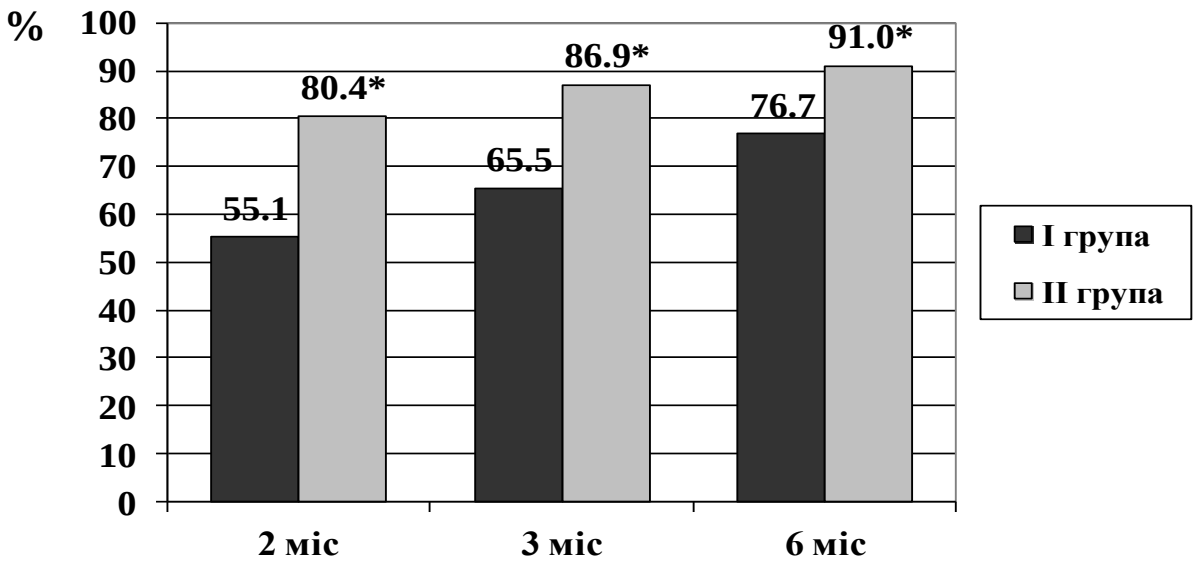


Рис. 3.1. Частота припинення бактеріовиділення за результатами культурального дослідження мокротиння і промивних вод із бронхів через різні строки лікування. (* - показник достовірний між I та II групами, p<0,05).

Як видно з діаграми (рис. 3.1), припинення бактеріовиділення бактеріологічним методом у хворих контрольної групи (II група) відбувалося більш вірогідними темпами, ніж у хворих на РТБЛ. Так через 2 місяці проведеної хіміотерапії припинення бактеріовиділення досягнуто у 99 (80,4±3,5 %) хворих контрольної групи (II група) і у 64 (55,1±4,6 %) пацієнтів основної групи (I група), (t=4,62, p<0,05).

Через 3 місяці лікування припинення бактеріовиділення, бактеріологічним методом було у 107 (86,9±3,0 %) хворих на ВДТБЛ і у 76 (65,5±4,4 %) пацієнтів на РТБЛ, (t=4,41, p <0,05).

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

Отже, у хворих на ВДТБЛ (II група) на тлі антимікобактеріальної терапії вірогідно частіше спостерігалося припинення бактеріовиділення ніж у пацієнтів з РТБЛ (I група).

Крім того, ще одним з найважливіших критеріїв, що характеризують ефективність лікування хворих на ТБ легень, є загоєння порожнин розпаду та зникнення інфільтративних змін (табл. 3.31).

У результаті проведеного дослідження 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 (I група) та у 105 (66,0±3,7 %) осіб на ВДТБЛ (II група), показники були не вірогідні при зіставлені I та II груп (t=1,13,p>0,05).

Нами вивчені динаміка та закономірності загоєння деструкції в легенях у хворих порівнюваних груп. Як ми бачимо з таблиці 3.31, у обох групах загоєння порожнин деструкції в основному відбувається на 2-5 місяці лікування. Так у хворих на рецидив порожнини розпаду через 4-5 місяці лікування закрилися у 42 (46,1±5,2 %) випадків, у хворих на ВДТБЛ у 76 (72,3±4,3 %) випадків (t=3,85, p<0,05).

До 6 місяців хіміотерапії тільки у 55 (60,4±5,1 %) хворих з РТБЛ закрилися деструкції. А у хворих на ВДТБЛ у 93 (88,5±3,1 %) випадків (p<0,05). На 6 і більше місяців лікування порожнини розпаду зберігалися у 36 (39,5±5,1 %) хворих I групи та у 12 (11,4±3,1 %) хворих II групи (p< 0,05).

Що стосується термінів зникнення інфільтративних змін, то вони у всіх групах спостереження практично не відрізнялися від термінів загоєння порожнин. Виняток становлять 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 3.31

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

Строки лікування (у місяцях)	Кількість хворих				p (t)*
	I група (n=91)		II група (n=105)		
	абс.	p%± Stp%	абс.	p%± Stp%	
2-3 міс.	29	31,8±4,8	43	41,9±4,8	p>0,05 (t=1,46)
4-5 міс.	42	46,1±5,2	76	72,3±4,3	p<0,05 (t=3,85)
6 міс.	55	60,4±5,1	93	88,5±3,1	p<0,05 (t=4,69)
Позитивна наявність деструкції через 6 місяців	36	39,5±5,1	12	11,4±3,1	p<0,05 (t=4,69)

Примітка. * - ступень значущості різниці відповідних показників у пацієнтів I і II групі.

Нами вивчена залежність загоєння деструкції від їх характеру та розміру у хворих порівнюваних груп, що представлено в таблиці 3.32.

Найбільша кількість випадків у залежності від різновидів деструктивних змін було з формуючими порожнинами розпаду у хворих на деструктивний РТБ легень, що спостерігалося у 49 (53,8±5,2 %) пацієнтів, а у групі на ВДТБЛ наявність формуючих порожнин розпаду спостерігалося у 56 (53,3±4,8 %) осіб, різниця була статистично не значима між цими двома підгрупами (t=0,07,p>0,05). При дослідженні сформованих деструктивних змін у легенях спостерігалося у 3 (2,8±1,6 %) випадках II групи та у 29 (31,8±4,8 %) пацієнтів I групи, приведений показник між цими двома групами був вірогідний (t=5,64,p<0,001). Починаючий розпад спостерігався у 13 (14,2±3,6 %) хворих на деструктивний РТБЛ та у 46 (43,8±4,8 %) пацієнтів з кавернозним ВДТБЛ, при цьому приведений показник був вірогідно вищими у хворих II групи (p<0,001,t=4,86).

Як ми бачимо з таблиці 3.32, проведена хіміотерапія на ранніх етапах лікування (до 6 місяців) призвела до загоєнню деструкції у всіх хворих з початком розпадом, істотних відмінностей у частоті загоєння у хворих I та II групи не виявлено.

Таблиця 3.32

Частота та строки загоєння порожнин розпаду у легенях у залежності від їх характеру

Група	Характер порожнини розпаду	Кількість хворих	Строки закриття порожнин розпаду, міс.			Порожнини розпаду більш 6 міс.
			2-3 міс.	4-5 міс.	6 міс.	
I	Починаючий (n=13)	абс.	8	13	-	-
		p%±Stp%	61,5± 14,0	100,00± 0,07	-	-
	Формуючий (n=49)	абс.	9	12	42	7
		p%±Stp%	18,3± 5,5	24,4± 6,1	85,7± 5,0	14,2± 5,0
	Сформований еластичний (n=29)	абс.	-	-	-	29
		p%±Stp%	-	-	-	100,00±0,03
II	Починаючий (n=46)	абс.	39	46	-	-
		p%±Stp%	84,7± 5,3	100,00± 0,02	-	-
	Формуючий (n=56)	абс.	19	39	47	9
		p%±Stp%	33,9± 6,3	69,6± 6,4	83,9± 4,9	16,0± 4,9
	Сформований еластичний (n=3)	абс.	-	-	-	3
		p%±Stp%	-	-	-	100,0±0,2
p_1 (t)			p>0,05 (t=1,55)	p>0,05 (t=1,00)	-	-
p_2 (t)			p>0,05 (t=1,85)	p<0,05 (t=5,20)	p>0,05 (t=0,25)	p>0,05 (t=0,25)
p_3 (t)			-	-	-	p>0,05 (t=1,00)

Примітки:

1. p_1 (t) - ступень значущості різниці починаючої порожнини розпаду у пацієнтів I і II групі;

2. p_2 (t) - ступень значущості різниці формуючої порожнини розпаду у пацієнтів I і II групі;

3. p_3 (t) - ступень значущості різниці сформованої порожнини розпаду у пацієнтів I і II групі.

Таж сама ситуація спостерігалася при дослідженні формуючої та сформованої еластичної порожнини розпаду, де приведені показники біли не вірогідні при зрівнянні I та II групи хворих (p>0,05), виняток склав показник формуючої порожнин розпаду на 4-5 місяці лікування де приведений показник був вірогідно вищим у II групі ніж у I (p<0,05).

Безпосередня ефективність лікування хворих була б висвітлена неповно, якби не оцінити характер залишкових змін після завершення основного курсу антимікобактеріальної терапії в обох групах. При розподілу залишкових змін на великі й малі ми враховували рекомендації додатку 5 до Інструкції про клінічну класифікацію ТБ та її застосування, затвердженої наказом МОЗ України [97]. Великі залишкові зміни ми спостерігали вірогідно рідше у 48 (30,1±3,6 %) хворих на ВДТБЛ ніж при РТБЛ де даний показник спостерігався у 85 (67,4±4,1 %) пацієнтів (t=6,73, p<0,001). Протилежна ситуація спостерігалася при оцінки малих залишкових змін де даний показник спостерігався у 41 (32,5±4,1 %) особа на РТБЛ та у 111 (69,8±3,6 %) пацієнтів на ВДТБЛ (II группа) (p<0,001).

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. Виходячи з урахуванням зазначених досліджень рекомендована наступна тактика обстеження на ТБ легень осіб в залежності від наявності генотипу генів *інтерлейкінів* та *CRP*, що зазначена у приведеному нижче алгоритмі (рис. 3.2). 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 рази.

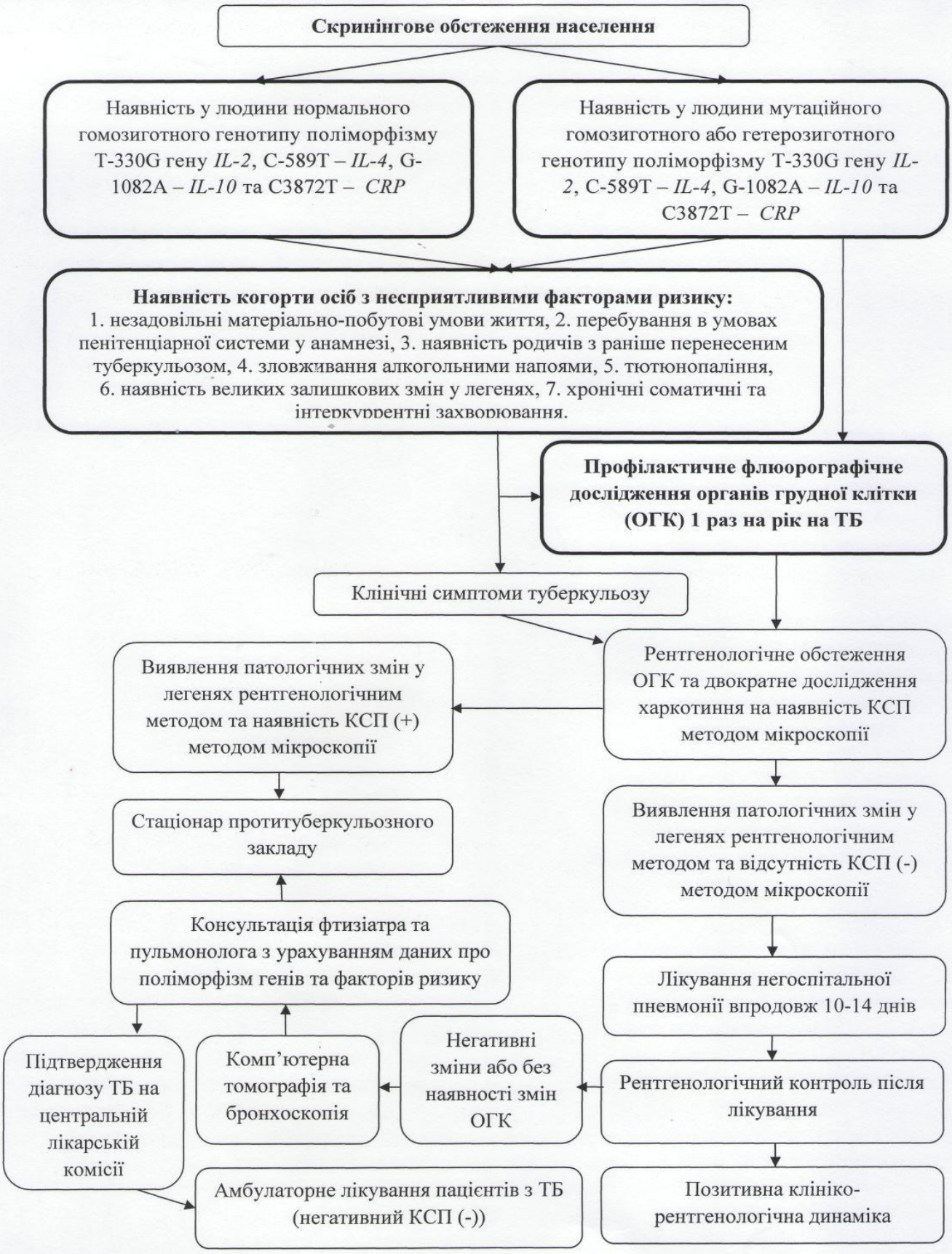


Рис. 3.2. Алгоритм обстеження на туберкульоз легень осіб в залежності від наявності генотипу генів *інтерлейкінів* та *С-реактивного білка*.

РОЗДІЛ 4
ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ І МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВ ТА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ПІД ЧАС ІНТЕНСИВНОЇ ФАЗИ ЛІКУВАННЯ

Зростання мультирезистентного та повторного захворювання на ТБ підтримує епідемію ТБ і таким чином ця хвороба залишається однією з основних загроз для людства [357]. Однією з головних причин рецидивів ТБ легень, на думку більшості авторів, приділяють впливу на організм людини соціально-економічних факторів [28,93,123]. Але на сьогоднішній день, як показує досвід, все більше хворих, у котрих виникає повторне захворювання на ТБ, є соціально-адаптовані люди. Тоді тут постає питання, чому хворі повторно захворюють на ТБ, більш за все, у зв`язку зі змінами в імунній системі та її метаболітів-контролерів організму людини? Одним з таких метаболітів-контролерів у організмі людини є оксид азоту (NO), котрий при інфікуванні МБТ викликає мобілізаційні механізми антимікобактеріального захисту. В останні роки велика роль у захисті організму від ТБ інфекції приділяється саме NO та його метаболітам (нітрити, нітрати та ін.) [162]. У клітин імунної системи NO синтезується під впливом iNOS, активність якої експресується у цих клітинах під впливом різних ушкоджувальних факторів [379,417]. Синтезований під впливом iNOS NO фагоцитуючими клітинами діє, як один з ефекторів клітинного імунітету, реалізуючи мікобактерицидну дію [12,369]. Поряд з цим надлишкова гіперпродукція NO здатна обумовити пошкоджуючий ефект, у тому числі і по відношенню до самих продукуючих клітин, викликає їх апоптоз або некроз. Вирішальну роль відіграють кількісні параметри, оскільки NO при різних концентраціях може як стимулювати, так і гальмувати апоптоз [12].

Робіт, присвячених вивченню змін рівня NO у хворих на ТБ легень, одиниці. У деяких публікаціях було відзначено закономірне зниження вмісту NO при ТБ [162]. Але за даними інших авторів відзначають підвищення NO у хворих на ТБ легень [175].

Важливість проблеми та суперечливість нечисленних публікацій з даного питання стало підставою для проведення цього дослідження. Його метою було вивчення особливостей синтезу і метаболізму оксиду азоту у хворих на рецидив та ВДТБЛ під час інтенсивної фази лікування.

У результаті проведеного дослідження ми виявили, що у хворих на ТБ легень в обох групах та підгрупах вміст iNOS у нейтрофілах та продуктів метаболізму NO (нітрити та нітрати) у периферійній крові були достовірно більшими, майже у два рази, ніж у відносно здорових донорів ($p<0,05$) (табл. 4.1, рис. 4.1, 4.2). Можливо вважати, згідно літературних даних, що приведені показники на початку лікування можуть свідчити про інтенсивне утворення NO у хворих, до початку проведення протитуберкульозної хіміотерапії, це свідчило про активну участь NO у антимікобактеріальному знищенні. Крім того, спостерігалося достовірна ($p<0,05$) різниця, до початку лікування, між хворими на рецидив (I група) та ВДТБЛ (II група), де показники, як синтезу так і метаболізму NO були вищими у хворих на ВДТБЛ ніж на рецидив специфічного процесу. Що стосується підгруп дослідження то тут спостерігалося достовірна різниця показників NO між деструктивним процесом у легенях та без наявності порожнин легень у тканині у підгрупах групи (ІА і ІБ та між ІІА і ІІБ підгрупах). У хворих з деструкцією (ІБ, ІІБ) відносна концентрація NO була достовірно меншою ніж у пацієнтів без деструкції (ІА,ІІА) у відповідних групах.

При встановленні взаємозв'язку між показниками оксиду азоту всіх хворих на ТБ легенів до проведення антимікобактеріальної терапії і через два місяці, вдалося встановити прямий (позитивний) кореляційний зв'язок між нітритами, нітратами та iNOS (рис.4.3).

Наприкінці двохмісячного лікування у хворих на ТБ легень, як у групах так і підгрупах, спостерігалося достовірне зниження, майже у два рази, продуктів синтезу та метаболізму NO у зрівнянні з показниками під час шпиталізації хворих. При зрівнянні показників NO після двох місяців лікування з практично здоровими ми спостерігали не достовірне значення у хворих II групи та ІА, ІІА підгрупи, це могло свідчити про відносну стабілізацію процесу у приведеної групи та підгрупах.

Таблиця 4.1

Рівень показників утворення та розпаду оксиду азоту у хворих на туберкульоз легень, (M±m)

Групи (n)	Нітрати, мкмоль/л		Нітрити, мкмоль/л		Індуцибельна синтаза оксиду азоту, пмоль\хв\мгБ	
	до лікування	через два місяці лікування	до лікування	через два місяці лікування	до лікування	через два місяці лікування
I (n=100)	58,3± 0,9©¤	42,4± 0,9©•¤	5,6± 0,1©¤	4,2± 0,08©•¤	253,5± 6,9©¤	98,5± 2,6©•¤
IA (n=29)	63,1± 1,4©®	37,1± 1,5•®	6,2± 0,1©®	3,7± 0,1•®	307± 8,4©®	85,2± 2,9•®
IБ (n=71)	56,3± 1,0©	44,6± 1,0©•	5,4± 0,1©	4,4± 0,1©•	231,6± 7,7©	104± 3,3©•
II (150)	64,± 1,0©	39,8± 0,7•	6,2± 0,1©	3,9± 0,06•	272,1± 5,9©	86,5± 1,2•
IIA (n=52)	69,5± 1,3©®	37,0± 1,1•®	7,0± 0,1©®	3,6± 0,09•®	310,5± 10,3©®	76,6± 2,3•®
IIБ (n=98)	61,8± 1,3©	41,4± 0,9•	5,7± 0,1©	4,1± 0,07©•	251,7± 6,3©	91,8± 1,1©•
IV (n=30)	37,9±1,3		3,8±0,0		81,0±2,3	

Примітки: © – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні з відносно здоровими донорами (IV група);• – розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні до лікування і через два місяці між групою; ¤ – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між I та II групою, як до лікування так після проведеної терапії; ® – розбіжність достовірна (p<0,01) при порівнянні між I та II підгрупами.

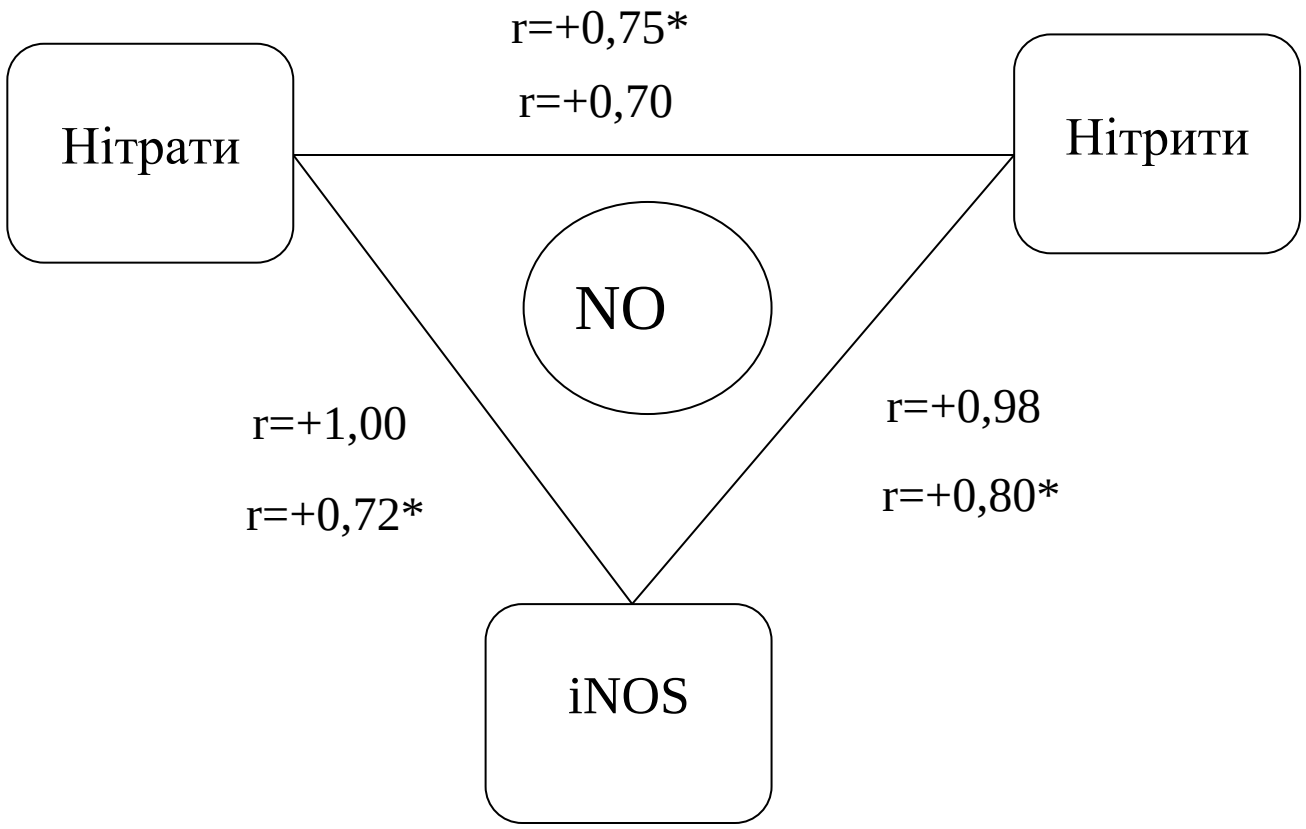


Рис.4.1. Кореляційний зв’язок між показниками оксиду азоту до проведення стандартної хіміотерапії та *- через два місяці лікування.

Це пов`язано з тим, що NO є нестабільною молекулою і швидко реагує на зміни у патологічному процесі у організмі. У групі І та підгрупах ІБ, ІІБ, після проведеної двохмісячної терапії, показники були достовірні вищими ніж у здорових донорів (ІІІ група), виняток склали нітрати у підгрупі ІІБ, де цей показник був не достовірний при зрівнянні з ІІІ групою. При зрівнянні показників NO між показниками хворими на РТБЛ та ВДТБЛ, після двохмісячної терапії, то тут спостерігалося більш швидке, достовірне зниження продуктів синтезу та метаболізму NO у хворих на ВДТБЛ ніж у РТБЛ, що свідчило про більш швидкі темпи відновлення даних сполук у пацієнтів на ВДТБЛ ніж у РТБЛ.

При проведенні кореляційного аналізу показників оксиду азоту всіх хворих на ТБ легенів до лікування і через два місяці між показниками оксиду азоту ми виявили вірогідний негативний інтеркореляційний зв’язок між рівням нітритами (r= – 0,62,

$p<0,05$), нітратами ($r= – 0,77$, $p<0,05$) та iNOS ($r= – 0,84$, $p<0,05$). Найнегативніший показник був iNOS, це пов'язано з тим, що він є попередником оксиду азоту, у даному випадку, інших показників оксиду азоту та відображає подальшу позитивну динаміку лікування.

При проведені дослідженні ми виявили, що у хворих на МРТБ легень (III група) вміст iNOS у нейтрофілах та продуктів метаболізму NO (нітрити та нітрати) у венозній крові були достовірно більшими, майже у два рази, ніж у групі здорових донорів ($p<0,001$) (табл. 4.2, рис. 4.1, 4.2). Можливо вважати, згідно літературних даних, що приведені показники на початку лікування можуть свідчити про інтенсивне утворення NO у хворих, до початку проведення протитуберкульозної хіміотерапії, це свідчило про активну участь NO у антимікобактеріальному знищенні [12,369]. Крім того, спостерігалося достовірна ($p<0,001$) різниця, як до початку лікування так і через два місяці проведеної протитуберкульозної терапії, між хворими на МРТБ та без МРТБ, де показники до початку лікування, як синтезу так і метаболізму NO були вищими у хворих на не мультарезистентний ТБ ніж на ТБ з хіміорезистентностю. А після двох місяців лікування показники були достовірно вищими у хворих на МРТБ, ніж на ТБ без хіміорезистентності, що свідчило про більш високий рівень репаративних процесів та зниження більшої кількості МБТ у хворих на не МРТБ, ніж без хіміорезистентності. Що стосується підгруп дослідження то тут спостерігалася достовірне значення показників NO, до проведення лікування, між хворими ВДТБЛ та РТБЛ де відмічалось більші показники NO у хворих на ВДТБЛ ніж у РТБЛ, а після проведеної терапії в продовж двох місяців ми спостерігали більші показники у хворих на РТБЛ, ніж у ВДТБЛ. Таким чином, у хворих на РТБЛ більш виражені зміни NO, ніж у ВДТБЛ. При зрівнянні хворих з РТБЛ мультирезистентним та рецидивом ТБ без хіміорезистентності спостерігались більш достовірні динаміка показника NO у хворих не МРТБ, ніж з хіміорезистентністю до початку лікування ($p<0,05$). Через два місяці хіміотерапії ми спостерігали, що показники були достовірно вищими у хворих на МРТБ, ніж без хіміорезистентності. Аналогічна достовірна ситуація спостерігалася у хворих на ВДТБЛ. Виняток склав показник нітритів, де було не достовірні дані через два місяці у хворих на РТБЛ з мультирезистентністю та без неї ($p>0,05$).

Таблиця 4.2

Рівень показників утворення та розпаду оксиду азоту у хворих з групи на мультирезистентний туберкульоз легень, (M±m)

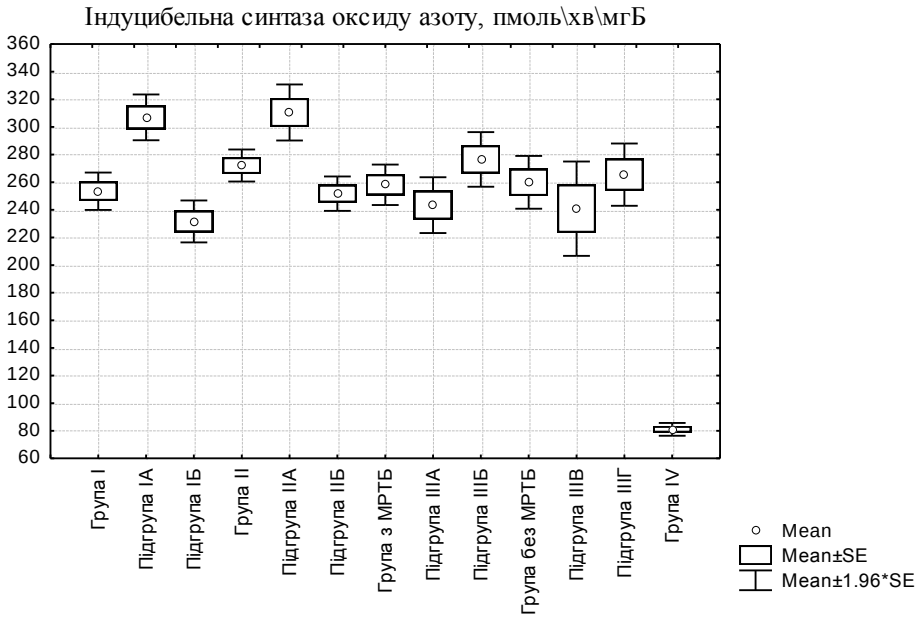
Групи та підгрупи (n)	Нітрати, мкмоль/л		Нітрити, мкмоль/л		Індуцибельна синтаза оксиду азоту, пмоль\хв\мгБ	
	до лікування	через два місяці лікування	до лікування	через два місяці лікування	до лікування	через два місяці лікування
1	2	3	4	5	6	7
Група з МРТБ (n=74)	62,8± 1,4$^{\#©}$	46,6± 1,0$^{\#©*}$	5,6± 0,1$^{\#©}$	4,2± 0,1$^{\#©*}$	231,6± 6,6$^{\#©}$	114,9± 3,2$^{\#©*}$
IIIA (n=41)	59,2± 1,7$^{©@®}$	49,3± 1,3$^{©*@®}$	5,0± 0,1$^{©@®}$	4,4± 0,1$^{©*®}$	208,4± 8,2$^{©@®}$	125,3± 4,4$^{©*@®}$
IIIБ (n=33)	67,3± 2,0$^{©¢}$	43,2± 1,5$^{©*¢}$	6,3± 0,1$^{©¢Δ}$	3,9± 0,1 $^{*¢}$	260,4± 8,5$^{©¢}$	102± 3,5$^{©*¢}$
Група без МРТБ (n=66)	72,0± 1,4$^{©}$	35,6± 1,0 *	6,7± 0,1$^{©}$	3,6± 0,09 *	286,3± 5,9$^{©}$	91,3± 2,5$^{©*}$
IIIB (n=15)	66,2± 1,8$^{©¤}$	40,5± 1,8 $^{*¤}$	5,6± 0,1$^{©¤}$	4,0± 0,1$^{*¤}$	260,9± 14,1$^{©¤}$	106,7± 5,2$^{©*¤}$

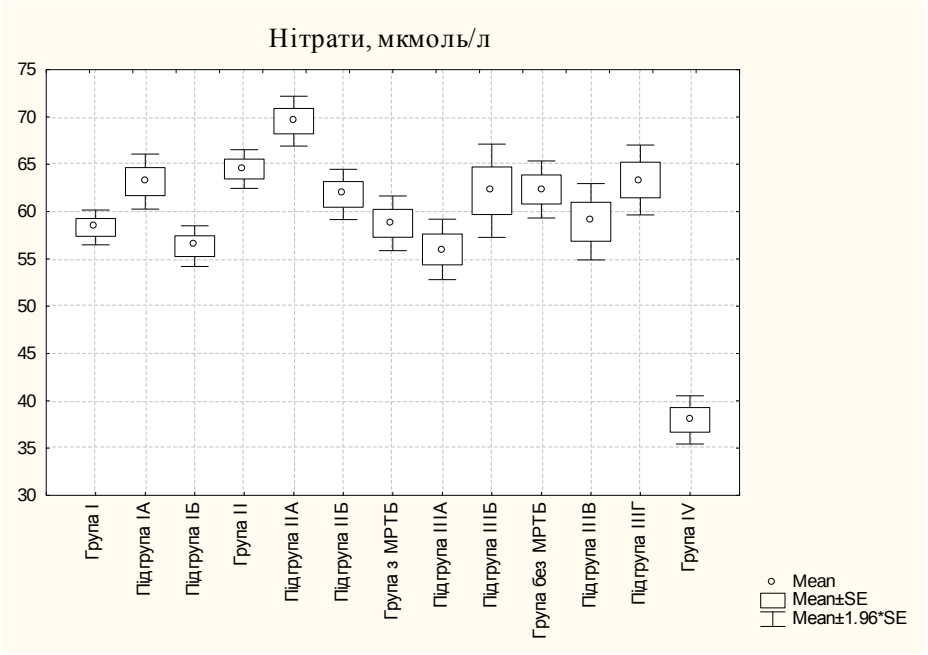
Продовж. табл. 4.2

1	2	3	4	5	6	7
ІІІГ (n=51)	73,7± 1,7©■	34,2± 1,1©*■	7,0± 0,1©■	3,5± 0,09*■	293,7± 6,1©■	86,8± 2,5 *■
Практично здорові донори (n=30)	37,9±1,3		3,8±0,09		81,0±2,3	

Примітки:

1. # - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні між групою з МРТБ і без МРТБ;
2. © - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні з IV групою;
3. * - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні до лікування і через 2 міс між групою (підгрупою);
4. @ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між ІІІА і ІІІВ підгрупою;
5. ¢ - розбіжність достовірна (p<0,01) при порівнянні між ІІІБ і ІІІГ підгрупою;
6. ® - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між ІІІА і ІІІБ підгрупою;
7. ¤ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між ІІІВ і ІІІГ підгрупою;
8. ■ - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні між ІІІА і ІІІВ підгрупою;
9. Δ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між ІІІВ і ІІІБ підгрупою.





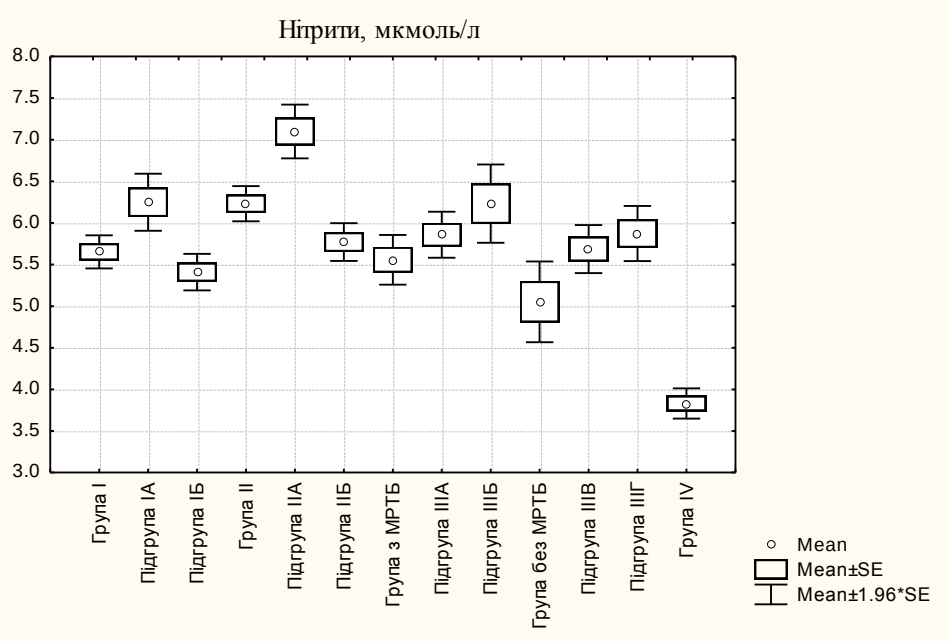


Рис. 4.2. Рівень показників оксиду азоту у хворих на туберкульоз до проведення лікування.

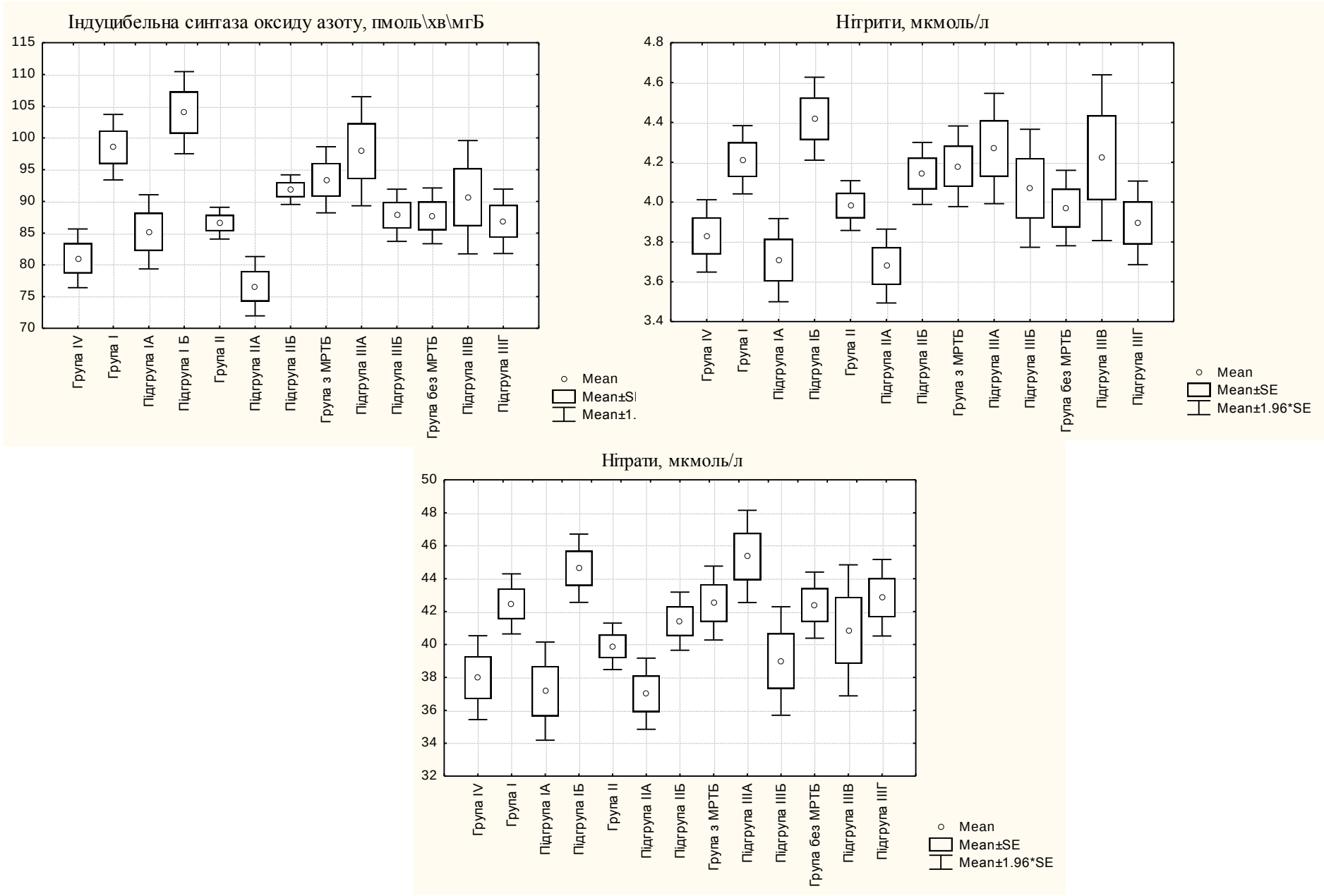


Рис. 4.3. Рівень показників оксиду азоту у хворих на туберкульоз через два місяці хіміотерапії.

При порівнянні показників РТБЛ з мультирезистентністю та ВДТБЛ без хіміорезистентності спостерігалася достовірна різниця між даними підгрупами, де показники були вищими у хворих на ВДТБЛ з мультирезистентністю до проведення лікування ($p<0,05$). Через 2 місяці ці показники були достовірно вищою у хворих на РТБЛ ($p<0,05$). Крім того, при зіставлені РТБЛ без мультирезистентності та ВДТБЛ з хіміорезистентністю показники були не достовірні ($p>0,05$), як до лікування так і через 2 місяці, що піддержує більш тяжкий перебіг у хворих на РТБ.

При зрівнянні показників NO після двох місяців лікування з практично здоровими (IV група) ми спостерігали не достовірне ($p>0,05$) значення нітритів у хворих без МРТБ, ІІІБ, ІІІГ, ІІІВ, нітратів – пацієнтів без МРТБ, ІІІВ та iNOS – ІІІГ. Це могло свідчити про відносну стабілізацію процесу у приведеної групи та підгрупах. Крім того, це пов`язано з тим, що NO є нестабільною молекулою і швидко реагує на зміни у патологічному процесі у організмі. У всіх інших групах та підгрупах показники через 2 місяці протитуберкульозної терапії з відносно здоровими (IV група) були достовірні ($p<0,05$).

Таким чином, можливо зробити висновок по розділу:

- При ТБ легень спостерігалось достовірне підвищення показників NO порівняно зі здоровими донорами. У хворих на РТБЛ спостерігалось достовірно нижчі показники NO, ніж у пацієнтів з ВДТБЛ до проведення лікування.
- Після проведеної двохмісячної хіміотерапії спостерігалося достовірне зниження показників утворення та метаболізму NO у хворих на ТБ легень. Але динаміка зниження приведених показників була достовірно вираженою у хворих на ВДТБЛ ніж у РТБЛ, що свідчало про більш знижені відновлені процеси у хворих на повторне захворювання. Якщо брати до уваги групу з МРТБ (ІІІ група), то динаміка зниження продуктів оксиду азоту була достовірно вираженою у хворих на вперше діагностований ТБ без наявності мультирезистентності ніж при рецидиві та мультирезистентному ТБ.
- Відмічалося досить суттєва достовірна різниця показників NO між хворими з деструктивним та не деструктивним ТБ легень до проведення стандартної хіміотерапії та через два місяці після її застосування. Таким чином, показники

нітритів, нітратів та iNOS у нейтрофілах крові можуть слугувати додатковим діагностичним критеріям до рентгенологічного дослідження в оцінки наявності або відсутності деструкції у хворих на рецидив або ВДТБЛ з інфільтративною формою.

- Проведене дослідження активності iNOS у нейтрофілах крові свідчило про достовірну точність скринінг-методу визначення рівня метаболітів NO (нітритів, нітратів) у сироватці крові хворих на ТБ легень з інфільтративною формою.

РОЗДІЛ 5
СТАН ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ

В останні роки частота повторного захворювання на РТБЛ має тенденцію до відносного зростання [123]. Ефективність лікування рецидивів ТБ органів дихання до теперішнього часу залишається низькою [28,92]. Перебіг повторного захворювання на ТБ зазвичай значно важче, дає більший відсоток переходу в хронізацію процеса і призводе до більш високої смертності. До числу причин виникнення рецидивів, можливо, віднести характеристику прооксидантно-антиоксидантної системи у крові, оцінка котрих достовірно характеризує стан захисних систем організму [13,16]. Справедливо зазначити, запропоновану постановку питання ілюстровану також повідомленням про локальну та системну інтенсифікацію прооксидантно-антиоксидантної системи при різних формах ТБ легень [148,149,288].

Клінічні прояви ТБ, особливості його перебігу та результатів тісно пов'язані з імунологічною реактивністю хворого, його компенсаторними можливостями. При ТБ відбувається зміна активності показників перекісного окислення ліпідів, антиоксидантної системи (АОС) та інші метаболічні зрушення. На етапі знищення мікобактерії ТБ процеси прооксидантно-антиоксидантної системи у крові відіграють позитивну роль. Але дисбаланс цих речовин може приводити до пошкодження здорових тканин і виникненням запалення[190,289,392,469].

Одним з основних механізмів, що регулюють стабільність і проникність клітинних мембран, є перекісне окислення ліпідів (ПОЛ) та АОС. Доведено, що процес ПОЛ - це окислення ліпідів активними радикалами кисню [190,211]. ПОЛ підтримується на фізіологічному рівні завдяки АОС. Основне значення АОС полягає в гальмуванні підвищеного утворення активних форм кисню [190,211].

Представлений розділ роботи присвячений розгляду змін прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих на РТБЛ з мультирезистентністю. Метою даного

розділу було вивчити динаміку показників оксидантно-антиоксидантної системи крові у хворих на ТБ легень під впливом антимікобактеріальної терапії.

У результаті проведеного дослідження у хворих на ТБ легень виявлені значні порушення у системі взаємозв'язку між показниками активності ПОЛ та АОС крові. При дослідженні показників прооксидантної системи (табл. 5.1,5.4), а саме триєнові кон`югати (ТК) та ліпофусцинові пігменти (ЛП), у пацієнтів на ТБ легень спостерігалось достовірне ($p<0,05$) підвищення даних показників у порівнянні з практично здоровими донорами (IV група). При дослідженні показників АОС, як зазначено у табл. 5.2, 5.3 та 5.5, ми спостерігали достовірне ($p<0,05$) зниження показників глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР), загальної антиоксидантної активності (ЗАА), супероксиддисмутази (СОД) та SH-груп, у хворих на ТБ легень під час шпиталізації до стаціонару ніж у здорових донорів (IV група). Крім того, звертає на себе увагу, що у хворих на ТБ легень, як першої так і другої та третьої груп стан таких показників, як ГП та ЗАА, були майже у два рази нижчі, ніж у практично здорових донорів (IV група). Виходячи з чого, можливо вважати, що у даної когорти хворих на ТБ легень ми спостерігали помітне достовірне зниження АОС на фоні помітних достовірних змін (підвищення) показників ПОЛ.

При проведеному дослідженні через два місяці, після шпиталізації, на фоні стандартної хіміотерапії ми спостерігали достовірне ($p<0,05$) відновлення приведених показників активності ПОЛ та АОС у крові хворих на ТБ легень. При зрівнянні цих показників АОС та ПОЛ з практично здоровими (IV група), після проведення двохмісячної терапії спостерігалося не рівномірне відновлення показників. Так, приведені показник ПОЛ (ТК) у хворих на ТБ легень, після проведеної двохмісячної протитуберкульозної терапії, був не достовірний ($p>0,05$) у зрівнянні з практично здоровими (IV групою). Що може слугувати підтвердженням неповного покращення приведених показників ПОЛ на даному етапі лікування. Що стосується АОС, то ми спостерігаємо відновлення, даних показників у хворих на ТБ легень. Так, у першій та другій групі SH-групи та СОД були недостовірні у зрівнянні з практично здоровими донорами, після двох місяців лікування, що свідчило про відновлення даного показника.

Таблиця 5.1

Деякі показники перекісного окислювання ліпідів у хворих на туберкульоз легень, (M ± m)

Групи (n)	Трієнові кон`югати, ммоль/л		Ліпофусцинові пігменти, мкмоль/л	
	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці
I (n=100)	11,6±0,2*®	7,3±0,1•®	1,4±0,03*®	1,0±0,03*•®
IA (n=29)	10,1±0,2*©	6,4±0,1•*©	1,2±0,05*©	0,9±0,05•*©
IБ (n=71)	12,2±0,2*	7,6±0,1•*	1,5±0,04*	1,0±0,04•*
II (150)	10,9±0,1*	6,7±0,1•	1,3±0,02*	0,9±0,02*•
IIA (n=52)	9,6±0,2*¤	6,3±0,1•¤	1,1±0,04*¤	0,8±0,02•¤
IIБ (n=98)	11,6±0,2*	6,9±0,1•	1,4±0,03*	1,0±0,02*•
Практично здорові донори (n=30)	7,0±0,2		0,8±0,01	

Примітки:

1. * – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні з практично здоровими донорами (IV група);

2. • – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні до лікування і через два місяці між групою;

3. ® – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між I та II групою до лікування та через два місяці;

4. ¤ – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIA та IIБ підгрупою;

5. © – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IA та IБ підгрупами.

Таблиця 5.2

Деякі показники антиоксидантного захисту у хворих на туберкульоз легень,(M ± m)

Групи (n)	Глутатіонпероксидаза, у.о.		Глутатіонредуктаза, у.о.	
	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці
I (n=100)	3,3±0,06*®	4,8±0,07*•®	144,7±2,4*®	197,6±4,7*•®
IA (n=29)	3,7±0,1*©	4,9±0,1•*	152,4±3,7*©	207,9±6,7•
IБ (n=71)	3,2±0,06*	4,8±0,08•*	141,6±3,0*	193,4±5,9•*
II (n=150)	3,7±0,06*	5,2±0,09*•	156,1±3,0*	215,7±4,3•
IIA (n=52)	4,2±0,09*¤	5,8±0,1*•¤	166±4,5*¤	229,7±5,7*•¤
IIБ (n=98)	3,4±0,07*	4,8±0,09*•	150,8±3,9*	208,2±5,8*•
Практично здорові донори (n=30)	6,2±0,1		217,6±5,9	

Примітки:

1. * – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні з практично здоровими донорами (IV група);

2. • – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні до лікування і через два місяці між групою;

3. ® – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між I та II групою до лікування та через два місяці;

4. ¤ – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIA та IIБ підгрупою;

5. © – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IA та IБ підгрупами.

Таблиця 5.3

Деякі показники антиоксидантного захисту у хворих на туберкульоз легень, (M ± m)

Групи (n)	Загальна антиоксидантна активність, %		Супероксиддисмутаза, у.о.		SH-групи, ммоль/л	
	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці
I (100)	22,0± 0,4*®	41,4± 1,0*•®	4,0± 0,07*®	5,3± 0,07•®	4,0± 0,09*	6,7± 0,1•®
IA (29)	25,6± 0,8*©	47,6± 1,6*•©	4,4± 0,10*©	5,5± 0,1•©	4,2± 0,1*	6,9± 0,3•
IБ (71)	20,5± 0,5*	38,8± 1,2*•	3,9± 0,08*	5,2± 0,08•	4,0± 0,1*	6,6± 0,1•
II (150)	24,5± 0,5*	48,5± 1,7*•	4,4± 0,06*	5,4± 0,07•	4,1± 0,08*	7,3± 0,1•
IIA (52)	28,5± 0,8*¤	56,5± 2,6*•¤	4,9± 0,10*¤	5,8± 0,1*•¤	3,9± 0,1*	7,2± 0,2•
IIБ (98)	22,3± 0,6*	44,2± 2,1*•	4,2± 0,07*	5,8± 0,1*•	4,1± 0,1*	7,3± 0,2•
IV (30)	64,7±1,1		5,4±0,10		6,6±0,2	

Примітки:

1. * – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні з практично здоровими донорами (IV група);

2. • – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні до лікування і через два місяці між групою;

3. ® – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між I та II групою до лікування та через два місяці;

4. ¤ – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIA та IIБ підгрупою;

5. © – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IA та IБ підгрупами.

При дослідженні ГР, ГП та ЗАА у першій та другій групі, через два місяці після проведеної протитуберкульозної терапії, показники були достовірно ($p<0,05$) нижче та вище (ЛП), ніж у практично здорових донорів (IV групи), що свідчило про недостатність відновлення приведених показників на протязі двохмісячної терапії.

При дослідженні третьої групи (табл. 5.5) параметри ГР у групі без МРТБ та підгруп ІІІБ, ІІІВ, ІІІГ та SH-групи у підгруп ІІІБ та ІІІВ були показники недостовірні у зрівнянні з практично здоровими донорами ($p>0,05$), після двох місяців лікування, що свідчило про відносне відновлення даного показника. При дослідженні всіх інших показників у третій групі, через два місяці після проведеної протитуберкульозної терапії, показники були достовірні ($p<0,05$) ніж у практично здорових донорів (3 групи), що свідчило про недостатність відновлення приведених показників на протязі двохмісячної терапії. Окрім SH-груп групи без МРТБ та ІІІГ підгрупи де приведені показники були достовірно вищими ніж у відносно здорових донорів.

У результаті зрівняння хворих на рецидив (І група) та ВДТБЛ (ІІ група) ми спостерігали достовірну різницю ($p<0,05$) майже у всіх приведених показників, як до проведення протитуберкульозної терапії так і через два місяці. При дослідженні ТК і ЛП ми спостерігали достовірну різницю між І та ІІ групою, як до початку лікування так через два місяці цей показник був достовірно вищий у І групі ніж у ІІ групі ($p<0,05$). Що стосується показників АОС ми спостерігали більш виражені зміни у ІІ групі, як до лікування так і через два місяці антимікобактеріальної терапії, де приведені показники були достовірно нижчі ніж у І групі ($p<0,05$).

При дослідженні ІІІ групи, ми виявили, що при зрівняння хворих з та без МРТБ ми спостерігали достовірну різницю ($p<0,05$) майже у всіх приведених показників, як до проведення протитуберкульозної терапії так і через два місяці.

При дослідженні ТК і ЛП ми спостерігали достовірну різницю між групою хворих з та без МРТБ, як до початку лікування так через два місяці цей показник був достовірно вищий у групі хворих з МРТБ ніж у без МРТБ ($p<0,05$). Що стосується показників АОС то тут спостерігалися достовірно більші показники у групі хворих без МРТБ ніж у пацієнтів з МРТБ, як до лікування так і через два місяці антимікобактеріальної терапії ($p<0,05$).

Таблиця 5.4

Деякі показники перекісного окислювання ліпідів у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень,(M ± m)

Групи (n)	Трієнові кон`югати, ммоль/л		Ліпофусцинові пігменти, мкмоль/л	
	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці
Група з МРТБ (n=74)	12,9±0,2$^{\#©}$	9,0±0,2$^{\#©*}$	1,7±0,05$^{\#©}$	1,1±0,03$^{\#©*}$
IIIA (n=41)	13,6±0,3$^{©@■}$	9,5±0,2$^{©*@■}$	1,9±0,06$^{©@■}$	1,3±0,04$^{©*@■}$
IIIБ (n=33)	12,0±0,3$^{©¢®}$	8,3±0,3$^{©*¢®}$	1,5±0,06$^{©¢®}$	1,0±0,03$^{©*¢®}$
Група без МРТБ (n=66)	10,6±0,2$^{©}$	7,2±0,2*	1,4±0,05$^{©}$	0,9±0,03$^{©*}$
IIIB (n=15)	12,0±0,5$^{©}$	8,2±0,3$^{©*}$	1,6±0,1$^{©}$	1,1±0,07$^{©*}$
IIIГ (n=51)	10,2±0,2$^{©¤}$	6,9±0,2$^{*¤}$	1,3±0,05$^{©¤}$	0,9±0,03$^{©*¤}$
Практично здорові донори (n=30)	7,0±0,2		0,8±0,01	

Примітки:

1. # - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні між групою з МРТБ та без МРТБ;

2. © - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні з IV групою;

3. * - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні до лікування і через 2 міс між групою (підгрупою);

4. @ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIA і IIIB підгрупою;

5. ¢ - розбіжність достовірна (p<0,01) при порівнянні між IIIБ і IIIГ підгрупою;

6. ® - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIA і IIIБ підгрупою;

7. ¤ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIВ і IIIГ підгрупою;

8. ■ - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні між IIIA і IIIГ підгрупою.

При порівнянні хворих у третій групі ми виявили, що у пацієнтів на рецидив та ВДТБЛ спостерігалася достовірна різниця (p<0,05) всіх приведених показників, як до проведення терапії так і через два місяці. Де показники ПОЛ були достовірно вищими у хворих з рецидивом (IIIA та IIIВ підгруп), як у хворих на МРТБ так і без МРТБ ніж у осіб на ВДТБЛ (IIIБ та IIIГ підгруп), як до початку проведення терапії так через два місяці (p<0,05). Що стосується показників АОС то тут спостерігали більш виражені нижчі показники у хворих на РТБЛ (IIIA та IIIВ підгруп) ніж у ВДТБЛ (IIIБ та IIIГ підгруп), як до лікування так і через два місяці антимікобактеріальної терапії (p<0,05). Крім того, у хворих з МРТБ з РТБЛ (IIIA підгрупа) показники АОЗ достовірно були нижчі ніж у пацієнтів без МРТБ з РТБЛ (IIIВ підгрупа). Показники ПОЛ у підгрупі IIIA були достовірно вищими ніж у підгрупі IIIВ (p<0,05), як до лікування так і після двох місяців терапії. Що стосується АОЗ у хворих на ВДТБЛ з МРТБ (IIIБ підгрупа) то тут показники були нижчі ніж у пацієнтів IIIГ підгрупи, а ПОЛ у хворих з ВДТБЛ без МРТБ данні були достовірно нижчими ніж у осіб IIIБ підгрупи (p<0,05), як до лікування так і після двох місяців терапії.

Таким чином, можливо зробити висновки по розділу:

- У хворих на рецидив та ВДТБЛ спостерігалися виражені зміни у прооксидантно-антиоксидантній системі, що проявлялося накопиченням у крові продуктів перикисного окислення ліпідів (ТК та ЛП), а також зниженням активності ферментних (ГР, ГП, СОД), не ферментних (SH-групи) та загальних (ЗАА) складових компонентів антиоксидантної системи.

Таблиця 5.5

Деякі показники антиоксидантного захисту у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень,(M ± m)

Групи (n)	Глутатіонпероксидаза, у.о.		Глутатіонредуктаза, у.о.		Супероксиддисмутаза, у.о.		Загальна антиоксидантна активність, %		SH-групи, ммоль/л	
	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Група з МРТБ (n=74)	3,4± 0,09$^{\#©}$	4,5± 0,1$^{\#©*}$	134,7± 1,9$^{\#©}$	191± 5,1$^{\#©*}$	3,9± 0,08$^{\#©}$	4,6± 0,1$^{\#©*}$	20,7± 0,5$^{\#©}$	37,9± 1,6$^{\#©*}$	3,8± 0,1$^{\#©}$	5,9± 0,1$^{\#©*}$
IIIA (n=41)	3,1± 0,09$^{©@■}$	4,2± 0,1$^{©*@■}$	130,7± 2,4$^{©@■}$	176± 5,8$^{©*@■}$	3,6± 0,10$^{©@■}$	4,4± 0,1$^{©*@■}$	19,4± 0,5$^{©@■}$	33,9± 1,3$^{©*@■}$	3,2± 0,1$^{©@■}$	5,4± 0,1$^{©*@■}$
IIIБ (n=33)	3,7± 0,1$^{©¢®}$	4,9± 0,2$^{©*¢®}$	139,6± 2,7$^{©¢®}$	209,7± 7,9 $^{*¢®}$	4,3± 0,1$^{©¢®}$	5,0± 0,1$^{©*¢®}$	22,3± 0,8$^{©¢®}$	42,8± 3,1$^{©*¢®}$	4,5± 0,1$^{©¢®}$	6,6± 0,2$^{*¢®}$
Група без МРТБ (n=66)	4,1± 0,1$^{©}$	5,3± 0,1$^{©*}$	148,6± 3,3$^{©}$	228,7± 5,4*	4,6± 0,09$^{©}$	5,5± 0,1 *	24,6± 0,6$^{©}$	51,4± 1,8$^{©*}$	4,8± 0,1$^{©}$	7,9± 0,2$^{©*}$

Продовж. табл. 5.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IIIB (n=15)	3,6± 0,1©	4,7± 0,1©*	140,6± 3,6©	206,3± 9,6*	4,1± 0,1©	4,9± 0,1©*	22,2± 1,0©	39,5± 1,5©*	4,1± 0,2©	7,0± 0,3*
IIIГ (n=51)	4,2± 0,1©¤	5,5± 0,1©*¤	150,9± 4,1©	235,2± 6,2*¤	4,8± 0,1©¤	5,6± 0,1 *¤	25,3± 0,7©¤	54,9± 2,1©*¤	5,1± 0,1©¤	8,2± 0,2©*¤
Практично здорові донори (n=30)	6,2±0,1		217,6±5,9		5,4±0,1		64,7±1,1		6,6±0,2	

Примітки:

1. # - розбіжність достовірна (p<0,01) при порівнянні між групою з МРТБ та без МРТБ;
2. © - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні з IV групою;
3. * - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні до лікування і через 2 міс між групою (підгрупою);
4. @ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIA і IIIB підгрупою;
5. ¢ - розбіжність достовірна (p<0,01) при порівнянні між IIIБ і IIIГ підгрупою;
6. ® - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIA і IIIБ підгрупою;
7. ¤ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIB і IIIГ підгрупою;
8. ■ - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні між IIIA і IIIГ підгрупою.

- Після двохмісячної стандартної протитуберкульозної терапії спостерігалося відносне відновлення, як показників ПОЛ, так і АОС, що свідчило про відносне посилення окислювальних процесів у результаті активації утворення продуктів АОС та зниження показників ПОЛ.
- Приведені дані свідчили про більш виражені порушення у системі прооксидантно-антиоксидантного захисту у хворих на РТБЛ у зрівнянні з ВДТБЛ. Крім того, це стосувалося більш виражені порушення у АОС та ПОЛ у хворих на рецидив з МРТБ легень у зрівнянні з вперше діагностованим і не МРТБ легень.
- Наявність підвищеної активності ПОЛ та зниженої активації АОС, при ТБ легень є патогенетичним обґрунтуванням для додавання до стандартної протитуберкульозної терапії мембраностабілізуючих та антиоксидантних препаратів, особливо у хворих з рецидивом та МРТБ легень.

РОЗДІЛ 6
ВПЛИВ СТАНДАРТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ ПОКАЗНИКІВ АКТИВНОСТІ ФАГОЦИТОЗУ НЕЙТРОФІЛІВ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Сьогодні ТБ хвороба не ліквідована в жодній країні,у т.ч. й в Україні, не зважаючи на те, що з 2006 р. ситуація з ТБ почала покращуватися [117,303], проте залишається низка невирішених проблем, у тому числі, у імунології [102].

Імунологічні механізми відіграють важливу роль у патогенезі ТБ легень. Особливе місце серед них належить процесам фагоцитозу, який знищує самого збудника інфекції [350,376].

Першими на вторгнення мікобактерій реагують фагоцити. Вони намагаються знищити збудника і перевести його антигени у імуногенну форму. Саме фагоцитоз при ТБ ураженні виконує основну функцію захисту та одуження людини. Зокрема, фагоцит може знищити мікроорганізм, і тоді в його цитоплазмі зберігаються зруйновані фрагменти, але в більшості випадків фагоцити і мікроорганізм живуть у симбіозі, що у свою чергу може відігравати вирішальну роль при захворюванні або одуження організму від ТБ інфекції [1,88].

Фагоцитуючі клітини відіграють одну із провідних ролей в клітинній взаємодії, переробці та представленні антигена при ТБ інфекції. Всі різноманітні зміни в стані систем гуморально-клітинної регуляції первинно є реакціями захисту, адаптації чи компенсації, але, в той же час, перебіг та завершення захворювання багато в чому залежать від синтезу, дії мікробіцидних та цитотоксичних факторів фагоцитів. Крім того, незважаючи на успішне вивчення активності фагоцитозу, проведене ще в 80-ті роки минулого століття, багато питань, пов'язаних з неповноцінністю фагоцитарного захисту від МБТ, різнонаправленістю імунної відповіді на інфекцію, так і залишилися відкритими. Численні дослідження останніх років присвячені ролі фагоцитуючих клітин в механізмах стійкості до ТБ та оцінки ефективності лікування. [105,112,181].

В результаті проведеного дослідження у хворих на ТБ легень виявлені значні порушення в системі активності фагоцитозу крові. При проведенні показників

активності фагоцитозу (табл. 6.1, рис. 6.1, 6.2) у хворих на ТБ легень спостерігалося достовірне (p<0,05) зниження приведених показників порівняно з відносно здоровими донорами (IV група). При дослідженні кореляційного аналізу та статистичної 3D проекції числових даних показників фагоцитарної активності крові у всіх хворих на ТБ легенів до проведення стандартної хіміотерапії ми виявили вірогідно негативний кореляційний зв'язок (r= – 0,71,p<0,05) (рис.6.3). Крім того, при порівнянні показників активності фагоцитозу у підгрупах до проведення лікування хворим на туберкульоз легень з наявністю порожнини розпаду і без деструкції ми спостерігали достовірну (p<0,05) різницю кожного показника при порівнянні зі здоровими донорами. Так, показники до лікування були достовірно (p<0,05) вище у хворих ІА підгрупи (без деструкції), ніж у пацієнтів ІБ підгрупи (з деструкцією).

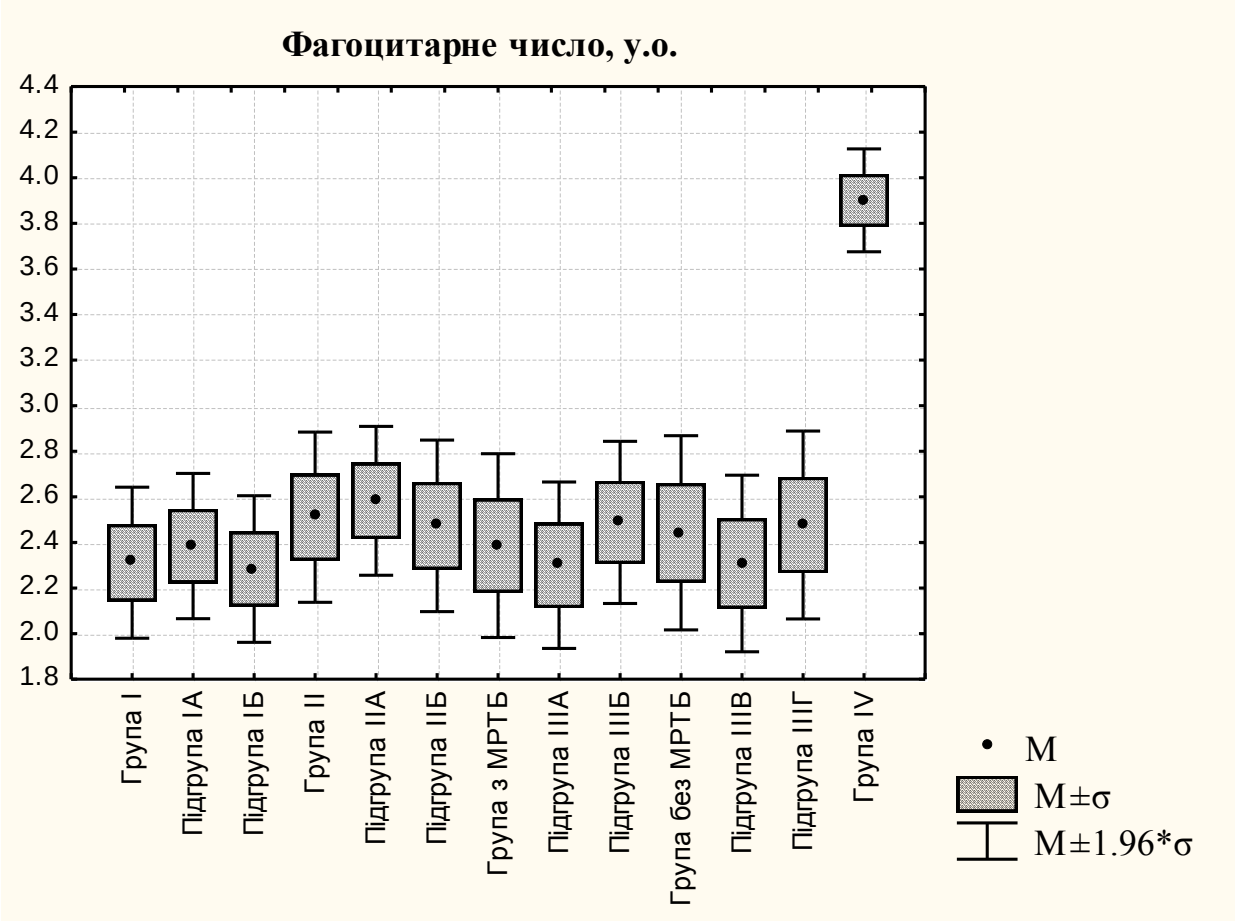


Рис. 6.1. Рівень показників фагоцитарного числа нейтрофілів у хворих на туберкульоз легень до проведення хіміотерапії.

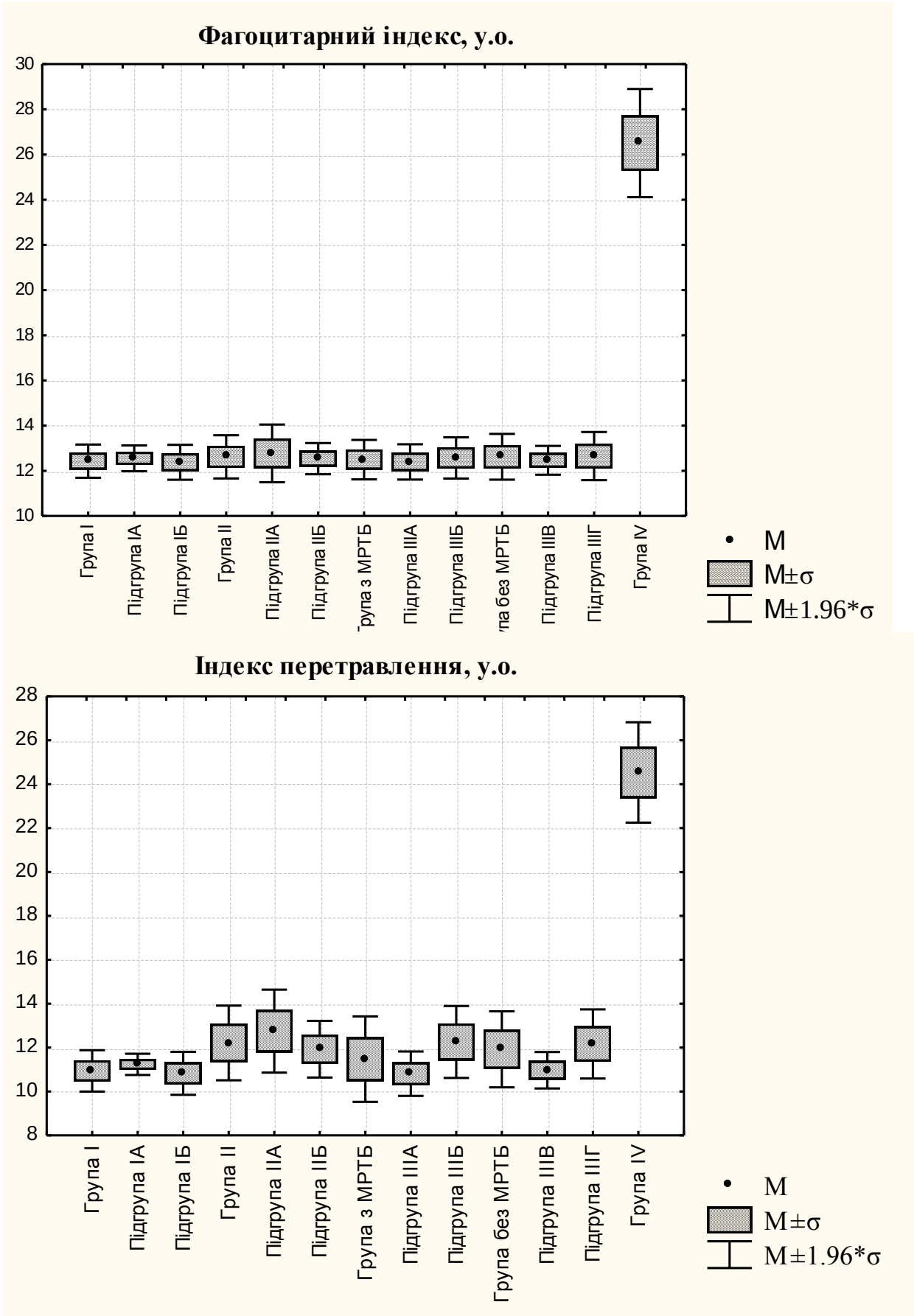


Рис. 6.2. Рівень показників фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих на туберкульоз до проведення протитуберкульозної терапії.

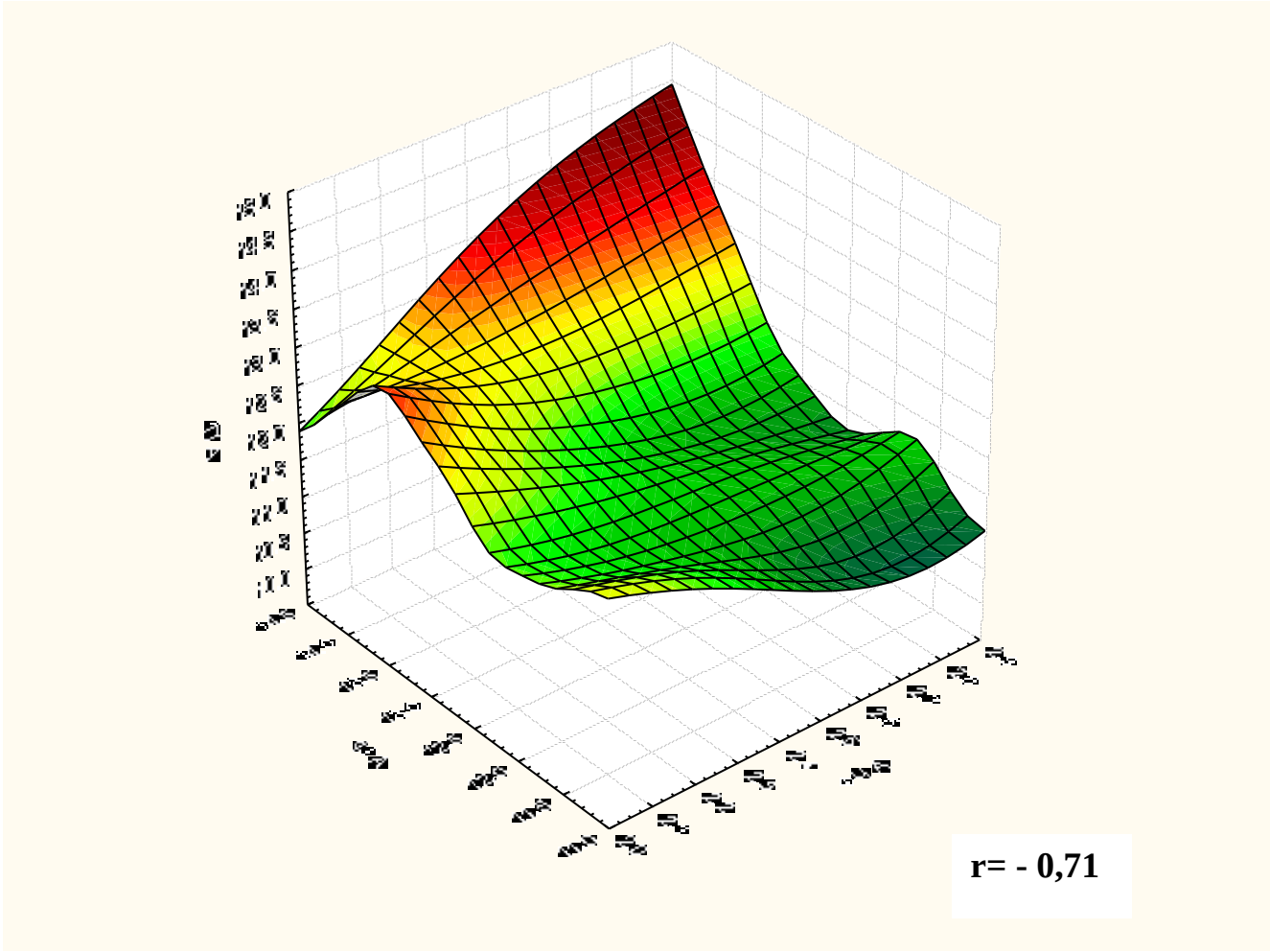


Рис. 6.3. Статистична 3D проекція числових даних фагоцитарної активності нейтрофілів до проведення хіміотерапії, у.о.

Таж сама ситуація спостерігалася і у хворих на II підгрупу, де приведені показники були достовірно вище у хворих на IIA підгрупу (без порожнини розпаду) ніж у осіб IIБ підгрупи (з порожниною розпаду). Важливим компонентом даного дослідження є зрівняння даних показників I та II груп, це пов'язано з тим, що це входить до задач дослідження. Так, показники фагоцитарної активності крові до лікування були вірогідно вищими у хворих з ВДТБЛ ніж РТБЛ.

При проведеному дослідженні через 2 міс на тлі стандартної протитуберкульозної хіміотерапії ми спостерігаємо пропорційне достовірне відновлення наведених вище показників, як у 1-ій групі так і у другій групі ($p<0,05$) підвищення ФІ, ІП і ФЧ порівняно з показниками під час шпиталізації до стаціонару

(табл. 6.1. та рис. 6.4, 6.5). Дослідження кореляційного аналізу та статистичної 3D проекції числових даних показників фагоцитарної активності крові у всіх хворих на ТБ легенів після двохмісячної стандартної антимікобактеріальної терапії ми виявили вірогідно позитивний кореляційний зв'язок ($r=+0,76, p<0,05$) (рис.6.6). При порівнянні показників ФІ, ІП і ФЧ у підгрупах через два місяці застосування протитуберкульозної хіміотерапії, ми спостерігали схожу динаміку з групою І. При порівнянні показників підгруп з деструктивним процесомта підгруп без наявності каверн у І та ІІ групі, через два місяці лікування, то тут ми спостерігали достовірну ($p<0,05$) відмінність між підгрупами ФЧ та ІП, де показники підгруп без наявності порожнин розпаду відновлювалися швидше, ніж у підгруп з деструкцією. Що стосується ФІ при зіставлення підгруп з деструктивним процесом у легенях та без каверн у І та ІІ групах, то тут показники були не достовірні ($p>0,05$). При порівнянні показників І та ІІ групи та підгруп через 2 міс лікування спостерігалася достовірна відмінність показників у хворих на ТБ з відносно здоровими донорами. Це свідчило про неповне відновлення даної ланки імунної відповіді на даній стадії проведеного лікування.

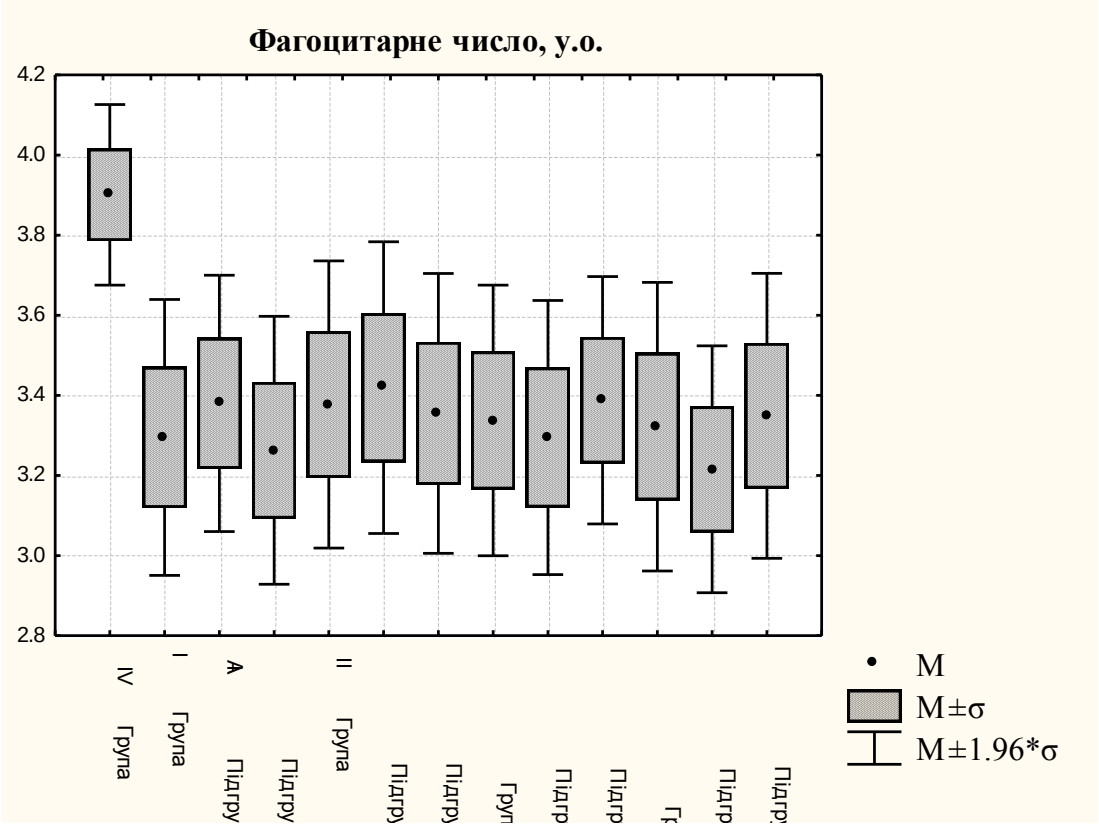


Рис. 6.4. Рівень показників фагоцитарного числу нейтрофілів у хворих на ТБ легень через два місяці антимікобактеріальної терапії.

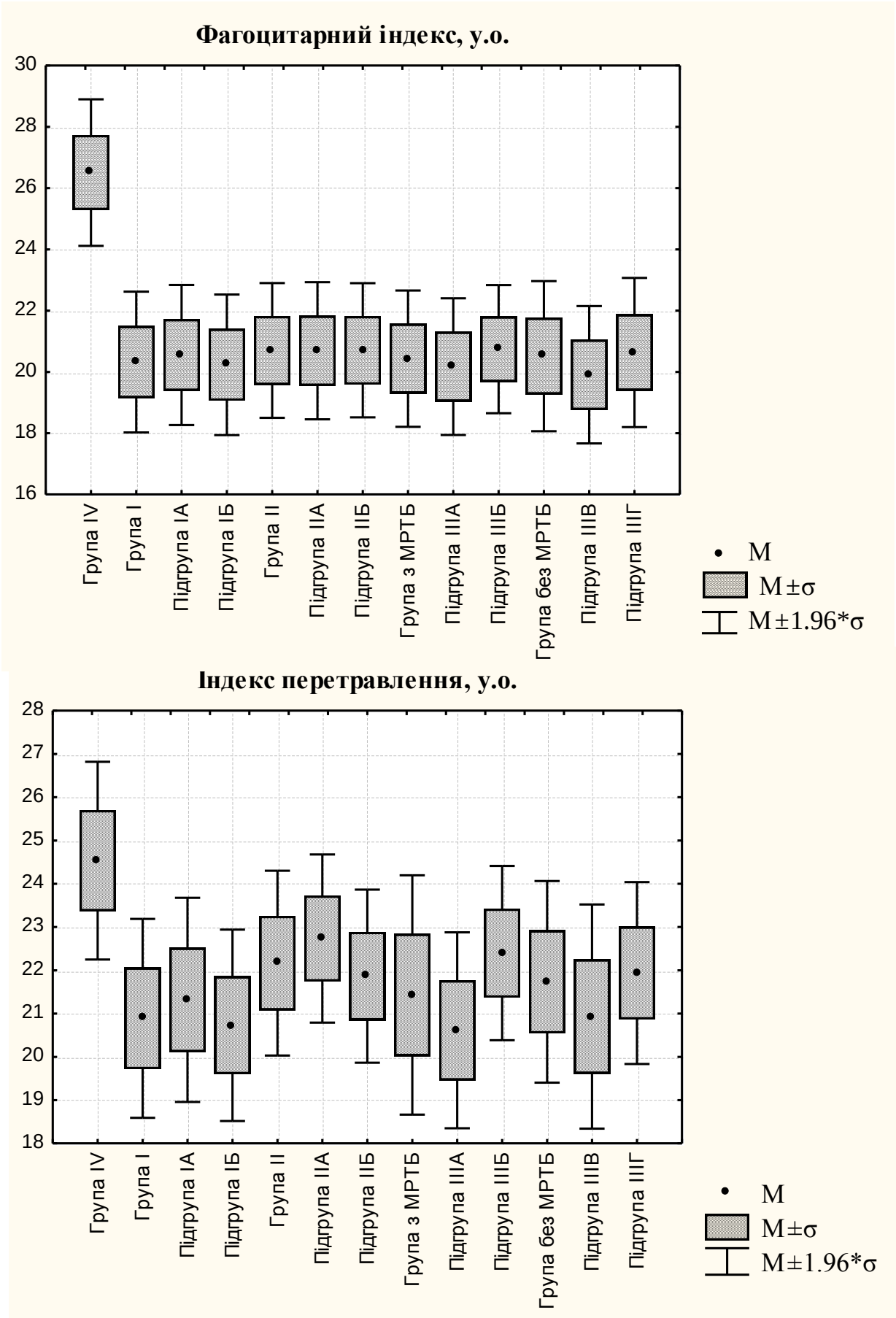


Рис. 6.5. Рівень показників фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих на ТБ легень через два місяці протитуберкульозної терапії.

Таблиця 6.1

Показники активності фагоцитозу нейтрофілів у хворих на туберкульоз легень, (M± m), у.о.

Групи та підгрупи (n)	Фагоцитарне число		Фагоцитарний індекс		Індекс перетравлення	
	До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс
I (n=100)	2,31± 0,01©•	3,29± 0,01©*•	12,43± 0,03©•	20,32± 0,12©*•	10,94± 0,05©•	20,89± 0,12©*•
IA (n=29)	2,38± 0,03©□	3,38± 0,03©□*	12,55± 0,05©□	20,55± 0,23©*	11,24± 0,04©□	21,32± 0,24©□*
IБ (n=71)	2,28± 0,02©	3,26± 0,02©*	12,38± 0,04©	20,23± 0,14©*	10,83± 0,06©	20,73± 0,13©*
II (n=150)	2,51± 0,01©	3,37± 0,01*©	12,62± 0,03©	20,70± 0,09*©	12,21± 0,07©	22,17± 0,08*©
IIA (n=52)	2,58± 0,02©¤	3,41± 0,22*©¤	12,77± 0,09©¤	20,69± 0,15*©	12,75± 0,13©¤	22,73± 0,13*©¤
IIБ (n=98)	2,47± 0,01©	3,35± 0,01*©	12,54± 0,03©	20,71± 0,11*©	11,93± 0,06©	21,87± 0,10*©
Практично здорові донори (n=30)	3,90±0,02		26,51±0,22		24,54±0,21	

Примітки:

1. © - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні з практично здоровими донорами;

2. * - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні до лікування і через 2 міс між групою (підгрупою);

3. □- розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IA і IБ підгрупою;

4. ¤ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIA і IIБ підгрупою;

5. • – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між I та II групою, як до лікування так після проведеної терапії.

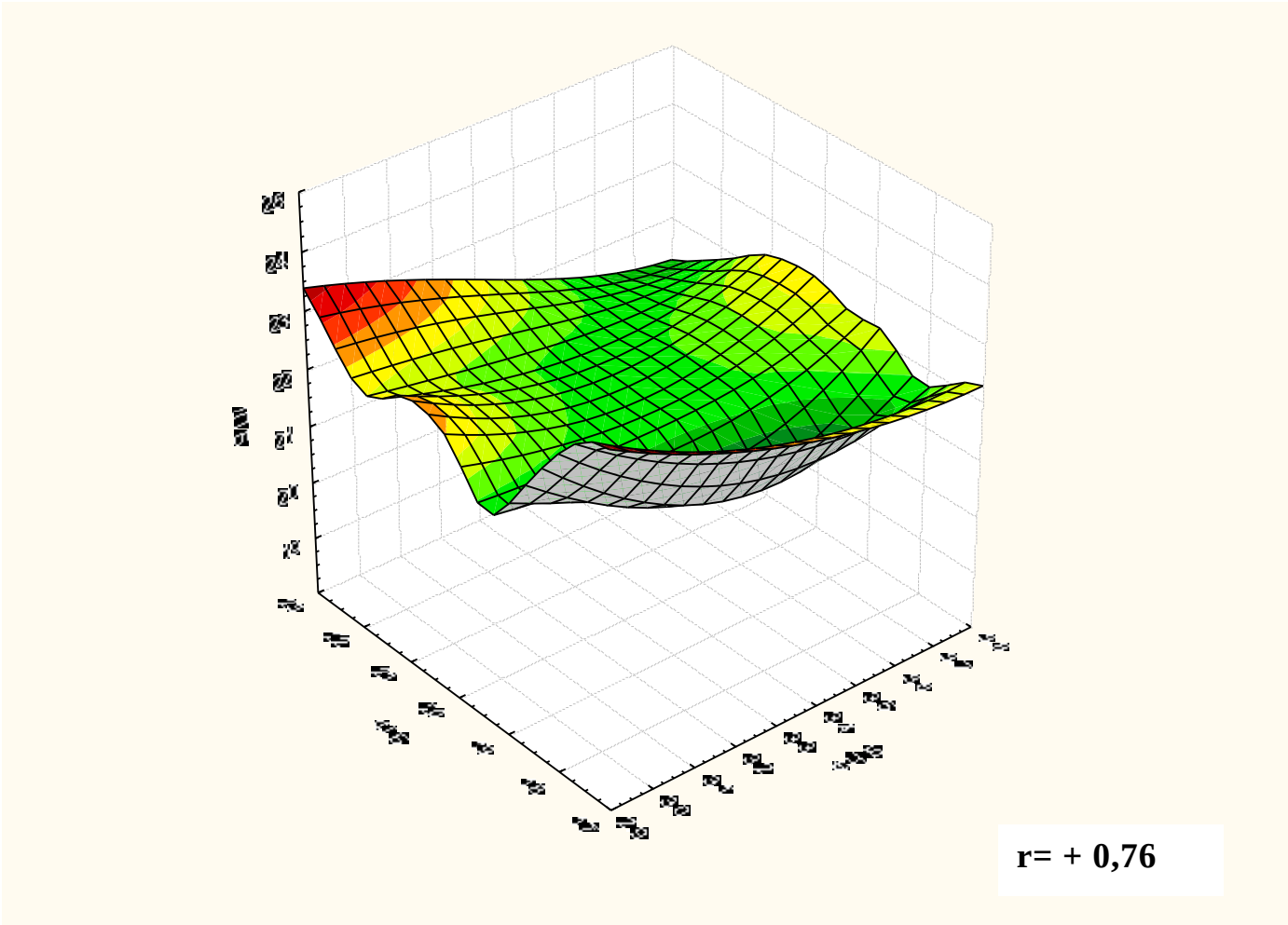


Рис. 6.6. Статистична 3D проекція числових даних фагоцитарної активності нейтрофілів через два місяці антимікобактеріальної терапії, у.о.

При дослідженні достовірності різниці між групами хворих на РТБЛ та ВДТБЛ після двох місяців протитуберкульозної терапії. Було виявлено, що показники фагоцитарної активності нейтрофілів через два місяці хіміотерапії були вірогідно вищими у хворих ІІ групи ніж у І.

У результаті проведеного дослідження у хворих групи з МРТБ легень виявлені значні порушення в системі активності фагоцитозу, у вигляді достовірного зниження ($p<0,05$) ФІ, ІП і ФЧ у порівнянні з відносно здоровими донорами, як до проведення хіміотерапії так і через 2 міс ($p>0,05$), що зображено у таблиці 6.2. Виняток склав ІП через 2 міс. у ІІІГ підгрупі, де даний показник був не достовірний у зрівнянні з відносно здоровими донорами. При порівнянні показників фагоцитарної активності крові у

підгрупах та групах до проведення лікування хворим на ТБ легень ми спостерігали більш достовірне зниження показників ФІ, ІП і ФЧ у хворих з МРТБ з/та РТБЛ, ніж на не МРТБ з/та ВДТБЛ, при порівнянні між підгрупами та групами ($p<0,05$) (табл. 6.2, рис. 6.1, 6.2).

При проведеному дослідженні через 2 міс. на тлі стандартної протитуберкульозної хіміотерапії ми спостерігали пропорційне відновлення наведених вище показників у групах та підгрупах, достовірне ($p<0,05$) підвищення ФІ, ІП і ФЧ порівняно з показниками під час шпиталізації до стаціонару (рис. 6.4, 6.5). Але спостерігалася досить суттєва достовірна ($p<0,05$) різниця між хворими з групи з МРТБ, ІІІА, ІІІБ та без МРТБ, ІІІВ, ІІІГ де приведені показники більш відновлювались у пацієнтів без МРТБ, ІІІВ, ІІІГ ніж з МРТБ, ІІІА, ІІІБ при урахуванні початкових показників. Це може бути пов'язано з тим, що на той час хворі з МРТБ отримували терапію, яка не включала дані про резистентність МБТ у зв'язку з тим, що ці дані були отримані пізніше з урахуванням методу діагностики стійкості мікобактерій до ПТП. При не МРТБ хворі отримували адекватну терапію при шпиталізації, для цього хворим проводили лікування препаратами першого ряду. При порівнянні показників ІІІБ підгрупи та ІІІВ підгрупи через 2 міс лікування, то тут ми спостерігали не достовірну різницю ($p>0,05$) між підгрупами ФІ, ІП і ФЧ. При дослідженні кореляційного аналізу показників фагоцитарної активності крові у всіх хворих на ТБ легенів, при зрівнянні показників до лікування та через два місяці ми виявили вірогідний позитивний зв'язок (рис. 6.7).\

Але незважаючи на покращення фагоцитарної активністі нейтрофілів у приведених хворих на ТБ легень, після 2 міс. хіміотерапії, в основному приведені показники залишалися досить суттєво низькими при порівнянні груп/підгруп з відносно здоровими донорами (IV група). Це свідчило про зниження активності даної ланки на даній стадії проведеного лікування. Тому для оптимального лікування хворих на ТБ легень необхідно застосування препаратів, які би посилювали фагоцитарну активність. Застосовування препаратів необхідно при шпиталізації хворих до стаціонару, що допоможе покращити клініко-рентгенологічні показники у хворих з МРТБ та РТБЛ до отримання результатів резистентності і призначенням адекватної протитуберкульозної терапії.

Таблиця 6.2

Показники активності фагоцитозу нейтрофілів у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень,(M± m), у.о.

Групи та підгрупи (n)	Фагоцитарне число		Фагоцитарний індекс		Індекс перетравлення	
	До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс
Група з МРТБ (n=74)	2,24± 0,02©#	2,88± 0,04*©#	11,94± 0,08©#	18,98± 0,20*©#	10,99± 0,13©#	21,43± 0,16*©#
IIIA (n=41)	2,18± 0,02©®@	2,76± 0,04*©®@	11,65± 0,11©®@	18,40± 0,29*©®@	10,19± 0,11©®@	20,61± 0,18*©®@
IIIБ (n=33)	2,31± 0,03©¢	3,02± 0,06*©¢	12,27± 0,11©¢	19,66± 0,25*©¢	11,92± 0,11©¢	22,40± 0,17*©¢
Група без МРТБ (n=66)	2,44± 0,02©	3,30± 0,02*©	13,11± 0,08©	21,33± 0,17*©	12,70± 0,12©	23,55± 0,22*©
IIIB (n=15)	2,30± 0,05©¤	3,10± 0,05*©¤	12,59± 0,16©¤	20,37± 0,34*©¤	11,74± 0,20©¤	21,78± 0,53*©¤
IIIГ (n=51)	2,47± 0,029©■	3,34± 0,025*©■	13,24± 0,094©■	21,58± 0,182*©■	12,94± 0,121©■	24,00± 0,21*■
Практично здорові донори (n=30)	3,90±0,02		26,51±0,22		24,54±0,21	

Примітки:

1. # - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні між 1 і 2 підгрупою;
2. © - розбіжність достовірна (p<0,01) при порівнянні з практичними здоровими донорами;
3. * - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні до лікування і через 2 міс між групою (підгрупою);
4. @ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIA і IIIB підгрупою;
5. ¢ - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні між IIIБ і IIIГ підгрупою;
6. ® - розбіжність достовірна (p<0,01) при порівнянні між IIIA і IIIБ підгрупою;
7. ¤ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIB і IIIГ підгрупою;
8. ■ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIA і IIIГ підгрупою.

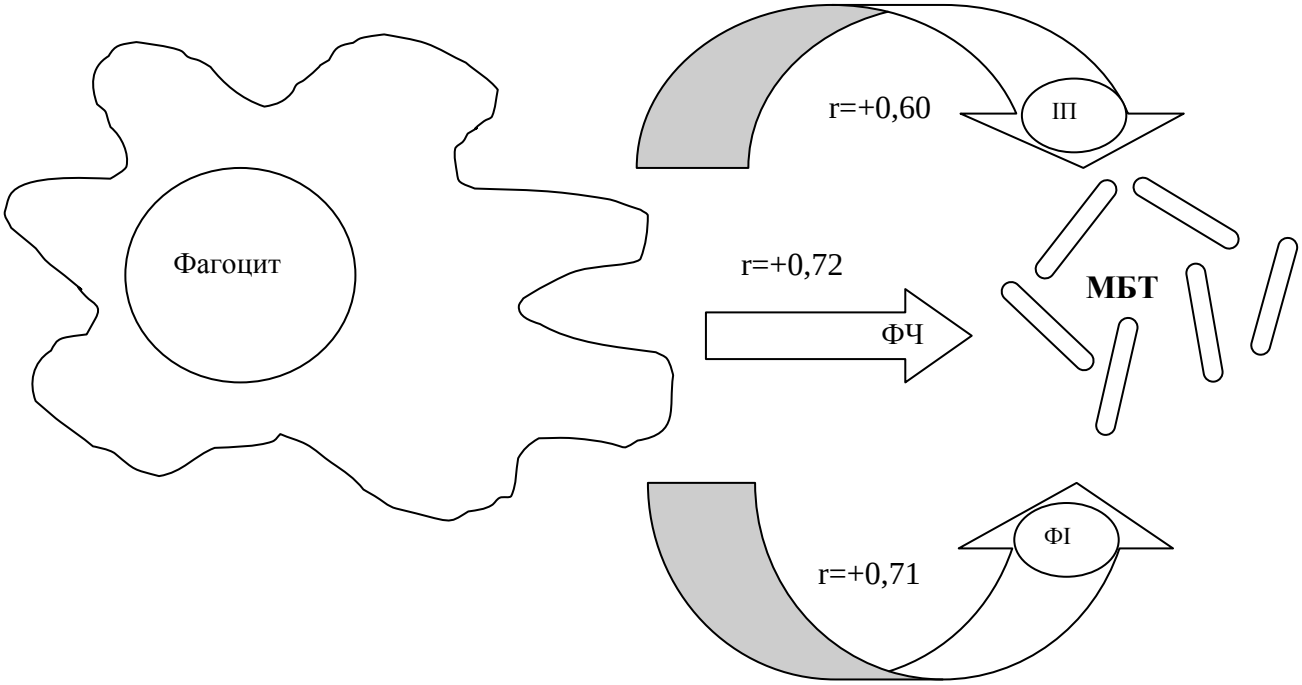


Рис. 6.7. Кореляційний зв’язок показників активності фагоцитозу нейтрофілів у хворих на ТБ легень до та через два місяці антимікобактеріальної терапії.

Таким чином, можливо зробити висновок по розділу:

- При імунологічному обстеженні хворих на ВДТБЛ до проведення стандартної антимікобактеріальної терапії спостерігалося пригнічення функціональної активності фагоцитозу нейтрофілів, про що свідчило достовірне зниження ФІ, ФЧ та ІП з відносно здорових донорів.
- Стандартна протитуберкульозна терапія в продовж 2 міс забезпечувало деякий позитивний вплив на показники активності фагоцитозу крові, але повністю відновлення приведених показників не відбувалося, оскільки дані ФІ, ФЧ та ІП були достовірно нижчі відносно здорових донорів.
- Відзначали достовірну різницю показників фагоцитозу у хворих з деструктивним і не деструктивним ВДТБЛ, як до проведення стандартної хіміотерапії, так і через 2 міс після її застосування. У хворих групи з МРТБ відзначали достовірну різницю показників фагоцитарної активності нейтрофілів відносно хворих з мультирезистентним і не МРТБ, як до проведення стандартної хіміотерапії, так і через 2 міс після її застосування.

- Рекомендовано застосування препаратів, які би покращували дану ланку активації фагоцитозу під час шпиталізації хворих на ТБ легень до стаціонару не зважаючи на наявність або відсутність мультирезистентності до протитуберкульозних препаратів.
- Спостерігалася більш виражене пригнічення фагоцитарної активності крові, як до проведення стандартної терапії так і після 2 місяців лікування у хворих на РТБЛ ніж при вперше діагностованому ТБ не залежно від наявності або відсутності мультирезистентності до протитуберкульозних препаратів.
- Більш виражене зниження активності приведених показників спостерігалася при мультирезистентном РТБЛ ніж при не МРТБ.

РОЗДІЛ 7
ДИНАМІКА ГОСТРОФАЗОВИХ ІНДИКАТОРІВ ЗАПАЛЕННЯ КРОВІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ПІД ВПЛИВОМ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

Актуальність питання даного розділу визначається й тим, що в останні роки частота РТБЛ має тенденцію до відносного зростання [23,158]. Кількість випадків рецидивів в Україні за останнє десятиріччя зростає, але й з огляду на нинішню епідеміологічну ситуацію з ТБ можна припустити тенденцію до подальшого зростання їх.

У літературних джерелах наводять чинники ризику за значущістю щодо рецидивування ТБ в різних поєднаннях і послідовності. Чимало авторів пріоритетне значення в реактивації ТБ відводять супутнім хворобам [81,132], наявності великих залишкових змін у легенях [189], неповноцінності основного курсу хіміотерапії під час першого захворювання [28,140]. Хоча проблему рецидиву ТБ органів дихання досить добре висвітлено в літературі [67], однак залишаються відкритими питання ролі індикаторів запалення у реактивації специфічних змін, а саме гострофазових.

Одним із основних гострофазових показників є рівні С-реактивного білоку (CRP) та сіалові кислоти (СК), які визначають за різних видів патології. Зв’язано це з тим, що стимулювання синтезу CRP належить до найраніших реакцій у формуванні системної запальної відповіді, а також основних прозапальних цитокінів − IL-2, IL-8 та IFN-γ, що сприяє активізації фагоцитозу різних патогенів [2,166,425,476]. За літературними даними [167], підвищення рівнів CRP та СК відображує гуморальну фазу запалення, яка передує фагоцитозу. Таким чином, комплекси, які утворюються фагоцитуючими макрофагами за посередництва і спорідненості CRP та СК, лежать на відповідних сайтах на поверхні фагоциту [167]. У хворих на ТБ рівні CRP досліджували за різних форм вторинного ТБ, поширеності специфічного процесу, виразності інтоксикації під час диференціальної діагностики з неспецифічним процесом як у легенях, так і у плеврі тощо [310,426,454].

Наведені дані свідчили про актуальність цих гострофазових показників. Але ми не знайшли у доступній нам літературі визначення CRP та СК на тлі змін IL-2, IL-8 та IFN-γ у хворих з рецидивом та ВДТБЛ залежно від наявності деструктивного процесу в тканині.

Метою даного розділу було вивчення змін динаміки гострофазових індикаторів запалення у хворих з ТБ легень у процесі лікування.

До лікування (табл. 7.1) спостерігали вірогідно ($p<0,05$) вищу різницю показників CRP та СК у хворих на ТБ легень порівняно з відносно здоровими донорами. Крім того, різниця CRP та СК була вірогідною між хворими з РТБЛ та ВДТБЛ, де показники були вищими у хворих з РТБЛ ($p<0,05$). Що стосується рівня цитокінів (табл. 7.2), помічено аналогічні результати. Так, рівні IL-2, IL-8 та IFN-γ були вірогідно вищими у хворих на ТБ, ніж у практично здорових донорів ($p<0,05$). До лікування (див. табл. 7.2) спостерігалася вірогідно ($p<0,05$) вища різниця у хворих I групи, ніж у II. Виняток склав показник IL-8, де розбіжність була невірогідною ($p>0,05$). Таким чином, наведені показники до початку протитуберкульозної терапії свідчили про вірогідно більше напруження прозапальних механізмів.

Після протитуберкульозної терапії протягом 2 міс ми спостерігали вірогідне ($p<0,05$) зниження наведених показників (див. табл. 7.1, 7.2) у всіх групах та підгрупах порівняно з показниками до лікування. Але виразніше кількісне зниження їх виявлено у хворих II групи порівняно з I ($p<0,05$). Крім того, під час порівняння показників I та II груп після 2 міс лікування помічено вірогідну різницю між ними: всі показники були вірогідно нижчими у хворих на ВДТБЛ, ніж у РТБЛ ($p<0,05$). Елімінація антигену, що зумовлює активізацію лімфоцитів, призводить до зниження синтезу згаданих гострофазових показників, а також до згасання запалення [121,184]. Тобто можна припустити, що тенденція до зниження рівнів гострофазових показників після 2 міс лікування посередньо відображає зниження інтенсивності антигенного подразнення у хворих, особливо з ВДТБЛ порівняно з РТБЛ.

Таблиця 7.1

Сироватковий рівень гострофазових показників у хворих на туберкульоз легень, (M ± m)

Групи (n)	С-реактивний білок, мг/л		Сіалові кислоти, ммоль/л	
	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці
I (n=100)	5,7±0,1©¤	5,1±0,1©•¤	4,5±0,1©¤	2,4±0,1©•¤
IA (n=29)	5,7±0,1©	5,0±0,1©•	4,6±0,2©	2,3±0,1•
IБ (n=71)	5,6±0,1©	5,2±0,1©•	4,4±0,1©	2,4±0,1©•
II (n=150)	5,4±0,1©	4,9±0,1©•	3,9±0,1©	2,0±0,1•
IIA (n=52)	5,4±0,1©	4,76±0,1©•	3,86±0,1©	2,01±0,1•
IIБ (n=98)	5,43±0,1©	5,04±0,1©•	3,94±0,1©	2,04±0,1•
Відносно здорові донори (n=30)	3,91±0,2		2,12±0,1	

Примітки:

1. © – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні з відносно здоровими донорами (IV група);

2. • – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні до лікування і через два місяці між групою;

3. ¤ – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між I та II групою, як до лікування так після проведеної терапії.

Таблиця 7.2

Сироватковий рівень прозапальних цитокінів у хворих на туберкульоз легень, (M ± m), пг/л

Групи (n)	Інтерлейкін-2		Інтерлейкін-8		Інтерферон-γ	
	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©•¤	21,1± 0,3©	18,2± 0,2©•¤	106,2± 0,6©¤	71,1± 1,2©•¤
IA (n=29)	37,9± 1,3©	28,6± 0,9©•	21,3± 0,5©	18,2± 0,3©•	107,2± 1,3©	73,4± 2,3©•
IБ (n=71)	40,0± 0,8©	29,9± 0,6©•	21,0± 0,4©	18,2± 0,2©•	105,7± 0,7©	70,2± 1,4©•
II (n=150)	35,3± 0,7©	27,0± 0,9©•	21,8± 0,3©	17,2± 0,2©•	103,4± 0,8©	65,7± 1,2•
IIA (n=52)	33,9± 0,8©	26,2± 1,9•	21,5± 0,4©	17,1± 0,3©•	103,7± 1,4©	65,9± 2,0•
IIБ (n=98)	36,0± 1,0©	27,4± 0,9©•	21,9± 0,4©	17,3± 0,3©•	103,2± 1,0©	65,6± 1,5•
Відносно здорові донори (n=30)	21,6±0,8		9,9±0,6		63,8±2,2	

Примітки:

1. © – розбіжність достовірна ($p<0,05$) при порівнянні з відносно здоровими донорами (IV група);

2. • – розбіжність достовірна ($p<0,001$) при порівнянні до лікування і через два місяці між групою;

3. ¤ – розбіжність достовірна ($p<0,05$) при порівнянні між I та II групою, як до лікування так після проведеної терапії.

Отже, можна припустити, що на підставі вивчення динаміки вмісту наведених гострофазових показників у сироватці крові хворих на ТБ легень, можна контролювати активність запального процесу і тим самим визначати ефективність та доцільну тривалість антимікобактеріальної терапії.

У процесі дослідження означених показників у підгрупах як до лікування, так і після 2 міс терапії ми спостерігали невірогідність результатів у всіх підгрупах. Таким чином, наявність або відсутність деструктивного процесу не залежить від показників CRP, СК, IL-2, IL-8 та IFN-γ у хворих з ВДТБЛ та РТБЛ.

При обстеженні хворих на МРТБ легень перед лікуванням спостерігалося достовірне підвищення рівня гострофазових показників, при порівнянні з відносно здоровими донорами (табл.7.3) ($p<0,05$). Зазначене свідчило про порушення клітинної та функціональної відповіді даного ланцюга імунітету у приведеної когорти хворих. За даними літератури, це проявляється у вигляді гіперпроліферації лімфоцитів на фоні їх хемотаксису, гіперкаогуляції крові, зниження кількості Т-хелперів, В-лімфоцитів та фагоцитарної активності макрофагів [184,308,335]. При зрівнянні груп з та без МРТБ між собою спостерігалося, що у хворих з МРТБ гострофазові показники були достовірно вищими ніж у пацієнтів без наявності резистентності МБТ ($p<0,05$), тоді як показник IL-8 був недостовірні між цими двома групами ($p>0,05$). При дослідженні підгруп спостерігалося, що у хворих з МРТБ при рецидиві (підгрупа ІІІА) виявилося достовірне підвищення гострофазових показників у зрівнянні з хворими на вперше виявлений МРТБ (підгрупа ІІІБ) та не резистентний ТБ, як вперше діагностований так і рецидив (підгрупи ІІІВ та ІІІГ) ($p<0,05$), виняток склали цитокіни у вперше діагностованому МРТБ (підгрупа ІІІБ) та не резистентного РТБ (підгрупа ІІІВ) де різниця показників була не достовірною між даними підгрупами ($p>0,05$). Що стосується IL-8, то ці показники між собою були не достовірні ($p>0,05$).

Після проведеної двохмісячної стандартної терапії наведені показники значно змінилися. Встановлено достовірне зниження гострофазових показників у хворих на ТБ у порівнянні з зазначеними показниками до проведення протитуберкульозної терапії ($p<0,05$). Крім того, при порівнянні показників після проведеної хіміотерапії

упродовж двох місяців спостерігалося, що гострофазові показники були ще достовірно високими ніж у відносно здорових донорів, що свідчило про недостатність відновлення приведених показників на другому місяці антимікобактеріальної терапії ($p<0,05$). Виняток склав рівень IFN-γ у групі без МРТБ, IIIБ та IIIВ де показники після двохмісячної антимікобактеріальної терапії не змінювались з відносно здоровими донорами. При порівнянні показників у групах з та без МРТБ спостерігалося достовірно більш високий рівень гострофазових показників у хворих на хіміорезистентний ТБ легень в порівнянні з хворими без наявності резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів ($p<0,05$). У підгрупах (IIIA та IIIB) виявилось, що у хворих на МРТБ з рецидивом процесу в легенях гострофазові показники були вищими, ніж у хворих без МРТБ при вперше діагностованому процесі ($p<0,05$). Це свідчило про тривалість запального процесу, особливо у хворих на МРТБ з рецидивом легень, не дивлячись на застосування антимікобактеріальної терапії упродовж двох місяців. Виняток склали хворі з вперше виявленим МРТБ та не резистентним РТБЛ де приведені показники були не достовірні між собою ($p>0,05$). Таким чином, у хворих на МРТБ легень відмічали достовірне підвищення гострофазових показників, при порівнянні з відносно здоровими донорами. При застосуванні стандартної антимікобактеріальної терапії відмічалось достовірне зниження гострофазових показників. Більш виражені зміни приведених гострофазових показників виявлено при МРТБ, особливо при рецидиві процесу у легенях.

Таким чином, можливо зробити висновок по розділу:

- У хворих на ТБ легень спостерігалося вірогідне підвищення прозапальних показників CRP, СК, IL-2, IL-8 та IFN-γ порівняно із відносно здоровими донорами.
- Стандартна двомісячна антимікобактеріальна терапія у хворих на ТБ легень забезпечувала вірогідне зниження показників CRP, СК, IL-2, IL-8 та IFN-γ.
- Спостерігали вірогідну різницю показників CRP, СК, IL-2, IL-8 та IFN-γ між хворими з рецидивом та ВДТБЛ як до стандартної протитуберкульозної терапії, так і після 2 міс лікування

Таблиця 7.3

Сироватковий рівень гострофазових показників у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, (M ± m)

Групи (n)	С-реактивний білок, мг/л		Сіалові кислоти, ммоль/л		Інтерлейкін-2, пг/л		Інтерлейкін-8, пг/л		Інтерферон-γ, пг/л	
	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Група з МРТБ (n=74)	5,8± 0,1$^{\#©}$	5,35± 0,1$^{\#©*}$	4,2± 0,1$^{\#©}$	2,2± 0,1$^{\#©*}$	39,3± 1,1$^{©\#}$	32,8± 1,1$^{©\#}$*	21,2± 0,3$^{©}$	17,1± 0,3$^{©\#}$*	106,1± 0,9$^{\#©}$	71,5± 1,6$^{\#©}$*
IIIА (n=41)	6,2± 0,1$^{©@®}$	5,7± 0,1$^{©*@®}$	4,5± 0,2$^{©@®}$	2,2± 0,1$^{©*@®}$	43,6± 0,8$^{©@®}$	35,0± 0,9$^{©}$*$^{@®}$	20,9± 0,5$^{©}$	17,9± 0,3$^{©}$*$^{@®}$	108,2± 1,1$^{©@®}$	75,6± 1,9$^{©}$*$^{@®}$
IIIБ (n=33)	5,4± 0,1$^{©¢}$	4,9± 0,1$^{©*¢}$	3,7± 0,1$^{©¢}$	1,9± 0,1$^{©*¢}$	33,9± 1,9$^{©}$	30,1± 2,1$^{©}$*$^{¢}$	21,6± 0,5$^{©}$	16,1± 0,5$^{©}$*$^{¢}$	103,5± 1,5$^{©¢}$	66,5± 2,6$^{¢}$*
Група без МРТБ (n=66)	5,0± 0,1$^{©}$	4,5± 0,1$^{©*}$	4,0 ±0,1$^{©}$	2,1± 0,1$^{©*}$	36,2± 0,8$^{©}$	25,2± 0,6$^{©}$*	21,7± 0,4$^{©}$	14,2± 0,4$^{©}$*	99,7± 0,9$^{©}$	59,3± 1,6*

Продовж. табл. 7.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IIIB (n=15)	5,5± 0,1©¤	5,0± 0,1©*¤	4,0± 0,2©¤	2,8± 0,2©*¤	39,6± 1,5©¤	28,6± 1,2©*¤	21,9± 0,9©	16,4± 0,6©*¤	103,3± 1,4©¤	66,7± 3,0 *¤
IIIГ (n=51)	4,9± 0,1©■	4,43± 0,1©*■	4,00± 0,1©■	2,0± 0,4©*■	35,2± 1,0©■	24,2± 0,7©*■	21,7± 0,5©	13,6± 0,4©*■	98,7± 1,1©■	57,1± 1,8©*■
Відносно здорові донори (n=30)	3,9±0,2		2,1±0,1		21,6±0,8		9,9±0,6		63,8±2,2	

Примітки:

1. # - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між групою з МРТБ та без МРТБ;
2. © - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні з відносно здоровими донорами (IV група);
3. * - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні до лікування і через 2 міс між групою (підгрупою);
4. @ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIA і IIIB підгрупою;
5. ¢ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIБ і IIIГ підгрупою;
6. ® - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIA і IIIБ підгрупою;
7. ¤ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIB і IIIГ підгрупою;
8. ■ - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні між IIIA і IIIГ підгрупою.

- Не виявлено позитивної динаміки показників CRP, СК, IL-2, IL-8 та IFN-γ у хворих з деструкцією ТБ легень і без такого ускладнення як до лікування, так і через 2 міс терапії.
- На підставі вивчення динаміки вмісту CRP, СК, IL-2, IL-8 та IFN-γ можна опосередковано контролювати виразність запалення у хворих на ТБ легень.
- Дослідження вмісту CRP, СК, IL-2, IL-8 та IFN-γ у сироватці крові у хворих на мультирезистентний рецидив та ВДТБЛ, в динаміці, може бути використано для комплексній оцінці ефективності протитуберкульозної хіміотерапії.
- Більш виражені зміни імунної відповіді, за приведеними показниками (CRP, СК, IL-2, IL-8 та IFN-γ), як до проведення лікування, так і через два місяці застосування хіміотерапії, спостерігалися у хворих на МРТБ легень, особливо у хворих на рецидив процесу, ніж у пацієнтів без наявності резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів та вперше виявленим ТБ.

РОЗДІЛ 8
ІМУНОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Важливу роль в імунній системі організму виконують легені, забезпечуючи системні та місцеві реакції на антигенний вплив різного ґенезу. У реалізації їх беруть участь клітинні елементи, основними з яких є лімфоцити. Туберкульоз відносять до числа імунозалежних хвороб, оскільки підтримка хвороби, в основному, відбуваються за рахунок конфлікту з імунокомпетентними клітинами, які стимулюють їх до мобілізації протиінфекційного потенціалу [87]. Головну роль в елімінації МБТ належить, в основному, мононуклеарним клітинам, що здатні синтезувати різні цитокіни, які спрямовані на посилення функціональних властивостей імуноцитів [20,81,110]. Провідну роль виконують цитокіни. Клітинна взаємодія в імунній відповіді забезпечується системою цитокінів. Цитокіни - продукти секреції клітин, які забезпечують послідовність, будівництво та завершеність імунологічної відповіді від її початку. Саме цитокіни визначають клітинну взаємодію на різних стадіях запального процесу, переважно під впливом лімфоцитарного ланцюга імунної відповіді [188]. Визначення цитокінів стає невід'ємною частиною імунологічних досліджень у клініці [120,340]. Характер та інтенсивність імунної відповіді залежить від оцінки профілів цитокінів, дає змогу одержати інформацію про функціональну активність різних типів імунокомпетентних клітин, виразність запального процесу і його прогноз, про співвідношення процесів активації субпопуляції лімфоцитів [187,260], про ефективність застосування нових імуномодулюючих препаратів [53,395], а також про моніторинг терапії [119,184].

Туберкульоз у людини індукує тривалу та складну імунну відповідь. Саме тому важливо комплексно характеризувати не тільки кількість основних лімфоцитів, а й дослідити механізм взаємодії лімфоцитів з цитокінами при ТБ запаленні. Найбільш досліджуваними цитокінами у хворих на ТБ є IL-2, IL-4, IL-10 та IFN-γ [119,128,184].

Контроль за розмаїттям субпопуляцій лімфоцитів забезпечує множинність варіантів цитокінової продукції та визначає перевагу Т-супресорів (CD8) та Т-хелперів (Th) [174,260]. Th (CD4) розпізнають антигенний пептид, після отримання активуючого сигналу вони диференціюються у Th1 та Th2 типу [441]. Активація Th1 веде до формування клітинного імунітету, а активація Th2 опосередковує гуморальний імунітет [48,451]. Th1 в основному продукують IL-2, ІНФ-γ, а Th2 – виробляють IL-4, IL-10 [138,430]. CD8 мають кілька механізмів антимікробної дії, серед яких більше вивченими є прямі цитотоксичні ефекти, участь у продукції прозапальних цитокінів, синтез цілого ряду пептидів з вираженими токсичними властивостями. Ці клітини можуть значною мірою компенсувати функціональну неповноцінність CD4 [138,365]. Різні субпопуляції лімфоцитів, іноді, дають остаточне рішення наслідків ТБ, оскільки саме від них залежить активація і дезактивація фагоцитарного ланцюга імунітету [20,87].

Метою даного розділу є вивчення впливу цитокінів (IL-2, IL-4, IL-10 та IFN-γ) на CD-субпопуляційний склад лімфоцитів венозної крові у хворих на ТБ легень.

Вміст кластерів диференцировки на клітинах крові характеризує типування різних клітин, так основними клітинами які виконують основну роль в імунопатогенезі ТБ є CD4 – це в основному Т-хелпери, CD8 – Т-цитотоксичні, CD16 – NK-клітини. Крім того, у нашому дослідженні вивчалися CD3 – сумарна кількість Т-лімфоцитів та CD21 – В-лімфоцити [138,188].

До початку лікування у хворих на ТБ легень спостерігалося вірогідне підвищення рівнів IL-2, IFN-γ та зниження IL-4, IL-10 порівняно з практично здоровими донорами (табл. 8.1). На тлі цитокінової реакції імунної системи спостерігали до початку лікування вірогідне зниження рівнів CD3, CD4, CD16 ($p<0,05$) та недостовірні зміни вмісту CD8, CD21 ($p>0,05$) у хворих на ТБ легень порівняно з контрольною групою (табл. 8.2). Таким чином, при ТБ запаленні спостерігалось вірогідне зниження загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3), переважно, за рахунок Т-хелперів (CD4) та NK-клітин (CD16).

Таблиця 8.1

Кількість лімфоцитів крові у хворих на туберкульоз легень, (M ± m), %

Показники лімфоцитів		Групи/підгрупи (n)						
		I (n=100)	IA (n=29)	IБ (n=71)	II (n=150)	IIA (n=52)	IIБ (n=98)	IV (n=30)
1		2	3	4	5	6	7	8
CD3	до лікування	65,7± 0,2$^{*@}$	64,9± 0,5*	66,1± 0,3*	68,0± 0,2*	67,7± 0,5*	68,2± 0,3*	74,5± 0,4
	через два місяці	70,3± 0,2$^{*\#@}$	69,2± 0,4$^{*\#\boxtimes}$	70,7± 0,2$^{*\#}$	73,3± 0,2$^{\#*}$	72,9± 0,4$^{*\#}$	73,6± 0,2$^{\#}$	
CD4	до лікування	38,1± 0,1$^{*@}$	38,3± 0,2*	38,0± 0,1*	39,1± 0,1*	39,2± 0,3*	39,0± 0,2*	45,9± 0,5
	через два місяці	41,8± 0,1$^{*\#@}$	41,3= 0,3$^{*\#}$	42,0± 0,2$^{*\#}$	42,9± 0,2$^{\#*}$	42,7± 0,3$^{*\#}$	43,0± 0,3$^{*\#}$	
CD8	до лікування	28,4± 0,2	28,5± 0,5	28,4± 0,2	28,6± 0,2	28,5± 0,3	28,6± 0,2	28,7± 0,4
	через два місяці	30,3± 0,1$^{*\#}$	30,0± 0,3$^{*\#}$	30,4± 0,1$^{*\#}$	30,4± 0,1$^{\#*}$	30,2± 0,3$^{*\#}$	30,5± 0,1$^{*\#}$	

Продовж. табл. 8.1

1		2	3	4	5	6	7	8
CD16	до лікування	14,9± 0,1$^{*@}$	14,8± 0,3*	16,9± 0,1	16,2± 0,2*	15,9± 0,4*	16,4± 0,2*	17,8± 0,2
	через два місяці	16,8± 0,1$^{*\#@}$	16,9± 0,1$^{*\#}$	17,2± 0,2*	17,6± 0,1$^{\#}$	17,4± 0,3$^{\#}$	17,7± 0,1$^{\#}$	
CD21	до лікування	16,8± 0,1	15,0± 0,2*⊠	16,7± 0,1	16,6± 0,1	16,2± 0,2$^{©}$	16,8± 0,1$^{•}$	16,3± 0,2
	через два місяці	17,0± 0,1$^{*@}$	16,7± 0,1$^{*\#}$	17,0± 0,1*	18,0± 0,1$^{\#*}$	17,9± 0,1$^{*\#}$	18,1± 0,1$^{*\#}$	

Примітки:

1. * – p<0,05, розбіжність достовірна при порівнянні з IV групою;

2. # – p<0,05, розбіжність достовірна при порівнянні хворих до лікування і через два місяці між групою (підгрупою);

3. @ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між I і II групою;

4. © – p<0,05, розбіжність достовірна при порівнянні між IIА та IIБ підгрупою;

5. ⊠ – розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IА та IБ підгрупою.

Таблиця 8.2

Рівені цитокінів у сироватці венозної крові у хворих на туберкульоз легень, (M ± m), пг/л

Група/ підгрупа	n	Інтерлейкін-2		Інтерлейкін-4		Інтерлейкін-10		Інтерферон-γ	
		до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I	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•¤	106,2± 0,6©¤	71,1± 1,2©•¤
IA	29	37,9± 1,3©	28,6± 0,9©•	10,0± 0,4©	17,6± 0,7©•	39,9± 1,4©	48,1± 1,3•	107,2± 1,3©	73,4± 2,3©•
IБ	71	40,0± 0,8©	29,9± 0,6©•	9,3± 0,2©	16,3± 0,5©•	40,0± 0,8©	48,7± 1,1•	105,7± 0,7©	70,2± 1,4©•
II	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•	103,4± 0,8©	65,7± 1,2•
IIA	52	33,9± 0,8©	26,2± 1,9•	11,7± 0,6©	21,2± 0,8©•	42,1± 0,9©	53,1± 1,0©•	103,7± 1,4©	65,9± 2,0•
IIБ	98	36,0± 1,0©	27,4± 0,9©•	10,3± 0,4©	20,9± 0,6©•	42,4± 0,6©	51,0± 0,7©•	103,2± 1,0©	65,6± 1,5•

Продовж. табл. 8.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Відносно здорові донори	30	21,6±0,8		29,9±1,2		50,2±1,2		63,8±2,2	

Примітки:

1. © – розбіжність достовірна ($p<0,001$) при порівнянні з відносно здоровими донорами (IV група);

2. • – розбіжність достовірна ($p<0,001$) при порівнянні до лікування і через два місяці між групою;

3. ¤ – розбіжність достовірна ($p<0,05$) при порівнянні між I та II групою, як до лікування так після проведеної терапії.

Це може бути пов’язано із пригніченням імунної відповіді при ТБ, на тлі вірогідного підвищення концентрації IL-2, IFN-ɣ та зниження IL-4, IL-10. Що стосується Т-цитотоксичні (CD8) та В-лімфоцитів (CD21), то їх відсоткова кількість у хворих на ТБ на початку лікування була у межах норми.

Після двомісячної стандартної антимікобактеріальної терапії рівні IL-2 і IFN-ɣ вірогідно знизилися, а вміст IL-4 і IL-10, навпаки, вірогідно ($p<0,05$) підвищився у пацієнтів з ТБ легень. Відсоткова кількість CD3, CD4, CD8 та CD16 у пацієнтів вірогідно підвищувалася ($p<0,05$), окрім CD21. Показники цитокінів та лімфоцитів свідчили про позитивну загальну імунологічну динаміку, яка була обумовлена зменшенням запального процесу.

Після 2 міс антимікобактеріальної терапії рівень CD3, CD4 та CD16 залишався вірогідно ($p<0,05$) нижчим у хворих на ТБ легень, ніж у практично здорових донорів. Вміст IL-2, після 2 міс лікування був вірогідно ($p<0,05$) високим, а IL-4 вірогідно ($p<0,05$) низьким порівняно з групою здорових донорів. Ці показники свідчили про триваюче ТБ запалення на другому місяці лікування. Вміст CD8 та CD21 – клітин в крові хворих після двох місяців хіміотерапії був вірогідно вищим порівняно з контролем. Концентрація IL-10 та IFN-γ була незмінна порівняно з контрольними показниками після 2 міс антибактеріальної терапії.

Що стосується підгруп хворих на ТБ легень, то тут показники не відрізнялися від загальних показників хворих. Але відмічалася недостовірна різниця приведених показників, як лімфоцитів так і цитокінів між підгрупою пацієнтів, як до проведення лікування хворим на ТБ легень так і після двохмісячної хіміотерапії, що свідчило про відсутність імунологічної різниці, даного ланцюга імунітету на даному етапі, між наявністю деструкції та її відсутністю. Виняток склав CD3 після 2 міс хіміотерапії між першими підгрупами та CD21 до проведення лікування між другими підгрупами, де показники були у даному випадку вірогідні ($p<0,05$).

При порівнянні I та II групи, як до лікування так і після проведення двомісячної хіміотерапії ми виявили вірогідну різницю кількості CD3, CD4, CD16

- клітин та вмісту в крові цитокінів між хворими на рецидив та ВДТБЛ ($p<0,001$), де CD3, CD4, CD16 та IL-4, IL-10 були вірогідно нижчими та вищими IL-2, IFN-γ у хворих на рецидив ніж на ВДТБЛ. Кількість CD8 та CD21 – клітин була не вірогідною між I та II групою, виняток склав CD21 після двохмісячній антимікобактеріальної терапії де даний показник був вірогідний між хворими на рецидив та ВДТБЛ.

Водночас звертало на себе увагу той факт, що найвиразніша продукція IL-2, IFN-γ та слабка активність IL-4, IL-10 у хворих на ТБ легень на початку лікування свідчило про високу активність Th1 та перевагу цих клітин над Th2, попри малу кількість Th у крові. Під впливом 2 міс терапії підвищувався склад Th у крові, на тлі чого частково відновлювалося активність Th1 і Th2, що відображалося у зниженні вмісту IL-2, IFN-γ та підвищенні IL-4, IL-10, що віддзеркалює зменшення специфічного запалення.

Таким чином, можливо зробити висновки по результатах імунологічного дослідження I та II груп:

- У хворих на ТБ легень до лікування спостерігалося вірогідне зниження рівнів CD3, CD4, CD16 на тлі вірогідного підвищення вмісту IL-2, IFN-γ та зниження IL-4, IL-10 порівняно з практично здоровими донорами, що було обумовлено високою активністю специфічного запалення.
- Стандартна двомісячна терапія забезпечувала вірогідне підвищення рівнів CD3, CD4, CD8, CD16 лімфоцитів та зниження продукції IL-2, IFN-γ й підвищення IL-4, IL-10 у хворих на ТБ легень. Рівні CD3, CD4 і CD16 залишався вірогідно нижчим, ніж у здорових, а відсоткова кількість CD8, CD21 у хворих на ТБ легень, навпаки, вірогідно вища, що вказує на позитивні клінічні процеси та про необхідність подальшої терапії.
- Спостерігалася вірогідна нижча різниця кількості CD3, CD4, CD16 та концентрації IL-4, IL-10 між хворими на рецидив та ВДТБЛ, де приведені показники вірогідно нижчі у хворих на повторне захворювання ТБ легень.

- Показники кількості CD4, CD8, CD16 - лімфоцитів та вмісту IL-2, IFN-γ, IL-4, IL-10 були не значимі між наявністю або відсутністю деструкції, як до лікування так через два місяці проведеної антимікобактеріальної хіміотерапії.
- IL-4, IL-2, IL-10 та IFN-γ можливо використовувати, як імунні маркери результатів лікування і може допомогти обрати кращу стратегію лікування хворих на ТБ легень.
- Стандартна хіміотерапія ТБ легень може мати імуномоделюючу дію антизапального характеру.

Крім того, результати дослідження дають змогу оцінити динаміку імунологічних показників у процесі лікування хворих на ТБ легень за допомогою наведених показників, а саме описати характеристику субпопуляцій Th за рахунок продукції тих чи тих цитокінів. Так, на початку лікування секреторна активність та кількість Th1 була підвищеною, а Th2 зниженою, про що свідчало про вірогідне підвищення рівнів IL-2, IFN-γ та зниження IL-4, IL-10 порівняно з показниками відносно здорових. Після 2 міс терапії секреторна активність та кількість Th1 були зниженими, а Th2 підвищеною, про що свідчало про вірогідне зниження рівнів IL-2, IFN-γ та підвищення IL-4, IL-10 протягом 2 міс лікування.

Наступним кроком даного розділу було вивчення приведених вище показників у хворих на III групу.

Проведене дослідження показало, що у хворих III групи під час шпиталізації спостерігалося достовірне підвищення прозапальних цитокінів (IL-2 і IFN-γ) та зниження протизапальних (IL-4 та IL-10) відносно норми ($p<0,05$) (табл. 8.3 і 8.4). На фоні достовірного зниження кількості CD3, CD4, CD16 – клітин в крові ($p<0,05$) і недостовірних змін CD8, CD21 ($p>0,05$) при порівнянні з відносно групи здорових донорів. Таким чином, при ТБ легень виникає достовірне зниження загальної кількості Т-лімфоцитів, в основному за рахунок Т-хелперів і NK-клітин. Це може бути пов'язано із загальним пригніченням Т-клітинної імунної відповіді при ТБ на етапі поступлення хворих до стаціонару. Т – цитотоксичні і В – лімфоцити, то їхня кількість у хворих на ТБ до початку

лікування була недостовірною, при порівнянні з практично здоровими донорами, це може бути пояснено з пригніченням імунної відповіді на даному етапі (табл. 8.5).

Відзначалося, що наведені показники у таблиці 8.3 були достовірно вищими у хворих з МРТБ ніж у хворих без наявності стійкості мікобактерій до протитуберкульозних препаратів. Аналогічна ситуація відзначалася при порівнянні хворих з рецидивом і ВДТБЛ у групах, де наведені показники прозапальних цитокінів (IL-2, IFN-γ) були достовірно більше у пацієнтів на РТБЛ ($p<0,05$) (табл. 8.3). При дослідженні той же клінічної форми ТБ тільки протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) ми спостерігали, що у хворих на РТБЛ показники були вірогідно нижчими ніж у пацієнтів з ВДТБЛ. У хворих з групи на МРТБ показники (IL-4, IL-10) були достовірно нижче, ніж у хворих з групи без наявності МРТБ легень (табл. 8.4).

Таблиця 8.3

Вміст прозапальних цитокінів крові у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, (M±m), пг/л

Групи/ підгрупи (n)	Інтерлейкін-2		Інтерферон-γ	
	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці
1	2	3	4	5
Група з МРТБ (n=74)	39,3± 1,1©#	32,8± 1,1©#*	106,1± 0,9#©	71,5± 1,6#©*
IIIA (n=41)	43,6± 0,8©@®	35,0± 0,9©*@®	108,2± 1,1©@®	75,6± 1,9©*@®
IIIБ (n=33)	33,9± 1,9©	30,1± 2,1©¢*	103,5± 1,5©¢	66,5± 2,6¢*
Група без МРТБ (n=66)	36,2± 0,8©	25,2± 0,6©*	99,7± 0,9©	59,3± 1,6*

Продовж. табл. 8.3

1	2	3	4	5
IIIB (n=15)	39,6± 1,5©¤	28,6± 1,2©*¤	103,3± 1,4©¤	66,7± 3,0 *¤
IIIГ (n=51)	35,2± 1,0©■	24,2± 0,7©*■	98,7± 1,0©■	57,1± 1,8©*■
Відносно здорові донори (n=30)	21,6±0,8		63,8±2,2	

Примітки:

1. # - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні між групою з МРТБ та без МРТБ;

2. © - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні з IV групою (відносно здорові донори);

3. * - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні до лікування і через 2 міс між групою (підгрупою);

4. @ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIA і IIIB підгрупою;

5. ¢ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIБ і IIIГ підгрупою;

6. ® - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIA і IIIБ підгрупою;

7. ¤ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIB і IIIГ підгрупою;

8. ■ - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні між IIIA і IIIГ підгрупою.

Таблиця 8.4

Вміст протизапальних цитокінів у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень,(M ± m), пг/л

Групи/ підгрупи (n)	Інтерлейкін -4		Інтерлейкін-10	
	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці
Група з МРТБ (n=74)	7,9± 0,2©#	17,6± 0,5©#*	38,0± 0,7#©	44,5± 0,7#©*
IIIA (n=41)	7,3± 0,3©@®	16,1± 0,6©*@®	34,8± 0,8©@®	41,9± 0,9©*@®
IIIБ (n=33)	8,6± 0,5©¢	19,3± 0,8©*¢	41,4± 1,0©¢	47,8± 1,0*¢
Група без МРТБ (n=66)	11,2± 0,3©	21,4± 0,6©*	43,8± 0,7©	50,5± 0,9*
IIIВ (n=15)	9,6± 0,5©¤	19,0± 0,9©*¤	38,6± 1,2©¤	46,0± 1,7*¤
IIIГ (n=51)	11,7± 0,4©■	22,1± 0,7©*■	45,4± 0,7©■	51,9± 1,1■
Відносно здорові донори (n=30)	29,9±1,2		50,2±1,2	

Примітки:

1. # - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні між групою з МРТБ та без МРТБ;

2. © - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні з IV групою;

3. * - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні до лікування і через 2 міс між групою (підгрупою);

4. @ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIA і IIIB підгрупою;

5. ¢ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIБ і IIIГ підгрупою;

6. ® - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIA і IIIБ підгрупою;

7. ¤ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIB і IIIГ підгрупою;

8. ■ - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні між IIIA і IIIГ підгрупою.

При дослідженні CD-клітин ми спостерігали (табл. 8.5), що показники у хворих з групи на МРТБ достовірно відрізнялися з хворими, у яких не спостерігалося хіміорезистентного ТБ. Так, показники кількості CD3, CD4 і CD16-клітин були достовірно нижчими (p<0,05) у хворих з групи на МРТБ, ніж чим у хворих без наявності стійкості МБТ до ПТП, як до початку проведеної терапії так і через два місяці лікування. Кількість CD8 і CD21-клітин була у межах норми між хворими груп з та без МРТБ легень, як до лікування так і через два місяці проведеної терапії. Виняток становив CD21 після двомісячної терапії, де даний показник був достовірно нижче у хворих з МРТБ, ніж у хворих без наявності хіміорезистентного ТБ, що могло свідчати про більш інтенсивне запалення пацієнтів на МРТБ.

Аналогічна ситуація спостерігалася у хворих з III групи на рецидив і ВДТБЛ, де кількість CD3, CD4 і CD16-клітин були достовірно нижче (p<0,05) у хворих на повторне захворювання ТБ, ніж чим у хворих на ВДТБЛ, як до початку проведеної терапії так і через два місяця лікування. Кількість CD8 і CD21 - клітин були достовірно (p>0,05) різні між хворими з III групи на рецидив і ВДТБЛ, як до лікування так і через два місяці проведеної терапії. Виняток склав CD21-клітин

після двомісячної терапії, де даний показник був достовірно ($p>0,05$) вище у хворих з III групи на ВДТБЛ.

Крім того, у хворих на рецидив з МРТБ лімфоцити (CD3, CD4, CD16) були достовірно нижче ($p<0,05$) ніж у хворих інших підгруп, як до початку проведеної терапії так і через два місяці лікування. А відсоткова кількість CD8 і CD21 - клітин була в основному не достовірно ($p>0,05$) між іншими підгрупами III групи, як до лікування так і через два місяці проведеної терапії.

Після проведеної двомісячної стандартної терапії стан наведених показників III групи значно змінилися. Так, стан прозапальних цитокінів (IL-2, IFN-γ) достовірно знизилося у хворих на ТБ легень при порівнянні аналогічних показників до лікування ($p<0,05$) (табл. 8.3). При порівнянні отриманих результатів після проведеної двомісячної терапії з відносно здоровими донорами ми спостерігали, що показники IL-2 і IFN-γ були достовірно високі у всіх хворих III групи ($p<0,05$), окрім IFN-γ у групі без наявності МРТБ і IIIБ, IIIВ підгрупах, де наведені показники були не значимі. У підгрупі IIIГ IFN-γ був достовірно нижче, при порівнянні з практично здоровими донорами. Якщо ми спостерігали зниження вище перерахованих показників після двомісячного лікування хворих на ТБ легень, то вміст протизапальних цитокінів (табл. 8.4), навпаки, достовірно підвищувався у пацієнтів на ТБ ($p<0,05$). Показники IL-4 та IL-10 були достовірно низькими у хворих на ТБ легень при порівнянні з практично здоровими донорами ($p<0,05$), за винятком IL-10 у групі без МРТБ і IIIБ, IIIВ, IIIГ підгруп де наведені показники були не достовірні при порівнянні з відносно здоровими донорами ($p>0,05$).

Після проведеної двомісячної терапії відсоткова кількість лімфоцитів (CD3, CD4, CD8 і CD16) у пацієнтів достовірно підвищилося ($p<0,05$), окрім CD21 де показник був не значимий при порівнянні до початку лікування і через два місяці проведеного лікування. Це може свідчити про позитивну клініко-імунологічну динаміку у даній когорті хворих. Але, якщо показники хворих на ТБ, після проведеної

Таблиця 8.5

Кількість лімфоцитів крові у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, (M±m), %

Групи/ підгрупи (n)	CD3		CD4		CD8		CD16		CD21	
	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Група з МРТБ (n=74)	63,6± 0,4$^{\#©}$	68,9± 0,5$^{\#©*}$	37,1± 0,2$^{\#©}$	41,5± 0,3$^{\#©*}$	28,5± 0,3	30,5± 0,2$^{©*}$	13,8± 0,2$^{\#©}$	15,6± 0,2$^{\#©*}$	16,6± 0,2	17,6± 0,1$^{\#©*}$
IIIA (n=41)	62,2± 0,5$^{©@®}$	66,5± 0,6$^{©*@®}$	36,2± 0,3$^{©@®}$	40,4± 0,3$^{©*@®}$	28,6± 0,4	30,5± 0,2$^{©*}$	13,2± 0,2$^{©@®}$	15,0± 0,3$^{©*@®}$	16,7± 0,2	17,1± 0,2$^{©@®}$
IIIБ (n=33)	65,2± 0,5$^{©¢}$	71,9± 0,6$^{©*¢}$	38,3± 0,4$^{©¢}$	42,8± 0,5$^{©*¢}$	28,5± 0,4	30,4± 0,3$^{©*}$	14,5± 0,4$^{©¢}$	16,3± 0,3$^{©*¢}$	16,5± 0,3	18,3± 0,2$^{©*¢}$
Група без МРТБ (n=66)	67,8± 0,4$^{©}$	72,9± 0,3 $^{©*}$	39,4± 0,2$^{©}$	44,4± 0,3$^{©*}$	28,4± 0,3	30,4± 0,1$^{©*}$	16,2± 0,3$^{©}$	17,8± 0,2 *	16,9± 0,2	18,8± 0,1$^{©*}$

Продовж. табл. 8.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IIIВ (n=15)	65,2± 0,4©¤	70± 0,7*¤	38,1± 0,3©¤	42,40± 0,53*¤	28,2± 0,7	30,4± 0,2©*	14,8± 0,4©¤	16,8± 0,3©*¤	17,2± 0,2	18,1± 0,4©¤
IIIГ (n=51)	68,5± 0,4©■	73,8± 0,3© *■	39,8± 0,3©■	45,0± 0,4©*■	28,5± 0,3	30,5± 0,2 ©*	16,6± 0,3©■	18,1± 0,2 *■	16,8± 0,2	19,0± 0,1©*■
Відносно здорові донори (n=30)	74,5±0,4		45,9±0,5		28,7±0,4		17,8±0,2		16,3±0,2	

Примітки:

1. # - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні між 1 і 2 підгрупою;
2. © - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні з IV групою (відносно здорові донори);
3. * - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні до лікування і через 2 міс між групою (підгрупою);
4. @ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIА і IIIВ підгрупою;
5. ¢ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIБ і IIIГ підгрупою;
6. ® - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIА і IIIБ підгрупою;
7. ¤ - розбіжність достовірна (p<0,05) при порівнянні між IIIВ і IIIГ підгрупою;
8. ■ - розбіжність достовірна (p<0,001) при порівнянні між IIIА і IIIГ підгрупою.

двомісячної антимікобактеріальною терапії, зіставити з показниками практично здорових, кількість CD3, CD4 і CD16 - клітин достовірно нижче у хворих на ТБ ($p<0,05$), ніж в IV групі, за винятком IIIГ підгрупи, де даний показник був не достовірний. Що стосується кількості CD8 і CD21 - клітин, то ми спостерігали, що дані показники у хворих на ТБ легень, після двомісячної хіміотерапії, були достовірно вище при порівнянні з практично здоровими донорами. Це може свідчити про контролюючу активність відсоткової кількості CD8 над CD4 на даній стадії лікування.

Крім того, при зіставлення показників після проведеної двомісячної хіміотерапії спостерігалося, що показники IL-2 і IFN-γ були достовірно вище у хворих з МРТБ, ніж у пацієнтів без наявності стійких мікобактерій ТБ до антимікобактеріальних препаратів ($p<0,05$). Так, показники IL-2 і IFN-γ були достовірно вище у пацієнтів з РТБ, ніж при ВДТБЛ. Концентрация сироватки крові IL-4 і IL-10 була протилежною, так у хворих з МРТБ дані показники залишалися достовірно низькими, ніж у хворих без МРТБ ($p<0,05$). При порівнянні показників IL-4 і IL-10 у хворих на вперше виявлених і РТБЛ, ми спостерігали достовірно нижчі показники у хворих з рецидивом ніж у ВДТБЛ.

У результаті проведеного дослідження у даному розділі було розроблено три патенти на корисну модель. Перший патент на корисну модель включав у себе визначення прогнозування інволюції перебігу ТБ легень, який включає визначення імунологічних показників крові, який відрізняється тим, що у пробі сироватки крові визначається концентрація цитокінів: IL-2, IL-8, інтерферону-γ (ІНФ-γ), IL-4 та IL-10 і при цьому при рівні IL-2 – 29,4 пг/мл, IL-8 – 17 пг/мл, ІНФ-γ – 102,03 пг/мл та нижче і/або IL-4 – 12,87 пг/мл, IL-10 – 39,74 пг/мл та вище перебіг ТБ легень прогнозують з швидким темпом інволюції, а при концентрації IL-2 – 29,4 пг/мл, IL-8 – 17 пг/мл, ІНФ-γ – 102,03 пг/мл та вище і/або IL-4 – 12,87 пг/мл, IL-10 – 39,74 та нижче - перебіг ТБ легень прогнозують з звичайним та сповільненими темпами інволюції. Другий та третій патент на корисну модель включав у себе визначення оцінки ефективності лікування хворих на РТБЛ, який включає

дослідження крові, який відрізняється тим, що визначають лімфоцити (CD3, CD4, CD8, CD16 та CD21) крові, при збільшенні кількість CD8, CD16 та CD21 - клітин більше ніж 2% (включно), CD3 та CD4 більше ніж 4% (включно) від початкових показників, після проведеного двох місячного лікування визначають позитивний ефект лікування, а при незміненому та при зниженому кількості CD8, CD16 та CD21 - клітин до 2%, CD3 та CD4 до 4%від початкових показників, констатують недостатню ефективність лікування. Розрахунок приведених вище показників проводився за методом логістичної регресії.

Таким чином, доведено, що наведені клінічні форми ТБ значною мірою зв'язані з імунологічною реактивністю організму [60]. При цьому, як до лікування, так і в процесі проведеної терапії, спостерігалося порушення балансу Т-лімфоцитів і переключення з Th1- на Th2-опосередковану імунну відповідь, що лежить в основі зміни співвідношення між клітинними і гуморальними імунологічними реакціями і є одним з основних факторів імунопатогенезу ТБ [51]. Проведене дослідження показало, що до при шпиталізації розвитку інфільтративного ТБ легень супроводжувалося збільшенням IL-2 і IFN-γ (див. табл. 8.3). Основні біологічні ефекти даних цитокінів пов'язані з придушенням продукції IL-4 і IL-10 [295,429]. До шпиталізації спостерігалося підвищення розвитку клітинної імунної відповіді, зниження індукованої проліферації В-лімфоцитів і гуморальної імунної активації імунітету, що викликало більш ефективну елімінацію мікобактерій ТБ [59] при інфільтративній клінічній формі ТБ легень. Таким чином, спостерігався факт поляризації імунних реакцій в напрямку Th1 на тлі зниження Th2, про що свідчило гіпосекреція IL-4 і IL-10. Крім того, після проведеної протитуберкульозної хіміотерапії спостерігалися зміни субпопуляційного складу Th-лімфоцитів. Відбувалося зниження як кількісної популяції, так і продуктивної реактивності Th2 і Th1, що може пояснюватися впливом хіміотерапії на даному етапі лікування та зниження запального процесу.

Таким чином, можливо зробити висновки по дослідженню хворих III групи:

- При мультирезистентному ТБ легень, особливо при повторному захворюванні, спостерігалося більш виражені достовірні зміни порушення імунної відповіді як про-, так і протизапальних цитокінів до проведення лікування і через два місяці хіміотерапії порівняно з групою пацієнтів без наявності стійкості мікобактерій ТБ до протитуберкульозних препаратів і ВДТБЛ.
- Зміни балансу продукції про- та протизапальних цитокінів у процесі лікування призводив до порушення антимікобактеріальною захисту.
- У хворих з групи на МРТБ лімфоцити (CD3, CD4, CD16) були достовірно нижче, ніж у хворих з групи без наявності стійкості МБТ до протитуберкульозних препаратів, а CD8 і CD21 були без значних змін між наведеними групами, як до початку проведеної хіміотерапії, так і через два місяці лікування.
- Показники рівня CD3, CD4 і CD16 - клітин були достовірно нижче у хворих з рецидивом, ніж у хворих на ВДТБЛ, як до початку проведеної хіміотерапії, так і через два місяці лікування, а CD8 і CD21 були без значних змін між даними групами.
- У хворих на рецидив з МРТБ кількість CD3, CD4 і CD16 - клітин було достовірно нижче, ніж у пацієнтів інших підгруп, як до початку проведеної терапії, так і через два місяці лікування, а CD8 і CD21 були у більшості випадках без значних змін.

РОЗДІЛ 9
ЗВ'ЯЗОК ЗМІН РІВНЯ ЦИТОКІНІВ З ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНІВ *IL-2, IL-4, IL-10* ТА *CRP* У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З НАЯВНОСТЮ ГЕНУ СТІЙКОСТІ ДО РИФАМПІЦИНУ *rpoB* Mycobacterium tuberculosis

Туберкульоз є хронічним інфекційним захворюванням, яке найбільш розповсюджено в усьому світі. Точна причини залишається невідомою, чому тільки у деяких осіб, які інфіковані МБТ розвивається захворювання, при не стабілізованій імунологічній відповіді, а інші мають навпаки ефективну імуногенну реакцію, щоб обмежити поширення збудника та попередити розвиток хвороби. Вплив спадковості на туберкульоз було встановлено при дослідженні монозиготних і дизиготних близнюків. Таким чином, було відносно доведено генетичний зв'язок, який вказував, що генетика може відігравати певну роль в сприйнятливості до ТБ інфекції [309,385,473].

Одним з основних чинників, що впливають на виникнення, розвиток та ефективність застосованого лікування при ТБ є багатофакторна взаємодія між збудником та імунною системою макроорганізму. Одними з таких імунологічних факторів є цитокіни, які відіграють важливу роль у боротьбі з МБТ. Одними з основних при цьому цитокінів, які грають основну роль в імунопатогенезі ТБ є IL-2, IL-4 та IL-10 [294,356,408].

IL-2 продукується активованими Th1, цей цитокін стимулює відповідь за рахунок активації Т-клітинних популяцій [54], є фактором росту і диференціровки В-лімфоцитів, бере участь у реалізації імунного захисту і протипухлинної резистентності. У протитуберкульозному захисті він приймає участь головним чином у реакціях гіперчутливості уповільненого типу, активує цитотоксичні Т-клітини, моноцити та макрофаги [8]. Продукт Th2 клітин – IL-4 є сильним ростовим фактором для В-лімфоцитів, який сприяє їх диференціації, активації та розмноженню, підтримує проліферацію серозних опасистих клітин, сприяє розвитку алергічних реакцій, володіє протипухлинною дією [8,54]. Як функціональний антагоніст

цитокінів, що продукуються Th1-клітинами, він інгібує деякі функції макрофагів, секрецію ними IL-2, тим самим здійснюючи протизапальну дію. В той же час IL-4 підвищує цитотоксичну активність макрофагів, посилює їх міграцію у вогнище запалення, що приводить до фіброзу легень [430].

IL-10 є важливим імунорегуляторним цитокіном, який виробляється, в основному, макрофагами, моноцитами, Th2 типу, В-клітинами, дендритними клітинами, тучними клітинами та еозинофілами [414]. IL -10 служить найважливішим регулятором імунної відповіді, що пригнічує активність макрофагів і Th1 клітин та забезпечує реалізацію деяких біологічних ефектів Th2. Він приймає участь у реалізації протизапальної відповіді за рахунок пригнічення аутотолерантності [224], його протизапальна активність проявляється здатністю знижувати продукцію прозапальних цитокінів, підсилювати продукцію антагоніста рецептора IL-1 та зменшувати адгезію лейкоцитів до ендотеліальних клітин, які активовані IL-1. IL-10 сприяє розвитку гуморальної складової імунної відповіді, обумовлюючи антипаразитарний захист і алергійну реактивність організму [224].

Враховуючи функціональне значення наведених вище цитокінів та можливої генетичної варіабельності їх поліморфних варіантів метою поставленого розділу було вивчення впливу поліморфізму генів IL-2, IL-4 та IL-10 на продукцію цитокінів крові у хворих на туберкульоз легень під впливом антимікобактеріальної терапії. Крім того, у даному розділу висвітлено вплив поліморфізму гена *CRP* на виробітку CRP.

Генетичні особливості у значній мірі визначають сприятливістю організму людини до інфекції. Так, значна кількість інфікованих МБТ складають цілком здорові люди у яких є адекватний проективний імунітет, і лише у 5-10% людей імунологічна відповідь є неефективною та формує захворювання на туберкульоз [47].

Сприйнятливість до ТБ, як інфекційного антигенна, може визначатись одночасно багатьма генами з різними вкладами кожного з них у формування того чи іншого патологічного фенотипу. До того ж, один й той же ген може брати участь у формуванні чутливості (або резистентності) до декількох інфекційних захворювань. Розподіл генотипів генів схильних до формування ризику інфікування МБТ та

виникненню ТБ, як хвороби або стійкості до цих факторів, є унікальним до кожної популяції, що може слугувати причиною різної імунної відповіді на збудника хвороби [108].

Крім того, генетична регуляція – дуже складний процес, який складається із взаємозв'язку багатьох ділянок гена [68]. Туберкульоз, як мультифакторна патологія, розвивається у результаті дії багатьох генів, кожний з яких вносить свій незначний вклад у розвиток даної хвороби. Поліморфізм генів, білкові продукти, які втягуються у механізм імунологічного захисту, визначають ступень резистентності до МБТ, а також важкість та пролонгацію процесу [19,384].

У імунопатогенезі ТБ захисну роль виконують Th1-клітини, які виробляють IL-2, тоді як Th2-лімфоцити – IL-4 та IL-10, які стабілізують функцію Th1-лімфоцитів. Згідно існуючим уявленням Th1/Th2-лімфоцити не можуть елімінувати МБТ з організму людини, це може бути пов'язано з неадекватною відповіддю клітинного ланцюга імунної системи, таким чином виникає відповідь гуморального імунітету [408].

У зв'язку з цим нами була зроблена спроба найти асоціацію поліморфізмів T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *CRP* та відповідних з рівнем біологічноактивних речовин.

Відомо, що зміни у промоторній ділянці гена ведуть за собою зміни його активності. У зв'язку з чим відомо, що поліморфізми T330G та C3872T, 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 крапки 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 T330G гена *IL-2* та C3872T гена *CRP* було виявлено, що у хворих на ТБ спостерігалося достовірне підвищення концентрації IL-2 та CRP у сироватці крові при порівнянні даної когорти хворих з відносно здоровими донорами ($p<0,05$) (табл. 9.1). Це може бути пов'язано з універсальною реакцією імунної відповіді на знищення МБТ. Відомий той факт, що роль IL-2 у

протитуберкульозному захисту обумовлений його впливом на активацію макрофагів, пряму цитотоксичність Т-клітин [8]. Крім того, велика концентрація IL-2, підтверджує продукцію даного цитокіну Th1-клітинами. З іншого боку це підтримує активацію фагоцитарного знищення МБТ [54].

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 високим, ніж у практично здорових донорів.

Зміни продукції IL-2 та CRP можуть бути генетично детермінованими. У нашому дослідженні було виявлено, що у хворих на ТБ легень достовірно частіше зустрічався гомозиготний GG і гетерозиготний TG генотип поліморфізму T330G гена *IL-2* ($\chi2$=34,67, p<0,01) та гомозиготний TT і гетерозиготний CT генотип поліморфізму C3872T гена *CRP* ($\chi2$=30,16, p<0,01). Найбільш рідким 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. 9.2 та 9.3).

При розрахунку показнику відносного ризику виникнення ТБ легень з 95% вірогідного 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 туберкульоз легень у 1,4 (IL-2) та 1,3 (CRP) раз частіше ніж люди, які мають гомозиготний генотип TT гена *IL-2* та CC гена *CRP* (табл. 9.2 та 9.3).

При порівнянні показників між I та II групою, ми спостерігали достовірне переважання гетерозиготного генотипу TG гена *IL-2* та CT гена *CRP* у хворих на РТБЛ. У хворих на ВДТБЛ вірогідно переважав гомозиготний генотип GG гена *IL-2* та TT гена *CRP* (p<0,05). При зрівнянні критерія оцінки значущості у залежності від

Таблиця 9.1

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

Група/ підгрупа	N	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
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I	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•¤	5,7± 0,1©¤	5,1± 0,1©•¤
II	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•	5,4± 0,1©	4,9± 0,1©•
Група з МРТБ	74	39,3± 1,1©®	32,8± 1,1©®•	7,9± 0,2©®	17,6± 0,5©®•	38,0± 0,7®©	44,5± 0,7®©•	5,8± 0,1®©	5,3± 0,1®©•
Група без МРТБ	66	36,2± 0,8©	25,2± 0,6©•	11,2± 0,3©	21,4± 0,6©•	43,8± 0,7©	50,5± 0,9•	5,0± 0,1©	4,5± 0,1©•

Продовж. табл. 9.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Відносно здорові донори	30	21,6±0,8		29,9±1,2		50,2±1,2		3,9±0,2	

Примітки:

1. © – статистично підтверджена різниця показника в групі хворих та здорових донорів ($p<0,001$) (IV група);

2. • – статистично підтверджена різниця відповідного показника до лікування і через два місяці в одній групі хворих ($p<0,001$);

3. ¤ – статистично підтверджена різниця показника в I та II групі ($p<0,05$), як до лікування так після проведеної терапії;

4. ® – статистично підтверджена різниця показника між групою з МРТБ та без МРТБ ($p<0,001$).

Таблиця 9.2

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

Генотип	II група (n=150)		I група (n=100)		з МРТБ (n=74)		без МРТБ (n=66)		Практично здорові (n=30)	
	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%
TG	39	26,0± 3,5$^{\#}$	74	74,0± 4,3$^{¤}$	59	79,7± 4,6$^{¤□¢}$	13	19,7± 4,9$^{¤}$	5	16,6± 6,8$^{□}$
GG	82	54,5± 4,0$^{¤®•}$	18	18,0± 3,8$^{®}$	8	10,8± 3,6^{X}	43	65,1± 5,8$^{®}$	7	23,3± 7,7$^{®}$
TT	29	19,3± 3,2$^{©}$	8	8,0± 2,7$^{□}$	7	9,4± 3,4	10	15,1± 4,4	18	60,0± 8,9

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. © – розбіжність достовірна (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;

7. ¢ – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гетерозиготного TG генотипу між групою з та без МРТБ;

8. X – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гомозиготного GG генотипу між групою з та без МРТБ.

Таблиця 9.3

Частота зустрічальності генотипів поліморфізму С3872Т гена *CRP* у хворих на туберкульоз легень та практично здорових донорів, (M±m), %

Генотип	II група (n=150)		I група (n=100)		з МРТБ (n=74)		без МРТБ (n=66)		Практично здорові (n=30)	
	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%
СТ	31	20,6± 3,3$^{\#}$	68	68,0± 4,6$^{¤}$	54	72,9± 5,1$^{¤□¢}$	11	16,6± 4,5$^{¤}$	5	16,6± 6,8$^{□}$
ТТ	93	62,0± 3,9$^{¤®•}$	21	21,0± 4,0	11	14,8± 4,1^{X}	50	75,7± 5,2$^{®}$	8	26,6± 8,0$^{®}$
СС	26	17,3± 3,0	11	11,0± 3,1$^{□}$	9	12,1± 3,8	5	7,5± 3,2	17	56,6± 9,0

Примітки:

1. # – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гетерозиготного СТ генотипу між I та II групою;

2. • – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гомозиготного ТТ генотипу між I та II 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 CC та гетерозиготного CT генотипу у групі;

6. ¢ – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гетерозиготного CT генотипу між групою з та без МРТБ;

7. X – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гомозиготного TT генотипу між групою з та без МРТБ.

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 ризику розвитку РТБЛ (IL-2 – $\chi2$=48,75 та CRP – $\chi2$=55,03, $p<0,01$). Крім того, підрахунки підтвердили, що хворі на ВДТБЛ (після вилікування) з гетерозиготним генотипом TG гена *IL-2* та CT 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 TT 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 хіміорезистентного ТБ легень у групі з МРТБ спостерігалося достовірне переважання гетерозиготного генотипу TG гена *IL-2* та CT гена *CRP* ніж у групи пацієнтів без МРТБ де переважав гомозиготний генотип GG гена *IL-2* та TT гена *CRP* (IL-2 – $\chi2$=52,84 та CRP – $\chi2$=53,30, $p<0,01$). Відносний фактор ризику у осіб, які мають гетерозиготний генотип TG гена *IL-2* та CT гена *CRP* з 95 % вірогідним інтервалом ризик розвинення МРТБ у 4,6 (CRP) та 5,2 (IL-2) рази частіше ніж у осіб, які мають гомозиготний генотип GG і TT гена *IL-2* та TT і CC гена *CRP* (IL-2 – RR=5,22, [2,74;9,96], $p<0,05$) та CRP – RR=4,60, [2,66;7,95], $p<0,05$). Таким чином, відповідні генотипи гена *IL-2* та *CRP* у даному випадку можуть слугувати доказом генетичної схильності, що підтверджується при розрахунку прямої кореляції поліморфних генів та біологічно активних показників у сироватці крові хворих на туберкульоз легень, що призводять до патологічних змін показнику IL-2 та CRP у сироватці крові хворих на туберкульоз при шпиталізації до стаціонару та через два місяці проведеного хіміотерапевтичного лікування.

При дослідженні рівня протизапальних цитокінів, таких як IL-4 і IL-10 ми спостерігали достовірний нижчий показник їх вмісту у сироватці крові при порівнянні 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 ми спостерігали 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 порівнянні з початковими показниками до проведення антимікобактеріальної терапії. На фоні цього ми могли спостерігати активацію Th2-лимфоцитів, у зв'язку з чим виникала відносна стабілізація Th1-лимфоцитів. При порівнянні приведених 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 приведеного показнику на другому місяці терапії ($p<0,05$). Що стосується рівню IL-10, то ми спостерігали відносне відновлення даного цитокіну на другому місяці проведеної терапії ($p>0,05$) (табл. 9.1). При порівнянні між I та II групами, то рівень IL-4 та IL-10 у крові був достовірно вищі 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 приведених показників, у даному випадку, протизапальних цитокінів у пацієнтів з III групи. Так, у хворих з групи з МРТБ рівень IL-4 та IL-10 був достовірно нижчі, ніж у пацієнтів з групи без наявності мультирезистентності, як до проведення антимікобактеріальної терапії так і через два місяці лікування.

Як показало дослідження, що спостерігалася кореляція рівня IL-4 та IL-10 у відповідних групах хворих на ТБ легень у відповідності генотипам поліморфізмів їх генів *IL-4* та *IL-10* (табл. 9.4 та 9.5). За даними літературних джерел, приділяють велике значення саме поліморфізмам C589T гена *IL-4* та G1082A гена *IL-10* [204,431]. У хворих на ТБ легень достовірно частіше спостерігалося переважання мутаційного гомозиготного та гетерозиготного генотипів поліморфізмів генів *IL-4* та *IL-10* (IL-4 – $\chi2=26,44$ та IL-10 – $\chi2=33,35$, $p<0,01$). У свою чергу наявність поліморфізмів у генах *IL-4* та *IL-10* могло впливати на зміни вмісту IL-4 та IL-10 у хворих на інфільтративний ТБ легень, як на початку шпиталізації, так і через два місяці після лікування. Крім того, розрахунки підтвердили, що люди, які маючи мутаційний гомозиготний або гетерозиготний генотип поліморфізму C589T гена *IL-4* та G1082A

гена *IL-10,* мали ризик захворіти на ТБ у 1,3 (IL-4) та 1,4 (IL-10) раз частіше, ніж люди, які не мали змін у вище перерахованих генів 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 CC гена *IL-4* та GG гена *IL-10* мав протективний ефект при ТБ легень.

Статистичний аналіз виявив також значну різницю між I та II групами по частоті виявлення окремих генотипів: гетерозиготний генотип CT 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).

Виявлене позитивне значення відносного ризику у хворих на РТБЛ з гетерозиготним генотипом CT гена *IL-4* та GA гена *IL-10* у 2,9 (IL-4) та 1,7 (IL-10) рази частіше ніж пацієнти II групи (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).

Дослідження розподілу генотипів поліморфізмів C589T гена *IL-4* та G1082A гена *IL-10* у зв'язку з наявністю хіміорезистентного ТБ легень дозволило встановити значну їх різницю. Так, у хворих з групи з МРТБ вірогідно переважав гетерозиготний генотип CT гена *IL-4* та GA гена *IL-10* при зіставлені з групою без МРТБ (IL-4 – $\chi 2$=52,33 та IL-10 – $\chi 2$=37,69, p<0,01). Гетерозиготний генотип CT гена *IL-4* та GA гена *IL-10* переважав у групі пацієнтів на МРТБ при розрахунку відносного ризику з 95 % вірогідним інтервалом мав перевагу у 4,4 (IL-4) та 3,6 (IL-10) рази частіше ніж гомозиготний, як у самій групі хворих на МРТБ так і при зрівнянні пацієнтів з групи без МРТБ (IL-4 – RR=4,43, [2,58;7,60], p<0,05) таIL-10 – RR=3,62, [2,11;6,22], p<0,05).

Крім того, приведені показники цитокінів, CRP та поліморфізму генів, як на початку проведення антимікобактеріальної терапії, так і в динаміці, можуть свідчити про взаємодію, яка здатна впливати друг на друга під впливом протитуберкульозного лікування, про що також відмічено у літературних джерелах [312]. Про це свідчило достовірні зміни вмісту цитокінів та CRP у крові хворих на ТБ легень, як під час шпиталізації, так і через два місяці проведеної терапії.

Таблиця 9.4

Частота зустрічальності генотипів поліморфізму С589Т гена *IL-4* у хворих на туберкульоз легень та практично здорових донорів, (M±m), %

Генотип	II група (n=150)		I група (n=100)		з МРТБ (n=74)		без МРТБ (n=66)		Практично здорові (n=30)	
	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%
СТ	42	28,0± 3,6$^{□\#}$	61	61,0± 4,8$^{¤}$	53	71,6± 5,2$^{¤□¢}$	9	13,6± 4,2$^{¤}$	7	23,3± 7,7$^{□}$
ТТ	85	56,6± 4,0$^{¤®•}$	21	21,0± 4,0	11	14,8± 4,1^{X}	46	69,7± 5,6$^{®}$	6	20,0± 7,3$^{®}$
СС	23	15,3± 2,9	18	18,0± 3,8$^{□}$	10	13,5± 3,9	11	16,6± 4,5	17	56,6± 9,0

Примітки:

1. # – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гетерозиготного СТ генотипу між I та II групою;

2. • – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гомозиготного ТТ генотипу між I та II 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 CC та гетерозиготного CT генотипу у групі;

6. ¢ – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гетерозиготного CT генотипу між групою з та без МРТБ;

7. X – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гомозиготного TT генотипу між групою з та без МРТБ.

Таблиця 9.5

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

Генотип	II група (n=150)		I група (n=100)		з МРТБ (n=74)		без МРТБ (n=66)		Практично здорові (n=30)	
	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%	абс.	p%±Stp%
GA	55	36,6± 3,9$^{□\#}$	64	64,0± 4,8$^{¤}$	56	75,6± 4,9$^{¤□¢}$	17	25,7± 5,3$^{¤}$	7	23,3± 7,7$^{□}$
AA	74	49,3± 4,0$^{¤®•}$	23	23,0± 4,2	11	14,8± 4,1^{X}	41	62,1± 5,9$^{®}$	6	20,0± 7,3$^{®}$
GG	21	14,0± 2,8	13	13,0± 3,3$^{□}$	7	9,4± 3,4	8	12,1± 4,0$^{□}$	17	56,6± 9,0

Примітки:

1. # – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гетерозиготного GA генотипу між I та II групою;

2. • – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гомозиготного AA генотипу між I та II 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;

6. ¢ – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гетерозиготного GA генотипу між групою з та без МРТБ;

7. Х – статистично підтверджена різниця показників (p<0,05) гомозиготного АА генотипу між групою з та без МРТБ.

Таблиця 9.6

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

Генотип поліморфізму		T330G гена *IL-2*		C589T гена *IL-4*		G1082A гена *IL-10*		C3872T гена *CRP*	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наявність гена стійкості до рифампіцин у rpoB 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 рифампіцин у rpoB 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 в даній групі ($p<0,05$);

2. # - статистично не підтверджена різниця даного показнику в «+» групі в залежності від наявності гена стійкості rpoB Mycobacterium tuberculosis ($p>0,05$).

Ще одним аспектом нашого дослідження було тестуванні харкотиння за допомогою Xpert MTB/RIF Assay, що дало змогу виявити ДНК Mycobacterium tuberculosis у 101 (34,4±2,8 %) хворого на ТБ легень. При цьому ген стійкості rpoB, пов'язаний з стійкістю МБТ до рифампицину, виявлено у 61 (60,4±4,8 %) хворого на ТБ легень, з них з полі- або монорезистентним ТБ було віднесено 7 (6,9±2,5 %) та МРТБ – 47 (46,5±4,9 %) пацієнтів. При цьому у 7 хворих не було підтверджено резистентності до рифампіцину бактеріологічним методом дослідженням. Таким чином, хворих у котрих виявили ген стійкості до рифампіцину rpoB МБТ 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 МРТБ (47 пацієнтів) з наявністю гена стійкості rpoB МБТ було виявлений тісний взаємозв'язок з гетерозиготним генотипом TG гена *IL-2*, CT – *IL-4*, GA – *IL-10* та CT – *CRP* ($p<0,05$). Показники гетерозиготних генотипів, приведених вище, поліморфізмів генів були не достовірні у зрівнянні з показником наявності виділення гена стійкості rpoB МБТ ($p>0,05$). Крім того, у групі контролю (відсутність гена стійкості до рифампіцину rpoB МБТ) ми вияви достовірне переважання мутаційної гомозиготи над іншими генотипами генів *IL-2*, *IL-4*, *IL-10* та *CRP* ($p<0,05$) (табл. 9.6).

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 МРТБ за рахунок не стабілізованої імунної відповіді організму людини, як до самого початку антимікобактеріальної терапії так і підчас лікування хворого. У той же час поки не ясно, які мутації і яких саме генів мають вирішальне значення. Мабуть, велику роль грають 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 перебуванню збудника інфекції в організмі.

Таким чином, можливо зробити висновки по даному розділу:

- При стадії запалення у хворих на туберкульоз легень спостерігалося достовірне зниження показників IL-4, IL-10 і збільшення IL-2, CRP у сироватці крові у порівнянні з відносно здоровими донорами.
- Стандартна двомісячна хіміотерапія у хворих на ТБ легень забезпечує достовірне зниження показників IL-2, CRP, підвищення IL-4, IL-10 та може мати імуномоделюючу дію антизапального характеру.
- IL-4, IL-2, IL-10 та CRP є імунні маркери результатів лікування і може допомогти виявити краще стратегію лікування хворих на ТБ легень.
- Показники IL-2 та CRP у сироватці крові були достовірно вище у пацієнтів з групи на МРТБ та РТБЛ, ніж у хворих з групи без наявності стійкості МБТ до ПТП та ВДТБЛ, відповідно, як до початку проведеної терапії, так і через два місяці лікування.
- Показники IL-4 та IL-10 у сироватці крові були достовірно вище у хворих з групи без МРТБ та ВДТБЛ, ніж у хворих на рецидив та з групи на хіміорезистентний туберкульоз легень, як до початку проведеної терапії, так і через два місяці антимікобактеріальної хіміотерапії.
- Низький рівень секреції IL-4, IL-10 та високі зміни IL-2, CRP у сироватці крові достовірно асоційовані з гомозиготними TT та гетерозиготними CT генотипами гена *IL-4*, гомозиготними AA та гетерозиготними GA генотипами гена *IL-10*, гомозиготними GG та гетерозиготними TG генотипами гена *IL-2*, гомозиготними TT та гетерозиготними CT генотипами гена *CRP* у хворих на інфільтративний туберкульоз легень.
- Імуногенетичними факторами, що мають протективний ефект у хворих на ВДТБЛ, є генотип CC поліморфізму C-589T гена *IL-4*, генотип GG поліморфізму G-1082A гена *IL-10*, генотип TT поліморфізму T-330G гена *IL-2* та генотип CC поліморфізму C3872T гена *CRP*.
- Гетерозиготний генотип TG поліморфізму T330G гена *IL-2*, генотип CT поліморфізму C589T гена *IL-4*, генотип GA поліморфізму G1082A гена *IL-10* та

генотип CT поліморфізму C3872T гена *CRP* достовірно переважав у хворих з групи на МРТБ та РТБЛ.

- Гомозиготний генотип TT поліморфізму C-589T гена IL-4, генотип AA поліморфізму G-1082A гена *IL-10*, генотип GG поліморфізму T-330G гена *IL-2* та генотип TT поліморфізму C3872T гена *CRP* достовірно переважав у хворих з групи без наявності хіміорезистентного ТБ та ВДТБЛ.
- Виявлений тісний взаємозв'язок з гетерозиготним генотипом TG поліморфізму T-330G гена *IL-2*, генотип CT поліморфізму C-589T гена *IL-4*, генотип GA поліморфізму G-1082A гена *IL-10*, генотип CT поліморфізму C3872T гена *CRP* та наявністю гена стійкості rpoB Mycobacterium tuberculosis у хворих з МРТБ.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На сучасному етапі одним із пріоритетних завдань клінічної медицини взагалі й фтизіатрії зокрема вважається 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.

Незважаючи на те, що останніми роками спостерігається тенденція до покращення ситуації з ТБ, проте вона ще залишається складною, оскільки продовжується зберігатися велика кількість хворих, що є джерелом інфікування МБТ. Одним з найнебезпечніших у епідеміологічному плані є хворі на РТБ легень. Саме дана когорта хворих підтримує епідемію ТБ. Так, при контакті з хворим на відкриту формою рецидиву ТБ, людина захворює до 8 разів частіше, ніж ті, хто контактував з вперше діагностованим пацієнтом.

Поряд с цим, останнім часом продовжує регіструватися РТБ, а за останніми даними ми спостерігаємо збільшення даного показнику. Так, число хворих на РТБ в Україні збільшилось з 5,9 до 11,7 на 100 000 населення за 2003-2014 роки. Така ж сама тенденція до зростання РТБ спостерігається і у світі.

Рецидиви ТБ органів дихання протікають значно важче, частіше переходять у хронічний перебіг, часто супроводжуються ускладненнями та призводять до високої смертності у порівнянні з вперше діагностованим процесом. Лікування цієї когорти хворих більш затратне ніж у пацієнтів з іншими формами ТБ.

Причини рецидивів залишаються недостатньо вивченими. Погляди авторів відносно впливу різних факторів на розвиток рецидивів різняться. Деякі автори віддають пріоритетне значення у реактивації ТБ у зв’язку з супутніми захворюваннями, інші віддають значення великим залишковим змінам у легенях. Крім того, деякі автори відмічають на недостатність ефективності основного курсу хіміотерапії.

В умовах розповсюдження ТБ, особливо хіміорезистентних штамів МБТ, які частіше бувають у хворих на РТБ, необхідність термінового пошуку нових та сучасних методів прогнозування, діагностики та лікування РТБ на основі імуногенетичних показників. Основний напрямок у подальшій розробці проблеми інфекційного процесу полягає у вивченні різноманітності реакцій між макроорганізмом і збудником хвороби у різних умовах їх співжиття. Успіх на цьому шляху повністю залежить від ступеня наукових знань про імуногенетичні показники, які мають велике значення при ТБ. Серед систем, які впливають на формування реактивності організму, важлива роль належить імунологічній системі та генетичним показникам. За даними літератури, до кінця не з'ясовано вплив людських генів на імунозалежний ТБ процес.

Структурні особливості білкових продуктів поліморфних генів цитокінів обумовлюють диференціацію імунної відповіді людини на збудника інфекційного процесу, визначають перебіг та наслідки захворювання. Гени цитокінів мають різні варіації, які характеризують більшість або меншість активації різних білкових структур.

На основі вищезазначеного уявлення, вельми актуальним є вивчення цитокінового статусу в асоціації з аналізом поліморфізму їх генів при РТБЛ, що у свою чергу може бути покладено у основу розробки різних підходів до прогнозування, діагностики та лікування ТБ.

Таким чином, не вирішене на даний момент, завдання полягає у виявлені причини розвитку, діагностики, лікування, прогнозуванні виникнення, перебігу, оцінки ефективності лікування рецидиву та МРТБ легень на основі клініко-рентгенологічних та імуногенетичних змін.

Ураховуючи сучасний стан уявлень про проблему РТБ та їх імуногенетичні, клініко-рентгенологічні зміни, для нового вирішення даної актуальної проблеми фтизіатрії з метою 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, поставлені наступні задачі 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 T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *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 T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *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 T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *CRP*, вироблення відповідних інтрелейкінів та С-реактивного білка.

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

У розділі огляду літератури було висвітлено, що ТБ запалення викликане у організмі людини є складовою частиною патогенного впливу мікобактеріальної інфекції та клітинної імунологічної відповіді. Основні клітини, які задіяні при подоланні ТБ запалення є Т-лімфоцити та макрофаги, що володіють здатністю синтезувати цитокіни. Аналіз літературних даних свідчило про те, що цитокіни, які самі є продуктами клітин імунної системи, відіграють важливу роль в цитологічному функціюванні. Цитокіни мають визначальне значення у індуктивній фазі імунної відповіді, коли вони обумовлюють розвиток базових реакцій макрофагів та антигенспецифічних клітин. У період реалізації ефекторних імунних функцій їх роль становиться менш значною. Продовжується накопичення наукового матеріалу про різноманітні порушення продукції цитокінів при ТБ легень. Доведено, що цитокіни приймають активну участь у протитуберкульозному захисті організму, у контролі за розвитком та перебігом специфічного процесу. Цитокіновий профіль залежіть від форми, характеру та особливостей перебігу ТБ легень. Однак однозначної думки про роль різних цитокінів при ТБ запаленні не має. Інтерпретація результатів отриманих даних цитокінів, як зарубіжних так і вітчизняних літературних джерел, дуже різняться. Більш заперечливі та мало вивченні показники цитокіни у хворих на ТБ легень є IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 та IFN-γ.

Крім того, спираючись на дані літератури, можливо зробити висновок: якщо роль імунної системи з цитокіновою реакцією у організмі людини є більш або менш вивченою, то участь NO, ПОЛ та АОЗ у розвитку імуно-цитокінового ТБ запалення і використання отриманої інформації у клінічній практиці залишаються актуальною проблемою теоретичної та клінічної фтизіатрії. Це обумовлено широким спектром дії NO, ПОЛ, АОЗ та великим значенням участі даних систем і речовин у розвитку клініко-патогенетичних змінах при ТБ запаленні. Адже перші зміни, які передують розвитку у імунологічної відповіді при ТБ є саме NO, ПОЛ та АОЗ. Крім того, ураховуючи дані приведеної вище літературних джерел, оптимальним дослідження

NO у хворих на ТБ легень є нітрити, нітрати та iNOS на фоні паралельного вивчення прооксидантно-антиоксидантної системи у даної когорти пацієнтів.

Ще одним важливим компонентом у дослідженні, котрий спонукає розвитку ТБ захворювання є вплив безлічі генів, кожен з яких вносить невеликий вклад у розвиток хвороби. Дослідження поліморфізму генів людини, які сприяють розвитку ТБ є одним з найважливішою ланкою наукових досліджень. Одним с таких є гени цитокінів в основі, яких лежить схильність розвитку інфекційного захворювання, які впливають на функцію імунної системи. Саме вивчення секреції про- та протизапальних цитокінів, імунологічних клітин, фагоцитозу в асоціації з аналізом поліморфізму генів цитокінів та NO, ПОЛ, АОЗ при вперше діагностованому та РТБЛ представляється вельми актуальним, оскільки дозволить уточнити імунологічні, обмінні, молекулярні і генетичні особливості імунопатогенезу ТБ інфекції у клінічній фтизіатрії. Отримані дані можуть бути покладені в основу розробки нових підходів до прогнозування клінічного перебігу, патогенетично виправданих способів профілактики та комплексної терапії ТБ з обов'язковою корекцією імунно-оксидантного статусу хворого.

У другому розділу «Об’єкт і методи досліджень» були висвітлені основні об’єкти та методи дослідження даної науково-дослідної роботи. Для вирішення поставлених завдань дослідження проводилися впродовж 2011-2014 рр. в умовах першого, другого, третього, четвертого та хірургічного відділень КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер №1» та у відділеннях КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер №3», КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер №4», КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №1», відділенні фтизіопульмонології Державної Установи «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», клініко-діагностичній лабораторії ПП «Екомед» та відділеннях Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету.

Для досягнення мети та реалізації завдань дисертаційного дослідження було обстежено 285 хворих на ТБ легень та 30 практично здорових донорів. Хворі розподілені на першу (РТБЛ), другу (ВДТБЛ) та третю (пацієнти з та без МРТБ)

клінічну групу. Вік хворих коливався від 20 до 70 років, середній вік у хворих на РТБЛ (I група) склав (44,48±1,11) роки, ВДТБЛ (II група) − (42,35±1,02) роки та МРТБ легень (III група) − (43,74±1,00) роки. За віковою приналежністю показники між групами та підгрупами були статистично не вірогідні (p>0,05).

У зазначених хворих всіх груп пропорційно переважали чоловіки порівняно із жінками. Більшість пацієнтів (251 особи, або 88,07±1,92%) було у працездатному та репродуктивному віці - від 20 до 60 років. Особи пенсійного віку (40 чоловіка) займають незначну питому вагу (14,04±2,06%). Діти й підлітки нами не спостерігалися. Різниця між усіма віковими періодами та статтю в усіх групах між собою була статистично невірогідна (p>0,05). Це свідчило про те, що за віково-статевим складом всі групи ідентичні й співставлювані.

Крім традиційних клінічних та параклінічних методів обстеження, що передбачені відповідними стандартами для хворих на ТБ легень, здійснено комплекс спеціальних досліджень: визначення вмісту цитокінів (інтерлейкін-2, інтерлейкін-4, інтерлейкін-8, інтерлейкін-10 та ІНФ-γ), CRP, сіалових кислот, стану системи NO (iNOS, нітрити, нітрати), стану прооксидантно-антиоксидантної системи (загальна антиоксидантна активність, супероксиддисмутаза, SH-групи, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, ліпофусцинові пігменти, трієнові кон`югати), генетичних досліджень (поліморфізм T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *CRP*), фагоцитарної активності крові нейтрофілів (фагоцитарне число, фагоцитарний індекс і індекс перетравлення) та CD-субпопуляційного складу лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD21). З метою співставлення впливу ТБ процесу на організм людини, забір крові для дослідження проводився зранку (8-9 годин ранку) натще, у перші дні та через місяць перебування хворих у стаціонарі.

Спостережуваним хворим проведене повне, комплексне обстеження, передбачене наказами МОЗ України, та додаткові методи дослідження для виконання завдань, що поставлені цією роботою. Ці методи дозволили верифікувати основний і супутній діагноз у всіх хворих, а також своєчасно діагностувати ускладнення патологічного процесу. Можна підкреслити, що зазначені методи

дослідження дозволили детально уточнити поширеність процесу у легенях, локалізацію вогнищ засіву, встановити клініко-функціональний діагноз, вивчити функціональний стан внутрішніх органів та систем у всіх хворих. Все це дозволило індивідуалізувати і суттєво оптимізувати перебіг захворювання спостережуваних хворих.

Лікування хворих основної та контрольної груп було комплексним, індивідуалізованим. Усі пацієнти, які перебували під спостереженням, отримували традиційну ідентичну антимікобактеріальну та патогенетичну терапію відповідно наказів МОЗ України.

У третьому розділі дисертації «Клініко-рентгенологічні особливості рецидивів ТБ легень» було відмічено, що у хворих на рецидив та МРТБ легень спостерігалося більш виражена клінічна симптоматика ніж у пацієнтів на вперше діагностований та не хіміорезистентний ТБ легень, відповідно. Це виражалося, що у осіб з рецидивом та МРТБ легень були в основному вірогідно більш інтенсивні інтоксикаційні та грудні симптоми, що у свою чергу було відображено у імунологічних показниках та впливало на більш тяжкий загальний стан хворого ніж у пацієнтів на вперше діагностований та не хіміорезистентний ТБ легень, відповідно.

Для рецидиву та мультирезистентного інфільтративного ТБ легень характерні більш виражені зміни у клінічному, біохімічному аналізі крові та мікобактеріологічні зміни у харкотинні ніж у пацієнтів з вперше діагностованим та не хіміорезистентним ТБ легень, відповідно. Такі показники загального аналізу крові, як прискорення ШОЕ, лейкоцитоз та лімфопенія зустрічались вірогідно частіше у хворих на рецидив та МРТБ легень ніж у пацієнтів з вперше діагностованим та не хіміорезистентним ТБ легень, відповідно. На фоні даних змін загального аналізу крові ми спостерігали вірогідну більшу кількість осіб з мікобактеріовиділенням та масивностюі виділення КУБ та МБТ у харкотинні у хворих на рецидив та хіміорезистентний ТБ легень ніж у пацієнтів з вперше виявленим та не МРТБ легень, відповідно. Що у свою чергупривело до вірогідної більшої кількості хворих з підвищенням вище нормальних показників

АлАТ, АсАТ та загального білірубіну у хворих на хіміорезистентний та РТБЛ ніж при не мультирезистентному та вперше виявленому ТБ легень.

Рентгенологічними змінами для РТБЛ, інфільтративної вторинної форми та з однаковою розповсюдженістю специфічного процесу більш характерні множинні, сформовані, великі та середні порожнини розпаду ніж для ВДТБЛ, для якого характерно одиночні, маленькі та починаючі деструктивні зміни. Для хіміорезистентного інфільтративного ТБ легень більше характерний розповсюджений специфічний процес з наявністю множинних, сформованих, великих та середніх порожнин розпаду ніж при інфільтративному ТБ зі збереженою чутливістю МБТ до ПТП, для якого більш характерні обмежені ТБ зміни у тканинах, частіше з відсутністю деструктивних явищ, а при їх наявності більш характерні одиночні, маленькі та починаючі порожнини розпаду.

Клінічна ефективність стандартної хіміотерапії хворих на РТБЛ (I групи) була вірогідно нижчою, ніж клінічна ефективність лікування пацієнтів з ВДТБЛ (II група).

Також немаловажливою проблемою у клінічній фтизіатрії є дослідження побічних дій до ПТП. Такі побічні реакції на ПТП, як алергічні у процесі лікування зустрічалися 2,2 рази частіше у пацієнтів на вперше діагностований ТБ у порівнянні з РТБЛ. При дослідженні токсичної дії протитуберкульозних препаратів, то ми спостерігали протилежну ситуацію де у хворих на повторне захворювання зустрічалось у 3,0 разів частіше токсична побічна дія до ПТП ніж при ВДТБЛ. Що стосується змішаних побічних дій до ПТП то ми не спостерігали вірогідної різниці між I та II групою.

У хворих на ВДТБЛ (II група) на тлі антимікобактеріальної терапії вірогідно частіше спостерігалося припинення бактеріовиділення ніж у пацієнтів з РТБЛ (I група).

Нами вивчені динаміка та закономірності загоєння деструкції в легенях у хворих порівнюваних груп. У хворих до рецидиву порожнини розпаду через 4-5 місяці лікування закрилися у 42 (46,15±5,23%) випадків, у хворих на ВДТБЛ у 76 (72,38±4,36%) випадків ($t=3,85$, $p<0,05$).

До 6 місяця хіміотерапії тільки у 55 (60,44±5,13%) хворих з РТБЛ (І група) закрилися порожнини деструкції. А у хворих на ВДТБЛ у 93 (88,57±3,10%) випадків ($p<0,05$). На 6 і більше місяців лікування зберігалися порожнини розпаду у 36 (39,59±5,13%) хворих І групи і тільки у 12 (11,43±3,10%) хворих ІІ групи ($p< 0,05$).

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

Ефективність стандартного лікування хворих на ВДТБЛ легень зазвичай проявляється більш швидким поліпшенням та стабілізацією загального стану хворих, менш вираженою частотою побічних реакцій антимікобактеріальних препаратів, раніше виникає припинення бактеріовиділення, збільшується частота загоєння порожнин розпаду і частота досягнення певного клініко-рентгенологічного вилікування хворих, зі зменшенням кількості великих залишкових змін після лікування у порівнянні з РТБЛ.

У результаті клінічної частини роботи вдалося розробити та впровадити у практику алгоритм обстеження на ТБ легень осіб в залежності від наявності генотипу генів *інтерлейкінів* та *С-реактивного білка*.

У четвертому розділі «Особливості синтезу і метаболізму оксиду азоту у хворих на рецидив та ВДТБЛ під час інтенсивної фази лікування» ми виявили особливості синтезу і метаболізму оксиду азоту у хворих на рецидив та ВДТБЛ під час інтенсивної фази лікування. При ТБ легень спостерігалося достовірне підвищення показників NO ніж у відносно здорових донорів. У хворих на РТБЛ спостерігалося достовірно нижчі показники NO ніж у пацієнтів з ВДТБЛ до проведення лікування. Після проведеної двохмісячної хіміотерапії спостерігалося достовірне зниження показників утворення та метаболізму NO у хворих на ТБ легень. Але динаміка зниження приведених показників була достовірно вираженою у хворих на ВДТБЛ ніж у РТБЛ, що може свідчати про більш знижені імунологічні та репаративні процеси у хворих на повторне захворювання. Якщо брати до уваги

групу з МРТБ (ІІІ група), то динаміка зниження продуктів оксиду азоту була достовірно вираженою у хворих на вперше діагностований ТБ без наявності мультирезистентності ніж при рецидиві та мультирезистентному ТБ. Відмічається досить суттєва достовірна різниця показників NO між хворими з деструктивним та не деструктивним ТБ легень до проведення стандартної хіміотерапії та через два місяці після її застосування. Таким чином, показники нітритів, нітратів та iNOS у нейтрофілах крові можуть слугувати додатковим діагностичним критеріям до рентгенологічного дослідження в оцінки наявності або відсутності деструкції у хворих на рецидив або ВДТБЛ з інфільтративною формою. Проведене дослідження активності iNOS у нейтрофілах крові свідчило про достовірну точність скринінг-методу визначення рівня метаболітів NO (нітритів, нітратів) у сироватці крові хворих на ТБ легень з інфільтративною формою.

П’ятий розділ «Стан окремих показників прооксидантно-антиоксидантної системи у сироватці крові хворих на ТБ легень у процесі лікування» показав, що у хворих на рецидив та ВДТБЛ спостерігалися виражені зміни у прооксидантно-антиоксидантній системі, проявлялося накопиченням у крові показників перикисного окислення ліпідів (ТК та ЛП), а також зниженням активності ферментативних (ГР, ГП, СОД), не ферментативних (SH-групи) та загальних (ЗАА) складових компонентів антиоксидантної системи. Після двохмісячної стандартної протитуберкульозної терапії спостерігалося відносне фізіологічне відновлення, як показників ПОЛ так і АОС. Що свідчило про відносне посилення окислювальних процесів у результаті активації утворення продуктів АОС та зниження показників ПОЛ, після двохмісячної стандартної хіміотерапії. Приведені дані свідчили про більш виражені порушення у системі прооксидантно-антиоксидантного захисту у хворих на РТБЛ у зрівнянні з ВДТБЛ. Крім того, це стосується і про більш виражені порушення у АОС та ПОЛ у хворих на рецидив з МРТБ легень у зрівнянні з вперше діагностованим і не МРТБ легень. Підвищена активність продуктів ПОЛ та знижена активація АОС, при ТБ легень, є патогенетичним обґрунтуванням для застосування до стандартної протитуберкульозної терапії мембраностабілізуючих та антиоксидантних препаратів, особливо у хворих з рецидивом та МРТБ легень.

Також у шостому розділі «Вплив стандартної хіміотерапії на динаміку показників активності фагоцитозу нейтрофілів у хворих на туберкульоз легень» дисертаційній роботі було досліджено динаміку показників активності фагоцитозу крові у хворих на ТБ легень у процесі лікування. Було виявлено, що при імунологічному обстеженні хворих на ВДТБЛ до проведення стандартної антимікобактеріальної терапії спостерігалося пригнічення функціональної активності фагоцитозу крові, про що свідчило достовірне зниження ФІ, ФЧ та ІП при зрівнянні з відносно здоровими донорами. Стандартна протитуберкульозна терапія в продовж 2 міс забезпечує деякий позитивний вплив на проаналізовані показники активності фагоцитозу крові, але повністю відновлення приведених показників не відбувалося, оскільки дані ФІ, ФЧ та ІП були достовірно нижчі ніж у відносно здорових донорів після проведеної терапії. Відзначали достовірну різницю показників фагоцитозу між хворими з деструктивним і не деструктивним ВДТБЛ, як до проведення стандартної хіміотерапії, так і через 2 міс після її застосування. Виняток склав показник ФІ після 2 міс застосованої терапії, де дані були не достовірні між хворими з порожнинами розпаду та без неї. Крім того, якщо брати увагу хворих з групи з МРТБ то відзначали достовірну різницю показників фагоцитарної активності крові між хворими з мультирезистентним і не МРТБ, як до проведення стандартної хіміотерапії, так і через 2 міс після її застосування. Рекомендовано застосування препаратів, які би покращували дану ланку активації фагоцитозу під час шпиталізації хворих на ТБ легень до стаціонару не зважаючи на наявність або відсутність мультирезистентності до протитуберкульозних препаратів. Спостерігалася більш виражене пригнічення фагоцитарної активності крові, як до проведення стандартної терапії так і після 2 місяців лікування у хворих на РТБЛ ніж при вперше діагностованому ТБ не залежно від наявності або відсутності мультирезистентності до протитуберкульозних препаратів. Більш виражене зниження активності приведених показників спостерігалася при мультирезистентном рецидиві ТБ легень ніж при не МРТБ.

Немало важних результатів дослідження було висвітлено у сьмому розділі даної науково-дослідної роботи «Динаміка гострофазових індикаторів запалення

крові у хворих на туберкульозу легень під впливом антимікобактеріальної терапії», де було досліджено динаміку імунологічних гострофазових показників крові у хворих на ТБ легень під впливом стандартної хіміотерапії. Так було доказано, що у хворих на ТБ легень спостерігалося вірогідне підвищення показників CRP, СК, IL-2, IL-8 та IFN-γ порівняно із відносно здоровими донорами. Стандартна двомісячна антимікобактеріальна терапія у хворих на ТБ легень забезпечує вірогідне зниження показників CRP, СК, IL-2, IL-8 та IFN-γ. Спостерігається досить суттєва вірогідна різниця показників CRP, СК, IL-2, IL-8 та IFN-γ між хворими з рецидивом та ВДТБЛ як до стандартної протитуберкульозної терапії, так і після 2 міс лікування. Виявлено невірогідну різницю показників CRP, СК, IL-2, IL-8 та IFN-γ у хворих з деструкцією ТБ легень і без такого ускладнення як до лікування, так і через 2 міс терапії. На підставі вивчення динаміки вмісту CRP, СК, IL-2, IL-8 та IFN-γ можна опосередковано контролювати рівень антигенного навантаження у хворих на ТБ легень. Дослідження вмісту CRP, СК, IL-2, IL-8 та IFN-γ у сироватці крові у хворих на мультирезистентний рецидив та ВДТБЛ, в динаміці, може бути використано для комплексній оцінці ефективності протитуберкульозної хіміотерапії. Більш виражені достовірні патологічні зміни порушення імунної відповіді, приведених показників CRP, СК, IL-2, IL-8 та IFN-γ, як до проведення лікування, так і через два місяці застосування хіміотерапії, спостерігалися у хворих на МРТБ легень, особливо у хворих на рецидив процесу, ніж у пацієнтів без наявності резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів та вперше виявленим ТБ.

У восьмому розділі «Імунологічні зміни у хворих на туберкульоз легень» були досліджений вплив цитокінів на CD-субпопуляційний склад лімфоцитів венозної крові у хворих на ТБ легень. Було виявлено, що при МРТБ легень, особливо при повторному захворюванні, спостерігалося більш виражене достовірне зміни порушення імунної відповіді як про- так і протизапальних цитокінів до проведення лікування і через два місяці хіміотерапії ніж у пацієнтів без наявності стійкості мікобактерій ТБ до протитуберкульозних препаратів і ВДТБЛ. Оскільки порушення балансу продукції про- та протизапальних цитокінів у процесі

реалізації імунної відповіді призводить до глибоких дефектів антимікобактеріальною захисту. Вивчення впливу протитуберкульозної терапії у пацієнтів з ТБ легень є важливим аспектом у розвитку найкращої стратегії контролю над захворюванням і обґрунтовує доцільність проведення імуномодулюючої терапії у даної когорти хворих. У хворих з групи з МРТБ моноклони (CD3, CD4, CD16) були достовірно нижче, ніж чим у хворих з групи без наявності стійкості МБТ до протитуберкульозних препаратів, а CD8 і CD21 були не достовірно змінений між наведеними групами, як до початку проведеної хіміотерапії, так і через два місяці лікування. Показники CD3, CD4 і CD16 були достовірно нижче у хворих з рецидивом, ніж у хворих на ВДТБЛ, як до початку проведеної терапії, так і через два місяці лікування, а CD8 і CD21 були не достовірні між даними групами. У хворих на рецидив з МРТБ CD3, CD4 і CD16 були достовірно нижче, ніж у пацієнтів інших підгруп, як до початку проведеної терапії, так і через два місяці лікування, а CD8 і CD21 були у більшості випадках не достовірні.

Дев'ятий розділ «Зв'язок змін рівня цитокінів з поліморфізмом генів *IL-2, IL-4, IL-10* та *CRP* у хворих на ТБ легень з наявностю гену стійкості до рифампіцину *rpoB* Mycobacterium tuberculosis» був присвячений дослідженню змін показників цитокінів під впливом поліморфізму генів IL-*2, IL-4, IL-10* та *CRP* у хворих на ТБ легень з наявностю гена стійкості до рифампіцину rpoB Mycobacterium tuberculosis показало, що визначення рівня продукції досліджуваних біологічноактивних речовин, є істотним чинником схильності до розвитку ТБ легень і до подальшої хронізації процесу. У той же час поки не ясно, які мутації і яких саме генів мають вирішальне значення. Мабуть, велику роль грають не стільки окремі генотипи генів, скільки їх поєднання. Перспективним напрямком імуногенетичних досліджень біологічноактивних речовин є вивчення ролі поєднань генотипів в схильності до інфікування і тривалому перебуванню збудника інфекції в організмі. При стадії запалення у хворих на ТБ легень спостерігалося достовірне зниження показників IL-4, IL-10 і збільшення IL-2, CRP у сироватці крові у порівнянні з відносно здоровими донорами. Стандартна двомісячна хіміотерапія у хворих на ТБ легень забезпечує

достовірне зниження показників IL-2, CRP, підвищення IL-4, IL-10 та може мати імуномоделюючу дію антизапального характеру. IL-4, IL-2, IL-10 та CRP є імунні маркери результатів лікування і може допомогти виявити краще стратегію лікування хворих на ТБ легень. Показники IL-2 та CRP у сироватці крові були достовірно вище у пацієнтів з групи на МРТБ та РТБЛ, ніж у хворих з групи без наявності стійкості МБТ до ПТП та ВДТБЛ, відповідно, як до початку проведеної терапії, так і через два місяці лікування. Показники IL-4 та IL-10 у сироватці крові були достовірно вище у хворих з групи без МРТБ та ВДТБЛ, ніж у хворих на рецидив та з групи на хіміорезистентний ТБ легень, як до початку проведеної терапії, так і через два місяці антимікобактеріальної хіміотерапії. Низький рівень секреції IL-4, IL-10 та високі зміни IL-2, CRP у сироватці крові достовірно асоційовані з гомозиготними TT та гетерозиготними CT генотипами гена *IL-4*, гомозиготними AA та гетерозиготними GA генотипами гена *IL-10*, гомозиготними GG та гетерозиготними TG генотипами гена *IL-2,* гомозиготними TT та гетерозиготними CT генотипами гена *CRP* у хворих на інфільтративний ТБ легень. Імуногенетичними факторами, що мають протективний ефект у хворих на ВДТБЛ, є генотип CC поліморфізму C-589T гена IL-4, генотип GG поліморфізму G-1082A гена IL-10, генотип TT поліморфізму T-330G гена IL-2 та генотип CC поліморфізму C3872T гена CRP. Гетерозиготний генотип TG поліморфізму T330G гена *IL-2*, генотип CT поліморфізму C589T гена *IL-4*, генотип GA поліморфізму G1082A гена *IL-10* та генотип CT поліморфізму C3872T гена *CRP* достовірно переважав у хворих з групи на МРТБ та РТБЛ. Гомозиготний генотип TT поліморфізму C-589T гена *IL-4*, генотип AA поліморфізму G-1082A гена *IL-10*, генотип GG поліморфізму T-330G гена *IL-2* та генотип TT поліморфізму C3872T гена *CRP* достовірно переважав у хворих з групи без наявності хіміорезистентного ТБ та ВДТБЛ. Виявлений тісний взаємозв’язок з гетерозиготним генотипом TG поліморфізму T-330G гена *IL-2*, генотип CT поліморфізму C-589T гена *IL-4*, генотип GA поліморфізму G-1082A гена *IL-10*, генотип CT поліморфізму C3872T гена *CRP* та наявністю гена стійкості до рифампіцину rpoB Mycobacterium tuberculosis у хворих з МРТБ.

Досліджуючи основні фактори, які впливають на розвиток ТБ процесу у легенях ми зробили висновок, що такі фактори впливу, як ВДТБЛ, 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 інтеркуррентні захворювання в анамнезі можуть впливати на активацію мутаційної гомозиготи та гетерозиготного генотипу поліморфізму T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *CRP* у геномі людини, що у свою чергу призводить до зміни в імунологічній системі організму та може привести, як до самого ТБ легень так і до повторного захворювання та хіміорезистентності.

У результаті проведеного даного дисертаційного дослідження вдалося розробити патенти на корисну модель та патент на винахід. Перший патент на корисну модель включав у себе визначення прогнозування інволюції перебігу ТБ легень, який включає визначення імунологічних показників крові, який відрізняється тим, що у пробі сироватки крові визначається концентрація цитокінів: IL-2, IL-8, ІНФ-γ, IL-4 та IL-10 і при цьому при рівні IL-2 – 29,4 пг/мл, IL-8 – 17 пг/мл, ІНФ-γ – 102,03 пг/мл та нижче і/або IL-4 – 12,87 пг/мл, IL-10 – 39,74 пг/мл та вище перебіг ТБ легень прогнозують з швидким темпом інволюції, а при концентрації IL-2 – 29,4 пг/мл, IL-8 – 17 пг/мл, ІНФ-γ – 102,03 пг/мл та вище і/або IL-4 – 12,87 пг/мл, IL-10 – 39,74 та нижче - перебіг ТБ легень прогнозують з звичайним та сповільненими темпами інволюції. Другий та третій патент на корисну модель включав у себе визначення оцінки ефективності лікування хворих на РТБЛ, який включає дослідження крові, який відрізняється тим, що визначають моноклональні антитіла (CD3, CD4, CD8, CD16 та CD21) крові, при збільшенні вмісту CD8, CD16 та CD21 більше ніж 2% (включно), CD3 та CD4 більше ніж 4% (включно) від початкових показників, після проведеного двох місячного лікування визначають позитивний ефект лікування, а при незміненому та при зниженому CD8, CD16 та CD21 до 2%, CD3 та CD4 до 4%від початкових показників, констатують

недостатню ефективність лікування. Розрахунок приведених вище патентів проводився за методом логістичної регресії.

Також за нашими підрахунками, було виявлено, що для діагностики ТБ легень доцільно використовувати визначення поліморфізму T330G гена *IL-2*, C589T – *IL-4*, G1082A – *IL-10* та C3872T – *CRP* у геномі людини при цьому наявність мутаційної гомозиготи та/або гетерозиготного генотипу у двох та більше перерахованих поліморфізмах генів може визначатись ризик сприятливості розвитку ТБ органів дихання або наявність специфічного запалення легень при відповідних клініко-рентгенологічних змінах. Крім того, ще з метою діагностики рецидиву або МРТБ легень рекомендовано визначення поліморфізму T3З0G ділянок генів IL -2, C589T – IL -4, G1082A – IL -10 та C3872T – CRP у геномі людини, якщо у хворого спостерігалася наявність гетерозиготного генотипу у трьох та більше перерахованих поліморфізмах генів може визначатись наявність МРТБ легень.

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 *цитокінів* та *С-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 туберкульоз 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±4,3) %, p<0,05), CT поліморфізму C589T – *IL-4* (у (61,0±4,8) %, p<0,05), GA поліморфізму G1082A – *IL-10* (у (64,0±4,8) %, p<0,05) та CT поліморфізму C3872T – *CRP* (у (68,0±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 CT генотипу поліморфізму C589T гена *IL-4*, гомозиготного AA та гетерозиготного GA генотипу поліморфізму G1082A гена *IL-10* і гомозиготного TT та гетерозиготного CT 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 CT 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 CT 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±4,3) % хворих) (асоційовані з високим рівнем IL-2), CT поліморфізму C589T гена *IL-4* (у (61,0±4,8) % хворих) (асоційовані з

низьким рівнем IL-4), GA поліморфізму G1082A гена *IL-10* (у (64,0±4,8) % хворих) (асоційовані з низьким рівнем IL-10) та CT поліморфізму C3872T гена *CRP* (у (68,0±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±3,5) % хворих, p<0,001), CT поліморфізму C589T – *IL-4* (у (97,8±2,1) % хворих, p<0,001), GA поліморфізму G1082A – *IL-10* (у (93,6±3,5) % хворих, p<0,001) та CT поліморфізму C3872T гена *CRP* (у (95,7±2,9) % хворих, p<0,001), що свідчить про генетичну схильність до мультрезистентного 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, вищій за 29,4 пг/мл, IL-8, вищій за 17 пг/мл, ІНФ-γ, вищій за 102,03 пг/мл і/або IL-4, нижчій за 12,87 пг/мл, IL-10, нижчій 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адо, А.Д. Современное состояние учения о фагоцитозе [Текст] / А.Д. Адо, А.Н. Маянский // Иммунология. – 1983. – 1. – С. 20-26.

2. Александрова, Е.Н. Высокочувствительные методы определения С-реактивного белка [Текст] / Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов // Клин. лаб. диагн. – 2004 – №11 – С. 16-18.

3. Алексеева, Т.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и совершенствование своевременного выявления рецидивов туберкулёза органов дыхания в современных условиях [Текст]: автореф. дис. ...канд.мед.наук: 14.00.26 / Алексеева Татьяна Викторовна; М-во здравоохранения Рос. Федерации, Новосиб. гос. мед. акад. - Новосибирск, 2001. – 24 с.

4. Анализ рецидивов у больных туберкулёзом, пролеченных по протоколам ВОЗ [Текст] / П.Н. Голубчиков, А.К. Стрелис, В.Т. Голубчикова, Г.В. Янова // Туберкулёз сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров. – Москва, 2003. – 262с.

5. Андреева, Т.Н. Рецидивы туберкулёза органов дыхания [Текст] / Т.Н. Андреева, М.Н. Кириллов // Туберкулёз сегодня: материалы VII Российского съезда фтизиатров. - Москва, 2003. — С.6.

6. Антитела к антигенам микобактерий у больных туберкулезом легких [Текст] / А.И. Аутеншлюс, Ю.В. Туманов, А.Н. Шкунов [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 11. – С. 37-40.

7. Атраментова, Л.О. Статистичні методи в біології [Текст] / Л.О. Атраментова, О.М. Утевська. – Горлівка: ПП «Видавництво Ліхтар», 2008. – 248 с.

8. Бережная, Н.М. Иммунология злокачественного роста [Текст] / Бережная Н.М., Чехун В.Ф. – К.: Наукова думка, 2005. – 791 с.

9. Бирон, М.Г. Характер и значение посттуберкулёзных изменений у больных некоторыми общесоматическими заболеваниями [Текст]: автореф. дис. .. .канд. мед. наук.: 14.00.26 / Бирон Михаил Георгиевич; Московский НИИ туберкулеза – Москва, 1988. – 22 с.

10. Буланкина, Н.И. Определение общей антиоксидантной активности плазмы крови [Текст] / Н.И. Буланкина, С.Н. Охрименко, Г.В. Ганусова // Методы исследования липидов и углеводов: Методические рекомендации для спецпрактикума по биохимии. – Харьков, 2005. – С. 35-36.

11. Быстрое внедрение диагностического теста Xpert MTB/RIF: технические и операционные рекомендации. Вопросы практического применения [Текст]: руководство / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, Швецария, 2011. – 41 с.

12. Ванин, А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях [Текст] / А. Ф. Ванин // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 3-5.

13. Взаимосвязь между функциональным статусом нейтрофилов и интенсивностью перекисного окисления в легких при хроническом бронхите и ишемической болезни сердца [Текст] / И.А. Волчегорский, Г.Л. Игнатова, Э.Г. Волкова [и др.] // Бюлютень эксперементальной биологии. – 1998. – №10. – С. 452-454.

14. Владимиров, Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах [Текст] / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – Москва: Наука, 1972. – 252с.

15. Волковинская, Л.С. Роль социально-гигиенических факторов в возникновении туберкулёза органов дыхания и развитии его рецидивов [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.26 / Волковинская Лариса Сергеевна: Центрентральный НИИ туберкулеза. – М,,1990.- 22с.

16. Волчегорский, И.А. Предоперационные показатели иммунного статуса и липидной пероксидации, как маркер риска приступа пиелонефрита, после чрескожной нефролитектомии [Текст] / И.А. Волчегорский, А.Н. Попов // Бюлютень эксперементальной биологии. – 2000. – №8. – С. 220-222.

17. Выгодский, М.Я. Справочник по элементарной матиматике [Текст] / М.Я. Выгодский. – М.: АСТ: Астрель, 2006. – 509 с.

18. Вязкова, Н.Н. Значение динамического диспансерного наблюдения для предупреждения развития рецидива туберкулёза органов дыхания из III группы диспансерного учёта [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26. / Вязкова Наталья Николаевна; ЦНИИ туберкулеза РАМН – М., 2008. – 33с.

19. Геномные основы подтверждения к инфекционным заболеваниям [Текст] / И.А. Гончарова, М.Б. Фрейдин, А.А. Рудко [и др.] // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т.10, №3. – С. 540-552.

20. Гергерт, В.Я. Цитокины в иммунопатогенезе туберкулеза легких [Текст] / В.Я. Гергерт, Г.А. Космиади, З.П. Абрамова // Проблемы туберкулеза. – 1995. – №2. – С. 32-35.

21. Гублер, Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии [Текст] / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1990. – 176 с.

22. Давыдовский, И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней [Текст] / И.В. Давыдовский. – Л.,1938. – 189с.

23. Двадцять четверте березня 2008р. – всесвітній день боротьби із захворюванням на туберкульоз [Текст] / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, В.Г. Матусевич, Л.В. Ареф'єва // Укр. пульмон. журн. – 2008. – № 1. – С. 7-8.

24. Державин, В.И. Усовершенствование диспансеризации и химиопрофилактики лиц повышенного риска рецидива и заболевания туберкулёзом лёгких [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.26 / Державин Владимир Иванович: НИИ туберкулеза. – Москва,1983. – 24с.

25. Дефект антигенпрезентирующих клеток у больных туберкулезом легких [Текст] / Л.В. Сахно, Ж.М. Распай, М.А. Тихонова [и др.] // Мед. иммунол. - 2009. - Т. 11, №2-3- С. 245-254.

26. Дорожкова, И.Р. Формы персистирования микобактерий туберкулёза в организме человека [Текст]: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук.: 14.00.26 / Дорожкова Инна Рафаиловна: НИИ туберкулеза. − М.,1974. – 24 с.

27. Дьяченко, П.А. Роль Th17-клеток в патогенезе аутоиммунных заболеваний [Текст] /П.А. Дьяченко, А.Г. Дьяченко// Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2010. – №2. – С.14-22.

28. Еволюція й ефективність антимікобактеріальної терапії хворих із рецидивом туберкульозу легень [Текст] / В.М. Петренко, С.О. Черенько Й.Б., Бялик [та ін.]// Укр. пульмонол. журн. – 2009. – №3. – С. 14-19.

29. Експериментальна модель органозберігаючої фармакотерапії туберкульозу [Текст] / С.І. Зайцева, М.М. Пітенько, Т.Г. Герасимова, Ю.М. Пашков, Д.О. Бутов // Врачебная практика. – 2007. – № 5. – С.60-63.

30. Елькин, А.В. Послеоперационные рецидивы туберкулеза легких: факторы риска, хирургическое лечение [Текст]: автореф. дис. ...д-ра.мед.наук: 14.00.27, 14.00.26 / Елькин Алексей Владимирович; С.-Петербург. НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России - СПб, 2000. – 37 с.

31. Ерохин, В. В. Современные представления о туберкулезном воспалении [Текст] / В. В. Ерохин, З. С. Земскова // Проблемы туберкулеза – 2003. – №3. – С. 11-21.

32. Ерохин, В.В. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] /В.В. Ерохин, З.Х. Корнилова, Л.П. Алексеева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2005. - №10. - С. 20-27.

33. Железникова, Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон / Г.Ф. Железникова [Текст] // Медицинская иммунология. - 2006. — Т. 8, №5-6.-С. 579-614.

34. Жестовских, С.Н. Диагностика и течение рецидивов туберкулёза органов дыхания в период напряжённой эпидемической ситуации [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук.: 14.00.26. / Жестовских С.Н.: ЦНИИ туберкулеза – Москва,2002. – 18с.

35. Журавлева, И. А. Роль оксида азота в кардиологии и гастроэнтерологии [Текст] / И. А. Журавлева, И. А. Мелентьев, Н. А. Виноградов // Клиническая медицина. – 1997. – № 4. – С. 18-21.

36. Заболотных, Н.В. Продукция некоторых цитокинов в ходе развития и коррекции иммунодефицита при экспериментальном туберкулезе [Текст] / Н.В. Заболотных, А.Е. Александрова, Е.В. Прокопьева // Проб. туберк. – 1996. – №1. – С.32-35.

37. Завалев, В.И. Пути повышения эффективности методов выявления туберкулёза в современных социально-экономических условиях [Текст]: автореф. дис. ...канд.мед наук: 14.00.26 / Завалев Валентин Иванович: Центрентральный НИИ туберкулеза. – М.,2000. – 30 с.

38. Заморина, С. А. Роль хорионического гонадотропина в дифференцировке интерлейкин-17-продуцирующих Т-лимфоцитов-хелперов (Th17) [Текст] / С.А.

Заморина, С.В. Ширшев // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2013. – №3. – С.92-95.

39. Занкисова, И.Г. Характеристика обострений туберкулёза / И.Г. Занкисова: Дис. ...канд.мед.наук. – М., 1961. – 21с.

40. Звягина, Т.В. Метаболиты оксида азота в крови и моче здоровых людей: их связь с цитокинами и гормонами [Текст] / Т.В. Звягина // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 302 – 304.

41. Земскова, З.С. Скрытопротекающая туберкулёзная инфекция [Текст] / З.С. Земскова, И.Р. Дорожкова. – Москва: Медицина,1984. – 224 с.

42. Зосимов А.М. Дисертаційні помилки [Текст]/ А.М. Зосимов, В.І. Голік. – Харків: ВД «Інжек», 2005. – 216 с.

43. Зосимов, А.М. Системный анализ в медицине [Текст] / А.М. Зосимов, В.П. Голик. – Харьков: Торнадо, 2000. – 82 с.

44. Зырянова, Т.В. Структурные особенности течения рецидивов туберкулёза лёгких в динамике за последние 5 лет [Текст] / Т.В.Зырянова, В.Н.Пряхина, А.П. Дантау, Ю.И.Фетисов // Тезисы докладов 4 съезда научно-медицинской ассоциации фтизиатров. Москва – Йошкар-Ола, 1999. – С.237.

45. Иванова, О. В. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (Обзор литературы) [Текст] / О. В. Иванова, Г. Н. Соболева, Ю. А. Карпов // Терапевтический архив. – 1997. – №6. – С. 75–78.

46. Ильина, Т. Я. Циррозы лёгких [Текст] / Т. Я. Ильина, К.К. Курманбаев, Л.С. Головенко – Алматы : Ғылым, 1992. – 192 с.

47. Имангулова, М.М. Молекулярно-генетические аспекты туберкулеза легких [Текст] / М.М. Имангулова, А.С. Карунас, Э.К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. – 2005. – №11. – Р. 505-510.

48. Иммунитет при туберкулезе и аспергиллезе (обзор) [Текст] / Е.В.Свирщевская, В.С.Митрофанов, Р.И. Шендерова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2005. – Т.7, №1. – С. 3-13.

49. Иммунологические предикторы эффекта анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите [Текст] / А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков [и др.]// Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – №3. С. 48-51.

50. Иммунология: Практикум [Текст] / Е.У.Пастер, В.В.Овод [и др.] – К.: Вища школа, 1989. – 304с.

51. Иммунопатология туберкулеза легких [Текст] / О.В. Воронкова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий, А.К. Стрелис. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. – 194с.

52. Индукция иммунного ответа к микобактериальным антигенам с помощью дендритных клеток [Текст] / С.Н. Петровская, Э.И. Рубакова, А.С. Апт [и др.] // Пробл. Туб. и бол. лёгких. – 2004. – №8. – С. 61-63.

53. Интерлейкин-2 в коррекции анергии Т-клеток у больных туберкулезом легких [Текст] / Л.В. Сахно, М.А. Тихонова, А.А. Остапин [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 1. – Р. 48-52.

54. Кадагидзе, З. Г. Цитокины [Текст] / З.Г. Кадагидзе // Практическая онкология.– 2003.–Т.4, №3.–С.131–139.

55. Каминская, Г. О. Некоторые метаболические характеристики циркулирующих фагоцитов у больных с разными вариантами течения туберкулеза легких [Текст] / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдулаев // Проблемы туберкулеза. – 2000. – №3. – С.38-42.

56. Каминская, Г.О. Изменения метобализма эритроцитов у больных остропрогрессирующим туберкулезом легких [Текст] / Г. О. Каминская, Р. Ю. Абдулаев // Проблемы туберкулеза. – 2002. – №3. – С.33-37.

57. Карабач, С.С. Поздние рецидивы туберкулёза органов дыхания у взрослых и их химиопрофилактика (клинико-диспансерное наблюдение) [Текст]: автореф. дис. ...канд.мед.наук.: 14.00.26 / Карабач Сергей Сергеевич; НИИ туберкулеза. – Вильнюс, 1989. – 22 с.

58. Карпищенко, А.И. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) [Текст] / А.И. Карпищенко. – Санкт-Петербург:"Интермедика",1997. – 62с.

59. Кашкин, К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность [Текст] / К.П. Кашкин // Клинич. и лаб. диагностика. – 1998. – №11. – С.21-32.

60. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие [Текст] / под. ред. А.В. Караулова. – М.: Мед. информ. агентство, 2002. – 651 с.

61. Коваленко, И.П. Реактивации туберкулеза легких [Текст] / И.П. Коваленко. – Кишинев: Штиинца, 1989. – 188 с.

62. Ковальова, О.М. Діагностика захворювань органів дихання [Текст] / О.М. Ковальова, Н.А. Сафаргалина-Корнілова, Т.М. Амбросова. – Х.: ТОВ «ВП Плеяда», 2005. – 176 с.

63. Койчубеков, Б.К. Определение размера выборки при планировании научного исследования [Текст] / Б.К. Койчубеков, М.А. Сорокина, К.Э. Мхитарян // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. − 2014. − №4. – С. 71-74.

64. Колендо, С.Е. Некоторые вопросы диагностики туберкулёза лёгких в многопрофильной больнице [Текст] / СЕ. Колендо, Ю.А. Антошина, Л.И. Дворецкий // Пульмонология. – 2000. – №1. – С.35-41.

65. Коломиец В.М. Реактивация туберкулёза лёгких и её профилактика при формировании групп повышенного риска [Текст]: автореф. дис. ...д-ра.мед.наук.: 14.00.26 / Коломиец Владислав Михайлович; Киевский научно-исследовательский институт туберкулеза и грудной хирургии им. Ф.Г. Яновского. – Киев, 1982. – 28 с.

66. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф. Биохимические показатели в клинике внутренних болезней: Справочник [Текст] / Ф.И. Комаров, Б.Ф. Коровкин. – М.: МЕДпресс, 2002. – 207 с.

67. Комисарова, О.Г. Особенности течения процесса и эффективность лечения рецидивов туберкулёза лёгких у больных с различным уровнем генерации оксида азота в мононуклеарах и нейтрофилах крови [Текст]: автореф. дис. ...канд.мед.наук: 14.00.26 / Комиссарова Оксана Геннадьевна; ЦНИИ туберкулеза РАМН – М.,2005. – 26с.

68. Корытина, Г.Ф. Анализ ассоциации полимрофных маркеров генов медиаторов воспаления *(IL1B, TNFA, LTA, IL8, IL6, IL1RN, IL10, TGFB, TLR4, DBP)* с развитием хронических заболеваний респираторной системы у детей [Текст] / Г.Ф. Корытина, О.С. Целоусова, Л.З. Ахмадишина // Медицинскаягенетика. – 2008. – № 2. – С. 17-25.

69. Костюк, В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина [Текст] / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // Вопр. мед. химии. – 1990. – №2. – С. 88-91.

70. Краснов, В.А. Количественная характеристика иммунитета у больных с реактивацией туберкулёза лёгких [Текст] / В.А. Краснов // Пробл. туб. – 1994. – №1. – С. 17-19.

71. Краснов, В.А. Хирургическое лечение больных с деструктивными формами рецидивов туберкулёза лёгких [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.: 14.00.27 / Краснов Владимир Александрович: ЦНИИ туберкулеза. – М., 1994. – 36 с.

72. Круду, В.Н. Характеристика микобактериальной популяции при реактивации процесса у лиц с ОТИ в лёгких [Текст]: автореф. дис. ...канд.мед наук: 14.00.26 / Круду Валерий Николаевич: Центрентральный НИИ туберкулеза. – М.,1990. – 25 с.

73. Кужко, М.М. Визначити фактори ризику рецидиву туберкульозу легень та розробити оптимальні методи їх діагностики [Текст]: звіт з НДР (заключний) 01.12.2012 / Державна установа «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»; керівник М.М. Кужко. – К., 2012. – 250 с. – № державної реєстрації 0110U001212

74. Кузнецова, З.А. Частота, клинические особенности и меры предупреждения рецидивов туберкулёза органов дыхания [Текст]: автореф. дис. ... канд.мед.наук.: 14.00.26 / Кузнецова Зоя Александровна; Научно-исследовательсий институт фтизиатрии и пульмонологии им. акад. Ф.Г. Яновского. – Киев, 1986. – 24 с.

75. Куш, С. И. Методы оценки оксидантно-антиоксидантной системы в крови больных бронхолегочными заболеваниями [Текст] / С. И. Куш // Український пульмонологічний журнал. – 1996. – № 3. – С. 43-45.

76. Лазарева, Я.В. Диагностическое значение носительства посттуберкулёзных кальцинированных внутригрудных аденопатий [Текст] / Я.В. Лазарева // Клин. Медицина. – 1998. – №6. – С.48-51.

77. Лапач, С.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320с.

78. Левин, В.Р. Остаточные изменения при клиническом излечении туберкулёза лёгких и их прогностическое значение в клинико-диспансерной практике [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед.наук.: 14.00.26 / Левин В.Р.: НИИ туберкулеза. – М., 1971. – 32 с.

79. Левин, В.Р. Рецидивы туберкулёза лёгких по диспансерным данным [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед.наук.: 14.00.26 / Левин В.Р.: НИИ туберкулеза. – М.,1962. – 21с.

80. Ловачева, О. В. Клеточный состав бронхоальвеолярного смыва при туберкулезе легких [Текст] / О. В. Ловачева, Г. В. Евгущенко // Проблемы туберкулеза. – 1998. – № 3. – С. 32-36.

81. Луговская, С.А. Структура и функции моноцитов и макрофагов (обзор литературы) [Текст] / С.А. Луговская // Клин. лаб. диагностика. – 1997. – №9. – С. 10-16.

82. Максимова, О.Н. Особенности развития и течения рецидивов туберкулёза лёгких [Текст]: автореф. дис. ...канд.мед.наук: 14.00.26 / Максимова Ольга Михайловна; ЦНИИ туберкулеза РАМН. – М., 2004. – 22с.

83. Малиновский, А.Ф. Отдалённые результаты повторного хирургического лечения больных с реактивациями туберкулёза после резекции лёгких [Текст] / А.Ф. Малиновский // Значение хирургии в излечении больных туберкулёзом лёгких. – Москва, 1974. – С. 221-224.

84. Манухина, Е. Б. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите [Текст] / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев, Ю. В. Архипенко // Вестн. РАМН. – 2000. − №4. – С. 16-21.

85. Математический словарь высшей школы: Общ. часть [Текст] / В.Т. Воднев, А.Ф. Наумович, Н.Ф. Наумович, Под ред. Ю.С. Богданова. –2-е. изд. – М.: МПИ, 1989. – 527 с.

86. Матюшин, Б.Н. Активность глутатионзависимых ферментов при хроническом поражении печени [Текст] / Б.Н. Матюшин, А.С. Логинов, В.Д. Ткачев // Клин.лаб.диагностика. – 1998. – №4. – С.16-18.

87. Маянский, А.Н. Туберкулёз (микробиологические и иммунологические аспекты) [Текст] / А. Н. Маянский // Иммунология. – 2001. – №2. – С. 53-63.

88. Медуницин, Н.В. Процессинг и презентация антигена макрофагами [Текст] / Н.В. Медуницин // Иммунология. – 1995. – № 3. – С. 17-21.

89. Медуницин, Н.В. Цитокины и аллергия [Текст] / Н.В. Медуницин // Иммунология. – 1999. – № 5. – С. 5-9.

90. Метельская, В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови [Текст] / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – 6. – С. 15-18.

91. Методи визначення порушень системи L-аргінін–оксид нітрогену у терапії хронічних хвороб нирок : метод. вказівки МОЗ України [Текст] / І. І. Топчій, І. К. Кондаков, Т.В. Горбач, О. М. Кирієнко. – К., 2008. – 23 с.

92. Мишин, В.Ю. Рецидивы туберкулёза органов дыхания [Текст] / В.Ю. Мишин, С.Н. Жестовских // Проблемы туберкулеза. – 2004. – №4. – С. 11-13.

93. Мониторинг рецидивов туберкулеза: причины и факторы, способствующие развитию рецидивов [Текст] / Е.И. Скачкова, О.Б. Нечаева, Э.В. Арефьева [и др.] // Пробл. тубер. – 2008. – №8. – С. 16-19.

94. Наказ МОЗ України №1091 від 12.12.2012 р. [Текст] / "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі".

95. Наказ МОЗ України № 318 від 24.05.2006 р. [Текст] / " Про затвердження протоколу по впровадженню ДОТС-стратегії в Україні".

96. Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. [Текст] / " Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз ".

97. Наказ МОЗ України № 385 від 09.06.2006 р. [Текст] / " Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз ".

98. Наказ МОЗ України № 422 від 27.06.2006 р. [Текст] / " Про затвердження посібника з питань боротьби з туберкульозом на основі міжнародних стандартів з контролю за туберкульозом ".

99. Наказ МОЗ України № 45 від 06.02.2002 р. [Текст] / "Інструкція з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції ".

100. Наказ МОЗ України № 600 від 22.10.2008 р. [Текст] / " Стандарт надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз ".

101. Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. [Текст] / «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі».

102. Наукові підходи до вирішення проблеми туберкульозу [Текст] /Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, В.Г. Матусевич, І.О. Новожилова // Укр. пульмон. журнал. – 2013. – №2. – С. 5-14.

103. Недлинская, Н.Н. Определение степени риска рецидива туберкулёза лёгких и эффективность дифференцированных противотуберкулёзных мероприятий [Текст]: автореф. дис ... канд.мед.наук: 14.00.26 / Недлинская Нина Николаевна; Научно-исследовательсий институт фтизиатрии и пульмонологии им. акад. Ф.Г. Яновского. – Киев, 1989. – 22 с.

104. Незлин, С.Е. Противотуберкулёзный диспансер [Текст] / С.Е. Незлин. – Москва: Медицина, 1989. – 224с.

105. Новые возможности применения фагоцитарного теста во фтизиопедиатрии [Текст] / В. А. Аксенова, И. П. Корюкина, В. А. Черешнев [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – №6. – С.42-48.

106. Общественное здоровье и здравоохранение: учебн. для студентов [Текст] / под ред. В.А.Миняева, Н.И.Вишнякова. – 6-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 656с.

107. Овчинников, Ю. М. Механизмы патогенеза воспаления органов дыхательного тракта и некоторые аспекты медикаментозной коррекции [Текст] / Ю.М.

Овчинников, В. М. Свистушкин // Российский ринологическии журнал. – 1999. – №1. – С. 10-13.

108. Ожегова, Д.С. Функциональная вариабельность генов подверженности инфекционным заболеваниям [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед наук: 03.00.15, / Ожегова Диана Сергеевна; Сибирский государственный медицинский университет Росздрава». – Томск, 2009. – 21с.

109. Особенности иммунологических показателей у больных с различными формами туберкулеза легких [Текст] / Е.Э. Комогорова, Е.В. Костенко, В.А. Стаханов [и др.] // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 45-49.

110. Особенности иммунитета у больных с различными формами туберкулеза легких [Текст] / Н.А. Хонина, С.Д. Никонов, С.В. Шпилевский [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2000. – №1. – С. 30-32.

111. Особенности иммунитета у больных хроническим бронхитом с большими остаточными изменениями после перенесенного туберкулеза легких [Текст] / А. Е. Дитетков, О. Ю. Антонова, В. И. Шевелев [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 3. – С. 14-17.

112. Особенности макрофагальной формулы бронхоальвеолярного смыва у больных деструктивным туберкулезом легких [Текст] / В. В. Ерохин, Л. Н. Лепеха, О. В. Ловачева [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – №12. – С.17-21.

113. Особенности продукции цитокинов и α_2-макроглобулина у больных с различными клиническими формами туберкулеза легких [Текст] /А.Е. Колосова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №1. – С. 48-52.

114. Особенности рецидивов туберкулёза органов дыхания в современных условиях [Текст] / Т.Я. Босенко, Е.А. Горяинова, И.О. Дубовицкая, Н.А. Володько // Туберкулёз в России: материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 14-15.

115. Особливості епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу у дітей в Україні [Текст] / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, О.І. Білогорцева [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – №4 – С.5-8.

116. Отдельнова, К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях [Текст] / К.А. Отдельнова // Сб. трудов 2-го ММИ. – 1980. – Т. 150, вып. 6. – С.18–22.

117. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006−2010 роки [Текст] /Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, В.Г. Матусевич [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – №4. – С. 5-10.

118. Оцінка результатів лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та з рецидивами захворювання за показниками когортного аналізу [Текст] / В. М. Петренко, С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2011. - №3. – С. 5-10.

119. Панасюкова, О. Р. Цитокіни і туберкульоз (огляд літератури) [Електронний ресурс] / О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан, 2008. – Режим доступу: http://www.ifp.kiev.ua/ original/2008/panasiukova2008.pdf.

120. Петренко, В.І. Методи виявлення туберкульозу: минуле та сучасне [Текст] / В.І. Петренко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – №1 (08). – С.18-26.

121. Петренко, В.І. Роль цитокінів та застосування їх з метою імунокорекції у хворих на туберкульоз легень [Текст] / В.І. Петренко, Ю.А. Варченко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція – 2010. – № 2 (02). – С.78-85.

122. Пичугин, А.В. Апоптоз клеток иммунной системы при туберкулезной инфекции [Текст] / А.В. Пичугин, А.С. Апт // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2005. – № 12. – С. 3-7.

123. Плиева, С.Л. Особенности ранних и поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания [Текст] / С.Л. Плиева, П.П. Сельцовский // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №6. – С. 23-27.

124. Плохинский, Н.А. Биометрия. 2-е изд. [Текст] / Н.А. Плохинский – М.: Изд-во Моск. унив-та, 1970. – 368 с.

125. Показатели системы перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита как предикторы неблагоприятного течения инфильтративного туберкулеза легких [Текст] / И. А. Волчегорский, П. Н. Новоселов, А. А. Болотов [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – №4. – С. 28-32.

126. Полиморфизм в локусе гена фактора некроза опухолей у больных раком молочной железы [Текст] / А.С. Осташкин, Т.Ф. Маливанова, В.А. Юрченко, Н.Н. Мазуренко // Генетика. – 2008. – Т. 44, №9. – С. 1275-1280.

127. Порядок використання молекулярно-генетичних методів у лабораторіях з діагностики туберкульозу в Україні [Текст]: методичні рекомендації / А.І. Барбова, О. А. Журило, Н. М. Жеребко [та ін.] // Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». – Київ, 2014. – 18 с.

128. Поспелов, А.Л. Уровень синтеза IFN-γ, TNF-α, IL-1β и IL-10 на разных этапах лечения туберкулеза у детей и подростков [Текст] / А.Л. Поспелов, М.М. Авербах, М.Ф. Губкина // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №8. – С. 36-40.

129. Потапов, И. В. Исследование нитроксидергических нарушений и их фармакологическая коррекция в клетках мононуклеаро–фагоцитируюшей системы при туберкулезе легких [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.00.25, 14.00.26 / Потапов Игорь Владимирович; Челябинская государственная медицинская академия. – Челябинск, 2002. – 22с.

130. Практикум по биохимии [Текст] /под ред. С. Е. Северина, Т. А. Соловьевой. – М.: Изд-во: МГУ, 1989. – 509 с. ISBN: 5-211-00406-X.

131. Применение оксида азота в комплексном лечении больных туберкулезом легких [Текст] / И. Е. Чернеховская, Б. Д. Свистунов, А. В. Поваляев [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких.—2009. — № 6. — С. 50–52.

132. Проблеми рецидивів туберкульозу легень [Текст] / В. М. Петренко, С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2008. - №2. – С. 60-64.

133. Прогноз предрасположенности человека к развитию вирусного гепатита С по полиморфизмам генов цитокинов G-308A TNFA, T-330G IL2, C-590T IL4, C-703T IL5 и C-592A IL-10 [Текст] /В.В. Авдошина, В.В. Дортман, В.И. Коненков [и др.]// Мед. иммунол. – 2006. – Т. 8, №5-6. – С. 715-720.

134. Продукция цитокинов у больных прогрессирующим туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью [Текст] / Л.К.Суркова, Е.М.Скрягина, Г.Л.Гуревич [и др.] // Весці Нацыянал. Акад. Нав. Беларусі. – 2007. – №4. – С.102-107.

135. Просвєтов, Ю. В. Стан деяких показників оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на туберкульоз легень з ускладненням хіміотерапії [Текст] / Ю. В. Просвєтов // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – №4. – С. 35-37.

136. Противотуберкулезные Ig-E-антитела. Исследование концентрации при различных формах туберкулеза [Текст] / В.Г. Авдиенко, Г.А. Космидиади, А.В. Баенский [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2002. – №3. – С. 45-48.

137. Противотуберкулезные антитела у больных туберкулезом легких в процессе химиотерапии [Текст] / В.А. Стаханов, Н.А. Васильев, Д.Т. Леви [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2001. – №5. – С. 48-50.

138. Рабсон, А. Основы медицинской иммунологии [Текст] / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз – М.: Мир, 2006. – 320с.

139. Рабухин, А.Е. Туберкулёз органов дыхания у взрослых [Текст] / А.Е. Рабухин. – М.: Медицина, 1976. – 328 с.

140. Распространённость рецидивов туберкулёза органов дыхания при напряжённой эпидемической ситуации [Текст] / Т.Я. Ильина [и др.] // Пробл. туберкулёза. – 2005. – №7. – С. 15 – 17.

141. Растворов, А. А. Экстракорпоральные методы терапии в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулёзом лёгких в фазе распада [Текст] / А.А. Растворов // Український пульмонологічний журнал. – 2000. – № 2. – С. 28-30.

142. Резолюція V з’їздуфтизіатрів і пульмонологів України (6-8 листопада 2013 р., м.Київ) [Текст] // Укр. пульмон. журнал. – 2013. – №4. – С. 5-10.

143. Реутов, В. П. Медико-биологические аспекты циклов оксид азота и супероксидного анион-радикала [Текст] / В. П. Реутов // Вестн. РАМН. – 2000. – №4. – С. 35-41.

144. Рецидивы туберкулёза в республике Башкортостан [Текст] / М.М. Азаматова, Х.К. Аминев, Л.З. Фаттахова, Г.М. Сидоренко // Туберкулёз в России: материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М.,2007. – С.5.

145. Роль полиморфизма генов интерлейкина-5 (–703) и рецептора к интерлейкину-5 (–80) в формировании эозинофилии крови при туберкулезе легких[Текст] / К.О. Михеева, В.В. Новицкий, О.И. Уразова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – №4. – С.57-63.

146. Рудой, Н.М. Туберкулёз лёгких и алкоголизм [Текст] / Н.М. Рудой, Т.Ч. Чубаков. – М.:Медицина, 1985. – 176 с.

147. C-590T IL4, C-703T IL5 и C-592A IL-10 [Текст] / В.В. Авдошина, В.В. Дортман, В.И. Коненков [и др.] // Медицинская Иммунология. – 2006. – Т. 8, №5-6. – С. 715-720.

148. Савула, М.М. Химиотерапия деструктивного туберкулеза легких с применениям антиоксидантов и антигипоксантов [Текст] / М.М. Савула, Н.С. Кравченко, А.И. Познанский // Проблемы туберкулеза. – 1993. – №5. – С.18-20.

149. Сафарян, М.Д. Динамика активности антиоксидантных ферментов в крови больных туберкулезом легких [Текст] / М.Д. Сафарян // Проблемы туберкулеза. – 1990. – №8. – С.60-61.

150. Связь аллельных вариантов промоторных участков генов IL-2 (T-330G), IL-4 (C-590T) и IL-10 (C-592A) с уровнем спонтанной продукции цитокинов in vitro мононуклеарными клетками периферической крови здоровых жителей Сибири европеоидного происхождения [Текст] / В.И. Коненков, И.А. Ракова, В.В. Авдошина [и др.] // Мед. генетика. – 2006. – N3. – С 46-50.

151. Сенников, С.В. Аллельный вариант и изоформы цитокинов в диагностике и патогенезе иммунопатологических состояний [Текст] / С.В. Сенников, А.Н. Силков, В.А. Козлов // Иммунология. – 2002. – №4. – С. 243-250.

152. Середа, В.Г. Системный уровень INFγ и IL-10 при различных формах туберкулеза органов дыхания у больных от 3-х до 17 лет [Текст] / В.Г. Середа, Е.В. Маркелова // Мед. иммунол. – 2006. – Т.8,№2-3. – С. 288-289.

153. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции [Текст] / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22.

154. Сиренко, И. А. Состояние перекисного окисления липидов у детей и подростков с активным туберкулезом органов дыхания [Текст] / И. А. Сиренко, С. А. Шматько // Український пульмонологічний журнал. – 2004. – №1. – С. 40-41.

155. Система цитокинов и болезни органов дыхания [Текст] / Б.И. Гельцер, Е.В. Маркелова, Е.В. Просекова [и др.] // Терапевтический архив.–2002.–N11. – С.94-99.

156. Славин, М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях [Текст] / М.Б. Славин. – М.: Медицина, 1989. – 304 с.

157. Сравнительная оценка некоторых функциональных изменений при стимуляции PPD макрофагов и дендритных клеток, полученных из периферической крови здоровых доноров [Текст] / А.Н. Ильинская, Л.В. Пичугина, Н.С. Олиферук [и др.] // Иммунология. – 2006. – №4. – С. 209-211.

158. Стан та інфраструктура протитуберкульозної служби України в період епідемії туберкульозу [Текст] / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, В.Г. Матусевич [та ін.]// Укр. пульмонол. журн. – 2009. – №1. – С. 5-7.

159. Степанов, А. Б. Физиолологически активные липиды [Текст] / А. Б. Степанов, Ю. М. Краспольский, В. И. Швец. – Москва: Наука, 1991. – 136с.

160. Струков, А. И. Морфология туберкулеза в современных условиях [Текст] / А. И. Струков, И. П. Соловьева – М.: Медицина,1986. – 232с.

161. Субпопуляциопная принадлежность Т-клеток, подверженных анергии и апоптозу у больных туберкулезом легких [Текст] / Е.Р. Черных, Л.В. Сахно, М.Н. Хонина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2002. – №7. – С. 43-47.

162. Сывороточный уровень оксида азота в оценке системного воспаления у больных лекарственной-устойчивым туберкулезом легких [Текст] / Р.Ю. Абдуллаев, Г.О. Каминская, О.Г. Комиссарова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – №5. – С. 40-43.

163. Тарсенко О.Р. Удосконалення лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та рецидиви захворювання, які виділяють мультирезистентні МБТ: [Текст]: автореф. дис. ... канд.мед. наук: 14.01.26 / Тарасенко Олена Ростиславівна; ДУ "Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Академії медичних наук України". – К.,2007. – 22 с.

164. Теория вероятностей и математическая статистика: Учеб. пособие для вузов [Текст] /В. Е. Гмурман. − 9-е. изд., стер. – М.: Высш. шк., 2003. –479с.

165. Типове Положення про комісію з питань етики, з урахуванням норм, які застосовані у міжнародній практиці – GCP ICH принципів Гельсинської декларації [Текст] / [за ред. Ю.Б. Білоусова] // Планування та проведення клінічних досліджень лікарських засобів. – 2000.

166. Титов В.Н. С–реактивный белок: физико-химические свойства, структура и специфические свойства [Текст] / В.Н. Титов // Клин. лаб. диагн. – 2004 – №8 – С. 3-9.

167. Титов, В.Н. Диагностическое значение повышения уровня С–реактивного белка в «клиническом» и «субклинческом» интервалах [Текст] / В.Н. Титов // Клин. лаб. диагн. – 2004 – №6 – С. 3-10.

168. Тица, Н.У. Клиническая оценка лабораторных тестов. Пер. с англ. [Текст] / Под ред. Н. У. Тица. – М.: Медицина, 1986г. – 480с.

169. Т-клеточная анергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулёзе лёгких [Текст] / Л. В. Сахно, М. А. Тихонова, Е. В. Курганова [и др.] // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2004. – №5. – С. 23-28.

170. Туберкулез. Особенности течения, возможности фармакотерапии. Учебное пособие для врачей [Текст] / А.К. Иванов, Т.В.Сологуб, Д.С. Суханов [и др.] - СПб., 2009. - 108 с.

171. Туберкулез. Руководство для врачей / Под ред. А.Г. Хоменко. – М.: Медицина, 1996. – 496 с. ISBN 5-225-00967-0.

172. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник за 2001 – 2011 роки [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України; Державна служба України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань; Державний

заклад «Центр медичної статистики МОЗ України»; Державний заклад «Всеукраїнський центр контролю за туберкульозом». – К., 2012. – 111 с.

173. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник за 2013 – 2014 роки [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України; Державний заклад «Центр медичної статистики МОЗ України». – К., 2015. – 88с.

174. Тюлькова, Т.Е. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции [Текст] / Т.Е. Тюлькова, Ю.П. Чугаев, Э.А. Кашуба // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – №11. – С. 48-55.

175. Участие оксида азота в развитии туберкулезной анергии у больных туберкулезом легких [Текст] / Л.В. Сахно, О.В. Хонина, О.В. Норкина [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 8. – С. 42–46.

176. Фещенко, Ю.І. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні [Текст] / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, Л.В. Турченко // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – №3 – С.5-10.

177. Фещенко, Ю.І. Туберкульоз із розширеною резистентністю: епідеміологічні аспекти, проблеми діагностики і лікування [Текст] / Ю.І. Фещенко, С.О. Черенько, А.І. Барбова// Укр. пульмон. журнал. – 2013. – №2. – С. 31-33.

178. Фрейдлин, И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции [Текст] / И.С.Фрейдлин // Мед. иммунол. – 2005. – Т.7, № 4. – С. 347-354.

179. Фридман, Д.Я. Влияние отягощающих факторов в реактивации туберкулёза в отдалённые сроки после резекции лёгких [Текст]: автореф. дис....канд. мед. наук.: 14.00.26 / Фридман Д.Я.: НИИ туберкулеза. – Москва, 1982. – 24с.

180. Фтизиатрия: Национальное руководство [Текст] / под. ред. М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. – 503 с.

181. Функциональная активность фагоцитирующих клеток крови при туберкулезе легких [Текст] / В. В. Новицкий, Т. А. Лукьянова, А. К. Стрелис [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – №1. – С.79-81.

182. Хоменко, А.Г. Современные тенденции распространения туберкулёза в России [Текст] / А.Г. Хоменко // Русский медицинский журнал, 1998. – Т.6. – №17. – С. 1121-1125.

183. Цитокиновый профиль при гранулематозных болезнях легких [Текст] / Л.Д.Гунтупова, С.Е.Борисов, Е.А.Купавцева [и др.] // Проблемы тубер. и забол. легких. – 2006. – №6. – С.10-13.

184. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких [Текст] / Е.Ф. Чернушенко, Л.П. Кадан, О.Р. Панасюкова [и др.] // Укр. пульмон. журн. – 2010. – №2. – С. 39-43.

185. Цитокины как маркеры развития инфильтративного туберкулеза легких [Текст] /М.В. Мезенцева, В.А. Стаханов, М.В. Захарова [и др.]// Инфекция и иммунитет. – 2011– Т.1, № 4. – С. 367-372.

186. Чернушенко, Е. Ф. Противотуберкулезный иммунитет (часть I) [Текст] / Е.Ф. Чернушенко, Р. Г. Процюк // Укр. пульмон. журн. – 2010. – №4. – С. 53-58.

187. Чернушенко, Е. Ф. Противотуберкулезный иммунитет (часть II) [Текст] /Е.Ф. Чернушенко, Р. Г. Процюк//Укр. пульмон. журн. – 2011. – №1. – С.29-32.

188. Чернушенко, Е.Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии [Текст] / Е.Ф. Чернушенко //Укр.пульмон.журн. – 2003. – №3. – С. 94-96.

189. Чеченова, Р.А. Организация раннего выявления рецидивов туберкулеза легких [Текст] / Р.А. Чеченова // XI съезд врачей-фтизиатров. – СПб., 1992. – С. 94-95.

190. Чорновіл, А. В. Перикисне окислення ліпідів та його патогенетична корекція при інфекційній патології (огляд літератури) [Текст] / А. В. Чорновіл // Львівський медичний часопис. – 2000. – Т.6, №2. – С.17-22.

191. Чучалин, А.Г. Новые данные иммунных реакций при туберкулезе [Текст] / А.Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. – 2004. – №2. – С. 88-90.

192. Шаповалов, В.П. Роль цитокінів у локальній регуляції специфічного запалення у хворих на деструктивний туберкульоз легень [Текст] / В.П. Шаповалов // Укр. Пульман. Журнал. – 2006. – №2. – С.53-55.

193. Шевченко, А.В. Особенности полиморфизма промоторных регионов генов цитокшюв IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 и TNFA у европиоидного населения западной Сибири [Текст] / А.В. Шевченко, О.В. Голованова, В.И. Коненков // Иммунол. – 2010. – №4. – С. 176-181.

194. Шевченко, Ю. Л. Борьба с туберкулезом на пороге XXI века [Текст] / Ю.Л. Шевченко // Проблемы туберкулеза. – 2000. – №3 – С. 2-7.

195. Шимановский, Н. Л. Роль оксида азота в мехенизме действия лекарственных веществ [Текст] / Н. Л. Шимановский, К. С. Гуревич // Международный медицинский журнал. – 2000. – №1. – С.104-107.

196. Шихалиев, Я.Ш. Совершенствование методов выявления и лечения рецидивов туберкулеза [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.26 / Шихалиев Явар Шихали оглы: Центрентральный НИИ туберкулеза. – М., 2001. – 32 с.

197. Этические принципы проведения клинических исследований: избранные материалы руководства «Планирование и проведение клинических испытаний лекарственных средств» [Текст] /[за ред. Ю.Б. Білоусова] // Український медичний часопис. – 2001. − №4. – С. 59-65.

198. Эффективность II Б стандартного режима химиотерапии при лечении больных рецидивами туберкулёза лёгких [Текст] / В.Ю. Мишин, О.Г. Комисарова, А.Н. Наумова [и др.] // Туберкулёз в России: материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – Москва, 2007. – С.441.

199. Яроцинський, В. Б. Стан оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на туберкульоз легень та її корекція за допомогою електромагжтних хвиль міліметрового діапазону [Текст] / В.Б. Яроцинський // Український пульмонологічний журнал. – 1996. – № 4. – С. 39-40.

200. A role for intrathymic B cells in the generation of natural regulatory T cells [Text] / S.N. Walters, K.E. Webster, S. Daley [et al.]// J. Immunol. – 2014. – Vol.193, №1. – P. 170-176.

201. Activation of the Liver X Receptor Inhibits Th17 and Th1 Responses in Behcet's Disease and Vogt-Koyanagi-Harada Disease [Text] / L. Wu, H. Wen, Y. Zhou [et al.] // Curr. Mol. Med. – 2014. – Vol.23, N4. – P. 3482-3490.

202. Al-Attiyah, RJ Mycobacterial antigen-induced T helper type 1 (Th1) and Th2 reactivity of peripheral blood mononuclear cells from diabetic and non-diabetic tuberculosis patients and Mycobacterium bovis bacilli Calmette-Guérin (BCG)-vaccinated

healthy subjects [Text] / R.J. Al-Attiyah, A.S. Mustafa. // Clin Exp Immunol. – 2009. – Vol.158, N1. – P. 64-73.

203. Alekseeva T.V. New approaches to timely detection of pulmonary tuberculosis recurrences [Text] / T.V. Alekseeva, L.P. Biriukova // Probl. Tuberk. – 2003. – №2. – P.14-16.

204. Allelic polymorphism of cytokine genes during pulmonary tuberculosis [Text] / I.O. Naslednikova, O.I. Urazova, O.V. Voronkova [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. – 2009. Vol. 148, N2. – P.175-180.

205. Alteration of serum inflammatory cytokines in active pulmonary tuberculosis following anti-tuberculosis drug therapy [Text] / I.H. Chowdhury, A.M. Ahmed, S. Choudhuri [et al.] // Mol. Immunol. – 2014. – Vol. 62, N1. – P. 159-168.

206. Altman, D.G. Practical Statistics for Medical Research. Chapman and Hall/CRC [Text] / D.G. Altman. – 1990. – 624 p.

207. Alveolar epithelial type II cell apoptosis in vivo during resolution of keratinocyte growth factor-induced hyperplasia in the rat [Text] / H. Fehrenbach, M. Kasper, R. Koslowski [et al.] // Histochemistry and Cell Biology. – 2000. − Vol. 114(1). − P. 49-61.

208. An improved canine genome and a comprehensive catalogue of coding genes and non-coding transcripts [Text] / M.P. Hoeppner, A. Lundquist, M. Pirun [et al.] // PLoS One. –2014. – Vol.9, N3. – P. e91172.

209. Analysis of Th1, Th17 and regulatory T cells in tuberculosis case contacts [Text] / R.E. García Jacobo, C.J. Serrano, J.A. Enciso Moreno [et al.] // Cell Immunol. – 2014. – Vol.289, N1-2. – P. 167-173.

210. Anastas'ev, V.S. Causes of recurrence in pulmonary tuberculosis [Text] / V.S. Anastas'ev, G.D.Ravdel' // Probl. Tuberk. – 1985. – №2. – P. 14-18.

211. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in patients with pulmonary tuberculosis [Text] / S. Golubović, I. Stanković, L. Ristić [et al.] // Med. Pregl. – 2010. – Vol.63, №7-8. – P. 450-453.

212. Apoptotic Neutrophils Augment the Inflammatory Response to Mycobacterium tuberculosis Infection in HumanMacrophages [Text] / H. Andersson, B. Andersson, D. Eklund [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol.9, N7. – P.e101514-e101526.

213. Aptamer inhibits Mycobacterium tuberculosis (H37Rv) invasion of macrophage [Text] /F. Chen, X. Zhang, J. Zhou [et al.]// Mol. Biol. Rep. – 2012. – Vol.39,N3. – P. 2157-2162.

214. Association between cytokine gene polymorphisms and tuberculosis in a Chinese population in Shanghai: a case-control study [Text] / Y. Hu, L. Wu, D. Li [et al.] // BMC Immunol. – 2015. – N16. – P.8.

215. Association of -1082 interleukin-10 gene polymorphism in Peruvian adults with chronic periodontitis [Text] / L. Chambrone, A. Ascarza, M.E. Guerrero [et al.] // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. – 2014. – Vol.17, N3. – P. 3-12.

216. Association of 22 cytokine gene polymorphisms with tuberculosis in Macedonians [Text] / D. Trajkov, M. Trajchevska, T. Arsov [et al.] // Indian. J. Tuberc. – 2009. – Vol. 56, N3. – P.117-131.

217. Association of cytokine gene polymorphisms in patients with tuberculosisand their household contacts [Text] / R. Sivangala, M. Ponnana, S. Thada [et al.] // Scand. J. Immunol. – 2014. – Vol.79, N3. – P 197-205.

218. Association of cytokine gene polymorphisms in patients with tuberculosis and their household contacts [Text] / R. Sivangala, M. Ponnana , S. Thada [et al.]// Scand. J. Immunol. – 2014. Vol.79,N3. – P.197-205.

219. Association of inflammatory cytokine gene polymorphisms with inflammatory bowel disease in a Moroccan cohort [Text] / N. Senhaji, A. Serrano, W. Badre [et al.] // Genes Immun. – 2015. – N3. – P. 52.

220. Association of interferon gamma and interleukin 10 genes with tuberculosis in Hong Kong Chinese [Text] / H.W. Tso, W.K. Ip, W.P. Chong [et al.] // Genes Immun. – 2005. – Vol.6, N4. – P.358-363.

221. Association of Mycobacterium Tuberculosis Lineages with IFN-γ and TNF-α Gene Polymorphisms among Pulmonary Tuberculosis Patient [Text] / Mohammad Varahram, Parissa Farnia, Mohammad Javad Nasiri [et al.] // Mediterr J. Hematol. Infect. Dis. – 2014. – Vol.6, N1. – P. 15-22.

222. Association of interleukin-4 promoter polymorphisms in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / K.T. Ho, M.Y. Shiau, Y.H. Chang [et al.] // Metabolism. – 2010. – Vol. 59, N12. – P. 1717-1722.

223. Associations between systemic inflammation, mycobacterial loads in sputum and radiological improvement after treatment initiation in pulmonary TB patients from Brazil: a prospective cohort study [Text] / E.D. Mesquita, L. Gil-Santana, D. Ramalho [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2016. – N16. – P. 368-372.

224. Attenuation of cytokine responsiveness during T cell development and differentiation [Text] / J.H. Marino, C.J. Wiele, I. M. Everhart [et al.] // J. Interferon Cytokine Res. – 2006. – Vol. 26, № 10. – P.748-759.

225. Azad, A.K. Innate immune gene polymorphisms in tuberculosis [Text] / A.K. Azad, W. Sadee, L.S. Schlesinger // Infect. Immun. – 2012. – Vol. 80, N10. – P.3343-3359.

226. Banavalicer, J. Relaps of Tuberculosis [Text] / J. Banavalicer, M. Bose // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2001. – V.5,№11. – P.82-90.

227. Basha, S. Immune responses in neonates [Text] / S. Basha, N. Surendran, M. Pichichero // Expert. Rev. Clin. Immunol. – 2014. – №4. – 1-14.

228. B-cells delay neutrophil migration toward the site of stimulus: tardiness critical for effective bacillus calmetteguerin vaccination against tuberculosis infection in mice [Text] / T. K. Kondratieva, E. I. Rubakova, I. A. Linge [et al.] // J. Immunol. – 2010. – V. 184. – P. 1227-1234.

229. Bellamy, R. Genetic susceptibility to tuberculosis [Text] /R. Bellamy // Clin. Chest Med. – 2005. – Vol.26, N2. – P. 233-246.

230. Bellamy, R. Genome-wide approaches to identifying genetic factors in host susceptibility to tuberculosis [Text] / R. Bellamy // Microbes. Infect. – 2006. – Vol. 8, N4. – P. 1119-11123.

231. Bernard, E. Relapse in pulmonary tuberculosis after chemotherapeutic treatment [Text] / E. Bernard, R. Thibier, S. Pretet // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. - 1955. - V.25. - N 3.- P. 248-253.

232. Biochemical and pathologic evidence for proteolytic destruction of lung connective tissue in cystic fibroses [Text] / M.C. Bruce, L. Ronez, Y.D. Klingez [et al.] // Am. Rev. respires. Dis. – 1985. – V.132. – P.529-535.

233. Biomarkers of CD4+ T cell activation as risk factors for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome [Text] / L.A. Chakrabarti, C. Boucherie, F. Bugault [et al.] // AIDS. – 2014. – N23. – P. 23-29.

234. Bland, M. An. Introduction to Medical Statistics [Text] / M. Bland // 3rd. ed. Oxford University Press, Oxford. – 2000. – №3. – P.335-347.

235. Bloom, B.R. Genetics and developing countries [Text] / B.R. Bloom, D.D. Trach // *BMJ*. – 2001. – Vol.28, N322(7293). – P. 1006-1007.

236. Bloom, B.R. Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control [Text] / Bloom, B.R. – Washington: ASM Press, 1994. – 637 pp.

237. Boushey, H.A. Current concepts in the treatment of tuberculosis [Text] / H.A. Boushey // West. J. Med. – 1987. – V.146, №4. – P. 461-465.

238. Brennan, P.Y. Tuberculosis in the context of emerging diseases. [Text] / P.Y. Brennan // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 1997. – V.18. – N4. – P.263-269.

239. Bretscher, P.A. On the mechanism determining the TH1/TH2 phenotype of an immune response, and its pertinence to strategies for the prevention, and treatment, of certain infectious diseases [Text] / P.A. Bretscher // Scand. J. Immunol. – 2014. – Vol. 79, N6. – P. 361-376.

240. Caminero, J.A. Management of multidrag-resistant tuberculosis andpatient in retreatment [Text] / J.A. Caminero // Eur. Respir. J., May 2005. – V.25. – P.928-936.232

241. Castaño, D. Increased frequency and cell death of CD16+ monocytes with Mycobacterium tuberculosisinfection [Text] / D. Castaño, L.F. García, M. Rojas // Tuberculosis (Edinb). – 2011. Vol.91, N5. – P. 348-360.

242. Causes of recurrence of pulmonary tuberculosis: short and long term results of treatment [Text] / L.V. Burukhina, E.A. Zolotovskaia, Z.A. Prudnikova [et al.] // Probl. Tuberk. – 1995. – №3. – P. 29-31.

243. Causes of recurrences of pulmonary tuberculosis among urban and rural population [Text] / V.M. Petrenko, L.V. Turchenko, S.I.Parkhomenko [et al.] // Probl. Tuberk. – 1990. - №10. – P. 47-48.

244. CD19 + CD23+ B cells, CD4 + CD25+ T cells, E-selectin and interleukin-12 levels in children with steroid sensitive nephrotic syndrome / B. Yildiz, N. Cetin, N. Kural [et al.] // Ital. J. Pediatr. – 2013. - №39. – P.39-42.

245. Cellular and humoral immunity to purified protein derivative (PPD) in PPD skin reactive and nonreactive patients with pulmonary tuberculosis: comparative analysis of antigen-specific lymphocyte proliferation and IgG antibodies [Text] / Z. Boras, A. Juretić, M. Rudolf [et al.] // Croat Med. J. – 2002. – Vol.43, N3. – P. 301-305.

246. Cherenko, S.A. Effectiveness and safety of gatifloxacin in patients with drug resistance tuberculosis before unsuccessfully treated with ofloxacin and ciprofloxacin [Text] / S.A. Cherenko, E.R. Tarasenko // Europ. Respir. J. – 2006. – V. 28., Suppl. 50., s. 588. – P. 3448.

247. Circulating biomarkers of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in children [Text] / N.K. Pavan, R.Anuradha , B.B. Andrade [et al.] // Clin. Vaccine Immunol. – 2013. – Vol.20, N5. – P. 704-711.

248. Clinical aspects and outcome of recurrent pulmonary tuberculosis [Text] / V.A. Krasnov, V.A. Potashova, T.V. Zyrianova, S.L. Naryshkina // Probl. Tuberk. – 1993. – №5. – P.14-16.

249. Clinical experience with tableted V5 therapeutic vaccine derived from hydrolyzed blood of donors with hepatitis B and C [Text] / Aldar Bourinbaiar, Batdelger Dendev, Marina Tarakanovskaya [et al.] // Innovation. – 2013. – Vol. 7, №3 (S) – P. 56-62.

250. Clinicoroentgenological characteristics of patients with recurrent pulmonary tuberculosis under urban and rural conditons [Text] / L.M. Litvin, A.G. Gorak, A.F. Gavrilenko [et al.] // Probl. Tuberk. – 1985. – №1. – P. 39-42.

251. Clonal analysis of the T-cell response to in vivo expressed Mycobacterium tuberculosis protein Rv2034, using a CD154 expression based T-cell cloning method [Text] / S. Commandeur, M. Coppola, K. Dijkman [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol.9, N6. – P.e99203-e99214.

252. Communication between endothelial and smooth muscle cells [Text] / M. Félétou, R. Busse, G. Edwards [et al.] // Médecine Sciences. – 2003. – Vol. 19. – P. 1242-1250.243

253. Constant, S.L. Induction of Th1 and Th2 CD4+ T cell responses: the alternative approaches [Text] / S.L. Constant, K.Bottomly // Ann. Rev. Immunol. – 1997. – Vol. 15. – P.297 – 322.

254. Correlation between interleukin-10 and in situ necrosis and fibrosis suggests a role for interleukin-10 in the resolution of the granulomatous response of tuberculous pleurisy patients [Text] / T.Barbosa, S.Arruda, M.Chalhoubetal [et al.] // Micr. Inft. – 2006. – Vol.8, №3. – P.889-897.

255. Crofton, J. The prevention and management of drag-resistant tuberculosis [Text] / J. Crofton // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 1987. – Vol.62,№12. – P. 6-12.

256. CXCR5^{+} T helper cells mediate protective immunity against tuberculosis [Text] /S.R. Slight, J.Rangel-Moreno, R.Gopal [et al.] // J. Clin. Invest. – 2013. – Vol.123, N2. – P.712-726.

257. Cytokine gene expression in intestinal tuberculosis and Crohn's disease [Text] /S. Pugazhendhi, K. Jayakanthan, A. B. Pulimood [et al.]// Int. J. Tuberc. Lung Dis. – Vol.17, N5. – P. 662-668.

258. Cytokine gene polymorphisms are associated with susceptibility to tuberculosis in an Amerindian population [Text] /Lindenau J. D.; GuimarГ.Jes L. S. P.; Friedrich D. C. [et al.] // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. − 2014. – V. 18, N. 8. − P. 952-957.

259. Cytokine gene polymorphisms are associated with susceptibility to tuberculosis in an Amerindian population [Text] / J.D. Lindenau, L.S. Guimarães, D.C. Friedrich [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, N8. – P.952-957.

260. Cytokine production in NK and NKT cells from Mycobacterium tuberculosis infected patients [Text] / M. Kulpraneet, S. Sukwit, K. Sumransurp [et al.] // Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health. – 2007. – Vol. 38, №2. – P. 370-375.

261. Cytokine profiles for peripheral blood lymphocytes from patients with active pulmonary tuberculosis and healthy household contacts in response to the 30-kilodalton antigen of mycobacterium tuberculosis [Text] / M. Torres, T. Herrera, H. Villareal [et al.] // Infect Immun. – 1998. – Vol. 66, №1. – 176–180.

262. Davidson, P.T. Drag resistance and the selection of therapy for tuberculosis [Text] / P.T. Davidson // Amer. Rev. Resp. Dis. – 1987. – V.136, N2. – P.255-257.

263. Decreased levels of inflammatory cytokines in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease after plasma exchange [Text] / T. Fujimaru, S. Ito, H. Masuda [et al.] // Cytokine. – 2014. – №14. – P. 213-220.

264. Determination of the cytokine gene polymorphism and geneticsusceptibility in tuberculosis patients [Text] / M. Ulger, G. Emekdaş, G. Aslan [et al.] // Mikrobiyol. Bul. – 2013. – Vol. 47, N2. – P. 250-264.

265. Dhib-Jalbut, S. Introduction to a special issue on cytokines in neuroinflammation and immunity [Text] / S. Dhib-Jalbut, D.V. Kalvakolanu // J. Interferon Cytokine Res. – 2014.– Vol. 34, N8. – P. 557-558.

266. Diagnosis, clinical picture and treatment policy in acute progressive forms of pulmonary tuberculosis under present-day epidemiological conditions [Text] / A.G. Khomenko, V.I. Mishin, V.I. Chukanov [et al.] // Probl. Tuberk. – 1999. – N1. – P.22-27.

267. Diagnostic accuracy of IL-2 for the diagnosis of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. Mamishi, B. Pourakbari, M. Teymuri [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2014. – №6. – P. 65-78.

268. Diaskintest for children and teenagers screening on the tuberculous infection: accesses to pricing and analysis charges-effectiveness [Text] / A.Iu. Kulikov, I.Iu. Zinchuk, M.V. Protsenko [et al.] // Probl. Tuberk. Bolezn. Legk. – 2009. - N9. – P.41-46.

269. Diaskintest for tuberculosis in children and adolescents [Text] / V.A. Aksenova, N.I. Klevno, L.A. Baryshnikova [et al.] / Probl. Tuberk. Bolezn. Legk. – 2009 -N10. – P.13-16.

270. Different roles of $\alpha\beta$and $\gamma\delta$T cells in immunity against an intracellular bacterial pathogen [Text] / P. Mombaerts, J. Amoldi, F. Russ [et al.] // Nature. – 1993. – Vol 365. – P. 53-56.

271. Differential activation of dendritic cells by Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype [Text] / J.E. Reyes-Martínez, E. Nieto-Patlán, A. Nieto-Patlán [et al.]// Immunol. Invest. – 2014. – Vol. 43, N5. – P. 436-446.

272. Drug resistance of Mycobacteria tuberculosis in patients with new-onset pulmonary tuberculosis [Text] / T.A. Khudushina, E.P. Voloshina, N.V. Adamovich [et al.] // Probl. Tuberk. Bolezn. Legk. – 2005. – №12. – P.37-39.

273. Dynamic changes of Th1 cytokines in the serum of collagen-induced arthritis in mice [Text] / M. Guo, G. Feng, Y. Guo [et al.] // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. – 2014. – Vol.30,N3. – P.250-253.

274. Dynamic relationship batween IFN-gamma and IL-2 profile of MBT-specific T cells and antigen load [Text] / K.A.Millington, J.A.Innes, S.Hackforth [et al.] // J.Immunol.– 2007. – Vol.178, N8. – P.5217-5226.

275. Dynamyc changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and IFNγ receptor signaling integrity correlate with TB disease activity and response to curative treatment [Text] / E. Sahiratmadja, B. Alisjahbana, T. De Boer [et al.]//Inf.Imm. – 2007. – Vol.75,N2. – P.820-829.

276. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: a pilot study [Text] / A. Buckley, S. McQuaid, P. Johnson [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2014. – Vol.113, N1. – P. 56-62.

277. Effect of isoniazid on antigen-specific interferon-γ secretion in latent tuberculosis / M. Torres, L. García-García, P. Cruz-Hervert [et al.] // Eur Respir J. – 2014. – Oct 30. – pii: erj01233-2014.

278. Effects of nitric oxide synthase inhibitors on murine infection with Mycobacterium tuberculosis [Text] / J. Chan, K. Tanaka, D. Carroll, J. Flynn, B. R. Bloom // Infection and Immunity. – 1995 – Vol. 2. – P. 736-740.

279. Efficiency of a new standard chemotherapy regimen in the treatment of patients with recurrent pulmonary tuberculosis [Text] / V.I. Chukanov, O.G. Komissarova, V.Iu. Maishin [et al.] // Probl. Tuberk. Bolezn. Legk. – 2006. – №8. – P.9-13.

280. Eĭsaev, B.A. Results of the treatment of patients with recurrence of pulmonary tuberculosis with different types of haptoglobin [Text] / B.A. Eĭsaev // Probl. Tuberk. – 1995. – N6. – P.20-22.

281. Elevated serum level of IL-18, IFN-gamma and soluble Fas in patients with pulmonary complications in TB [Text] /S. El-Masry, M. Lotfy, W.A. Nasif [et al.]// Acta.Micr.Immun.Hung. – 2007. – Vol.54,N1. – P.65-77.

282. El'kin A.V. External respiratory function and pulmonary capillary blood flow in patients with postoperative recurrent pulmonary tuberculosis [Text] / A.V. El'kin, I.B. Savin // Probl. Tuberk. – 1999. – N3. – P. 16-19.

283. El'kin, A.V. Outcomes of local interventions into the caverns in patients with destructive forms of postoperative recurrences of pulmonary tuberculosis / A.V. El'kin, Iu.M. Repin, Iu.N.Levashev [Text] // Probl. Tuberk. Bolezn. Legk. – 2003. – №10. – P. 21-24.

284. Endocytosis and recycling of immune complexes by follicular dendritic cells enhances B cell antigen binding and activation [Text] / B.A. Heesters, P. Chatterjee, Y.A. Kim [et al.] // Immunity. – 2013. – Vol. 38, №6. – P. 1164-1175.

285. Endogenous reactivation of tuberculosis as a result of reversion of persistent mycobacterial L-forms [Text] / I.R. Dorozhkova, Z.S. Zemskova, V.N. Krudu [et al.] // Probl. Tuberk. – 1995. – №3. – P. 43-46.

286. Endoplasmic reticulum stress sensitizes pancreatic beta cells to interleukin-1β-induced apoptosis via Bim/A1 imbalance / M. Miani, J. Barthson, M.L. Colli [et al.] // Cell. Death. Dis. – 2013. -№4. – P. e701.

287. Environmental tobacco smoke and interleukin 4 polymorphism (C-589T) gene: environment interaction increases risk of wheezing in African-American infants [Text] / A.M. Smith, D.I. Bernstein, G.K. LeMasters [et al.] //J. Pediatr. – 2008. – Vol. 152, N5. – P.709-715.

288. Evaluation of lipid peroxidation product, nitrite and antioxidant levels in newly diagnosed and two months follow-up patients with pulmonary tuberculosis [Text] / M. Lamsal, N. Gautam, N. Bhatta [et al.] // Southeast Asian J. Trop Med. Public Health. – 2007. – Vol.38,N4. – P. 695-703.

289. Evidence for oxidative stress and defective antioxidant response in guinea pigs with tuberculosis [Text] / G.S. Palanisamy, N.M. Kirk, D.F. Ackart [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol.6, №10. – e26254.

290. Examining a paradox in the pathogenesis of human pulmonary tuberculosis: immune activation and suppression/anergy [Text] / G. Vanham, Z. Toossi, C. Hirsch [et al.] // Int. J. Tub. and Lung Dis.–1997.–Vol. 78.–P.145-158.

291. Expansion and homing of adoptively transferred human natural killer cells in immunodeficient mice varies with product preparation and in vivo cytokine administration: implications for clinical therapy [Text] / J.S. Miller, C.M. Rooney, J. Curtsinger [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2014 – №8. – P.1252-1257.

292. Extra-pulmonary tuberculosis: a biomarker analysis [Text] / J. Fortún , P. Martín-Dávila , E. Gómez-Mampaso [et al.] // Infection. – 2014. – Vol.42,N4. – P.649-654.

293. Fang, F. C. Perspectives series: host/pathogen interactions. Mechanisms of nitric oxide-related antimicrobial activity [Text] / F.C. Fang // Journal of Clinical Investigation. – 1997. – Vol. 99, N 12. – P. 2818-2825.

294. Features of specific immune response in the patients with fibrous/cavernous tuberculosis of lungs [Text] / T.E.Kissina, I.S.Freidlin, B.E. Knoring [et al.] // Med. Immunol. – 2006. – Vol.8, №4. – P. 501-510.

295. Fiorentino, D. IL-10 acts on antigenpresenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells [Text] / D. Fiorentino, A. Zlotnik, P. Viera // J. Immunol. – 1991. – V.146. – P. 3444-3451.

296. Gab2, a Scaffolding Adaptor Protein, Negatively Regulates Host Immunity against Tuberculosis [Text] /Hu S., Zhang Y., Yu Y. [et al.] //Am. J.Respir.Cell.Mol.Biol. – 2014. –N8. – P. 11-16.

297. Gavrilenko, V.S. The current aspects of the recurrence of tuberculosis of the respiratory organs in adults [Text] / V.S. Gavrilenko, T.S. Khruleva // Probl. Tuberk. – 1996. – №4. – P.2-4.

298. Gene polymorphisms in patients with pulmonary tuberculosis from Mozambique [Text] / N. Mabunda, L.E. Alvarado-Arnez, A. Vubil [et al.] // Mol. Biol. Rep. – 2014. – N20. – P.1-11.

299. Gene-modified human α/β-T cells expressing a chimeric CD16-CD3 receptor as adoptively transferable effector cells for anticancer monoclonal antibody therapy [Text] /F. Ochi, H. Fujiwara, K. Tanimoto [et al.] // Cancer Immunol. Res. – 2014. – №3. – P.249-262.

300. Genetic polymorphism of the CAPN1 gene is associated with meat quality traits in Japanese quail [Text] / Z. Rasouli, S. Zerehdaran, M.A. Azari, M.S.Shargh // Br. Poult. Sci. – 2013. – Vol.54, N2. – 171-175.

301. Genetic Polymorphisms in the Toll-like Receptor 10, Interleukin (IL)17A and IL17F Genes Differently Affect the Risk for Tuberculosis in Croatian Population [Text] / L.J. Bulat-Kardum, G.E. Etokebe, P. Lederer [et al.] // Scand. J. Immunol. – 2015 – Vol. 82, N1. – P.63-69.

302. Genetic screens in human cells using the CRISPR-Cas9 system [Text] / T. Wang, J.J. Wei, D.M. Sabatini, E.S. Lander // Science. – 2014. – N343 (6166). – P. 80-84.290

303. Global tuberculosis report 2014: WHO report 2014 [Text]/ World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2014. – 118 p.

304. Gozalbo, D. Role of IFN-gamma in immune responses to Candida albicans infections [Text] / D. Gozalbo, V. Maneu, M.L. Gil // Front Biosci. – 2014. – №19. – P.1279-1290.

305. Heat-transfer-based detection of SNPs in the PAH gene of PKU patients [Text] / N. Vanden Bon, B. van Grinsven, M.S. Murib [et al.] // Int. J. Nanomedicine. – 2014. – N9. – P.1629-1640.

306. Heparin-binding, hemagglutinin-specific IFN-gamma synthesis at the site of infection during active tuberculosis in humans [Text] / S. Place, V. Verscheure, N. de San [et al.]// Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol.182, N6. – P. 848-854.

307. Higgs, E. A. Nitric oxide from L-arginine: a bioregulatory system [Text] / E. A. Higgs // Proceedings of the Symposium on Biological Importance of Nitric Oxide: Soft goods theoretical and practical conference – London, September 14-15 1989. – Amsterdam: Excerpta Medica, 1990. – P. 189-223.

308. High levels of intracellular IL-4 are expressed in circulating apoptotic T cells in patients with tuberculosis and in community controls [Text] / H. Veenstra, R. Baumann, P.T. Lukey [et al.] // Tuberculosis (Edinb). – 2008. – Vol. 88, №1. – P.21-30.

309. Hill, A.V. The genomics and genetics of human infectious disease susceptibility [Text] / A.V. Hill // Annu Rev Genomics Hum Genet. – 2001. – №2. – P.373-400.

310. How good a systemic symptoms and blood inflammatory markers at detecting individuals with tuberculosis? [Text] / R. A. Breen, O. Leonard, F.M. Perrin [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2008. – Vol. 12, №1 – P. 44-49.

311. Hu, X.B. Interleukin-2 gene polymorphisms and prognosis of breast cancer [Text] / X.B. Hu, L.Z. Ouyang, L.L. Tang // Genet. Test Mol. Biomarkers. – 2013. – Vol.17, N6. – P. 453-457.

312. Human cytokine gene nucleotide sequence alignments [Text] / J.L. Bidwell, N.A.P. Wood, H.R. Morse [et al.] // Eur. J. Immunogenet. – 1998. – Vol.25. – P. 83-266.

313. Human pleural B-cells regulate IFN-γ production by local T-cells and NK cells in a Mycobacterium tuberculosis-induced delayed hypersensitivity reaction [Text] / P. Schierloh, V. Landoni, L. Balboa [et al.]// Clin. Sci. (Lond). – 2014 – Vol.127, N6. – P. 391-403.

314. Human pleural B-cells regulate IFN-γ production by local T-cells and NKcells in a Mycobacterium tuberculosis-induced delayed hypersensitivity reaction [Text] / P. Schierloh, V. Landoni, L. Balboa [et al.] // Clin. Sci. (Lond). – 2014. – Vol. 127, №6. – 391-340.

315. Iashchenko, B.P. Recurrences of tuberculosis of the respiratory organs among late middle-aged and elderly persons clinically cured of tuberculosis [Text] / B.P. Iashchenko, L.V. Turchenko // Probl. Tuberk. – 1987. - N3. – P. 3-5.

316. Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis [Text] / J.D. MacMicking, R.J. North, R.La Course [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997 – Vol. 94 (10). – P. 5243-5248.

317. IgG subclass antibodies to glutamic acid decarboxylase and risk for progression to clinical insulin-dependent diabetes [Text] / J.J. Couper, L.C. Harrison, J.J. Aldis [et al.] // Hum. Immunol. – 1998. – Vol.59,N8. – P.493-499.

318. IL-10 high producing genotype predisposes HIV infected individuals to TB infection [Text] / S. Ramaseri Sunder, S.R. Hanumanth, R.T. Nagaraju [et al.] // Hum. Immunol. – 2012. – Vol. 73, N6. – P. 605-611.

319. IL-10 Polymorphisms and Tuberculosis Susceptibility: An Updated Meta-Analysis [Text] / Z. Ke, L. Yuan, J. Ma [et al.] // Yonsei Med. J. – 2015. – Vol.56,N(5). – 1274-1287.

320. IL-10 promoter gene polymorphisms and sustained response to combination therapy in Taiwanese chronic hepatitis C patients [Text] / J.Y. Chuang, S.S. Yang, Y.T. Lu [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2009. – Vol. 41, N6. – P. 424-430.

321. IL-4 gene polymorphisms and their association with atopic asthma and allergic rhinitis in Pakistani patients [Text] /S. Micheal, K. Minhas, M. Ishaque [et al.]// J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2013. – Vol.23, N2. – P.107-111.

322. IL-6, IL-10 and IL-17 gene polymorphisms in Iranian women with recurrent miscarriage [Text] / M. Bahadori, S. Zarei, A.H. Zarnani [et al.] //Iran J. Immunol. – 2014. – Vol. 11, N2. – P.97-104.

323. Il'ina, T.I. Efficiency of treatment for recurrent tuberculosis and its influencing factors [Text] / T.I. Il'ina, A.A. Zhangireev, O.A. Sidorenko // Probl. Tuberk. Bolezn. Legk. – 2009. – №12. – P.38-42.

324. Il'ina, T.I. Mycobacterium tuberculosis resistance in newly diagnosed patients and in patients with disease relapse [Text] / T.I. Il'ina, A.A. Zhangireev, O.A. Sidorenko // Probl. Tuberk. Bolezn. Legk. – 2003. – №5. – P.19-21.

325. Il'ina, T.I. Non-bacterial recurrent respiratory tuberculosis [Text] / T.I. Il'ina, A.A. Znangireev, O.A. Sidorenko // Probl. Tuberk. Bolezn. Legk. – 2004. – №2. – 33-35.

326. Immune response gene polymorphisms in tuberculosis [Text] / M. Fol, M. Druszczynska, M. Wlodarczyk [et al.] //Acta Biochim. Pol. – 2015. – Vol.62, N4. – 633-640.

327. Immune responses induced by T-cell vaccination in patients with rheumatoid arthritis [Text] / I. Ivanova, G. Seledtsova, S. Mamaev [et al.] // Hum. Vaccin. Immunother. – 2014. – Vol.10, N5. – P. 14-23.

328. Immunological characteristics of Mycobacterium tuberculosis antigen Rv2628 [Text] / Y. Yin, Y. Gao, D. Zhao [et al.] //Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao. – 2014. – Vol. 30, N2. – P. 255-264.

329. Impact of a single nucleotide polymorphism upstream of the IL28B gene in patients positive for anti-HCV antibody in an HCV hyperendemic area in Japan [Text] /K. Oda, H. Uto, K. Kumagai [et al.] // J. Med. Virol. – 2014. – Vol.86, N11. – P.1877-1885.

330. Impact of Single Nucleotide Polymorphism in IL-4, IL-4R Genes and Systemic Concentration of IL-4 on the Incidence of Glioma in Iraqi Patients [Text] / H.A. Shamran, S.J. Hamza, N.Y. Yaseen [et al.] // Int . J. Med. Sci. – 2014. – Vol.11, N11. – P.1147-1153.

331. In vivo IFN-γ secretion by NK cells in response to Salmonella typhimurium requires NLRC4 inflammasomes [Text] / A. Kupz, R. Curtiss, S. Bedoui [et al.]// PLoS One. – 2014. Vol.9, №5. – P. 97418.

332. Increased IFN-α–Producing Plasmacytoid Dendritic Cells (pDCs) in Human Th1-Mediated Type 1 Diabetes: pDCs Augment Th1 Responses through IFN-α Production [Text] / Chang-Qing Xia, Ruihua Peng, Anna V. Chernatynskaya [et al.] // J. Immunol. – 2014. – Vol.193, N3. – P.1024-1034.

333. Increased production of hydrogen peroxide and expression of CD11/CD18 on alveolar macrophages in patients with active pulmonary tuberculosis [Text] / H. Kuo, T. Ho, C. Wang [et al.] // Int. J. Tub. and Lung Dis.–1996.–Vol.77,№ 5.–P.468-475.

334. Increased production of IL-4 and IL-12p40 from bronchoalveolar lavage cells are biomarkers of Mycobacterium tuberculosis in the sputum [Text] / A. Nolan, E. Fajardo, M.L. Huie [et al.]// PLoS One. – 2013. – Vol.8, N3. – P.e59461.

335. Increased specific T cell cytokine responses in patients with active pulmonary tuberculosis from Central Africa [Text] / S. Winkler, M. Necek, H. Winkler [et al.] // Microbes Infect. – 2005. – №7. – P.1161-1169.

336. Increased Th1 and Th2 type cytokine production in patients with active tuberculosis [Text] / Z.T. Handzel, V. Barak, Y. Altman [et al.] // Isr.Med. Assoc. J. – 2007. – Vol. 9, № 6.− P. 479-483.

337. Induction of In Vitro Human Macrophage Anti-Mycobacterium tuberculosis Activity: Requirement for IFN-γ and Primed Lymphocytes [Text] / M. G. Bonecini–Almeida, S. Chitale, I. Boutsikakis [et al.] // Journal of Immunology – 1998. – Vol. 160. – P. 4490-4499.

338. Insights into battles between Mycobacterium tuberculosis and macrophages [Text] / G. Xu, J. Wang, G.F. Gao [et al.] // Protein Cell. – 2014. – Vol.18,N7 – P.25-39.

339. Interferon gamma (IFNgamma) & interleukin-4 (IL-4) gene variants & cytokine levels in pulmonary tuberculosis [Text] / M. Vidyarani, P. Selvaraj, S. Prabhu Anand [et al.]// Indian J. Med. Res. – 2006. – Vol.124, N4. – P.403-410.

340. Interferon-(gamma) release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [Text] / M. Sester, G. Sotgiu, C. Lange [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – N37. – P.100-111.

341. Interleukin (IL)-12 receptor beta1 codon 378 G homozygote and allele, but not IL-1 (beta-511 promoter, 3953 exon 5, receptor antagonist), IL-2 114, IL-4-590 intron 3, IL-8 3'-UTR 2767, and IL-18 105, are associated with higher susceptibility to leiomyoma [Text] / Y.Y. Hsieh, C.C. Chang, C.H. Tsai [et al.] //Fertil. Steril. – 2007. – Vol.87, N4. – P. 886-895.

342. Interleukin-10 gene polymorphism (-1082G/A) and allergy to efavirenz in patients infected with human immunodeficiency virus [Text] / O. Rodrigues Rde, P.G. Carvalho, E.A. Arruda [et al.] // Braz J. Infect. Dis. – 2014. – Vol.18, N4. – P.445-448.

343. Interleukin-10 gene polymorphism is associated with alcoholism but not with alcoholic liver disease [Text] / M. Marcos, I. Pastor, R. González-Sarmiento [et al.] // Alcohol Alcohol. – 2008. – Vol. 43, N5. – P. 523-528.

344. Interleukin-10 polymorphisms and nasopharyngeal carcinoma risk: a meta-analysis [Text] / Y.F. Yu, Z.G. Han, W.B. Guo [et al.] // Genet. Mol. Res. – 2015. – Vol. 14, N4. – P. 18945-57.

345. Interleukin-2 in the correction of T-cell anergy in patients with pulmonary tuberculosis [Text] / L. Sakhno, M. Tikhonova, A. Ostanin [et al.] //Probl. Tuberk. Bolezn. Legk. – 2006. – N1. – P. 48-52.

346. Interleukin-4 and interleukin-4 receptor polymorphisms and colorectal cancer risk [Text] / S. Landi, F. Bottari, F. Gemignani [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2007. – Vol.43, №4. – P.762-768.

347. Inter-relation of Th1, Th2, Th17 and Treg cytokines in oral cancer patients and their clinical significance [Text] / P. Gaur, A.K. Singh, N.K. Shukla [et al.] // Hum. Immunol. – 2014. – Vol.75, N4. – P.330-337.

348. In-vitro characterization of novel and functional regulatory SNPs in the promoter region of IL2 and IL2R alpha in a Gabonese population [Text] / X. Huang, V. Kühne, J.F. Kun [et al.] // BMC Med. Genet. – 2012. Vol. 7. N13. – P.117.

349. Ivanov, E.A. Recurrence of pulmonary tuberculosis in adults in the areas of the Republic of Sakha (Iakutia) [Text] / E.A. Ivanov, O.M. Maksimova, R.V. Popova // Probl. Tuberk. – 1997. – №2. – P.5-7.

350. Jayachandran, R. Elimination of intracellularly residing Mycobacterium tuberculosis through targeting of host and bacterial signaling mechanisms [Text] / R. Jayachandran, N. Scherr, J. Pieters // J. Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. – 2012. – №10(9) – P. 1007-1022.

351. Kapkov, L.P.The significance of parameters of the reservoir of bacillary patients with pulmonary tuberculosis in the assessment of tuberculosis epidemic situation / L.P. Kapkov // Probl. Tuberk. Bolezn. Legk. – 2007. – №1. – P. 17-22.

352. Kaufmann, S.H. Novel approaches to TB vaccine development [Text] / S.H. Kaufmann , J. Weiner, C.F. Reyn // Int. J. Infect. Dis. – 2016. – N2. – P. 31202-31206.

353. Kaufnann, S. H. Gamma/delta and other unconventional T lymphocytes: what do they see and what do they do? [Text] / S. H. Kaufnann // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1996. –Vol. 93 (6). – P. 2272-2279.

354. Khomenko, A.G. Efficacy of chemotherapy of pulmonary tuberculosis drug-resistant M.tuberculosis [Text] / A.G. Khomenko, V.I. Chukanov, A.A. Korneev // Probl. Tuberk. – 1996. – №6. – P.42-44.

355. Kim, H.N. Polymorphisms in DNA repair genes and MDR1 and the risk for non-Hodgkin lymphoma [Text] / H.N. Kim, N.Y. Kim, L. Yu // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol.21, N15(4). – P. 6703-6716.

356. Knight, J. Polymorphisms in Tumor Necrosis Factor and Other Cytokines As Risks for Infectious Diseases and the Septic Syndrome [Text] / J. Knight // Curr. Infect. Dis. – 2001. – №3. – P. 427-439.

357. Koo, Mi-Sun Strain specific transcriptional response in *Mycobacterium tuberculosis* infected macrophages [Text] / M.-S. Koo, S. Subbian, G. Kaplan // Cell Communication and Signaling. – 2012. – №10. – P. 2.

358. Korbel, D.S. Innate immunity in tuberculosis: myths and truth [Text] / D.S. Korbel, B.E. Schneider, U.E. Schaible // Microbes. Infect. – 2008. – №9. – P. 995-1004.

359. Kovalev, G.K. Pattern of recurrence of pulmonary tuberculosis in correctional work camps [Text] / G.K. Kovalev, G.I. Gvozdilkin, T.G. Datsuk // Probl. Tuberk. – 1994. – №2. – P. 56-57.

360. Kovaleva, S.I. Efficacy of clinical follow-up of patients with tuberculosis of the respiratory organs in terms of their cure under present-day epidemiological conditions [Text] / S.I. Kovaleva, E.P.Voloshina, K.N. Shmakova // Probl. Tuberk. – 1996. – N6. – P.25-27.

361. Kucherov, A.L. Making up tuberculosis risk groups from decreed contingents [Text] / A.L. Kucherov, E.I. Il'icheva // Probl. Tuberk. – 2001. – N6. – P.19-22.

362. Lack of association between -384 and 114 IL-2 gene polymorphisms andrheumatoid arthritis [Text] / M. Fedetz, F. Matesanz, R. Cáliz [et al.] // J. Rheumatol. – 2003. – Vol. 30, N3. – P.435-437.

363. Late results of multistage polysegmental lung resection for tuberculosis at many sites [Text] / Iu.M. Repin, A.V. El'kin, T.F. Otten [et al.] // Probl. Tuberk. – 1998. – №6. – P. 26-29.

364. Lawenstein, C. J. Nitric Oxide: A Physiologic Messenger [Text] / C. J. Lawenstein, J. L. Dinerman, S. H. Snyder // Annals of Internal Medicine. – 1994. – Vol. 120. – P. 227-237.

365. Lazarevic, V. CD8 cells in tuberculosis [Text] / V. Lazarevic, J. Flynn // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. – Vol.166. – P. 1116-1121.

366. Lehr R. Sixteen s squared over d squared: a relation for crudesample size estimates [Text] / R. Lehr // Statistics in Medicine. – 1992. − №11. – P. 1099-1102.

367. Li, Y. Structural basis for recognition of cellular and viral ligands by NK cell receptors [Text] /Y. Li, R.A. Mariuzza // Front Immunol. – 2014. – №5. – P.123.

368. Lipton, S. A. Actions of redox-related congeners of nitric oxide at the NMDA-receptors [Text] / S. A. Lipton, S. S. Stamler // Neuropharmacol. – 1994. – Vol. 33.№ 11 – P. 1229-1233.

369. Liu, P.T. Human macrophage host defense against Mycobacterium tuberculosis [Text] / P.T. Liu, R.L. Modlin // Curr. Opin. Immunol. – 2008. – №20. – P. 371-376.

370. Liu, X.R. A study on the relapse and its potential causes in pulmonary tuberculosis [Text] / X.R. Liu // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 1993. – Vol.16,N2. – P.69-72.

371. Local cytokine production in patients with Acute Coronary Syndromes: A look into the eye of the perfect (cytokine) storm [Text]/ P. Cirillo,G. Cimmino, E. D'Aiuto [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2014. – N14. – P. 1018-1023.

372. Low rates of recurrence after successful treatment of multidrugresistant tuberculosis in Tomsk, Russia [Text] / I.Y. Gelmsnova, F.Ahmad Khan, M.C. [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. − Vol. 19, N4. – P. 399-405.

373. Makhlouf, M.M. Expression of IL4 (VNTR intron 3) and IL10 (-627) Genes Polymorphisms in Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura [Text] / M.M. Makhlouf, S.M. Elhamid // Lab. Med. – 2014. – Vol. 45, N3. – P.211-219.

374. Mamontov, O.A. Role of social status of new cases of tuberculosis in choosing a therapy regimen [Text] / O.A. Mamontov, V.D.Lomachenkov // Probl. Tuberk. – 2000. – №2. – P.17-18.

375. Management of patients with multidrug-resistant /extensively drug-resistanttuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement [Text] / C. Lange, I. Abubakar, J.W. Alffenaar [et al.]// Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 44, N1. – P. 23-63.

376. Manivannan,S. Role of complement activation and antibody in the interaction between Mycobacterium tuberculosis and human macrophages [Text] / S.

Manivannan, N.V. Rao, V.D. Ramanathan // Indian J. Exp. Biol. – 2012. – №50(8). – P. 542-550.

377. Matucci, A. Cellular and humoral immune responses during tuberculosis infection: useful knowledge in the era of biological agents [Text] / A. Matucci, E. Maggi, A. Vultaggio // J.Rheumatol. Suppl. – 2014. – N91. – P. 17-23.

378. McDonough, K. A. Cytotoxicity for lung epithelial cells is a virulence-associated phenotype of Mycobacterium tuberculosis [Text] / K. A. McDonough, Y. Kress // Infection and Immunity. – 1995. – Vol. 2. – P. 4802-4811.

379. Measurement of exhaled nitric oxide as a potential screening tool for pulmonary tuberculosis [Text] / S.C. Van Beek, N.V. Nhung, D.N. Sy [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2011. – Vol. 15, №2. – P. 185-192.

380. Microparticles from mycobacteria-infected macrophages promote inflammation and cellular migration [Text] / S.B.Walters, J.Kieckbusch, G.Nagalingam [et al.] // J.Immunol. – 2013.– Vol.190, N2. – P.669-677.

381. Mishin, V.I. Diagnostic features of recurrent respiratory tuberculosis [Text] / V.I. Mishin, S.N. Zhestovskikh // Probl. Tuberk. Bolezn. Legk. – 2005. – N5. – P.39-43.

382. Mishkinis, K. Treatment of multidrug resistant tuberculosis in Santakiskes tuberculosis hospital [Text] / K. Mishkinis, A. Kaminskaĭte, B. Purvanetskene // Probl. Tuberk. – 2000. – №3. – P.9-11.

383. Mitchison, D. Seminars in Resp. and Critic [Text] / D. Mitchison // Care Med. – 2004. – V.25, N3. – P. 307-315.

384. Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis, Buenos Aires, Argentina [Text] / X. Gonzalo, M. Ambroggi, E.Cordova [et al.] // Emerging Infectios Diseases. – 2011. – Vol.17,№3. – P .28-31.

385. Moller, M. Current findings, challenges and novel approaches in human genetic susceptibility to tuberculosis [Text] / M. Moller, E.G. Hoal // Tuberculosis (Edinb). – 2010. – №90. – P.71–83.

386. Monocyte response receptors in BCG driven delayed type hypersensitivity to tuberculin [Text] / D. Strapagiel, K. Kasztalska, M. Druszczyńska [et al.] // Folia Histochem. Cytobiol. – 2008. – Vol.46, N3. – P. 353-359.

387. Multifunctional double-negative T cells in sooty mangabeys mediate T-helper functions irrespective of SIV infection [Text] / V. Sundaravaradan, R. Saleem, L. Micci [et al.] // PLoS Pathog. – 2013. – N6. – P.e1003441-e1003449.

388. Mycobacterium tuberculosis impairs dendritic cell functions through the serine hydrolase Hip1 [Text] /R. Madan-Lala, J.K.Sia, R.King [et al.] // J.Immunol. – 2014. – Vol.192, N9. – P. 4263-4272.

389. Nava, E. Endothelium-derived vasoactive factors in hypertension: nitric oxide and endothelin [Text] / E. Nava, G. Noll, T. F. Luscher // J. Hypertens. Suppl. – 1995. – Vol. 13(2). – P. 39-48.

390. Ndlovu, H. Granulomas and Inflammation: Host-Directed Therapies for Tuberculosis [Text] / H. Ndlovu ,M.J. Marakalala // Front Immunol. – 2016. – Vol.24, N7 – P. 434-441.

391. Nefedov, V.B. Dynamics of changes in lung function in patients with recurrent tuberculosis and ineffective primary treatment in intensive phase of controlled chemotherapy [Text] / V.B. Nefedov, L.A. Popova, E.A.Shergina // Probl. Tuberk. – 2002. - №12. – P. 29-32.

392. Nitric oxide, carbonyl protein, lipid peroxidation and correlation between antioxidant vitamins in different categories of pulmonary and extra pulmonary tuberculosis [Text] / S.M. Dalvi, V.W. Patil, N.N. Ramraje [et al.] / Malays J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 20, N1. – C. 21-30.

393. Nuclear factor of activated T cells regulates the expression of interleukin-4 in Th2 cells in an all-or-none fashion [Text] / J. Koeck, S. Kreher, K. Lehmann [et al.] // J. Biol. Chem. – 2014. – Jul. 17. – P. 1-16.

394. Organization and effectiveness of treatment of newly detected tuberculosis under sanatorium conditions [Text] / G.G. Novikova, N.I. Sadykova, M.G. Khusaĭnova [et al.]// Probl. Tuberk. – 1976. – №5. – P.20-22.

395. Park, S.H. Immuneresponsesto HCV andotherhepatitisviruses [Text] /S.H. Park, B. Rehermann// Immunity. – 2014.– Vol.16, N 40(1). – P. 13-24.

396. Polyfunctional T-cells and effector memory phenotype are associated with active TB in HIV-infected patients [Text] /T. Chiacchio, E. Petruccioli, V. Vanini [et al.]// J. Infect. – 2014. – N26. – Pii: S0163-4453.

397. Polymorphisms in the IL4 and IL4RA genes in Colombian patients with rheumatoid arthritis [Text] /O.M. Moreno, C.I. González, D.L. Saaibi [et al.]// J. Rheumatol. – 2007. – Vol.34, N1. – P.36-42.

398. Polymorphisms in the interleukin-10 gene promoter and the risk of alcoholism and alcoholic liver disease in Caucasian Spaniard men [Text] / T. Auguet, F. Vidal, M. Broch [et al.] //Alcohol. – 2010. – Vol. 44, N3. – 211-216.

399. Polymorphisms of IL-10 gene promoter and rheumatoid arthritis in a Colombian population [Text] / O.M. Moreno, C.I. González, D.L. Saaibi [et al.] // Biomedica. – 2007. – Vol. 27, N1. – P. 56-65.

400. Postoperative reactivation of pulmonary tuberculosis [Text] / A.K. Ryzhankov, N.A. Kim, L.V. Chetyrina [et al.] // Probl. Tuberk. –. 1994. – N5. – P.53.

401. Predictors of recurrence of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis [Text] / K. Blöndal, P.Viiklepp, L.J. Guðmundsson [et al.]// The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2012. – Vol. 16, N9. – P.1228-1233(6).

402. Prevalence of recurrent respiratory tuberculosis in the tense epidemic situation [Text] / T.I. Il'ina, A.A. Zhangireev, O.A. Sidorenko [et al.] // Probl. Tuberk. Bolezn. Legk. – 2005. – №7. – P.15-17.

403. Prevalent Tuberculosis (TB) at HIV diagnosis in Rio de Janeiro, Brazil: The TB/HIV in Rio (THRio) Cohort [Text] / V. Saraceni, S. Cohn, S.C. Cavalcante [et al.] // J. Acquir. Immun. Defic. Syndr. – 2014. – N13. – P. 3-8.

404. Progression of clinical tuberculosis is associated with a Th2 immune response signature in combination with elevated levels of SOCS3 [Text] / S. Ashenafi, G. Aderaye, A. Bekele [et al.] // Clin. Immunol. – 2014. – Vol.151, N2. – P. 84-99.

405. Protective efficacy of piperine against Mycobacterium tuberculosis [Text] / S. Sharma, N.P. Kalia, P. Suden [et al.] // Tuberculosis. – 2014. – Vol. 94, N4. – P. 389-396.

406. Quantitative analysis of the association between interleukin-10 1082A/G polymorphism and susceptibility to sepsis [Text] / L. Ouyang, Y.D. Lv, C. Hou [et al.] //Mol. Biol. Rep. – 2013. – Vol.40, N7. – P.4327-4332.

407. Raja, A. Immunology- oftuberculosis / A. Raja // Indian J. Med. Res. – 2004. – Vol. 120, №4. – P. 3234-3238.

408. Randomized trial of adjunctive interleukin-2 in adults with pulmonary tuberculosis [Text] / J.L. Johnson, E. Ssekasanvu, A. Okwera [et al.]//Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol.168, №2. – P. 185-191.

409. Randomized, placebo-controlled Phase II trial of heat-killed Mycobacterium vaccae (Immodulon batch) formulated as an oral pill (V7) [Text] / D.A. Butov, Y.V. Efremenko, N.D. Prihoda [et al.] // Immunotherapy. – 2013. – Vol.5, N10. – P. 1047-1054.

410. Randomized, placebo-controlled Phase II trial of heat-killed Mycobacterium vaccae (Longcom batch) formulated as an oral pill (V7) [Text] / Yuri V. Efremenko, Dmytro A. Butov, Natalia D. [et al.] //J. Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2013. – Vol. 9, №7. – P. 1-5.

411. Rasouli, M The role of IL15 gene variants in visceral leishmaniasis among Iranian patients [Text] / M. Rasouli, M. Kalani, S. Kiany // Mol. Biol. Rep. – 2013 – Vol. 40, N8. – P. 5151-5157.

412. Recruitment of Mycobacterium tuberculosis specific CD4+ T cells to the site of infection for diagnosis of active tuberculosis [Text] /J. Nemeth, H.M. Winkler, R.H. Zwick [et al.] // J. Intern. Med. – 2009. – Vol.265, N1. – P. 163-168.

413. Recurrences of pulmonary tuberculosis and factors contributing to their occurrence [Text] / Sh.R. Topchiev, V.A. Polianskiĭ, E.L. Tagieva [et al.] // Probl. Tuberk. – 1988. - N11. – P. 60-62.

414. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease [Text] / W. Ouyang, S. Rutz, N.K. Crellin, P.A. Valdez, S.G. Hymowitz// Annu Rev. Immunol. – 2011. – №29. – P.71-109.

415. Relapse more common than reinfection in recurrent tuberculosis 1-2 years post treatment in urban Uganda [Text] / H. Luzze, D.F. Johnson, K. Dickman [et al.]// The

International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2013. – Vol.17, N3. – P. 361-367.

416. Repin, Iu.M. Repeated organ-preserving operations for relapses of pulmonary tuberculosis [Text] / Iu.M. Repin // Probl. Tuberk. – 1991. – N2. – P. 27-31.

417. Resistance to First-Line Anti-TB Drugs Is Associated with Reduced Nitric Oxide Susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis* [Text] / Jonna Idh, Mekidim Mekonnen, Ebba Abate [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, №6. – P.39891.

418. Retreatment of pulmonary tuberculosis - duration of chemotherapy [Text] / M.Wada, A. Seita, T. Mori [et al.] // Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-tuberculosis, Association, Tokyo, Kekkaku. – 1993. – V.68,N7. – P.469-478.

419. Retreatment of pulmonary tuberculosis - duration of chemotherapy [Text] / M. Wada, A. Seita, T. Mori [et al.] // Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-tuberculosis, Association, Tokyo, Kekkaku. – 1993. – Vol.68,№7. – P. 469-478.

420. Retrospective analysis of 1973 to 1983 [Text] / E.D.Chan, V. Laurel, J.F. Chan [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – V.163. – P. 4497.

421. Reversible expression of CD138 on mature follicular B cells is downregulated by IL-4 [Текст] / J.G. Lee, H. Moon, C. Park [et al.] // Immunol. Lett. – 2013. – Vol.156, №1-2. – P. 38-45.

422. Riekstinia, V. Risk factors for early relapse of tuberculosis in Latvia / V. Riekstinia, L. Torp, V. Leĭmane [Text] // Probl. Tuberk. Bolezn. Legk. – 2005. – №1. – P. 43-47.

423. Risk factors for 1-year relapse of pulmonary tuberculosis treated with a 6-month daily regimen [Text] / K.W. Jo, J.W. Yoo, Y. Hong [et al.] // Respir. Med. – 2014. – Vol.108, N4. – P. 654-659.

424. Rogozhina, N.A. The social-clinical aspects of recurrences of pulmonary tuberculosis [Text] / N.A. Rogozhina, V.N. Gur'ianov, M.M. Babin // Probl. Tuberk. – 1993. – №1. – P. 54-55.

425. Role of C-Reactive Protein and Procalcitonin in Differentiation of Tuberculosis from Bacterial Community Acquired Pneumonia [Text] / Young Ae Kang, Sung-Youn Kwon, Ho IL Yoon [et al.] // Korean J. Intern. Med. – 2009. – Vol.24, №4. – P. 337–342.

426. Role of the C-reactive protein for the diagnosis of TB among military personnel in South Korea [Text] / C.M. Choi, C.J. Kang, W.K. Jeung [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2007. – Vol. 11, №2 – P. 233-236.

427. Role of the endothelium and nitric oxide synthases in modulating superoxide formation induced by endotoxin and cytokines in porcine pulmonary arteries [Text] / S. Muzaffar, J. Y. Jeremy, G. D. Angelini [et al.] // Thorax. – 2003. – Vol. 58. – P. 598-604.

428. Role of IL-10 and TNF-α during Mycobacterium tuberculosis infection in murine alveolar macrophages [Text] / J. Shi, B.H. Sun, L.R. Zhou [et al.] // Genet. Mol. Res. – 2016. – Vol.15, N3. – P.3-9.

429. Romagnani, S. Biology of human TH1 and TH2 cells [Text] / S. Romagnani // Clin. Immunol. – 1995. – V.15. – P.121-129.

430. Rook, G.A. Th2 cytokines in susceptibility to tuberculosis [Text] / G.A. Rook // Curr. Mol. Med. – 2007. – Vol.7, №3. – P. 327-337.

431. rs2243268 and rs2243274 of Interleukin-4 (IL-4) gene are associated with reduced risk for extrapulmonary and severe tuberculosis in Chinese Han children [Text] / H. Qi, L. Sun, Y.Q. Jin [et al.]// Infect. Genet. Evol. – 2014. – P. 121-128.

432. Russell, D.G. Trp'ing tuberculosis [Text] / D.G. Russell // Cell. – 2013. Vol.155, N6. – P.1209-1210.

433. Saxena, M NOD-Like Receptors: Master Regulators of Inflammation and Cancer [Text] / M. Saxena, G. Yeretssian // Front. Immunol. – 2014. – №5. – P.327-333.

434. Sayad, A. The association of -330 interleukin-2 gene polymorphism and HLA-DR15 allele in Iranian patients with multiple sclerosis [Text] / A. Sayad // Int. J. Immunogenet. – 2014. – Vol. 41, N4. – P. 330-334.

435. Screening of latent tuberculosis infection by interferon-γ release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis [Text] / Q. Ruan, S. Zhang, J. Ai [et al.] // Clin. Rheumatol. – 2014. – N7. – P.21-28.

436. Serum IL-2 and neopterin levels as useful markers for treatment of active pulmonary TB [Text] / T. Turgut, H. Akbulut, F. Devecietd [et al.]// Tohoku J. Exp. Med. – 2006. – Vol.209,N4. – P.321-328.

437. Shaker, O.G. Gene Polymorphisms of IL-10 and MxA in Responders and Non-responders to Interferon Therapy in HCV Egyptian Patients Genotype 4 [Text] / O.G. Shaker, M.T. Abdel-Rahim, S.T. Bayoumi // Cell. Biochem. Biophys. – 2014. – N20. – P.1-12.

438. Shilova, M.V. Efficiency of treatment in patients with tuberculosis at the present-day stage [Text] / M.V. Shilova, T.S. Khruleva // Probl. Tuberk. Bolezn. Legk. – 2005. – №3. – P.3-11.

439. SNP genotyping of animal and human derived isolates of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis [Text] / J.W. Wynne, C. Beller, V. Boyd [et al.] // Vet Microbiol. – 2014. – Vol. 172, N 3-4. – P. 479-485.

440. Stalenhoef, J.E. The role of interferon-gamma in the increased tuberculosis risk in type 2 diabetes mellitus [Text] / J.E. Stalenhoef, B. Alisjahbana, E.J. Nelwan // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2008. – Vol.27, N2. – P. 97-103.

441. Stenger, S. Immunological control of tuberculosis: role of tumour necrosis factor and more [Text] / S. Stenger // Ann Rheum Dis. – 2005. – Vol. 64, №4. – P. 24-28.

442. Strutinskiĭ, M.I. Destructive forms of recurrent pulmonary tuberculosis among the rural population [Text] / M.I. Strutinskiĭ, N.S. Strakhov // Probl. Tuberk. – 1988. – №4. – P. 3-4.

443. Sugawara, I. Rat neutrophils prevent the development of tuberculosis [Text] / I. Sugawara, T. Uclagawa, H. Yamada // Inf. Immun. – 2004.–Vol. 72, №3. – P. 1804-1806.

444. Synthesis and evaluation of immunostimulant plasmalogen lysophosphatidylethanolamine and analogues for natural killer T cells [Text] / G. Ni, Z. Li, K. Liang [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2014. – Vol. 22, №11. – P.2966-2973.

445. T cells co-producing Mycobacterium tuberculosis-specific type 1 cytokines for the diagnosis of latent tuberculosis [Text] / J. Nemeth, H.M. Winkler, F. Karlhofer [et al.] // Eur. Cytokine Netw. – 2010. –Vol. 21, N1. – P.34-39.

446. Tamura, T. Towardsnovel tuberculosis andleprosyvaccinedevelopment: theroleof Th1-inducing peptideincytotoxic T celldifferentiation [Text] /T. Tamura, Y. Shimohakamada, M. Makino // Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi. – 2013.– Vol.82, N3 – P.111-117.

447. Th17 Cells Demonstrate Stable Cytokine Production in a Proallergic Environment [Text] / N.L. Glosson-Byers, S. Sehra, G.L. Stritesky [et al.] // J. Immunol. – 2014. – Vol.193, N3. – P. 1475-1484.

448. The 6-kilodalton early secreted antigenic target-responsive, asymptomatic contacts of tuberculosis patients express elevated levels of interleukin-4 and reduced levels of gamma interferon [Text] / A. Demissie, L. Wassie, M. Abebe [et al.] // Infect. Immun. – 2006. – Vol.74, N5. – P.2817-2822.

449. The changes and its significance of Th17 and Treg cells and related cytokines in patients with tuberculosispleurisy [Text] / G.Q. Wang, C.L. Yang, D.F. Yue [et al.] // Allergy Asthma Clin. Immunol. – 2014. – Vol.10, N1. – P. 28-37.

450. The dual role of nod-like receptors in mucosal innate immunity and chronic intestinal inflammation [Text] / D. Corridoni, K.O. Arseneau, M.G. Cifone [et al.] // Front. Immunol. – 2014. – №5. – P.317-322.

451. The effect of tuberculin testing on the development of cell-mediated immune responses during Mycobacterium bovis infection [Text] /M.L.Them, I.C.Hope, M.Mcaulay [et al.]// Immunol.andImmunopathol. – 2006. –Vol. 114, № 15. – P. 25-36.

452. The feasibility of the interferon gamma release assay and predictors of discordance with the tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis infection in a remote aboriginal community [Text] / G.G. Alvarez, D.D. Van Dyk, N. Davies [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol.9, N1. – e111986.

453. The impact of HAART initiation timing on HIV-TB co-infected patients, a retrospective cohort study [Text] / C.H. Yang, K.J. Chen, J.J. Tsai [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2014. Vol.14, N1. – P.304-3010.

454. The relation of serum interleukin-2 and C-reactive protein levels with clinical and radiological findings in patients with pulmonary tuberculosis [Text] / S.S. Caner, D. Koksal, S. Ozkara [et al.] // Tuberk. Toraks. – 2007. – Vol. 55, №3. – P. 238-245.

455. The Role of Cytokines in Breast Cancer Development and Progression [Text] / M. Esquivel-Velázquez, P. Ostoa-Saloma, M. Isabel Palacios-Arreola [et al.] // J. Interferon Cytokine Res. – 2014. – № 8. – P. 3-9.

456. The structural network of Interleukin-10 and its implications in inflammation and cancer [Text] / E. Acuner-Ozbabacan, B. Engin, E. Guven-Maiorov // BMC Genomics. – 2014. – №5 – 12-19.

457. The temporal dynamics of relapse and reinfection tuberculosis aftersuccessful treatment: a retrospective cohort study [Text] /F.M. Marx, R. Dunbar, D.A. Enarson [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2014. – Vol.58, N12. – P.1676-1683.

458. The treatment of of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey [Text] / K. Tahaoglu, T. Toran, T. Sevin [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – V.345. – P.170-171.

459. The interleukin-10-1082A>G polymorphism and lymphoma risk: A meta-analysis [Text] / X. Yu, B. Chen, J. Cheng [et al.] // Cancer Biomark. – 2014. – Vol. 14, N5. – P. 381-388.

460. Timing and criteria of termination of basic chemotherapy in patients with pulmonary tuberculosis [Text] / N.M. Rudoĭ, B.S. Modelevskiĭ, A.S. Libenson, Iu.Ia. Fisher // Probl. Tuberk. – 1981. – №12. – P. 3-6.

461. TNFα is critical to control TB infection [Text] / M. Jacobs, D. Togbe, C. Fremond [et al.] // Microb. Inf. – 2007. – Vol.9,N5. – P.623-628.

462. TNF-α/IL-2 ratio discriminates latent from active tuberculosis in immunocompetent children: a pilot study [Text] / N. Gourgouillon, A. de Lauzanne, C.H. Cottart [et al.] // Pediatr. Res. – 2012. – Vol.72, N4 – P.370-374.

463. Trial watch: Immunostimulatory cytokines in cancer therapy [Text] / E. Vacchelli, F. Aranda, F. Obrist [et al.] // Oncoimmunology. – 2014. – Vol. 3, №3. – P.e2729701.

464. Trnka, L. Tuberculosis surveillance in the Czech Republic in 1990 [Text] / L. Trnka, D. Danková // Cas. Lek. Cesk. – 1992. – Vol.131, N4. – P.107-112.

465. Tsoukas, C. Immunosenes cenceandagingin IV [Text] /C. Tsoukas// Curr. Opin. HIV AIDS. – 2014. – Vol. 9, N4. – P. 398-404.

466. Tubo, N.J.CD4+ T Cells: guardiansofthephagosome [Text] / N.J. Tubo, M.K. Jenkins // Clin.Microbiol.Rev. – 2014.– N2 – P. 200-213.

467. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-10, interferon-gamma and vitamin D receptor genepolymorphisms in patients with chronic hepatitis delta [Text] / S.C.

Karatayli, Z.E. Ulger, A.A. Ergul [et al.] //J. Viral. Hepat. – 2014. – Vol. 21, N4. – P.297-304.

468. Ufimtseva, E. Investigation of functional activity of cells in granulomatous inflammatory lesions from mice with latent tuberculous infection in the new ex vivo model [Text] / E. Ufimtseva // Clin. Dev. Immunol. – 2013. – Vol.2013. – P. 37-49.

469. Uptake and accumulation of oxidized low-density lipoprotein during Mycobacterium tuberculosis infection in guinea pigs [Text] / G.S. Palanisamy, N.M. Kirk, D.F. Ackart [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol.7,№3. – e34148.

470. Ursov, I.G.The social profile and medical characteristics of a first-time registered patient with tuberculosis of the respiratory organs [Text] / I.G. Ursov, O.G. Leonov // Probl. Tuberk. – 1990. – №5. – P.14-18.

471. Use of antigen-specific interleukin-2 to differentiate between cattle vaccinated with Mycobacterium bovis BCG and cattle infected with M. Bovis [Text] / S.G. Rhodes, L.C. McKinna, S. Steinbach [et al.] // Clin. Vaccine Immunol. – 2014. – Vol,21, N1. – P. 39-45.

472. Use of bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis [Text] / H. Li, L. Yang, C.Y. Zheng [et al.]// Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol.16, N12. – P. 1668-1673.

473. Vannberg, F.O. Human genetic susceptibility to intracellular pathogens [Text] / F.O. Vannberg, S.J. Chapman, A.V. Hill // Immunol. Rev. – 2011. – №240 – P.105-116.

474. Vila, E. Cytokines and vascular reactivity in resistance arteries [Text] / E. Vila, M. Salaices // The American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. – 2005. – Vol. 288. – P. 1016-1021.

475. Wei, Y.D. Analysis of single nucleotide polymorphisms at IL-6-174 and TNF-β NcoI in Chinese Han children in Guangzhou, China [Text] / Y.D. Wei, H.S. Zeng// Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2014. – Vol.16, N8. – P. 846-850.

476. Wilson, D. Performance of serum C-reactive protein as a screening test for smear-negative tuberculosis in an ambulatory high HIV prevalence population [Text] / D. Wilson, M. Badri, G. Maartens // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, №1 – P.15248.

477. World Health Organization. A guide to monitoring and evaluation of collaborative TB/HIV activities: 2015 revision [Text] / World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2015. – 48 p.

478. Yang, H.J. Association between the interleukin-4 gene C-589T and C+33T polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis [Text] / H.J. Yang // Arch. Med. Res. – 2013. – Vol. 44, N2. – P.127-135.

479. Zakoska, M. Risk factors for relapses of tuberculosis [Text] / M.Zakoska // Eur. Resp. J. – 2003. – V.22. – P.2172-2179.

480. Zellweger, J.P. Outcome of patients treated for tuberculosis in Vand County [Text] / J.P. Zellweger, P. Coulon // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 1998. – Vol.2, N5. – P.372-377.

481. Zhang, Q. Immunology of tuberculosis [Text] / Q. Zhang, I.Sugawara // World. J. Exp. Med. – 2012. – Vol.2, №4. – P.70-74.

482. Zhou, H. Bacillus Calmette-Guérin enhances the function of human nature killer cellsby inducing IL-12 production and IL-12R expression [Text] / H. Zhou, Y.Y. Fan, C.Y. Wu // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. – 2009. – №11. – P.976-979.

483. Zhukova, M.P. Main sources of the formation of contingents of tuberculosis patients with drug-resistant or sensitive Mycobacterium tuberculosis isolates [Text] / M.P.Zhukova // Probl. Tuberk. – 1998. – №4. – P. 4-5.