

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

**Мельник-Шеремета Ольга Петрівна**

УДК: 615.37+616-08+616-002.5+616.24+616.233-002

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРА  
МУРАМІЛПЕПТИДНОГО РЯДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ  
ХВОРИХ НА ІНФІЛЬТРАТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ У  
ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ БРОНХІТОМ**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук



Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор

**Островський Микола Миколайович,**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Зайков Сергій Вікторович,**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології

доктор медичних наук, професор

**Ільницький Іван Григорович,**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології

Захист дисертації відбудеться «11» червня 2018 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Автореферат розісланий «10» травня 2018 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Туберкульоз до цих пір продовжує залишатися глобальною проблемою у світі, яка найбільш торкнулась країн Східної Європи (Ю.І. Фещенко, 2016). Незважаючи на зусилля побороти цю хворобу, таки існує недостатнє вивчення коморбідної патології, причин неефективного лікування, зростання хіміорезистентного туберкульозу та його рецидивів (Зайков С.В., 2016; Гуменюк М.І., 2016; Петренко В.І., 2017). Зокрема, К.Ф. Чернушенко (2013), М.М. Кужко (2015) та інші описують, що в пацієнтів із туберкульозом легень, поєднаним із хронічним бронхітом (ХБ), ускладнюється процес лікування хворих.

Слід звернути увагу на проблему поєднання туберкульозу легень і ХБ, оскільки між ними є багато спільного: куріння, зловживання алкоголем, рецидивуючі респіраторні запальні захворювання, соціально-економічні фактори, а особливо зниження стану імунної системи відповідних категорій пацієнтів.

Супутній ХБ ускладнює перебіг та лікування хворих на туберкульоз легень, оскільки збільшуються терміни припинення бактеріовиділення, подовжується загальна тривалість лікування та збільшується кількість рецидивів, що в цілому погіршує соціально-економічну та епідеміологічну ситуацію з туберкульозу (Мельник В.М. 2012; Фещенко Ю.І., 2015, 2017; Рекалова О.М., 2017). За даними деяких авторів, хронічний бронхіт у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень зустрічається більше ніж у половини випадків (Ільницький І.Г., 2014; Мельник В.П., 2014).

Недостатня вивченість поєданого перебігу туберкульозу легень і ХБ і невирішеність пов'язаних із цим діагностичних завдань, вимагають проведення подальших наукових досліджень. При цьому перевага повинна бути надана комплексним дослідженням із використанням сучасних клініко-лабораторних, функціональних, рентгенологічних, бронхологічних методів обстеження. У лікуванні ж хворих з поєднаною патологією доцільно використовувати препарати, які впливають на імуноопосередкований запальний процес в організмі (Черенько С.О., 2013). До таких препаратів відноситься імуномодулятор мурамілпептидного ряду глюкозамінілмурамілпентапептид (ГАМПП), який, за даними С.В. Зайкова (2010), здатний підвищити ефективність лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень. Але з метою лікування пацієнтів з інфільтративним туберкульозом легень (ТБЛ) в поєднанні з ХБ вказаний імуномодулятор раніше не використовувався. Актуальним також є вивчення впливу цього засобу на стан слизової оболонки бронхів, локальної імунної відповіді та процеси синтезу колагену.

**Зв'язок роботи з науковими планами, програмами і темами.** Дисертаційне дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» «Підвищення ефективності лікування захворювань органів дихання при дії екзо- та ендогенних факторів на підставі вивчення їх патогенетичних ланок розвитку, прогресування та обґрунтування фармакологічної корекції» (номер державної реєстрації 0116U066777), співвиконавцем якої є дисертант.

**Мета дослідження:** підвищити ефективність лікування хворих на інфільтративний туберкульоз легень у поєднанні з хронічним бронхітом шляхом вивчення особливостей перебігу поєднаної патології та включення до схеми їх комплексної терапії імуномодулятора мурамілпептидного ряду.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити клініко-функціональні та ендоскопічні особливості перебігу інфільтративного туберкульозу легень у поєднанні з хронічним бронхітом.
2. Вивчити показники локальної імунозапальної відповіді та рівнів колагену IV типу в хворих на інфільтративний туберкульоз легень у поєднанні з хронічним бронхітом.
3. Визначити клініко-функціональну ефективність імуномодулятора мурамілпептидного ряду в комплексній терапії хворих на інфільтративний туберкульоз легень у поєднанні з хронічним бронхітом.
4. Вивчити динаміку показників локальної імунозапальної відповіді та рівнів колагену IV типу під впливом імуномодулятора мурамілпептидного ряду у хворих на інфільтративний туберкульоз легень у поєднанні з хронічним бронхітом.
5. Визначити результати комплексного лікування хворих на інфільтративний туберкульоз легень у поєднанні з хронічним бронхітом.

**Об'єкт дослідження.** інфільтративний туберкульоз легень та хронічний бронхіт у фазі загострення.

**Предмет дослідження.** Клініко-патогенетичні й функціональні особливості перебігу, діагностики та лікування інфільтративного туберкульозу на тлі хронічного бронхіту.

**Методи дослідження:** загальноклінічні (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі) використовувалися для визначення вираженості змін з боку інших органів та систем, імуноферментні (імуноферментний аналіз – ІЛ-4, ІЛ-6, IFN- $\gamma$ , колаген IV типу) та напівкількісний метод латекс-аглотинації (С-реактивний білок (СРБ)) проводились для встановлення вираженості запальних змін та неколагенезу, рентгенологічні, фібробронхоскопія, визначення функції зовнішнього дихання (ФЗД) методом комп'ютерної спірометрії (ФЖЄЛ, ОФВ<sub>1</sub>, МШВ<sub>25</sub>, МШВ<sub>50</sub>, МШВ<sub>75</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ), статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Отримані нові наукові дані щодо рівнів ендобронхіальних прозапальних факторів та локальної імунної відповіді (СРБ, ІЛ-6, ІЛ-4, IFN- $\gamma$ ), динаміки вмісту колагену-IV у комплексі з оцінкою ФЗД та ендоскопічної картини запальних змін слизової оболонки бронхів, сформульовано визначальні фактори становлення та патогенетичні механізми прогресування патологічних змін у хворих із поєднанням інфільтративного ТБЛ та ХБ.

Уперше на підставі досліджень ендоскопічної картини запальних змін слизової оболонки бронхів та функції зовнішнього дихання встановлено, що при поєднанні інфільтративного туберкульозу легень та хронічного бронхіту у хворих мають місце виражене катаральне запалення та зростання ознак атрофії слизової оболонки бронхів, що супроводжується достовірним погіршенням функції зовнішнього дихання та збільшенням вмісту колагену IV в бронхоальвеолярному вмісті (БАВ).

Отримало подальший розвиток дослідження стану локальних ендобронхіальних запальних змін та імунної відповіді (ІЛ-6) при розвитку інфільтративного ТБЛ у

хворих на ХБ. Значущими є дані щодо можливості визначення рівнів колагену-IV та ІЛ-6, що корелюють із підвищенням рівня СРБ у БАВ та ШОЕ, в якості маркерів прогресування неколагенезу при поєднанні у хворих інфільтративного ТБЛ та ХБ.

Встановлено, що включення ГАМПП до стандартної схеми лікування даного контингенту хворих призводить до нормалізації рівнів СРБ, колагену-IV, ІЛ-6 у БАВ. Всі вищеописані явища мають позитивний вплив на саногенетичні процеси ліквідації негативних наслідків як ХБ, так і інфільтративного ТБЛ, що відображається підвищенням частоти припинення бактеріовиділення, скороченням тривалості стаціонарного лікування, покращенням результативності лікування на час завершення основного курсу хіміотерапії.

**Практичне значення отриманих результатів.** Встановлено, що ХБ є фактором ризику розвитку інфільтративного ТБЛ, що в комплексі із скаргами на посилення кашлю з виділенням мокротиння, виникнення задишки при звичних фізичних навантаженнях, субфебрильну температуру тіла, нічну пітливість, втрату маси тіла зумовлює доцільність проведення у хворих рентгенологічного обстеження органів грудної клітки та дослідження мокротиння на виявлення мікобактерії туберкульозу.

Запропоновано з метою ранньої діагностики прогресування обструктивних змін при інфільтративному туберкульозі легень, що виник у хворих із ХБ верифікувати спірографічну ознаку одночасного зменшення швидкісних показників МШВ<sub>25</sub>, МШВ<sub>50</sub>, МШВ<sub>75</sub> при співвідношенні ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ вище 70 %.

В якості діагностичних критеріїв напруження процесів запалення та неколагеногенезу, а також можливих маркерів ефективності медикаментозної корекції поєднання інфільтративного ТБЛ та ХБ запропоновано використовувати рівні СРБ та ШОЕ, які корелюють із динамікою колагену IV типу та ІЛ-6 у БАВ.

Включення ГАМПП до комплексної терапії хворих на інфільтративний ТБЛ, поєднаний із ХБ впливає на клінічний перебіг хвороби, скорочення термінів розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, зменшення тривалості бактеріовиділення та перебування в стаціонарі.

Новизна та пріоритетність проведених досліджень підтверджені Державними Патентами України на корисну модель: Патент № 31666 «Спосіб діагностики розвитку перибронхіального пневмосклерозу у хворих на інфільтративний туберкульоз, поєднаний із хронічним бронхітом», Патент № 93415 «Спосіб діагностики порушень локальної імунозапальної відповіді у хворих на інфільтративний туберкульоз у поєднанні із хронічним бронхітом», Патент № 97369 «Спосіб лікування хворих на інфільтративний туберкульоз у поєднанні із хронічним бронхітом». Видані методичні рекомендації з грифом МОЗ України «Функціональні особливості дихальної системи хворих на інфільтративний туберкульоз, поєднаний з хронічним бронхітом, у процесі лікування» (м. Київ, 2016 р.).

**Впровадження результатів роботи в практику.** Результати роботи впроваджені в лікувально-діагностичний процес профільних відділень обласного фтизіопульмонологічного центру (м. Івано-Франківськ), обласного клінічного територіального медичного об'єднання «Фтизіатрія» м. Ужгород, Львівського регіонального фтизіопульмонологічного клінічного лікувально-діагностичного

центру, ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», обласного протитуберкульозного диспансера № 1 м. Харкова, КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер», КУ «Одеська обласна туберкульозна клінічна лікарня», КЗ «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» ДОР».

Результати дисертаційного дослідження впровадженні в педагогічний процес на профільних кафедрах Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Харківського національного медичного університету, Одеського національного медичного університету, ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, ВНЗ «Запорізький державний медичний університет», ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

**Особистий внесок здобувача.** Матеріали, які подані в роботі, є особистим внеском автора у вирішення завдань, що вивчалися. Дисертантом проведено аналіз літератури та патентної інформації з проблеми, поставлена мета та сформульовані завдання роботи, розроблені план та методика дослідження. Здобувач особисто здійснив клінічний етап роботи, який включав відбір, фізичне обстеження хворих, проводив інструментальне обстеження пацієнтів, брав участь у первинній обробці результатів спеціальних лабораторних та імунологічних методів дослідження. Здобувачем особисто проведено статистичну обробку та науковий аналіз отриманих результатів, написані всі розділи наукової роботи та сформульовані публікації в наукових медичних виданнях. Разом з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дослідження викладені та обговорені на Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, 2013 р.), V з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (Київ, 2013 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2014 р.), щорічному звіті про науково-практичну діяльність Івано-Франківського національного медичного університету (Івано-Франківськ, 2015, 2016 рр.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 10 друкованих працях, із яких 3 статті – у фахових медичних наукових виданнях України (у тому числі 2 статті, що включені до міжнародних наукометричних баз), 3 статті в закордонних виданнях (Білорусія, Індія), 4 тези у матеріалах наукових конгресів і конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 152 сторінках основного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, опису об'єкта та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та переліку посилань, який нараховує 249 найменувань. Робота ілюстрована 16 таблицями та 8 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Об'єкт і методи дослідження.** Проведено обстеження 40 пацієнтів з інфільтративним ТБЛ, середній вік яких склав  $(43,7 \pm 6,6)$  роки; 40 хворих на ХБ у фазі загострення, середній вік –  $(56,1 \pm 4,3)$  роки та 40 осіб з інфільтративним ТБЛ на фоні ХБ, середній вік –  $(51,5 \pm 5,2)$  роки. Серед наявних факторів ризику, що спровокували виникнення ХБ у хворих, переважали у 85,0 % куріння тютюну, середній стаж куріння  $(19,8 \pm 2,1)$  пачко-років; вплив несприятливих факторів виробничого середовища у 60,0 %, або їхнього поєднання. Найбільш частим безпосередньо передуючим фоном патології у 63,3 % пацієнтів були часті переохолодження та гострі респіраторні захворювання. Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні, залежно від їх профілю, у відділеннях бактеріовиділювачів, диференційно-діагностичному та пульмонологічному відділеннях обласного клінічного фтизіопульмонологічного центру (м. Івано-Франківськ).

Із метою дослідження хворих розділили на три дослідні групи: I група – 40 хворих на ХБ; II група – 40 хворих на інфільтративний ТБЛ без хронічного бронхіту; III група – 40 хворих на інфільтративний ТБЛ, поєднаний із ХБ. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб (ПЗО) без наявних ознак пульмонологічних захворювань та іншої патології внутрішніх органів. Обстежені всіх груп були репрезентативні між собою.

Усім хворим проводилося повне клінічне обстеження у відповідності до наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014р: загально-клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження, включаючи рентгенографію органів грудної клітки. У процесі дослідження проводили фібробронхоскопію за допомогою фібробронхоскопу фірми «Olympus BF-20» (Японія) з одночасним взяттям БАВ та спірометрію за допомогою спірографа «Спіроком» (Україна, м. Харків). Супутніх захворювань, які б впливали на результат дослідження, у хворих не було. Наявність при спірографії ознак хронічного обструктивного захворювання легень згідно критеріїв GOLD та наказу МОЗ України від 27 червня 2013 року № 555 було підставою для виключення пацієнта з дослідження. Окрім загальноприйнятих термінів обстеження хворих на туберкульоз легень (наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.), згідно поставлених завдань, також було обстежено пацієнтів на 30-у та 150-у добу лікування, що відображено в первинній карті хворого.

Комплексне лікування хворих на ХБ у фазі загострення, у залежності від перебігу захворювання, включало протизапальну, муколітичну, за потреби етіотропну та бронхолітичну терапію.

Лікування хворих на вперше діагностований хіміочутливий туберкульоз легень проводили за стандартами для I категорії згідно УКПМД «Туберкульоз» (Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.). Інтенсивну фазу лікування проводили із застосуванням ізоніазиду 5 мг/кг маси тіла, рифампіцину 10 мг/кг, піразинаміду 30 мг/кг, етамбутолу 20 мг/кг.

Для вивчення ефективності використання запропонованого нами методу лікування хіміочутливого вперше діагностованого інфільтративного ТБЛ, поєднаного з ХБ, усі обстежені III групи були розділені на підгрупи, залежно від

характеру лікування, яке їм призначалося. У III-а підгрупі (18 хворих) застосовували поєднану терапію хронічного бронхіту та інфільтративного туберкульозу легень згідно I категорії (наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.). У III-б підгрупі (22 хворих) поєднана терапія доповнювалася імуномодулятором ГАМПП, який призначався двома курсами. Перший курс лікування ГАМПП пацієнти отримували дом'язово в дозі 2 мг, 5 ін'єкцій з інтервалом 5 діб між ними, а через 3 міс – другий курс тривалістю 20 діб по 1 таблетці (2 мг) 2 рази на добу.

Клінічну ефективність комплексного лікування оцінювали за такими критеріями: зникнення клінічних ознак, припинення бактеріовиділення (бактеріоскопічно), регресія вогнищево-інфільтративних змін у легенях, стан слизової оболонки бронхів, нормалізація рівня показників СРБ, колагену IV типу та ІЛ-6.

Для об'єктивності судження про достовірність результатів дослідження використовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів за допомогою персонального комп'ютера та прикладної ліцензійної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Office Excel 2010. Статистичну обробку матеріалу здійснювали методами парної статистики, а також використовуючи метод відмінності, із використанням t-критерію Ст'юдента, кореляційного та дисперсного аналізу за допомогою ліцензійного пакету «STATISTICA 6.1» («StatSoftInc», серійний номер AGAR909E415822FA). При проведенні статистичної обробки обчислювали середню арифметичну величину (M), вірогідність різниці результатів дослідження (P). Результати вважалися вірогідними в тому випадку, коли коефіцієнт достовірності був менший або рівний 0,05.

**Результати досліджень та їх обговорення.** До початку базового лікування хворих найчастішим суб'єктивним проявом патології органів дихання був кашель, який із самого початку спостерігався у всіх пацієнтів I групи дослідження, причому непродуктивний кашель був у 26 (65,0 %) пацієнтів, а у 14 (35,0 %) пацієнтів – кашель із виділенням незначної кількості харкотиння жовто-зеленого кольору. При ідентифікації інфільтративного ТБЛ в осіб, хворих на ХБ, у 100 % випадків мала місце наявність кашлю, причому відсоток виділення харкотиння перевершував аналогічний показник в обох описаних групах в 2,3 та 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Патогномонічними ознаками розвитку інфільтративного ТБЛ у хворих на ХБ були нічна пітливість, швидка втомлюваність й загальна слабкість. Так, нічна пітливість ідентифікувалася в 90,0 % хворих з інфільтративним ТБЛ та зростала до 100 % при його розвитку на фоні ХБ, причому в жодного пацієнта з наявністю виключно ХБ даного симптому не було. Загальна слабкість, швидка втомлюваність були присутніми в усіх хворих, що склали II і III групи дослідження, а при наявності лише ХБ зустрічалися в 1,7 рази рідше ( $p < 0,05$ ).

Ураховуючи наявність системних проявів хронічної запальної патології, якою є й ХБ, в 20,0 % хворих I групи дослідження було встановлено втрату маси тіла. Зокрема в осіб з інфільтративним ТБЛ втрата маси тіла спостерігалася в 3,5 рази частіше ( $p < 0,05$ ), а при поєднанні обох патологій (III група дослідження) у 5,0 раз частіше ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих тільки на ХБ.

За даними рентгенографії органів грудної клітки для всіх пацієнтів III досліджуваної групи у фазу загострення ХБ, характерними ознаками були:



розширення коренів легень, осередки периваскулярної інфільтрації та явища перибронхіального та периваскулярного пневмосклерозу. Патологічні зміни, характерні для інфільтративного ТБЛ, при проведенні оглядової рентгенографії та томографії у 85,0 % обстежених осіб локалізувались у 1-му, 2-му сегментах верхніх часток та 6-му сегменті нижніх часток обох легень, а в 15,0 % хворих в інших сегментах легень.

Хворим, при поступленні в стаціонар, було проведене мікроскопічне та культуральне дослідження мокротиння. Бактеріовиділення спостерігалось у всіх пацієнтів II та III груп. Завдяки, бактеріологічному методу дослідження (тест медикаментозної чутливості) було визначено хіміочутливість інфільтративного туберкульозу легень.

У пацієнтів з поєднанням ХБ й інфільтративного ТБЛ ендоскопічні ознаки запалення слизових оболонок дихальних шляхів характеризувалися значними змінами бронхоскопічної картини, що проявлялося ідентифікацією вираженого катарального запалення у 81,5 % осіб та ознак атрофії слизової оболонки бронхів у 14,8 % обстежених, порівняно з пацієнтами інших груп дослідження.

При оцінці спірографічних показників у хворих III групи з поєднанням ХБ та інфільтративного ТБЛ зафіксовано незначне зниження основних показників ФЗД (ОФВ<sub>1</sub> та ФЖЄЛ), що не дало змоги ідентифікувати наявність ознак вентиляційної недостатності в пацієнтів даної групи. Проте більш виражені зміни спостерігалися стосовно швидкісних показників, зокрема МШВ<sub>75</sub>, котрий становив (64,7±2,83) %, що було на 38,9 % нижчим (p<0,05), за дані групи контролю та на 36,9 % (p<0,05), порівняно із даними групи пацієнтів з ХБ.

Рівень ІЛ-6, (204,26±14) пг/мл, у хворих при поєднанні інфільтративного ТБЛ та ХБ був у 4,5 раза (p<sub>1</sub><0,05) вищий від значення аналогічного показника в групі ПЗО, у 2,2 раза (p<sub>2</sub><0,05), порівняно з I групою хворих та в 1,4 раза (p<sub>2</sub><0,05), порівняно з II групою хворих (табл. 1).

Таблиця 1

**Показники рівня інтерлейкінів (пг/мл) у хворих з інфільтративним туберкульозом, залежно від наявності хронічного бронхіту, (M±m)**

Показники	Групи обстежених				p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
	ПЗО, n=15	Хворі з хронічним бронхітом, n=18 (група I)	Хворі з інфільтративним туберкульозом, n=14 (група II)	Хворі з інфільтративним туберкульозом на фоні хронічного бронхіту, n=27 (група III)		
IFN-γ	1,31±0,12	1,12±0,03	0,83±0,11	0,47±0,08	<0,05	<0,05
ІЛ-4	9,03±0,17	5,33±0,21	4,98±0,47	2,74±0,24	<0,05	<0,05
ІЛ-6	45,52±4,14	93,27±0,06	145,81±28	204,26±14	<0,05	<0,05

Примітки:

p<sub>1</sub> – достовірність різниці параметрів між групами дослідження та ПЗО;

p<sub>2</sub> – достовірність різниці показників між групами дослідження.

Для поєднаної патології (III група хворих) показовим був достовірний дефіцит ІЛ-4, який на момент госпіталізації був зниженим у 3,3 рази, у порівнянні з групою ПЗО ( $p_1 < 0,05$ ) і становив ( $2,74 \pm 0,24$ ) пг/мл, а також на 7,0 % нижчим від показників у I групі ( $p_2 < 0,05$ ) та на 94,5 % – у II групі хворих ( $p_2 < 0,05$ ) (див. табл.1).

Характерною ознакою інфільтративного ТБЛ на фоні ХБ було виявлене зниження титрів IFN- $\gamma$  в БАВ ( $0,47 \pm 0,08$ ) пг/мл, при цьому даний показник зменшився в 2,8 рази, порівняно з показниками групи контролю ( $p_1 < 0,05$ ), на 38,3 %, порівняно з I дослідною групою ( $p_2 < 0,05$ ) та – на 76,6 %, порівняно з II групою дослідження ( $p_2 < 0,05$ ) (див. табл. 1). Встановлено кореляцію різкого дефіциту IFN- $\gamma$  з максимальним підвищенням колагену IV типу в БАВ хворих на інфільтративний ТБЛ, поєднаний із ХБ ( $r = -0,91$ ,  $p < 0,05$ ).

У результаті дослідження виявлено найвищі рівні СРБ в БАВ при поєднанні інфільтративного ТБЛ та ХБ, коли рівень цього параметру виявився в 2 рази вищим, ніж у хворих I групи дослідження та в 5,2 рази вищим, ніж в осіб II групи ( $p < 0,05$ ). Окрім цього, встановлено кореляцію ( $r = 0,89$ ;  $p < 0,05$ ) та ( $r = 0,98$ ;  $p < 0,05$ ) між підвищенням у БАВ рівня СРБ та зі зростанням в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) показника ІЛ-6 і наростанням рівня ШОЕ до ( $39,3 \pm 3,4$ ) мм/год в осіб III групи дослідження, відповідно. У III групі хворих виявлено достовірне збільшення рівня колагену IV типу в БАВ – ( $37,64 \pm 2,8$ ) нг/мл, що перевищувало дані групи контролю в 4 рази ( $p < 0,05$ ), I групи – у 2,2 рази ( $p < 0,05$ ) та II групи хворих – в 3,1 рази ( $p < 0,05$ ).

У зв'язку з цим доречним став пошук методу корекції, який дозволив би зменшити вираженість імуніопосередкованого запального процесу. Вибір препарату був зупинений на імуномодуляторі мурамілпептидного ряду – ГАМПП. Застосування стандартної схеми лікування відповідно до чинних державних протоколів у 18 пацієнтів з інфільтративним ТБЛ, поєднаним із ХБ (III-а підгрупа), сприяло зменшенню вираженості клінічних ознак. На 60-у добу лікування кашель припинився в 5 (72,2 %) пацієнтів, у 3 (55,6 %) пацієнтів зменшилася задишка при фізичному навантаженні.

Приєм ГАМПП повним курсом у складі стандартної схеми лікування забезпечив більш швидку позитивну динаміку патологічного процесу в пацієнтів з III-б підгрупи. На 60-у добу терапії стандартною схемою лікування з додаванням ГАМПП в 9 пацієнтів припинився кашель, що склало 40,9 % випадків і було в 2,4 рази менше ( $p < 0,05$ ), порівняно з картиною до лікування. При цьому у 4 пацієнтів він супроводжувався виділенням харкотиння, що склало 18,2 %, і цей показник був менший в 4,5 рази, ніж до лікування ( $p < 0,05$ ). Ознаки інтоксикаційного синдрому були відсутні у всіх пацієнтів, а задишка при фізичному навантаженні спостерігалася в 7 (31,8 %) хворих, що в 2,1 рази менше, порівняно з показником до початку лікування ( $p < 0,05$ ).

Як вказувалося вище, бактеріовиділення мало місце у всіх пацієнтів на початку інтенсивної фази лікування. На 60-й дозі стандартної схеми лікування були проведені бактеріоскопічні та бактеріологічні методи дослідження мокротиння, за допомогою яких на 60-у добу лікування виявлено продовження бактеріовиділення у 4 (18,2 %) пацієнтів, а на 90-у добу лікування – в 1 (4,6 %) хворого. Включення ГАМПП в комплексну терапію хворих на інфільтративний ТБЛ та ХБ підвищило частоту припинення бактеріовиділення на 60-ту добу лікування (у 81,8 % осіб III-б

підгрупи проти 55,6 % у пацієнтів III-а підгрупи). По завершенню інтенсивної фази лікування частота припинення бактеріовиділення виявлена у 88,9 % осіб III-а підгрупи та 95,4 % хворих III-б підгрупи ( $p > 0,05$ ). Терміни стаціонарного лікування скоротилися з  $(2,7 \pm 0,1)$  місяці до  $(2,5 \pm 0,1)$  місяці, однак дана різниця була не достовірною ( $p > 0,05$ ).

У хворих III-б підгрупи на 30-у добу лікування слід відмітити, що зниження рівня СРБ ( $6,86 \pm 0,76$ ) мг/л корелювало зі зменшенням показника ШОЕ ( $r = 0,93$ ;  $p < 0,05$ ). На 60-у добу лікування показник ШОЕ становив  $(4,41 \pm 0,36)$  мм/год і був нижчим в 1,7 раза, порівняно з особами з III-а підгрупи ( $p < 0,05$ ) у відповідний період, але залишався в 1,1 раза вищим, ніж показник у ПЗО ( $p < 0,05$ ).

Додаткове включення в комплексну терапію пацієнтів з інфільтративним ТБЛ, поєднаним із ХБ у фазі загострення препарату ГАМПП проявлялося позитивно спрямованою динамікою змін стану слизової оболонки бронхів за даними ендоскопії та клініко-лабораторної картини, причому найкращий результат спостерігався у хворих, які в комплексній терапії приймали даний імуномодулятор як парентерально, так і перорально.

У пацієнтів III-б підгрупи рівень СРБ на 30-у добу лікування зменшився і становив  $(6,86 \pm 0,76)$  мг/л, що було в 1,2 раза кращим за відповідний показник у III-а підгрупі ( $p_3 < 0,05$ ) та в 1,4 раза нижче, порівняно з показниками до лікування ( $p_2 < 0,05$ ). На 150-у добу лікування в III-б підгрупі рівень СРБ в БАВ,  $(2,96 \pm 0,32)$  мг/л, що було в 1,7 раза нижчим, порівняно з показником III-а підгрупи ( $p_3 < 0,05$ ), проте все ж залишався в 1,8 раза вищим, ніж показник групи ПЗО ( $p_1 < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

**Динаміка рівнів колагену IV типу (нг/мл), С-реактивного білка (мг/л) та в бронхоальвеолярному вмісті в процесі лікування хворих на інфільтративний туберкульоз, поєднаний із хронічним бронхітом, ( $M \pm m$ )**

Показники	ПЗО, n=15	III-а підгрупа			III-б підгрупа			p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
		До лікування, n=11	30 дб лікування, n=11	150 дб лікування, n=9	До лікування, n=16	30 дб лікування, n=16	150 дб лікування, n=12			
Колаген IV типу (нг/мл)	9,52 ±1,17	37,91 ±2,42	32,76 ±2,53	24,82 ±1,74	37,64 ±2,6	24,50 ±1,72	10,61 ±1,04	<0,05	<0,05	<0,05
СРБ (мг/л)	1,65 ±0,11	10,79 ±0,71	8,31 ±0,64	5,16 ±0,44	9,86 ±1,04	6,86 ±0,76	2,96 ±0,32	<0,05	<0,05	<0,05
ІЛ-6 (пг/мл)	45,52 ±4,14	205,48 ±11,6	184,12± 14,39	119,27 ±6,96	202,64 ±15,31	132,85 ±10,53	68,79 ±8,68	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки:

p<sub>1</sub> – достовірність різниці параметрів між підгрупами дослідження та ПЗО;

p<sub>2</sub> – достовірність різниці між показниками до лікування та після проведеного лікування;

p<sub>3</sub> – достовірність різниці показників між підгрупами дослідження.

Слід підкреслити, що більш ефективним для нормалізації показників колагену IV було тривале застосування ГАМПП при лікуванні поєднаної патології (III-б підгрупа). Так, на 150-у добу лікування даний показник зменшився в 3,6 раза і становив  $(10,61 \pm 1,04)$  нг/мл ( $p_2 < 0,05$ ), що було на 42,8 % кращим від результату в III-а підгрупі ( $p_3 < 0,05$ ). Проте, описуючи позитивну динаміку рівнів колагену IV, у III-б підгрупі дослідження все ж залишалися в 1,1 раза вищими від показників групи ПЗО ( $p_1 < 0,05$ ) (див. табл. 2).

Для нормалізації рівня ІЛ-6 була ефективною комплексна терапія з включенням ГАМПП. На 150-у добу лікування в III-б підгрупі дослідження відмічено позитивну динаміку рівня ІЛ-6 у БАВ, який достовірно зменшився ( $p_2 < 0,05$ ). Досягнутий ефект на 42,3 % перевершив аналогічний показник у III-а підгрупі дослідження ( $p_3 < 0,05$ ). Однак даний показник залишався в 1,5 раза вищий від значень групи ПЗО ( $p_1 < 0,05$ ) (див. табл. 2).

Повний курс прийому препарату ГАМПП на фоні стандартної схеми лікування призвів до зростання показників ФЗД. Однак дані параметри все ж залишалися меншими від значень у групі контролю, а відповідно на 150-у добу лікування показники МШВ<sub>25</sub>, МШВ<sub>50</sub>, МШВ<sub>75</sub> були меншими відповідно на 4,0 %, 1,9 % та 7,4 %, порівняно з показниками ПЗО.

Отже стандартна схема лікування в поєднанні з ГАМПП сприяє відновленню ФЗД при інфільтративному ТБЛ, поєднаному з ХБ, що зумовлено посиленням саногенетичних механізмів ліквідації поєднання специфічного та неспецифічного запального процесу в бронхолегеневій системі, а відтак – зменшенням підґрунтя для вторинної бронхообструкції.

Ефективність лікування хворих на інфільтративний туберкульоз, поєднаний із хронічним бронхітом у III-б підгрупі була більш високою, ніж у осіб із III-а підгрупи. Успішне лікування відзначалося в III-а підгрупі в 16 пацієнтів, а в III-б підгрупі в 21 хворого. Вилікуваних випадків спостерігалось у 72,7 % та завершення лікування – в 22,7 % пацієнтів, що було в 1,6 раза вище та в 2,0 раза нижче за відповідні показники в III-а підгрупі ( $p < 0,05$ ).

Підсумовуючи результати дослідження, встановлено, що запропоновані схеми лікування мали виражений вплив на ранніх етапах запального процесу, що підкреслює необхідність ранньої діагностики та медикаментозної корекції стандартної схеми лікування хворого на інфільтративний ТБЛ, який розвивається у хворих із ХБ. Результати наших досліджень доводять ефективність додавання ГАМПП до комплексного лікування хворих на інфільтративний ТБЛ, поєднаний із ХБ. Аналіз сукупних результатів показує, що дія даного препарату підтверджується швидким та якісним зменшенням клінічних проявів, покращенням дихальної функції, нормалізацією місцевого захисту слизової оболонки бронхів, вмісту ІЛ-6, СРБ та колагену IV типу в БАВ. Дані зміни мають позитивний вплив на процеси ліквідації негативних наслідків як хронічного бронхіту, так і інфільтративного туберкульозу легень, що відображається підвищенням частоти припинення бактеріовиділення, скороченням тривалості стаціонарного лікування, покращенням результативності лікування на час завершення основного курсу хіміотерапії.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне обґрунтування та запропоноване нове вирішення актуального наукового завдання фтизіатрії – підвищення ефективності лікування хворих на інфільтративний туберкульоз легень у поєднанні з хронічним бронхітом шляхом вивчення особливостей перебігу поєднаної патології та включення до схеми комплексної терапії пацієнтів імуномодулятора мурамілпептидного ряду.

1. Розвиток інфільтративного туберкульозу легень на тлі хронічного бронхіту супроводжується посиленням кашлю, який у 80,0 % хворих має продуктивний характер із виділенням в 92,5 % випадків слизисто-гнійного мокротиння, виникненням інтоксикаційного синдрому у вигляді субфебрильної температури тіла, загальної слабкості, швидкої втомлюваності; появою у 75,0 % пацієнтів задишки при звичному фізичному навантаженні, що корелює з появою сухих свистячих хрипів ( $r=0,92$ ;  $p<0,05$ ), нічною пітливістю ( $r=0,66$ ;  $p<0,05$ ), втратою маси тіла ( $r=0,78$ ;  $p<0,05$ ); ознаками лімфопенії, котрі у свою чергу корелюють ( $r=0,78$ ;  $p<0,05$ ) із наростанням до  $(39,3\pm 3,4)$  мм/год показника ШОЕ.

2. До функціональних та ендоскопічних особливостей перебігу інфільтративного туберкульозу легень при його поєднанні з хронічним бронхітом відносяться одночасне зменшення швидкісних показників функції зовнішнього дихання (МШВ<sub>25</sub>, МШВ<sub>50</sub>, МШВ<sub>75</sub>) при співвідношенні ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ вище 70 %. Зменшення показників МШВ<sub>75</sub> на 36,9 % ( $p<0,05$ ) порівняно з такими у пацієнтів з ізольованим хронічним бронхітом корелює з наростанням до 81,5 % випадків ендоскопічних ознак вираженого катарального запалення ( $r=0,97$ ;  $p<0,01$ ) та атрофії слизової оболонки бронхів до 14,8 %, на тлі зменшення до 3,7 % випадків явищ помірного катарального запалення слизової оболонки бронхів.

3. Стан локальної імунозапальної відповіді хворих на інфільтративний туберкульоз легень в поєднанні з хронічним бронхітом характеризується зростанням у бронхоальвеолярному вмісті рівня С-реактивного білка в 5,2 рази ( $p<0,05$ ), що корелює ( $r=0,89$ ;  $p<0,05$ ) із зростанням в 1,40 рази ( $p<0,05$ ) рівня ІЛ-6 при одночасному зменшенні на 94,5 % рівня ІЛ-4 ( $p<0,05$ ) та на 76,6 % рівня ІFN- $\gamma$  ( $p<0,05$ ), що корелює ( $r=-0,91$ ;  $p<0,05$ ) із збільшенням рівнів колагену IV типу в 3,10 рази ( $p<0,05$ ) порівняно з аналогічними показниками у осіб з ізольованим інфільтративним туберкульозом легень.

4. Включення до комплексної терапії хворих на інфільтративний туберкульоз легень та хронічний бронхіт парентеральної форми імуномодулятора мурамілпептидного ряду вже на 30-ту добу лікування призводить до позитивної клініко-лабораторної динаміки захворювання, але не забезпечує відновлення показників функції зовнішнього дихання, особливо МШВ<sub>75</sub>, та зменшення частоти випадків вираженого катарального запалення слизової оболонки бронхів. Повторне використання в режимі хіміотерапії хворих імуномодулятора мурамілпептидного ряду в пероральній формі на 150 добу призводить до відновлення показників зовнішнього дихання, зростання на 12,9 % показника МШВ<sub>75</sub> ( $p<0,05$ ), на фоні зменшення в 3,4 рази ( $p<0,05$ ) частоти випадків вираженого катарального запалення та відновлення у 1/3 пацієнтів стану слизової оболонки бронхів.

5. Використання імуномодулятора мурамілпептидного ряду в парентеральній формі у складі комплексної терапії пацієнтів з інфільтративним туберкульозом легень та хронічним бронхітом вже на 30-ту добу лікування забезпечує зниження в бронхоальвеолярному вмісті рівня С-реактивного білка до  $(6,86 \pm 0,76)$  мг/л та ІЛ-6 до  $(132,85 \pm 10,53)$  пг/мл, що корелює із зменшенням значень показника ШОЕ ( $r=0,93$ ;  $p<0,05$ ) та ( $r=0,88$ ;  $p<0,05$ ). Але максимальне зниження до  $(68,79 \pm 8,68)$  пг/мл рівня ІЛ-6, показника С-реактивного білка в 2,3 рази ( $p<0,05$ ) та колагену IV типу в 2,4 рази ( $p<0,05$ ) спостерігається лише на 150-ту добу лікування при повторному застосуванні імуномодулятора мурамілпептидного ряду в пероральній формі.

6. Включення імуномодулятора мурамілпептидного ряду в комплексну терапію хворих на інфільтративний туберкульоз легень та хронічний бронхіт підвищує частоту припинення бактеріовиділення на 60-ту добу лікування у 81,8 % осіб основної проти 55,6 % у пацієнтів контрольної групи, а на 90-ту добу – в 94,5 % та 88,9 % осіб відповідно, дозволяє досягти по закінченню основного курсу хіміотерапії результатів «вилікування» в 72,7 % та «завершення лікування» – в 22,7 % випадків, що перевищує в 1,6 та 2,0 рази аналогічні показники при стандартній терапії.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хронічний бронхіт є фактором ризику розвитку інфільтративного туберкульозу легень, тому при посиленні кашлю з виділенням мокротиння, виникненні задишки при звичних фізичних навантаженнях, субфебрильній температурі тіла, нічній пітливості, втраті маси тіла пацієнтам потрібно проводити рентгенологічне обстеження органів грудної клітки та дослідження мокротиння на виявлення мікобактерії туберкульозу.

2. З метою оцінки напруження процесів імунозапальної відповіді та неоколагенезу рекомендується визначати в бронхоальвеолярному вмісті хворих із інфільтративним туберкульозом легень поєднаним із хронічним бронхітом рівні С-реактивного білка, котрі сягають значень  $(10,87 \pm 1,45)$  мг/л та корелюють зі зростанням рівня ІЛ-6 ( $r=0,89$ ;  $p<0,05$ ), колагену IV типу ( $r=0,74$ ;  $p<0,05$ ) та ШОЕ ( $r=0,98$ ;  $p<0,05$ ).

3. З метою підвищення ефективності лікування хворих на інфільтративний туберкульоз легень, поєднаний із хронічним бронхітом, та відновлення клініко-функціональних показників й ендобронхіальних ознак запалення слизової оболонки бронхів та вмістів ІЛ-6 та С-реактивного білка, протидії неоколагенезу доцільним є включення до комплексного лікування імуномодулятору мурамілпептидного ряду перший курс – дом'язово в дозі 2 мг, 5 ін'єкцій з інтервалом 5 днів між ними; через 3 місяці – другий курс тривалістю 20 днів по 1 таблетці 2 рази на день.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мельник О. П. Клініко-функціональні особливості перебігу інфільтративного туберкульозу, поєданого з хронічним бронхітом / О. П. Мельник,

М. М. Островський // Галицький лікарський вісник. – 2014. – № 2. – С. 56–61. *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих, підготувала статтю до друку) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar.*

2. Melnyk O. CRP levels in bronchoalveolar lavage as markers of inflammatory process intensity in patients with infiltrative tuberculosis combined with chronic bronchitis / O. Melnyk, N. Ostrovskii // The Pharma Innovation Journal. – 2014. – № 3 (4). – С. 39–41. *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих, підготувала статтю до друку).*

3. Мельник О. П. Порухення локальної імунної відповіді у хворих на інфільтративний туберкульоз, поєднаний із хронічним бронхітом / О. П. Мельник, М. М. Островський // Архів клінічної медицини. – 2014. – № 2. – С. 75–77. *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих, підготувала статтю до друку).*

4. Melnyk O. Clinical-laboratory peculiarities of the course of infiltrative tuberculosis combined with chronic bronchitis in complex treatment using glucosaminylmuramylpentapeptide / O. Melnyk, N/ Ostrovskiyi // The Pharma Innovation Journal. – 2015. – № 4 (10). – С. 101–102/ *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

5. Мельник-Шеремета О. П. Влияние глюкозаминилмурамилпентапептида на патогенетические звенья процессов неокollaгенеза и воспаления бронхиального дерева при инфильтративном туберкулезе легких на фоне хронического бронхита / О. П. Мельник-Шеремета, Н. Н. Островський // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2017. – № 16 (2). – С. 91–96. *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих, підготувала статтю до друку).*

6. Мельник-Шеремета О. П. Вплив глюкозаминилмурамилпентапептиду на функціональні особливості дихальної системи та динаміку ІЛ-6 у хворих на інфільтративний туберкульоз, поєднаний із хронічним бронхітом / О. П. Мельник-Шеремета, М. М. Островський // Галицький лікарський вісник. – 2017. – № 3. – С. 23–25. *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих, підготувала статтю до друку) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar.*

7. Мельник О. П., Островський М. М. (2014) Діагностика порушень процесів неокollaгенезу у хворих на інфільтративний туберкульоз, поєднаний з хронічним бронхітом / О. П. Мельник, М. М. Островський // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. «Медична наука в практику охорони здоров'я», (Полтава, 21 листоп. 2014 р.). – Полтава, 2014. – С. 45–46. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

8. Мельник О. П. Оцінка порушень функції зовнішнього дихання в хворих на інфільтративний туберкульоз / О. П. Мельник, М. М. Островський // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3 (Дод.). – С. 175. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

9. Мельник О. П. Клінічний перебіг інфільтративного туберкульозу, ускладненого хронічним бронхітом / О. П. Мельник, М. М. Островський // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3 (Дод.). – С. 175–176. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

10. Мельник О. П. Визначення порушень функції зовнішнього дихання у хворих на інфільтративний туберкульоз, ускладнений хронічним бронхітом / О. П. Мельник, М. М. Островський // Матеріали IV міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених, (Вінниця, 17–18 трав. 2013 р.). – Вінниця, 2013. – С. 67. (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).

## АНОТАЦІЯ

**Мельник-Шеремета О.П. Ефективність застосування імуномодулятора мурамілпептидного ряду в комплексному лікуванні хворих на інфільтративний туберкульоз легень у поєднанні з хронічним бронхітом. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 «Фтизіатрія». – ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2018.

У дисертації вивчено чинники та патогенетичні механізми формування обтяжливого впливу хронічного бронхіту на перебіг інфільтративного туберкульозу легень. Із нових позицій проведено діагностику хворих на інфільтративний туберкульоз легень, поєднаний із хронічним бронхітом, із урахуванням патогенетичних шляхів їхнього виникнення. Наведені клінічні, функціональні та інструментальні особливості перебігу поєднаної патології. Встановлені зміни рівнів локальної імуннозапальної відповіді та динаміка вмісту колагену IV типу.

Включення глюкозамінілмурамілпентапептиду до комплексної терапії хворих на інфільтративний туберкульоз істотно впливає на перебіг хвороби, досягається зменшення тривалості бактеріовиділення та перебування в стаціонарі, що, дозволяє уникнути подальшого прогресування захворювання.

**Ключові слова:** інфільтративний туберкульоз, хронічний бронхіт, бронхоальвеолярний вміст, С-реактивний білок, колаген IV типу, інтерлейкін-6.

## ANNOTATION

**Melnyk-Sheremeta O. P. Efficiency of using of the immunomodulatory agent of the muramylpeptide series in the complex treatment of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis in combination with chronic bronchitis. – The manuscript.**

Thesis for the Candidate Degree in Medical Sciences (Ph.D.), Specialty 14.01.26 «Phthysiology». – SE «National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2018.

The thesis is devoted to the actual problem of phthysiology, namely to the more effective treatment of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis combined with chronic bronchitis by studying peculiarities of the general pathology and inclusion of the immunomodulatory agent of the muramylpeptide series into the scheme of complex therapy of patients.

The factors and pathogenetic mechanism for the complicating effect of chronic bronchitis on the course of infiltrative pulmonary tuberculosis have been studied.



Infiltrative pulmonary tuberculosis, combined with chronic bronchitis in the phase of exacerbation was diagnosed in patients from the new points of view taking into account the pathogenetic ways of the occurrence. On the basis of generalization of the research results, it was developed a methodology for the more effective complex treatment of patients with infiltrative tuberculosis, combined with chronic bronchitis. The clinical, functional and instrumental peculiarities of the combined pathology course were represented. There offered a description of changes in levels of local immune-inflammatory response and the development of content of collagen-IV type.

There was substantiated the necessity of development determination of the factors attributive to immune-inflammatory response in the bronchoalveolar lavage and ESR, along with the assessment of the external respiration function, in patients suffered from infiltrative pulmonary tuberculosis with chronic bronchitis.

Inclusion of glucosaminylmuramylpentapeptide into the complex therapy of patients with infiltrative tuberculosis offers the opportunity not only to influence significantly over the disease course, but to achieve a reduction in the duration of bacterioexcretion and inpatient care as well, which in turn, prevents the further disease progression, functional impairment, loss of social and professional skills, which allows us to improve the control over such category of patients.

**Key-words:** infiltrative tuberculosis, chronic bronchitis, bronchoalveolar lavage, C-reactive protein, type IV-collagen, interleukin-6.

## АННОТАЦИЯ

**Мельник-Шеремета О. П. Эффективность применения иммуномодулятора мурамилпептидного ряда в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с хроническим бронхитом. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 «Фтизиатрия». – ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2018.

Изучено факторы и патогенетические механизмы формирования тягостного воздействия хронического бронхита на течение инфильтративного туберкулеза легких. С новых позиций проведена диагностика больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с хроническим бронхитом, с учетом патогенетических путей их возникновения. Приведенные клинические, функциональные и инструментальные особенности течения сочетанной патологии. Описанные изменения уровней локального иммунновоспалительного ответа и динамика содержания коллагена IV типа.

Включение глюкозаминилмурамилпентапептида в комплексную терапию больных инфильтративным туберкулезом позволяет не только существенно повлиять на течение болезни, но и достичь уменьшения продолжительности бактериовыделения и пребывания в стационаре, что, в свою очередь, позволяет избежать дальнейшего прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** инфильтративный туберкулез, хронический бронхит, бронхоальвеолярное содержимое, С-реактивный белок, коллаген IV типа, интерлейкин-6.

### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

БАВ	– бронхоальвеолярний вміст
ГАМПП	– глюкозамінілмурамілпентапептид
ІЛ	– інтерлейкін
МШВ	– максимальна швидкість видиху
ОФВ <sub>1</sub>	– об'єм форсованого видиху за першу секунду
ПЗО	– практично здорові особи
СРБ	– С-реактивний білок
ТБЛ	– туберкульоз легень
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень
ФЗД	– функція зовнішнього дихання
ХБ	– хронічний бронхіт
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
ІFN-γ	– інтерферон γ

---

Підписано до друку 07.05.2018 р. Формат 60x90/16.  
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.  
Тираж 100. Зам. 37.

---

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