

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

**ФІЛАТОВА ОЛЕНА ВІКТОРІВНА**

УДК 616.24-002.5:615.281-07-08

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ  
ДІАГНОСТОВАНИЙ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ  
ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ТЕРМІНІВ ЙОГО ДІАГНОСТИКИ,  
СТАНУ ІМУННОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук



Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава

**Науковий керівник**

доктор медичних наук,

**Линник Микола Іванович,**

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України»,

провідний науковий співробітник

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Зайков Сергій Вікторович,**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

МОЗ України,

професор кафедри фтизіатрії та пульмонології

доктор медичних наук, доцент

**Бутов Дмитро Олександрович,**

Харківський Національний медичний університет,

доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології

Захист дисертації відбудеться «26» лютого 2018 р. о 10 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 «24» січня 2018 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Однією з важливих проблем сучасної фтизіатрії є підвищення ефективності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз (ТБ) легень, що має не тільки клінічне, але й епідемічне значення, оскільки скорочує резервуар і запобігає поширенню туберкульозної інфекції, резистентної до протитуберкульозних препаратів. Нині хіміорезистентний туберкульоз легень в Україні та світі є однією з найактуальніших проблем, бо має високий рівень смертності серед населення. Велику загрозу має поширення ТБ з мультирезистентністю до протитуберкульозних препаратів (ПТП), через що часто виникають проблеми з лікуванням таких пацієнтів [Фещенко Ю. І., 2014].

У світі впроваджуються в практику роботи лабораторій різноманітні схеми гено-фенотипової діагностики туберкульозу. Комбіноване використання цих методів дозволяє суттєво скоротити терміни індикації і ідентифікації збудника, швидко визначати медикаментозну стійкість (МС) *M. tuberculosis*, отримувати більш повну інформацію, щодо збудника ТБ. Одночасне використання молекулярно-генетичного і культурального методів дослідження сприяє швидкому встановленню діагнозу, ізоляції пацієнта та своєчасному початку лікування, дозволяє поліпшити клінічний результат і економічність терапії [Фещенко Ю. І., 2009; Мельник В. П., 2016].

При виявленні резистентності до протитуберкульозних препаратів (ПТП) клітинний імунітет пригнічується, знижується активність антиоксидантних ферментів. Максимальне пригнічення клітинного імунітету виявлено у пацієнтів з мультирезистентними штамми мікобактерій туберкульозу (МБТ). Медикаментозна стійкість МБТ та пригнічення клітинного імунітету між собою взаємопов'язані та ускладнюють хіміотерапію пацієнтів з туберкульозом [Мельник В. П., 2012].

Для досягнення цієї мети необхідно вести пошуки й розробки нових методів лікування та режимів хіміотерапії із застосуванням ПТП II ряду, до яких зберігається чутливість МБТ, що дозволить і на початковому етапі, і в процесі лікування запобігти розвитку клінічної хіміорезистентності. Таким чином, на теперішній час в лікуванні хіміорезистентного ТБ існує багато невирішених проблем. Підвищення ефективності лікування ТБ шляхом ранньої діагностики хіміорезистентності із застосуванням у лабораторній практиці молекулярно-генетичних методів та відповідної ранньої корекції лікування, шляхом призначення адекватних режимів хіміотерапії в інтенсивну фазу лікування, дослідження стану імунної та антиоксидантної систем та розробка методів корекції їх порушень є актуальними завданнями фтизіатрії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» на тему «Клініко-функціональні та морфологічні особливості перебігу захворювань респіраторної системи (туберкульозу, саркоїдозу, дисемінованих процесів ХНЗЛ) на різних етапах лікування, реабілітації та профілактики» (номер держреєстрації теми 0110U008151).

**Мета дослідження** – підвищити ефективність лікування хворих на вперше

діагностований хіміорезистентний ТБ легень шляхом ранньої діагностики хіміорезистентності молекулярно-генетичним методом, ранньої корекції антимікобактеріальної терапії та корекції порушень імунної та антиоксидантної систем.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити ефективність лікування хворих на вперше діагностований хіміорезистентний ТБ легень при різних термінах його діагностики.
2. Вивчити стан імунної системи хворих на вперше діагностований хіміорезистентний ТБ легень та його зміни в процесі лікування.
3. Дослідити стан антиоксидантної системи хворих на вперше діагностований хіміорезистентний ТБ легень та його зміни в процесі лікування.
4. Обґрунтувати необхідність корекції стану імунної та антиоксидантної системи у хворих на вперше діагностований хіміорезистентний ТБ легень при діагностиці резистентності культуральними методами.
5. Дослідити клінічну ефективність розробленої схеми лікування із застосуванням комбінацій токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової при лікуванні хворих на вперше діагностований хіміорезистентний ТБ легень.
6. Порівняти результати лікування хворих на хіміорезистентний ТБ легень із застосуванням ранньої діагностики хіміорезистентності мікобактерій та використанням розробленої схеми патогенетичної терапії хворих на хіміорезистентний ТБ легень при використанні культуральних методів діагностики хіміорезистентності.

**Об'єкт дослідження:** хіміорезистентний туберкульоз легень.

**Предмет дослідження:** визначення медикаментозної резистентності до протитуберкульозних препаратів за допомогою молекулярно-генетичного та фенотипового методів, вивчення ефективності лікування хворих на вперше діагностований хіміорезистентний ТБ легень.

**Методи дослідження:** загально-клінічні (анамнез, огляд пацієнта), рентгенологічні (оглядова рентгенографія ОГК в прямій та боковій проєкціях, комп'ютерна томографія легень), молекулярно-генетичний, мікроскопічний та культуральний методи (визначення МБТ у мокроті та чутливості МБТ до ПТП), імунологічні (визначення показників імунологічного аналізу крові), лабораторні (загальний та біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі). Для вивчення антиоксидантного стану визначали активність каталази, супероксиддисмутази (СОД) та вміст церулоплазмину, статистичні (параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики з t-критеріє Стьюдента-Фішера).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уточнено наукові дані щодо ранньої діагностики хіміорезистентності МБТ молекулярно-генетичним методом та відповідно ранній корекції антимікобактеріальної терапії, що підвищує ефективність лікування хворих на хіміорезистентний ТБ легень.

Встановлено, що більш рання діагностика хіміорезистентності МБТ та рання корекція антимікобактеріальної терапії хворих призводить до відновлення показників імунної та антиоксидантної систем організму.

Доведено, що лікування пацієнтів з хіміорезистентним ТБ при діагностиці

стійкості МБТ до ПТП культуральними методами та корекцією лікування через 2 місяці не призводить до відновлення показників імунної та антиоксидантної систем організму.

Доведена необхідність раннього застосування патогенетичної терапії, направленої на відновлення стану імунної системи організму та його антиоксидантного захисту при лікуванні хворих на хіміорезистентний ТБ на підставі діагностики хіміорезистентності культуральними методами.

Розроблена схема застосування патогенетичної терапії з додаванням токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї у хворих з первинною стійкістю до ПТП, яка підвищує ефективність лікування на 18,1 % за рахунок більш раннього припинення бактеріовиділення та закриття порожнин деструкції на 13,3 %.

**Практичне значення отриманих результатів.** Визначено необхідність ранньої діагностики хіміорезистентності МБТ молекулярно-генетичним методом, що дозволяє покращити результати лікування хворих на хіміорезистентний ТБ. Генетичні методи визначення стійкості до ПТП препаратів прискорюють призначення адекватного лікування пацієнтів з вперше діагностованим хіміорезистентним ТБ легень.

Запропонована методика ранньої патогенетичної терапії при діагностиці хіміорезистентного ТБ культуральними методами покращує результати лікування, що доведено скороченням термінів припинення бактеріовиділення та закриттям порожнин розпаду.

Результати роботи впроваджені у практичну діяльність 1 та 2 відділень Полтавського обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантка проаналізувала сучасну наукову літературу за темою дисертації, визначила актуальні напрямки досліджень. Особисто проаналізувала частоту медикаментозної резистентності МБТ у пацієнтів на вперше діагностований ТБ, виконала обробку фактичного матеріалу, написала усі розділи дисертації, сформулювала та узгодила із науковим керівником висновки і практичні рекомендації. Пошукувач особисто розробила основні теоретичні і практичні положення роботи, провела лабораторні та клінічні дослідження, на основі яких розробила показання та методику патогенетичної терапії.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації доповідались на Всеукраїнських науково – практичних конференціях молодих вчених: «Медична наука – 2010» (м. Полтава, 2010 р.), «Медична наука – 2011» (м. Полтава, 2011 р.), «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 2012 р.), 79-я Всероссийская научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность» (г. Курск, 2014).

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація обсягом 164 сторінки, ілюстровані 33 таблицями та 31 рисунками. Складається із вступу, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних

рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 130 найменувань.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць: 8 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (з них 5 – у журналах зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах) та 6 тез доповідей у матеріалах з'їздів і конференцій.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Об'єкт та методи дослідження.** Основними критеріями включення всіх чотирьох груп хворих в дослідження було виявлення у мокротинні пацієнтів резистентних МБТ до ПТП, наявність деструктивних змін в легенях.

В першу частину дослідження увійшло 120 хворих (60 – основна група, 60 – контрольна) на вперше діагностований хіміорезистентний інфільтративний та дисемінований ТБ легень з деструкцією, які лікувались у Полтавському обласному клінічному протитуберкульозному диспансері. Хворі були від 18 до 64 років, середній вік хворих склав ( $46,1 \pm 2,1$ ) років, переважали чоловіки – 85 (70,8 %), жінок було 35 (29,2 %).

I групу або основну ( $n=60$ ), склали пацієнти, яким у стаціонарі проводили дослідження мокротиння у відношенні стійкості до ПТП молекулярно-генетичним методом з відповідною корекцією лікування через 1–2 доби.

II групу або контрольну (ретроспективну) ( $n=60$ ), склали пацієнти, яким у стаціонарі проводили дослідження мокротиння у відношенні стійкості до ПТП фенотиповим методом з відповідною корекцією лікування через 2 місяці.

В другу частину дослідження (III та IV групи) увійшли 60 хворих на хіміорезистентний ТБ легень. Відповідно до поставлених завдань обстежені пацієнти були розподілені на такі групи:

III група ( $n=30$ ) – хворі, яким одразу після проведення дослідження мокротиння культуральним методом разом з призначенням ПТП додавали токоферолу ацетат у капсулах по 600 мг після їжі та настоянку ехінацеї пурпурової по 1 чайній ложці на 0,5 склянки води за 30 хвилин до сніданку один раз на день протягом двох місяців.

IV група ( $n=30$ ) – хворі, які після проведення культурального методу дослідження мокротиння лікувались тільки ПТП згідно протоколу.

Було проаналізовано ефективність лікування двох основних груп хворих: I група ( $n=60$ ) – основна, яким одразу після поступлення до стаціонару проводили дослідження мокротиння на стійкість до ПТП препаратів молекулярно-генетичним методом та проводилась рання корекція антимікобактеріальної терапії та III ( $n=30$ ) – основна, яким після виявлення резистентності мікобактерій до протитуберкульозної терапії додавали патогенетичну терапію.

З метою ранньої діагностики хіміорезистентності мікобактерій проводилась полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) з використанням багатоканального ампліфікатора «Терцик» виробництва компанії «ДНК-Технології» (Росія) з використанням реагентів ПЛР-ампліфікації ДНК з детекцією в режимі реального

часу (формат «Real-time»).

Культуральне дослідження хіміорезистентності МБТ проводили шляхом посіву мокротиння на рідкі живильні середовища в автоматизованій мікробіологічній системі «ВАСТЕК-960».

Рівень ліпопероксидації оцінювали за концентрацією дієнових кон'югат (ДК), малонового діальдегіду (МДА) та відсотку спонтанного гемолізу еритроцитів (СГЕ).

Для оцінки фізико-хімічних властивостей еритроцитів досліджували їх стійкість (резистентність) при інкубації в фосфатному буферному розчині (рН 7,4) протягом 4 годин при температурі  $+37^{\circ}\text{C}$ . Результати виражали в відсотках і нормальні показники СГЕ склали  $2,33 \pm 0,16$  %.

З метою вивчення антиоксидантного стану визначали активність каталази, СОД та вміст церулоплазміну. Про активність каталази судили за кількістю пероксиду водню, що розклався під дією ферменту, який міститься в пробі крові. В нормі активність каталази складає  $3,03 \pm 0,14$  Од. акт./л.

Контроль показників імунного стану хворих у крові в динаміці до початку та після лікування вивчали методом непрямой імуофлуоресценції показники Т-ланки імунітету: вміст Т-лімфоцитів (кількість CD3+ клітин) та їх субпопуляцій – Т-хелперної (кількість CD4+ клітин), Т-супресорної / кілерної (кількість CD8+ лімфоцитів) з визначенням імунорегуляторного індексу (відношення кількості CD4+ / CD8+ клітин), а також кількість натуральних кілерних клітин (CD16+).

В-клітинну ланку імунітету оцінювали за вмістом в крові В-лімфоцитів (CD19+ лімфоцитів), імуноглобулінів класу А, М, G), а також вмісту циркулюючих імунних комплексів.

Вивчення фагоцитарної ланки імунної системи визначали за допомогою НСТ-тест фагоцитів з підрахунком фагоцитарного індексу.

Дані результатів обстеження та лікування хворих зберігались в електронній базі даних та обчислювались за допомогою ліцензійних програм, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2007 (Exel), ліценція Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Статистична обробка даних проводилась за параметричними й непараметричними методами статистики. Обраховувались й визначалися частота наявності ознак, середньоквадратичне відхилення. Для порівняння відносних значень (частот наявності ознак) застосовували t-критерій Стьюдента-Фішера для відносних величин та критерій  $\chi^2$ .

### **Результати дослідження та їх обговорення.**

При проведенні порівняльної оцінки ефективності лікування хворих на хіміорезистентний ТБ легень при різних термінах його діагностики було встановлено, що при ранній діагностиці молекулярно-генетичним методом (перша доба) хіміорезистентності МБТ до ПТП та ранній корекції хіміотерапії спостерігається підвищення ефективності лікування порівняно з діагностикою хіміорезистентності МБТ до ПТП культуральним методом (через 2 місяці) та відповідною корекцією хіміотерапії за протоколом з урахуванням резистентності.

Встановлено, що через 6 місяців припинення бактеріовиділення, (діагностоване методом мікроскопії), мало місце у 35 хворих (58,3 %) в основній групі та у 24 (40 %) в контрольній ( $p < 0,05$ ). Через 8–10 місяців у 43 (71,6 %) в основній групі та у 30 (50 %) в контрольній ( $p < 0,05$ ). На 10–12 місяць лікування у 55

(91,6 %) хворих в основній групі, та у 42 (70 %) в контрольній ( $p < 0,05$ ).

Закриття порожнин деструкцій через 6 місяців в основній та контрольній групі спостерігалось у 40 (66,6 %) та у 32 (53,3 %) відповідно ( $p < 0,05$ ). Через 12 місяців у 56 (93,3 %) хворих в основній та 48 (80 %) у контрольній групах.

Таким чином, рання діагностика хіміорезистентності МБТ до ПТП та рання корекція хіміотерапії сприяє достовірному підвищенню ефективності лікування – скорочення термінів та підвищення відсотку припинення бактеріовиділення, діагностованого методом мікроскопії, на 21,6 %, закриття порожнин деструкцій на 13,3 %, порівняно з діагностикою хіміорезистентності МБТ до ПТП культуральним методом (через 2 місяці) та відповідною корекцією хіміотерапії.

Для лабораторного контролю ефективності лікування основної та контрольної груп хворих були вивчені в динаміці показники імунного статусу і показники процесів ліпопероксидації та ендогенної інтоксикації у хворих на хіміорезистентний ТБ. При вихідному обстеженні хворих на хіміорезистентний ТБ легень контрольної групи практично всі показники клітинного та гуморального імунітету мали тенденцію до зниження, за виключенням показника Т-хелперів (CD-4+), середнє значення якого статистично значимо було нижчим від референтних значень, що свідчило про виражені імуносупресивні зміни у хворих.

Після завершення лікування хворих контрольної групи, яким проводилась діагностика хіміорезистентності МБТ до ПТП культуральним методом, спостерігалась тенденція до нормалізації показників як клітинного, так і гуморального імунітету, але нормалізація рівнів показників спостерігалась лише Т-супресорів/кілерів (CD8+) до (23,4±0,8) %, НСТ-тест фагоцитів (5,4±0,7) %, імуноглобулінів та активних природних кілерів (табл. 1).

Таблиця 1

**Середні значення показників імунограми крові хворих контрольної та основної груп після лікування (M±m)**

Показник периферичної крові	Група практично здорових осіб (n=20)	Контрольна група (n=60)	Основна група (n=60)
		Після лікування	
Кількість лімфоцитів (%)	28,0±10,0	14,4±1,6	24,4±1,2*
Т-лімфоцити (CD3+) (%)	72,0±7,0	58,4±0,3	68,4±0,3*
Т-хелпери (CD4+) (%)	39,0±5,0	32,4±0,1	37,4±0,3*
Т-супресори/кілери (CD8+) (%)	23,0±4,0	23,4±0,8	25,4±0,7
Активні природні кілери (CD16+) (%)	26,0±10,0	18,4±2,3	28,0±5,6
В-лімфоцити (CD19+) (%)	18,5±3,5	15,4±0,2	16,5±0,6
Ig G, г/л	14,5±5,5	10,4±1,3	17,6±1,2*
Ig A, г/л	3,3±2,3	2,5±0,21	3,3±0,7
Ig M, г/л	2,2±1,2	1,7±0,7	2,9±0,1
ЦК (од/мл)	65,0±35,0	32,2±2,3	75,7±3,6*
НСТ-тест фагоцитів (%)	9,5±4,5	5,4±0,7	7,7±0,1*
Фагоцитарний індекс (%)	55,5±34,5	25,4±1,1	35,4±1,2*

Примітка. \* – статистично підтверджені відмінності між показниками хворих



контрольної та основної групи після курсу лікування ( $p < 0,05$ )

Таким чином, проведене лікування хворих на вперше діагностований хіміорезистентний ТБ контрольної групи не сприяло повному відновленню показників імунологічного стану організму.

У хворих основної групи при вихідному обстеженні спостерігалась тенденція до зниження показників як клітинного, так і гуморального імунітету. Статистично значиме зниження спостерігалось лише Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-супресорів/кілерів (CD8+).

Після ранньої діагностики хіміорезистентності МБТ молекулярно-генетичним методом (перша доба) та відповідного проведення ранньої корекції хіміотерапії, контрольне обстеження показників імунологічного стану хворих після завершення курсу терапії показало статистично підтвержене зростання показників імунограми крові та досягнення основних показників рівня референтних значень.

В табл. 1 представлені показники імунограми крові у осіб контрольної та основної груп після завершення їх лікування.

Дані табл. 1. свідчать, що у хворих контрольної групи, навіть після їх лікування, були знижені показники імунограми крові. У хворих основної групи, яким проводилась діагностика резистентності молекулярно-генетичним методом та відповідно рання корекція хіміотерапії, була статистично підтверджена різниця імунологічних показників у порівнянні з контрольною групою хворих. У хворих основної групи наприкінці лікування підвищились кількість лімфоцитів до  $(24,4 \pm 1,2)$  % проти  $(14,4 \pm 1,6)$  % ( $p < 0,05$ ), кількість загальних Т-лімфоцитів  $(68,4 \pm 0,3)$  % проти  $(58,4 \pm 0,3)$  % ( $p < 0,05$ ), кількість Т-хелперів  $(37,4 \pm 0,3)$  % проти  $(32,4 \pm 0,1)$  % ( $p < 0,05$ ). Нормалізувався вміст активних природних кілерів у хворих основної групи наприкінці лікування  $(28,0 \pm 5,6)$  проти  $(18,4 \pm 2,3)$  % ( $p < 0,05$ ). Підвищились показники вмісту імуноглобулінів класу G  $(17,6 \pm 1,2)$  проти  $(10,4 \pm 1,3)$  г/л ( $p < 0,05$ ), імуноглобулінів M  $(2,9 \pm 0,1)$  проти  $(1,7 \pm 0,7)$  г/л ( $p > 0,05$ ). Нормалізувалися показники сироваткового рівня ЦІК  $(75,7 \pm 3,6)$  проти  $(32,2 \pm 2,3)$  ОД/мл ( $p < 0,05$ ). Величина фагоцитарного індексу зросла у хворих основної групи  $(35,4 \pm 1,2)$  проти  $(25,4 \pm 1,1)$  % ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, рання діагностика хіміорезистентності та відповідно рання корекція хіміотерапії у хворих на хіміорезистентний ТБ в порівнянні з культуральною діагностикою хіміорезистентності МБТ та відповідно корекцією антимікобактеріальної терапії через 2 місяці, призводила до покращання показників як клітинного, так і гуморального імунітету, що свідчило про важливість та ефективність ранньої корекції антимікобактеріальної терапії хворих на хіміорезистентний ТБ легень.

У хворих контрольної групи при вихідному обстеженні спостерігалось статистично значиме зниження показників антиоксидантного захисту. Після завершення лікування при контрольному обстеженні хворих спостерігалась лише тенденція до їх нормалізації. Статистично підтверджено зростання спонтанного гемолізу еритроцитів з  $(9,1 \pm 0,1)$  до  $(11,8 \pm 0,2)$  % ( $p < 0,05$ ), каталази з  $(0,4 \pm 0,3)$  до  $(1,4 \pm 0,1)$  од. акт/мл ( $p < 0,05$ ), супероксиддисмутази з  $(0,7 \pm 0,2)$  до  $(1,2 \pm 0,1)$  од. акт/мл

( $p < 0,05$ ) та церулоплазміну з ( $150,8 \pm 3,1$ ) до ( $164,9 \pm 6,2$ ) мг/л ( $p < 0,05$ ).

У хворих основної групи при вихідному обстеженні спостерігалось статистично значиме зниження показників антиоксидантного захисту. В кінці лікування виявлена нормалізація процесів ПОЛ, що підтверджувалось вірогідним підвищенням сироваткового рівня дієнових кон'югатів з ( $40,8 \pm 2,8$ ) до ( $53,6 \pm 2,4$ ) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) та вмісту малонового діальдегіду з ( $4,7 \pm 0,6$ ) до ( $10,5 \pm 1,7$ ) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Нормалізувався відсоток СГЕ з ( $9,7 \pm 0,1$ ) до ( $15,3 \pm 0,3$ ) % ( $p < 0,05$ ). Достовірно підвищились показники каталази з ( $1,7 \pm 0,9$ ) до ( $2,4 \pm 0,2$ ) од.акт/мл ( $p < 0,05$ ), активність СОД з ( $0,8 \pm 0,3$ ) до ( $2,5 \pm 0,7$ ) од.акт/мл ( $p < 0,05$ ), концентрація церулоплазміну з ( $150,4 \pm 2,1$ ) до ( $265,7 \pm 7,5$ ) мг/л ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, рання діагностика хіміорезистентності та відповідно рання корекція хіміотерапії у хворих на хіміорезистентний ТБ в порівнянні з культуральною діагностикою хіміорезистентності МБТ та відповідно корекцією антимікобактеріальної терапії через 2 місяці, призвела до нормалізації показників антиоксидативного захисту.

В ході дослідження клінічної ефективності розробленої схеми патогенетичної терапії із застосуванням комбінацій токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової при лікуванні хворих на вперше діагностований хіміорезистентний ТБ легень були досліджені основні імунологічні показники, показники ліпопероксидації та ендогенної інтоксикації.

Середні значення показників імунограми крові в основній (III) та контрольній (IV) групах після лікування представлено в табл. 2.

Таблиця 2

**Середні значення показників імунограми крові в основній та контрольній групах після лікування ( $M \pm m$ )**

Показник периферичної крові	Група практично здорових осіб (n=20)	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=30)
		Після лікування	
Кількість лімфоцитів (%)	$28,0 \pm 10,0$	$19,2 \pm 1,6$	$25,5 \pm 1,3\#$
Т-лімфоцити (CD3+) (%)	$72,0 \pm 7,0$	$69,4 \pm 0,2$	$75,2 \pm 0,8\#$
Т-хелпери (CD4+) (%)	$39,0 \pm 5,0$	$36,1 \pm 0,6$	$35,4 \pm 2,64$
Т-супресори/кілери (CD8+) (%)	$23,0 \pm 4,0$	$21,2 \pm 0,6$	$22,1 \pm 2,05$
Активні природні кілери (CD 16+) (%)	$26,0 \pm 10,0$	$17,2 \pm 3,6$	$25,2 \pm 2,3\#$
В-лімфоцити (CD19+) (%)	$18,5 \pm 3,5$	$11,3 \pm 0,4^*$	$19,5 \pm 4,2$
Ig G, г/л	$14,5 \pm 5,5$	$10,2 \pm 1,5$	$18,2 \pm 1,3\#$
Ig A, г/л	$3,3 \pm 2,3$	$1,4 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,1\#$
Ig M, г/л	$2,2 \pm 1,2$	$1,2 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,32\#$
ЦК (од/мл)	$65,0 \pm 35,0$	$34,4 \pm 5,2$	$45,6 \pm 2,5$
НСТ-тест фагоцитів (%)	$9,5 \pm 4,5$	$6,2 \pm 0,1$	$11,8 \pm 0,36\#$
Фагоцитарний індекс (%)	$55,5 \pm 34,5$	$24,2 \pm 1,3$	$35,3 \pm 2,6\#$

Примітки:

1. \* – статистично підтверджені відмінності між показниками групи здорових осіб та хворих контрольної групи після лікування ( $p < 0,05$ ).

2. # – статистично підтверджені відмінності між показниками хворих основної

та контрольної групи хворих після лікування ( $p < 0,05$ ).

З даних табл. 2 видно, що у хворих контрольної групи, які отримували стандартну терапію, після завершення курсу лікування лише деякі показники імунної системи досягли рівня мінімальних референтних значень. В основній групі всі показники клітинного та гуморального імунітету досягли рівня цих значень.

Таким чином, можна стверджувати, що використання розробленої схеми патогенетичної терапії із застосуванням комбінацій токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової при лікуванні хворих на вперше діагностований хіміорезистентний ТБ легень призводило до покращання показників клітинного та гуморального імунітету.

Середні значення показників ліпопероксидації та ендогенної інтоксикації основної та контрольної груп після лікування представлені в табл. 3.

Таблиця 3

**Середні значення показників ліпопероксидації та ендогенної інтоксикації в основній та контрольній групі після лікування ( $M \pm m$ )**

Показник	Група практично здорових осіб (n=20)	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=30)
		Після лікування	
Дієнові кон'югати (мкмоль/л)	51,9±2,7	42,4±3,2*	53,6±2,4#
Малоновий діальдегід (мкмоль/л)	11,3±0,5	3,4±1,4*	10,5±1,7#
Спонтанний гемоліз еритроцитів (%)	13,5±0,5	11,8±0,2*	15,3±0,3#
Каталаза (од.акт/мл)	2,4±0,1	1,4±0,1*	2,4±0,2#
Супероксиддисмутаза (од.акт/мл)	1,9±0,1	1,2±0,1*	2,5±0,7
Церулоплазмін (мг/л)	261,6±1,2	164,9±6,2*	265,7±7,5#
Молекули середньої маси (уо/мл)	0,2±0,04	0,1±0,1	0,2±0,4

Примітки:

1. \* – статистично підтверджені відмінності між показниками групи здорових осіб та хворих контрольної групи після лікування ( $p < 0,05$ ).

2. # – статистично підтверджені відмінності між показниками основної та контрольної групи хворих після лікування ( $p < 0,05$ ).

Доведено, що у хворих контрольної групи, які отримували лише стандартну терапію, не наступила нормалізація показників ліпопероксидації та антиоксидативного захисту, що статистично підтверджено нижчими від референтних значень показниками дієнових кон'югат, МДА, СГЕ, каталази, СОД, церулоплазміну.

В основній групі наприкінці лікування виявлена нормалізація процесів ПОЛ, що підтверджувалось вищими показниками вмісту дієнових кон'югатів (53,6±2,4) проти (42,4±3,2) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), показників малонового діальдегіду (10,5±1,7) проти (3,4±1,4) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Спостерігалася нормалізація показника відсотку СГЕ (15,3±0,3) проти (11,8±0,2) % ( $p < 0,05$ ), рівня каталази, (2,4±0,2) проти (1,4±0,1)

од. акт/мл ( $p > 0,05$ ), СОД ( $2,5 \pm 0,7$ ) проти ( $1,2 \pm 0,1$ ) од. акт/мл ( $p > 0,05$ ), церулоплазміну в сироватці крові ( $265,7 \pm 7,5$ ) проти ( $164,9 \pm 6,2$ ) мг/л ( $p < 0,05$ ).

Тобто, використанням розробленої схеми патогенетичної терапії із застосуванням комбінацій токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової при лікуванні хворих на вперше діагностований хіміорезистентний ТБ легень привело до відновлення показників ліпопероксидації та нормалізації показників антиоксидативного захисту.

При аналізі показників припинення бактеріовиділення протягом лікування та термінів закриття порожнин деструкції встановлено, що через 6 місяців припинення бактеріовиділення, що виявлене мікроскопічно, мало місце у 15 хворих (50 %) в основній групі та у 10 (33,3 %) в контрольній ( $p < 0,05$ ), через 8-10 місяців у 20 (66,6 %) осіб ( $p < 0,05$ ) в основній групі та у 15 (50 %) ( $p < 0,05$ ) в контрольній. На 10–12 місяць у 26 (86,6 %) хворих основної групи та у 19 (63,3 %) в контрольній. Через 6 місяців припинення бактеріовиділення, діагностоване культуральним методом було у 16 (53,3 %) в основній групі та у 11 (36,6 %) в контрольній ( $p < 0,05$ ). Через 8-10 місяців в основній групі бактеріовиділення припинилось у 20 (66,6 %) пацієнтів, в контрольній – у 16 (53,3 %) ( $p < 0,05$ ). На 10–12 місяць лікування припинення бактеріовиділення спостерігалось у 26 (86,6 %) хворих в основній та у 21 (70 %) хворого в контрольній групах ( $p < 0,05$ ).

Закриття порожнин деструкції через 6 місяців в основній та контрольній групах спостерігалось у 19 (63,3 %) та у 12 (40 %) ( $p < 0,05$ ) відповідно. Через 12 місяців у 26 (86,6 %) хворих в основній та у 20 (66,6 %) у контрольній ( $p < 0,05$ ).

Отже, застосування розробленої схеми патогенетичної терапії призвело до достовірного скорочення термінів та підвищення відсотку припинення бактеріовиділення, діагностованого мікроскопічно, на 23,3 %, та діагностованого культурально – на 16,6 %, а також закриття порожнин деструкції на 20,0 %.

Порівняння результатів лікування хворих на хіміорезистентний ТБ легень із застосуванням ранньої діагностики хіміорезистентності МБТ та розробленої схеми патогенетичної терапії було проаналізовано за ефективністю лікування двох основних груп хворих: I група ( $n=60$ ) – хворі, яким одразу після поступлення до стаціонару проводили дослідження мокротиння щодо стійкості МБТ до ПТП молекулярно-генетичним методом і проводилась рання корекція антимікобактеріальної терапії та III група ( $n=30$ ) – хворі, яким після виявлення резистентності МБТ до ПТП додавали патогенетичну терапію.

В табл. 4 наведено значення показників імунограми крові хворих I та III груп після проведеного лікування.

Як свідчать дані табл. 4, в I групі хворих, яким одразу після поступлення до стаціонару проводили дослідження мокротиння щодо стійкості МБТ до ПТП молекулярно-генетичним методом та призначали ранню корекцію антимікобактеріальної терапії, спостерігалась нормалізація показників ЦК, НСТ-тесту фагоцитів.

Таблиця 4

**Середні значення показників імунограми крові хворих I та III груп після лікування (M±m)**

Показник периферичної крові	Група практично здорових осіб (n=20)	I група (n=60)	III група (n=30)
		Після лікування	
Кількість лімфоцитів (%)	28,0±10,0	24,4±1,2	25,5±1,3
T-лімфоцити (CD3+) (%)	72,0±7,0	68,4±0,3	75,2±0,8
T-хелпери (CD4+) (%)	39,0±5,0	37,4±0,3	35,4±2,64
T-супресори/кілери (CD8+) (%)	23,0±4,0	25,4±0,7	22,1±2,05
Активні природні кілери (CD16+) (%)	26,0±10,0	28,0±5,6	25,2±2,3
B-лімфоцити (CD19+) (%)	18,5±3,5	16,5±0,6	19,5±4,2
Ig G, г/л	14,5±5,5	17,6±1,2	18,2±1,3
Ig A, г/л	3,3±2,3	3,3±0,7	3,2±0,1
Ig M, г/л	2,2±1,2	2,9±0,1	2,7±0,32
ЦК (од/мл)	65,0±35,0	75,7±3,6	45,6±2,5*
НСТ-тест фагоцитів (%)	9,5±4,5	7,7±0,1	11,8±0,36*
Фагоцитарний індекс (%)	55,5±34,5	35,4±1,2	35,3±2,6

Примітка: \* – статистично підтверджені відмінності між показниками груп порівняння (p<0,05).

Середні значення показників антиоксидантної системи у хворих I і III груп після лікування приведено в табл. 5.

Таблиця 5

**Середні значення показників антиоксидантної системи у хворих на хіміорезистентний ТБ легень двох основних груп після лікування (M±m)**

Показник	Група практично здорових осіб (n=20)	(I) група (n=60)	(III) група (n=30)
		Після лікування	
Дієнові кон'югати (мкмоль/л)	51,9±2,7	40,8±2,8	53,6±2,4*
Малоновий діальдегід (мкмоль/л)	11,3±0,5	4,7±0,6	10,5±1,7*
Спонтанний гемоліз еритроцитів (%)	13,5±0,5	9,7±0,1	15,3±0,3*
Каталаза, од.акт/мл	2,4±0,1	1,7±0,9	2,4±0,2
Супероксиддисмутаза (од.акт/мл)	1,9±0,1	0,8±0,3	2,5±0,7*
Церулоплазмін, (мг/л)	261,6±1,2	150,4±2,1	265,7±7,5*
Молекули середньої маси, уо/мл	0,2±0,4	0,1±0,2	0,2±0,4

Примітка. \* – статистично підтверджені відмінності між показниками хворих основних груп після лікування (p<0,05).

За даними табл. 5, у хворих III групи, які отримували розроблений комплекс

патогенетичної терапії, спостерігалась нормалізація практично всіх показників антиоксидантної системи та статистично достовірні різниці показників в порівнянні з групою хворих, яким проводилась рання діагностика хіміорезистентності та рання корекція хіміотерапії.

Після 6 місяців припинення бактеріовиділення, діагностоване методом мікроскопії, спостерігалось у 35 хворих (58,3 %) в групі I та у 15 хворих (50 %) в групі III ( $p < 0,05$ ). Через 8-10 місяців у 43 (71,6 %) осіб в групі I та у 20 (66,6 %) в групі III ( $p < 0,05$ ). На 10–12 місяць лікування вдалося досягти припинення бактеріовиділення у 55 (91,6 %) хворих в групі I та у 26 (86,6 %) в III групі ( $p < 0,05$ ). Після 6 місяців припинення бактеріовиділення, діагностоване культуральним методом, було у 34 (56,6 %) осіб в групі I та у 16 (53,3 %) в основній III ( $p < 0,05$ ). За 8-10 місяців в групі I у 42 (70 %) пацієнтів, в групі III у 20 (66,6 %) ( $p < 0,05$ ). На 10–12 місяць лікування припинилось бактеріовиділення у 54 (90 %) хворих в групі I та у 26 (86,6 %) в основній III ( $p < 0,05$ ).

Закриття порожнин деструкцій через 6 місяців в групі I та групі III спостерігалось у 40 (66,6 %) та у 19 (63,3 %) відповідно ( $p < 0,05$ ). Через 12 місяців у 56 (93,3 %) хворих в I та у 26 (86,6 %) в III групах.

Таким чином, рання діагностика хіміорезистентності МБТ до ПТП та рання корекція хіміотерапії призводить до достовірного підвищення ефективності лікування – скорочення термінів та підвищення відсотку припинення бактеріовиділення, діагностованого методом мікроскопії, на 5,0 %, а діагностованого культуральним методом – на 3,4 %, закриття порожнин деструкцій – на 6,7 %. У хворих основної групи, в порівнянні з контрольною, наприкінці лікування виявлена нормалізація процесів ПОЛ, що підтверджувалось вищими показниками вмісту показників діє нових кон'югатів ( $53,6 \pm 2,4$ ) проти ( $42,4 \pm 3,2$ ) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Показники МДА були вищими у хворих основної групи, ( $10,5 \pm 1,7$ ) проти ( $3,4 \pm 1,4$ ) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Проявлялася нормалізація показника відсотку СГЕ у хворих основної групи ( $15,3 \pm 0,3$ ) проти ( $11,8 \pm 0,2$ ) % ( $p < 0,05$ ), рівня каталази, ( $2,4 \pm 0,2$ ) проти ( $1,4 \pm 0,1$ ) од.акт/мл ( $p > 0,05$ ), церулоплазміну в сироватці крові ( $265,7 \pm 7,5$ ) проти ( $164,9 \pm 6,2$ ) мг/л ( $p < 0,05$ ). В основній групі спостерігалась зростання кількості лімфоцитів з ( $10,2 \pm 1,44$ ) до ( $25,5 \pm 1,3$ ), ( $p < 0,05$ ). В-лімфоцити підвищилися з ( $32,9 \pm 0,34$ ) до ( $75,2 \pm 0,8$ ) після лікування ( $p < 0,05$ ). Рівень показників Т-хелперів підвищився в основній групі з ( $30,5 \pm 0,24$ ) до ( $35,4 \pm 2,64$ ), ( $p < 0,05$ ). Зросли показники Т-супресорів в з ( $18,4 \pm 2,35$ ) до ( $22,1 \pm 2,05$ ), ( $p < 0,05$ ). Дані НСТ-тесту сягали ( $22,5 \pm 6,64$ ) проти ( $25,2 \pm 2,3$ ), ( $p < 0,05$ ). Кількість Т-лімфоцитів стала ( $12,3 \pm 0,32$ ) проти ( $19,5 \pm 4,2$ ), ( $p < 0,05$ ). Фагоцитарний індекс підвищився з ( $9,2 \pm 1,31$ ) до ( $18,2 \pm 1,3$ ), ( $p < 0,05$ ).

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і вирішення актуального завдання фтизіатрії, що полягає в підвищенні ефективності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень шляхом ранньої діагностики хіміорезистентності МБТ молекулярно-генетичним методом, ранньої корекції

хіміотерапії та порушень функції імунної та антиоксидантної систем.

1. Рання діагностика хіміорезистентності мікобактерій до ПТП препаратів молекулярно-генетичним методом та рання корекція хіміотерапії (1–2 доба) приводить до достовірного підвищення ефективності лікування – скорочення термінів та підвищення відсотку припинення бактеріовиділення на 21,6 %, закриття порожнин деструкцій на 13,3 %, порівняно з діагностикою хіміорезистентності мікобактерій до ПТП препаратів культуральним методом та відповідною корекцією (через 2 місяці) антимікобактеріальної терапії.

2. Рання діагностика хіміорезистентності мікобактерій молекулярно-генетичним методом та відповідно рання корекція антимікобактеріальної терапії у хворих на хіміорезистентний ТБ в порівнянні з культуральним методом діагностики хіміорезистентності призводить до достовірного покращання показників імунної системи.

3. Діагностика хіміорезистентності мікобактерій фенотиповим методом та відповідно пізньою корекцією хіміотерапії хворих на хіміорезистентний ТБ легень після завершення лікування спостерігається лише достовірне зростання показників природних кілерів з  $(17,2 \pm 1,38)$  до  $(24,2 \pm 1,3)$ , ( $p < 0,05$ ) і незначна позитивна динаміка показників антиоксидантного захисту, чим погіршує результати лікування та потребує застосування імуномодуючих засобів.

4. Використання патогенетичної терапії із застосуванням комбінацій токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової при лікуванні хворих на вперше діагностований хіміорезистентний ТБ легень реально покращує показники клітинного та гуморального імунітету, відновлює показники антиоксидантного захисту, достовірно скорочує терміни та призупиняє частоту бактеріовиділення на 23,3 %, а закриття порожнин деструкції на 20,0 %.

5. Рання діагностика хіміорезистентності мікобактерій та рання корекція хіміотерапії дозволяє достовірно підвищити ефективність лікування – скорочення термінів та підвищення частоти припинення бактеріовиділення на 5,0 %, закриття порожнин деструкцій на 6,7 %, в порівнянні із застосуванням токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований хіміорезистентний ТБ в комплекс обстеження пацієнтів доцільно включити молекулярно-генетичний метод дослідження чутливості МБТ до ПТП, після отримання результатів якого, необхідна рання корекція антимікобактеріальної терапії.

2. При використанні фенотипових методів діагностики хіміорезистентності МБТ паралельно з призначенням ПТП на початковому етапі лікування хворих на хіміорезистентний ТБ легень рекомендується використовувати додаткову патогенетичну терапію у складі токоферолу ацетату у вигляді капсул по 600 мг щоденно після сніданку протягом двох місяців та настоянки ехінацеї пурпурової щоденно по 1 чайній ложці, розведеної на 0,5 склянки води, за 30 хвилин до

сніданку один раз на день протягом 2-х місяців, що сприяє покращенню показників імунної та антиоксидантної системи організму і підвищенню ефективності лікування осіб з хіміорезистентним ТБ легень.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень з первинною резистентністю МБТ [Текст] / О. В. Філатова, А. Г. Ярешко, А. К. Вородюхіна, О. А. Пось, М. М. Коптев // Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 3 (27). – С. 171–173. *Дисертанту належить набір клінічного матеріалу.*

2. Філатова, О. В. Ефективність лікування хворих на туберкульоз первинної стійкості з використанням імуномодуляторів та антиоксидантів [Текст] / О. В. Філатова // Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2012. – Т. 12, вип. 1/2 (37/38). – С. 165–167.

3. Філатова, О. В. Актуальність та вирішення проблем лікування хіміорезистентного туберкульозу [Текст] / О. В. Філатова, М. Г. Бойко // Світ медицини та біології. – 2012. – № 4. – С. 126–129. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання статті. Журнал зареєстровано в наукометричних системах Web of Science, Index Copernicus, Google Scholar, Научная электронная библиотека «Cyberleninka».*

4. Філатова, О. В. Застосування стандартного режиму протитуберкульозної терапії при хіміорезистентному туберкульозі [Текст] / О. В. Філатова, М. Г. Бойко // Світ медицини та біології. – 2013. – № 1. – С. 69–73. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання статті. Журнал зареєстровано в наукометричних системах Web of Science, Index Copernicus, Google Scholar, Научная электронная библиотека «Cyberleninka».*

5. Філатова, О. В. Особливості захисних сил організму при хіміорезистентному туберкульозі [Текст] / О. В. Філатова, М. Г. Бойко // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 1, т. 1 (98). – С. 160–162. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних. Журнал зареєстровано в наукометричних системах Index Copernicus, Google Scholar, Научная электронная библиотека «Cyberleninka».*

6. Філатова, О. В. Роль генетичних досліджень в лікуванні туберкульозу [Текст] / О. В. Філатова, М. Г. Бойко // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 1, т. 2. – С. 221–223. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання статті. Журнал зареєстровано в наукометричних системах Index Copernicus, Google Scholar, Научная электронная библиотека «Cyberleninka».*

7. Філатова, О. В. Значення молекулярно-генетичного методу виділення ДНК у лікуванні вперше діагностованого хіміорезистентного туберкульозу легень [Текст] / О. В. Філатова // Проблеми екології та медицини. – 2013. – Т. 17, № 1–2. – С. 83–



92. Журнал зареєстровано в наукометричних системах *Index Copernicus, Ulrich Periodicals Directory, eLIBRARY.RU*.

8. Філатова, О. В. Своєчасне визначення резистентності мікобактерій туберкульозу за допомогою молекулярно-генетичного методу / О. В. Філатова, М. Г. Бойко // Сучасні медичні технології. – 2014. – № 2. – С. 70–72. *Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку отриманих результатів, аналіз та написання статті.*

9. Філатова, О. В. Первинна хіміорезистентність мікобактерій туберкульозу і шлях її подолання [Текст] / О. В. Філатова // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. «Медична наука – 2009». – Полтава, 2009. – С. 316.

10. Філатова, О. В. Медична допомога хворим на хіміорезистентний туберкульоз [Текст] / О. В. Філатова, М. Г. Бойко // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. «Медична наука – 2010». – Полтава, 2010. – С. 66.

11. Філатова, О. В. Ефективність прийому антиоксидантів та імуномодуляторів при первинній туберкульозній стійкості [Текст] / О. В. Філатова, М. Г. Бойко // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. «Медична наука – 2011», (Полтава, 29–30 листоп. 2011 р.). – Полтава, 2011. – С. 37.

12. Філатова, О. В. Роль генетичних досліджень у лікуванні хіміорезистентного туберкульозу легень // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. «Медична Наука – 2013», (Полтава, 22 листоп. 2013 р.). – Полтава, 2013. – С. 40.

13. Філатова, О. В. Застосування кортикостероїдів та імуномодуляторів у комплексному лікуванні хіміорезистентного туберкульозу легень // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. «Медична Наука в практику охорони здоров'я – 2014», (Полтава, 21 листоп. 2014 р.). – Полтава, 2014. – С. 56.

14. Філатова, Е. В. Роль молекулярно-генетического метода выделения ДНК в лечении впервые выявленного лекарственно-резистентного туберкулеза легких / Е. В. Філатова, А. Г. Шперно, В. В. Руденко // 79-я Всерос. науч. конф. студ. и молодых ученых с междунар. участием «Молодежная наука и современность». – Курск, 2014. – С. 213.

## АНОТАЦІЯ

**Філатова О. В. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень залежно від термінів його діагностики, стану імунної та антиоксидантної систем. – Рукопис.**

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

Дисертацію присвячено актуальній задачі фтизіатрії – підвищенню ефективності лікування хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень шляхом ранньої діагностики хіміорезистентності молекулярно-генетичним методом, ранньої корекції хіміотерапії та удосконалення схеми патогенетичної терапії.

На підставі результатів клінічних та лабораторних досліджень доведено необхідність застосування молекулярно-генетичного методу виявлення стійкості МБТ до протитуберкульозних препаратів на початку лікування та представлено патогенетичне обґрунтування необхідності додавання до стандартної протитуберкульозної терапії патогенетичних засобів у вигляді токоферолу ацетату у капсулах по 600 мг щоденно після сніданку протягом двох місяців, настоянки ехінацеї пурпурової щоденно по 1 чайній ложці, розведеної у 0,5 склянки води, за 30 хвилин протягом двох місяців вранці.

Доведено ефективність запропонованих рекомендацій для лікування вперше виявленого хіміорезистентного туберкульозу легень.

**Ключові слова:** хіміорезистентний туберкульоз легень, молекулярно-генетичний метод, лікування, токоферолу ацетат, ехінацея пурпурова.

## ANNOTATION

**Filatova O. V. Treatment Effectiveness of Patients with Newly Diagnosed Chemoresistant Pulmonary Tuberculosis, Depending on its Diagnosis Terms, Immune and Antioxidant Systems State.** – Manuscript.

Doctoral thesis with a specialization in 14.01.26 – Phthiology. – State Organization «National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2018.

The Thesis is devoted to the vital task of Phthiology – to increase treatment effectiveness of patients with newly diagnosed chemoresistant pulmonary tuberculosis by early diagnosis of chemoresistance by molecular genetic method, early correction of chemotherapy and improvement of pathogenetic therapy regimen.

Based upon results of clinical and laboratory assessment, the need to apply molecular genetic method to reveal the MTB resistance to antitubercotics in the early treatment has been proven. Pathogenetic reasoning for the need to add to standard antituberculous the therapy of pathogenetic agents in the form of tocopherol acetate in capsules of 600 mg daily after breakfast during two months, ehinatseya purpurea tinctures daily – 1 teaspoon, diluted in half-filled water-glass, 30 minutes before consumption during two months in the morning has been presented.

Effectiveness of the proposed recommendations for newly diagnosed chemoresistant pulmonary tuberculosis treatment has been proven.

**Key words:** chemoresistant pulmonary tuberculosis, molecular genetic method, treatment, tocopherol acetate, ehinatseya purpurea.

## АННОТАЦИЯ

**Филатова Е. В. Эффективность лечения больных с впервые диагностированным химиорезистентным туберкулезом легких в зависимости от сроков его диагностики, состояния иммунной и антиоксидантной систем. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского Академии медицинских наук Украины», Киев, 2018.

Диссертация посвящена актуальной задаче фтизиатрии – повышению эффективности лечения больных с впервые диагностированным химиорезистентным туберкулезом легких путем ранней диагностики химиорезистентности молекулярно-генетическим методом, ранней коррекции химиотерапии и усовершенствования схемы патогенетической терапии.

На основании результатов клинических и лабораторных исследований доказана необходимость применения молекулярно-генетического метода выявления устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам в начале лечения и ранней коррекции проводимой химиотерапии, что приводит к нормализации показателей иммунного статуса и улучшению показателей антиоксидантной защиты у больных туберкулезом легких и улучшению результатов лечения – сокращению сроков прекращения бактериовыделения и частоты закрытых полостей деструкции.

Обоснована необходимость добавления к стандартной противотуберкулезной терапии патогенетических средств в форме токоферола ацетата в капсулах по 600 мг ежедневно после завтрака в течение двух месяцев, настойки эхинацеи пурпурной ежедневно по 1 чайной ложке, разведенной в 0,5 стакана воды, за 30 минут до завтрака в течение двух месяцев.

Применение стандартной схемы лечения больных с химиорезистентным туберкулезом в сочетании с разработанной схемой патогенетической терапии приводит к восстановлению показателей иммунной системы и активации процессов перекисного окисления липидов, на что указывает увеличение уровня содержания малонового диальдегида, нормализация показателей диеновых конъюгатов, молекул средней массы, количества лимфоцитов, уровня Т-хелперов, В-лимфоцитов, Т-супрессоров, естественных киллеров. Все это приводит к повышению эффективности лечения – прекращению бактериовыделения на 5,0 %, и закрытию полостей деструкции на 6,7 %.

**Ключевые слова:** химиорезистентный туберкулез легких, молекулярно-генетический метод, лечение, токоферола ацетат, эхинацея пурпурная.

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І СКОРОЧЕНЬ**

ТБ	– туберкульоз
МБТ	– мікобактерія туберкульозу
ПТП	– протитуберкульозні препарати
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ДАК	– державна атестаційна комісія
г	– грам
л	– літр
ОГК	– органи грудної клітини
ОД	– одиниці
мл	– мілілітр
МДА	– малоновий діальдегід
МС	– медикаментозна стійкість
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
СГЕ	– спонтанний гемоліз еритроцитів
СОД	– супероксиддисмутаза
ХНЗЛ	– хронічні неспецифічні захворювання легень
ЦК	– циркулюючі імунні комплекси

---

Підписано до друку 23.01.2018 р. Формат 60x90/16.  
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.  
Тираж 100. Зам. 11.

---

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