

ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
"УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ"

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Линник Микола Іванович
доктор медичних наук



Полтава – 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ1. ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ: (РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕТОДИ ВІЯВЛЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ).....	11
1.1. Розповсюдженість хіміорезистентного туберкульозу в Україні та світі.....	11
1.2. Діагностика хіміорезистентного туберкульозу.....	14
1.3 Стан імунітету у хворих на хіміорезистентний туберкульоз.....	17
1.4. Молекулярно-генетичні методи виявлення резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів.....	19
1.5. Стан перекисного окислення ліпідів у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень.....	29
1.6. Ефективність різних режимів хіміотерапії у лікуванні хіміорезистентного туберкульозу.....	33
РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ. МАТЕРІАЛИ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	44
2.1. Загальна клінічна характеристика хворих основної та контрольної груп, що включені в дослідження щодо вивчення ефективності лікування вперше діагностованого хіміорезистентного туберкульозу легень при діагностиці стійкості МБТ до протитуберкульозних препаратів молекулярно-генетичним та культуральним методами.....	44
2.2. Загальна характеристика хворих, що були включені в дослідження для вивчення ефективності патогенетичної терапії у складі токоферолу ацетат та настоянки ехінацеї пурпурової.....	48
2.3. Методи обстеження хворих.....	54
2.4. Перелік протитуберкульозних препаратів, які застосовувались у лікуванні пацієнтів.....	58
2.5. Статистична обробка результатів дослідження.....	59

РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ, ПРИ РІЗНИХ ТЕРМІНАХ ЙОГО ДІАГНОСТИКИ.....	62
3.1.Динаміка припинення бактеріовиділення.....	62
3.2. Динаміка закриття порожнин деструкції.....	63
РОЗДІЛ 4. СТАН ТА ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ПРОЦЕСІ ЇХ ЛІКУВАННЯ ПРИ РІЗНИХ ТЕРМІНАХ ЙОГО ДІАГНОСТИКИ.....	70
4.1 Дослідження динаміки показників імунного статусу хворих в процесі їх лікування.....	70
4.2. Дослідження динаміки показників антиоксидантної системи хворих в процесі лікування при різних термінах діагностики хіміорезистентності.....	79
РОЗДІЛ 5. ОБГРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ СТАНУ ІМУННОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ.....	91
РОЗДІЛ 6. ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНОЇ СХЕМИ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ....	102
РОЗДІЛ 7. ПОРІВНЯННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТА ВИКОРИСТАННЯМ РОЗРОБЛЕНОЇ СХЕМИ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ.....	112
7.1 Динаміка показників імунної системи в I та III основних групах.....	112
7.2 Динаміка показників антиоксидантної системи в I та III основних групах.....	114

7.3. Показники припинення бактеріовиділення в I та III основних групах протягом лікування.....	115
7.4. Динаміка закриття порожнин деструкції в I та III основних групах.....	116
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	118
ВИСНОВКИ.....	139
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	141
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	142
ДОДАТОК А. КОПІЇ АКТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ ТА ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ.....	157

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АМБП – антимікробактеріальні препарати

Абс – абсолютна кількість

БЦЖ – BCG – Bacilles Calmette Guerin

ГІНК – гідрозид ізонікотинової кислоти

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

МБТ – мікобактерії туберкульозу

МЛС – множинна лікарська стійкість

МДА – малоновий діальдегід

ПАСК (PAS) – парааміносаліцилова кислота

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

ПТП – протитуберкульозні препарати

РНК – рібонуклеїнова кислота

СГЕ – спонтанний гемоліз еритроцитів

СНІД – синдром набутого імунodefіциту

СОД – супероксиддисмутаза

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ХНЗЛ – хронічні неспецифічні захворювання легень

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

Н – ізоніазид

R – рифампіцин

S – стрептоміцин

E – етамбутол

Z – піразінамід

Mfx – моксифлоксацин

Ofx – офлоксацин

Lfx – левофлокс

Pt– протіонамід

ВСТУП

Актуальність теми. Однією з важливих проблем сучасної фтизіатрії є підвищення ефективності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, що має не тільки клінічне, але й епідемічне значення, оскільки скорочує резервуар і запобігає поширенню туберкульозної інфекції, резистентної до протитуберкульозних препаратів (ПТП) [8].

В світі впроваджуються в практику роботи лабораторій різноманітні схеми культуральної діагностики туберкульозу. Комбіноване використання цих методів дозволяє суттєво скоротити терміни індикації і ідентифікації збудника, швидко визначати медикаментозну стійкість *M. tuberculosis*, отримувати більш повну інформацію, щодо збудника туберкульозу. Одночасне використання молекулярно-генетичного і культурального методів дослідження сприяє швидкій постановці діагнозу, ізоляції пацієнта і своєчасному початку лікування, дозволяє поліпшити клінічний результат і економічність терапії [32, 39].

На сьогоднішій день при виникненні стійкості до ПТП імунна відповідь розвивається переважно по гуморальному типу, клітинний імунітет пригнічується, знижується активність антиоксидантних ферментів. Максимальне пригнічення клітинного імунітету виявлено у пацієнтів з мультирезистентними штамами мікобактерій. Медикаментозна стійкість мікобактерій та пригнічення клітинного імунітету, взаємопов'язані та ускладнюють хіміотерапію хворих на туберкульоз [44, 88, 100].

Отже, на сьогодні в лікуванні хіміорезистентного туберкульозу існує багато невирішених проблем. Підвищення ефективності лікування шляхом ранньої діагностики хіміорезистентності за рахунок застосування у лабораторній практиці молекулярно-генетичних методів та відповідної ранньої корекції лікування, призначення адекватних режимів хіміотерапії в інтенсивну фазу лікування, дослідження стану імунної та антиоксидантної систем та

розробка методів корекції їх порушень є актуальними задачами фтизіатрії. [23, 26, 46, 63, 91].

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

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз 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 туберкульоз легень при різних термінах його діагностики.
2. Вивчити стан імунної системи хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень та його зміни в процесі лікування.
3. Дослідити стан антиоксидантної системи хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень та його зміни в процесі лікування.
4. Обґрунтувати необхідність корекції стану імунної та антиоксидантної системи у хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз 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 туберкульоз легень.

6. Порівняти результати лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень із застосуванням ранньої діагностики хіміорезистентності мікобактерій та використанням розробленої схеми патогенетичної терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень при використанні культуральних методів діагностики хіміорезистентності.

Об'єкт дослідження: хіміорезистентний туберкульоз легень.

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

Методи дослідження: загально-клінічні (анамнез, огляд пацієнта), рентгенологічні (оглядова рентгенографія ОГК в прямій та боковій проекціях, комп'ютерна томографія легень), молекулярно-генетичний, мікроскопічний та культуральний методи (визначення мікобактерій туберкульозу (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 церулоплазміну, статистичні (параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики із застосуванням t-критерію 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 туберкульоз (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.

У наукових працях, опублікованих зі співавторами, дисертантка самостійно збирила матеріал, здійснила огляд літератури за темою, зробила узагальнення та сформувала висновки.

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

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.

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.

РОЗДІЛ 1

ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ: (РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕТОДИ ВИЯВЛЕННЯ, ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ)

1.1. Розповсюдженість хіміорезистентного туберкульозу в Україні та світі

Стійкість мікобактерій туберкульозу МБТ до ПТП залишається однією із актуальних та найпоширеніших проблем у всьому світі. У боротьбі із хіміорезистентним туберкульозом велика роль належить постійно діючій системі моніторингу епідеміологічної ситуації [30, 67, 70, 72, 102].

За даними літератури поширеність хіміорезистентного туберкульозу в усьому світі набула загрозливого характеру, а деякими країнами навіть розглядається як загроза національної безпеки. У зв'язку з такою ситуацією боротьба з цією хворобою стала глобальною, про що свідчить поява багатьох керівних та рекомендаційних видань, та велика кількість публікацій [41].

В Україні частота первинної резистентності МБТ до ПТП препаратів складає від 7,0 до 16,0 % у різних регіонах, а вторинна стійкість сягає 50,0 %. Туберкульоз із мультирезистентністю спостерігається майже у 9,0 % хворих із вперше діагностованим туберкульозом. Хіміорезистентний туберкульоз є поганою прогностичною ознакою щодо взяття під контроль епідемії туберкульозу [69].

В Україні з 1995 захворюваність на ТБ перевищила епідемічний поріг (50 на 100 тисяч населення), що дало підстави для реєстрації епідемії ТБ.

Європа відповідно до рівня захворюваності на ТБ, розподілена на три категорії: країни з низьким рівнем поширення, де рівень захворюваності нижче 10 випадків на 100 тис. населення, до яких належить Австрія, Німеччина, Греція, Норвегія, Франція, Швеція, Швейцарія, Чеська республіка та інші; країни з середнім рівнем поширення – Болгарія, Угорщина, Польща, Туреччина, Іспанія, Португалія, колишні Югославські республіки. У них рівень захворюваності становить від 10 до 30 випадків на 100 тис. населення; країни з

високим рівнем поширення, де показник захворюваності вищий 30 випадків на 100 тис. населення. До таких країн належать 15 колишніх республік СРСР та Румунія. До цієї категорії належить і Україна, де з 1995 року зареєстровано епідемію ТБ.

Україна не має чітких офіційних даних щодо частоти медикаментозної резистентності через відсутність єдиної стандартної звітності, технічні труднощі визначення резистентності МБТ (відсутність стандартних середовищ тощо), неналежну організацію вирішення цієї проблеми. За офіційними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я з року в рік в усьому світі зростає кількість хворих на резистентні форми туберкульозу, а з 2006 року набуває значення розширена резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів [58].

Літературні джерела надають різні методи виявлення резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів, та питання забезпечення якості при проведенні тестів на медикаментозну чутливість [90].

Серед публікацій останніх років зустрічається не мало робіт, які описують різні молекулярно-генетичні методи визначення медикаментозної стійкості МБТ [96], однак їх використання обмежене через значну вартість.

Різноманітні форми збудника туберкульозу демонструють можливість його адаптаційної пластичності. Збудник туберкульозу характеризується мінливістю, пристосованістю та стійкістю у навколишньому середовищі, що слід враховувати під час формування хіміорезистентності при лікуванні хворих на туберкульоз. Основний резервуар інфекції залишається в слаборозвинених державах із високою народжуваністю або в країнах з обмеженими економічними можливостями. Щорічно у світі реєструють близько 8- 10 млн. нових випадків захворювання. Загальна кількість хворих на земній кулі сягає 50-60 млн. людей. Майже 2-3 млн. людей щорічно помирають від туберкульозу [90, 96, 97].

Розрізняють триєдину епідемію туберкульозу: I - зростання захворюваності на типовий туберкульоз; II - зростання хіміорезистентного

туберкульозу, який поширюється швидкими темпами і створює велику небезпеку; III – зростання захворюваності на туберкульоз, обумовлене СНІДом.

Боротьба із стійкістю МБТ до протитуберкульозних препаратів ведеться паралельно із створенням антибактеріальних препаратів. Повідомлення про бактеріальні штами, стійкі до пеніциліну, з'явилися практично одночасно з його відкриттям [66].

Полірезистентність МБТ до ПТП – найбільш складна форма стійкості. Саме тому полірезистентний туберкульоз викликає найбільше занепокоєння в багатьох країнах світу [108, 109, 110].

На фоні погіршення епідемічної ситуації щодо туберкульозу у світі на початку 90-х років дуже актуальною стала проблема стійкості *M.tuberculosis* до хіміопрепаратів [122]. Тому в структурі загальної епідемії варто виділяти епідемію хіміорезистентного туберкульозу [77, 78, 80].

Серед штамів, стійких до ПТП, відзначається збільшення частоти полірезистентності - до 60 % і вище. За даними ряду авторів [89], виявився високий ступінь диференційованої залежності від соціального стану і характеру шкідливих звичок осіб, що виділяють мікобактерії.

Одним із характерних клінічних проявів хіміорезистентного туберкульозу є розвиток рецидивів захворювання. У третини хворих на рецидиви після адекватно проведеної терапії туберкульоз був викликаний резистентними збудниками. Якщо ж пацієнт приймав препарати не регулярно або режим його лікування був неадекватним процесу, то ймовірність резистентності становить 2:3 [107, 112, 115, 116].

Людина, що інфікована штамми МБТ 1 раз, може уникнути хвороби. Це зумовлено імунітетом людини, якістю харчування, умовами побуту та праці, вірулентністю та кількістю збудників, що потрапили в організм.

Основна причина погіршення епідеміологічної ситуації полягає в зміні біологічних властивостей бактерій з розвитком полі- та мультирезистентності штамів *M. tuberculosis* до антимікобактеріальних препаратів [111, 117].

Лікарі вважають, що кількість хворих на хіміорезистентний туберкульоз невинно збільшується. Штами поширюються в межах родини, установ, та перетинають державні кордони. Характерна риса полірезистентного туберкульозу – висока летальність хворих. “Як тільки полірезистентний туберкульоз буде випущено, ми ніколи не зможемо його зупинити” [76, 86].

Можна виділити такі ознаки мультирезистентного туберкульозу:

- туберкульоз зі стійкістю до ізоніазиду та рифампіцину, тобто до найсильніших ПТП;
- це результат неадекватної, неповної чи помилкової терапії, тобто можна сказати, що поява хіміорезистентного туберкульозу – справа рук людини;
- ще в 1999 р. хіміорезистентний туберкульоз виявлено на території більше ніж 100 країн світу, тобто він широко розповсюджений у світі ;
- хворі на хіміорезистентний туберкульоз не можуть бути вилікувані тільки короткостроковим курсом хімотерапії медикаментозними засобами першого ряду, для їх лікування потрібні препарати другого ряду.

1.2. Діагностика хіміорезистентного туберкульозу

Діагностика хворих на туберкульоз – двоетапний процес. По-перше, проведення серйозного і якісного скринінгу населення шляхом туберкулінодіагностики (у дітей) і рентгенфлюорографії (у дорослих). Але на даний час доведені як позитивні, так і негативні сторони цих методів, що вимагає пошуку нових шляхів. Другий етап передбачає проведення комплексу лабораторних обстежень виявлених осіб, куди повинні входити:

- дослідження харкотиння у разі наявності кашлю і ріст культури МБТ при негативному результаті мікроскопії з наступною ідентифікацією виділених МБТ;
- виявлення МБТ в аспіраті бронхів, отриманого під час фібробронхоскопії;
- виявлення МБТ методом полімеразної ланцюгової реакції;
- виявлення в сироватці крові протитуберкульозних антитіл і антигенів МБТ;

- підтвердження туберкульозу під час патоморфологічного дослідження матеріалу [57, 59].

В останніх даних вітчизняної та зарубіжної наукової літератури [79, 81, 83, 101] відзначається тенденція до зростання частоти виділення поліхіміорезистентних штамів МБТ. Частота виділення стійких МБТ залежить і від давності і ступеня поширеності туберкульозного процесу.

Однією з характеристик резистентності є ступінь стійкості, що виражається концентрацією антибактеріального препарату, що пригнічує розмноження та ріст мікроорганізмів. Доведено, що штами з множинною стійкістю характеризуються різноманітними ступенями вірулентності й резистентності, а також різною швидкістю росту [51].

На сьогоднішній день діагностичні підходи до встановлення туберкульозу можна поділити на клінічні методи та такі, що проводяться з використанням апаратури та реактивів (туберкулінодіagnostика, мікробіологічні, рентгенологічні, морфологічні, інструментальні, цитологічні, біохімічні, імунологічні, радіонуклідні методи).

Одним з найпоширеніших у практиці методів діагностики туберкульозу є бактеріоскопія. МБТ можна виявити в різних матеріалах.

Бактеріоскопічні методи виявлення МБТ передбачають: звичайну бактеріоскопію мазків, пофарбованих за Цілем – Нільсеном, флотацію та люмінесцентну мікроскопію.

Метод посіву, або культуральний метод, є більш чутливим, ніж мікроскопія, і дозволяє знайти 10-100 живих мікроорганізмів в 1 мл діагностичного матеріалу. Для культуральної діагностики використовують різноманітні середовища: напівсинтетичні, кров'яні, щільні – Левенштейна-Йєнсена, Гельберга, Мордовського, Попеску, Фінн-П тощо. Застосування культурального методу дозволяє виявляти МБТ, тобто ідентифікувати отриману культуру, визначити її чутливість до ПТП, причому, для кожного поживного середовища визначені критерії стійкості: чутливі МБТ ростуть лише в певних для того чи іншого препарату межах концентрації, а ті, що ростуть при

більшому вмісті препарату в середовищі, є стійкими до препаратів. Особливостями методу посіву є можливість визначати змінені форми мікобактерій (L-форми, ультрадрібні), але для цього необхідно застосувати спеціальні поживні середовища. Сучасним лабораторіям, що займаються виявленням стійкості до протитуберкульозних препаратів потрібні швидкі та надійні методи виділення МБТ. Діагностичні методи можуть бути розділені на дві великі групи: генотипові і культуральні. Метод мікроскопічного дослідження кислотостійких бактерій із забарвленням за Цилем Нільсеном дозволяє протягом доби отримати результати, але він має низьку чутливість — 33,0 %. Люмінесцентна мікроскопія збільшує чутливість бактеріоскопії на 10,0 – 30,0 %. Бактеріологічні методи більш інформативні, діагностична специфічність — 100 %, аналітична чутливість методу 100–200 мікробних клітин в 1,0 мл матеріалу. Проте, для отримання відповіді з використанням щільних середовищ необхідно 4–8 тижнів.

Останнім часом широкого використання набула радіометрична система ВАСТЕС для швидкого виявлення МБТ, коли матеріал культивують в рідкому середовищі ВАСТЕС, де як джерело вуглецю використовують мічену C^{14} пальмітинову кислоту. При позитивних результатах зростання МБТ виявляють радіометричним дослідженням на 7-10-й дні. Якщо через 14-21 день зростання МБТ не знаходять результат вважають негативними.

Імуноферментний аналіз використовують для визначення як антитіл, так і антигенів в біологічних рідинах. При використанні цього аналізу специфічні антитіла виявляють в 80 % хворих активним ТБ, у тому числі і позалегеневим. Проте утворення антитіл залежить від стану імунологічної реактивності організму і в умовах анергії вони можуть не виявлятися.

Метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) заснований на ферментативній ампліфікації вибраних специфічних ділянок генома бактерій роду *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, і їх ідентифікації. Аналітична чутливість методу, яка визначалася при послідовних розведеннях суспензії бактерійних кліток, дуже висока і складає від 1 пг до 5 пг

мікобактеріальної ДНК, що еквівалентно виявленню 1-10 бактерійних кліток. В даний час існує ряд розробок по використанню ПЛР в діагностиці туберкульозу, але до цього часу не знайдена оптимальна маркерна послідовність в геномі *Mycobacterium tuberculosis*, яка забезпечує максимальну специфічність і чутливість аналізу, що перешкоджає широкому застосуванню ПЛР в практиці фтизіатрії.

Гістологічна діагностика туберкульозу базується на характерних, морфологічних проявах специфічного запального процесу, ознаками якого вважають наявність гранульом з казеозом в центрі, гігантських багатоядерних клітин Пирогова-Лангханса на фоні лімфоїдно-макрофагальної інфільтрації.

З метою достовірності діагностики туберкульозу в усіх країнах світу можна виставляти діагноз ТБ за наявності бактеріологічного (2-разового бактеріоскопічного) або гістологічного підтвердження [121].

1.3. Стан імунітету у хворих на хіміорезистентний туберкульоз

Патогенез хіміорезистентного туберкульозу легень ґрунтується на різноманітних порушеннях у системі імунітету, особливо механізмів елімінації потенційно патогенних субстанцій, та в обмеженості вираженості запальних реакцій.

Основу запалення складає каскад біохімічних та імунологічних процесів, регуляція яких зумовлена значною кількістю гуморальних медіаторів, серед яких провідне місце належить цитокінам – низькомолекулярним білковим молекулам [33]. Сучасні уявлення про патогенез туберкульозу ґрунтуються на декількох взаємодоповнюючих положеннях, що враховують: участь CD4+, Т-лімфоцитів, значення моноцит/макрофагальних клітин, що синтезують цитокіни, які мають протизапальну активність [32, 41].

В останні роки отримані численні дані, що свідчать про важливу роль неімунних механізмів у прогресуванні патологічного процесу при хіміорезистентному туберкульозі легень. Імунна відповідь, в якій приймають участь активовані невідомим етіологічним агентом CD4+, Т-лімфоцити і

моноцити/макрофаги, відіграє провідну роль у хіміорезистентному туберкульозі, у той час як на пізніх стадіях хвороби, починають переважати автономні, незалежні від Т-клітин патологічні процеси, імовірно, пов'язані із взаємодією синовіальних клітин і компонентів позаклітинного матриксу [72].

Стан системи гуморального імунітету визначається кількісним вмістом імуноглобулінів в плазмі крові. Хіміорезистентний туберкульоз характеризуються відповідними змінами показників гуморального імунітету. Виявлено підвищення рівня В-лімфоцитів, в той час як при серонегативному рівень В-лімфоцитів значно знижений. Взаємодія В-клітин, що несуть специфічний клітинний рецепторний антиген (BCR), із аутоантигеном приводить до клональної делеції або функціональної інактивації і як наслідок – до розвитку В-клітинної толерантності, що важливо для попередження розвитку аутоімунного захворювання [35].

У сироватці крові хворих може спостерігатися підвищення концентрації кріоглобулінів, при цьому кріоглобулінемія найчастіше носить змішаний характер. Вміст кріоглобулінів значно збільшується [98].

Велике значення для діагностики ступеню активності імунозапального процесу має визначення концентрації С3-компонента комплементу в сироватці крові. Рівень вмісту С3-компонента комплементу як правило, в нормі незначно підвищений. Зменшення його вмісту свідчить про активацію системи комплементу внаслідок формування імунних комплексів [46].

Таким чином, в основі резистентного туберкульозу лежать імунологічні механізми, що реалізують свою дію на рівні мікроциркуляції [45]. Інтенсивні відкладення імунних комплексів, імуноглобулінів, комплементу в судинну стінку призводять до посилення формених елементів із виділенням медіаторів запалення. При клінічних дослідженнях виявлені глибокі порушення усіх ланок гемореології [32].

При наростанні стійкості до протитуберкульозних препаратів та ступеню життєздатності мікобактерій імунна відповідь розвивається переважно по гуморальному типу, клітинний імунітет пригнічується. Найбільш виражено

зниження активності Т-хелперів 1-го типу імунної відповіді і системи нейтрофільних гранулоцитів виявлено у хворих десимінованим туберкульозом легень. Максимальне пригнічення клітинного імунітету виявлено у пацієнтів з мультирезистентними штамами мікобактерій. При цьому спостерігаються зміни імунної відповіді та продукції цитокінів (інтерлейкінів 2, 8), які є інформативними ознаками, що корелюють з обтяженням специфічного процесу. Лікарська стійкість мікобактерій та пригнічення клітинного імунітету, взаємопов'язані з лікарською стійкістю, ускладнюють тактику хіміотерапії при туберкульозі [102].

Важливе значення для вирішення діагностичних завдань має імунодіagnostика, методи якої використовуються для виявлення збудників туберкульозу та ідентифікації виділених мікобактерій, а також для визначення мікобактеріальних антигенів і протитуберкульозних антитіл у клінічному матеріалі. Так визначають антитіла до МБТ. Цей метод корисний для визначення абактеріального та позалегенового туберкульозу.

Відомі імунологічні методи ідентифікації збудників туберкульозу за допомогою поліклональних сироваток імунізованих тварин. Завдяки своїй специфічності, чутливості та швидкості проведення реакції вони мають істотні переваги над іншими методами, зокрема, культуральними і біохімічними. Але через значну кількість загальних антигенів такий засіб не забезпечує диференціювання близькородинних видів мікобактерій [2, 27, 33, 40]. Ідентифікація МБТ за допомогою загальноприйнятих методів, заснованих на визначенні морфологічних, культуральних, біохімічних та інших ознак, є дуже складним і тривалим процесом [56].

1.4. Молекулярно-генетичні методи виявлення резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів

З розвитком молекулярно-генетичного аналізу з'явилися нові можливості швидкої, чутливої, специфічної ідентифікації патогенних мікобактерій у клінічних зразках за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). В

міжнародних дослідженнях розроблені дві тест-системи з використанням ампліфікації повторюваної послідовності хромосоми МБТ. Зміна температури віджимання праймерів дозволила авторам підвищити специфічність тест-систем, що дозволяють виявляти ДНК МБТ у діагностичному матеріалі у максимально короткий термін (3-4) годин з чутливістю визначення 100-1000 бактеріальних клітин [23, 26, 32].

Досліджуваним матеріалом можуть бути харкотиння, спинномозкова, та плевральна рідини, вміст шлунка, тканини, що незаражені нагріванням із необмеженим терміном зберігання. Результати можуть бути одержані вже через 3-4 години. Але в цій методиці є свої дуже серйозні недоліки, зокрема: висока вартість діагностиків і відсутність необхідного обладнання, що не дозволяє широко застосовувати її в лікувальних закладах [63, 91].

Полімеразна ланцюгова реакція дала дослідникам інструмент для пошуку специфічної послідовності в молекулі ДНК (а також РНК) будь-якого організму та вироблення її в кількості, достатній для аналізу доступними методами. Відпала необхідність цілого комплексу операцій з радіоактивними ізотопами, пов'язаними з клонуванням ділянок ДНК в живих організмах, та значно скоротилися витрати й час. Деякі публікації висвітлюють питання епідеміології та виявлення випадків мультирезистентного туберкульозу, піддають аналізу чинники ризику виникнення хіміорезистентного туберкульозу [44]. Найчастіше хіміорезистентний туберкульоз виникає у тих випадках, коли лікування перерване чи не завершене по таким причинам: або пацієнти, відчувши себе краще, і одразу припиняють вживати антимікобактеріальні препарати, або лікар призначає неправильний режим лікування. Певну роль відіграє і дефіцит протитуберкульозних препаратів у містах та районах [87].

Застосування ПЛР під час детекції та ідентифікації збудника туберкульозу дозволяє провести чітку диференціацію між різними видами мікобактерій – людського, бичачого типу, а також спростити та прискорити процедуру діагностики [88, 92, 93, 100].

Існує ще один молекулярно-генетичний метод – дактилоскопія. Це метод ідентифікації дезоксірібонукліїнової кислоти (ДНК) для визначення епідеміологічних збудників інфекції [123, 130]. ДНК-зонди дозволяють за декілька годин типувати мікобактерії, визначати їх резистентність до деяких ПТП, зокрема до рифампіцину.

Загалом, можна передбачити, що сучасні методи молекулярної генетики дадуть змогу визначити особливості «дрімаючих» збудників, розробити нові лікарські засоби, поліпшити якість вакцини тощо. Як відомо, після інфікування людини до появи перших клінічних ознак захворювання може пройти певний час – від 7-8 тижнів до кількох років. Це означає, що навіть при дуже ретельному збиранні інформації реальну поширеність полірезистентного туберкульозу встановити не вдається.

“Стійкість до ПТП спричиняють неякісність і неефективність лікування, рецидиви з подальшою передачею стійкого і полірезистентного туберкульозу. Широке поширення останнього призвело б до загрози втрати контролю за туберкульозом у країнах, які розвиваються”, - відзначають автори [124].

Загроза захворювання на туберкульоз нависла над 1/3 населення земної кулі [106]. Ситуація ускладнюється поширенням ВІЛ-інфекції, що часто ускладнюється туберкульозом, викликаним резистентними мікобактеріями. При цьому, якщо частота виявлення первинної стійкості штамів *M. Tuberculosis* до ПТП серед хворих з імунodefіцитом така ж, як і серед ВІЛ-негативних хворих (у США – 7-8 %), то набута (вторинна) стійкість реєструється значно частіше: 69% носіїв ВІЛ-інфекції, хворих на туберкульоз, виділяють стійкі штами мікобактерій [114].

Молекулярно-генетичні методи дозволяють використовувати свіжий респіраторний матеріал для швидкої верифікації діагнозу туберкульозу легень при олігобацилярних формах туберкульозу, та своєчасно призначити схему лікування пацієнта з урахуванням спектру індивідуальної чутливості збудника до протитуберкульозних препаратів [88].

Вивчені зразки респіраторного матеріалу хворих дисемінованим туберкульозом легень з використанням метода ПЦР в режимі реального часу та тест-системи «ТБ-Біочіп» ІМБРАН. Методи споліготипування та зворотної гібридизації застосовували для ідентифікації, генотипування та експрес-детекції лікарської стійкості до рифампіцину. У 76 (41,5 %) з 183 хворих з рентгенологічними ознаками дисемінованого туберкульозу в зразках респіраторного матеріалу виявлена ДНК мікобактерій туберкульозного комплексу (специфічність 87,7 %); мутації в гені *groV* та в генах *katG*, *inhA* та області *ahpC-oxuR*, асоційовані зі стійкістю до рифампіцину та ізоніазиду, виявлені у 67 і 79,5 % хворих дисемінованим туберкульозом легень відповідно. У 48,8 % зразків харкотиння з препаратів для мікроскопії ідентифікована ДНК МБТ епідеміологічно значимого генотипу Beijing, асоційованого з множинною лікарською стійкістю збудника туберкульозу в Росії. Отримані результати свідчать про високу ефективність комплексу молекулярно-генетичних методів в етіологічній діагностиці туберкульозу легень та відчиняють перспективи скорочення строків верифікації діагнозу при олігобацилярних формах туберкульозу. При цьому можливість використання не тільки свіжого респіраторного, але і фіксованого матеріалу дозволяє одночасно проводити ідентифікацію, генотипування та виявляти спектр лікарської стійкості бактерій. Може розглядатись для використання детекції множинної лікарської стійкості комбінації трьох генетичних маркерів як досить цікавий та перспективний підхід, за допомогою якого можна підвищити ефективність своєчасного виявлення штамів *M.tuberculosis* з множинною лікарською стійкістю, що повинно допомогти попередити їх появу та розповсюдження. Всього в роботі було використано 254 штами *Mycobacterium tuberculosis*, серед них 183 стійких до етамбутолу, 13 штамів з множинною лікарською стійкістю (МЛС), але чутливою до етамбутолу, та 39 штамів, чутливих до рифампіцину, ізоніазиду та етамбутолу. Всі штами були проаналізовані на наявність генетичних змін в трьох локусах – *emb B306*, *gro V* та *katG/inh A*-промотор – зв'язаних з формуванням стійкості до етамбутолу, рифампіцину, ізоніазиду відповідно.

Лікарська стійкість до вище перерахованих препаратів виявлена методом абсолютних концентрацій. Для всіх штамів виявлена інгібуюча концентрація етамбутолу. Генетичні зміни у зазначених локусах оцінювали методом міні-секвенування з подальшою реєстрацією продуктів MALDI-TOF мас-спектрометрією. Показана відносно низька частота зустрічання мутацій у emb V306 серед стійких до етамбутолу штамів. Мутації у кодоні 306 виявились тільки у штамів з інгібуючою концентрацією до етамбутолу. Показано статистично достовірний взаємозв'язок між частотою мутацій в кодоні 306. Комбінація цих мутацій з традиційними генетичними маркерами МЛС може бути використана для більш ефективної детекції штамів з МЛС [21].

Застосування молекулярно-генетичних методів виявлення стійкості МБТ до ПТП у хворих на туберкульоз легень показує більш високу чутливість зі зрівнянням з культуральними методами та однакову з ними специфічність, що значно прискорює діагностику та дозволяє оптимізувати схему хіміотерапії.

У хворих на туберкульоз легень у Республіці Азербайджан серед лікарсько-стійких штамів частіше зустрічаються мультирезистентні штами (72,9 %), ніж монорезистентні (27,1 %). У штамів МБТ виявлено 18 різноманітних типів мутацій гена *groV*, що локалізуються у 9 кодонах. Стійкість МБТ до рифампіцину частіше всього обумовлена мутаціями у кодоні 531 (36 %), та основною причиною являється наявність мутації Ser 531 та Leu (28 %). У резистентних штамів МБТ до ізоніазиду частіше зустрічалася мутація Ser315 Gly (28,9 %) у 315 кодоні (64,5 %) гена *katG* (77,8 %). На території Азербайджанської Республіки розповсюджені штами МБТ з множинною лікарською стійкістю, що мають комбіновану мутацію у 2 генах *groV* та *katG* (90,5 %). Найбільш чутливим в порівнянні з бактеріологічним методом для раннього виявлення множинної лікарської стійкості є тест-система «ТБ-біочіп» [39].

При порівняльному вивченні клініко-рентгенологічної динаміки у вперше виявлених хворих на туберкульоз, виділяють чутливі мікобактерії туберкульозу (МБТ) та МБТ з множинною лікарською стійкістю. Під спостереженням

знаходились 80 хворих на туберкульоз, що раніше не отримували протитуберкульозну терапію. У всіх випадках до початку хіміотерапії досліджували харкотиння за допомогою системи «ТБ-Біочип» з метою визначення лікарської чутливості МБТ. Своєчасне призначення адекватного режиму терапії хворим на туберкульоз з МЛС дозволило досягти високої ефективності лікування в короткі строки за показником припинення бактеріовиділення у 97,5 та 100%, а також по частоті загоєння порожнин розпаду у 92,5 та 97,5 % в основній та контрольній групі відповідно. По закінченні 6-ти місячного курсу терапії в обох групах переважали мінімальні залишкові зміни у вигляді рубців (у 37,5 та 45,0 %) та фіброзних вогнищ (у 52,5 та 50,0 %) [65].

Мікрочипова технологія виявлення стійкості до ізоніазиду, ріфампіцину та фторхінолонів дозволяє на початку лікування призначати адекватну хіміотерапію, що значно скорочує строки абацилювання, закриття порожнин деструкції та підвищує ефективність лікування.

Своєчасне призначення 4-х компонентного режиму хіміотерапії хворим з вперше виявленою МЛС МБТ дозволяє досягти в короткі строки вираженого розсмоктування інфільтративних змін та загоєння порожнин розпаду, що зіставно з результатами лікування вперше виявлених хворих з лікарсько-стійким туберкульозом. При цьому, після 6 місяців лікування, у хворих на туберкульоз з МЛС МБТ, на початку отримавши резервні протитуберкульозні препарати, у більшості випадків визначались мінімальні залишкові зміни у вигляді фіброзних вогнищ та рубців [22].

Труднощі у виявленні мікобактерій, не дивлячись на збільшення частоти захворюваності туберкульозом і тяжкість його перебігу, пов'язані, з великим відсотком олігобацилярних хворих, та з мінливістю збудника. Крім того, такі біологічні особливості МБТ, як повільний ріст (3–4 тижні) й особливі поживні середовища, вносять ряд складностей у діагностику туберкульозу [29].

Жодне з існуючих поживних середовищ не відповідає оптимальним вимогам, у зв'язку із чим для підвищення результативності методів

бактеріологічної діагностики автори радять користуватися паралельно двома, чи навіть трьома різними середовищами. В бактеріології використовується поживне середовище Левенштейна - Єнсена. До недоліків цього середовища відносяться низька частота індикації мікобактерій з досліджуваного матеріалу, довгі терміни появи перших колоній. Спроби створити поживне середовище не менш чутливе, ніж середовище Левенштейна - Єнсена, закінчилось розробкою середовища Фінна 2 [4].

Використання комплексу різних за хімічним складом середовищ частково вирішує проблему так званих, "видимих мікобактерій, що не ростуть". Зростаюча метаболічна мінливість мікобактеріальної популяції є основою парадоксальних ситуацій, коли навіть при наявності гіпербацилярності, ріст культури отримують тільки на одному із середовищ. Потреба у використанні комплексу середовищ збільшується при олігобацилярності, періодичному одноразовому бактеріовиділенні [7].

Наявність хіміорезистентності до протитуберкульозних препаратів значно знижує ефективність лікування, продовжує його терміни, а також підвищує витрати на лікування [41].

Аналізуючи причини зростання частоти резистентності до хіміопрепаратів та зниження ефективності хіміотерапії, у більшості країн світу встановлено, що основною причиною є нерегулярний прийом хіміопрепаратів або недотримання оптимального режиму їх дозування. До того ж простежується тенденція до неухильного зростання частоти хіміорезистентних випадків туберкульозу [11].

Традиційні мікробіологічні методи мають багато переваг, але їм притаманна і низка суттєвих недоліків у порівнянні з молекулярно-генетичними методами: культуральні дослідження досить тривалі, а швидкі бактеріоскопічні методи мають низьку чутливість – для виявлення мікобактерій один мілілітр матеріалу повинен містити не менше 100 тисяч мікробних клітин.

Для швидкої та всебічної лабораторної діагностики туберкульозу доцільно використовувати увесь комплекс доступних лабораторних методів. Результатом правильної організації діагностичного процесу є отримання максимальної кількості лабораторної інформації при роботі з єдиною пробой біологічного матеріалу. Для отримання достовірних результатів дослідження необхідно одну пробу біологічного матеріалу досліджувати комплексно, використовуючи увесь арсенал доступних для лабораторії методів – бактеріоскопічний, бактеріологічний, молекулярно-генетичний. Цей підхід має використовуватись незалежно від того, яку ПЛР-методику застосовують у лабораторії.

Заклади протитуберкульозної служби, які мають відповідно обладнані ПЛР-лабораторії та влаштовані з дотриманням чинного законодавства, а також мають підготовлений персонал, можуть використовувати ПЛР з детекцією методом гібридизації на стріпах з типоспецифічними зондами для виявлення мікобактерій туберкульозного комплексу, ідентифікації збудника захворювання та визначення наявності мутацій у генах, з якими пов'язана резистентність до R та ізоніазиду (H), а також до препаратів II ряду.

Впровадження в практику охорони здоров'я молекулярно-генетичних методів у поєднанні з сучасними культуральними дозволить покращити якість і своєчасність діагностики туберкульозу в Україні. Одночасне використання молекулярно-генетичного і культурального методів дослідження сприятиме швидкій постановці діагнозу, ізоляції пацієнта і своєчасному початку лікування, дозволить поліпшити клінічний результат і економічність терапії [51, 60].

Сьогодні в Україні запропоновано два методи молекулярно-генотипової діагностики, які можуть бути використані для вирішення питання своєчасної діагностики туберкульозу – тест-система GeneXpertMTB/RIF та тест-система гібридизації з типоспецифічними зондами – тест-система GenoType® (технологія ДНК-стріпів).

Тест-система GeneXpertMTB/RIF рекомендована до застосування у діагностиці туберкульозу з 2010 року. Дозволяє наступне: виділення та ампліфікація проводиться в картриджі, попередня обробка діагностичного матеріалу зводиться до мінімальних маніпуляцій; можливість контамінації значно скорочується; визначає стійкість МБТ лише до рифампіцину.

Тест-система GeneXpertMTB/RIF є напівкількісною гніздовою ПЛР в реальному часі в картриджі, що проводиться з метою виявлення: ДНК МБТ у зразках мокротиння або концентрованих осадів мокротиння; мутацій резистентності до рифампіцину гена *rpoB* у зразках, отриманих від пацієнтів з ризиком резистентності до даного препарату.

Тест призначений для дослідження зразків від пацієнтів, у яких є клінічні ознаки туберкульозу легенів.

Резистентність до рифампіцину корелює з резистентністю до ізоніазиду. Резистентність до рифампіцину і ізоніазиду (мультирезистентність) зазвичай свідчить про необхідність одночасного проведення повного тестування на чутливість до препаратів I-го і II-го ряду, але це можливо тільки після виділення культури мікобактерій.

Тест-система GeneXpert Dx (власне прилад для тестування) включає автоматизовану обробку зразків, ампліфікацію нуклеїнових кислот і визначення послідовності в зразках, яка нас цікавить, з використанням методів ПЛР у реальному часі та ПЛР із зворотною транскриптазою. Тест-система вимагає використання одноразових картриджів GeneXpert, що містять реагенти для ПЛР, в яких і відбувається реакція. Оскільки картриджі є автономними, перехресна контамінація зразків не можлива.

Принцип методу гібридизації з типоспецифічними зондами (тест-система GenoType®) полягає в тому, що на ДНК-стріп нанесені специфічні проби, які комплементарні до отриманих в результаті ПЛР ампліконів. Після денатурації одноланцюгові амплікони зв'язуються з пробами на стріпах (гібридизуються), а потім візуалізуються у послідовній ензиматичній реакції зі стрептавідином і лужною фосфатазою.

Процедура проведення тесту передбачає три етапи: - виділення ДНК з культивованого матеріалу (щільне/рідке середовище) або з клінічних зразків (матеріал із легенів, деконтаміновані позитивні зразки мокротиння); - мультиплексна ампліфікація з біотильованими праймерами в присутності термостабільної ДНК полімерази; - реверс-гібридизація.

Ця методологія дозволяє швидко визначити збудника туберкульозу і його чутливість до ПТП. Оцінка результатів гібридизації може здійснюватися візуально шляхом порівняння отриманого результату з шаблоном, але й можливо автоматичне зчитування результату. Для виявлення мікобактерій і визначення їх МС до ПТП I-го і II-го ряду ДНК-стріпова технологія використана у тест-системі GenoType® виробництва Hain Lifescience (Німеччина). Тривалість власне дослідження як такого невелика і становить 4 – 5 годин. Після отримання результату тесту з тест-системи GeneXpert MTB/RIF щодо наявності МБТ бактеріологічна лабораторія обов'язково паралельно проводить культуральні дослідження на рідких та/або щільних живильних середовищах [3].

Істотним недоліком системи BASTEC® є проблема утилізації великого об'єму радіоактивних матеріалів (флаконів 12В), хоча радіоактивність їх украй низька. Інший недолік — це висока вартість. BASTEC® дорожче кожної системи для твердих середовищ, але й дешевше, ніж нові системи на нерадіоактивних рідких середовищах. Нові культуральні методики, засновані на культуральному методі і для інтерпретації результатів вимагають візуального виявлення колоній *M. tuberculosis*. Через повільність росту *M. tuberculosis*, на виконання цих методик іде кілька тижнів. В даний час впроваджується група нових культуральних методів, які дозволяють одержати "експрес результат" шляхом використання різних технологій для виявлення ранніх ознак росту мікобактерій: вимір метаболізму за допомогою кольорових індикаторів, визначення споживання кисню або рання візуалізація мікроколоній [9].

1.5. Стан перекисного окислення ліпідів у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень

Уявлення про перекисне окислення ліпідів, в основному базуються на дослідженнях *in vitro*, не відповідають вимогам, що пред'являються для визнання існування досліджуваного метаболічного процесу або метаболічного шляху. Наявність в крові фізіологічного (фонового) рівня малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, інших продуктів свідчить про існування суворого контролю за окисленням ліпідів з боку ієрархічної системи регуляції і в кінцевому підсумку – ДНК [20].

В організмі існує ферментна система, підконтрольна геному, що здійснює синтез ейкозаноїдів (простагландинів, лейкотрієнів, тромбоксанів), які відіграють найважливішу роль у функціонуванні організму. У цьому процесі проміжними продуктами є діальдегід, гідроперекиси ліпідів. І тут дійсно мова може йти про нормативи цих та інших показників. Виникнення ейкозаноїдів є елементом прояви загального неспецифічного адаптаційного синдрому. Тому збільшення кількості різних продуктів перекисного окислення ліпідів (в тому числі малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів) виявляють при більшості захворювань. Їх рівень залежить від нейроендокринних зрушень як наслідку розвитку неспецифічного адаптаційного синдрому. Перекиси ліпідів, що утворюються в процесі синтезу ейкозаноїдів, повністю метаболізуються, (а не накопичуються, як вважають прихильники теорії перекисного окислення ліпідів). Теорія перекисного окислення ліпідів спочатку базується на результатах досліджень *in vitro*. Можливість існування подібних руйнівних процесів *in vivo* викликає великі сумніви, виходячи з того, що період напіввиведення білків, інтенсивність клітинного поділу, апоптоз запрограмовані ДНК. Дуже швидким процесом є оновлення жирних кислот. Період біологічного напівжиття жирних кислот в різних органах тварин становить від 1,5 до 8 діб. Помилковим є твердження, що перекиси ліпідів накопичуються в організмі і надають токсичну дію. Відомо, що утворюються в процесі окислення НЖК гідроперекиси і циклічні перекиси не можуть

накопичуватися в організмі: вони розкладаються до жирних альдегідів, наприклад: капронової, малонового, напівальдегід капронової кислоти. Продукти розщеплення лінолевої кислоти піддаються подальшому окисленню з утворенням капронової, азелаїнової і малонових кислот, які в кінцевому підсумку зазнають окислення до CO_2 і H_2O в циклі Кребса. Подібному перетворенню піддаються проміжні продукти лінолевої, арахідонової та клупанодонової кислот [29, 30].

У мембранах клітин різних тканин є рецептори, на які діють простагландини. Утворення перекисів ліпідів в різних тканинах є нормальним процесом і здійснюється під контролем ферментів. За участю простагландинсинтази (циклооксигеназа+пероксидаза) арахідонова кислота перетворюється на її метаболіти - простагландини, простацикліни, тромбосани, лейкотрієни, тобто локальні гормони, що володіють різною фізіологічною активністю. Оскільки поява ейкозаноїдів є елементом загального неспецифічного адаптаційного синдрому, зростання кількості різних продуктів перекисного окислення ліпідів визначається при самих різних захворюваннях. [17].

Вільно радикальне окислення – це фізіологічний процес з утворенням вільних радикалів. До основних радикальних форм кисню відносять супероксидний аніон (O_2^-), синглетний кисень ($^1\text{O}_2$), пероксид водню (H_2O_2) і гідроксильний радикал ($\text{OH}^\cdot$) [23].

Гідроксильні радикали мають найбільшу токсичність, тому що викликають деполімеризацію гіалуронової кислоти, окисляють білки за їх SH-групами, нуклеїнові кислоти, ліпіди мембран [30, 66].

Посилення інтенсивності перекисного окислення ліпідів може приводити до руйнування лізосомальних мембран з виділенням деструктивних гідролітичних ферментів і зміні функціональних характеристик клітинних мембран [85, 105].

Радикальні форми кисню впливають на імунну систему. Окислення поверхневих SH-груп моноцитів вільними радикалами зменшує їхню функціональну активність. Пероксид водню може викликати супресію

Т-лімфоцитів. Окисні агенти генерують супресію В-лімфоцитів і пригнічують синтез імуноглобулінів [9].

У плазмі крові хворих на хіміорезистентний туберкульоз знижена ферроксидазна активність церулоплазміну супероксиддисмутаза і глутатіонпероксидаза, активність антиоксидантних ферментів, [108]. Усі ці сполуки в нормі захищають організм від окисного ушкодження.

Дієнові кон'югати є первинними продуктами перекисного окислення ліпідів. При вільнорадикальному окисленні арахідонової кислоти відбувається відрив водню в α -положенні по відношенню до подвійного зв'язку, що призводить до переміщення цієї подвійної зв'язку з утворенням діє нових кон'югат. Дієнові кон'югати, які є первинними продуктами перекисного окислення ліпідів, відносяться до токсичних метаболітів, які надають шкідливу дію на ліпопротеїди, білки, ферменти і нуклеїнові кислоти. Ліпопероксида є вельми нестійкими і піддаються подальшій окисній дегенерації.

Малонові діальдегіди – вторинні продукти перекисного окислення ліпідів. Підвищення малонового діальдегіду спостерігається при наростанні ендогенної інтоксикації. Як відомо, малоновий діальдегід утворюється тільки з жирних кислот з трьома і більше подвійними зв'язками. Йому належить важлива роль в синтезі простагландинів, прогестерону і інших стероїдів. Негативна роль малонового діальдегіду полягає в тому, що він зшиває молекули ліпідів і знижує плинність мембрани. Внаслідок цього мембрана стає більш крихкою. Порушуються процеси пов'язані зі зміною поверхні мембрани: фагоцитоз, піноцитоз, клітинна міграція. Гідроперекиси, ненасичені альдегіди, є мутагенами і мають виражену цитотоксичність. Вони пригнічують активність гліколізу і окисного фосфорилування, інгібують синтез білка і нуклеїнових кислот, порушують секрецію тригліцеридів гепатоцитами, інгібують різні мембрани в ферменти. Накопичення в організмі продуктів перекисного окислення ліпідів і розвиток ендотоксикозу призводить до стимуляції монооксигеназної системи, змін реакції ліпідного, гормонального, імунного, мікроелементного, нейромедіаторного статусів, числа місць зв'язування і

спорідненості рецепторів до лігандам, виснаження антиоксидантної системи .

Каталаза знаходиться в печінці. Це один з головних ферментів руйнування активних форм кисню, тобто каталаза - основний первинний антиоксидант системи захисту, що зумовлено саме тією реакцією розкладання перекису водню до води розділяючи цю функцію з ферментом GSH-PX. Обидві ці речовини позбавляють токсичності активний кисневий радикал каталізатором освіти перекису водню з каталізатором освіти перекису водню з упероксида. Є і відмінності в субстратного супероксида оскільки ці два ферменти розрізняються з спорідненістю до субстрату. Для каталази рН коливається в межах 6,0-8,0.

Супероксиддисмутаза – фермент антиоксидантного захисту, що каталізує дисмутації синглетного кисню, що утворюється при проходженні електронів по дихальному ланцюгу. Супероксиддисмутаза (superoxide dismutase, SOD) [лат.super- зверху, над, oxi (genium) - кисень, dis- - приставка, що позначає поділ, відділення, заперечення, imutatio- зміна] - фермент класу оксидоредуктаз, каталізує дисмутації радикалів $O_2\cdot^-$ що перешкоджає перетворенню супероксидного аніон-радикала в гідроксильний радикал, що володіє високою токсичністю; служить акцептором вільних кисневих радикалів, який гальмує перекисне окислення ліпідів і білків. Являється білком, що складається з 2 субодиниць, кожна з яких містить по 1 атому цинку, міді і кобальту. Супероксиддисмутаза - один з найбільш поширених популяційно-генетичних маркерів, мутації в гені супероксиддисмутази обумовлюють деякі спадкові захворювання людини. Супероксиддисмутаза представлена сімейством металоферментов, які каталізують реакцію дисмутації супероксидних радикалів. Ще в 1939 р Манн і Кейлін виділили з еритроцитів бика мідь - містить білок, який вони назвали гемокупреїном; потім цей білок стали називати еритрокупреїном. Пізніше подібні білки були виділені з інших тканин (гепатокупреїн, цереброкупреїн), і було виявлено, що всі вони поряд з Cu містять також Zn. Cu, Zn - містять білок і є ферментом, що каталізує реакцію дисмутації супероксидних радикалів. Було показано, що організми різного

ступеня складності, які повинні утилізувати кисень у процесах обміну, містять ферменти, що володіють СОД-активністю. Ферменти розрізняються по первинній структурі і по природі металів, що входять в активний центр. Cu, Zn-Супероксиддисмутаза можна розглядати як еукаріотичний цитозольний фермент, Fe- супероксиддисмутаза і Mn-. Супероксиддисмутаза є в основному внутрішньоклітинним ферментом. Найвища активність Cu, Zn- і Mn- супероксиддисмутази виявлена в печінці. Високою активністю Cu, Zn- супероксиддисмутаза відрізняються еритроцити, що дозволяє використовувати кров як джерело для виділення і очищення ферменту. Вона характеризується надзвичайною структурної стабільністю і є одним з найбільш термостабільних глобулярних білків. Фермент активний у сечовині. При дотриманні в 86% -ному етанолі при 24 протягом трьох годин фермент втрачає активність тільки на 10%.

Церулоплазмін – мідьвмісний глікопротеїн альфа-2-глобулінової фракції сироватки, який має поліфункціональні властивості. Він відображає компенсаторно-адаптивну реакцію організму на формування запального вогнища, є важливою ланкою у антиоксидантному захисті, відновлює в крові супероксидні радикали до кисню та води, і цим захищає від пошкодження ліпідні структури мембран. Однією з основних функцій церулоплазміну є нейтралізація вільних радикалів, які звільняються зовні макрофагами і нейтрофілами під час фагоцитозу. Церулоплазмін виконує в організмі ряд важливих функцій: підвищує стабільність клітинних мембран, бере участь в імунологічних реакціях, іонному обміні. [35, 118, 119, 120].

1.6. Ефективність різних режимів хіміотерапії у лікуванні хіміорезистентного туберкульозу

Адекватна хіміотерапія і дотримання стандартних санітарно-епідеміологічних вимог сприяє істотному зниженню ризику виникнення спалахів хіміорезистентного туберкульозу. Корекція хіміотерапії на підставі результатів бактеріологічного визначення стійкості МБТ до

протитуберкульозних препаратів дозволяє значно зменшувати тривалість та інтенсивність бактеріовиділення. Існує реальна можливість проведення ефективної профілактики в умовах збільшення захворюваності на туберкульоз, обумовлений резистентними штамми МБТ. Застосування стандартизованих санітарно-гігієнічних і протиепідемічних заходів у межах охорони здоров'я, стандартизація методів лікування хворих з патологією легень, удосконалення методів мікробіологічного виявлення штамів МБТ і визначення їх стійкості до ПТП дозволяють знизити захворюваність на туберкульоз і поширення стійкості МБТ до ПТП в умовах епідемії туберкульозу. Але, на жаль, проблема хіміорезистентного туберкульозу залишається не вирішеною. В разі наявності резистентності необхідне значно триваліше лікування хворих з обов'язковим контролем і добором різноманітних лікарських препаратів [18].

Повне або значне розсмоктування інфільтративних, казеозних і м'яковогнищевих утворень в легенях (переважно за 3 – 7 місяців лікування) було досягнуто у 40 хворих (57,1%), часткове – у 21 (30,0%), без суттєвих змін – у 7 (10,0%) і збільшилась – у 2 (2,9%). Таким чином, застосування ПАСК у хворих деструктивним, хіміорезистентним, переважно хронічним туберкульозом легень дозволило підвищити частоту припинення бактеріовиділення на 17,4 %, загоєння каверн – на 7,9 %, сумарної регресії каверн – на 16,1 %, прискорити строки зникнення МБТ і порожнин – на 0,98 – 1,17 міс. Підвищення завдяки ПАСК ефективності лікування хворих пояснюється бактеріостатичною активністю ПАСК відносно різних штамів МБТ, в тому числі резистентних до ПТП I і II ряду. За даними літератури [28; 38; 48], ефективність хіміотерапії залежить від давності захворювання. Припинення бактеріовиділення настає у 96,2% хворих - при вперше виявленому туберкульозі, у 63,8 – 75% (85,9 – 89%) – у разі рецидиву та у 45,3% - у хронічно хворих, а за наявності туберкульозу легень з полірезистентними МБТ не перевищує 50 – 65 % [58].

За останні роки мікробіологічні дослідження довели, що популяція МБТ неоднорідна і складається з груп мікроорганізмів, які розрізняються між собою характером метаболізму і реакцією на антибактеріальні препарати [75].

Хіміопрепарати справляють неоднакову дію на мікробну клітину. Одні з них пригнічують синтез клітинної стінки бактерій, руйнуючи пептидоглікан, ліпопротеїдну фракцію та пригнічуючи функцію і дифузію через цитоплазматичну мембрану, інші – пригнічують синтез нуклеїнових кислот шляхом порушення метаболізму РНК і ДНК, вибіркової дії на плазміді, мітохондрії, інгібування РНК-полімерази, утворення розривів у ланцюзі ДНК, пригнічення реплікації ДНК, інші впливають на функції рибосом, що призводить до руйнації цитоплазми і гранулярного апарату [1].

Наявність медикаментозної резистентності МБТ у хворих з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень значно знижує ефективність лікування. Результати лікування таких хворих як у безпосередньому, так і у віддаленому періоді залежать від застосування хіміотерапії в поєднанні з неспецифічними методами і своєчасного хірургічного лікування, від тривалості стаціонарного етапу лікування, регулярності приймання препаратів та відношення хворого лікування [68].

Встановлено, що хіміотерапія в поєднанні з фазовим використанням допоміжних засобів лікування за рахунок спрямованої корекції процесів фіброзогенезу, є більш ефективною порівняно з групами хворих, яким призначалося традиційне етіопатогенетичне лікування. Це підтверджується швидким зниженням клініко – рентгенологічних проявів запальної реакції, і зумовило покращення основних показників клінічного видужання хворих. Під час інтенсивної хіміотерапії диференційоване призначення патогенетичних засобів лікування залежно від фази запалення (комплексу Ліпін+Апітонік та препарату «Протефлазид») хворим на вперше діагностований деструктивний туберкульоз призводить до покращення основних показників клінічного виліковування: підвищує на 14,9 % частоту конверсії харкотиння, на 9,3 % – загоєння порожнин розпаду та зменшує на 19,2 % – утворення великих

залишкових змін. Позитивні результати апробованих режимів хіміотерапії у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень можна використати для стандартизації й уніфікації засобів патогенетичного лікування туберкульозу [69].

Ефективність використання методу біологічних мікрочипів при виявленні стійкості до рифампіцину побудована на спостереженні та лікуванні 108 хворих підлітків з лікарсько-стійким туберкульозом. Виявлені відмінності в протіканні туберкульозного процесу у хворих з різним ступенем вираженості стійкості МБТ до протитуберкульозних препаратів. Так, позитивна динаміка основних клініко-лабораторних показників у хворих з стійкістю МБТ до 1-2 препаратів наступила в ті ж строки, що у хворих лікарсько-стійким туберкульозом. При стійкості до 3-х препаратів та більше, позитивна динаміка у хворих наступила в більш повільні строки (на 2-2,5 місяці та пізніше), ніж у хворих лікарсько-стійким туберкульозом, особливо у підлітків з множинною лікарською стійкістю МБТ. Серед хворих з лікарською стійкістю МБТ до 1-2 препаратів абацилювання наступило у 100% випадків, закриття порожнин розпаду – у 91,7 %. Використання методу біологічних мікрочипів при стійкості МБТ до рифампіцину дало можливість визначити стійкість до препарату на ранніх етапах лікування [71].

Лікування 63 хворих (з інфільтративним та дисемінованим туберкульозом легень з розпадом та бактеріовиділенням) 4-ма основними препаратами (ізоніазидом, рифампіцином, піразінамідом, етамбутолом), а при розповсюджених процесах – додатково стрептоміцином, без визначення їх лікарської стійкості, сприяло зникненню кислото-стійких мікобактерій в харкотинні у 96,8 %, а рубцюванню порожнин – у 77,8 % хворих. Однією з причин недостатньої частоти загоєння порожнин є нерегулярність прийому ізоніазиду та рифампіцину в фазі продовження лікування [82].

Більшість авторів вважає, що одним із найважливіших чинників формування резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів є порушення режиму лікування у вперше виявлених хворих на туберкульоз.

Причини неефективного лікування хворих на туберкульоз, вивчалися багатьма авторами, однак, вони потребують системного аналізу та визначення статистично доведеного ступеню ризику, що дозволить оптимально врахувати їх при визначенні заходів контролю за туберкульозом. Лікування хіміорезистентного туберкульозу дуже складне та тривале (не менше 2 років), дорого коштує (приблизно в 100 разів дорожче за чутливий до ліків туберкульоз) та часто супроводжується токсичними побічними реакціями [98].

При відсутності позитивного ефекту антибактеріальної терапії стосовно абацилювання вперше виявлених хворих протягом перших 6 місяців подальше лікування впродовж 2-5 і більше років веде до зменшення чутливості мікобактерій туберкульозу до антибактеріальних препаратів у 1,7 рази та прогресуванню легеневого процесу у більш поширений. Сприяють такому процесу шкідливі звички, супутні захворювання, тривале лікування. Враховуючи можливість розвитку резистентності МБТ до АМБП, що у свою чергу сприяє трансформуванию легеневого туберкульозу у більш поширений, вже від самого початку виявлення процесу необхідно мати на увазі можливість застосування неспецифічних методів лікування при з'ясуванні причин, які можуть вести до резистентності збудника туберкульозу. До таких методів необхідно віднести колапсотерапевтичні методи та своєчасне оперативне втручання, оскільки резистентність МБТ до ПТП перетворює бацилярного хворого у постійне джерело туберкульозної інфекції і не дає змогу розірвати патологічне коло епідемічного процесу [95].

На підставі аналізу даних щодо хворих на туберкульоз, які вибули із стаціонарів, були визначені та оцінені фактори, що виявляли сильний зв'язок із достроковим припиненням лікування, яке відбулося з вини пацієнта. Проведено описовий та одномірний аналізи, та багатофакторне моделювання для визначення факторів, які втручаються, та систематичних помилок (логічне регресійне моделювання). Для випадку стаціонарного лікування на основі логічної регресійної моделі розроблено прогностичне правило, яке дозволяє формувати групи високого ризику переривання лікування для організації

цільових заходів щодо підвищення ефективності боротьби із туберкульозом [78].

Результати лікування 100 хворих на туберкульоз з множинною лікарською стійкістю збудника у Архангельській області у 2005 році з використанням рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я показали, що 71 % хворих вилікувався від туберкульозу. При вірному лікуванні побічних реакцій на протитуберкульозні препарати другого ряду побічні ефекти рідко впливають на ефективність виліковування хворих. Реєструються високі показники перерваного лікування (19 %) внаслідок тривалих строків лікування та наявності шкідливих звичок у пацієнтів. В період лікування хворих на туберкульоз з МЛС мікобактерій середній строк припинення бактеріовиділення методом мікроскопії мазка харкотиння складає $2,1 \pm 0,2$ та $3,3 \pm 0,4$ місяці культуральним методом. Тривалість строків бактеріовиділення може впливати на процес формування нової лікарської стійкості до препаратів другого ряду. В процесі лікування хворих з МЛС збудника має місце наростання тестів лікарської стійкості, до протионаміду та ПАСКу [43].

Визначення поширеності та профілю первинної медикаментозної резистентності штамів *M.tuberculosis* до протитуберкульозних препаратів у бактеріовиділювачів на вперше діагностований деструктивний туберкульоз у західних областях України дозволяє зробити висновки: результати аналізу щодо поширеності первинної медикаментозної резистентності штамів *M.tuberculosis* серед 1672 вперше виявлених хворих на деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням, які проходили стаціонарне лікування на базі обласних протитуберкульозних установ західного регіону України, свідчать про те, що у 2007 році первинну медикаментозну стійкість до протитуберкульозних препаратів підтверджено у 772 хворих (46,2 %). В структурі первинної медикаментозної резистентності МБТ до основних ПТП частка мультирезистентних штамів становила 20,3 %, монорезистентних – 34,1%, що є сприятливим прогнозом щодо ефективності лікування препаратами основного ряду. Частка полірезистентних штамів становила майже половину в

структурі резистентності (45,6 %) без врахування мультирезистентних штамів МБТ. У профілі монорезистентності ізоніазид-стрептоміцин-ріфампіцин стійкі штами відповідно склали по 29,3 %, 25,5 %, 20,9 %, а в мультирезистентності – штам HRES (28,1 %) [103].

Успішне лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень може бути ефективним при визначенні стійкості МБТ до ПТП з дотриманням таких умов як своєчасність, динамічність, достовірність [31].

Своєчасність. Бактеріоскопічні методи виявлення МБТ, резистентних до хіміопрепаратів, не відповідають цій умові. Упровадження нових технологій неможливе, тому що вони дуже дорогі. Треба направити зусилля на пошук доступних, відносно дешевих методів швидкого визначення стійкості до хіміопрепаратів. Динамічність. Однократне визначення чутливості МБТ знижує цінність дослідження для клініки. Треба налагодити його проведення в динаміці. [13].

Під час лікування хворих антибактеріальними препаратами може розвинути стійкість МБТ до стрептоміцину, препаратів ізонікотинової кислоти, ріфампіцину тощо. Стійкість – це індивідуальна властивість деяких форм МБТ, яка залежить від методу антибактеріальної терапії. Розроблені прямі і непрямі методи визначення стійкості. Прямий метод полягає в посіві на спеціальне середовище матеріалу, в якому виявлено МБТ бактеріоскопічним дослідженням. За непрямим методом спочатку одержують культури МБТ у чистому вигляді, а потім вивчають їхню стійкість до ліків. Тому результат дослідження за прямим методом отримують раніше – через 3-4 тижні, а за непрямим – через 6-8 тижнів.

Інтенсивне лікування і його продовження вперше виявлених хворих на туберкульоз протягом перших 2 – 3 міс. застосовують 5 хіміопрепаратів, потім 2 або 3 препарати. Одночасне призначення декількох бактеріцидних препаратів дозволило скоротити тривалість хіміотерапії до 6 – 8 міс [54].

У процесі хіміотерапії необхідно забезпечити обов'язковий прийом призначених хіміопрепаратів. Це легше зробити в стаціонарі, де хворий

приймає пігулки або капсули під наглядом медичного персоналу або одержує препарати парентерально [52].

Ефективністю вилікування хворого є припинення бактеріовиділення. За вітчизняними критеріями ефективності лікування враховують абацилювання, закриття каверн та інших активних проявів туберкульозу. Про виліковування хворого на туберкульоз легень можна говорити тільки після повного клінічного одужання, припинення бактеріовиділення, закриття каверн та розсмоктування або ущільнення вогнищ.

Серед численних причин неефективного лікування хворих на рецидив туберкульозу легень домінують такі, як полірезистентність МБТ, великі або гігантські каверни, каверни з фіброзними стінками, незадовільна переносимість препаратів тощо. Причиною рецидиву вважають наявність дисемінованого, фіброзно-кавернозного, циротичного туберкульозу (у 13,5 – 41,4% випадків) [85].

Серед інших причин виділяють резистентність МБТ до хіміопрепаратів, неповноцінність хіміотерапії, великі залишкові зміни в легенях. Найкращою профілактикою розвитку резистентності МБТ є проведення в кожному новому випадку дослідження бактеріальної форми легеневого туберкульозу та ефективного лікування за схемою хіміотерапії коротким курсом (6–8 місяців) з використанням 4-5 препаратів (ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу або стрептоміцину) принаймі протягом перших двох місяців.

Для запобігання хіміорезистентності МБТ важливе значення має раціональне дозування антимікобактеріальних препаратів, адже резистентність МБТ до них розвивається частіше, ніж у разі застосування оптимальних терапевтичних доз препаратів.

Перерви в лікуванні з різних причин (відсутність ПТП, недисциплінованість хворого, його небажання вживати ліки тощо) є вагомою причиною розвитку резистентності МБТ до цих препаратів.

Результати досліджень дозволили припустити, що резистентність до антибіотиків часто зумовлена мутаційним ушкодженням життєво важливих для

мікроорганізму ферментних систем, що ймовірно призводить до зниження життєздатності бактеріальної клітини. Але клінічна практика спростувала ці прогнози. Інфекційне захворювання, викликане стійкими штамми, перебігає значно важче, ніж зумовлене чутливими штамми, смертність складає 22% хворих, а серед імунодефіцитних хворих на туберкульоз – 50%, причому, значно збільшується тривалість і вартість лікування. Але лише 56% випадків у хворих без порушення імунного статусу спостерігалася позитивна динаміка специфічного процесу при подовжених і розширених курсах хіміотерапії. У хворих на туберкульоз і синдром набутого імунодефіциту (СНІД) цей показник був ще гіршим, тобто ефективність лікування була ще нижчою [133]. Внаслідок цього у ХХІ столітті ситуація з туберкульозу буде набагато серйознішою, ніж раніше. Через різноманіття чинників (демографічні, соціально-економічні тенденції, недостатня увага проблемі боротьби з туберкульозом у багатьох країнах і, до того ж, епідемія ВІЛ-інфекції) значно зростає кількість хворих з абактеріальними формами туберкульозу легень, причому багато з цих випадків залишаються без лікування [126].

Дані літератури свідчать про поширення хіміорезистентного туберкульозу, який є результатом поєднаного впливу біологічних, медичних і соціальних факторів. Найбільш вивченою є поширеність стійкості МБТ до основних протитуберкульозних препаратів, у той час як відомості про частоту резистентності до резервних препаратів практично відсутні. З клінічних позицій важлива інформація про наявність резистентності до поєднання основних і резервних протитуберкульозних препаратів. Більшістю авторів підкреслюється важкий перебіг хіміорезистентного туберкульозу з високим ризиком летального результату. Низька ефективність лікування цього захворювання призводить до зростання числа хронічних хворих, які становлять найбільшу епідеміологічну небезпеку у зв'язку з поширенням стійких МБТ і збільшенням рівня первинної резистентності МБТ серед населення. Однак до теперішнього часу недостатньо вивчено вплив стійкості МБТ на результати лікування хворих з різною поширеністю деструктивного туберкульозу легень.

Проведена оцінка ефективності стандартного режиму хіміотерапії 149 хворих у віці 19-60 років з різними формами деструктивного бацилярного туберкульозу легень.

Показовим є те, що комбінація ізоніазиду, ріфампіцину, піразінамід, етамбутолу дозволила подолати резистентність до стрептоміцину. Головним фактором підвищення ефективності лікування являється обов'язкова і своєчасна корекція хіміотерапії одразу після отримання даних про чутливість МБТ до ПТП. Підтвердженням цього являється динаміка зміни стійкості МБТ у 37 хворих із збереженням бактеріовиділення до кінця інтенсивної фази лікування по вихідним даним через 2 місяці хіміотерапії: тільки у 4 із 37 пацієнтів при повторному дослідженні через 2 місяці хіміотерапії резистентність МБТ залишалась незмінною [62].

Ефективність хіміотерапії хворих на деструктивний туберкульоз залежить від початкової протяжності деструктивних змін в легенях і початкової резистентності МБТ, що треба враховувати при проведенні інтенсивного лікування. При високому рівні початкової стійкості до стрептоміцину, оптимальною є комбінація ізоніазиду, ріфампіцину, піразінамід, етамбутолу. Продовження бактеріовиділення свідчить про неефективність стандартного лікування. Необхідна корекція хіміотерапії і збільшення курсу лікування. Курс терапії з застосуванням в інтенсивній фазі лікування стандартного режиму, а при виявленні резистентності до ПТП – індивідуальних режимів з використанням патогенетичних методів, штучного пневмотораксу або оперативних втручань, значно підвищує ефективність лікування хворих на деструктивний туберкульоз легень [64].

Автори провели визначення частоти первинної і вторинної стійкості МБТ до хіміопрепаратів і її вплив на ефективність комплексного лікування туберкульозу у підлітків. Спостереження велось за 138 підлітками з активними формами туберкульозу. Проводились клінічні, лабораторні, рентгенологічні обстеження. Лікування проходило по загальноприйнятим схемам в залежності

від наявності чутливості і стійкості МБТ до хіміопрепаратів. Використовувались основні і резервні ПТП, лікувались супутні захворювання.

Висвітлені деякі проблемні питання щодо організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз та пропонуються можливі шляхи їх розв'язання. Однак комплексного наукового дослідження, яке б охоплювало всі важливі аспекти проблеми організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз, з відповідними практичними рекомендаціями, на сьогодні не існує, хоча таке дослідження, враховуючи сучасну ситуацію з хіміорезистентним туберкульозом в Україні та в цілому світі, є дуже актуальним [52].

Залишається невирішеним питання про можливості контролю ефективності призначених режимів хіміотерапії при хіміорезистентному туберкульозі. Використання молекулярно-генетичного методу виявлення є одним із шляхів вирішення цієї проблеми. Таким чином, багато аспектів поширеності, перебігу та лікування хіміорезистентного туберкульозу легенів в сучасній літературі ще недостатньо розкриті. Все вищеперераховане обумовлює необхідність подальшого наукового дослідження та актуальність дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Загальна клінічна характеристика хворих основної та контрольної груп, що включені в дослідження щодо вивчення ефективності лікування вперше діагностованого хіміорезистентного туберкульозу легень при діагностиці стійкості МБТ до протитуберкульозних препаратів молекулярно-генетичним та культуральним методами

В дослідження увійшло 120 хворих (60 увійшли до основної групи, 60 до контрольної) на хіміорезистентний інфільтративний та дисемінований туберкульоз легень з деструкцією, які лікувались у терапевтичних відділеннях Полтавського обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру. Хворі були вперше виявлені, з бактеріовиділенням, моно-, мульти-, та полірезистентністю до протитуберкульозних препаратів. Всі хворі були з Полтави та Полтавської області. Середній вік хворих склав $46,1 \pm 2,1$ років (від 18 до 64 років). Серед обстежених пацієнтів переважали чоловіки - із 120 хворих, 85 – (70,83 %), жінок було 35 (29,17 %).

I група – (n=60) основна, були пацієнти, яким одразу після поступлення до стаціонару проводили дослідження мокротиння у відношенні стійкості до протитуберкульозних препаратів молекулярно-генетичним методом з відповідною корекцією лікування через 1-2 доби.

II група – (n=60) контрольна (ретроспективна), були пацієнти, яким проводили дослідження мокротиння у відношенні стійкості до протитуберкульозних препаратів культуральним методом з відповідною корекцією лікування через 2 місяці.

Серед обстежених пацієнтів переважали чоловіки - із 60 хворих, 40 – (66,6 %), жінок було 20 (33,4 %).

Скарги хворих на початку лікування у основній та контрольній групах представлено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Скарги на початку лікування в основній та контрольній групах

Групи хворих	Всього хворих	Температура	Кашель	Задишка	Втрата ваги	Слабкість
Основна група	60	25	44	27	53	49
%	100	41,6	73,4	45	88,3	81,6
Контрольна група	60	18	46	20	44	38
%	100	30	76,6	33,4	73,4	63,4

Як видно з табл. 2.1. в основній групі домінували скарги на кашель (44 %), втрату маси тіла (53 %) та слабкість (49 %). Дещо менше турбувала підвищення температури тіла (25 %) та одишка (27 %). У контрольній групі та ж картина: скарги на кашель (46 %), втрата ваги (44%), слабкість (38 %). Менше турбувало підвищення температури тіла (18 %) та одишка (20 %), тобто групи за цими показниками не відрізнялись.

Характеристика резистентності до ПТП в основній та контрольній групах представлена в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Характеристика резистентності в основній та контрольній групах

Форма туберкульозу	Всього хворих	Моно резистентність	Полі резистентність	Мульти резистентність
1	2	3	4	5
Основна група n=60	60	23	7	30
%	50	38,4	11,6	50
n=60	60	20	6	14

Продовження табл. 2.2

1	2	3	4	5
Контрольна група n=60	60	23	7	30
%	50	38,4	11,6	50
n=60	60	20	6	14
Всього	120	46	14	60

Як видно з табл.2.2 у основній та контрольній групах, найбільшими виявились показники монорезистентності МБТ. Вона була виявлена у 23 (38,4 %) хворих, полірезистентність у 7 (11,6 %), мультирезистентність у 30 (50 %) пацієнтів, тобто по показнику резистентності групи статистично не відрізнялись.

Розміри деструкції у легеневій тканині у хворих основної та контрольної груп на початку лікування представлено в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Розміри деструкції у легеневій тканині у хворих основної та контрольної груп на початку лікування

Групи хворих	Число хворих	Розміри деструкції у легенях		
		До 1 см	1-2 см	Більше 2-х см
Основна група	60	30	27	3
%	100	50	45	5
Контрольна група	60	30	26	4
%	100	50	43,3	6,6

Деструкція спостерігалась у всіх хворих. При аналізі таблиці можна сказати, що в обох групах поширеність до 1см була однаковою – 50%. Майже

не відрізнялися показники в обох групах з ураженням 1-2 см (45 % та 43,3 % відповідно), та з поширеністю більше 2-х см (5 % та 6,6 %), тобто за розмірами деструкції групи статистично достовірно не відрізнялись.

У відповідності із завданнями дисертації в розробку бралися бацилярні хворі, у яких бактеріовиділення обов'язково підтверджувалося мікроскопічним, культуральним дослідженнями з подальшим визначенням чутливості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів.

Комплексна оцінка масивності бактеріовиділення за даними методу мікроскопії дозованого мазка і методу посіву з кількісним підрахунком колоній на щільному поживному середовищі була проведена 120 пацієнтам.

Характеристика бактеріовиділення діагностованого методом мікроскопії у хворих основної та контрольної груп на початку лікування представлена в табл.2.4.

Таблиця 2.4

**Характеристика бактеріовиділення діагностованого методом
мікроскопії у хворих основної та контрольної груп на початку
лікування**

Групи хворих	Число хворих	Масивність бактеріовиділення		
		Скудне	Помірне	Велике
Основна група	60	21	12	27
%	100	35	20	45
Контрольна група	60	19	15	26
%	100	31,6	25	43,4

Мікроскопічно скудне бактеріовиділення виявлено у пацієнтів основної групи – 21 особа (35 %), у контрольній групі – 19 осіб (31,6 %). Помірне у 12 (20%) та 15 (25 %) хворих відповідно, масивне бактеріовиділення було у пацієнтів основної 27 (45 %) та контрольної групи 26 (43,4 %) відповідно.

Бактеріовиділення виявлене культуральним методом у хворих основної та контрольної груп на початку лікування представлено в табл.2.5.

Таблиця 2.5

Характеристика бактеріовиділення виявленого культуральним методом у хворих основної та контрольної груп на початку лікування

Групи хворих	Число хворих	Масивність бактеріовиділення		
		Скудне	Помірне	Велике
Основна група	60	23	15	22
%	100	38,4	25	36,6
Контрольна група	60	17	17	18
%	100	28,4	41,6	30

Культурально скудне бактеріовиділення у пацієнтів основної групи було у –23 (38,4 %), у контрольній групі – 17 (28,4 %). Помірне бактеріовиділення виявлялося у контрольній групі – 25 (41,6 %), у основній воно було у 15 (25 %). Масивне бактеріовиділення було у пацієнтів основної 22 (36,6 %), та контрольної групи 18 (30 %) відповідно.

2.2. Загальна характеристика хворих, що були включені в дослідження для вивчення ефективності патогенетичної терапії у складі токоферолу ацетат та настоянки ехінацеї пурпурової

В дослідження увійшли 60 хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, з яких 30 становила основна та 30 контрольна група, яким до основної протитуберкульозної терапії додавали токоферолу ацетат та настоянку ехінацеї пурпурової. Пацієнти захворіли вперше, у всіх мали місце деструктивні зміни в легенях та бактеріовиділення. Всі хворі були з Полтави та Полтавської області.

Серед обстежених пацієнтів переважали чоловіки – 46 (76,6 %), жінок було 14 (23,4 %).

Серед чоловіків переважав вік 40-49 років, у жінок 20-29 відповідно. Чоловіків було 76,6 % (46 осіб), жінок – 23,4 % (14 осіб). Більша частина чоловіків була працездатного віку (40-49 років) – 25 %. Серед жінок домінували молоді, 20-29 років, 6 осіб – (10 %).

Основними критеріями включення хворих у дослідження були виявлення у мокротинні пацієнтів резистентних МБТ до протитуберкульозних препаратів, наявність деструктивних змін в легенях. Відповідно до поставлених завдань обстежені пацієнти були розподілені на такі групи:

III група – (n=30) яким до протитуберкульозної терапії додавали токоферолу ацетат у капсулах по 600 мг після їжі та настоянку ехінацеї пурпурової по 1 чайній ложці на 0,5 стакану води за 30 хвилин до сніданку протягом двох місяців.

IV група – (n=30) які лікувалися тільки протитуберкульозними препаратами згідно протоколу.

Хворих з розширеною мультирезистентністю в дослідження не включали.

Характеристика резистентності МБТ до ПТП представлена в табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Характеристика резистентності МБТ до ПТП

Форма туберкульозу	Всього хворих	Монорезистентність	Полірезистентність
Інфільтративний	30	12	18
%	100	40	60
Дисемінований	30	10	20
%	100	33,4	66,6

Як видно з табл. 2.6. у групі з інфільтративним туберкульозом найбільшими виявились показники полірезистентності МБТ. Вона була

виявлена у 18 (60%) хворих, монорезистентність була у 12 (40%) пацієнтів. З дисемінованим туберкульозом показники були майже однаковими: монорезистентність у 10 (33,4 %), полірезистентність у 20 (66,6 %).

В табл. 2.7 приведені режими хіміотерапії, залежно від стійкості МБТ.

Таблиця 2.7

Режими хіміотерапії в залежності від стійкості МБТ ПТП

Стійкість МБТ	Режим хіміотерапії	
	Інтенсивна фаза	Підтримуюча фаза
H	R 0,6+Z 2,0+E 1,2+S1,0+PAS 400,0	R 0,6+E 1,2+Ofx 0,8
R	H 0,6+Z 2,0+ E 1,2 + PAS 400,0+Lfx 1,0	H 0,6+R 0,6+Z 2,0+ Et 1,0
H+R	Z 2,0+E 1,2+K 1,0+PAS 400,0+Pt 1,0	Z 2,0+ E 1,2 +Ofx 0,8 + PAS 400,0+ Pt 1,0

Скарги хворих груп на початку лікування представлені в табл. 2.8.

Таблиця 2.8

Скарги хворих на початку лікування

Форма туберкульозу	Температура	Кашель	Задишка	Втрата ваги	Слабкість
Інфільтративний n=30	3	10	2	2	6
%	10	33,4	6,7	6,7	20
Дисемінований n=30	20	25	10	21	27
%	6,67	83,4	33,4	70	90

У хворих з інфільтративним туберкульозом домінували скарги на кашель 10 (33,4 %), та слабкість 6 (20 %). Менше турбувала втрата маси тіла 2 (6,7 %),

підвищення температури тіла 3 (10 %) та задишка 2 (6,7 %). У пацієнтів хворих на дисемінований процес картина інша: скарги на кашель 25 (83,4 %), втрату маси тіла 21 (70 %), слабкість 27 (90 %). Менше турбувало підвищення температури тіла 20 (6,67 %) та задишка 10 (33,4 %).

У відповідності із завданнями дисертації в розробку бралися бацилярні хворі, у яких бактеріовиділення обов'язково підтверджувалося мікроскопічним та культуральним дослідженням з подальшим визначенням чутливості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів.

Комплексна оцінка масивності бактеріовиділення за даними мікроскопії дозованого мазка і методу посіву з кількісним підрахунком колоній на щільному поживному середовищі була проведена 60 пацієнтам. Розподіл хворих за масивності бактеріовиділення наведено у таблиці 2.9.

Таблиця 2.9

Характеристика бактеріовиділення виявлена методом мікроскопії на початку лікування

Форми туберкульозу	Число хворих	Масивність бактеріовиділення		
		Скудне	Помірне	Велике
Інфільтративний	30	20	9	1
%	100	66,6	30	3,4
Дисемінований	30	5	14	11
%	100	16,7	46,7	36,6

Мікроскопічно скудне бактеріовиділення домінувало у пацієнтів з інфільтративним туберкульозом – 20 осіб (66,6%), менше воно спостерігалось у хворих з дисемінованим туберкульозом – 5 осіб (16,7%). Помірне у 9 (30%) та 14 (46,7%) хворих відповідно, масивне бактеріовиділення було у пацієнтів з інфільтрацією 1 (3,4%) та дисемінацією 11 (36,6%) відповідно.

Характеристика бактеріовиділення діагностованого культуральним методом на початку лікування представлена в табл.2.10.

Таблиця 2.10

**Характеристика бактеріовиділення діагностованого культуральним
методом на початку лікування**

Форми туберкульозу	Число хворих	Масивність бактеріовиділення		
		Скудне	Помірне	Велике
Інфільтративний	30	17	13	0
%	100	56,6	43,4	0
Дисемінований	30	4	14	12
%	100	13,4	46,6	40

Як видно з табл. 2.10. культурально діагностоване скудне бактеріовиділення домінувало також у пацієнтів з інфільтрацією – 17 (56,6 %), менше воно спостерігалось у пацієнтів з дисемінованим процесом – 4 (13,4 %). Помірне бактеріовиділення більше виявлялося з дисемінацією – 14 (46,6 %), з інфільтрацією воно було у 13 (43,4 %). Масивне бактеріовиділення не спостерігалось у пацієнтів з інфільтрацією 0 (0 %), та з дисемінацією 12 (40 %) відповідно.

Розповсюдженість деструкції у легеневій тканині у хворих на початку лікування представлено в табл. 2.11.

Таблиця 2.11

**Розповсюдженість деструкції у легеневій тканині у хворих на початку
лікування**

Форми туберкульозу	Число хворих	Розповсюдженість деструкції в легенях		
		До 1 см	1-2 см	<2-х см
1	2	3	4	5
Інфільтративний туберкульоз	30	5	25	0

Продовження табл. 2.11

1	2	3	4	5
%	100	16,7	83,3	0
Дисемінований туберкульоз	30	0	14	16
%	100	0	46,6	53,4

Рентгенологічне обстеження хворих показало, що розповсюдженість патологічного процесу в легенях була різноманітною. Деструкція спостерігалась у всіх хворих. При аналізі таблиці можна сказати, що з інфільтративним процесом найбільшою була розповсюдженість 1-2 см у 25 (83,3 %), з дисемінованим найбільше < 2-х см 16 (53,4 %).

Всім хворим призначали 4-компонентну терапію (ізоніазид, рифампіцин, піразінамід, етамбутол). При виявленні стійкості МБТ до протитуберкульозних препаратів проводили корекцію схеми лікування згідно протоколу. В доповнення до призначених препаратів використовували гепатопротектори, вітаміни В₁, В₆.

Ехінацея пурпурова – імуномодулятор природного походження, що стимулює клітинний імунітет, збільшує кількість Т-лімфоцитів, підвищує фагоцитарну активність лейкоцитів сприяє вивільненню цитокінінів. Крім регулюючого впливу на імунну систему, Ехінацея справляє протимікробну, противірусну, протизапальну, антиоксидантну, протиалергійну, радіопротекторну дію [32]. Реєстраційний номер МОЗ України: № UA/4956/02/01.

Призначали ехінацею пурпурову щоденно протягом двох місяців по 1 чайній ложці на 0,5 стакану води за 30 хвилин до сніданку.

Вітамін Е (токоферолу ацетат) – антиоксидантний засіб, що бере участь у процесах тканинного метаболізму, позитивно впливає на організм, запобігає гемолізу еритроцитів, підвищенню проникності й ламкості капілярів [20]. Реєстраційний номер МОЗ України: №Р.06.02/04921.

Призначали токоферолу ацетат у вигляді капсул щоденно протягом двох місяців по 600 мг після сніданку.

2.3. Методи обстеження хворих

Для обстеження хворих використовувались наступні методи дослідження:

а) вивчення анамнестичних даних, історії хвороби і попереднього лікування;

б) клінічні: вивчення скарг, температурної реакції; огляд хворих, їх фізикальне обстеження;

в) лабораторні методи включали: імунологічний аналіз крові, перекисне окислення ліпідів, визначення ШОЕ методом Панченкова;

г) мікробіологічні (виявлення МБТ у мокротинні методом мікроскопії мазка при фарбуванні за Цилем-Нільсеном) методом).

ПЛР проводилась 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»).

Для виділення резистентних штамів МБТ проводили посів мокротиння на рідкі живильні середовища в автоматизованій мікробіологічній системі «ВАСТЕК-960». Дослідження проводились в лабораторії на базі Полтавського обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру – свідоцтво про атестацію № 003174, видане ДП «Укрметртестстандарт» 21.12.12р., чинне до 20.12.17 р. Свідоцтво засвідчує, що лабораторія атестована на підставі Закону України «Про метрологію та метрологічну діяльність», відповідає критеріям атестації вимірювальних лабораторій відповідно до вимог «Правил уповноваження та атестації в державній метрологічній системі». Лабораторія атестована на проведення вимірювань показників об'єктів, згідно із галуззю, що наведена в додатку до свідоцтва і є невід'ємною його складовою частиною;

д) променеві методи діагностики: рентгенографія легень в прямій (за показаннями в боковій) проекціях; прицільна рентгенографія або рентгеноскопія грудної клітини, комп'ютерна томографія легень — за показаннями.

є) всім хворим проводилася електрокардіографія, досліджувалася функція зовнішнього дихання, за показаннями фібробронхоскопія.

Таблиця 2.12

Реєстрація даних обстеження хворих

Вид обстеження	До початку лікування	У процесі лікування	Через 6 міс тижнів
Оцінка відповідності пацієнта критеріям включення/виключення	*		
Отримання письмової згоди пацієнта на участь у дослідженні	*		
Реєстрація даних об'єктивного обстеження	*	Два рази на тиждень	*
Оцінка суб'єктивних скарг	*	Два рази на тиждень	*
Аналіз мокротиння молекулярно-	*	1 раз на місяць	
Аналіз мокротиння культуральним	*	1 раз на 2 місяці	*
Аналіз мокротиння методом мікроскопії	*	1 раз на місяць	*
Тест медикаментозної чутливості	*	1 раз на 2 місяці	*
Аналіз крові	*	1 раз на місяць	*
Імунологічний аналіз	*	1 раз на місяць	
Рентгенологічне дослідження легень	*	1 раз на 2 місяці	*
Б/х аналіз крові (білірубін. АЛТ АСТ)	*	1 раз на місяць	*
Оцінка ефективності лікування			*

Проводилась оцінка стану компенсаторно-приспосувальних процесів організму. Рівень ліпопероксидації оцінювали за концентрацією дієнових кон'югат (ДК), малонового діальдегіду (МДА) та відсотку спонтанного гемолізу еритроцитів (СГЕ).

Принцип визначення вмісту МДА оснований на утворенні триметинового комплексу при нагріванні 2-тіобарбітурової кислоти з альдегідами, що має максимум світлопоглинання при 532 нм. В нормі рівень МДА в крові складає $7,19 \pm 0,51 - 11,34 \pm 0,52$ мкмоль/л [10].

Визначення концентрації дієнових кон'югатів базується на властивості поглинати світлове випромінювання в ультрафіолетовому відрізку спектра. При цьому оптична густина розчину пропорційна концентрації дієнових кон'югатів в дослідній сироватці. В сироватці здорової людини концентрація ДК коливається від 50 до 80 мкмоль/л.

Пошкодження мембран еритроцитів за перекисним механізмом непрямо свідчить про співвідношення активності перекисних процесів та антиоксидантного захисту в організмі. Для оцінки фізико-хімічних властивостей еритроцитів досліджували їх стійкість (резистентність) при інкубації в фосфатному буферному розчині (рН 7,4) протягом 4 годин при температурі $+37^{\circ}\text{C}$. Гемоліз обумовлений продовженням пероксидного окислення фосфоліпідів мембран. Результати виражали в відсотках і нормальні показники СГЕ склали $2,33 \pm 0,16$ %.

При вивченні антиоксидантного стану визначали активність каталази, супероксиддисмутази (СОД) та вміст церулоплазміну. Про активність каталази судили за кількістю пероксиду водню, що розклався під дією ферменту, який міститься в пробі крові. Кількість пероксиду водню визначали титруванням розчином перманганату калію в кислому середовищі. В нормі активність каталази складає $3,03 \pm 0,14$ Од. акт./л.

Визначення активності СОД ґрунтується на здатності адреналіну до реакції автоокислення у лужному середовищі з генерацією супероксиданіонрадикалу, причому ця реакція протікає з певною швидкістю. У

присутності СОД ця швидкість зменшується, що залежить від активності супероксиддисмутази. Визначення активності СОД проводили при температурі 26⁰С. В нормі активність СОД складає 0,94±0,034 Од. акт/л [32].

Визначення концентрації церулоплазміну в сироватці ґруноване на реакції окислення п-фенілендіаміну, яке відбувається при участі церулоплазміну. Ферментативна реакція зупиняється, коли додається фтористий натрій. За оптичною густиною продуктів, що утворюються, судять про концентрацію церулоплазміну в дослідній пробі.

Для оцінки клітинної ланки імунітету визначали субпопуляції лімфоцитів стандартною методикою визначення експресії поверхневих антигенів клітин за допомогою непрямой імунофлуоресценції. Для аналізу імунного стану хворих в сироватці крові вивчали показники Т-ланки імунітету, визначаючи вміст Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій (CD22, CD4, CD8) з визначенням імунорегуляторного та фагоцитарного індексу. Гуморальний імунітет оцінювали на основі результатів визначення вмісту імуноглобулінів класу А, М, G. Визначали вміст циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові.

Рівень гуморального імунітету оцінювали за вмістом імуноглобулінів, які є продуктами секреції В-лімфоцитів на кінцевій стадії диференціювання, тобто плазматичних клітин. Вміст імуноглобулінів визначали імунологічним методом, який заснований на виявленні в сироватці крові імуноглобулінів А, М, G за допомогою специфічних антиглобулінових кон'югатів (анти-IgA, анти-IgM, анти- IgG).

Забір капілярної крові проводився в ранці, натщесерце, за загальноприйнятою методикою. Забір венозної крові проводився зранку натщесерце, з ліктьової вени за допомогою шприцу. 3мл крові відбирали в суху центрифужну пробірку щоб отримати сироватку, ще 3 мл відбирали в центрифужну пробірку, змішуючи з 3,8% розчином цитрату натрію у співвідношенні 9:1 і 0,5 мл крові відбирали в гепаринізовану пробірку. Клінічний аналіз крові виконували за загальноприйнятою методикою.

Клітинний склад капілярної крові відображали в абсолютній кількості на одиницю об'єму.

Загальні аналізи крові і сечі, проводились 1 раз у місяць. Рентгенівське дослідження легень повторювали кожні 2 місяці. Дослідження харкотиння на КСБ та МБТ проводилось в терміни, передбаченими УКПМД «Туберкульоз».

Результати лікування оцінювали на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії за наступними показниками: частота припинення бактеріовиділення методом мікроскопії та посіву.

Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз проводили за індивідуалізованими схемами хіміотерапії згідно результату тесту медикаментозної чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів за 4 категорією згідно клінічного протоколу (табл. 2.14).

2.4. Перелік протитуберкульозних препаратів, які застосовувались у лікуванні пацієнтів

Таблиця 2.13

**Препарати, які застосовували в індивідуалізованих режимах
хіміотерапії за 4 категорією та їх дозування**

Рекомендовані препарати	Тривалість лікування	Дозування препарату залежно від маси тіла хворого до лікування	
1	2	3	
Рекомендовані препарати		33-50 кг	>50 кг
Маса хворого	8 міс	Щоденно	Щоденно
Інтенсивна фаза:	8 міс	1,5 г	2,0 г
Піразинамід (Z)	8 міс	1,5 г	2,0 г
Етамбутол (E)	8 міс	0,8 г	1,2-1,6 г
Канаміцин або Амікацин або Капреоміцин	8 міс	0,75 г	1,0 г

Продовження табл. 2.13

1	2	3	
Левифлоксацин (Lfx)	8 міс	0,5 г	1,0 г
Моксифлоксацин (Mfx)	8 міс	0,4 г	0,4 г
ПАСК (PAS)	8 міс	8,0 г	12,0 г
Етіонамід (Et)	8 міс	0,5 г	0,75 г
Циклосерин (Cs)	8 міс	0,5 г	0,75 г

Стаціонарний етап лікування хворих продовжувався протягом інтенсивної фази лікування в середньому $(8,3 \pm 0,4)$ міс. Після чого пацієнтів переводили на амбулаторне лікування в диспансерне відділення за місцем проживання.

2.5. Статистична обробка результатів дослідження

Узагальнений критерій відмінності є категоріальною змінною з двома категоріями – ін'єкційне та пероральне введення протитуберкульозних препаратів. Враховуючи мету дослідження (доведення різниці між групами порівняння) та обраний розподіл в групах у співвідношенні 1:1, розмір вибірки можна оцінити на підставі наступного виразу:

$$n_{\text{групи}} = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{(\varepsilon - \delta)^2} [p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)],$$

де: α — вірогідність здійснення помилки першого роду (рівень значимості); β — вірогідність здійснення помилки другого роду, що визначає потужність дослідження;

z_{α} и z_{β} — відповідні верхні відсоткові точки стандартного нормального розподілу (СНР);

p_1 — доля відхилення показника від нормальних значень в основній групі;

p_2 — доля відхилення показника від нормальних значень в групі порівняння;

δ — границя зони міжгрупової різниці показників;

$\varepsilon = p_1 - p_2$ — припустима різниця долі показників в групах, що відхиляються від нормальних значень.

Границя зони міжгрупової різниці показників (δ) може дорівнювати 7 %. Величину вірогідності здійснення помилки першого роду (α) слід вважати рівною 0,05 (5 %), величину вірогідності здійснення помилки другого роду (β) необхідно взяти рівною 0,2 (20 %), що дозволить провести дослідження із статистичною потужністю 80 %. Припускається, що доля відхилення показників від норми в основній групі (p_1) буде дорівнювати 95 %, а в контрольній (p_2) — 65%. Вихідні дані для розрахунків наведено в табл. 2.14.

Таблиця 2.14

Вихідні дані та результати розрахунку кількості пацієнтів в кожній групі

Статистичний показник	Значення
Припустима доля відхилення показника від нормальних значень в основній групі (p_1), %	95
Припустима доля відхилення показника від нормальних значень в контрольній групі (p_2), %	65
Максимальна приемле доля клінічно важливих відмінностей (δ), %	7
Припустима різниця долі показників в групах, що відхиляються від нормальних значень ($\varepsilon = p_1 - p_2$), %	30
Вірогідність помилки першого роду (α)	0,05
Вірогідність помилки другого роду (β)	0,2
Розрахункова кількість пацієнтів в кожній групі, осіб	27
Коректування вибірки на вибування, осіб	3
Відкоректована кількість пацієнтів в кожній групі, осіб	30

Отже, за даними наведених розрахунків в групах дослідження має бути мінімум по 30 осіб. Таким, чином обрана кількість хворих в підгрупах щодо дослідження ефективності ін'єкційних форм окремих протитуберкульозних препаратів та їх поєднання є статистично обґрунтованою, що дозволить отримати вірогідні результати. Дані результатів обстеження та лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз зберігались, оброблювалися та

обчислювалися за допомогою ліцензійних програм, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2007 (Excel), ліценція Russian Academic OPEN No Level № 43437596.

Статистична обробка проводилась за параметричними й непараметричними методами статистики. Обраховувалися й визначалися частота наявності ознак, середньоквадратичне відхилення. Для порівняння відносних значень (частот наявності ознак) застосовували t-критерій Стьюдента-Фішера для відносних величин та критерій χ^2 . Ці методи статистичної обробки даних застосовуються, коли змінні, що впливають, мають нечислову природу (шкала найменувань), а залежна змінна показує кількість спостережень (%), для котрих фактор має чи не має місця.

РОЗДІЛ 3

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ, ПРИ РІЗНИХ ТЕРМІНАХ ЙОГО ДІАГНОСТИКИ

З метою виконання завдання 1 «Вивчити ефективність лікування хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень при різних термінах його діагностики» нами було проаналізовано ефективність лікування двох груп хворих: I група – (n=60) основна, яким одразу після поступлення до стаціонару проводили дослідження стійкості мікобактерій до протитуберкульозних препаратів молекулярно-генетичним методом та II група – (n=60) контрольна (ретроспективна) яким проводились дослідження харкотиння культуральним методом.

По профілю резистентності групи статистично не відрізнялись.

Результати лікування оцінювали на момент завершення всього курсу лікування за наступними показниками: частота припинення бактеріовиділення методом мікроскопії та посіву та динаміка закриття порожнин деструкції.

3.1. Динаміка припинення бактеріовиділення

Динаміка термінів абацилювання діагностована методом мікроскопії в основній та контрольній групах протягом лікування представлена на рис.3.1.

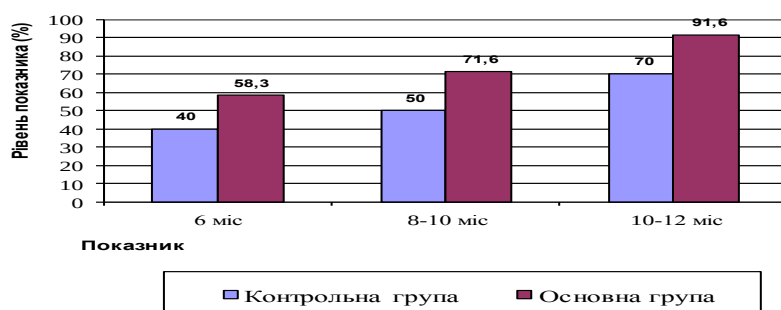


Рис. 3.1. Динаміка термінів абацилювання діагностованих методом мікроскопії в основній та контрольній групах протягом лікування

Як видно з рис.3.1. через 6 місяців абацилювання діагностоване методом мікроскопії наступило у 35 хворих (58,3 %) в основній групі та у 24 (40 %) в

контрольній ($p < 0,05$). Через 8-10 місяців припинення бактеріовиділення у 43 (71,6 %) в основній групі, та у 30 (50 %) в контрольній ($p < 0,05$). На 10-12 місяць лікування вдалося досягти абацилювання у 55 (91,6 %) хворих в основній групі, та у 42 (70 %) в контрольній ($p < 0,05$).

Результати абацилювання діагностованого культуральним методом протягом лікування представлено на рис.3.2.

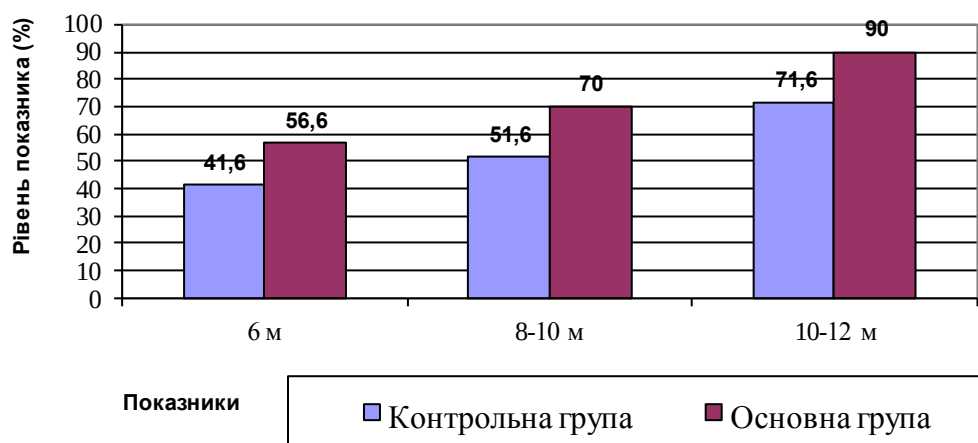


Рис. 3.2. – Динаміка термінів абацилювання діагностованих культуральним методом в основній та контрольних групах протягом лікування

З рис. 3.2. видно, що через 6 місяців абацилювання діагностоване культуральним методом наступило у 34 (56,6 %) в основній групі та у 25 (41,6 %) в контрольній ($p < 0,05$). Через 8-10 місяців в основній групі бактеріовиділення припинилось у 42 (70 %) пацієнтів, в контрольній у 31 (51,6 %) ($p < 0,05$). На 10-12 місяць лікування припинилось бактеріовиділення у 54 (90 %) хворих в основній групі, та у 43 (71,6 %) в контрольній ($p < 0,05$).

3.2. Динаміка закриття порожнин деструкції

Динаміка закриття порожнин деструкції у хворих основної та контрольної груп представлена на рис. 3.3.

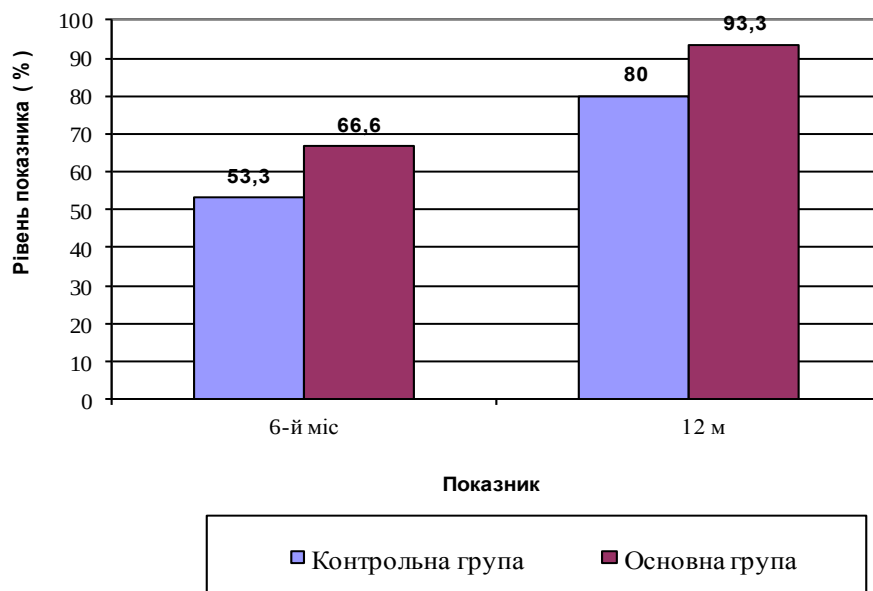


Рис. 3.3. – Динаміка закриття порожнин деструкцій в основній та контрольній групах протягом лікування

З рис. 3.3. видно, що 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 закриття порожнин деструкцій було у 56 (93,3 %) хворих в основній та 48 (80%) у контрольній групах.

Таким чином, рання діагностика хіміорезистентності мікобактерій до антимікобактеріальних препаратів та рання корекція хіміотерапії приводить до достовірного підвищення 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 мікобактерій до протитуберкульозних препаратів культуральним методом (через 2 місяці) та відповідною корекцією хіміотерапії.

Прикладами ефективності ранньої діагностики хіміорезистентності можуть бути наступні клінічні випадки.

Приклад 1. Хворий Сизоненко С.С., 36 років, електрик. Останнє флюорографічне обстеження проведено рік тому, на дообстеження не викликали. Контакт з хворими на туберкульоз заперечує. Зміни в легенях виявлені при зверненні.

Поступив в стаціонар 22.01.13 з діагнозом:

ВДТБ (22.01.13) легень (дисемінований) Дестр+, МБТ+, М+, МГ+, Риф-, К+, рез (-), гіст-0, кат-1, ког 1 (2013).

При поступленні до стаціонару у хворого були скарги на кашель зі слизово-гнійним харкотинням, підвищення температури тіла до 37,2 С, втрата маси тіла досягала 4-х кілограмів за 4 місяці.

Загальний аналіз крові: ШОЄ – 10 мм/год, Нв – 106 г/л, лейкоцити – 5,2 Г/л, паличкоядерні – 5, сегментоядерні – 49, еозинофіли – 3, базофіли – 2,0, моноцити 10, лімфоцити 31.

Аналіз мокроти мікроскопічно – двічі виявлені кислотостійкі бактерії, культуральним методом виявлені також два рази.

При рентгенологічному обстеженні 22.01.13 в обох легенях у S1-S3 мають місце патологічні тіні різної величини та інтенсивності з порожнинами деструкції, місцями зливного характеру.

Призначена стандартна терапія: ізоніазид 0,3, рифампіцин 0,6, етамбутол 1,2, піразінамід 2,0. Також вітаміни В1 2,0 внутрішньом'язово № 15, В6 2,0 внутрішньом'язово № 15, карсіл по 2 драже 3 рази на добу, діазолін по 1 таблетці на ніч.

Молекулярно-генетичним методом виявлення МБТ до протитуберкульозних препаратів стійкість до Н, R, E, S, Z. Був змінений діагноз на МРТБ (02.02.13) легень (дисемінований) Дестр+, МБТ+, М+, МГ+, Риф+ ,К+, рез I (Н, R, E, S, Z) II (0), гіст-0, кат-4, ког 1 (2013).

Через 2 місяці лікування зникли симптоми інтоксикації, бактеріовиділення припинилось мікроскопічним методом, але культуральним методом ще продовжувалось. Була проведена корекція схеми лікування.

Призначено левофлокс 0,25×3 р/д, хелпосерин 0,25×3р/д, піразінамід 2,0, протомід 0,25× 3 р/д, PAS 4,0 ×2 р/д.

Бактеріовиділення мікроскопічно припинилось через 3 місяці, культурально через 4. Розсмоктування та ущільнення патологічних тіней настигло через 6 місяців. На рентгенограмі від 02.06.13 в S1-S3 обох легень

патологічні вогнища частково розсмоктались, залишаються поодинокі вогнища переважно середньої інтенсивності, порожнини деструкції зарубцювалися в порівнянні з 22.01.13. – значна позитивна динаміка.

На рис. 3.13. представлено дані комп'ютерної томографії даного хворого на початку лікування та завершення інтенсивної фази лікування.

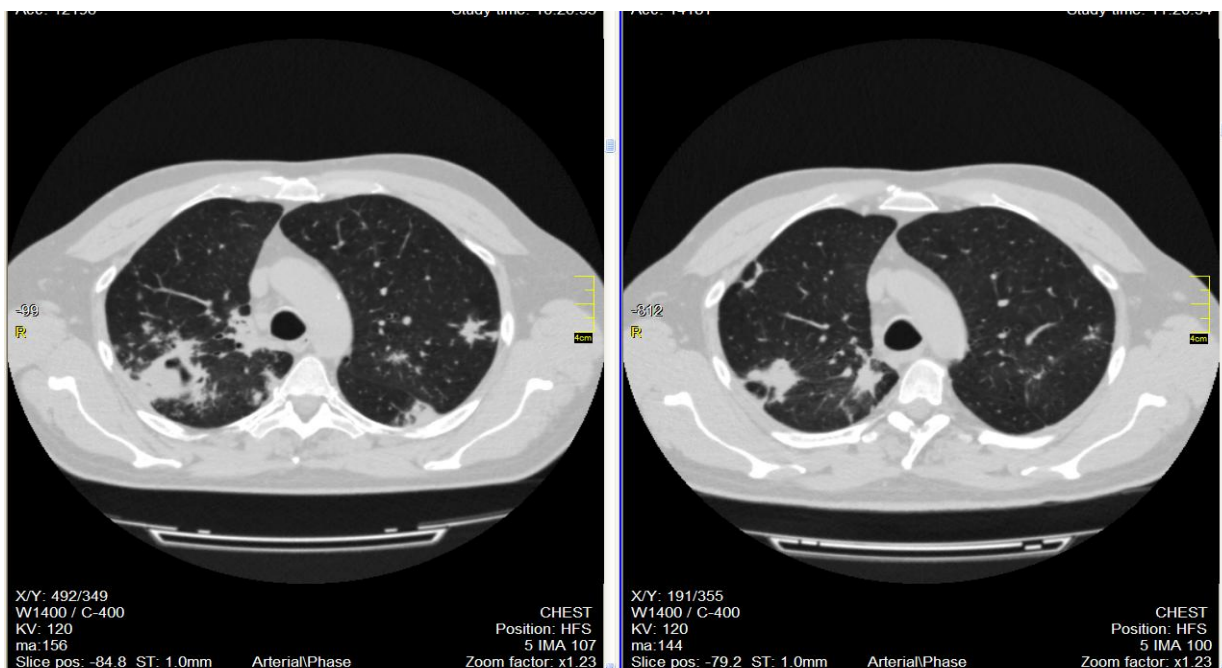


Рис.3.13. Аксиальні зрізи КТ хворого С. на початку лікування (зліва) та після завершення інтенсивної фази лікування (зправа)

Приклад 2. Хворий Кошель М.В., 62 роки, не працює. Останнє флюорографічне обстеження проведено рік тому, на дообстеження не викликали. Контакт з хворими на туберкульоз заперечує. Зміни в легенях виявлені при проходженні профогляду.

Поступив в стаціонар 12.02.13 з діагнозом:

ВДТБ (22.01.13) правої легені (інфільтративний) Дестр+, МБТ+, М+, МГ+, Риф-, К+, рез (-), гіст-0, кат-1, ког 1 (2013).

При поступленні до стаціонару у хворого були скарги на кашель зі слизово-гнійним харкотинням, підвищення температури тіла до 37,5 С, втрата маси тіла досягала 5-х кілограмів за 3 місяці.

Загальний аналіз крові: ШОЄ – 18 мм/год, Нb – 118 г/л, лейкоцити – 6,0 Г/л, паличкоядерні – 5, сегментоядерні – 49, еозинофіли – 3, базофіли – 0, моноцити 11, лімфоцити 28.

Аналіз мокроти мікроскопічно – тричі виявлені кислотостійкі бактерії, культуральним методом виявлені один раз.

При рентгенологічному обстеженні 22.01.13 у верхній частці правої легені мають місце тіні різної величини та інтенсивності з деструкцією, місцями зливного характеру.

Призначена стандартна терапія: ізоніазид 0,3, рифампіцин 0,6, етамбутол 1,2, піразінамід 2,0. Також вітаміни В1 2,0 внутрішньом'язово № 15, В6 2,0 внутрішньом'язово № 15, карсіл по 2 драже 3 рази на добу, діазолін по 1 таблетці на ніч.

Молекулярно-генетичним методом виявили стійкість до H, R, E, S, Z, Et, Ofx, Lfx, Mfx, Et. Був змінений діагноз на МРТБ (10.02.13) правої легені (інфільтративний) Дестр+, МБТ+, М+, МГ+, Риф+, К+, рез I (H, R, E, S, Z) II (Et, Ofx, Lfx, Mfx, Et), гіст-0, кат-4, ког 1 (2013).

Через 2 місяці лікування були зняті симптоми інтоксикації. Бактеріовиділення припинилось тільки мікроскопічно, аналіз культурального методу був позитивним. Була проведена корекція схеми лікування.

Призначено: клозерин 0,25×3 р/д, піразінамід 2,0, протомід 0,25×3 р/д, PAS 4,0×2 р/д, канаміцин 1,0, авелокс 0,4×1 р/д.

Бактеріовиділення мікроскопічно припинилось через 2 місяці, культурально через 4. Розсмоктування та ущільнення патологічних тіней наступило через 6 місяців. На рентгенограмі від 12.06.13 у верхній частці правої легені вогнища частково розсмоктались, деструкція ущільнилась, залишаються поодинокі вогнища переважно середньої інтенсивності в порівнянні з 22.01.13. – значна позитивна динаміка.

На рис. 3.14. представлено дані КТ хворого на початку лікування та після завершення інтенсивної фази лікування

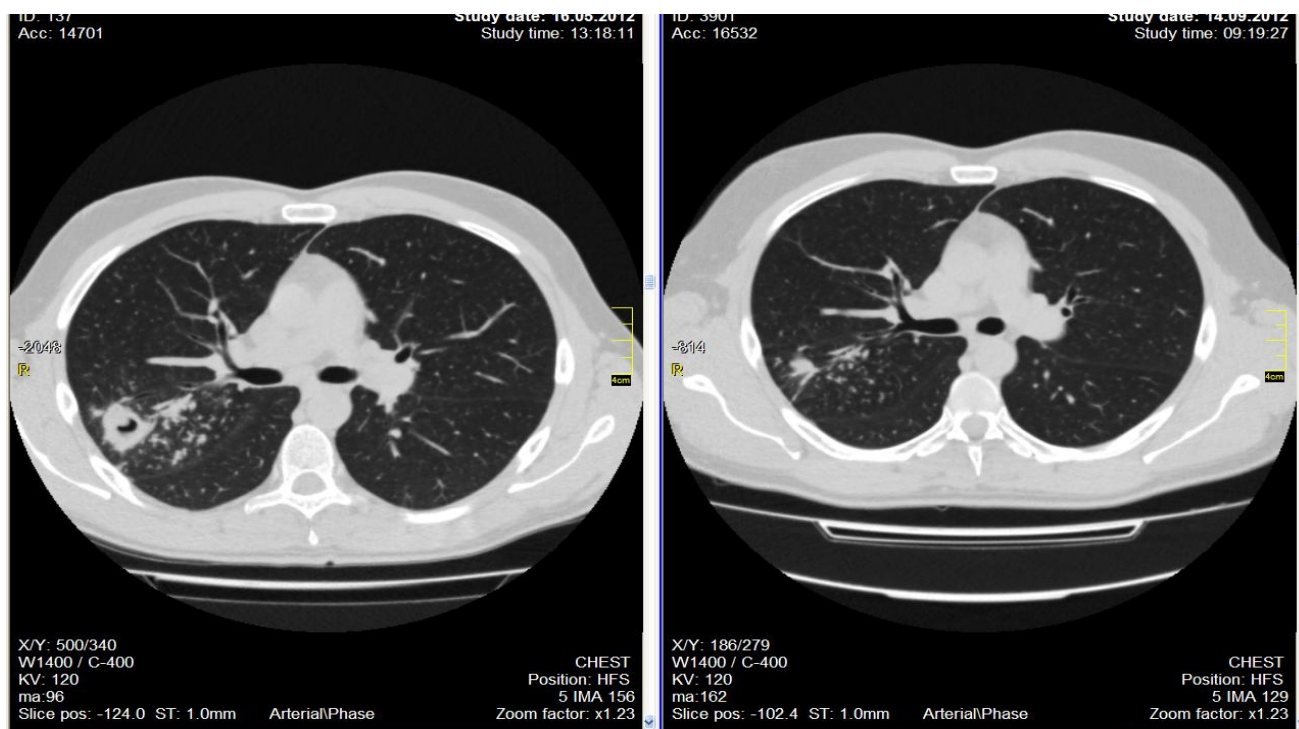


Рис. 3.14. Аксіальні зрізи КТ хворого К. на початку лікування (зліва) та після завершення інтенсивної фази лікування (зправа).

Таким чином, на основі проведеного дослідження можна зробити наступні висновки:

1. Через 6 місяців абацилювання дігностоване методом мікроскопії наступило у 35 хворих (58,3 %) в основній групі та у 24 (40 %) в контрольній ($p < 0,05$). Через 8-10 місяців припинення бактеріовиділення у 43 (71,6 %) в основній групі, та у 30 (50 %) в контрольній ($p < 0,05$). На 10-12 місяць лікування вдалося досягти абацилювання у 55 (91,6 %) хворих в основній групі, та у 42 (70 %) в контрольній ($p < 0,05$).

2. Через 6 місяців абацилювання діагностовано культуральним методом наступило у 34 (56,6 %) в основній групі та у 25 (41,6 %) в контрольній ($p < 0,05$). Через 8-10 місяців в основній групі бактеріовиділення припинилось у 42 (70 %) пацієнтів, в контрольній у 31 (51,6 %) ($p < 0,05$). На 10-12 місяць лікування припинилось бактеріовиділення у 54 (90 %) хворих в основній групі, та у 43 (71,6 %) в контрольній ($p < 0,05$).

3. 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 закриття порожнин деструкцій було у 56 (93,3 %) хворих в основній та 48 (80 %) у контрольній групах.

4. Рання діагностика хіміорезистентності за допомогою молекулярно-генетичного методу та рання корекція антимікобактеріальної терапії в порівнянні з культуральним (фенотоповим) методом діагностики приводить до достовірного підвищення ефективності лікування - скорочення термінів припинення бактеріовиділення та закриття порожнин деструкції.

Список опублікованих праць.

1. Філатова, О.В. Своєчасне визначення резистентності мікобактерій туберкульозу за допомогою молекулярно-генетичного методу /О.В.Філатова, М.Г. Бойко М.Г.// Сучасні медичні технології 2014 – №2. –С. 70-72.

2. Філатова, О.В. Значення молекулярно-генетичного методу виділення ДНК у лікуванні вперше діагностованого хіміорезистентного туберкульозу легень [Текст] / О.В. Філатова // Проблеми екології та медицини. – Т.17, №1-2. – 2013. – С. 83-92.

РОЗДІЛ 4

СТАН ТА ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ПРОЦЕСІ ЇХ ЛІКУВАННЯ ПРИ РІЗНИХ ТЕРМІНАХ ЙОГО ДІАГНОСТИКИ

4.1. Дослідження динаміки показників імунного статусу хворих в процесі їх лікування

З метою виконання завдання 2 «Вивчити стан імунної системи хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень та його зміни в процесі лікування», та завдання 3 «Дослідити стан антиоксидантної системи хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень та його зміни в процесі лікування» нами було проаналізовано ефективність лікування тих же двох груп хворих: I група – (n=60) основна, яким одразу після поступлення до стаціонару проводили дослідження стійкості мікобактерій до ПТП молекулярно-генетичним методом та II група – (n=60) контрольна (ретроспективна) яким проводились дослідження стійкості мікобактерій до ПТП культуральним методом.

За профілем резистентності та наявністю деструктивних змін в легень групи статистично не відрізнялись. Стан імунної та антиоксидантної систем досліджували перед початком антимікобактеріальної терапії та після її завершення.

Показники імунограми до лікування в контрольній та основній групах представлено на рис.4.1.

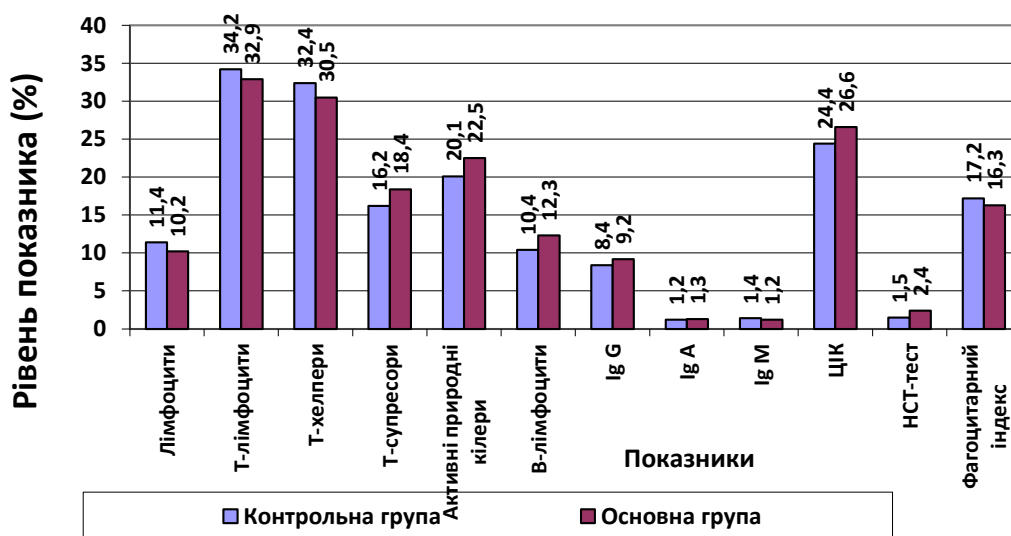


Рис 4.1. – Показники імунограми до лікування в контрольній та основній групах

З рис. 4.1 видно, що у хворих до лікування в контрольній та основній групах показники імунограми були зниженими.

Таблиця 4.1

Середні значення показників імунограми хворих контрольної та основної груп до лікування ($M \pm m$)

Показник периферичної крові	Група практично здорових осіб (n=20)	Контрольна група (I) (n=30)	Основна група (II) (n=30)
		До лікування	
1	2	3	4
Кількість лімфоцитів (%)	28,0±10,0	11,4±1,22	10,2±1,44
Т-лімфоцити (CD3+) (%)	72,0±7,0	34,2±0,85	32,9±0,34
Т-хелпери (CD4+) (%)	39,0±5,0	32,4±1,83	30,5±0,24
Т-супресори/кілери (CD8+) (%)	23,0±4,0	16,2±2,05	18,4±2,35

Продовження табл. 4.1

1	2	3	4
Активні природні кілери (CD16+) (%)	26,0±10,0	20,1±2,01	22,5±6,64
В-лімфоцити (CD19+) (%)	18,5±3,5	10,4±5,14	12,3±0,32
Ig G, г/л	14,5±5,5	8,4±2,01	9,2±1,31
Ig A, г/л	3,3±2,3	1,2±0,54	1,3±0,68
Ig M, г/л	2,2±1,2	1,4±0,11	1,2±0,21
ЦІК (ОД/мл)	65,0±35,0	24,4±3,32	26,2±4,23
НСТ-тест фагоцитів (%)	9,5±4,5	1,5±0,34	2,4±1,32
Фагоцитарний індекс (%)	55,5±34,5	17,2±1,38	16,3±1,32

З табл. 4.1. видно, що у хворих до лікування в контрольній та основній групах показники імунограми достовірно не відрізнялися та були нижчими референтних значень.

Показники загального аналізу крові в основній та контрольній групах на початку лікування представлено на рис.4.3.

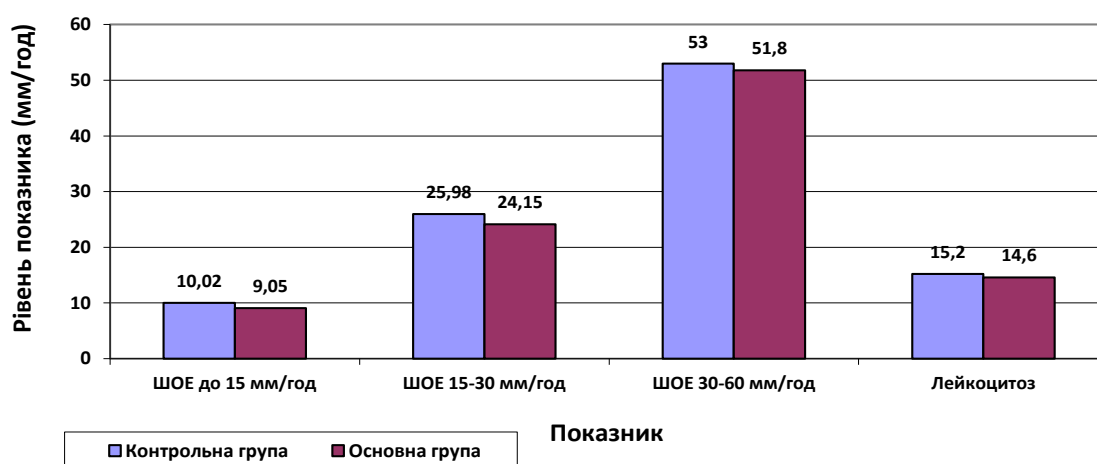


Рис 4.2. Рівні показників ШОЕ та лейкоцитозу основної та контрольної груп на початку лікування

З рис. 4.2. видно, що всі показники були дещо вищими у хворих контрольної групи.

Показники ШОЕ та лейкоцитів до лікування в основній та контрольній групах представлені в табл. 4.2

Таблиця 4.2

Середні значення показників ШОЕ та лейкоцитів на початку лікування в основній та контрольній групах.

Зміни показників ШОЕ та лейкоцитів	Основна група (I) (n=60)	Контрольна група (II) (n=60)
ШОЕ до 15 мм/год	9,05±5,4	10,02±7,2
ШОЕ 15-30 мм/год	24,15±3,7	25,98±5,3
ШОЕ 30-60 мм/год	51,8±5,2	53,0±7,5
Лейкоцитоз	14,6±3,2	15,2±6,5

З табл. 4.2. видно що показники ШОЕ та лейкоцитів в основній та контрольній групах достовірно не відрізнялись. ШОЕ до 15 мм/год ($9,05 \pm 5,4$) проти ($10,02 \pm 7,2$), ($p > 0,05$). Прискорення ШОЕ 15-30 мм/год ($24,15 \pm 3,7$) проти ($25,98 \pm 5,3$), ($p > 0,05$). ШОЕ 30-60 мм/год сягало ($51,8 \pm 5,2$) проти ($53,0 \pm 7,5$), ($p > 0,05$). Кількість лейкоцитів була ($14,6 \pm 3,2$) проти ($15,2 \pm 6,5$), ($p > 0,05$).

Рівні показників імунограми хворих до та після лікування в контрольній групі представлено на рис.4.3.

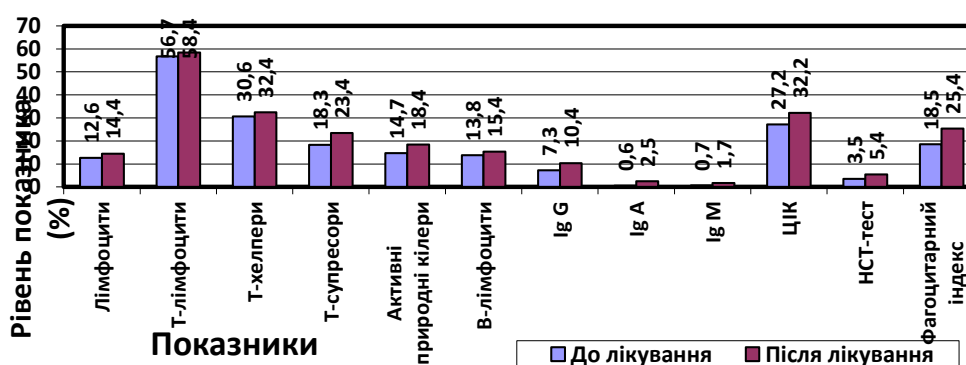


Рис 4.3. Показники імунограми хворих в контрольній групі до та після лікування.

З рис. 4.3. видно, що відносна кількість Т-хелперів (CD-4+), була нижчою від референтних значень – що свідчило про виражені імуносупресивні зміни у хворих. Після завершення стандартного лікування у хворих контрольної групи зростає рівень показників Т-супресорів/цитотоксинів (CD8+), імуноглобулінів, НСТ-тест фагоцитів, та природних кілерів.

Середні значення показників імунограми хворих контрольної групи до та після лікування в представлено в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Середні значення показників імунограми хворих контрольної групи до та після лікування ($M \pm m$)

Показник периферичної крові	Група практично здорових осіб (n=20)	Контрольна група (II) (n=60)	
		До лікування	Після лікування
Кількість лімфоцитів (%)	28,0±10,0	12,6±1,2	14,4±1,6
Т-лімфоцити (CD3+) (%)	72,0±7,0	56,7±1,5*	58,4±0,3
Т-хелпери (CD4+) (%)	39,0±5,0	30,6±2,3	32,4±0,1
Т-супресори/кілери (CD8+) (%)	23,0±4,0	18,3±2,2	23,4±0,8 #
Активні природні кілери (CD16+) (%)	26,0±10,0	14,7±1,2	18,4±2,3
В-лімфоцити (CD19+) (%)	18,5±3,5	13,8±4,4	15,4±0,2
Ig G, г/л	14,5±5,5	7,3±1,2	10,4±1,3#
Ig A, г/л	3,3±2,3	0,6±0,8	2,5±0,2#
Ig M, г/л	2,2±1,2	0,7±0,2	1,7±0,7
ЦІК (Од/мл)	65,0±35,0	27,2±3,5	32,2±2,3
НСТ-тест фагоцитів (%)	9,5±4,5	3,5±0,2	5,4±0,7 #
Фагоцитарний індекс (%)	55,5±34,5	18,5±1,4	25,4±1,1#

Примітки:

1. * - статистично підтвердженні відмінності між показниками групи здорових осіб та хворих контрольної групи ($p < 0,05$).

2. # - статистично підтвердженні відмінності показників хворих контрольної групи до та після лікування ($p < 0,05$).

З даних табл. 4.3. видно, що при вихідному обстеженні хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень контрольної групи відносна кількість Т-хелперів (CD-4+), статистично значимо була нижчою від референтних значень – що свідчило про виражені імуносупресивні зміни у хворих.

Після завершення лікування у хворих контрольної групи зростав рівень показників Т- супресорів/цитотоксинів (CD8+) до $(23,4 \pm 0,8) \%$, НСТ-тест фагоцитів $(5,4 \pm 0,7) \%$, імунoglobulinів та природних кілерів.

Таким чином, проведення лікування хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз при діагностиці хіміорезистентності мікобактерій культуральним методом не приводило до повного відновлення імунологічного стану організму.

Середні значення показників імунограми хворих до та після лікування в основній групі представлено на рис.4.4.

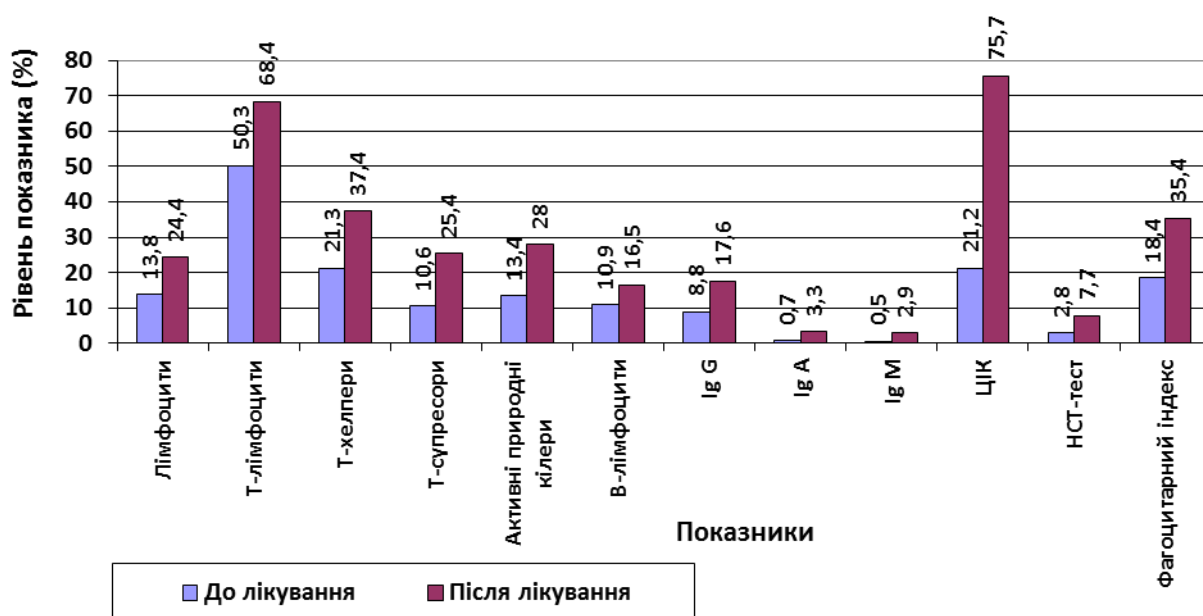


Рис. 4.4. Рівні показників імунограми хворих до та після лікування в основній групі

З рис. 4.4. видно, що у хворих основної групи при вихідному обстеженні була знижена відносна кількість Т-лімфоцитів (CD3+), Т-супресорів/кілерів (CD8+), Т-хелперів (CD4+). Після завершення курсу терапії спостерігаємо зростання всіх показників імунограми.

Середні значення показників імунограми в основній групі представлено в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Середні значення показників імунограми хворих до та після лікування в основній групі ($M \pm m$)

Показник периферичної крові	Група практично здорових осіб (n=20)	Основна (I) група (n=60)	
		До лікування	Після лікування
Кількість лімфоцитів (%)	28,0±10,0	13,8±1,41	24,4±1,2#
Т-лімфоцити (CD3+)(%)	72,0±7,0	50,3±0,9*	68,4±0,3#
Т-хелпери (CD4+) (%)	39,0±5,0	21,3±1,8*	37,4±0,3#
Т-супресори/кілери (CD8+) (%)	23,0±4,0	10,6±2,1 *	25,4±0,7#
Активні природні кілери (CD16+) (%)	26,0±10,0	13,4±1,2	28,0±5,6#
В-лімфоцити (CD19+) (%)	18,5±3,5	10,9±4,11	16,5±0,6
Ig G, г/л	14,5±5,5	8,8±1,3	17,6±1,2#
Ig A, г/л	3,3±2,3	0,7±0,6	3,3±0,7#
Ig M, г/л	2,2±1,2	0,5±0,9	2,9±0,1#
ЦІК (ОД/мл)	65,0±35,0	21,2±4,3	75,7±3,6#
НСТ-тест фагоцитів(%)	9,5±4,5	2,8±0,2	7,7±0,1#
Фагоцитарний індекс (%)	55,5±34,5	18,4±1,2	35,4±1,2#

Примітки:

1. * - статистично підтвердженні відмінності між показниками групи здорових осіб та хворих основної групи до лікування ($p < 0,05$).

2. # - статистично підтвердженні відмінності показників хворих основної групи до та після лікування ($p < 0,05$).

З даних табл. 4.4. видно, що у хворих основної групи при вихідному обстеженні була знижена відносна кількість Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-супресорів/кілерів (CD8+).

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

Рівні показників імунограми хворих після лікування в контрольній та основній групах представлено на рис.4.5.



Рис 4.5. Середні значення показників імунограми хворих після лікування в контрольній та основній групах

З рис. 4.5. видно, що у хворих контрольної групи після лікування, спостерігаємо дещо знижені показники імунограми.

У хворих основної групи наприкінці лікування була більшою відносна кількість лімфоцитів, кількість загальних Т-лімфоцитів кількість Т-хелперів. Виявлена нормалізація кількості природних кілерів в крові хворих основної групи наприкінці лікування. Підвищились показники вмісту в крові імуноглобулінів класу G, імуноглобулінів M. Відмічалась нормалізація показників сироваткового рівня ЦІК. Величина фагоцитарного індексу досягла норми у хворих основної групи після лікування.

В табл. 4.5. представлені показники імунограми контрольної та основної груп після завершення лікування.

Таблиця 4.5

Середні значення показників імунограми хворих контрольної та основної груп після лікування ($M \pm m$)

Показник периферичної крові	Група практично здорових осіб (n=20)	Контрольна група (I) (n=60)	Основна група (II) (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
Т-супресори/кілери (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
ЦІК (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 підтвердженні відмінності між показниками хворих контрольної та основної групи після курсу лікування ($p < 0,05$)

З даних табл. 4.5. видно, що у хворих контрольної групи, навіть після лікування, спостерігались дещо знижені показники імунограми, але вони статистично недостовірно відрізнялись від референтних значень.

У хворих основної групи, яким проводилась рання діагностика хіміорезистентності молекулярно-генетичним методом та відповідно рання корекція хіміотерапії, спостерігалась позитивна динаміка імунологічних показників в порівнянні з контрольною групою хворих.

Так у хворих основної групи наприкінці лікування була більшою відносна кількість лімфоцитів, яка підвищилась до $(24,4 \pm 1,2)$ % проти $(14,4 \pm 1,6)$ % у хворих контрольної групи ($p < 0,05$), кількість загальних Т-лімфоцитів також підвищилась у хворих основної групи до $(68,4 \pm 0,3)$ % проти $(58,4 \pm 0,3)$ % ($p < 0,05$), кількість Т-хелперів в крові зросла до $(37,4 \pm 0,3)$ % проти $(32,4 \pm 0,1)$ % ($p < 0,05$). Виявлена нормалізація кількості природних кілерів в крові хворих основної групи наприкінці лікування $(28,0 \pm 5,6)$ проти $(18,4 \pm 2,3)$ % ($p < 0,05$). Підвищились показники вмісту в крові 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 ($p < 0,05$). Відмічалась нормалізація показників сироваткового рівня ЦІК $(75,7 \pm 3,6)$ проти $(32,2 \pm 2,3)$ ОД/мл ($p < 0,05$). Величина фагоцитарного індексу досягла норми у хворих основної групи після лікування: $(35,4 \pm 1,2)$ проти $(25,4 \pm 1,1)$ % ($p < 0,05$).

Таким чином, рання діагностика хіміорезистентності мікобактерій молекулярно-генетичним методом та відповідно рання корекція антимікобактеріальної терапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз в порівнянні з культуральним методом діагностики хіміорезистентності приводила до покращання показників як клітинного, так і гуморального імунітету, що свідчило про важливість та ефективність ранньої адекватної терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

4.2. Дослідження динаміки показників антиоксидантної системи хворих в процесі лікування при різних термінах діагностики хіміорезистентності

Середні значення показників антиоксидантної системи у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень контрольної групи до та після лікування представлено на рис.4.6.

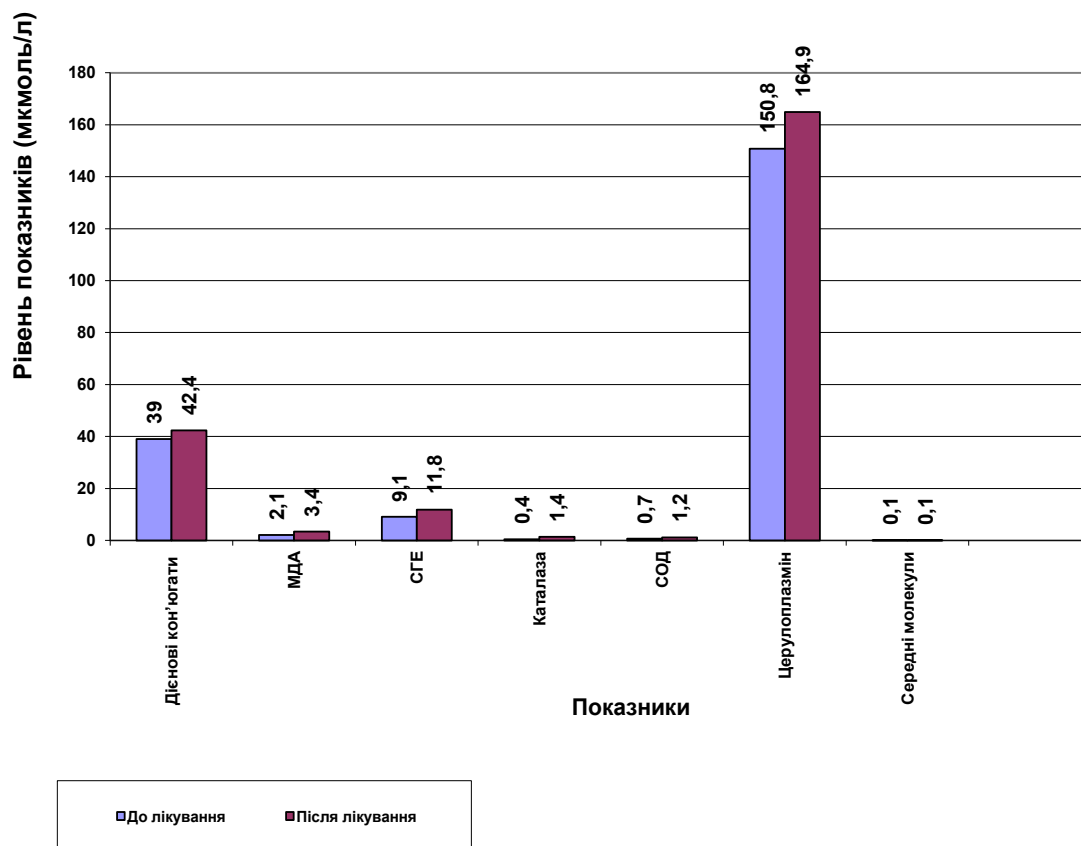


Рис. 4.6. – Показники антиоксидантної системи у хворих контрольної групи до та після лікування

З рис. 4.6. видно, що у хворих контрольної групи при вихідному обстеженні спостерігалось зниження показників антиоксидантного захисту. При контрольному обстеженні хворих після завершення лікування спостерігалась лише тенденція до їх нормалізації. Зросли показники спонтанного гемолізу еритроцитів, каталази, супероксиддисмутази та церулоплазміну.

Середні значення показників антиоксидантної системи у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень контрольної групи представлено в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Середні значення показників антиоксидантної системи у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень контрольної групи до та після лікування ($M \pm m$)

Показники	Група практично здорових осіб (n=20)	Контрольна група 1 (n=60)	
		До лікування	Після лікування
Дієнові кон'югати (мкмоль/л)	51,9±2,7	39,0±2,2*	42,4±3,2
Малоновий діальдегід (мкмоль/л)	11,3±0,5	2,1±0,7*	3,4±1,4
Спонтанний гемоліз еритроцитів (%)	13,5±0,5	9,1±0,1*	11,8±0,2#
Каталаза, од.акт/мл	2,4±0,1	0,4±0,3*	1,4±0,1#
Супероксиддисмутаза (од.акт/мл)	1,9±0,1	0,7±0,2*	1,2±0,1#
Церулоплазмін, (мг/л)	261,6±1,2	150,8±3,1*	164,9±6,2#
Молекули середньої маси (уо/мл)	0,2±0,4	0,1±0,3	0,1±0,1

Примітки:

1. * - статистично підтверджені відмінності між показниками групи здорових осіб та хворих контрольної групи до лікування ($p < 0,05$).
2. # - статистично підтверджені відмінності показників хворих контрольної групи до та після лікування ($p < 0,05$).

З даних табл. 4.6. видно, що у хворих контрольної групи при вихідному обстеженні спостерігалось статистично значиме зниження показників антиоксидантного захисту. При контрольному обстеженні хворих після завершення лікування спостерігалась лише тенденція до їх нормалізації. Статистично підтверджено зростання спонтанного гемолізу еритроцитів з (9,1±0,1) до (11,8±0,2) % ($p < 0,05$), каталази з (0,4±0,3) до (1,4±0,1) од.акт/мл ($p < 0,05$), супероксиддисмутази з (0,7±0,2) до (1,2±0,1) од.акт/мл ($p < 0,05$) та

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

Середні значення показників антиоксидантного захисту у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень основної групи до та після лікування представлено на рис.4.7.

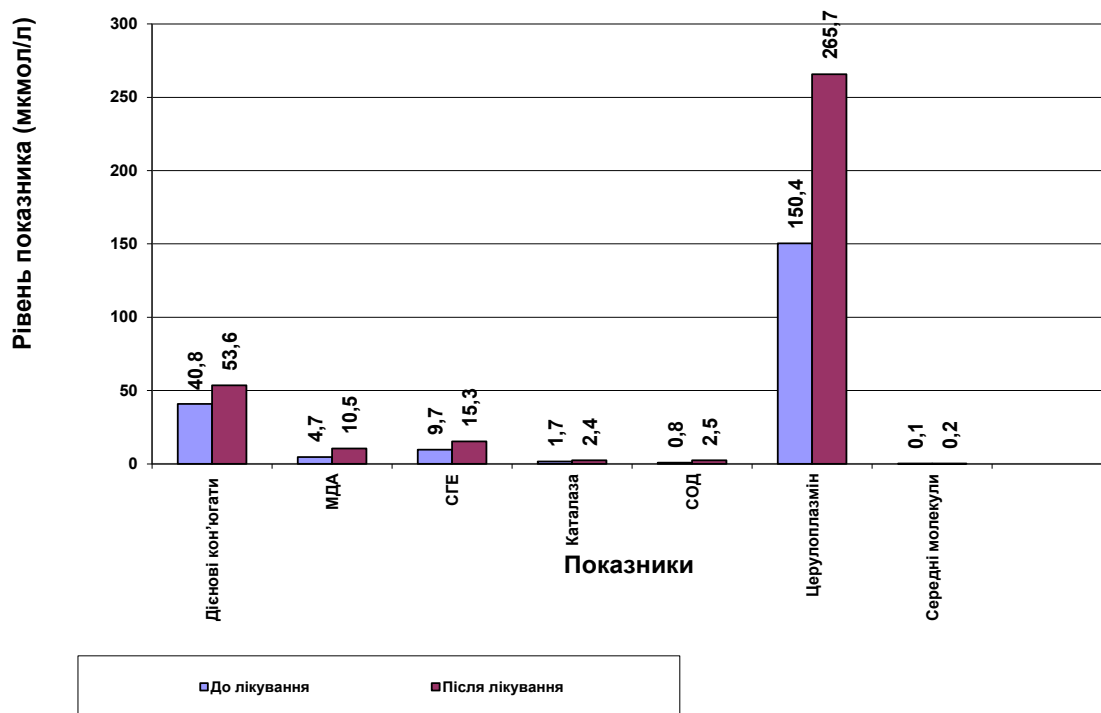


Рис. 4.7. Показники антиоксидантного захисту у хворих основної групи до та після лікування

З рис. 4.7. видно, що у хворих основної групи при вихідному обстеженні спостерігалось зниження показників антиоксидантного захисту. В кінці лікування виявлена нормалізація процесів перекисного окислення ліпідів, що підтверджувалось підвищенням сироваткового рівня дієнових кон'югатів та вмісту МДА. Спостерігалась нормалізація відсотку спонтанного гемолізу еритроцитів. Підвищились показники каталази, активність супероксиддисмутази, концентрація церулоплазміну.

Середні значення показників антиоксидантного захисту у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень основної групи до та після лікування представлено в табл. 4.7.

**Середні значення показників антиоксидантного захисту у хворих на
хіміорезистентний туберкульоз легень основної групи до та після
лікування ($M \pm m$)**

Показник	Група практично здорових осіб (n=20)	Основна група (1) (n=60)	
		До лікування	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±0,04	0,1±0,2	0,2±0,4

Примітки:

1. * - статистично підтверджені відмінності між показниками групи здорових осіб та хворих основної групи до лікування ($p < 0,05$).
2. # - статистично підтверджені відмінності показників хворих основної групи до та після лікування ($p < 0,05$).

З даних табл. 4.7. видно, що у хворих основної групи при вихідному обстеженні спостерігалось статистично значиме зниження показників антиоксидантного захисту. В кінці лікування виявлена нормалізація процесів перекисного окислення ліпідів, що підтверджувалось вірогідним підвищенням сироваткового рівня діє нових кон'югатів з (40,8±2,8) до (53,6±2,4) мкмоль/л ($p < 0,05$) та вмісту МДА з (4,7±0,6) до (10,5±1,7) мкмоль/л ($p < 0,05$). Відповідно спостерігалась нормалізація відсотку спонтанного гемолізу еритроцитів з (9,7±0,1) до (15,3±0,3) % ($p < 0,05$). Показники каталази підвищились з (1,7±0,9)

до $(2,4 \pm 0,2)$ од.акт/мл ($p < 0,05$), активність супероксиддисмутази достовірно підвищилась з $(0,8 \pm 0,3)$ до $(2,5 \pm 0,7)$ од.акт/мл ($p < 0,05$), підвищилась концентрація церулоплазміну з $(150,4 \pm 2,1)$ до $(265,7 \pm 7,5)$ мг/л ($p < 0,05$).

Таким чином, можна зробити висновок, що рання діагностика хіміорезистентності молекулярно-генетичним методом та відповідно рання корекція хіміотерапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз в порівнянні з культуральною діагностикою хіміорезистентності та лікуванням хворих привела до нормалізації показників антиоксидантного захисту.

Середні значення показників антиоксидантного захисту у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень контрольної та основної груп після лікування представлено на рис.4.8.

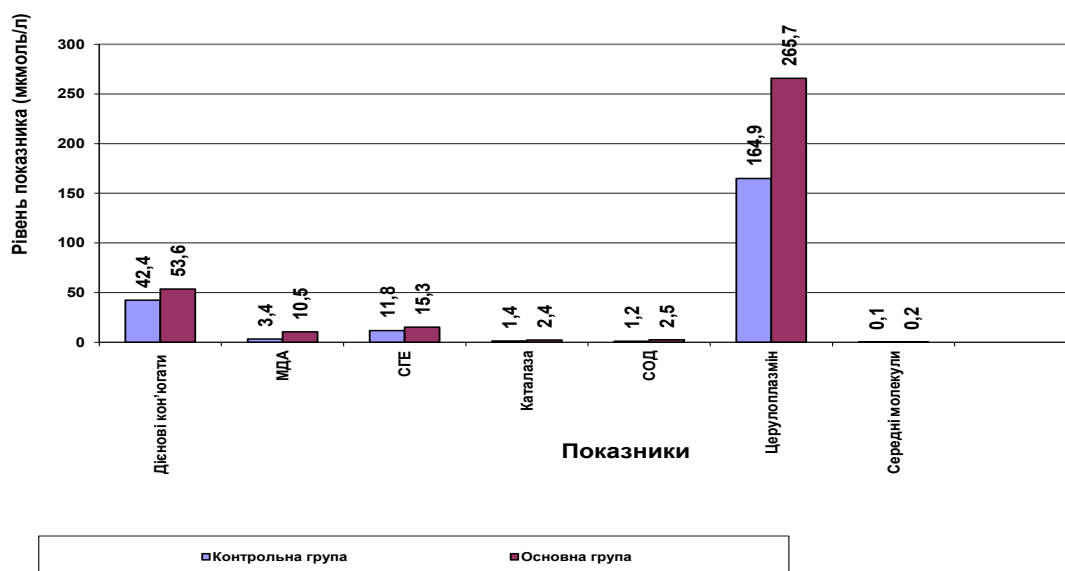


Рис. 4.8. Показники антиоксидантного захисту у хворих основної та контрольної груп після лікування

З рис. 4.8. видно, що у хворих основної групи у порівнянні з контрольною, в кінці лікування нормалізувався вміст дієнових кон'югатів, МДА, відсоток спонтанного гемолізу еритроцитів, каталази, концентрація церулоплазміну в сироватці крові, та показників середніх молекул.

Середні значення показників антиоксидантного захисту у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень контрольної та основної груп після лікування представлено в табл. 4.8.

Середні значення показників антиоксидантного захисту у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень контрольної та основної груп після лікування ($M \pm m$)

Показник	Група практично здорових осіб (n=20)	Контрольна група (I) (n=60)	Основна група (II) (n=60)
		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#
Супероксиддимутаза (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 підтвердженні відмінності між показниками групи здорових осіб та хворих контрольної групи після лікування ($p < 0,05$).
2. # - статистично підтвердженні відмінності показників хворих основної та контрольної групи після лікування ($p < 0,05$).

З даних табл. 4.8. видно, що у хворих основної групи, на відміну від хворих контрольної групи, в кінці лікування нормалізувався вміст дієнових кон'югатів (53,6±2,4) проти (42,4±3,2) мкмоль/л ($p < 0,05$), МДА (10,5±1,7) проти (3,4±1,4) (мкмоль/л) ($p > 0,05$), відсоток спонтанного гемолізу еритроцитів (15,3±0,3) проти (11,8±0,2) % ($p > 0,05$), каталази (2,4±0,2) проти (1,4±0,1) од.акт/мл ($p > 0,05$), концентрація церулоплазміну в сироватці крові (265,7±7,5) проти (164,9±6,2) мг/л ($p < 0,05$), та показників середніх молекул (0,1±0,1) проти (0,2±0,4) УО/мл ($p > 0,05$).

Таким чином, рання діагностика хіміорезистентності мікобактерій молекулярно-генетичним методом та рання корекція хіміотерапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз, на відміну від культурального дослідження хіміорезистентності, привела до відновлення та нормалізації показників антиоксидативного захисту.

Порівняння показників крові в основній групі в динаміці лікування представлено на рис.4.9.

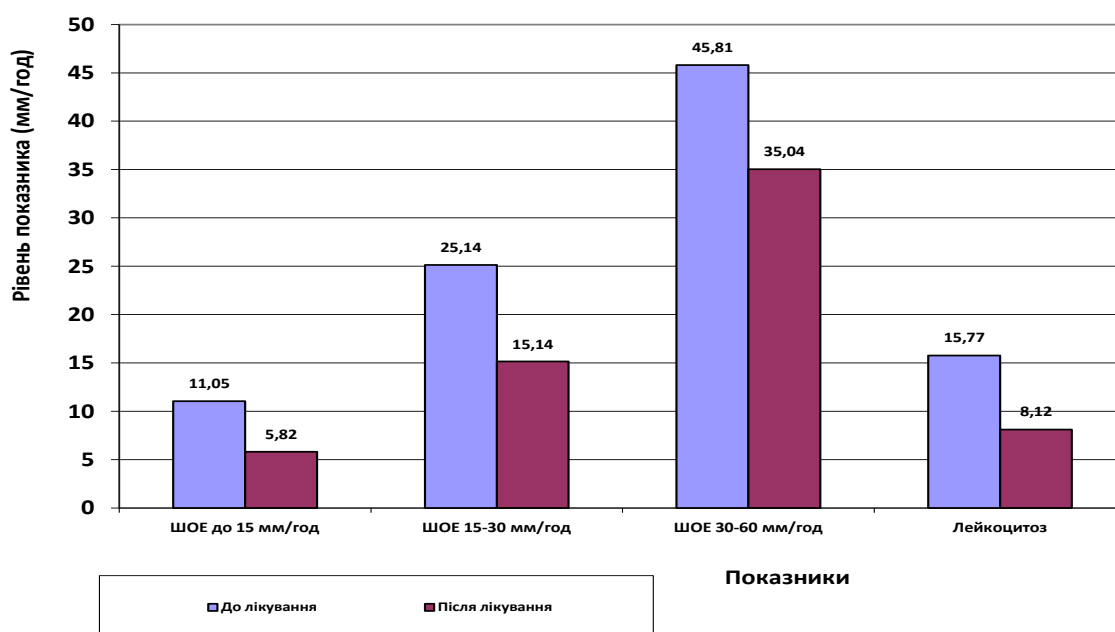


Рис. 4.9. – Показники ШОЕ та лейкоцитозу основної групи до та після лікування

Як видно з рис.4.9. спостерігалась позитивна динаміка показників ШОЕ та лейкоцитів у хворих основної групи.

Середні значення показників ШОЕ та лейкоцитів до та після лікування в основній групі представлено в табл.4.9.

Таблиця 4.9

Показники ШОЕ та лейкоцитів до та після лікування в основній групі

Рівень показників ШОЕ та лейкоцитів	Основна група(n=60)	
	До лікування	Після лікування
ШОЕ до 15 мм/год	11,05±5,4	5,82±0,1*
ШОЕ 15-30 мм/год	25,14±3,1	15,14±2,5*
ШОЕ 30-60 мм/год	45,81±5,2	35,04±4,36*
Лейкоцитоз	15,77±5,6	8,12±0,11*

Примітка.* - достовірні відмінності між відповідними показниками ($p<0,05$).

З табл. 4.9. видно, що прискорення ШОЕ до 15 мм/год знизилось в основній групі після лікування (11,05±5,4) проти (5,82±0,1) ($p<0,05$). Зменшення ШОЕ від 30 до 60 мм/год було також у хворих після лікування (45,81±5,2) проти (35,04±4,36) ($p<0,05$). Прискорення ШОЕ (15-30 мм/год) зменшилось у хворих основної групи після лікування (25,14±3,1) проти (15,14±2,5) ($p<0,05$). Лейкоцитоз нормалізувався після лікування (15,77±5,6) проти (8,12±0,11) ($p<0,05$).

Показники ШОЕ та лейкоцитів контрольної групи до та після лікування представлено на рис.4.10.

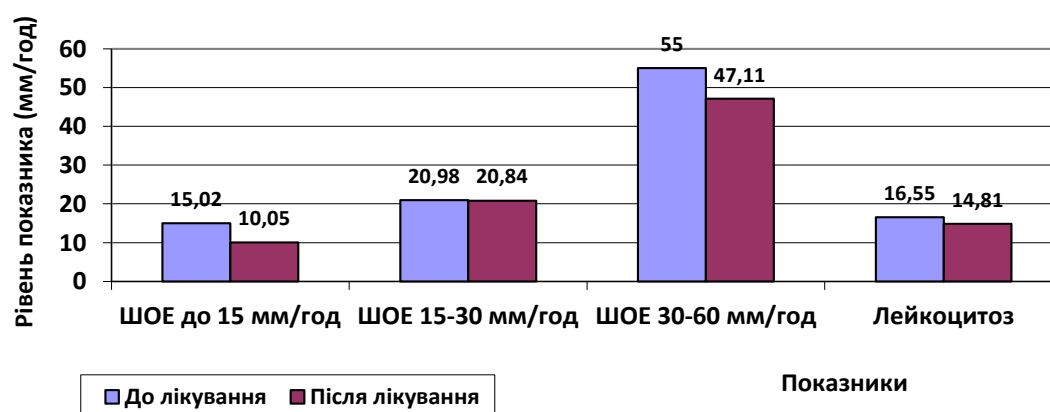


Рис. 4.10. Показники ШОЕ та лейкоцитів хворих контрольної групи до та після лікування

Як видно з рис.4.10. дані ШОЕ та лейкоцитів у хворих контрольної групи, знизились незначно.

Середні значення показників ШОЕ та лейкоцитів до та після лікування в контрольній групі представлено в табл.4.10.

Таблиця 4.10

Показники ШОЕ та лейкоцитів до та після лікування в контрольній групі

Рівень показників ШОЕ та лейкоцитів	Контрольна група (n=60)	
	До лікування	Після лікування
ШОЕ до 15 мм/год	15,02+7,2	10,05±0,14*
ШОЕ 15-30 мм/год	20,98+5,3	20,84±2,74
ШОЕ 30-60 мм/год	55,0+7,5	47,11±3,63*
Лейкоцитоз	16,55+6,6	14,81±1,23

Примітка.* - достовірні відмінності ($p<0,05$) між відповідними показниками.

З табл. 4.10 видно, що прискорення ШОЕ до 15 мм/год знизилось в контрольній групі після лікування (15,02+7,2) проти (10,05±0,14) ($p<0,05$). Зменшення ШОЕ від 30 до 60 мм/год було також у хворих після лікування (55,0+7,5) проти (47,11±3,63) ($p<0,05$). Прискорення ШОЕ (15-30 мм/год) незначно зменшилось у хворих основної групи після лікування (20,98+5,3) проти (20,84±2,74) ($p>0,05$). Лейкоцитоз незначно нормалізувався після лікування (16,55+6,6) проти (14,81±1,23) ($p>0,05$).

На основі проведеного аналізу можна зробити наступні висновки.

1.Проведення лікування хворим на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз при діагностиці хіміорезистентності мікобактерій культуральним методом не приводить до повного відновлення імунологічного стану організму.

2. Після ранньої діагностики хіміорезистентності мікобактерій молекулярно генетичним методом (перша доба) та відповідно проведення

ранньої корекції хіміотерапії, контрольне обстеження показників імунологічного стану хворих після завершення курсу терапії показало статистично підтверджене зростання всіх показників імунограми та досягнення основних показників рівня референтних значень.

3. У хворих основної групи наприкінці лікування була більшою відносна кількість лімфоцитів, яка підвищилась до $(24,4 \pm 1,2)$ % проти $(14,4 \pm 1,6)$ % у хворих контрольної групи ($p < 0,05$), кількість загальних Т-лімфоцитів також підвищилась у хворих основної групи до $(68,4 \pm 0,3)$ % проти $(58,4 \pm 0,3)$ % ($p < 0,05$), кількість Т-хелперів в крові зросла до $(37,4 \pm 0,3)$ % проти $(32,4 \pm 0,1)$ % ($p < 0,05$). Виявлена нормалізація кількості природних кілерів в крові хворих основної групи наприкінці лікування $(28,0 \pm 5,6)$ проти $(18,4 \pm 2,3)$ % ($p < 0,05$). Підвищились показники вмісту в крові 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 ($p < 0,05$). Відмічалась нормалізація показників сироваткового рівня ЦІК $(75,7 \pm 3,6)$ проти $(32,2 \pm 2,3)$ ОД/мл ($p < 0,05$). Величина фагоцитарного індексу досягла норми у хворих основної групи після лікування: $(35,4 \pm 1,2)$ проти $(25,4 \pm 1,1)$ % ($p < 0,05$).

Таким чином, рання діагностика хіміорезистентності мікобактерій молекулярно-генетичним методом та відповідно рання корекція антимікобактеріальної терапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз в порівнянні з культуральним методом діагностики хіміорезистентності приводила до покращання показників як клітинного, так і гуморального імунітету, що свідчило про важливість та ефективність ранньої адекватної терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

4. У хворих контрольної групи при вихідному обстеженні спостерігалось статистично значиме зниження показників антиоксидантного захисту. При контрольному обстеженні хворих після завершення лікування 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 в сироватці крові з ($150,8 \pm 3,1$) до ($164,9 \pm 6,2$) мг/л ($p < 0,05$).

5. У хворих основної групи при вихідному обстеженні спостерігалось статистично значиме зниження показників антиоксидантного захисту. В кінці лікування виявлена нормалізація процесів перекисного окислення ліпідів, 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 МДА з ($4,7 \pm 0,6$) до ($10,5 \pm 1,7$) мкмоль/л ($p < 0,05$). Відповідно спостерігалась нормалізація відсотку спонтанного гемолізу еритроцитів з ($9,7 \pm 0,1$) до ($15,3 \pm 0,3$) % ($p < 0,05$). Показники каталази підвищились з ($1,7 \pm 0,9$) до ($2,4 \pm 0,2$) од.акт/мл ($p < 0,05$), активність супероксиддисмутази достовірно підвищилась з ($0,8 \pm 0,3$) до ($2,5 \pm 0,7$) од.акт/мл ($p < 0,05$), підвищилась концентрація церулоплазміну з ($150,4 \pm 2,1$) до ($265,7 \pm 7,5$) мг/л ($p < 0,05$).

Таким чином, можна зробити висновок, що рання діагностика хіміорезистентності молекулярно-генетичним методом та відповідно рання корекція хіміотерапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз в порівнянні з культуральною діагностикою хіміорезистентності та лікуванням хворих привела до нормалізації показників антиоксидантного захисту.

Список друкованих праць.

1. 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.

РОЗДІЛ 5

ОБҐРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ СТАНУ ІМУННОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

5.1. Дослідження показників стану імунної та антиоксидантної системи

З метою виконання завдання 4 «Обґрунтувати необхідність корекції стану імунної та антиоксидантної системи у хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень при діагностиці резистентності культуральними методами» нами обстежено 60 хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, (30 основна (III) та 30 контрольна (IV) групи. В (III) основну групу увійшли хворі, яким до протитуберкульозної терапії додавали токоферолу ацетат та настоянку ехінацеї пурпурової. Пацієнти обох груп були з діагнозом ВДТЛ, з деструктивними змінами в легенях та бактеріовиділенням. Серед обстежених пацієнтів переважали чоловіки – 46 (76,6 %), жінок було 14 (23,4 %).

Основними критеріями включення хворих у дослідження були виявлення у мокротинні пацієнтів резистентних МБТ до протитуберкульозних препаратів, наявність деструктивних змін в легенях.

В групи не включали хворих з мультирезистентністю. У хворих з інфільтративним туберкульозом найбільшими виявились показники полірезистентності МБТ, вона була виявлена у 18 (60 %) хворих, монорезистентність була у 12 (40 %) пацієнтів. З дисемінованим туберкульозом показники були майже однаковими: монорезистентність у 10 (33,4 %), полірезистентність у 20 (66,6 %).

Показники імунограми до лікування в контрольній та основній групах представлено на рис.5.1

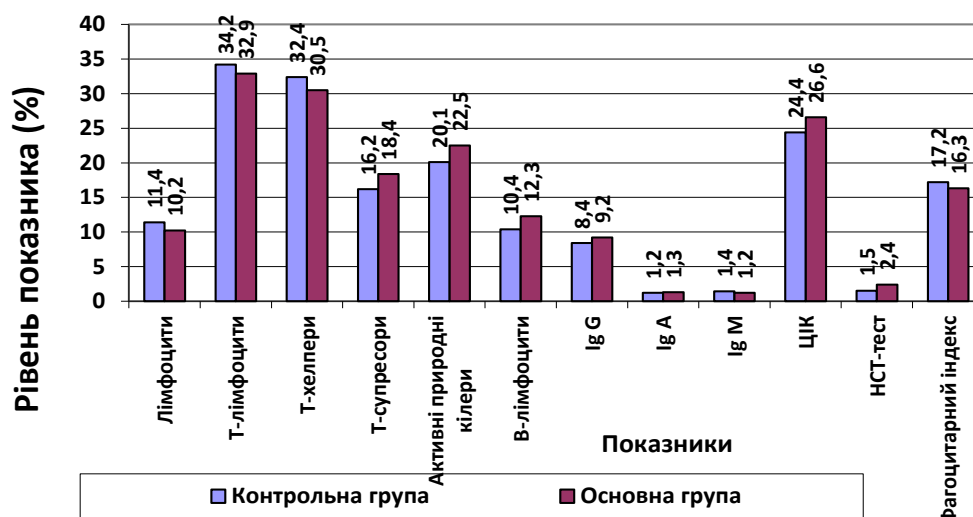


Рис. 5.1. Показники імунограми до лікування в контрольній та основній групах

З рис.5.1 видно, що у хворих до лікування в контрольній та основній групах показники імунограми були зниженими.

Таблиця 5.1

Середні значення показників імунограми хворих контрольної та основної груп до лікування ($M \pm m$)

Показник периферичної крові	Група практично здорових осіб (n=20)	Контрольна група (IV) (n=30)	Основна група (III) (n=30)
		До лікування	
1	2	3	4
Кількість лімфоцитів (%)	28,0±10,0	11,4±1,22	10,2±1,44
Т-лімфоцити (CD3+) (%)	72,0±7,0	34,2±0,85	32,9±0,34
Т-хелпери (CD4+) (%)	39,0±5,0	32,4±1,83	30,5±0,24
Т-супресори/кілери (CD8+) (%)	23,0±4,0	16,2±2,05	18,4±2,35
Активні природні кілери (CD16+) (%)	26,0±10,0	20,1±2,01	22,5±6,64
В-лімфоцити (CD19+) (%)	18,5±3,5	10,4±5,14	12,3±0,32
Ig G, г/л	14,5±5,5	8,4±2,01	9,2±1,31

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4
Ig A, г/л	3,3±2,3	1,2±0,54	1,3±0,68
Ig M, г/л	2,2±1,2	1,4±0,11	1,2±0,21
ЦІК (ОД/мл)	65,0±35,0	24,4±3,32	26,2±4,23
НСТ-тест фагоцитів (%)	9,5±4,5	1,5±0,34	2,4±1,32
Фагоцитарний індекс (%)	55,5±34,5	17,2±1,38	16,3±1,32

З табл. 5.1. видно, що у хворих до лікування в контрольній та основній групах показники імунограми достовірно не відрізнялися та були нижчими від референтних значень.

Показники антиоксидантної системи контрольної та основної груп на початку лікування представлено на рис. 5.2.

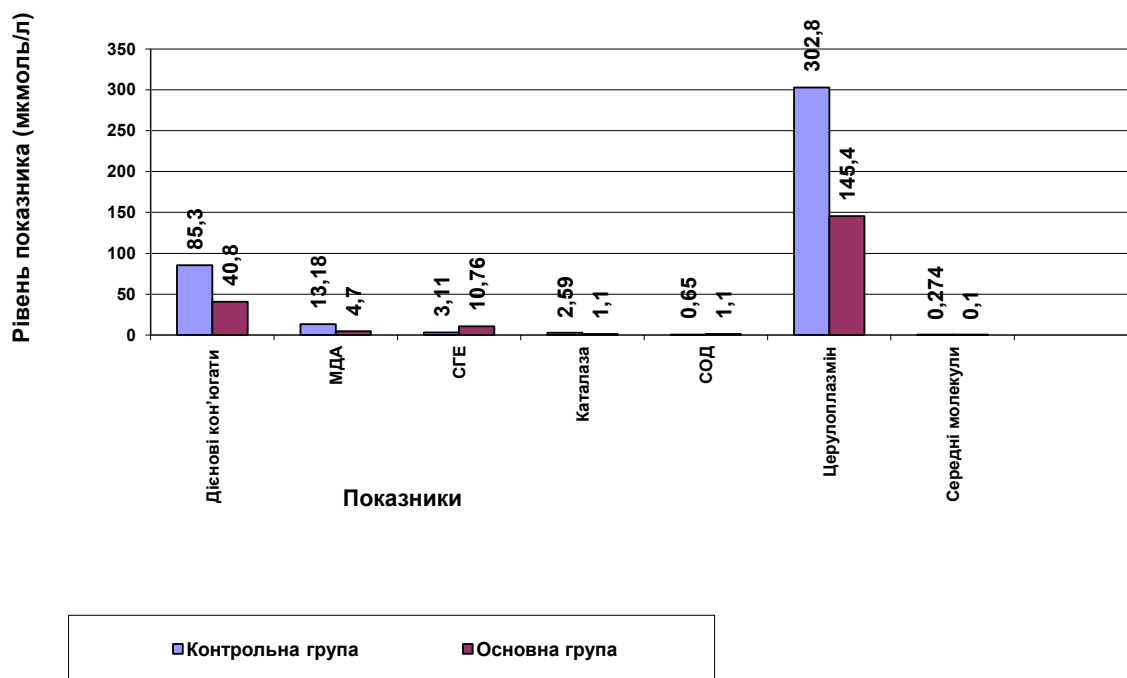


Рис. 5.2. – Рівні показників антиоксидантної системи контрольної та основної груп до лікування

На представленому рис. 5.2 видно, що всі представлені показники були нижчими норми у хворих контрольної та основної груп.

Середні значення показників антиоксидантної системи основної та контрольної груп на початку лікування представлено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Середні значення показників антиоксидантної системи у хворих основної та контрольної групи на початку лікування

Показник	Група практично здорових осіб (n=20)	Основна група (III) (n=30)	Контрольна група (IV) (n=30)
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	51,9±2,7	40,8±2,8	85,3±2,23
МДА, мкмоль/л	11,3±0,5	4,7±0,6	13,18±0,76
СГЕ, %	13,5±0,5	10,76±0,1	3,11±0,10
Каталаза, ОД.акт./мл	2,4±0,1	1,1±0,9	2,59±0,07
СОД, ОД.акт/мл	1,9±0,1	1,1±0,7	0,65±0,027
Церулоплазмін, мг/л	261,6±1,2	145,4±2,5	302,80±3,12
Середні молекули, УО/мл	0,2±0,04	0,1±0,02	0,274±0,003

З табл.5.2 видно, що показники дієнових кон'югат були (40,8±2,8) в основній групі та (85,3±2,23) у контрольній, ($p>0,05$). Дані МДА були (4,7±0,6) проти (13,18±0,76), ($p>0,05$). Кількість СГЕ сягало (10,76±0,1) проти (3,11±0,10), ($p>0,05$). Результати каталази сягали (1,1±0,9) проти (2,59±0,07), ($p>0,05$). СОД практично не відрізнялося у хворих основної та контрольної груп (1,1±0,7) проти (0,65±0,027), ($p>0,05$). Кількість церулоплазміну була (145,4±2,5) проти (302,80±3,12), ($p>0,05$). Середні молекули по показникам майже не відрізнялися в основній та контрольній групах, (0,1±0,02) проти (0,274±0,003), ($p>0,05$).

Таким чином з таблиці видно, що у хворих основної та контрольної груп показники на початку лікування достовірно не відрізнялися.

Показники загального аналізу крові в основній та контрольній групах на початку лікування представлено на рис.5.3.

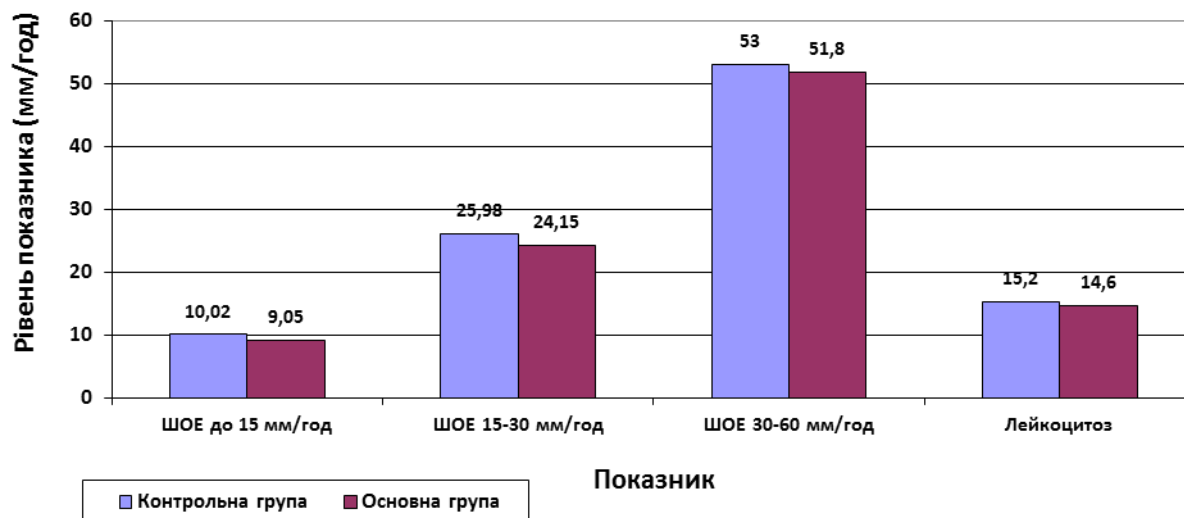


Рис 5.3. – Рівні показників ШОЕ та лейкоцитозу основної та контрольної груп на початку лікування

З рис. 5.3. видно, що всі показники були дещо вищими у хворих контрольної групи.

Показники ШОЕ та лейкоцитів до лікування в основній та контрольній групах представлені в табл. 5.3

Таблиця 5.3

Середні значення показників ШОЕ та лейкоцитів на початку лікування в основній та контрольній групах.

Зміни показників ШОЕ та лейкоцитів	Основна група(III) (n=30)	Контрольна група (IV) (n=30)
ШОЕ до 15 мм/год	9,05±5,4	10,02±7,2
ШОЕ 15-30 мм/год	24,15±3,7	25,98±5,3
ШОЕ 30-60 мм/год	51,8±5,2	53,0±7,5
Лейкоцитоз	14,6±3,2	15,2±6,5

З табл. 5.3., видно, що показники ШОЕ та лейкоцитів в основній та контрольній групах достовірно не відрізнялись. ШОЕ до 15 мм/год було $(9,05 \pm 5,4)$ проти $(10,02 \pm 7,2)$, ($p > 0,05$). Прискорення ШОЕ 15-30 мм/год мало місце $(24,15 \pm 3,7)$ проти $(25,98 \pm 5,3)$, ($p > 0,05$). ШОЕ 30-60 мм/год сягало $(51,8 \pm 5,2)$ проти $(53,0 \pm 7,5)$, ($p > 0,05$). Кількість лейкоцитів була $(14,6 \pm 3,2)$ проти $(15,2 \pm 6,5)$, ($p > 0,05$).

Таким чином, на основі проведеного дослідження можна сказати, що основна та контрольні групи не мали статистично достовірної різниці в клінічних та лабораторних показниках.

Показники імунограми до та після лікування в контрольній групі представлено на рис.5.4.

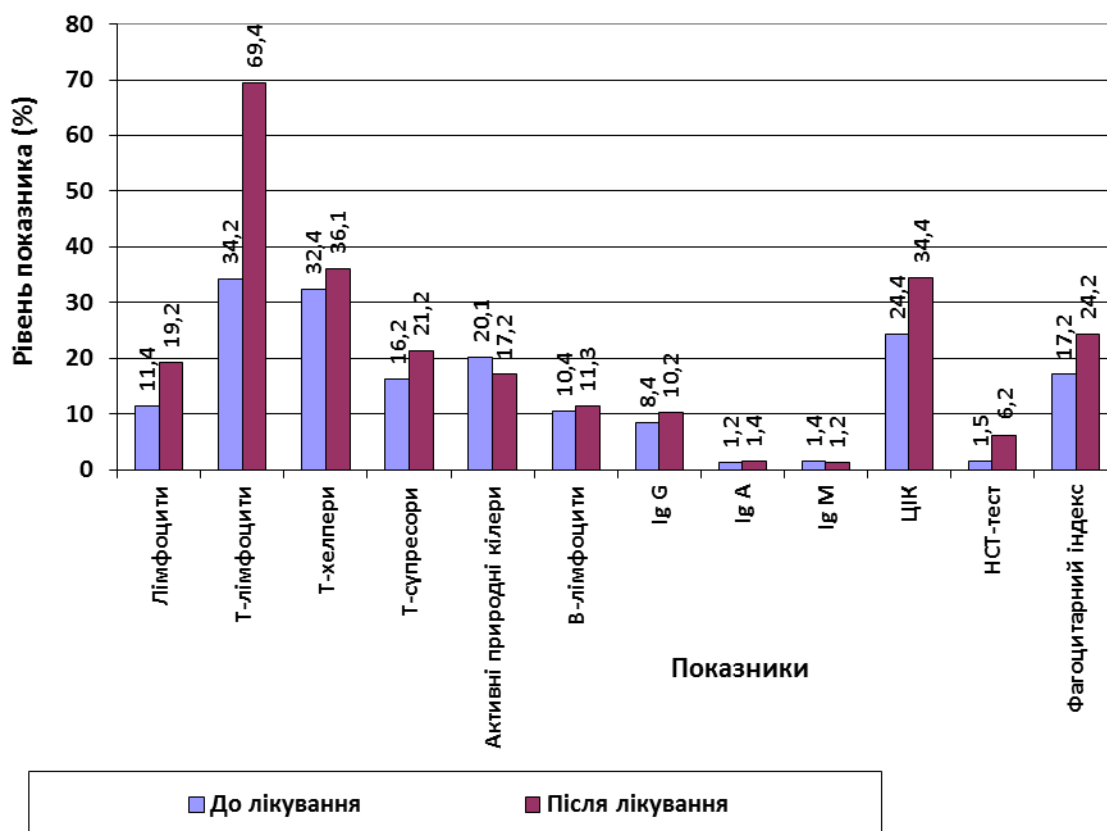


Рис. 5.4. – Показники імунограми в контрольній групі до та після лікування

З рис.5.4. видно незначну позитивну динаміку у хворих контрольної групи в кінці лікування у вигляді нормалізації показників Т-супресорів, природних кілерів, В-лімфоцитів.

Середні значення показників контрольної групи до та після лікування представлено в табл.5.4.

Таблиця 5.4

Середні значення показників імунограми в контрольній групі до та після лікування ($M \pm m$)

Показник периферичної крові	Група практично здорових осіб (n=20)	Контрольна група (IV) (n=30)	
		До лікування	Після лікування
Кількість лімфоцитів (%)	28,0±10,0	11,4±1,22*	19,2±1,6#
В-лімфоцити (CD22+) (%)	72,0±7,0	34,2±0,85*	69,4±0,2#
Т-хелпери (CD4+) (%)	39,0±5,0	32,4±1,83*	36,1±0,6#
Т-супресори/кілери (CD8+) (%)	23,0±4,0	16,2±2,05*	21,2±0,6#
НСТ-тест фагоцитів (%)	26,0±10,0	20,1±2,01*	17,2±3,6#
Т-лімфоцити(CD 3+) (%)	18,5±3,5	10,4±5,14*	11,3±0,4
Фагоцитарний індекс (%)	14,5±5,5	8,4±2,01*	10,2±1,5#
Ig G, г/л	3,3±2,3	1,2±0,54*	1,4±0,2
Ig A, г/л	2,2±1,2	1,4±0,11*	1,2±0,2
Ig M, г/л	65,0±35,0	24,4±3,32*	34,4±5,2#
ЦІК(ОД/мл)	9,5±4,5	1,5±0,34*	6,2±0,1#
Активні природні кілери (CD16+) (%)	55,5±34,5	17,2±1,38*	24,2±1,3#

Примітки:

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

2. # - статистично підтверджені відмінності показників хворих контрольної групи після лікування ($p < 0,05$).

З даних табл.5.4. видно, що у хворих контрольної групи після лікування спостерігалась зростання кількості лімфоцитів з $(11,4 \pm 1,22)$ до $(19,2 \pm 1,6)$, ($p < 0,05$). Показники В-лімфоцитів зросли з $(34,2 \pm 0,85)$ до $(69,4 \pm 0,2)$ ($p < 0,05$). Показники Т-хелперів становили $(32,4 \pm 1,83)$ проти $(36,1 \pm 0,6)$, ($p > 0,05$). В межах норми були показники Т-супресорів $(16,2 \pm 2,05)$ проти $(21,2 \pm 0,6)$, ($p < 0,05$). Дані НСТ-тесту становили $(20,1 \pm 2,01)$ проти $(17,2 \pm 3,6)$, ($p < 0,05$). Кількість Т-лімфоцитів незначно підвищилась з $(10,4 \pm 5,14)$ до $(11,3 \pm 0,4)$, ($p > 0,05$). Фагоцитарний індекс підвищився до $(8,4 \pm 2,01)$ проти $(10,2 \pm 1,5)$, ($p < 0,05$). Виявлено незначне зростання показників імуноглобуліну класу G $(1,2 \pm 0,54)$ проти $(1,4 \pm 0,2)$, ($p > 0,05$). Аналогічна картина спостерігається з імуноглобуліном класу A $(1,4 \pm 0,11)$ проти $(1,2 \pm 0,2)$, ($p > 0,05$). Імуноглобулін класу M після лікування підвищився, $(24,4 \pm 3,32)$ проти $(34,4 \pm 5,2)$, ($p < 0,05$). Відзначалась нормалізація показників концентрації ЦІК $(1,5 \pm 0,34)$ проти $(6,2 \pm 0,1)$, ($p < 0,05$) та природних кілерів з $(17,2 \pm 1,38)$ до $(24,2 \pm 1,3)$, ($p < 0,05$).

Показники антиоксидантної системи у хворих контрольної групи до та після лікування представлено на рис.5.5.

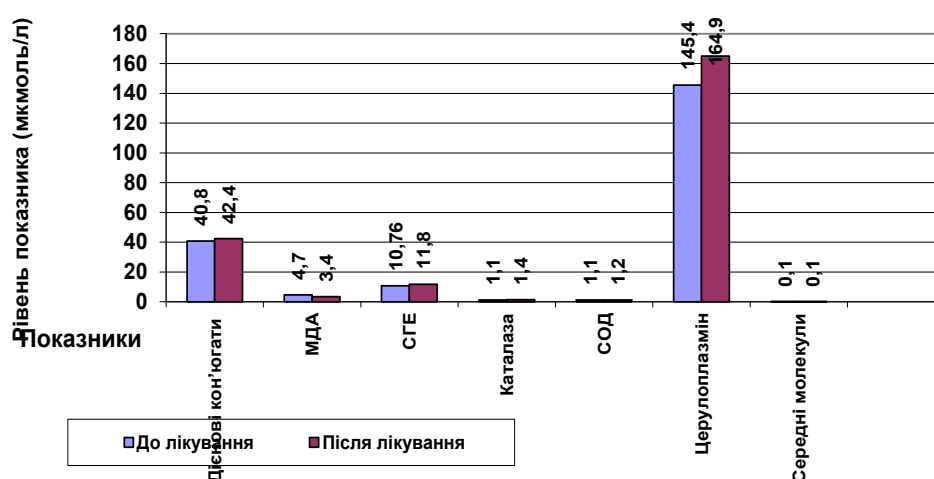


Рис. 5.5. Показники антиоксидантної системи у хворих контрольної групи до та після лікування

З рис. 5.5. видно, що у хворих контрольної групи після лікування спостерігається незначна позитивна динаміка у вигляді незначного підвищення СГЕ та каталази. Після лікування знизились показники церулоплазміну.

Середні значення показників антиоксидантної системи контрольної групи до та після лікування представлені в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

**Середні значення показників антиоксидантної системи в
контрольній групі до та після лікування ($M \pm m$)**

Показник	Група практично здорових осіб (n=20)	До лікування (n=30)	Після лікування (n=30)
		Контрольна група	
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	51,9±2,7	40,8±2,8*	42,4±3,2#
МДА, мкмоль/л	11,3±0,5	4,7±0,6*	3,4±1,4
СГЕ, %	13,5±0,5	10,76±0,1	11,8±0,2
Каталаза, од.акт./мл	2,4±0,1	1,1±0,9*	1,4±0,1
СОД, од.акт./мл	1,9±0,1	1,1±0,7	1,2±0,1
Церулоплазмін, мг/л	261,6±1,2	145,4±2,5*	164,9±6,2#
Середні молекули, УО/мл	0,2±0,04	0,1±0,02	0,1±0,1

Примітки:

1. * - статистично підтверджені відмінності між показниками групи здорових осіб та хворих контрольної групи до лікування ($p < 0,05$).
2. # - статистично підтверджені відмінності показників хворих контрольної групи до та після лікування ($p < 0,05$).

З даних табл. 5.5. видно, що у хворих контрольної групи наприкінці лікування спостерігалось підвищення показників дієнових кон'югат з (40,8±2,8) проти (42,4±3,2) ($p < 0,05$). Виявлена активація процесів перекисного

окислення ліпідів, що підтверджувалось зростанням вмісту МДА з $(4,7 \pm 0,6)$ до $(3,4 \pm 1,4)$ ($p < 0,05$). Незначно змінилися показники відсотку спонтанного гемолізу еритроцитів, $(10,76 \pm 0,1)$ проти $(11,8 \pm 0,2)$, ($p > 0,05$). Спостеріглось незначне зростання рівня каталази з $(1,1 \pm 0,9)$ до $(1,4 \pm 0,1)$, ($p > 0,05$). Зниження активності СОД було $(1,1 \pm 0,7)$ проти $(1,2 \pm 0,1)$, ($p > 0,05$). Показники церулоплазміну в сироватці крові в контрольній групі до та після лікування становили $(145,4 \pm 2,5)$ проти $(164,9 \pm 6,2)$, ($p < 0,05$). Після лікування в контрольній групі спостерігається майже незмінні показники концентрації середніх молекул з $(0,1 \pm 0,02)$ до $(0,1 \pm 0,1)$, ($p > 0,05$).

Таким чином, у контрольній групі спостерігалась деяка позитивна динаміка показників антиоксидантного захисту.

Зважаючи на вище сказане, можемо зробити наступні висновки:

1. У хворих до лікування в основній та контрольній групах показники імунोगрами достовірно не відрізнялися.

2. У хворих основної та контрольної груп показники антиоксидантного захисту на початку лікування достовірно не відрізнялися. Показники дієнових кон'югат були $(85,8 \pm 2,80)$ в основній групі та $(85,3 \pm 2,23)$ у контрольній, ($p > 0,05$). Рівні МДА були $(14,47 \pm 0,26)$ проти $(13,18 \pm 0,76)$, ($p > 0,05$). Кількість СГЕ сягало $(3,76 \pm 0,11)$ проти $(3,11 \pm 0,10)$, ($p > 0,05$). Результати каталази становили $(2,67 \pm 0,09)$ проти $(2,59 \pm 0,07)$, ($p > 0,05$). СОД практично не відрізнялося у хворих основної та контрольної груп $(0,64 \pm 0,037)$ проти $(0,655 \pm 0,027)$, ($p > 0,05$). Кількість церулоплазміну була $(301,40 \pm 2,15)$ проти $(302,80 \pm 3,12)$, ($p > 0,05$). Середні молекули по показникам майже не відрізнялися в основній та контрольній групах, $(0,272 \pm 0,004)$ проти $(0,274 \pm 0,003)$, ($p > 0,05$).

3. Всі показники ШОЕ та лейкоцитів в основній та контрольній групах достовірно не відрізнялись. ШОЕ до 15 мм/год було $(9,05 \pm 5,4)$ проти $(10,02 \pm 7,2)$, ($p > 0,05$). Прискорення ШОЕ 15-30 мм/год мало місце $(24,15 \pm 3,7)$ проти $(25,98 \pm 5,3)$, ($p > 0,05$). ШОЕ 30-60 мм/год сягало $(51,8 \pm 5,2)$ проти $(53,0 \pm 7,5)$, ($p > 0,05$). Кількість лейкоцитів була $(14,6 \pm 3,2)$ проти $(15,2 \pm 6,5)$, ($p > 0,05$).

4. У хворих контрольної групи після лікування спостерігалась зростання кількості лімфоцитів з $(11,4 \pm 1,22)$ до $(19,2 \pm 1,6)$, ($p < 0,05$). Показники В-лімфоцитів зросли з $(34,2 \pm 0,85)$ до $(69,4 \pm 0,2)$ ($p < 0,05$). Показники Т-хелперів становили $(32,4 \pm 1,83)$ проти $(36,1 \pm 0,6)$, ($p > 0,05$). В межах норми були показники Т-супресорів $(16,2 \pm 2,05)$ проти $(21,2 \pm 0,6)$, ($p < 0,05$). Дані НСТ-тесту становили $(20,1 \pm 2,01)$ проти $(17,2 \pm 3,6)$, ($p < 0,05$). Кількість Т-лімфоцитів незначно підвищилась з $(10,4 \pm 5,14)$ до $(11,3 \pm 0,4)$, ($p > 0,05$). Фагоцитарний індекс підвищився до $(8,4 \pm 2,01)$ проти $(10,2 \pm 1,5)$, ($p < 0,05$). Виявлено незначне зростання показників імуноглобуліну класу G $(1,2 \pm 0,54)$ проти $(1,4 \pm 0,2)$, ($p > 0,05$). Аналогічна картина спостерігається з імуноглобуліном класу A $(1,4 \pm 0,11)$ проти $(1,2 \pm 0,2)$, ($p > 0,05$). Імуноглобулін класу M після лікування підвищився, $(24,4 \pm 3,32)$ проти $(34,4 \pm 5,2)$, ($p < 0,05$). Відзначалась нормалізація показників концентрації ЦІК $(1,5 \pm 0,34)$ проти $(6,2 \pm 0,1)$, ($p < 0,05$). Спостерігалась нормалізація показників природних кілерів з $(17,2 \pm 1,38)$ до $(24,2 \pm 1,3)$, ($p < 0,05$).

4. У контрольній групі після завершення лікування спостерігалась лише деяка позитивна динаміка показників антиоксидантного захисту.

Список опублікованих праць:

1. 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.

РОЗДІЛ 6

ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНОЇ СХЕМИ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

6.1. Дослідження клінічної ефективності розробленої схеми патогенетичного лікування

З метою виконання завдання 5 «Дослідити клінічну ефективність розробленої схеми лікування із застосуванням комбінацій токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової при лікуванні хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз» було продовжено дослідження груп, описаних в розділі 5.

Для дослідження клінічної ефективності розробленої схеми патогенетичної терапії із застосуванням комбінацій токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової при лікуванні хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень були досліджені основні імунологічні показники та показники антиоксидантної системи.

Рівні показників імунограми в контрольній та основній групах після лікування представлено на рис.6.1.

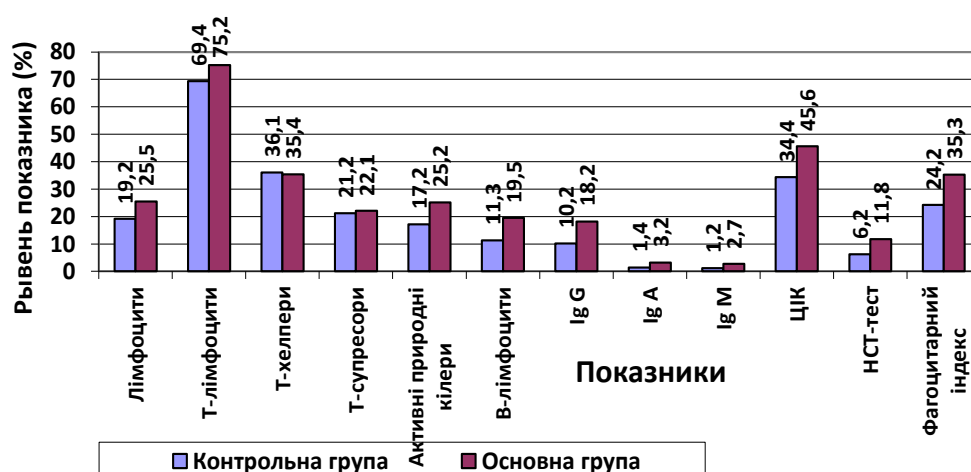


Рис 6.1. Показники імунограми в контрольній та основній групах після лікування

З рис. 6.1 видно, що у хворих контрольної групи, тільки деякі показники імунної системи досягли рівня мінімальних референтних значень. В основній групі всі показники гуморального та клітинного імунітету досягли рівня референтних значень.

Середні значення показників імунограми в групі III та IV після лікування представлено в табл. 6.1.

Таблиця 6.1

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

Показник периферичної крові	Група практично здорових осіб (n=20)	IV (контрольна) група (n=30)	III (основна) група (n=30)
		Після лікування	
Кількість лімфоцитів (%)	28,0±10,0	19,2±1,6	25,5±1,3#
Т-лімфоцити (CD3+) (%)	72,0±7,0	69,4±0,2	75,2±0,8#
Т-хелпери (CD4+) (%)	39,0±5,0	36,1±0,6	35,4±2,64
Т-супресори/цитокс. (CD8+) (%)	23,0±4,0	21,2±0,6	22,1±2,05
Активні природні кілери (CD 16+) (%)	26,0±10,0	17,2±3,6	25,2±2,3#
В-лімфоцити (CD19+) (%)	18,5±3,5	11,3±0,4*	19,5±4,2
Ig G, г/л	14,5±5,5	10,2±1,5	18,2±1,3#
Ig A, г/л	3,3±2,3	1,4±0,2	3,2±0,1#
Ig M, г/л	2,2±1,2	1,2±0,2	2,7±0,32#
ЦІК (ОД/мл)	65,0±35,0	34,4±5,2	45,6±2,5
НСТ-тест фагоцитів (%)	9,5±4,5	6,2±0,1	11,8±0,36#
Фагоцитарний індекс (%)	55,5±34,5	24,2±1,3	35,3±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 показників хворих основної та контрольної групи після лікування ($p < 0,05$).

З даних табл. 6.1. видно, що у хворих контрольної групи, які отримували стандарту 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 референтних значень.

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

Показники антиоксидантної системи у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень контрольної та основної групи після лікування представлено на рис.6.2.

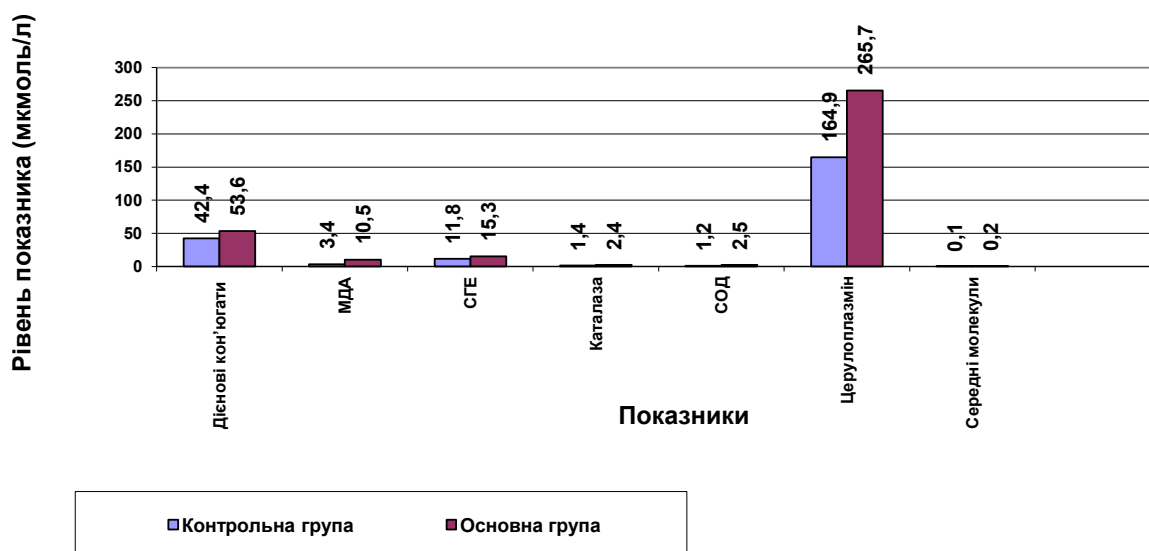


Рис. 6.2. Показники антиоксидантної системи у хворих основної та контрольної групи після лікування

З рис. 6.2 видно, що у хворих основної групи в порівнянні з контрольною наприкінці лікування виявлена нормалізація процесів перекисного окислення

ліпідів, що підтверджувалось вищими показниками вмісту показників дієнових кон'югатів. Показники МДА були вищими у хворих також основної групи. Спостерігалася нормалізація показника відсотку спонтанного гемолізу еритроцитів, рівня каталази, церулоплазміну в сироватці крові у хворих основної групи.

Середні значення показників антиоксидантної системи основної та контрольної груп після лікування представлені в табл. 6.2

Таблиця 6.2

**Середні значення показників антиоксидантної системи в
контрольній та основній групі після лікування ($M \pm m$)**

Показник	Група практично здорових осіб (n=20)	IV (контрольна) група (n=30)	III (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 показників хворих основної та контрольної групи після лікування ($p < 0,05$).

З даних табл. 6.2. видно, 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.

У хворих основної групи в порівнянні з контрольною наприкінці лікування виявлена нормалізація процесів перекисного окислення ліпідів, що підтверджувалось вищими показниками вмісту показників дієнових кон'югатів ($53,6 \pm 2,4$) проти ($42,4 \pm 3,2$) мкмоль/л ($p < 0,05$), малонового діальдегіду ($10,5 \pm 1,7$) проти ($3,4 \pm 1,4$) мкмоль/л ($p < 0,05$). Спостерігалася нормалізація показника відсотку спонтанного гемолізу еритроцитів 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 ($p > 0,05$), 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 ($p < 0,05$).

Таким чином, можна стверджувати, що використанням розробленої схеми патогенетичної терапії із застосуванням комбінацій токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової при лікуванні хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень привело відновлення показників антиоксидантного захисту.

Показники крові в основній та контрольній групах в кінці лікування представлено на рис.6.3.

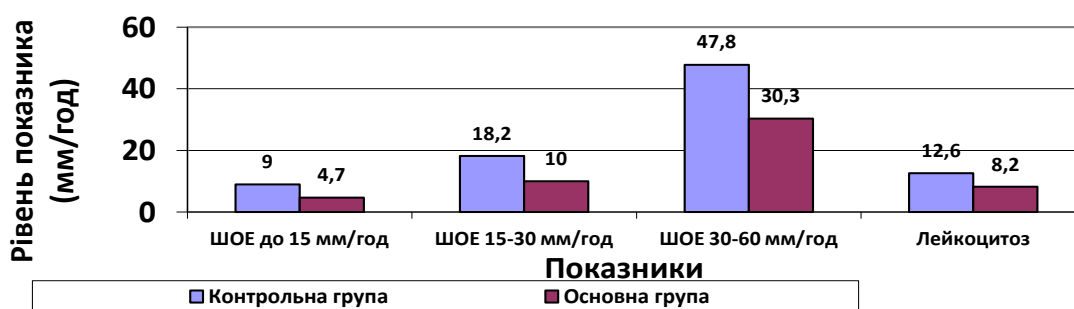


Рис 6.3. Показники ШОЕ та лейкоцитозу основної та контрольної груп після завершення лікування

З рис. 6.3 видно, що високі значення показників ШОЕ та лейкоцитів залишились у хворих контрольної групи.

Середні значення показників ШОЕ та лейкоцитів після лікування в основні та контрольній групах представлено в табл.6.3

Таблиця 6.3

Показники ШОЕ та лейкоцитів після лікування в основній та контрольній групах

Зміни показників ШОЕ та лейкоцитів	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)
	Після лікування	
ШОЕ до 15 мм/год	4,7±1,22	9,0±0,58*
ШОЕ 15-30 мм/год	10,0±0,63	18,2±0,24*
ШОЕ 30-60 мм/год	30,3±0,12	47,8±0,35*
Лейкоцитоз	8,2±0,18	12,6±0,15*

Примітка. * - достовірні відмінності між відповідними показниками ($p < 0,05$)

З табл. 6.3. видно, що прискорення ШОЕ до 15 мм/год знизилось в основній групі у порівнянні з контрольною (4,7±1,22) проти (9,0±0,58), ($p < 0,05$). Зменшення ШОЕ від 30 до 60 мм/год на також домінувало у хворих основної групи (30,3±0,12) проти (47,8±0,35), ($p < 0,05$). Прискорення ШОЕ (15-30 мм/год) нормалізувалось у хворих основної групи, у порівнянні з контрольною (10,0±0,63) проти (18,2±0,24), ($p < 0,05$). Показники лейкоцитів зменшились в основній групі у порівнянні з контрольною (8,2±0,18) проти (12,6±0,15), ($p < 0,05$).

Показники припинення бактеріовиділення методом мікроскопії протягом лікування.

Терміни абацилювання виявленого методом мікроскопії в основній та контрольній групах протягом лікування представлена на рис.6.4.

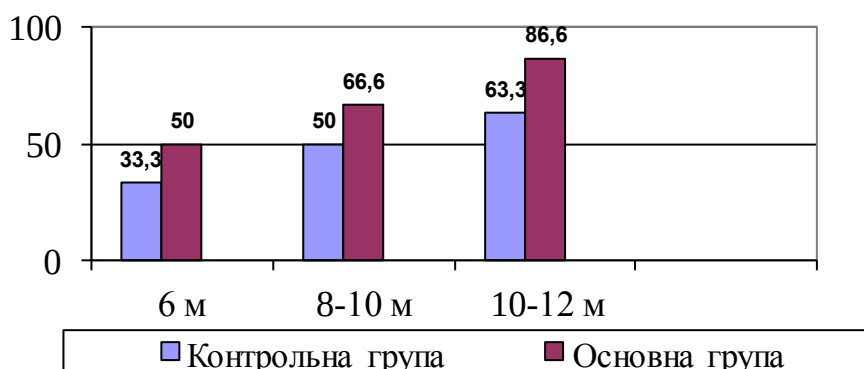


Рис. 6.4. Терміни абацилювання виявлені методом мікроскопії в контрольній та основній групах

Як видно з рис.6.4 через 6 місяців абацилювання виявлене методом мікроскопії наступило у 15 хворих (50 %) в основній групі та у 10 (33,3 %) в контрольній ($p<0,05$). Через 8-10 місяців спостерігали припинення бактеріовиділення у 20 (66,6 %) в основній групі, та у 15 (50 %) ($p<0,05$) в контрольній. На 10-12 місяць лікування вдалося досягти абацилювання у 26 (86,6 %) хворих основної групи та у 19 (63,3%) в контрольній.

Результати абацилювання виявленого культуральним методом протягом лікування представлено на рис.6.5.

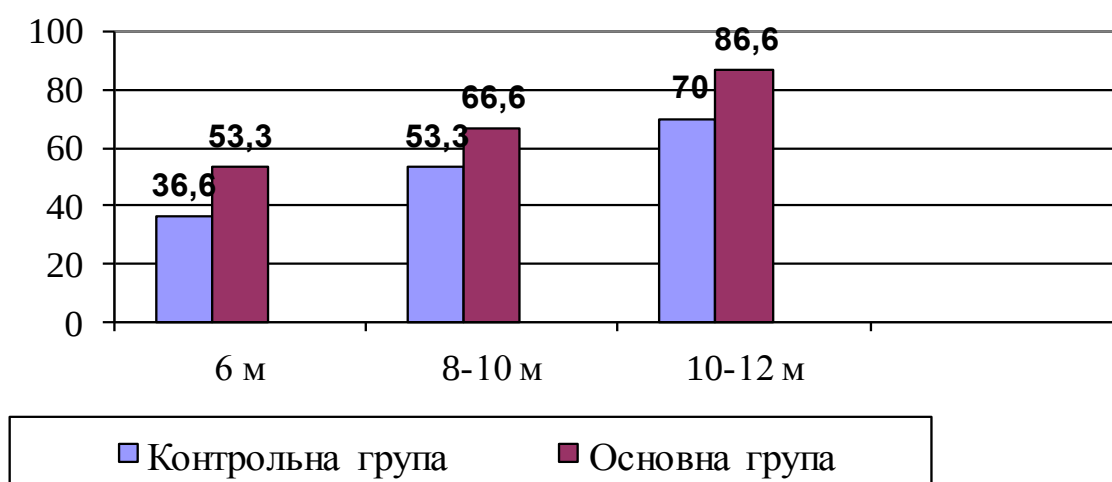


Рис. 6.5. Терміни абацилювання виявленого культуральним методом в основній та контрольних групах

З рис. 6.5 видно, що через 6 місяців абацилювання діагностовано культуральним методом наступило 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 ($p < 0,05$).

Динаміка закриття порожнин деструкції у хворих основної та контрольної груп представлена на рис. 6.6.

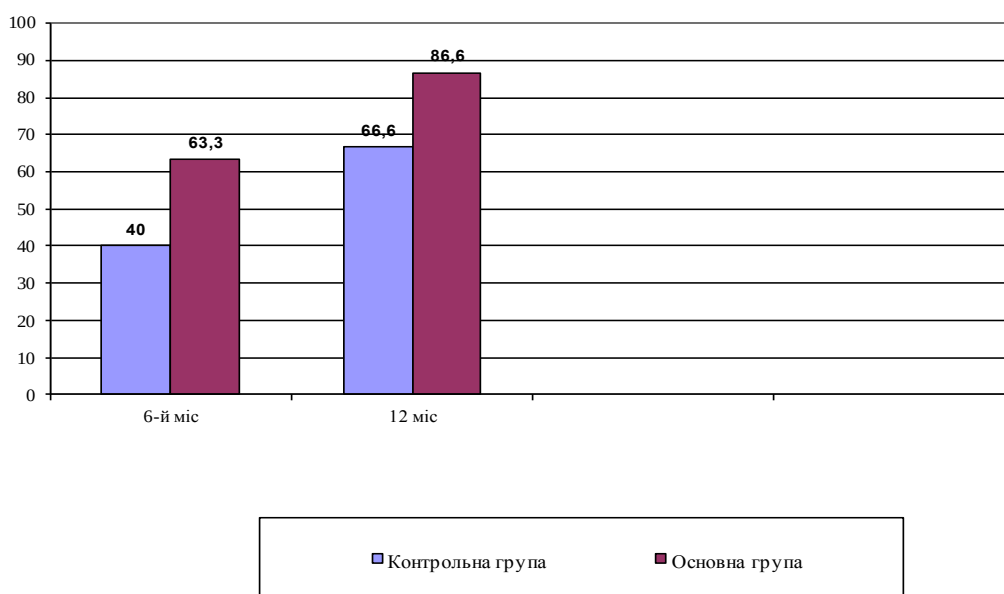


Рис. 6.6. Терміни закриття порожнин деструкції в основній та контрольній групах протягом лікування

З рис. 6.6 видно, що закриття порожнин деструкції через 6 місяців в основній та контрольній групах наступило у 19 (63,3 %) та у 12 (40 %) ($p < 0,05$) відповідно. Через 12 місяців закриття порожнин деструкції було у 26 (86,6 %) хворих в основній та у 20 (66,6 %) у контрольній групах ($p < 0,05$).

Таким чином, на основі проведеного дослідження можна зробити наступні висновки:

1. У хворих контрольної групи, які отримували стандарту 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 референтних значень.

2. У хворих основної групи в порівнянні з контрольною, наприкінці лікування виявлена нормалізація процесів перекисного окислення ліпідів, що підтверджувалось вищими показниками вмісту показників дієнових кон'югатів ($53,6 \pm 2,4$) проти ($42,4 \pm 3,2$) мкмоль/л ($p < 0,05$). Показники МДА були вищими у хворих також основної групи, ($10,5 \pm 1,7$) проти ($3,4 \pm 1,4$) мкмоль/л ($p < 0,05$). Відповідно спостерігалася нормалізація показника відсотку спонтанного гемолізу еритроцитів 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 ($p < 0,05$).

3. Через 6 місяців абацилювання виявлене методом мікроскопії наступило у 15 хворих (50 %) в основній групі та у 10 (33,3 %) в контрольній ($p < 0,05$). Через 8-10 місяців спостерігали припинення бактеріовиділення у 20 (66,6 %) в основній групі, та у 15 (50 %) ($p < 0,05$) в контрольній. На 10-12 місяць лікування вдалося досягти абацилювання у 26 (86,6 %) хворих основної групи та у 19 (63,3 %) в контрольній, тобто використання розробленої схеми патогенетичної терапії із застосуванням комбінацій токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової при лікуванні хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз приводить до прискорення темпів припинення бактеріовиділення та відсотку абацилювання після завершення лікування.

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

Використання розробленої схеми патогенетичної терапії із застосуванням комбінацій токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової при лікуванні хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень привело до покращання показників клітинного та гуморального імунітету, відновлення показників антиоксидантного захисту, до достовірного скорочення термінів та підвищення відсотку припинення бактеріовиділення

діагностованого методом мікроскопії на 23,3 %, а діагностованого культурально – на 16,6 %, а також закриття порожнин деструкції на 20,0 %.

Список опублікованих праць.

1. Філатова, О. В. Застосування кортикостероїдів та імуномодуляторів у комплексному лікуванні хіміорезистентного туберкульозу легень // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична Наука в практику охорони здоров'я - 2014», (Полтава, 21 листопада 2014 року).- Полтава, 2014. – С. 56.

РОЗДІЛ 7
ПОРІВНЯННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ
ЗАСТОСУВАННЯМ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ
ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТА ВИКОРИСТАННЯМ
РОЗРОБЛЕНОЇ СХЕМИ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

7.1. Динаміка показників імунної системи в I та III основних групах

З метою виконання завдання 6 «Порівняти результати лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень із застосуванням ранньої діагностики хіміорезистентності мікобактерій та використанням розробленої схеми патогенетичної терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень при використанні культуральних методів діагностики хіміорезистентності» нами 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 протитуберкульозних 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 у вигляді токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової.

В табл. 7.1 наведено значення показників імунограм хворих I та III основних груп після проведеного лікування.

Таблиця 7.1

**Середні значення показників імунограми хворих I та III основних груп
після лікування ($M \pm m$)**

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
ЦІК (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 підтвердженні відмінності між показниками основних груп ($p < 0,05$).

Як видно з даних табл. 7.1, в I групі хворих, яким одразу після поступлення до стаціонару проводили дослідження мокротиння щодо стійкості МБТ до ПТП молекулярно-генетичним методом та проводилась рання корекція антимікобактеріальної терапії спостерігалась достовірна різниця показників ЦІК, НСТ-тесту фагоцитів.

7.2 Динаміка показників антиоксидантної системи в I та III основних групах

Середні значення показників антиоксидантної системи у хворих обох основних груп після лікування приведено в табл. 7.2.

Таблиця 7.2

Середні значення показників антиоксидантної системи у хворих на хіміорезистентний туберкульоз 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 підтвердженні відмінності між показниками хворих основних груп після лікування ($p < 0,05$).

Як видно з даних табл. 7.2, у хворих III групи, які отримували розроблений комплекс патогенетичної терапії, спостерігалась нормалізація практично всіх показників антиоксидантної системи та статистично достовірна різниця показників в порівнянні з групою хворих, яким проводилась рання діагностика хіміорезистентності та рання корекція хіміотерапії.

7.3. Показники припинення бактеріовиділення в I та III основних групах протягом лікування

Терміни абацилювання виявлені методом мікроскопії в основних групах (I та III) протягом лікування представлена на рис.7.1

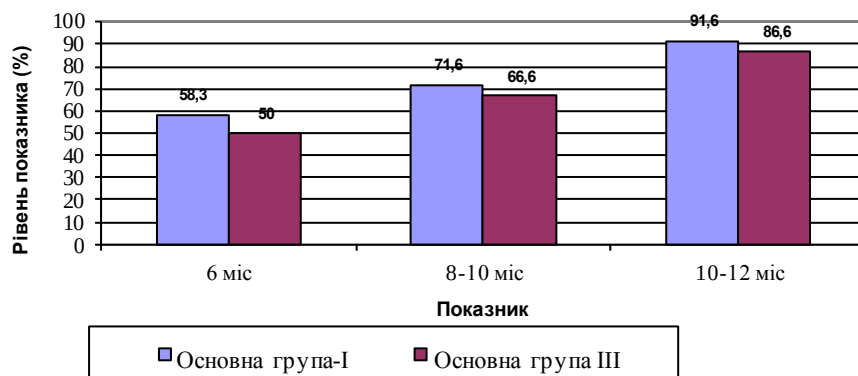


Рис.7.1.Терміни абацилювання в основних групах протягом лікування

Як видно з рис.7.1. через 6 місяців абацилювання дiгностоване методом мікроскопії наступило у 35 хворих (58,3 %) в основній групі (I) та у 15 хворих (50%) в основній (III) ($p<0,05$). Через 8-10 місяців припинення бактеріовиділення у 43 (71,6 %) в основній групі, (I) та у 20 (66,6 %) в основній (III) ($p<0,05$). На 10-12 місяць лікування вдалося досягти абацилювання у 55 (91,6 %) хворих в основній групі, (I) та у 26 (86,6 %) в основній (III) ($p<0,05$).

Результати абацилювання виявлене культуральним методом протягом лікування представлені на рис.7.2.

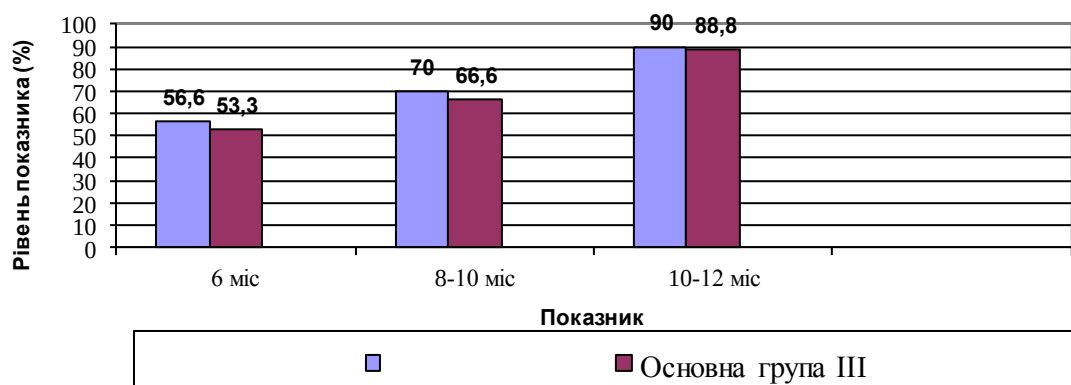


Рис.7.2 Терміни абацилювання виявлені культуральним методом в основних групах протягом лікування

З рис.7.2. видно, що через 6 місяців абацилювання діагностовано культуральним методом наступило у 34 (56,6 %) в основній групі (I) та у 16 (53,3 %) в основній (III) ($p<0,05$). Через 8-10 місяців в основній групі (I) бактеріовиділення припинилось у 42 (70 %) пацієнтів, в основній (III) у 20 (66,6 %) ($p<0,05$). На 10-12 місяць лікування припинилось бактеріовиділення у 54 (90 %) хворих в основній групі, (I) та у 26 (86,6 %) в основній (III) ($p<0,05$).

Таким чином, можна зробити висновок, що рання діагностика хіміорезистентності мікобактерій та рання корекція хіміотерапії приводить до статистично достовірного підвищення ефективності лікування – скорочення термінів припинення бактеріовиділення в порівнянні з застосуванням розробленої схеми патогенетичної терапії.

7.4. Динаміка закриття порожнин деструкції в I та III основних групах

Динаміка закриття порожнин деструкції у хворих обох основних груп представлена на рис.7.3.

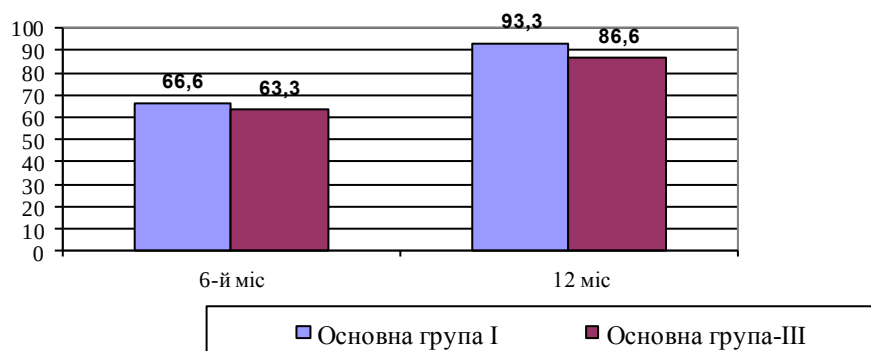


Рис.7.3. Динаміка закриття порожнин деструкцій в обох основних групах протягом лікування

З рис.7.3. видно, що закриття порожнин деструкцій через 6 місяців в основній (I) та основній (III) групах спостерігалось у 40 (66,6 %) та у 19 (63,3 %) відповідно ($p<0,05$). Через 12 місяців закриття порожнин деструкцій було у 56 (93,3 %) хворих в основній (I) та у 26 (86,6 %) основній (III) групах.

Таким чином рання діагностика хіміорезистентності мікобактерій та рання корекція хіміотерапії приводить до статистично достовірного підвищення

ефективності лікування – закриття порожнин деструкцій в порівнянні з застосуванням розробленої схеми патогенетичної терапії.

На основі проведеного дослідження можна зробити наступні висновки.

1. В I групі хворих, яким одразу після поступлення до стаціонару проводили дослідження мокротиння стійкості до протитуберкульозних препаратів молекулярно-генетичним методом та проводилась рання корекція антимікобактеріальної терапії спостерігалась достовірна різниця показників ЦІК, НСТ-тесту фагоцитів.

2. У хворих III основної групи, які отримували розроблений комплекс патогенетичної терапії, спостерігалась нормалізація практично всіх показників антиоксидантної системи та статистично достовірна різниця показників в порівнянні з основною групою хворих, яким проводилась рання діагностика хіміорезистентності та рання корекція хіміотерапії.

3. Рання діагностика хіміорезистентності мікобактерій та рання корекція хіміотерапії приводить 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 %, в порівнянні з застосуванням розробленої схеми патогенетичної терапії.

Список опублікованих праць.

1. Ефективність прийому антиоксидантів та імуномодуляторів при первинній туберкульозній стійкості [Текст] /О.В. Філатова, М.Г. Бойко // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука – 2011», (Полтава, 29-30 листопада 2011 року). – Полтава, 2011. – С. 37.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Проблема захворюваності на хіміорезистентний туберкульоз в Україні та світі супроводжується постійним збільшенням хворих, які виділяють стійкі до протитуберкульозних препаратів мікобактерії туберкульозу, обумовлюючи все більшу частоту виникнення туберкульозу з первинною резистентністю збудника. Поширення резистентних форм штамів мікобактерій призводить до зниження клінічної ефективності лікування хворих, подовження термінів хіміотерапії та збільшення фінансових витрат.

Велике занепокоєння викликає стрімке поширення туберкульозу з мульти- та розширеною резистентністю, так як при цьому часто виникають труднощі з проведенням ефективного лікування [20, 84, 90].

Україна знаходиться в переліку 27 країн світу, в яких зосереджено 85% усього тягаря мультирезистентного туберкульозу та посідає 4-е місце в світі за його поширенням серед хворих з новими випадками захворювання. В Україні 16% хворих з вперше діагностованим туберкульозом мають мультирезистентну форму захворювання. Частота мультирезистентності серед повторних випадків перевищує 50%. В 2014 році на туберкульоз захворіло 7855 осіб [15].

В останні роки, при поширенні туберкульозу з розширеною резистентністю, гостро виникає проблема з забезпеченням повноцінної 4-5 компонентної терапії з антибактеріальними препаратами різних груп, до яких збережена чутливість мікобактерій туберкульозу та задовільна переносимість [54, 62].

На основі проведеного аналізу наукових публікацій, ми можемо зробити висновок, що проблема лікування вперше діагностованого хіміорезистентного туберкульозу на сьогоднішній день достатньо не вирішена, що й обумовлює актуальність даного дослідження.

Актуальність теми. Туберкульоз – інфекційна хвороба, що викликається мікобактеріями туберкульозу (*M. Tuberculosis*), перебігає з періодичними загостреннями, рецидивами та ремісіями, спричиняє високу тимчасову та

стійку втрату працездатності, вимагає тривалого комплексного лікування та реабілітації хворих. Негативні соціально-економічні наслідки, що спричиняються туберкульозом, дали підстави віднести цю хворобу до групи соціально-небезпечних. Туберкульоз відомий із давнини і до теперішнього часу залишається однією з найпоширеніших хвороб світу, що має тенденцію до зростання, особливо в країнах із слабо розвиненою економікою. Вивчення проблеми захворюваності на хіміорезистентний туберкульоз визначається в Україні та світі постійним збільшенням хворих, які виділяють стійкі до протитуберкульозних препаратів мікобактерії туберкульозу, обумовлюючи все більшу частоту виникнення туберкульозу з первинною резистентністю збудника [8].

Протягом останніх років дослідження різних ділянок ДНК збудника туберкульозу виявило мутації, що викликають резистентність до основних протитуберкульозних препаратів [23, 26]. В літературі описана методика визначення мутантних послідовностей в генах *rpoB*, *katG* виникнення яких спричиняє медикаментозну резистентність протитуберкульозних препаратів [32, 39].

Головними перевагами молекулярно-генетичних методів є їхня висока чутливість і швидкість отримання результатів, проте молекулярні методи не завжди застосовуються на Україні [46, 63].

Полімеразна ланцюгова реакція дала дослідникам інструмент для пошуку специфічної послідовності в молекулі ДНК (а також РНК) будь-якого організму та вироблення її в кількості, достатній для аналізу доступними методами. Відпала необхідність цілого комплексу операцій з радіоактивними ізотопами, пов'язаними з клонуванням ділянок ДНК в живих організмах, та значно скоротилися витрати й час. Деякі публікації висвітлюють питання епідеміології та виявлення випадків мультирезистентного туберкульозу, піддають аналізу чинники ризику виникнення хіміорезистентного туберкульозу [44, 91]. Найчастіше хіміорезистентний туберкульоз виникає у тих випадках, коли лікування перерване чи не завершене по таким причинам: або пацієнти,

відчувши себе краще, і одразу припиняють вживати антимікобактеріальні препарати, або лікар призначає неправильний режим лікування. Певну роль відіграє і дефіцит протитуберкульозних препаратів у містах та районах [38].

Молекулярно-генетичні методи дозволяють використовувати свіжий респіраторний матеріал для швидкої верифікації діагнозу туберкульозу легень при олігобацилярних формах туберкульозу, та своєчасно призначити схему лікування пацієнта з урахуванням спектру індивідуальної чутливості збудника до протитуберкульозних препаратів [88].

Отже на сьогоднішній день не достатньо вирішена проблема хіміорезистентного туберкульозу легень. Оптимізація лікування підвищить ефективність шляхом ранньої та своєчасної корекції призначення протитуберкульозних препаратів.

Вище сказане обумовлює пошук шляхів підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.

Враховуючи наведене, основною метою роботи стало поліпшення ефективності лікування хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень шляхом корекції порушень імунної та антиоксидантної систем.

У проведеному дисертаційному дослідженні вирішувались наступні задачі:

1. Вивчити ефективність лікування хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень при різних термінах його діагностики.
2. Вивчити стан імунної системи хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень та його зміни в процесі лікування.
3. Дослідити стан антиоксидантної системи хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень та його зміни в процесі лікування.
4. Обґрунтувати необхідність корекції стану імунної та антиоксидантної системи у хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз 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 туберкульоз легень.

6. Порівняти результати лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень із застосуванням ранньої діагностики хіміорезистентності мікобактерій та використанням розробленої схеми патогенетичної терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень при звикористанні культуральних методів діагностики хіміорезистентності.

Поставлені задачі вирішувались за допомогою клінічних, рентгенологічних, біохімічних, мікробіологічних та статистичних методів дослідження.

З метою виконання завдання 1 «Вивчити ефективність лікування хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень при різних термінах його діагностики» нами було проаналізовано ефективність лікування двох груп хворих: I група – (n=60) основна, яким одразу після поступлення до стаціонару проводили дослідження стійкості мікобактерій до протитуберкульозних препаратів молекулярно-генетичним методом та II група – (n=60) контрольна(ретроспективна) яким проводились дослідження харкотиння культуральним методом.

По профілю резистентності групи статистично не відрізнялись.

Результати лікування оцінювали на момент завершення всього курсу лікування за наступними показниками: частота припинення бактеріовиділення методом мікроскопії та посіву та динаміка закриття порожнин деструкції.

Через 6 місяців абацилювання дігностоване методом мікроскопії наступило у 35 хворих (58,3 %) в основній групі та у 24 (40 %) в контрольній ($p<0,05$). Через 8-10 місяців припинення бактеріовиділення у 43 (71,6 %) в основній групі, та у 30 (50 %) в контрольній ($p<0,05$). На 10-12 місяць лікування вдалося досягти абацилювання у 55 (91,6 %) хворих в основній групі, та у 42 (70 %) в контрольній ($p<0,05$).

Через 6 місяців абацилювання діагностоване культуральним методом наступило у 34 (56,6 %) в основній групі та у 25 (41,6 %) в контрольній ($p<0,05$). Через 8-10 місяців в основній групі бактеріовиділення припинилось у 42 (70 %) пацієнтів, в контрольній у 31 (51,6 %) ($p<0,05$). На 10-12 місяць лікування припинилось бактеріовиділення у 54 (90 %) хворих в основній групі, та у 43 (71,6 %) 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 закриття порожнин деструкцій було у 56 (93,3 %) хворих в основній та 48 (80 %) у контрольній групах.

Таким чином, на основі проведеного дослідження можна зробити наступні висновки:

1. Через 6 місяців абацилювання діагностоване методом мікроскопії наступило у 35 хворих (58,3 %) в основній групі та у 24 (40 %) в контрольній ($p<0,05$). Через 8-10 місяців припинення бактеріовиділення у 43 (71,6 %) в основній групі, та у 30 (50 %) в контрольній ($p<0,05$). На 10-12 місяць лікування вдалося досягти абацилювання у 55 (91,6 %) хворих в основній групі, та у 42 (70 %) в контрольній ($p<0,05$).

2. Через 6 місяців абацилювання діагностовано культуральним методом наступило у 34 (56,6%) в основній групі та у 25 (41,6 %) в контрольній ($p<0,05$). Через 8-10 місяців в основній групі бактеріовиділення припинилось у 42 (70 %) пацієнтів, в контрольній у 31 (51,6 %) ($p<0,05$). На 10-12 місяць лікування припинилось бактеріовиділення у 54 (90 %) хворих в основній групі, та у 43 (71,6 %) в контрольній ($p<0,05$).

3. 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 закриття порожнин деструкцій було у 56 (93,3 %) хворих в основній та 48 (80 %) у контрольній групах.

4. Рання діагностика хіміорезистентності за допомогою молекулярно-генетичного методу та рання корекція антимікобактеріальної терапії в

порівнянні з культуральним (фенотоповим) методом діагностики приводить до достовірного підвищення ефективності лікування - скорочення термінів припинення бактеріовиділення та закриття порожнин деструкції.

З метою виконання завдання 2 «Вивчити стан імунної системи хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень та його зміни в процесі лікування», та завдання 3 «Дослідити стан антиоксидантної системи хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень та його зміни в процесі лікування» нами було проаналізовано ефективність лікування тих же двох груп хворих: I група – (n=60) основна, яким одразу після поступлення до стаціонару проводили дослідження стійкості мікобактерій до протитуберкульозних препаратів молекулярно-генетичним методом та II група – (n=60) контрольна (ретроспективна) яким проводились дослідження стійкості мікобактерій до протитуберкульозних препаратів культуральним методом.

По профілю резистентності та наявністю деструктивних змін в легень групи статистично не відрізнялись. Стан імунної та антиоксидантної систем досліджували перед початком антимікобактеріальної терапії та після її завершення.

У хворих до лікування в контрольній та основній групах показники імунограми достовірно не відрізнялися та були нижчими референтних значень.

Відносна кількість Т-хелперів (CD-4+), була нижчою від референтних значень – що свідчило про виражені імуносупресивні зміни у хворих. Після завершення стандартного лікування у хворих контрольної групи зростав рівень показників Т-супресорів/цитотоксинів (CD8+), імуноглобулінів, НСТ-тест фагоцитів, та природних кілерів.

При вихідному обстеженні хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень контрольної групи відносна кількість Т-хелперів (CD-4+), статистично значимо була нижчою від референтних значень – що свідчило про виражені імуносупресивні зміни у хворих.

Після завершення лікування у хворих контрольної групи зростав рівень показників Т-супресорів/цитотоксинів (CD8+) до $(23,4 \pm 0,8) \%$, НСТ-тест фагоцитів $(5,4 \pm 0,7) \%$, імуноглобулінів та природних кілерів.

Таким чином, проведення лікування хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз при діагностиці хіміорезистентності мікобактерій культуральним методом не приводило до повного відновлення імунологічного стану організму.

У хворих основної групи при вихідному обстеженні була знижена відносна кількість Т-лімфоцитів (CD3+), Т-супресорів/кілерів (CD8+), Т-хелперів (CD4+). Після завершення курсу терапії спостерігаємо зростання всіх показників імунограми.

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

У хворих контрольної групи після лікування, спостерігаємо дещо знижені показники імунограми.

У хворих основної групи наприкінці лікування була більшою відносна кількість лімфоцитів, кількість загальних Т-лімфоцитів кількість Т-хелперів. Виявлена нормалізація кількості природних кілерів в крові хворих основної групи наприкінці лікування. Підвищились показники вмісту в крові імуноглобулінів класу G, імуноглобулінів M. Відмічалась нормалізація показників сироваткового рівня ЦІК. Величина фагоцитарного індексу досягла норми у хворих основної групи після лікування.

У хворих контрольної групи, навіть після лікування, спостерігались дещо знижені показники імунограми, але вони статистично недостовірно відрізнялись від референтних значень.

У хворих основної групи, яким проводилась рання діагностика хіміорезистентності молекулярно-генетичним методом та відповідно рання корекція хіміотерапії, спостерігалась позитивна динаміка імунологічних показників в порівнянні з контрольною групою хворих.

Так у хворих основної групи наприкінці лікування була більшою відносна кількість лімфоцитів, яка підвищилась до $(24,4 \pm 1,2)$ % проти $(14,4 \pm 1,6)$ % у хворих контрольної групи ($p < 0,05$), кількість загальних Т-лімфоцитів також підвищилась у хворих основної групи до $(68,4 \pm 0,3)$ % проти $(58,4 \pm 0,3)$ % ($p < 0,05$), кількість Т-хелперів в крові зросла до $(37,4 \pm 0,3)$ % проти $(32,4 \pm 0,1)$ % ($p < 0,05$). Виявлена нормалізація кількості природних кілерів в крові хворих основної групи наприкінці лікування $(28,0 \pm 5,6)$ проти $(18,4 \pm 2,3)$ % ($p < 0,05$). Підвищились показники вмісту в крові 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 ($p < 0,05$). Відмічалась нормалізація показників сироваткового рівня ЦІК $(75,7 \pm 3,6)$ проти $(32,2 \pm 2,3)$ ОД/мл ($p < 0,05$). Величина фагоцитарного індексу досягла норми у хворих основної групи після лікування: $(35,4 \pm 1,2)$ проти $(25,4 \pm 1,1)$ % ($p < 0,05$).

Таким чином, рання діагностика хіміорезистентності мікобактерій молекулярно-генетичним методом та відповідно рання корекція антимікобактеріальної терапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз в порівнянні з культуральним методом діагностики хіміорезистентності приводила до покращання показників як клітинного, так і гуморального імунітету, що свідчило про важливість та ефективність ранньої адекватної терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

У хворих контрольної групи при вихідному обстеженні спостерігалось статистично значиме зниження показників антиоксидантного захисту. При контрольному обстеженні хворих після завершення лікування 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 в сироватці крові 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 перекисного окислення ліпідів, що підтверджувалось вірогідним підвищенням сироваткового рівня діє нових кон'югатів з ($40,8 \pm 2,8$) до ($53,6 \pm 2,4$) мкмоль/л ($p < 0,05$) та вмісту МДА з ($4,7 \pm 0,6$) до ($10,5 \pm 1,7$) мкмоль/л ($p < 0,05$). Відповідно спостерігалась нормалізація відсотку спонтанного гемолізу еритроцитів з ($9,7 \pm 0,1$) до ($15,3 \pm 0,3$) % ($p < 0,05$). Показники каталази підвищились з ($1,7 \pm 0,9$) до ($2,4 \pm 0,2$) од.акт/мл ($p < 0,05$), активність супероксиддисмутази достовірно підвищилась з ($0,8 \pm 0,3$) до ($2,5 \pm 0,7$) од.акт/мл ($p < 0,05$), підвищилась концентрація церулоплазміну з ($150,4 \pm 2,1$) до ($265,7 \pm 7,5$) мг/л ($p < 0,05$).

Таким чином, можна зробити висновок, що рання діагностика хіміорезистентності молекулярно-генетичним методом та відповідно рання корекція хіміотерапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз в порівнянні з культуральною діагностикою хіміорезистентності та лікуванням хворих привела до нормалізації показників антиоксидантного захисту.

У хворих основної групи, на відміну від хворих контрольної групи, в кінці лікування нормалізувався вміст дієнових кон'югатів ($53,6 \pm 2,4$) проти ($42,4 \pm 3,2$) мкмоль/л ($p < 0,05$), МДА ($10,5 \pm 1,7$) проти ($3,4 \pm 1,4$) (мкмоль/л) ($p > 0,05$), відсоток спонтанного гемолізу еритроцитів ($15,3 \pm 0,3$) проти ($11,8 \pm 0,2$) % ($p > 0,05$), каталази ($2,4 \pm 0,2$) проти ($1,4 \pm 0,1$) од.акт/мл ($p > 0,05$), концентрація церулоплазміну в сироватці крові ($265,7 \pm 7,5$) проти ($164,9 \pm 6,2$) мг/л ($p < 0,05$), та показників середніх молекул ($0,1 \pm 0,1$) проти ($0,2 \pm 0,4$) УО/мл ($p > 0,05$).

Таким чином, рання діагностика хіміорезистентності мікобактерій молекулярно-генетичним методом та відповідно рання корекція антимікобактеріальної терапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз в порівнянні з культуральним методом діагностики хіміорезистентності приводила до покращання показників як клітинного, так і гуморального

імунітету, що свідчило про важливість та ефективність ранньої адекватної терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

З метою виконання завдання 4 «Обґрунтувати необхідність корекції стану імунної та антиоксидантної системи у хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень при діагностиці резистентності культуральними методами» нами обстежено 60 хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, (30 основна (III) та 30 контрольна (IV) групи. В (III) основну групу увійшли хворі, яким до протитуберкульозної терапії додавали токоферолу ацетат та настоянку ехінацеї пурпурової. Пацієнти обох груп були з діагнозом ВДТБ, з деструктивними змінами в легенях та бактеріовиділенням. Серед обстежених пацієнтів переважали чоловіки – 46 (76,6 %), жінок було 14 (23,4 %).

Встановлено, що у хворих до лікування в контрольній та основній групах показники імунограми достовірно не відрізнялися та були нижчими від референтних значень.

Показники дієнових кон'югат були ($40,8 \pm 2,8$) в основній групі та ($85,3 \pm 2,23$) у контрольній, ($p > 0,05$). Дані МДА були ($4,7 \pm 0,6$) проти ($13,18 \pm 0,76$), ($p > 0,05$). Кількість СГЕ сягало ($10,76 \pm 0,1$) проти ($3,11 \pm 0,10$), ($p > 0,05$). Результати каталази сягали ($1,1 \pm 0,9$) проти ($2,59 \pm 0,07$), ($p > 0,05$). СОД практично не відрізнялося у хворих основної та контрольної груп ($1,1 \pm 0,7$) проти ($0,65 \pm 0,027$), ($p > 0,05$). Кількість церулоплазміну була ($145,4 \pm 2,5$) проти ($302,80 \pm 3,12$), ($p > 0,05$). Середні молекули по показникам майже не відрізнялися в основній та контрольній групах, ($0,1 \pm 0,02$) проти ($0,274 \pm 0,003$), ($p > 0,05$).

Таким чином у хворих основної та контрольної груп показники на початку лікування достовірно не відрізнялися.

У хворих контрольної групи після лікування спостерігалась зростання кількості лімфоцитів з ($11,4 \pm 1,22$) до ($19,2 \pm 1,6$), ($p < 0,05$). Показники В-лімфоцитів зросли з ($34,2 \pm 0,85$) до ($69,4 \pm 0,2$) ($p < 0,05$). Показники Т-хелперів становили ($32,4 \pm 1,83$) проти ($36,1 \pm 0,6$), ($p > 0,05$). В межах норми були показники Т-супресорів ($16,2 \pm 2,05$) проти ($21,2 \pm 0,6$), ($p < 0,05$). Дані НСТ-тесту

становили $(20,1 \pm 2,01)$ проти $(17,2 \pm 3,6)$, $(p < 0,05)$. Кількість Т-лімфоцитів незначно підвищилась з $(10,4 \pm 5,14)$ до $(11,3 \pm 0,4)$, $(p > 0,05)$. Фагоцитарний індекс підвищився до $(8,4 \pm 2,01)$ проти $(10,2 \pm 1,5)$, $(p < 0,05)$. Виявлено незначне зростання показників імуноглобуліну класу G $(1,2 \pm 0,54)$ проти $(1,4 \pm 0,2)$, $(p > 0,05)$. Аналогічна картина спостерігається з імуноглобуліном класу A $(1,4 \pm 0,11)$ проти $(1,2 \pm 0,2)$, $(p > 0,05)$. Імуноглобулін класу M після лікування підвищився, $(24,4 \pm 3,32)$ проти $(34,4 \pm 5,2)$, $(p < 0,05)$. Відзначалась нормалізація показників концентрації ЦІК $(1,5 \pm 0,34)$ проти $(6,2 \pm 0,1)$, $(p < 0,05)$. Спостерігалась нормалізація показників природних кілерів з $(17,2 \pm 1,38)$ до $(24,2 \pm 1,3)$, $(p < 0,05)$.

Встановлено що у хворих контрольної групи наприкінці лікування спостерігалось підвищення показників дієнових кон'югат з $(40,8 \pm 2,8)$ проти $(42,4 \pm 3,2)$ $(p < 0,05)$. Виявлена активація процесів перекисного окислення ліпідів, що підтверджувалось зростанням вмісту МДА з $(4,7 \pm 0,6)$ до $(3,4 \pm 1,4)$ $(p < 0,05)$. Незначно змінилися показники відсотку спонтанного гемолізу еритроцитів, $(10,76 \pm 0,1)$ проти $(11,8 \pm 0,2)$, $(p > 0,05)$. Спостеріглось незначне зростання рівня каталази з $(1,1 \pm 0,9)$ до $(1,4 \pm 0,1)$, $(p > 0,05)$. Зниження активності СОД було $(1,1 \pm 0,7)$ проти $(1,2 \pm 0,1)$, $(p > 0,05)$. Показники церулоплазміну в сироватці крові в контрольній групі до та після лікування становили $(145,4 \pm 2,5)$ проти $(164,9 \pm 6,2)$, $(p < 0,05)$. Після лікування в контрольній групі спостерігається майже незмінні показники концентрації середніх молекул з $(0,1 \pm 0,02)$ до $(0,1 \pm 0,1)$, $(p > 0,05)$.

Таким чином, у контрольній групі спостерігалась деяка позитивна динаміка показників антиоксидантного захисту.

Зважаючи на вище сказане, можемо зробити наступні висновки:

1. У хворих до лікування в основній та контрольній групах показники імунограми достовірно не відрізнялися.

2. У хворих основної та контрольної груп показники антиоксидантного захисту на початку лікування достовірно не відрізнялися. Показники дієнових кон'югат були $(85,8 \pm 2,80)$ в основній групі та $(85,3 \pm 2,23)$ у контрольній,

($p > 0,05$). Рівні МДА були ($14,47 \pm 0,26$) проти ($13,18 \pm 0,76$), ($p > 0,05$). Кількість СГЕ сягало ($3,76 \pm 0,11$) проти ($3,11 \pm 0,10$), ($p > 0,05$). Результати каталази становили ($2,67 \pm 0,09$) проти ($2,59 \pm 0,07$), ($p > 0,05$). СОД практично не відрізнялося у хворих основної та контрольної груп ($0,64 \pm 0,037$) проти ($0,655 \pm 0,027$), ($p > 0,05$). Кількість церулоплазміну була ($301,40 \pm 2,15$) проти ($302,80 \pm 3,12$), ($p > 0,05$). Середні молекули по показникам майже не відрізнялися в основній та контрольній групах, ($0,272 \pm 0,004$) проти ($0,274 \pm 0,003$), ($p > 0,05$).

3. Всі показники ШОЕ та лейкоцитів в основній та контрольній групах достовірно не відрізнялись. ШОЕ до 15 мм/год було ($9,05 \pm 5,4$) проти ($10,02 \pm 7,2$), ($p > 0,05$). Прискорення ШОЕ 15-30 мм/год мало місце ($24,15 \pm 3,7$) проти ($25,98 \pm 5,3$), ($p > 0,05$). ШОЕ 30-60 мм/год сягало ($51,8 \pm 5,2$) проти ($53,0 \pm 7,5$), ($p > 0,05$). Кількість лейкоцитів була ($14,6 \pm 3,2$) проти ($15,2 \pm 6,5$), ($p > 0,05$).

4. У хворих контрольної групи після лікування спостерігалась зростання кількості лімфоцитів з ($11,4 \pm 1,22$) до ($19,2 \pm 1,6$), ($p < 0,05$). Показники В-лімфоцитів зросли з ($34,2 \pm 0,85$) до ($69,4 \pm 0,2$) ($p < 0,05$). Показники Т-хелперів становили ($32,4 \pm 1,83$) проти ($36,1 \pm 0,6$), ($p > 0,05$). В межах норми були показники Т-супресорів ($16,2 \pm 2,05$) проти ($21,2 \pm 0,6$), ($p < 0,05$). Дані НСТ-тесту становили ($20,1 \pm 2,01$) проти ($17,2 \pm 3,6$), ($p < 0,05$). Кількість Т-лімфоцитів незначно підвищилась з ($10,4 \pm 5,14$) до ($11,3 \pm 0,4$), ($p > 0,05$). Фагоцитарний індекс підвищився до ($8,4 \pm 2,01$) проти ($10,2 \pm 1,5$), ($p < 0,05$). Виявлено незначне зростання показників імуноглобуліну класу G ($1,2 \pm 0,54$) проти ($1,4 \pm 0,2$), ($p > 0,05$). Аналогічна картина спостерігається з імуноглобуліном класу A ($1,4 \pm 0,11$) проти ($1,2 \pm 0,2$), ($p > 0,05$). Імуноглобулін класу M після лікування підвищився, ($24,4 \pm 3,32$) проти ($34,4 \pm 5,2$), ($p < 0,05$). Відзначалась нормалізація показників концентрації ЦІК ($1,5 \pm 0,34$) проти ($6,2 \pm 0,1$), ($p < 0,05$). Спостерігалась нормалізація показників природних кілерів з ($17,2 \pm 1,38$) до ($24,2 \pm 1,3$), ($p < 0,05$).

4. У контрольній групі після завершення лікування спостерігалась лише деяка позитивна динаміка показників антиоксидантного захисту.

З метою виконання завдання 5 «Дослідити клінічну ефективність розробленої схеми лікування із застосуванням комбінацій токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової при лікуванні хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень» було продовжено дослідження груп, описаних в розділі 5.

Нами обстежено 60 хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, (30 основна та 30 контрольна групи), яким до основної протитуберкульозної терапії додавали токоферолу ацетат та настоянку ехінацеї пурпурової. Пацієнти захворіли вперше, у всіх мали місце деструктивні зміни в легенях та бактеріовиділення. Серед обстежених пацієнтів переважали чоловіки – 46 (76,6 %), жінок було 14 (23,4 %).

У хворих основної групи в порівнянні з контрольною наприкінці лікування виявлена нормалізація процесів перекисного окислення ліпідів, 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 також основної групи, ($10,5 \pm 1,7$) проти ($3,4 \pm 1,4$) мкмоль/л ($p < 0,05$). Відповідно спостерігалася нормалізація показника відсотку спонтанного гемолізу еритроцитів 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 ($p < 0,05$).

У хворих основної групи після лікування виявлена активація процесів перекисного окислення ліпідів. Нормалізація показників дієнових кон'югатів спостерігалася у хворих основної групи після лікування ($40,8 \pm 2,8$) проти ($53,6 \pm 2,4$), ($p < 0,05$). Показниками вмісту МДА підвищились, ($4,7 \pm 0,6$) проти ($10,5 \pm 1,7$) ($p < 0,05$). Спостерігається вищі показники відсотку спонтанного гемолізу еритроцитів з ($10,76 \pm 0,1$) до ($15,3 \pm 0,3$), ($p < 0,05$). Спостерігається нормалізація рівня каталази після завершення лікування з ($1,1 \pm 0,9$) до ($2,4 \pm 0,2$), ($p < 0,05$). Підвищились показники активності СОД з ($1,1 \pm 0,7$) до ($2,5 \pm 0,7$), ($p < 0,05$). Активація процесів ліпопероксидації відбувалася на фоні пригнічення антиоксидантного захисту та збільшенням концентрації церулоплазміну в

сироватці крові в основній групі після лікування з $(145,4 \pm 2,5)$ до $(265,7 \pm 7,5)$, ($p < 0,05$). Спостерігається незначна нормалізація концентрації середніх молекул з $(0,1 \pm 0,02)$ до $(0,2 \pm 0,4)$, ($p > 0,05$).

У хворих контрольної групи наприкінці лікування підвищення показників дієнових кон'югатів $(40,8 \pm 2,8)$ проти $(42,4 \pm 3,2)$ у контрольній групі, ($p < 0,05$). Виявлена активація процесів перекисного окислення ліпідів, що підтверджувалось вмісту МДА з $(4,7 \pm 0,6)$ до $(3,4 \pm 1,4)$ ($p < 0,05$). Незначно змінилися показники відсотку спонтанного гемолізу еритроцитів, $(10,76 \pm 0,1)$ проти $(11,8 \pm 0,2)$, ($p > 0,05$). Спостерігається незначна нормалізація рівня каталази з $(1,1 \pm 0,9)$ до $(1,4 \pm 0,1)$, ($p > 0,05$). Зниження активності СОД було $(1,1 \pm 0,7)$ проти $(1,2 \pm 0,1)$, ($p > 0,05$). Показники церулоплазміну в сироватці крові в контрольній групі до та після лікування сягали $(145,4 \pm 2,5)$ проти $(164,9 \pm 6,2)$, ($p < 0,05$). Після лікування в контрольній групі спостерігається майже незмінні показники концентрації середніх молекул з $(0,1 \pm 0,02)$ до $(0,1 \pm 0,1)$, ($p > 0,05$).

У хворих основної групи спостерігалась зростання кількості лімфоцитів з $(10,2 \pm 1,44)$ до $(25,5 \pm 1,3)$, ($p < 0,05$). Показники В-лімфоцитів нормалізувалися з $(32,9 \pm 0,34)$ до $(75,2 \pm 0,8)$ після лікування ($p < 0,05$). Нормалізувалися показники рівня Т-хелперів також у хворих основної групи з $(30,5 \pm 0,24)$ до $(35,4 \pm 2,64)$, ($p < 0,05$). Підвищилися 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 підвищилась $(12,3 \pm 0,32)$ проти $(19,5 \pm 4,2)$, ($p < 0,05$). Фагоцитарний індекс підвищився з $(9,2 \pm 1,31)$ до $(18,2 \pm 1,3)$, ($p < 0,05$). Наприкінці лікування виявлено зростання показників імуноглобуліну класу з G $(1,3 \pm 0,68)$ до $(3,2 \pm 0,1)$, ($p < 0,05$). Імуноглобулін класу А підвищився $(1,2 \pm 0,21)$ проти $(2,7 \pm 0,32)$, ($p < 0,05$). Аналогічна картина з імуноглобуліном класу М $(26,2 \pm 4,23)$ проти $(45,6 \pm 2,5)$, ($p < 0,05$). Відмічається нормалізація показників ЦІК з $(2,4 \pm 1,32)$ до $(11,8 \pm 0,36)$, ($p < 0,05$). Показники природних кілерів також майже не змінилися, $(16,3 \pm 1,32)$ проти $(35,3 \pm 2,6)$, ($p < 0,05$).

У хворих контрольної групи до та після лікування спостерігалась зростання кількості лімфоцитів з $(11,4 \pm 1,22)$ до $(19,2 \pm 1,6)$, ($p < 0,05$). Показники

В-лімфоцитів зросли з $(34,2 \pm 0,85)$ до $(69,4 \pm 0,2)$ ($p < 0,05$). Показники Т-хелперів сягали $(32,4 \pm 1,83)$ проти $(36,1 \pm 0,6)$, ($p > 0,05$). В межах норми були показники Т-супресорів $(16,2 \pm 2,05)$ проти $(21,2 \pm 0,6)$, ($p < 0,05$). Дані НСТ-тесту сягали $(20,1 \pm 2,01)$ проти $(17,2 \pm 3,6)$, ($p < 0,05$). Кількість Т-лімфоцитів незначно підвищилась з $(10,4 \pm 5,14)$ до $(11,3 \pm 0,4)$, ($p > 0,05$). Фагоцитарний індекс підвищився $(8,4 \pm 2,01)$ проти $(10,2 \pm 1,5)$, ($p < 0,05$). Виявлено незначне зростання показників імуноглобуліну класу G $(1,2 \pm 0,54)$ проти $(1,4 \pm 0,2)$, ($p > 0,05$). Аналогічна картина спостерігається з імуноглобуліном класу A $(1,4 \pm 0,11)$ проти $(1,2 \pm 0,2)$, ($p > 0,05$). Імуноглобулін класу M після лікування підвищився $(24,4 \pm 3,32)$ проти $(34,4 \pm 5,2)$, ($p < 0,05$). Відмічалась нормалізація показників концентрації ЦІК $(1,5 \pm 0,34)$ проти $(6,2 \pm 0,1)$, ($p < 0,05$). Спостерігається нормалізація показників природних кілерів з $(17,2 \pm 1,38)$ до $(24,2 \pm 1,3)$, ($p < 0,05$).

Прискорення ШОЕ до 15 мм/год знизилось в основній групі у порівнянні з контрольною $(4,7 \pm 1,22)$ проти $(9,0 \pm 0,58)$, ($p < 0,05$). Зменшення ШОЕ від 30 до 60 мм/год на також домінувало у хворих основної групи $(30,3 \pm 0,12)$ проти $(47,8 \pm 0,35)$, ($p < 0,05$). Прискорення ШОЕ (15-30 мм/год) нормалізувалось у хворих основної групи, у порівнянні з контрольною $(10,0 \pm 0,63)$ проти $(18,2 \pm 0,24)$, ($p < 0,05$). Показники лейкоцитів зменшились в основній групі у порівнянні з контрольною $(8,2 \pm 0,18)$ проти $(12,6 \pm 0,15)$, ($p < 0,05$).

Через 6 місяців абацилювання виявлене методом мікроскопії наступило у 15 хворих (50%) в основній групі та у 10 (33,3%) в контрольній ($p < 0,05$). Через 8-10 місяців спостерігали припинення бактеріовиділення у 20 (66,6 %) в основній групі, та у 15 (50 %) ($p < 0,05$) в контрольній. На 10-12 місяць лікування вдалося досягти абацилювання у 26 (86,6 %) хворих основної групи та у 19 (63,3 %) в контрольній.

Через 6 місяців абацилювання діагностовано культуральним методом наступило 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 наступило у 19 (63,3 %) та у 12 (40 %) ($p < 0,05$) відповідно. Через 12 місяців закриття порожнин деструкції було у 26 (86,6 %) хворих в основній та у 20 (66,6 %) у контрольній групах ($p < 0,05$).

З проведених досліджень нами розроблена схема лікування вперше діагностованого хіморезистентного туберкульозу легень із застосуванням молекулярно-генетичного методу дослідження мокротиння та патогенетичної терапії.

Для дослідження клінічної ефективності розробленої схеми патогенетичної терапії із застосуванням комбінацій токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової при лікуванні хворих на вперше діагностований хіморезистентний туберкульоз легень були досліджені основні імунологічні показники та показники антиоксидантної системи.

Встановлено у хворих контрольної групи, які отримували стандарту 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 референтних 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 хіморезистентний туберкульоз легень приводило до покращання показників клітинного та гуморального імунітету.

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

У хворих основної групи в порівнянні з контрольною, наприкінці лікування виявлена нормалізація процесів перекисного окислення ліпідів, що підтверджувалось вищими показниками вмісту показників дієнових кон'югатів ($53,6 \pm 2,4$) проти ($42,4 \pm 3,2$) мкмоль/л ($p < 0,05$). Показники МДА були вищими у хворих також основної групи, ($10,5 \pm 1,7$) проти ($3,4 \pm 1,4$) мкмоль/л ($p < 0,05$). Відповідно спостерігалася нормалізація показника відсотку спонтанного гемолізу еритроцитів 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 ($p < 0,05$).

Таким чином, можна стверджувати, що використанням розробленої схеми патогенетичної терапії із застосуванням комбінацій токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової при лікуванні хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень привело відновлення показників антиоксидантного захисту.

Нами встановлено, що через 6 місяців абацилювання виявлене методом мікроскопії наступило у 15 хворих (50%) в основній групі та у 10 (33,3 %) в контрольній ($p < 0,05$). Через 8-10 місяців спостерігали припинення бактеріовиділення у 20 (66,6 %) в основній групі, та у 15 (50 %) ($p < 0,05$) в контрольній. На 10-12 місяць лікування вдалося досягти абацилювання у 26 (86,6 %) хворих основної групи та у 19 (63,3 %) в контрольній.

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

Таким чином, на основі проведеного дослідження можна зробити наступні висновки:

1. У хворих контрольної групи, які отримували стандарту 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 референтних значень.

2. У хворих основної групи в порівнянні з контрольною, наприкінці лікування виявлена нормалізація процесів перекисного окислення ліпідів, що підтверджувалось вищими показниками вмісту показників дієнових кон'югатів ($53,6 \pm 2,4$) проти ($42,4 \pm 3,2$) мкмоль/л ($p < 0,05$). Показники МДА були вищими у хворих також основної групи, ($10,5 \pm 1,7$) проти ($3,4 \pm 1,4$) мкмоль/л ($p < 0,05$). Відповідно спостерігалася нормалізація показника відсотку спонтанного гемолізу еритроцитів 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 ($p < 0,05$).

3. Через 6 місяців абацилювання виявлене методом мікроскопії наступило у 15 хворих (50%) в основній групі та у 10 (33,3%) в контрольній ($p < 0,05$). Через 8-10 місяців спостерігали припинення бактеріовиділення у 20 (66,6 %) в основній групі, та у 15 (50 %) ($p < 0,05$) в контрольній. На 10-12 місяць лікування вдалося досягти абацилювання у 26 (86,6 %) хворих основної групи та у 19 (63,3 %) в контрольній, тобто використання розробленої схеми патогенетичної терапії із застосуванням комбінацій токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової при лікуванні хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз приводить до прискорення темпів припинення бактеріовиділення та відсотку абацилювання після завершення лікування.

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

Таким чином, можна стверджувати, що використанням розробленої схеми патогенетичної терапії із застосуванням комбінацій токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової при лікуванні хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень привело до покращання показників клітинного та гуморального імунітету, відновлення показників антиоксидантного захисту, прискорення темпів припинення бактеріовиділення

та відсотку абацилювання, підвищення відсотку закриття порожнин деструкції після завершення лікування.

При вивченні терапевтичного ефекту токоферолу ацетат та настоянки ехінацеї пурпуровії на фоні традиційної терапії була виявлена тенденція до більш вираженої позитивної динаміки клініко-лабораторних показників у цих хворих, порівняно з відповідними показниками у пацієнтів, які отримували традиційну терапію, різниця між отриманими результатами лікування у хворих обох груп була достовірною.

Отже, токоферолу ацетат та настоянку ехінацеї пурпурової доцільно призначати в комплексній терапії хіміорезистентного туберкульозу легень, що дає змогу досягти більш значного імунорегуляторного та детоксикуючого ефектів, що позитивно впливає на клінічний перебіг резистентного туберкульозу.

Оцінюючи ефективність токоферолу ацетат та настоянки ехінацеї пурпурової в комплексній терапії хіміорезистентного туберкульозу, ми отримали достовірно позитивну динаміку клініко-лабораторних показників. Про антиоксидантний та імуномодуючий ефект вище згаданої терапії достовірно свідчили вищі показники припинення загальної слабкості, кашлю, підвищення апетиту, порівняно з відповідними показниками у пацієнтів, яким проводилась традиційна терапія. Слід відмітити, що в групі хворих, які отримували додаткову терапію, позитивна динаміка відбувалась протягом всього періоду спостереження, що свідчило про імуномодуючий та антиоксидантний ефекти терапії. Виявлена позитивна динаміка клініко-лабораторних показників пов'язана з антиоксидантною та імуномодуючою дією токоферолу ацетат та настоянки ехінацеї пурпурової.

В основі вищезгаданих позитивних змін перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень лежить покращення імунного за допомогою розробленої нами комплексної терапії, а саме токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової із засобами традиційної терапії, що дало змогу покращити клінічні та лабораторні результати дослідження.

З метою виконання завдання 6 «Порівняти результати лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень із застосуванням ранньої діагностики хіміорезистентності мікобактерій та використанням розробленої схеми патогенетичної терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень при використанні культуральних методів діагностики хіміорезистентності» нами 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 протитуберкульозних 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.

1. В I групі хворих, яким одразу після поступлення до стаціонару проводили дослідження мокротиння стійкості до протитуберкульозних препаратів молекулярно-генетичним методом та проводилась рання корекція антимікобактеріальної терапії спостерігалась достовірна різниця показників ЦІК, НСТ-тесту фагоцитів.

2. У хворих III основної групи, які отримували розроблений комплекс патогенетичної терапії, спостерігалась нормалізація практично всіх показників антиоксидантної системи та статистично достовірна різниця показників в порівнянні з основною групою хворих, яким проводилась рання діагностика хіміорезистентності та рання корекція хіміотерапії.

3. Рання діагностика хіміорезистентності мікобактерій та рання корекція хіміотерапії приводить 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 %, в порівнянні з застосуванням розробленої схеми патогенетичної терапії.

За даними дослідження можна рекомендувати наступне:

1. Для діагностики мультирезистентного туберкульозу необхідно використовувати молекулярно-генетичний метод діагностики чутливості МБТ та розпочинати лікування з урахуванням чутливості МБТ до ПТП;

2. Для підвищення ефективності лікування хіміорезистентного туберкульозу легень рекомендовано додавати до протитуберкульозної терапії настоянку ехінацеї пурпурової та токоферолу ацетат.

Таким чином, розроблені нами режими лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень та спосіб визначення ефективності цих результатів за допомогою комп'ютерної томографії можуть бути використаними в національних рекомендаціях (протоколи) оскільки вони дозволяють досягти високих результатів лікування.

Аналізуючи і підсумовуючи отримані дані проведеного дослідження, можна зробити висновок, що запропонований молекулярно-генетичний метод виявлення в харкотинні стійкості МБТ до ПТП до початку лікування та метод лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз із використанням традиційних засобів у сполученні з токоферолом ацетатом та настоянкою ехінацеї пурпурової виявився більш ефективним у порівнянні з традиційною схемою.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведене теоретичне узагальнення і вирішення актуального завдання фтизіатрії, що полягає в підвищенні ефективності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень шляхом ранньої діагностики хіміорезистентності молекулярно-генетичним методом, ранньої корекції хіміотерапії та порушень функції імунної та антиоксидантної систем.

1. Рання діагностика хіміорезистентності мікобактерій до антимікобактеріальних 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 протитуберкульозних препаратів фенотиповим (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 туберкульоз в порівнянні з культуральним методом діагностики хіміорезистентності приводить до достовірного покращання показників імунної системи.

3. Діагностика хіміорезистентності молекулярно-генетичним методом та відповідно рання корекція хіміотерапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз хворих приводить до нормалізації показників антиоксидантного захисту.

4. При діагностиці хіміорезистентності мікобактерій фенотиповим методом та відповідною пізньою корекцією хіміотерапії, у хворих на хіміорезистентний туберкульоз 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, що приводить до погіршення результатів лікування та потребує застосування імуномодуючих засобів.

5. Використання патогенетичної терапії із застосуванням комбінацій токоферолу ацетату та настоянки ехінацеї пурпурової при лікуванні хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень приводить до покращання показників клітинного та гуморального імунітету, відновлення показників антиоксидантного захисту, достовірного скорочення термінів та підвищення припинення частоти бактеріовиділення на 23,3 %, закриття порожнин деструкції на 20,0 %.

6. Рання діагностика хіміорезистентності мікобактерій та рання корекція хіміотерапії приводить до достовірного підвищення ефективності 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 туберкульоз 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, розведених у 0,5 склянки води, за 30 хвилин до сніданку протягом 2-х місяців, що сприяє покращенню показників імунної та антиоксидантної системи організму і підвищенню ефективності лікування осіб з хіміорезистентним ТБ легень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абашев, И.М. Результаты лечения больных деструктивным туберкулезом легких без учета лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза [Текст] / И. М. Абашев, А.И. Козлова, Л.Н. Иванова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 1. – С. 33–35.
2. Автоматизированные методы культурального определения *Mycobacterium tuberculosis* на жидких средах [Текст] / О. А. Иртуганова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2001. – № 3. – С. 53–56.
3. Антоненко, П. Б. Зв'язок між фармакокінетикою рифампіцину і станом перекисного окислення ліпідів у хворих на туберкульоз / П. Б. Антоненко // Актуал. пробл. сучасн. мед. : Вісн. Укр. мед. стомат. акад. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 87–91.
4. Безпосередні і віддалені результати комплексного лікування хворих на туберкульоз органів дихання, які виділяють резистентні штами мікобактерій [Текст] / Н.І. Фомічова, І.Ф. Магалецький, І.В. Литвин [та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 3. – С. 15–17.
5. Белянин, И. И. Снижение устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам в эксперименте и клинике (ближайшие и отдаленные результаты) [Текст] / И. И. Белянин, Е. И. Шмелев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 2. – С. 31–38.
6. Вишневский, Б. И. Частота и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при различных локализациях заболевания [Текст] / Б. И. Вишневский, Л. Н. Стеклова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 12. – С. 5–8.
7. Волчегорский, И. А. Особенности аффективного статуса больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* / И. А. Волчегорский, П. Н. Новоселов, Т. П. Дударова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 5. – С. 56–60.
8. Выявление мутаций в кодоне 306 EMBV гена для молекулярно–генетической характеристики клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* [Текст] /

- М.В. Афанасьев [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 5. – С. 48–53.
9. Гайда, А. И. Регистрация и лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в гражданском секторе Архангельской области / А. И. Гайда, Е. И. Никишова, А. О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 12. – С. 55–58.
 10. Генотипові та клініко-епідеміологічні характеристики ізолятів MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, що циркулюють в м. Києві / Ю. О. Чередник, О. В. Анопрієнко, Н. Г. Горовенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 1, № 4. – С. 220–225.
 11. Дужий, І. Д. До питання резистентності мікобактерій туберкульозу [Текст] / І.Д. Дужий, В.В. Литовська, О.В. Солодовник // Вісник проблем біології та медицини. – Полтава, 2009. – № 4. – С. 28–29.
 12. Дужий, І. Д. Можливості хірургічного лікування відносно поширеного мультирезистентного туберкульозу легень / І. Д. Дужий, О.В. Кравець, І. Я. Гресько // Клінічна хірургія. – 2014. – № 3. – С. 34–36.
 13. Загальні адаптивні реакції і вираженість ендогенної інтоксикації у хворих на туберкульоз легень [Текст] / Е. Леснік [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 3 (22). – С. 50–53.
 14. Иванова, А. А. Тактика лечения лекарственно–устойчивого туберкулеза легких [Текст] / А.А. Иванова, М.В. Павлова, Л.И. Арчакова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 5 – С. 14–16.
 15. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов цитокиновых сигналов с туберкулезом легких / А. Р. Ан [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 8. – С. 34–39.
 16. Исходы лечения больных мультирезистентным туберкулезом легких / С. М. Лепшина, Е. В. Тищенко, И. Д. Старичкова [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2013. – Т. 14, №2. – С. 167–169.
 17. Казимирко, В.К., [та ін.] // Вільнорадикальне окислення і антиоксидантна терапія. / Мальцев, В.І., Бутиліна, В.Ю. // МОРІОН, - Київ 2004. – 160 с.

18. Капков, Л. П. Почему больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя становится больше? / Л. П. Капков // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 11–17.
19. Караулов, А.В. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие.- М.: Медицинское информационное агенство, 2002. - 651с.
20. Клинико–рентгенологическая динамика у впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий при раннем назначении резервной схемы химиотерапии по данным тест–системы "ТБ–БИОЧИП" [Текст] / Р. Б. Дауров [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 4. – С. 10–13.
21. Коломиец, В. М. Эффективность иммуномодулирующей терапии больных с деструктивными формами туберкулеза легких / В. М. Коломиец, Н. В. Рублева, Н. В. Рачина // Аллергология и иммунология. – 2013. – Т. 14, № 3. – С. 225.
22. Кононец, А. С. Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с высокой лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / А. С. Кононец, В. Ю. Мишин // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 4. – С. 68–71.
23. Кужко, М. М. Вплив стандартної протитуберкульозної терапії на імунологічні показники хворих на вперше діагностованих туберкульоз легень [Текст] / М. М. Кужко, Д. О. Бутов // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 3 (73). – С. 87–90.
24. Кужко М. М. Хіміорезистентний туберкульоз: перспективи попередження та лікування [Текст] / М. М. Кужко, Н. М. Гульчук, М. І. Лінник // Укр. пульмонол. журн. – 2014. – № 3. – С. 12–17.
25. Лаврова, О. И. HRM - новый молекулярный метод определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза / О. И. Лаврова, Фигероа М. В. Альварес, М. Г. Творогова // Клин. лаб. диагностика. – 2014. – № 7. – С. 62–64.
26. Лекарственная чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, генотипом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания [Текст] / О. А. Маничева [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 12. – С. 18–22.

27. Локус комплекса H2, участвующий в контроле туберкулезной инфекции, локализуемый в области генов класса II / М. В. Коротецкая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 51–56.
28. Маркелов, Ю. М. Роль амплификации лекарственной устойчивости в формировании приобретенной множественной лекарственной устойчивости / Ю. М. Маркелов, А. О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 7. – С. 22–27.
29. Маркелов, Ю. М. Спектр лекарственной устойчивости возбудителя у разных категорий больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (по данным Республики Карелия 2008-2011 гг.) / Ю. М. Маркелов, М. С. Драчева, И. А. Дородная // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 11. – С. 41–45.
30. Мельник, В. М. Історія виникнення і розвитку хіміорезистентного туберкульозу [Текст] / В. М. Мельник, А. М. Приходько, Л. В. Ареф'єва // Укр. пульмонол. журнал. – 2012. – № 2. – С. 59–61.
31. Мельник, В. М. Хіміорезистентний туберкульоз: стан проблеми в Україні / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 5. – С. 43–45.
32. Мишин, В. Ю. Эффективность стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением [Текст] / В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов, С. В. Вылегжаник // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 7. – С. 13–18.
33. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Беркало, Л.В., Бобович, О.В., Боброва, Н.О. і др.; Під ред.. Кайдашева, І.П. - Полтава: Полімет, 2003. - 320с.
34. Молекулярная характеристика штаммов M. Tuberculosis в г. Минске / О. М. Залуцкая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 11. – С. 47–51.
35. Молекулярно–генетические и бактериологические методы диагностики M. Tuberculosis с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / Ф. Ф. Агаев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 9. – С. 32–35.

36. Молекулярно–генетические технологии в этиологической диагностике диссеминированного туберкулеза легких [Текст] / В. Ю. Журавлев, О. В. Нарвская, А. А. Вязовая [и др.] // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 3. – С. 77–81.
37. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезным спондилитом / А. А. Вязовая, Н. С. Соловьева, В. Ю. Журавлев [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 5. – С. 20–26.
38. Мякишева, Т. В. Сравнительная характеристика течения лекарственно–устойчивого и лекарственно–чувствительного туберкулеза легких у впервые выявленных больных молодого возраста [Текст] / Т. В. Мякишева, В. Ю. Мишин // Пульмонология. – 2009. – № 3. – С. 96–100.
39. Насонов, Е.Л. Современные направления иммунологических исследований хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний человека // Терапевтический арх. - 2001. - №8. - С.43-46.
40. Некоторые закономерности иммунного ответа у больных туберкулезом легких с лекарственно–устойчивыми штаммами микобактерий [Текст] / И. Я. Сахарова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких – 2008. – № 12. – С. 22–27.
41. Нечаева, О. Б. Причины и факторы формирования лекарственной устойчивости при туберкулезе легких [Текст] / О. Б. Нечаева, Е. И. Скачкова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 9. – С. 6–8.
42. Новожилова, И. А. Значимость определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза для успешного лечения туберкулеза легких [Текст] / И. А. Новожилова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 4. – С. 29–30.
43. Новые режимы в терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / А. А. Калуженина [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 45.

44. Новые технологии определения лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* [Текст] / О. И. Скотникова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 6. – С. 40–41.
45. Определение лекарственной устойчивости и генотипирование клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* при помощи экспериментального набора "ТБ-ТЕСТ" / Ю. А. Беспятых [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 77–81.
46. Особливості імунологічної реактивності у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з високим ризиком рецидиву хвороби / І. Ф. Ільїнська [та ін.] // Лаборатор. діагностика. – 2013. – № 1. – С. 19–25.
47. Особливості функціонального стану циркулюючих гранулоцитів і моноцитів в залежності від експресії ними рецепторів до γ -інтерферону у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / І. Ф. Ільїнська [та ін.] // Лаборатор. діагностика. – 2013. – № 2. – С. 8–14.
48. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких [Текст] / И. П. Зиновьев, Н. А. Эсаулова, В. Г. Новиков, И. А. Коковихина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 4 – С. 37–39.
49. Пликанчук, О. В. Результати комплексного лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень із використанням імуномодулятора мурамілпептидного ряду [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.26 / Ольга Володимирівна Пликанчук ; Держ. установа "Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України". – К., 2011. – 20 с.
50. Попова, Н. С. Принципы лечения туберкулеза. Современная тактика лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя / Н. С. Попова, А.А. Носуля, М.В. Туркина // Укр. мед. альманах. – 2013. – Т. 16, № 6. – С. 110–111.
51. Порядок використання молекулярно-генетичних методів у лабораторіях з діагностики туберкульозу в Україні методичні рекомендації / Барбова А. І., Журило О. А., Жеребко Н.М., Чайка А.О. – Київ – 2014р.

52. Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 25.03.2011 № 163 : наказ МОЗ України від 25 серпня 2011 року № 533 [Текст] / Україна. МОЗ. Наказ // Офіційний вісник України. – 2011. – № 89. – С. 123–126.
53. Про внесення змін до Положення про Національну раду з питань протидії туберкульозу та ВІЛ–інфекції/СНІДУ і її складу : постанова Кабінету Міністрів України від 6 липня 2011 року № 717 [Текст] / Україна. Кабінет Міністрів. Постанова // Офіційний вісник України. – 2011. – № 53. – С. 102.
54. Прогнозирование риска развития лекарственной устойчивости возбудителя у больных легочным туберкулезом [Текст] / М. Д. Сарафян [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 9. – С. 40–43.
55. Разнатовська, О. М. Оцінка стану імунної системи у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень залежно від клінічної форми / О. М. Разнатовська // Здоров'є ребенка. – 2013. – № 5. – С. 44–47.
56. Разработка технологии ПЦР в реальном времени для экспресс-определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам резервного ряда: фторхинолонам, амикацину и капреомицину / Ю. С. Аляпкина [и др.] // Туберкулез и болезни легких, – 2014. – № 12. – С. 69–75.
57. Результаты применения метода GenoType MTBDRsl для определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза к этамбутолу, офлоксацину, канамицину и капреомицину в Архангельской области / П. И. Елисеев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 1. – С. 32–36.
58. Результаты лечения 100 больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, получившие лекарственные препараты по одобрению комитета «зеленый свет» Всемирной организации здравоохранения в 2005г., в Архангельской области [Текст] / В. А. Власова, Е. И. Никишова, О. М. Миронюк, А. О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 44–49.
59. Самолова, А. Г. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза — актуальная проблема фтизиатрии [Текст] / А. Г. Самолова, А. О.

- Маряндышев // Проблемы туберкулеза и болезней легких.– 2005. – № 7. – С. 3–9.
60. Тарашкевич, Н. В. Эффективность молекулярно-генетического метода GeneXpert MTB/Rif для диагностики туберкулеза [Текст] / Н. В.Тарашкевич, Т. С. Каменко // Альманах современной науки и образования. – 2014. – № 11 (89). – С. 131–134.
61. Тімченко, О. Б. Клініко–імунологічне обґрунтування комплексної терапії хронічного обструктивного захворювання легенів у хворих, які перенесли туберкульоз легенів [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Олег Борисович Тімченко ; МОЗ України, Кримський Респ. НДІ фіз. методів лікування та мед. кліматології ім. І.М. Сеченова. – Ялта, 2008. – 24 с.
62. Туберкульоз із розширеною резистентністю до протитуберкульозних препаратів: ситуація в Україні [Текст] / В. М. Петренко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – № 3. – С. 35–39.
63. Туберкульоз: організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смертністю [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.]. – К. : Здоров'я, 2010. – 447 с.
64. Фещенко, Ю. І. Контроль за туберкульозом в умовах Адаптованої ДОТС–стратегії [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. – К. : Медицина, 2007. – 480 с.
65. Фещенко, Ю. І. Організація лікування хворих на туберкульоз [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. – К. : Здоров'я, 2009. – 487 с.
66. Фещенко Ю. І. Сучасна стратегія боротьби з туберкульозом в Україні [Текст] / Юрій Іванович Фещенко, Василь Михайлович Мельник. – К. : Здоров'я, 2007. – 662 с.
67. Фещенко, Ю. І. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу [Текст] / Юрій Іванович Фещенко, Василь Михайлович Мельник. – К. : Здоров'я, 2002. – 902 с.
68. Фещенко, Ю. І. Хіміорезистентний туберкульоз [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, А. В. Коблянська. – К., 2003. – 136 с.
69. Фирсова, В. А. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий

- туберкулеза у подростков, больных туберкулезом. Особенности клинического течения, эффективность лечения [Текст] / В. А. Фирсова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 1. – С. 17–20.
70. Фтизіатрія: Норм. директ. прав. док.: Зб. [Текст] / гол. ред. В. М. Заболотько; МОЗ України, Гол. упр. охорони здоров'я та мед. забезпеч., Київ. міськ. наук. інформ.–аналіт. центр мед. статистики. – К. : Медінформ, 2003. – 540 с.
71. Ходашова, М. Л. Отдаленные результаты лечения лекарственно–устойчивого туберкулеза у социально–адаптированных больных [Текст] / М. Л. Ходашова, М. В. Юдицкий, О. В. Семенова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 3. – С. 26–28.
72. Худушина, Т. А. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом легких [Текст] / Т. А. Худушина, Б. П. Волошина, Н. В. Адамович // Проблемы туберкулёза и болезней легких. – 2005. – № 12. – С. 37–39.
73. Чекман, І.С. Клініко-фармакологічні властивості імунотропних препаратів // Журнал практичного лікаря.- 2001.-№2.- С.40-43.
74. Чернушенко, Е.Ф. Імунокорегуюча терапія // Журнал практичного лікаря.- 2001.-№1.-С.24-27.
75. Эффективность патогенетической терапии при туберкулезе легких с использованием иммуномодуляторов / В. М. Коломиец [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 8. – С. 45–49.
76. Эффективность применения иммуномодуляторов в лечении деструктивных форм туберкулеза легких [Текст] / В. М. Коломиец, Н. В. Рублева, С. Б. Вольф, С. Н. Демидик // Курский науч.-практ. вестник "Человек и его здоровье". – 2013. – № 1. – С. 81–85.
77. 50 years: historical review. 50 months: countdown to a TB–free future [Text]. – Geneva: WHO, 2002. – 63 p.
78. An evolving partnership: The global fund and civil society in the fight against AIDS, tuberculosis and malaria [Text]. – Geneva : Chemin de Blandonnet, [2007]. – 52 p. – (The Global Fund).

79. Anti-tuberculosis drug resistance in the world : Fourth global report [Text]. – Geneva : WHO, 2008. – 151 p. – (World Health Organization).
80. Anti-Tuberculosis drug resistance in the world : Third global report. The WHO/IUATLD Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 1999–2002 [Text]. – Geneva : WHO, 2004. – 299 p. – (World Health Organization).
81. Bahrmand, A. R. Treatment monitoring and prevalence of drug resistance in Tehran [Text] / A. R. Bahrmand, A. A. Velayati, V. V. Bakayev // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2000. – Vol. 4(6). – P. 544–549.
82. Bleed, D. Dynamics and control of the global tuberculosis epidemic [Text] / D. Bleed, C. Dye, M. C. Raviglione // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2000. – Vol. 6(3). – P. 174–179.
83. Brites D. Old and new selective pressures on *Mycobacterium tuberculosis* / D. Brites, S. Gagneux // *Infection, genetics and evolution.* – 2012. – Vol. 12, № 4. – S. 678–685.
84. Clinical and epidemiological profiles of individuals with drug-resistant tuberculosis / P. Hda S., S. M. Nardi, M. I. Pereira [et al.] // *Instituto Oswaldo Cruz.* – 2015. – Vol. 110 (2). – P. 235–248.
85. Comparative study of antituberculous drug resistance among *Mycobacterium tuberculosis* isolates recovered at the American University of Beirut Medical Center: 1996–1998 vs 1994–1995 [Text] / G. F. Araj, L. Y. Itani, N. A. Kanj, G. W. Jamaledine // *J. Med. Liban.* – 2000 – Vol. 48 (1). – P. 18–22.
86. Confronting a hidden disease: TB in Roma communities : A research report prepared for the Roma Health Project [Text] / M. Schaaf. – Budapest : Open Society Institute, 2007. – 43 p. – (Public Health Program ; Roma Health Project).
87. Davies, P. D. Tuberculosis: the global epidemic / P. D. Davies // *J. Indian. Med. Assoc.* – 2000. – Mar., Vol. 98 (3). – P. 100–102.
88. Delamanid (OPC-67683) for treatment of multi-drug-resistant tuberculosis / G. Sotgiu, E. Pontali, R. Centis [et al.] // *Expert Review of Anti-infective Therapy.* – 2015. – Vol. 13, № 3. – P. 305–315.

89. DOTS Expansion Plan to Stop TB in the WHO European Region. 2002–2006 [Text]
Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2002. – 46 p. – (World Health Organization. Europe).
90. Drug resistance study of Mycobacterium tuberculosis in Canada, February 1, 1993 to January 31, 1994 [Text] / E. Farzad, D. Holton, R. Long, M. Fitz Gerald // Can. J. Public Health. – 2000. – Vol. 91 (5). – P. 366–370.
91. Evaluation of test susceptibility testing of mycobacterium tuberculosis [Text] / M. N. Hazbon [et al.] // J. Clin Microbiol. – 2000. – Vol. 38 (12). – P. 4599–4603.
92. Farhat, M. R. Genomic analysis identifies targets of convergent positive selection in drug-resistant Mycobacterium tuberculosis / M. R. Farhat, S. Gagneux // Nature genetics. – 2013. – Vol. 45, № 10. – S. 1183–1189.
93. Ford, C. B. Mycobacterium tuberculosis mutation rate estimates from different lineages predict substantial differences in the emergence of drug-resistant tuberculosis / C. B. Ford, S. Gagneux // Nature genetics. – 2013. – Vol. 45, № 7. – S. 784–790.
94. Fourth meeting of National Tuberculosis Programme managers : Report on a WHO meeting, Helsinki, Finland 8–10 June 2000 [Text] / WHO Regional Office for Europe. – Copenhagen : WHO, 2000. – 24 p. – (World Health Organization. Europe).
95. Geerligs, W. A. Multidrug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands [Text] / W. A. Geerligs, R. Van Altena, W. C. M. De Lange // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2000. – Vol. 4 (8). – P. 758–764.
96. Global tuberculosis control : WHO report 2010 [Text]. – Geneva : WHO, 2010. – VII, 204 p. – (World Health Organization).
97. Global tuberculosis control [Text] : WHO report 2011. – Geneva : WHO, 2011. – VIII, 246 p. – (World Health Organization).
98. Global tuberculosis control 2009 : Epidemiology, strategy, financing. WHO report 2009 [Text]. – Geneva : WHO, 2009. – VII, 303 p. – (World Health Organization).
99. Hayward, A. C. Tuberculosis drug resistance in England and Wales. How much is home-grown? [Text] / A. C. Hayward, J. Herbert, J. M. Watson // Epidemiol infect. – 2000. – Vol. 125 (2). – P. 463–464.

100. Horsburgh, C. R. The global problem of multidrug-resistant tuberculosis: the genie is out of the bottle [Text] / C. R. Horsburgh // JAMA. – 2000. – Vol. 283 (19). – 2575–2576.
101. Implementing the WHO stop TB strategy : A handbook for national tuberculosis control programmes [Text] / World Health Organization. – Geneva : WHO, 2008. – XII, 184 p.
102. Khurana, A. K. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance in extensively drug-resistant tuberculosis / A. K. Khurana, D. Aggarwal // The European respiratory journal. – 2015. – Vol. 45 (1). – P. 294–295.
103. Kumar, Singh P. Progress and Prospects of Stem Cells in Treatment of Drug Resistant Tuberculosis / P. Kumar Singh, A. Jain // Current Respiratory Medicine Reviews. – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. 230–237.
104. Kuaban, C. Antituberculosis drug resistance in the West Province of [Text] / C. Kuaban, R. Bercion, J. Noeske // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2000. – Vol. 4 (4). – P. 356–360.
105. Lazslo, A. Программа обеспечения качества при проведении тестов на лекарственную чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в Сети межнациональных референс-лабораторий ВОЗ/МСБТБЛ: первый раунд исследования качества работы лабораторий [Текст] / A. Lazslo, M. Rahman, M. Espinal // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 4. – С. 42–49.
106. Loiez–Durocher, C. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: diagnostic methods [Text] / C. Loiez–Durocher, A. Vachee, N. Lemaitre // Ann. Biol. Clin. (Paris). – 2000. – Vol. 58 (3). – P. 291–297.
107. Long R. Drug-resistant tuberculosis [Text] / R. Long // CMAJ. – 2000. – Vol. 22, № 163 (4). – P. 425–428.
108. *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / Ф. Ф. Агаев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 9. – С. 32–35.
109. Rorigues // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2000. – Vol. 4 (3). – P. 223–231.

110. Schaaf, H. S. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis [Text] / H. S. Schaaf, A. Van Rie, R. P. Gie // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2000. – Vol. 19 (8). – P. 695–699.
111. Schluger, N. W. The impact of drug resistance on the global tuberculosis epidemic [Text] / N. W. Schluger // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2000. – Vol. 4 (2), Suppl. 1. – P. 71–75.
112. Schwoebel, V. Standardization of antituberculosis drug resistance surveillance in Europe. Recommendations of a World Health Organization (WHO) and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Working Group [Text] / V. Schwoebel, C. B. S. Lambregts–van Weezenbeek, M–L. Moro // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 16. – P. 364–371.
113. Singh, M. Drug resistant tuberculosis [Text] / M. Singh, S. Jayanthi, L. Kumar // *Indian J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 67, Suppl. 2. – P. 41–46.
114. Surgical treatment of complications of pulmonary tuberculosis, including drug-resistant tuberculosis / R. Madansein, S. Parida, N. Padayatchi [et al.] // *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases.* – 2015. – Vol. 32. – P. 61–67.
115. Surveillance of antituberculosis drug resistance in Switzerland 1995–1997: the central link [Text] / P. Helbling [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 16 (2). – P. 200–202.
116. TB impact measurement : Policy and recommendations for how to assess the epidemiological burden of TB and the impact of TB control [Text]. – Geneva : WHO, 2009. – VIII, 58p. – (World Health Organization).
117. TB/HIV : A clinical manual [Text] / writing team: A. Harries, D. Maher, S. Graham [et al.]. – 2nd ed. – Geneva : WHO, 2004. – 210 p. – (World Health Organization).
118. The use of bedaquiline in regimens to treat drug-resistant and drug-susceptible tuberculosis: a perspective from tuberculosis-affected communities / L. R. Mingote, D. Namutamba, F. Apina [et al.] // *Lancet (London, England).* – 2015. – Vol. 31, 385. – P. 477–479.

119. Toman's tuberculosis : Case detection, treatment, and monitoring – questions and answers [Text] / ed. : T. Frieden. – 2nd ed. – Geneva : World Health Organization, 2004. – XVIII, 332 p.
120. Totally drug-resistant tuberculosis and adjunct therapies / S. K. Parida, R. Axelsson-Robertson, M. V. Rao [et al.] // Journal of Internal Medicine. – 2015. – Vol. 277, № 4. – P. 388–405.
121. Treatment of tuberculosis. Guidelines [Text] / Stop TB Department. – 4th ed. – Geneva : WHO, 2010. – X, 147 p. – (World Health Organization).
122. Trends in antituberculosis drug resistance in Karonga District, Malawi, 1986 – 1998 [Text] / D. K. Warndorff [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2000. – Aug., Vol. 4 (8). – P. 752–757.
123. The Political and Ethical Challenge of Multi-Drug Resistant Tuberculosis / C. Degeling, C. Mayes, W. Lipworth [et al.] // Journal of Bioethical Inquiry : An interdisciplinary forum for ethical and legal debate. – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 107–113.
124. Vareldzis, B. P. Drug resistant tuberculosis: laboratory issues, World Health Organizations [Text] / B. P. Vareldzis, J. Grosset, I. de Kantrol // Tuberc. Lung Dis. – 1994. – Vol. 75 (1). – P. 1–7.
125. WHO report 2004. Global tuberculosis control. Surveillance, planning, financing [Text]. – Geneva : WHO, 2004. – 218 p. – (World Health Organization).
126. WHO report 2005. Global tuberculosis control : Surveillance. Planning. Financing [Text]. – Geneva : WHO, 2005. – VIII, 247p. – (World Health Organization).
127. WHO report 2006. Global tuberculosis control. Surveillance, planning, financing [Text] / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2006. – VI, 242 p. – (World Health Organization).
128. WHO report 2007. Global tuberculosis control : Surveillance, planning, financing [Text]. – Geneva : WHO, 2007. – VI, 270 p. – (World Health Organization).

129. WHO report 2008. Global tuberculosis control : Surveillance, planning, financing [Text]. – Geneva : WHO, 2008. – VIII, 294 p. – (World Health Organization).
130. Willcox, P. A. Drug-resistant tuberculosis [Text] / P. A. Willcox // Curr Opin Pulm Med. – 2000. – Vol. 6 (3). – P. 198–202.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заст. гол. лікаря з лікувальної роботи
Полтавського обласного клінічного
протитуберкульозного диспансеру

А.В. Филенко

201 3 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

Пропозиція для впровадження: «Спосіб комплексного лікування вперше виявленого хіміорезистентного туберкульозу легень».

Установа розробника, автор:

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава,
вул. Шевченка, 23. Філатова О.В., Бойко М.Г., Вородюхіна А.К.

Джерела інформації:

Патент України на корисну модель № 77437 Спосіб комплексного лікування вперше виявленого хіміорезистентного туберкульозу легень Філатова О.В., Бойко М.Г., Вородюхіна А.К.

Базова установа, яка проводить впровадження:

терапевтичні відділення Полтавського обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру.

Термін впровадження: квітень 2013 р. – вересень 2013 р.

Загальна кількість спостережень: 20 хворих.

Ефективність впровадження: ефект – соціально-економічний – підвищення ефективності лікування вперше діагностованого деструктивного хіміорезистентного туберкульозу легень.

Зауваження і пропозиції: відсутні.

Відповідальний за впровадження:

Зав. терапевтичним відділенням № 2

Ждан В.М.

« 1 » 04 20 13 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Заст. гол. лікаря з лікувальної роботи
Полтавського обласного клінічного
протитуберкульозного диспансеру

А.В. Филенко
201 3 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Спосіб комплексного лікування вперше виявленого хіміорезистентного туберкульозу легень».

Установа розробника, автор:

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава,
вул. Шевченка, 23. Філатова О.В., Бойко М.Г., Вородюхіна А.К.

Джерела інформації:

Патент України на корисну модель № 77437 Спосіб комплексного лікування вперше виявленого хіміорезистентного туберкульозу легень Філатова О.В., Бойко М.Г., Вородюхіна А.К.

Базова установа, яка проводить впровадження:

терапевтичні відділення Полтавського обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру.

Термін впровадження: квітень 2013 р. – вересень 2013 р.

Загальна кількість спостережень: 20 хворих.

Ефективність впровадження: ефект – соціально-економічний – підвищення ефективності лікування вперше діагностованого деструктивного хіміорезистентного туберкульозу легень.

Зауваження і пропозиції: відсутні.

Відповідальний за впровадження:

Зав. терапевтичним відділенням № 1

Вороніна В.І.

« 1 » 04 20 13 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
Вплив державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»
д.мед.н. проф. _____ В.М. Бобирьов
«_____» _____ 2013 р.

Акт впровадження

результатів способу лікування вперше діагностованого хіміорезистентного туберкульозу легень у навчальний процес кафедри фтизіатрії

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

- 1. Пропозиція для впровадження:** «Спосіб лікування вперше діагностованого хіміорезистентного туберкульозу легень».
- 2. Автор:** Філатова О.В., аспірант кафедри фтизіатрії ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія».
- 3. Актуальність дослідження:** спосіб лікування вперше діагностованого хіміорезистентного туберкульозу з додаванням Ехінацеї та вітамінів А і Е по 200 мг (група 60 осіб). Контрольна група відрізняється тим, що хворим антиоксиданти та імуномодулятор не призначали. За допомогою молекулярно-генетичного виділення ДНК із культури (харкотиння) хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень встановили за мінімальний строк, до якого з протитуберкульозних препаратів відмічається резистентність. Після підвищення дозування ізоніазиду до 0,6 та фторхінолонів (етіонаміду 1,0 і левофлоксацину до 1,0), проаналізували ефективність лікування хіміорезистентного туберкульозу легень.
- 4. Установа розробник:** кафедра фтизіатрії, ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія». Розглянуто та затверджено на засіданні кафедри протокол № 17 від 07.05.13.
- 5. Джерело інформації:** Патент на корисну модель №77437 МПК А61Р31/06. Спосіб лікування хіміорезистентного туберкульозу. Заявка – u 2012 10270 Заявлено 30.08.2012. Дата публікації відомостей про видачу патенту 11.02.2013, Бюл. №3.
- 6. Базова установа,** що проводить впровадження: кафедра фтизіатрії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».
- 7. Термін впровадження:** 01.06.13-31.12.13 р.
- 8. Форма впровадження:** впроваджено по плану впровадження 2013-2014 р.р. в учбовий процес для студентів, лікарів інтернів по циклу «Фтизіатрії і пульмонологія».
- 9. Кількість студентів,** які прослухали курс: 100.
- 10. Соціально-економічний ефект:** підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень.

Зав. кафедри фтизіатрії
д.мед.н., проф. Бойко М.Г.
Відповідальний за впровадження

«1» серпня 2013р

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 77437

**СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ВПЕРШЕ
ВИЯВЛЕНОГО ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ
ЛЕГЕНЬ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **11.02.2013.**

Голова Державної служби
інтелектуальної власності України

— М.В. Ковіня



ВІДДІЛ
КАДРІВ

ЗВЕРНУТИМОВІРНО
Відділ секретар

20 р.

м. Полтава



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77437** (13) **U**

(51) МПК

A61P 31/06 (2006.01)**A61K 39/04** (2006.01)**A61K 33/40** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 10270	(72) Винахідник(и): Філатова Олена Вікторівна (UA), Бойко Микола Григорович (UA), Вородюхіна Алла Кирилівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 30.08.2012	(73) Власник(и): Філатова Олена Вікторівна, Майдан Незалежності, 5-а, кв. 6, м. Полтава, 36003 (UA), Бойко Микола Григорович, пров. Дніпропетровський, 9, м. Полтава, 36016 (UA), Вородюхіна Алла Кирилівна, вул. Горького, 27-а, м. Полтава, 36014 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.02.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.02.2013, Бюл.№ 3	

**(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНОГО ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО
ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ**

(57) Реферат:

Спосіб комплексного лікування вперше виявленого хіміорезистентного туберкульозу легень включає призначення стандартної антимікобактеріальної хіміотерапії, пероральне використання настоянки Ехінацеї пурпурової та вітамінів А та Е.

UA 77437 U



UA 77437 U

Запропонована корисна модель належить до галузі медицини, а саме до фтизіатрії.

Актуальність вивчення проблеми захворюваності на хіміорезистентний туберкульоз визначається в Україні та світі постійним збільшенням хворих, які виділяють стійкі до протитуберкульозних препаратів мікобактерії туберкульозу, обумовлюючи все більшу частоту виникнення туберкульозу з первинною резистентністю збудника. Лікарська резистентність мікобактерій туберкульозу є одним з основних факторів, що обмежують ефективність протитуберкульозної терапії. Поширення резистентних форм штамів мікобактерій призводить до зниження клінічної ефективності лікування хворих, подовження термінів хіміотерапії та збільшення фінансових витрат (Новожилова І.А. Значимость определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза для успешного лечения туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. К., 2004. - № 4. - С. 29-30).

Полірезистентні форми туберкульозу становлять 10-15 % із числа вперше діагностованих випадків захворювання на туберкульоз (первинна хіміорезистентність (Старостенко Е.В., Селицкая Р.П., Салпагаров А.М., Иванова А.С., Пономарева Ю.Ю., Вереснева Р.Е., Сумеренкова О.Н., Косарева О.А. Обоснование дифференцированного использования неспецифических патогенетических средств в комплексном лечении больных туберкулезом легких // Пульмонология. - М., 2001. - №1 - С. 12-15).

Вторинна резистентність МБТ виникає внаслідок неправильного режиму та переривання антибактеріальної терапії. Полірезистентність мікобактерій - найсерйозніша медична та економічна проблема (Иванова А.А., Павлова М.В., Арчакова Л.И. Тактика лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких.- 2003. - № 5 - С. 14-16).

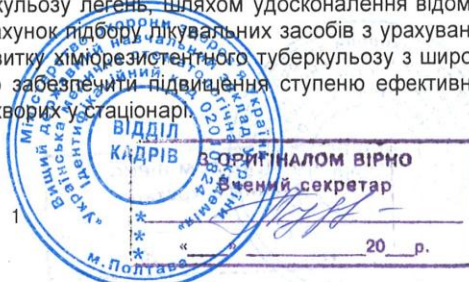
На сьогодні недостатньо вивчена проблема лікування вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень з первинною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів, актуальність якої має особливе значення, якщо врахувати, що первинну резистентність МБТ сучасними методами можна визначити через 2 місяці після встановлення діагнозу (час отримання чистої культури МБТ + час повторного пересіву для визначення чутливості МБТ до ПТП), в цей період хворому повинно бути призначено лікування протитуберкульозними препаратами, але оптимальний режим їх використання до цього часу ще не обґрунтований (Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Коблянська А.В. Хіміорезистентний туберкульоз. - К., 2003.-136 с.).

Відомі способи лікування вперше виявленого хіміорезистентного туберкульозу легень (Петренко В.М., Черенько С.О. Современные методы лечения химиорезистентного туберкулеза // Проблемы туберкулеза.-2005. -№ 10. - С. 1-14; Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Вылегжаник С.В. Эффективность стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением // Проблемы туберкулеза - М., 2001. - № 7. - С. 13-18; Пат. UA 62311 А, МПК А61N 1/0. Спосіб лікування вперше виявленого туберкульозу легень /Норейко Б.В., Лепшина С.М., Норейко С.Б., Обухова Н.В.; Донецький державний медичний університет ім. М. Горького (UA). - №2003031880; заявл. 03.03.2003; опубл. 15.12.2003, бюл. №12; Пат. 66308, МПК А61K 33/00, А61K 33/44, А61K 35/00. Спосіб лікування хворих на вперше виявлений деструктивний туберкульоз легень/ Харківський національний медичний університет (UA), Матвеева С.Л. (UA). - № u201108229; заявл. 30.06.2011; опубл. 26.12.2011, бюл. № 24).

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, що включає призначення стандартної антимікобактеріальної хіміотерапії та антибіотика (Пат. 58810, МПК А61P 31/06, А61K 31/00. Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень/ Запорізький державний медичний університет (UA), Разнатовська О.М., Смірнова В.В., Федорець А.В. (UA).- № u201011761; заявл. 04.10.2010; опубл. 26.04.2011, бюл. № 8).

Проте відомий спосіб лікування має недостатній ступінь ефективності обумовлений відсутністю корекції імунологічних порушень, які виникають при туберкульозі та під час його лікування протитуберкульозними антимікобактеріальними препаратами, що призводить до зниження ефективності лікування та подовження строків лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб комплексного лікування вперше виявленого хіміорезистентного туберкульозу легень шляхом удосконалення відомого, досягти корекції імунологічних порушень за рахунок підбору лікувальних засобів з урахуванням особливостей патогенетичних механізмів розвитку хіміорезистентного туберкульозу з широким спектром дії та з мінімальною побічною дією забезпечити підвищення ступеню ефективності лікування та скорочення строків перебування хворих у стаціонарі.



UA 77437 U

Поставлена задача вирішується створенням способу комплексного лікування вперше виявленого хіміорезистентного туберкульозу легень, що включає призначення стандартної антимікобактеріальної хіміотерапії, який, згідно з корисною моделлю, відрізняється тим, що додатково призначають пероральне використання настоянки Ехінацеї пурпурової по 1 чайній ложці за 30 хвилин до сніданку, пероральне використання вітамінів А та Е по 200 мг з їжею вранці протягом 20 діб.

Настоянка Ехінацеї пурпурової - імуностимулятор, що містить комплекс діючих речовин, які підвищують фагоцитарну активність нейтрофілів і макрофагів, стимулює синтез інтерлейкіну-1, стимулює трансформацію В-лімфоцитів у плазматичні клітини, покращує функції Т-хелперів. Інулін, лавулоза та бетаїн покращують процеси обміну, особливо в печінці та нирках. Має протівірусні, антибактеріальні, протимікотичні властивості.

Показання для застосування: імунодефіцитний стан при хронічних рецидивуючих запальних захворюваннях різної локалізації. Стан після антибіотикотерапії, цитостатичної, імунодепресивної, променевої терапії. Початкові прояви ГРВІ, тривале застосування антибіотиків. Лікування ран, що тривалий час не загоюються.

Вітамін "А" - (аксерофтол, ретинол, антксерофтальмічний, вітамін росту) відносять до групи жиророзчинних вітамінів. Він регулює обмінні процеси в слизових оболонках дихальних шляхів, значно підвищує опірність організму до інфекційних хвороб. Вітамін "А" спричиняє значний вплив на стан клітинних мембран, тканинне дихання, відіграє важливу роль у синтезі білків, ліпідів, мукополісахаридів, регулює баланс мінералів, модулює процеси диференціювання епітеліальних клітин, необхідний для нормального функціонування ендокринних залоз і росту організму, впливає на поділ імунокомпетентних клітин, на синтез факторів специфічного (імуноглобулінів) і неспецифічного (інтерферон, лізоцим) захисту організму від інфекційних та інших захворювань, стимулює мієлопоєз.

Вітамін "Е" (Токоферол) - жиророзчинний вітамін, має виражену антиоксидантну та радіопротекторну дію, бере участь у біосинтезі гема і білків, проліферації клітин та інших найважливіших процесах клітинного метаболізму, підвищує споживання кисню тканинами організму, має ангіопротекторну дію, впливає на тонус і проникність судин, стимулює утворення нових капілярів.

Імуномодулюючий ефект вітаміну "Е" проявляється в стимуляції Т-клітинного та гуморального імунітету.

Запропонований спосіб комплексного лікування вперше виявленого хіміорезистентного туберкульозу легень здійснюють наступним чином.

Після проведення всебічного обстеження: читання рентгенівського знімку, оцінки загального стану, вислуховування легень, вимірювання артеріального тиску, проведення спірограми, загального аналізу крові, аналіз на стійкість до протитуберкульозних препаратів, бронхоскопії, призначають пероральне використання лікувальних засобів: приймати 20 днів, вітамін А по 200 мг з їжею вранці, вітамін Е також по 200 мг з їжею вранці, настоянку Ехінацеї пурпурної 1 чайну ложку за 30 хвилин до сніданку.

Приклад

Хворий М., 35 років, був госпіталізований до Полтавського обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру 15.04.11 зі скаргами на загальну слабкість, кашель зі слизово-гнійним харкотинням, підвищення температури тіла до 38,0 °С. Не лікувався. Запропонована госпіталізація для обстеження та вибору способу лікування.

Діагноз при госпіталізації: ВДТБ (15.04.11) в/ч правої легені (інфільтративний) Дестр+, МБТ+, М+, К+, рез (0), гіст 0, кат-1, ког 2 (2011).

Об'єктивно: на рентгенівському знімку в верхній долі правої легені неоднорідна інфільтрація малої та середньої інтенсивності, місцями зливного характеру, загальний стан задовільний, в легенях в верхній долі правої легені вислуховуються сухі хрипи. Артеріальний тиск АТ 120/80, спірограма показала дихальну недостатність 2 ступеня, В крові збільшене ШОЕ - 20, лейкоцитоз - 9,0, стійкість до Н, бронхоскопія патології не виявила. Живіт м'який, безболісний, печінка не збільшена.

Діагноз після проведення всебічних обстежень: ВДТБ (15.04.11) в/ч правої легені (інфільтративний) Дестр+, МБТ+, М+, К+, рез (Н), гіст 0, кат-1, ког 2 (2011).

Хворому було призначено лікування запропонованим способом комплексного лікування вперше виявленого хіміорезистентного туберкульозу легень: приймати 20 днів, вітамін А по 200 мг з їжею вранці, вітамін Е також по 200 мг з їжею вранці, настоянку Ехінацеї пурпурної 1 чайну ложку за 30 хвилин до сніданку. Через 10 діб від початку лікування припинилися скарги на кашель, на 15 добу лікування зменшилась слабкість, покращився загальний стан, настрої. Через 20 днів нормалізувалися показники крові, припинилось бактеріовиділення мікроскопічно.



UA 77437 U

При проходженні рентгенівського контролю частина патологічних тіней розсмокталась. Пацієнт був виписаний зі стаціонару через 4 місяці лікування в задовільному стані та гарному настрої.

Запропонованим способом комплексного лікування вперше виявленого хіміорезистентного туберкульозу легень, проліковано 20 хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні Полтавському обласному клінічному протитуберкульозному диспансері.

Після проведеного курсу лікування запропонованим способом комплексного лікування вперше виявленого хіміорезистентного туберкульозу легень, була досягнута позитивна динаміка, а саме: у 8-ми хворих (40 %) з дисемінованим процесом, у 5-ох (25 %) - з інфільтративним, та у 5-ох (25 %) з вогнищевим туберкульозом поліпшилося самопочуття, зменшився кашель, покращився апетит, нормалізувалась температура тіла на 31,7 % в порівнянні з контрольною групою, лабораторно покращилися показники гемограми на 18,3 %. З групи у 14-ти (70 %) хворих припинилося бактеріовиділення на 25,4 %, рентгенологічно частково розсмоктались вогнища, зменшилися порожнини розпаду на 24,6 %, в порівнянні з контрольною групою, що не приймала вітаміни та ехінацею. У 2-х (10 %) хворих з дисемінованим туберкульозом лабораторні та рентгенологічні показники залишилися практично такими, як і до приймання нашої терапії, це пояснюється за давності процесу. За даними імунограми в динаміці нормалізувались показники абсолютного числа Т-лімфоцитів в середньому з 476 до 804, абсолютне число у Т-хелперів нормалізувалось з 410 до 726 у 8-ми, Т-супресори з 380 до 520 (абсолютне число), В-лімфоцити 227-705 (абсолютне число) у 12-ох хворих. Також спостерігалась позитивна динаміка у загальному аналізі крові. Гемоглобін нормалізувався з 120-150 г/л, лейкоцити 11,4-4,0 г/л у 9-ох хворих. Нормалізувалось ШОЕ з 40-5 мм/год., паличкоядерні з 15-6 %, еозинофіли 9-4 % у 11-ох хворих.

Аналіз результатів лікування свідчить про ефективність запропонованого способу. Так, у більшості хворих (70 %) після лікування було відмічено достовірне поліпшення самопочуття вже на 10-15 день від початку лікування. Припинилися скарги на кашель, слабкість, покращився загальний стан. Виявлені позитивні зрушення показників загального аналізу харкотиння та рентгенологічного дослідження.

Таким чином запропонований спосіб комплексного лікування вперше виявленого хіміорезистентного туберкульозу легень за рахунок корекції імунологічних порушень шляхом підбору лікувальних засобів з урахуванням особливостей патогенетичних механізмів розвитку хіміорезистентного туберкульозу з широким спектром дії та з мінімальною побічною дією дозволяє досягти зменшення інтоксикації, швидкого припинення бактеріовиділення та загоєння порожнини деструкції, забезпечує підвищення ступеня ефективності лікування та скорочення строків перебування хворих у стаціонарі.

Виходячи з вище викладеного, можна зробити висновок, що спосіб комплексного лікування вперше виявленого хіміорезистентного туберкульозу відповідає поставленій задачі і забезпечує одержання позитивного протитуберкульозного ефекту за рахунок підбору лікувальних засобів з урахуванням особливостей патогенетичних механізмів розвитку вперше виявленого хіміорезистентного туберкульозу легень з широким спектром дії та з мінімальною побічною дією, не викликає побічних ефектів, підвищує ступінь ефективності лікування та дозволяє скоротити термін лікування.

Запропонований спосіб комплексного лікування вперше виявленого хіміорезистентного туберкульозу, впроваджений у полтавському обласному клінічному протитуберкульозному диспансері та на кафедрі фтизіатрії ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія".

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб комплексного лікування вперше виявленого хіміорезистентного туберкульозу легень, що включає призначення стандартної антимікобактеріальної хіміотерапії, який відрізняється тим, що додатково призначають пероральне використання настоянки Ехінацеї пурпурової по 1 чайній ложці за 30 хвилин до сніданку та вітамінів А та Е по 200 мг з їжею вранці протягом 20 діб.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Пушкіна, 1, м. Київ - 42, 01601

