

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

ШТИБЕЛЬ ГАННА ДАНИЛІВНА

УДК: 616. 24 – 002. 5: 615. 015.8] – 08. – 059

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА
МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ
ГЛЮКОЗАМІНІЛМУРАМІЛПЕНТАПЕПТИДУ І ПЕНТОКСИФІЛІНУ

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університету імені Данила Галицького МОЗ України

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Сахелашвілі Манана Іванівна,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

професор кафедри фтизіатрії і пульмонології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Зайков Сергій Вікторович,

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

доктор медичних наук, професор

Гришук Леонід Андрійович,

Державний вищий заклад «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії

Захист дисертації відбудеться «10» черня 2019 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

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

Автореферат розісланий «08» травня 2019 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За останні роки на тлі поступової стабілізації епідемічної ситуації велику загрозу становить поширення мультирезистентного (МРТБЛ) і розширеного резистентного туберкульозу (РРТБЛ) легень (Фещенко Ю.І. та співавт., 2014 – 2017; Мельник В.М. і співавт., 2014; Черенько С.О., 2014; Петренко В.І. і співавт., 2016; Chang K.Ch. et al., 2013).

В умовах сьогодення важливими залишаються публікації, які конкретизують імунологічні порушення як причини, що впливають на перебіг та ефективність хіміотерапії МРТБЛ. Їх усунення відкриває перспективи підвищення результативності антимікобактеріальної терапії (АМБТ) (Кужко М.М. і співавт., 2017; Рекалова О.М. і співавт., 2017; Actor K.J. et al., 2008; Rocha-Ramirez L.M. et al, 2008).

У хворих на МРТБЛ та РРТБЛ лікування дороговартісне, тривале, малоефективне та становить великі труднощі (Литвиненко Н.А. і співавт., 2017; Trauner A.V., 2014). У зв'язку з цим розробка нових схем АМБТ та патогенетичної із застосуванням сучасних імуномодуляторів та детоксикаційних препаратів тощо є перспективною (Кужко М.М. і співавт., 2012; Рекалова О.М. і співавт., 2015).

Імунотропна терапія на тлі застосування АМБТ підвищує ефективність комплексного лікування хворих на туберкульоз (Чернушенко Е.Ф., Процюк Р.Г., 2011; Ильинская И.Ф, 2011-2012; Рекалова Е.М., О.М. і співав., 2015; Фещенко Ю.І., 2016). У медичній літературі висвітлені дані щодо застосування імуномодулятора мурамілпептидного ряду у хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) легень (Зайков С.В. і співавт., 2007; 2008; Пликанчук О.В. і співавт., 2016; Шеремета-Мельник О.П. і співавт., 2017). Широко застосовується пентоксифілін в лікуванні саркоїдозу з метою формування мінімальних фіброзних змін в легенях (Гаврисюк В.К. і соавт., 2015 – 2017). Разом з тим недостатньо висвітлюється ефективність одночасного застосування глюкозамінілмурамілпентапептиду (ГАМПЕД) і пентоксифіліну у комплексній терапії хворих на МРТБЛ.

Таким чином, незважаючи на збільшення кількості хворих на МРТБЛ, в умовах сьогодення недостатньо вивчався його прогноз, особливості його перебігу; частота; зв'язок між клінічним перебігом та станом імунної системи; причини неефективності АМБТ на стаціонарному етапі; вплив одночасного застосування ГАМПЕДу та пентоксифіліну на ефективність комплексної терапії цієї недуги. Їх вирішення дозволить підвищити ефективність лікування хворих на МРТБЛ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (ЛНМУ): «Вивчити клініко-рентгенологічні та лабораторні особливості діагностики і перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної астми при бронхообструктивному синдромі у хворих на

туберкульоз або пневмонію» (№ держ. реєстрації 0115U000039) та відділу епідеміології, клініки туберкульозу науково-дослідного інституту епідеміології і гігієни ЛНМУ: «Вивчити клініко-епідеміологічні особливості хіміорезистентного туберкульозу та розробити заходи для оптимізації епідеміологічного нагляду» (№ держ. реєстрації 0110U001058).

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень на підставі вивчення епідеміологічних, клініко-імунологічних, мікробіологічних його особливостей та застосування в комплексній терапії глюкозамінілмурамілпентапептиду (ГАМПЕД) і пентоксифіліну

Завдання дослідження:

1. Здійснити моніторинг окремих епідеміологічних показників з туберкульозу в Україні та її регіонах, у тому числі Львівської області, за період 2010–2016 рр. та розробити прогноз розвитку епідемічного процесу, зокрема з МРТБЛ на перспективу до 2025 року.

2. Вивчити клініко-імунологічні особливості перебігу хіміочутливого (ХЧТБЛ) і МРТБЛ.

3. Встановити залежність між інтенсивністю порушень в системі імунітету та ефективністю лікування МРТБЛ.

4. Визначити ефективність застосування ГАМПЕДу і пентоксифіліну в комплексній терапії пацієнтів з МРТБЛ.

5. Розробити алгоритм корекції лікувальних заходів у даної категорії хворих.

Об'єкт дослідження: мультирезистентний туберкульоз легень.

Предмет дослідження: епідеміологічні, клініко-імунологічні особливості перебігу МРТБЛ, прогнозування епідемічних процесів, ефективність патогенетичної терапії (ГАМПЕД, пентоксифілін), алгоритм корекції лікувальних заходів при МРТБЛ.

Методи дослідження: епідеміологічні, клінічні, рентгенологічні, мікробіологічні, імунологічні та статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Отримані нові наукові дані щодо прогнозування розвитку епідемічного процесу з МРТБЛ в Україні та у її регіонах на період до 2025 р. Встановлено зниження середньоукраїнського показника захворюваності на туберкульоз легень (-2,5), тенденція до зростання частки МРТБЛ серед нових (+2,5) і повторних (+4,0) випадків. Крок щорічного приросту МРТБЛ у західному регіоні становить (+1,1), а його прогнозована частка у 2025 р. відповідатиме 23,9 % порівняно з 13,1 % у 2015 році.

Установлена частота і профіль МРТБЛ і РРТБЛ жителів Львівської області за період 2010 – 2016 рр. Визначено, що на тлі зменшення захворюваності на туберкульоз легень, кількість випадків туберкульозу з мульти- та розширеною резистентністю з роками зростає. За зазначені роки у структурі мультирезистентності питома вага розширеної резистентності збільшилась в 6 разів.

Доповнені наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу МРТБЛ у дорослих: збільшення в 1,5 рази частоти дисемінованої, і у 1,8 рази –

фіброзно-кавернозної і у 1,9 рази рідше – інфільтративної його форми. При ХЧТБЛ за вказані періоди переважала інфільтративна форма туберкульозу легень.

Встановлені дані щодо ознак порушення стану імунної системи, які ускладнюють перебіг та знижують результативність лікування пацієнтів з МРТБЛ. Зокрема, зменшення на 30-50 % від величин норми CD3+-клітин та пригнічення РБТЛ з ФГА, туберкулінова анергія в РБТЛ з ППД-Л, зменшення на 10 % і більше кількості фагоцитоз-активних клітин та пригнічення їх поглинальної здатності, зниження на 20 % і більше вмісту КЛБ.

Доведена доцільність та розроблено алгоритм застосування в комплексній терапії хворих на МРТБЛ ГАМПЕДу і пентоксифіліну.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані дані щодо закономірностей розвитку епідемічного процесу до 2025 року дають можливість розробити заходи щодо оптимізації епідеміологічного нагляду та рекомендації з організації надання медичної допомоги хворим на туберкульоз.

Визначені характерні порушення в системі імунітету та гомеостазу крові при МРТБЛ, які можуть бути підставою для застосування препаратів імуноотропної дії та засобів детоксикаційної терапії.

Розроблені показання для включення ГАМПЕДу та пентоксифіліну в комплексну терапію хворих на МРТБЛ, що дозволяє підвищити ефективність їх лікування та зменшити загальний показник вартості лікування в 1,2 рази.

За результатами дисертаційного дослідження опублікований інформаційний лист «Оцінка ефективності стандартизованої інтенсивної антимікобактеріальної терапії у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень за показниками імунологічних досліджень» (м. Київ, 2013 р.).

Впровадження результатів роботи у практику. Основні результати роботи впроваджені в практичну діяльність Львівського регіонального фтизіопульмонологічного центру, Тернопільського протитуберкульозного диспансеру, обласного фтизіопульмонологічного центру м. Івано-Франківськ, Рівненського обласного протитуберкульозного диспансеру, а також у навчальний процес факультету післядипломної освіти кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно проаналізувала наукову літературу та патентну інформацію за темою дисертації, визначила актуальні напрямки досліджень, сформулировала мету та завдання наукової роботи, розробила всі положення дисертаційної роботи, особисто проводила відбір, клінічне обстеження тематичних хворих, здійснила статистичне опрацювання результатів, написання статей, розробку алгоритму корекції лікувальних заходів у хворих на МРТБЛ. Висновки та практичні рекомендації сформульовано разом з науковим керівником.

Апробація результатів роботи. Основні положення роботи висвітлені й доповідались на науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби, туберкульоз та сучасний стан доквілля. Епідеміологія, мікробіологія,

діагностика» (м. Львів, 2015 р.); «З'їзді Всеукраїнського лікарського товариства» (м. Одеса, 2015 р.), XVI Конгресі СФУЛТ (м. Київ, 2016), XVI конгресі ВУЛТ «Актуальні проблеми профілактичної медицини» (м. Кам'янець-Подільський, 2017 р.), IV науковому симпозиумі з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (м. Тернопіль, 2015 р.), міжнародній конференції «ВИЧ-асоційований туберкульоз: епідеміологічні, клінічні та соціальні аспекти» (г. Гродно, Республіка Білорусь, 2015), міжнародній конференції «Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine» (Lublin, Poland, 2017), міжнародній конференції «Proceedings of articles the international scientific conference Czech Republic» (Karlovy Vary–Kyiv, Ukraine, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, серед яких 11 статей (у тому числі 9 у наукових журналах, зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах). Опубліковано 7 тез доповідей у матеріалах конгресів, з'їздів та науково-практичних конференцій (у тому числі – 4 закордонних).

Обсяг та структура дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 216 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 30 таблицями, 41 рисунком. Робота складається із вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, яких налічується 349 найменувань, з яких 111 – іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Дисертаційне дослідження складається з п'яти фрагментів:

1. На підставі аналізу основних епідеміологічних показників з МРТБЛ і РРТБЛ в Україні та її регіонах за період 2010-2015 рр. здійснено прогнозування розвитку епідемічного процесу до 2025 р. (Одейчук А. Н., 2009).

2. Для вивчення особливостей епідемічної ситуації з МРТБЛ і РРТБЛ у Львівській області за період 2010–2016 рр. проведено ретроспективний аналіз медичної документації 1592 хворих на МРТБЛ, які лікувались в протитуберкульозних установах області. За структурою мультирезистентності пацієнти були поділені на 2 групи: 1160 (72,8 %) – з МРТБЛ і 432 (27,2 %) – з РРТБЛ.

3. З метою вивчення особливостей клінічного перебігу відібрано і обстежено 371 хворий на туберкульоз легень: 268 пацієнтів, які мали МРТБЛ (основна група) і 103 хворих на ХЧТБЛ (контрольна група). Хворим проводили оглядову рентгенографію органів грудної клітки у прямій та бокових проєкціях, томографічне дослідження на різних зрізах, комп'ютерну томографію (за показаннями) органів грудної клітки та фібробронхоскопію.

Мікробіологічне дослідження включало молекулярно-генетичне (МГ) дослідження мокротиння (GeneXpert MTB/RIF) і лінійного зонд-аналізу (GenoType MTBDR), мікроскопію мокротиння для виявлення кислотостійких бактерій (КСБ), посів біоматеріалу на середовище Левенштейна–Йенсена, тест

медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ до препаратів I ряду (в системі ВАСТЕС МGІТ–960), до препаратів II ряду – на рідкому та твердому середовищах (Барбова А.І. і співавт., 2017).

4. За результатами показників лейкограми крові здійснювали обчислення інтегральних лейкоцитарних індексів ендogenous інтоксикації: модифікованого лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛШм), інтегрального показника реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН); лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу (ІЛГ), які вказували на наявність інтоксикації, її ступінь та стадію (Сперанский И.И. і співавт., 2009; Островский В.К. і співавт., 2006; Разнатовская Е.Н., 2012).

Імунологічні дослідження проведені 32 хворим на ХЧТБЛ (контрольна група), 93 – на МРТБЛ (основна група) та 30 донорам (практично здорові особи), які включили вивчення показників фагоцитарної ланки, Т-, В-клітинного та специфічного протитуберкульозного імунітету. Фагоцитарну ланку імунітету оцінювали за показниками фагоцитарної активності нейтрофілів (фагоцитарне число та фагоцитарний індекс) (Прилуцького А.С., 2005), загальної окисно-відновної активності нейтрофілів у тесті (НСТ-тест) (Park В.Н. et al., 1968) в модифікації Бажора Ю. И. (1981) та показниками катіонних лізосомальних білків гранулоцитів (КЛБ) (Шубич М.Г., 1974).

Дослідження показників Т-клітинного імунітету проводили на підставі вивчення популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів крові: (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, CD4+/CD8+) за допомогою діагностикумів еритроцитарних з адсорбованими на їх поверхні відповідними анти-CD-моноклональними антитілами (ТВО НВЛ «Гранум», м. Харків, Україна), мікроскопічно. Стан В-системи імунітету вивчали за показниками CD22+, вмістом імуноглобулінів IgA, IgM і IgG (Mancini G., 1965), рівнем загальних циркулюючих імунних комплексів (ЦК) (Гриневича Ю.А., 1981). Специфічний протитуберкульозний імунітет характеризували на підставі проліферативної активності лімфоцитів в реакції РБТЛ з ППД-Л (Чернушенко К.Ф., Когосова Л.С. 1981).

5. Ефективність глюкозамінілмурамілпентапептиду і пентоксифіліну у комплексному лікуванні визначали у 87 хворих на МРТБЛ, яких поділили на три групи: 1-ша група (22 хворих) одержувала лише АМБП відповідно до ТМЧ; 2-га (35 осіб) – АМБП + ГАМПЕД, 3-тя (30 осіб) – АМБП + ГАМПЕД і пентоксифілін.

ГАМПЕД (ДП «Ензим», Вінниця, Україна, умовно названий нами ГАМПЕД) вводили підшкірно, добова доза препарату становила 0,002 г один раз у день, курс лікування – 5 ін'єкцій, інтервал між якими складав 6 діб.

Пентоксифілін (ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", м. Харків, Україна) призначали під контролем тиску і вводили внутрішньовенно крапельно по 100 мг у 200,0 мл 0,9 % розчину хлориду натрію протягом одного місяця.

Результати відповідних досліджень стали основою для розробки алгоритму корекції лікувальних заходів у хворих на МРТБЛ.

Результати досліджень та їх обговорення. Вивчення епідемічної ситуації з туберкульозу в Україні в 2010 – 2015 рр. стало основою для розрахунку відповідного прогнозу на десятирічний період до 2025 року, результати якого наведені на рис. 1.

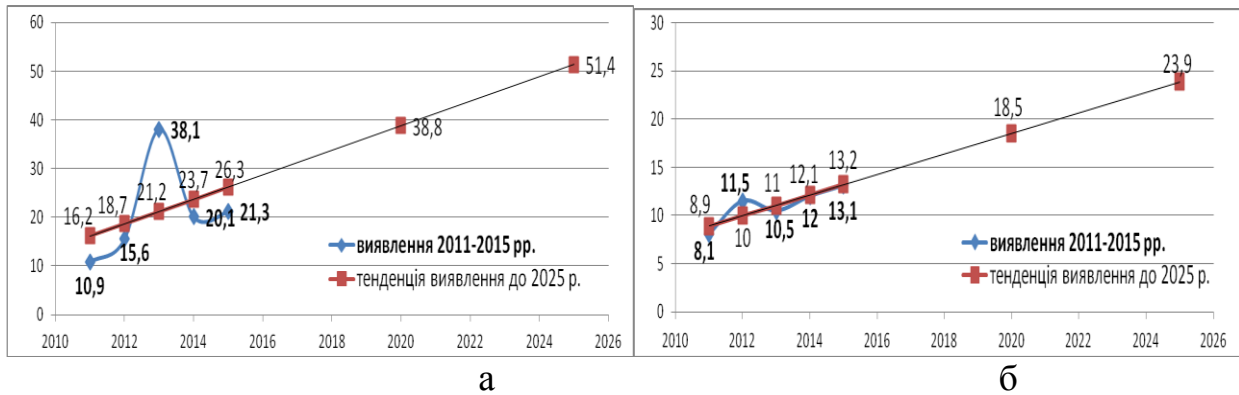


Рис. 1 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) частки нових випадків МРТБЛ в Україні (а) і західному регіоні (б).

Згідно результатів досліджень, на перспективу очікується спадаючий тренд захворюваності на туберкульоз із середньорічним інтервалом зниження (-2,5) та туберкульоз легень (-3,1). Разом з тим для всіх регіонів України характерною є тенденція до зростання частки МРТБЛ серед нових та повторних випадків туберкульозу легень. Серед нових випадків найвищі темпи приросту МРТБЛ мають місце у південному регіоні (+6,0) з прогнозованою частотою виявлення у 2025 р. 91,9 % проти 30,1 % у 2015 р. та у центральному (+3,0) і прогнозованою часткою 54,2 %, проти 25,2 %, відповідно. Найнижчими вони є у західному регіоні (+1,1) з прогнозованою часткою 23,9 % відносно 13,1 % та північному (+2,0) і очікуваною частотою виявлення 37,4 % відносно 17,7 %, відповідно.

Тренд частоти МРТБЛ серед нових випадків туберкульозу легень у розрізі регіонів України за винятком північного (+5,0) – спадаючий, серед повторних, навпаки – різко зростаючий з інтервалом щорічного приросту у центральному (+2,7), у західному (+3,1), у південному (+3,9), у північному (+4,5) зі зростанням до 2025 р. майже у дві частки МРТБЛ.

У структурі мультирезистентності спостерігали поступове збільшення питомої ваги (до 27,2 %) розширеної резистентності. При цьому найпоширенішими штамми МБТ, які виділяли хворі на МРТБЛ, були штами з профілем резистентності HRSE (49,5 %), HREZS (17,3 %). Інші комбінації зустрічались вірогідно рідше порівняно з вказаними. При РРТБЛ питома вага штамів МБТ, стійких до HRS, зросла в 4,2 рази ($p < 0,01$), HREZ в 1,9 рази ($p < 0,05$).

Спостерігається збільшення в 1,5 рази частоти дисемінованого з 45,9 % у 2010 р. до 69,8 % у 2016 р. ($p < 0,05$) і у 1,8 рази фіброзно-кавернозного туберкульозу з 3,8 % до 6,9 % ($p < 0,05$). У 1,9 рази рідше діагностується його інфільтративна форма 44,3 % і 23,3 %, випадків, ($p < 0,05$). При ХЧТБЛ переважає інфільтративна форма туберкульозу легень 50,5 % проти 28,8 %, ($p < 0,05$), деструкція легеневої паренхіми констатується у два рази рідше, ніж

при МРТБЛ 45,6 % проти 93,6 % ($p < 0,05$).

При порівняльній оцінці клініко-рентгенологічного перебігу специфічного процесу залежно від чутливості/стійкості МБТ встановлено, що при МРТБЛ в 1,5 рази частіше діагностували дисемінований (66,8 % проти 44,6 %, ($p < 0,05$)) і в 1,8 рази – фіброзно-кавернозний туберкульоз легень (5,2 % проти 2,9 %, ($p < 0,05$), ніж при ХЧТБЛ. Проте інфільтративна форма туберкульозу легень переважала при ХЧТБЛ (50,5 % проти 28,8 %, ($p < 0,05$)), а деструкції легеневої паренхіми констатували у два рази рідше, ніж при МРТБЛ.

При МРТБЛ порівняно з ХЧТБЛ у хворих відзначено різке пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів (зменшення ФІ у 1,2 рази, ФЧ у 2,5 рази; вмісту КЛБ в 1,3 рази). Незалежно від типу чутливості/резистентності МБТ констатували зменшення CD3+ клітин в обстежених контрольної та основної груп, які становили $(50,4 \pm 2,2)$ % і $(54,3 \pm 3,1)$ % порівняно з $(60,0 \pm 5,0)$ % у здорових осіб ($p > 0,05$). У популяції Т-лімфоцитів фіксували перерозподіл субпопуляційних клітин, а саме: зменшення фракції Т-хелперів та зростання Т-супресорів. Динаміка змін показників імунної системи при застосуванні різних схем ХТ хворих на вперше діагностований МРТБЛ наведена в таблиці 1.

У хворих на МРТБЛ з неефективною АМБТ значно частіше, ніж у ефективно лікованих, констатували зменшення на 30-50 % від величин норми загальної кількості CD3+-клітин та РБТЛ з ФГА (у 60 % осіб), туберкулінову анергію специфічних Т-лімфоцитів (35 %), зменшення на 10 % і більше кількості ФЧ та ФІ (у 42 %), зниження на 20 % і більше вмісту КЛБ (70 % хворих, табл.1).

Супресивний характер клітинної відповіді був більш вираженим у хворих основної групи, на що вказував показник імунорегуляторного індексу (ІРІ CD4+/CD8+), який був менший відносно пацієнтів з ХЧТБЛ в 1,2 рази та в 1,8 рази відносно здорових осіб, і становив $(0,92 \pm 0,07)$ проти $(1,13 \pm 0,10)$ та $(1,61 \pm 0,17)$ відповідно ($p < 0,05$).

Неповноцінність системи протитуберкульозного захисту з дисфункційними порушеннями специфічної імунної відповіді за даними РБТЛ з ППД в 1,4 рази частіше констатували у хворих на МРТБЛ (у 54,2 %), ніж на ХЧТБЛ (38,1 %); наявність туберкулінової анергії – у 12,5 % і 9,5 % осіб відповідно. Процеси антитілоутворення IgA, IgG ($p < 0,05$) та імунного комплексоутворення за рівнем ЦК ($p < 0,05$) інтенсивніше протікали у хворих на МРТБЛ, ніж з ХЧТБЛ.

На момент завершення ІФ лікування при застосуванні схеми АМБТ + ГАМПЕД + пентоксифілін спостерігали істотне збільшення ефективності лікування хворих на МРТБЛ, при цьому частота припинення бактеріовиділення констатована у 86,7 % хворих; розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін у легенях у 76,7 % пацієнтів; загоєння порожнин розпадів легень спостерігали у 56,7 %, (табл.).

Динаміка змін показників імунної системи при застосуванні різних схем терапії хворих на вперше діагностований МРТБЛ

Показники імунної системи/Групи		Здорові n=30	Групи		
			1 (АМБТ) n=22	2 (ГАМПЕД) n=22	3 (ГАМПЕД+Пентоксифілін) n=25
ФЧ (у.о.)	до	6,8±0,5	4,4±0,3 [•]	4,5 ± 0,5 [•]	4,6 ± 0,4 [•]
	після		4,7±0,4 [•]	5,6 ± 0,3 ^{•*} ↑	6,1 ± 0,5 ^{•*} ↑
ФІ (%)	до	67,1±3,1	41,4±2,4 [•]	43,2 ± 3,5 [•]	42,0 ± 3,8 ^{•*}
	після		47,3±2,5 [•]	57,6 ± 2,9 ^{•*} ↑	61,3 ± 2,1 ^{•*} ↑
НСТ (%)	до	9,3±0,8	19,2±1,2 [•]	18,2 ± 1,4 [•]	16,6 ± 2,1 ^{•*}
	після		14,3±1,0 ^{•*} ↓	11,8 ± 1,1 ^{•*} ↓	9,3 ± 1,2 ^{•*} ↓
КЛБ (%)	до	78,6±2,4	70,4±3,1 [•]	68,3 ± 3,2 [•]	65,0 ± 2,6 [•]
	після		71,4±1,8 [•]	78,5 ± 2,2 ^{•*} ↑	77,3 ± 2,1 ^{•*} ↑
Ig А(г/л)	до	1,88±0,1	5,35±0,52 [•]	5,12 ± 0,48 [•]	5,21 ± 0,32 [•]
	після		4,27±0,15 ^{•*} ↓	3,73 ± 0,37 ^{•*} ↓	3,56 ± 0,23 ^{•*} ↓
Ig М(г/л)	до	1,15±0,09	3,25±0,14 [•]	2,97 ± 0,21 [•]	3,05 ± 0,24 [•]
	після		2,42±0,13 ^{•*} ↓	2,05 ± 0,16 ^{•*} ↓	2,17 ± 0,15 ^{•*} ↓
Ig G(г/л)	до	12,8±1,5	23,65±3,25 [•]	22,21 ± 2,03 [•]	26,35 ± 1,67 [•]
	після		27,82±2,41 [•]	25,45 ± 2,55 [•]	25,71 ± 2,32 [•]
ЦІК (од.опт.щ.)	до	78,1±5,6	165,9±9,3 [•]	170,4 ± 8,1 [•]	182,6 ± 7,5 [•]
	після		128,4±4,7 ^{•*} ↓	130,2 ± 5,2 ^{•*} ↓	125,3 ± 6,4 ^{•*} ↓
CD3+ (%)	до	60,0±5,0	47,1 ± 2,9 [•]	45,3 ± 5,7 [•]	48,8 ± 4,5 [•]
	після		52,5 ± 4,3	58,5 ± 4,6	58,4 ± 3,9
CD4+(%)	до	40,0±3,0	25,1± 3,2 [•]	24,6± 2,5 [•]	26,1 ± 3,1 [•]
	після		29,5± 2,6 [•]	37,2 ± 2,4 ^{•*} ↑	36,7 ± 2,3 ^{•*} ↑
CD8+(%)	до	22,0±1,0	24,7 ± 3,5	23,0 ± 3,1	23,8 ± 1,7
	після		26,9 ± 2,3	25,4 ± 1,5	24,7 ± 2,3
ІРІ	до	1,61±0,17	1,02 ± 0,08 [•]	1,07 ± 0,05 [•]	1,10 ± 0,07 [•]
	після		1,10 ± 0,07 ^{•*}	1,46 ± 0,09 ^{•*} ↑	1,49 ± 0,07 ^{•*} ↑
CD16+(%)	до	16,5±3,5	29,4 ± 1,7 [•]	26,2 ± 2,3 [•]	28,3 ± 3,1 [•]
	після		25,7 ± 2,4 [•]	22,7 ± 1,9	22,9 ± 2,5
CD22+(%)	до	23,0±3,6	25,1 ± 2,1	23,1 ± 3,1	26,3 ± 2,8
	після		28,0 ± 1,2	26,0 ± 1,7	27,6 ± 1,4
	після		7,6 ± 0,4 [•]	7,2 ± 0,5 ^{•*} ↓	7,0±0,4 ^{•*} ↓
РБТЛ з ФГА (%)	до	45,6±2,1	29,7±1,2 [•]	27,9±2,0 [•]	28,6±1,7 [•]
	після		33,1±0,6 [•]	42,2± 0,3 ^{•*} ↑	44,7± 0,4 ^{•*} ↑
РБТЛ з ППД-ЛІ (%)	до	1,3±0,2	2,9 ± 0,2 [•]	3,4 ± 0,3 [•]	3,1 ± 0,3 [•]
	після		3,5 ± 0,4 [•]	2,5± 0,3 ^{•*} ↓	2,3 ± 0,4 ^{•*} ↓

Примітки:

- – різниця достовірна відносно здорових осіб (p<0,05–0,01);
- * – різниця достовірна відносно початкових значень (p< 0,05–0,01);
- – різниця достовірна відносно осіб першої групи, (p<0,05–0,01);
- ↑, ↓ – напрямок змін показника (збільшився, зменшився).

Як свідчать дані таблиці, додавання на протязі 1 місяця до АМБТ

ГАМПЕД або ГАМПЕД + пентоксифіліну сприяло зростанню відносно початкових значень ФІ на 25,0 % і 31,5 % відповідно, ($p < 0,05$) у хворих 2-ої та 3-ої груп, а у хворих 1-ої групи – на 12,5 % ($p > 0,05$).

Аналогічна закономірність була характерна і для ФЧ, яке у порівнянні з вихідними значеннями зросло в 1,2 та 1,3 рази ($p < 0,05$), а відносно осіб з 1-ї групи на 17,5 % і 23,0 %, відповідно.

У хворих на МРТБЛ, які отримували на тлі АМБТ на момент завершення патогенетичної терапії (ГАМПЕД та ГАМПЕД та пентоксифілін), значно швидше відбувалось відновлення механізмів клітинного імунітету, на що вказувала тенденція до зростання популяції CD3+-клітин на 22,6 % у 2-ій групі хворих та на 17,8 % у 3-ій відносно 11,8 % у 1-ій. У хворих, які отримували ГАМПЕД та пентоксифілін, відбувалося усунення дисбалансу між пулами CD4+ і CD8+, що супроводжувалося вірогідним зростанням до показників норми чисельності CD4+ на 22,1 % (відносно 1-ої групи) та на 3,9 % (відносно 2-ої), з нормалізацією показника ІРІ.

Додавання до АМБТ ГАМПЕД (2-га група) або ГАМПЕД та пентоксифіліну (3-тя група) сприяло відновленню механізмів фагоцитарного захисту, а саме: достовірному збільшенню, відносно показників 1-ої групи, ФЧ, ФІ, КЛБ, зменшенню величин НСТ.

На підставі одержаних клініко-рентгенологічних та імунологічних даних був розроблений поетапний алгоритм корекції лікувальних заходів у хворих на МРТБЛ. В основу алгоритму включені поетапні лікувальні дії з огляду на конкретні індивідуальні порушення в системі імунного гомеостазу, наявність/відсутність ендогенної інтоксикації, моніторинг результативності АМБТ (рис. 2).

1. На початковому етапі інтенсивної фази АМБТ рекомендується:
а) проведення заходів детоксикаційної терапії при наявності ЕІ тяжкого ступеня у стадії декомпенсації (збільшення на 50 % і вище показників ЛШм та ІРВН, на 100 % і вище ЦК); б) додаткове включення до АМБТ ГАМПЕД і/або пентоксифіліну при фагоцитарній недостатності, пов'язаній зі зниженням на 30,0 % і більше вмісту КЛБ; наявності Т-клітинної імуносупресії зі зменшенням, більше ніж на 30,0 % Т-лімфоцитів та їх проліферативної активності; туберкуліновій толерантності специфічних Т-лімфоцитів; різко вираженому гуморальному типу імунної відповіді показано застосування імунотропного препарату комбінованої дії (ГАМПЕД). Оптимальним варіантом патогенетичної терапії є застосування імунотропного препарату (ГАМПЕД) після проведення детоксикаційних заходів (пентоксифілін) або одночасне призначення обох препаратів (ГАМПЕД та пентоксифілін).

2. На етапі 3-4 місяців АМБТ рекомендовано хворим з відсутньою або негативною рентгенологічною динамікою (незалежно від наявності бактеріовиділення), при утриманні на рівні вихідних величин або посиленні порушень в імунній системі (зменшення на 30 % і більше Т-лімфоцитарного клітин та їх проліферативної активності, на 30 % і більше вмісту КЛБ, туберкулінова толерантність специфічних Т-лімфоцитів, посилення у 2 рази і більше продукції антитілоутворення, зростання концентрації ЦК) доповнити

специфічне лікування препаратом ГАМПЕД. При наявності виражених ознак інтоксикації, імунотерапію призначати після використання пентоксифіліну.

3. На етапі амбулаторного лікування рекомендовано: по завершенню інтенсивної фази лікування при відсутності позитивної рентгенологічної динаміки, наявності імуносупресивного стану підсилити підтримуючу фазу АМБТ імунотропним препаратом (ГАМПЕД) або (ГАМПЕД та пентоксифілін) повторно.

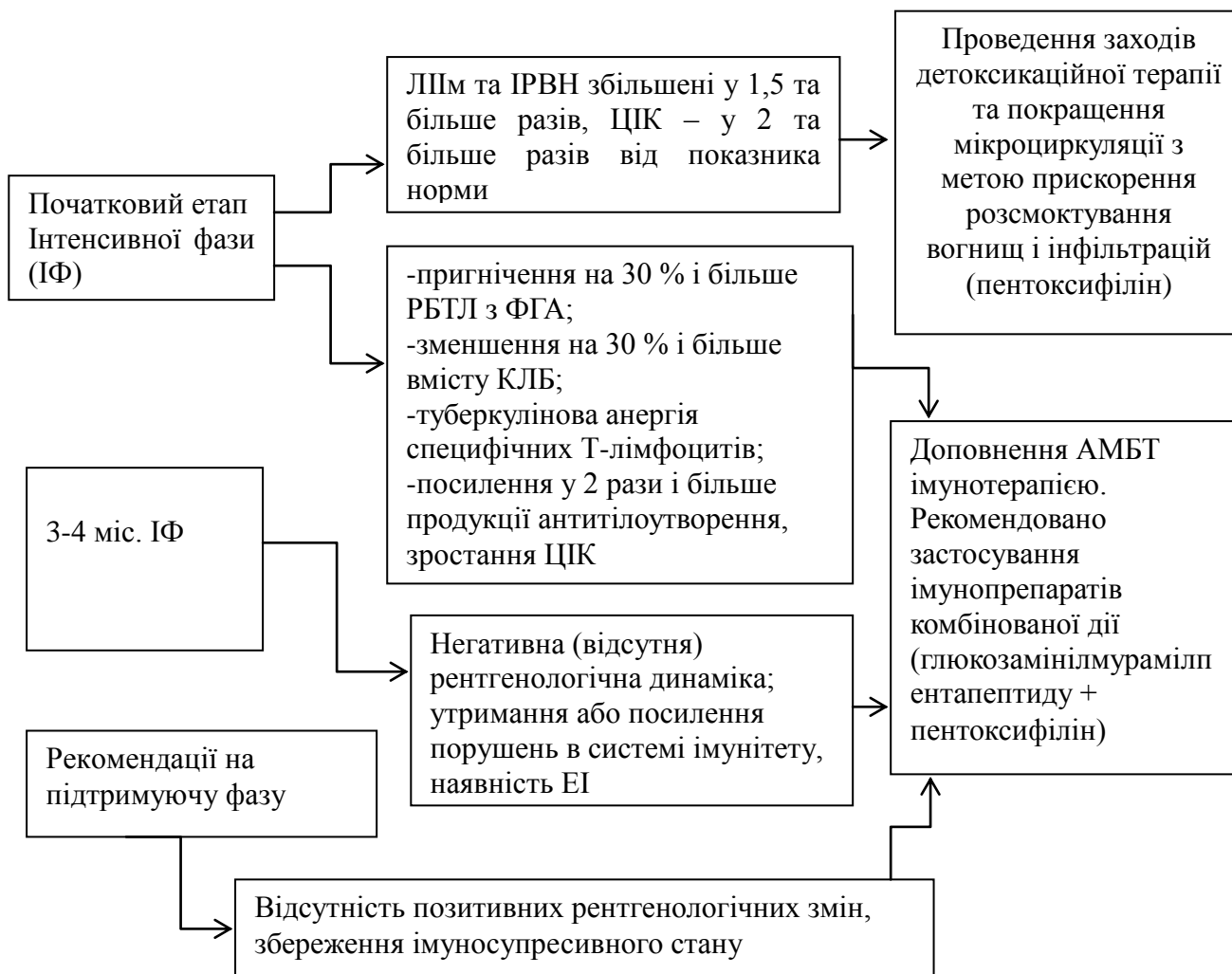


Рис.2 Алгоритм корекції лікувальних заходів при МРТБЛ

Абсолютна вартість режимів хіміотерапії для лікування одного пацієнта між хворими, котрим призначали лише АМБТ і АМБТ + ГАМПЕД становила 19 159,2 грн. проти 20 283,4 грн. на 1 %, відповідно. У той же час вартість/ефективність режиму хіміотерапії зі схемою АМБТ + ГАМПЕД, порівняно з лише АМБТ у 1,1 рази нижча – 253,5 грн. на 1 % припинення бактеріовиділення проти 281,0 грн. При застосуванні схеми (АМБП + ГАМПЕД + пентоксифілін) – вартість нижча в 1,2 рази (246,4 грн. проти 281,0 на 1 % припинення бактеріовиділення). Отже, згідно показника вартість-ефективність, хворим на вперше діагностований МРТБЛ найбільш доцільно застосовувати на початку ХТ (ГАМПЕД + пентоксифілін), що

підвищує ефективність лікування в 1,2 рази.

Таким чином, моніторинг отриманих результатів на кінці ІФ показав, що застосування ГАМПЕД і пентоксифіліну на тлі АМБТ сприяло підвищенню ефективності лікування хворих на МРТБЛ на $(34,4 \pm 0,7)$ %, що проявлялося припиненням бактеріовиділення раніше на $(1,5 \pm 0,3)$ міс., розсмоктуванням вогнищ та інфільтрації на $(2,3 \pm 0,1)$ міс, прискорення загоєння порожнин розпаду на $(1,4 \pm 0,2)$ міс. з нормалізацією показників імунітету у 62,9 % хворих на МРТБЛ та покращенням показника вартості-ефективності лікування у 1,2 рази.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичного завдання фтизіатрії – підвищення ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень на підставі вивчення епідеміологічних, клініко-імунологічних, мікробіологічних його особливостей та застосування в комплексній терапії глюкозамінлмурамілпентапептиду і пентоксифіліну.

1. Прогноз розвитку епідемічного процесу з МРТБЛ на період до 2025 р. демонструє, що на тлі зниження середньо українського показника захворюваності на туберкульоз $(-2,5)$ спостерігається тенденція до зростання частки МРТБЛ серед нових $(+2,5)$ і повторних $(+4,0)$ випадків захворюваності на туберкульоз. Крок щорічного приросту МРТБЛ у західному регіоні становить $(+1,1)$, а його прогнозована частка у 2025 р. відповідатиме 23,9 % проти 13,1 % у 2015 р.

2. Епідемічний процес у Львівській області відображає загальні тенденції в країні. Зокрема, на тлі відносної стабілізації захворюваності на туберкульоз легень наявне зростання в 1,5 рази кількості випадків МРТБЛ. У структурі мультирезистентності спостерігається збільшення частки розширеної резистентності у 6 разів.

3. Ретроспективний аналіз клінічних форм МРТБЛ за період 2010 – 2016 рр. вказує на збільшення в 1,5 рази частоти дисемінованого $(p < 0,05)$ і у 1,8 рази фіброзно-кавернозного туберкульозу $(p < 0,05)$. У 1,9 рази рідше діагностується його інфільтративна форма – $(p < 0,05)$. При ХЧТБЛ переважає інфільтративна форма туберкульозу легень $(50,5$ % проти 28,8 %) $(p < 0,05)$.

4. Для МРТБЛ є характерним більш виражений супресивний характер клітинної відповіді: різке пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів (зменшення фагоцитарного індексу у 1,2 рази порівняно з ХЧТБЛ, у 2,5 рази зниження фагоцитарного числа $(p < 0,05)$; зменшення в 1,3 рази вмісту КЛБ, ІРІ, які менші відносно осіб з ХЧТБЛ в 1,2 рази та в 1,8 рази відносно здорових осіб.

5. У хворих на МРТБЛ з неефективною АМБТ значно частіше, ніж у ефективно лікованих, констатували зменшення на 30-50 % від величин норми CD3+-клітин та пригнічення РБТЛ з ФГА і РБТЛ з ППД-Л, зменшення на 10 % більше кількості ФЧ та пригнічення ФІ, зниження на 20 % і більше вмісту КЛБ.

6. Доповнення хіміотерапії ГАМПЕД + пентоксифілін сприяє зникненню клінічних, лабораторних ознак інтоксикації у 61,3 % хворих, більш ранньому припиненню бактеріовиділення у 68,8 %, загоєнню порожнин деструкції в легенях у 43,4 %, зростанню в крові на 17,8 % популяції CD3+-клітин, на 33,9 % чисельності CD4+ – лімфоцитів, ІРІ, достовірному відновленню механізмів фагоцитарного імунітету: зростання показників ФЧ, ФІ, КЛБ та зменшенням величин НСТ відносно вихідних значень та показників отриманих у хворих, яким призначали лише АМБТ.

7. При застосуванні ГАМПЕД і пентоксифіліну на тлі АМБТ на момент завершення ІФ хіміотерапії спостерігається підвищення ефективності лікування хворих на МРТБЛ на (34,4±0,7) %, що проявляється більш раннім припиненням бактеріовиділення на (1,5±0,3) міс., розсмоктуванням вогнищ та інфільтрації на (2,3±0,1) міс. швидше, загоєння порожнин розпаду (1,4±0,2) міс., з нормалізацією показників імунітету у 62,9 % хворих на МРТБЛ та покращенням показника вартості/ефективності лікування у 1,2 рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На початку АМБТ у хворих на вперше діагностований МРТБЛ доцільно призначати одночасно глюкозамінілмурамілпентапептиді пентоксифілін при наявності:

а) зменшення на 30 % і більше кількості і/або активності Т-лімфоцитів (CD3+-клітин, РБТЛ з ФГА); на 30 % і більше – вмісту катіонних лізосомальних білків гранулоцитів; туберкулінова анергія специфічних Т-лімфоцитів у реакції в РБТЛ з ППД-Л; посилення у два рази і більше продукції специфічних антитіл та рівня ЦІК.

б) вираженої інтоксикації та розповсюдженості специфічного процесу.

2. ГАМПЕД рекомендовано вводити підшкірно 0,002 г один раз в день, на курс лікування 5 ін'єкцій з інтервалом 6 діб.

3. Петоксифілін призначають по 10,0 мл (100 мг) на 200,0 мл 0,9 % розчину хлориду натрію, вводять внутрішньовенно крапельно, протягом одного місяця щоденно.

ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Оцінка ефективності антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз легень за показниками імунологічних досліджень / Г.Д. Штибель, І.Л. Платонова, О.А. Ткач, М.І. Сахелашвілі, М.Б. Пурська, Г.В. Щурко, Н.Є. Лаповець. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2011. № 2 (5). С. 21–25. (Дисертант: підбір клінічного матеріалу, написання окремих фрагментів тексту). Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.

2. Цитологічна структура крові у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень та її значення для оцінки інтенсивності ендогенної інтоксикації / І.Л. Платонова, Є.І. Писаренко, К.Д. Мажак, О.А. Ткач, Г.Д. Штибель, О.В. Павленко, О.В. Омелян, Т.В. Турчина, Н.І. Кіромасова,

Л.Г. Божко. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2015. № 2 (21). С. 78–84. *(Дисертант: проведено аналіз літературних джерел та формулювання висновків). Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.*

3. Паралелі імунологічних порушень у хворих з уперше діагностованим хіміочутливим і мультирезистентним туберкульозом легень / І.Л. Платонова, Н.Є. Лаповець, Г.Д. Штибель, М.Б. Пурська, Г.В. Щурко. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2016. № 2 (25). С. 50–55. *(Дисертант: відбір хворих, проведення функціональних методів дослідження, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації). Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.*

4. Ефективність лікування нових випадків мультирезистентного туберкульозу легень – запорука профілактики рецидиву / І.Л. Платонова, М.І. Сахелашвілі, Г.Д. Штибель, О.А. Ткач, К.Д. Мажак, Збірник наукових праць: «Актуальні проблеми профілактичної медицини» Львів, 2017. №1 (14). С. 118–127. *(Дисертант: провела дослідження та узагальнила результати, написання окремих фрагментів тексту).*

5. Частота і структура мультирезистентного та туберкульозу легень із розширеною резистентністю у дорослих Львівської області / М.І. Сахелашвілі, І.Л. Платонова, Г.Д. Штибель, О.А. Ткач, Л.М. Рак, З.Р. Наконечний, Я.І. Фургала, О.В. Омелян, А.Й. Щенський, Р.М. Тупичак, Н.Р. Гречуха, О.І. Сахелашвілі-Біль. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2017. № 1 (28). С. 36–41. *(Дисертант: участь в обстеженні хворих, лікування хворих, підготовка матеріалу до друку). Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.*

6. Епідеміологічні аспекти мультирезистентного і з розширеною резистентністю туберкульозу у дорослих / М.І. Сахелашвілі, І.Л. Платонова, Л.М. Рак, Г.Д. Штибель. Український пульмонологічний журнал. 2017. № 4. С. 13–16. *(Дисертант: відбір хворих, проведення функціональних методів дослідження, анкетування хворих, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації). Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus TM.*

7. Штибель, Г. Д. Клінічна оцінка ефективності застосування глюкозамінілмурамілпентапептиду і похідного метилксантинату в комплексній терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз / Г.Д. Штибель. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2017. № 4 (31). С. 59–64. *(Дисертант: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту). Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.*

8. Штибель, Г. Д. Моніторинг антимікобактеріальної терапії та причини зниження її ефективності у хворих на мультирезистентний туберкульоз на стаціонарному етапі / Г.Д. Штибель. Innovative technology

in medicine: experience of Poland and Ukraine. Lublin, Poland. April 28–29, 2017. С. 103–107.

9. Shtybel H. D. Epidemiological and clinical peculiarities of the multi-drug resistant and extensively drug resistant tuberculosis / M.I. Sakhelashvili, I.R. Platonova, H.D. Shtybel / Development and modernization of medical science and practice: experience of Poland and prospects of Ukraine: Collective monograph. Lublin, Poland. 2017 Vol. 3. P. 173–191. *(Дисертант: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту). Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.*

10. Динаміка зміни системи імунітету хворих на мультирезистентний туберкульоз легень протягом інтенсивної фази лікування / І.Л. Платонова, М.І. Сахелашвілі, О.А. Ткач, Н.Є. Лаповець, Г.Д. Штибель, О.В. Омелян, Р.М. Тупичак, М.К. Новосад, А.Й. Щенсний. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017. № 3 (30). С. 73–79. *(Дисертант: провела дослідження, проаналізувала та систематизувала результати, підготувала статтю до друку). Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.*

11. Shtybel H. Effectiveness of immunomodulator Liasten in complex therapy of patients with multi resistant tuberculosis / Manana Sakhelashvili, Irina Platonova, Hanna Shtybel. Buletinul Academiei de Științe Moldovei. Științe Medicale. 2017. № 2 (51). С. 145–149. *(Дисертант: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту). Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.*

12. Штибель, Г.Д. Актуальні проблеми мультирезистентного туберкульозу у дорослих / І.Л. Платонова, М.І. Сахелашвілі, Г.Д. Штибель. Збірник наукових праць «Актуальні проблеми профілактичної медицини» Львів, 2017. №2 (15). С. 179–186. *(Дисертант: провела дослідження та узагальнула результати, написання окремих фрагментів тексту).*

13. Популяционные изменения лимфоцитарного состава крови при чувствительном и химиорезистентном туберкулезе / И.Л. Платонова, М.И. Сахелашвили, Л.М. Рак, Г.Д. Штыбель. ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты: сборник материалов международной конференции, Гродно, октябрь 2015 г. Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 2015. С. 38–140.

14. Епідеміологічні аспекти хіміорезистентного туберкульозу легень в західному регіоні України / О.А. Ткач, К.Д. Мажак, М.Б. Пурська, Н.Є. Лаповець, Є.І. Писаренко, Н.Р. Гречуха, Л.Я. Мельник, Г.Д. Штибель. Збірник наукових праць «Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних захворювань». Львів, 2016. С. 213–214. *(Дисертант: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту).*

15. Штибель, Г.Д. Прогностичний аналіз захворюваності на мультирезистентний туберкульоз / І.Л. Платонова, Г.Д. Штибель. Мат. XVI ВУЛТ, м. Кам'янець-Подільський, 28 вересня – 1 жовтня, 2017р. С.161–162.

16. Штибель, Г.Д. Клінічні причини зниження ефективності антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз в інтенсивній фазі лікування. / М.І. Сахелашвілі, І.Л. Платонова, Г.Д. Штибель / Proceedings of articles the international scientific conference Czech Republic, Karlovy Vary–Kyiv, Ukraine 16–17 November, 2017, P. 220–227.

17. Актуальні проблеми мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу з розширеною резистентністю у Львівській області М.І. Сахелашвілі, О.П. Костик, І.Л. Платонова, Г.Д. Штибель, О.І. Сахелашвілі-Біль. Український пульмонологічний журнал. 2017р. № 2 (додаток) С.119–120. (Дисертант: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту). *Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Scholar.*

18. Штибель, Г.Д. Алгоритм корекції лікувальних заходів у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень І.Л. Платонова, М.І. Сахелашвілі, Г.Д. Штибель. Збірник матеріалів міжнар. науково-практ. конф. «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі». Київ, 2018. С. 55–59.

АНОТАЦІЯ

Штибель Г. Д. Ефективність комплексної терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень із застосуванням глюкозамінілмурамілпентапептиду і пентоксифіліну. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2019.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (МРТБЛ) на підставі прогнозування епідемічного стану, вивчення особливостей клінічного перебігу, рівня імунологічних порушень та удосконалення патогенетичної терапії, спрямованої на корекцію виявлених змін.

На підставі даних моніторингу епідемічної ситуації з туберкульозу за період 2010 – 2016 рр. здійснено прогнозування розвитку епідемічного процесу МРТБЛ легень на перспективу до 2025 р. Встановлено, що на тлі зниження середньо українського показника захворюваності на туберкульоз (-2,5) спостерігається тенденція до зростання частки МРТБЛ серед нових (+2,5) і повторних (+4,0) випадків. Найвищі темпи приросту МРТБЛ серед нових випадків наявні у південному (+6,0) та центральному (+3,0) регіонах, нижчі у північному (+2,0) і західному. Крок щорічного приросту МРТБЛ у західному регіоні становить (+1,1), а його прогнозована частка у 2025 р. складатиме 23,9 % проти 13,1 % у 2015 р. У структурі мультирезистентності спостерігається достовірне збільшення частки розширеної резистентності від 6,3 % у 2010 р. до 38,2 % у 2016 р., ($p < 0,05$). При цьому найпоширенішими

штамами МБТ у хворих на МРТБЛ, були штами з профілем резистентності HRSE (49,5 %).

Спостерігається збільшення в 1,5 рази частоти дисемінованого з 45,9 % у 2010 р. до 69,8 % у 2016 р. ($p < 0,05$) і у 1,8 рази фіброзно-кавернозного туберкульозу з 3,8 % до 6,9 % ($p < 0,05$). У 1,9 рази рідше діагностується його інфільтративна форма 44,3 % і 23,3 %, випадків, ($p < 0,05$). При ХЧТБЛ переважає інфільтративна форма туберкульозу легень 50,5 % проти 28,8 %, ($p < 0,05$), деструкція легеневої паренхіми констатується у два рази рідше, ніж при МРТБЛ 45,6 % проти 93,6 % ($p < 0,05$).

Клінічний перебіг МРТБЛ тісно пов'язаний з характером імунологічних порушень. При гостроперебігаючих, тяжких його формах спостерігається суттєве пригнічення Т-клітинного і специфічного протитуберкульозного імунітету, фагоцитарної активності нейтрофілів, зниження вмісту КЛБ, активування гуморальної ланки та окисно-відносних процесів гранулоцитарних лейкоцитів.

Визначені клінічні та імунологічні причини зниження ефективності антимікобактеріальної терапії на стаціонарному етапі і на підставі яких розроблено алгоритм лікувальних заходів, що дає можливість підвищити медичну ефективність лікування МРТБЛ.

Обґрунтована доцільність застосування на тлі антимікобактеріальної терапії глюкозамінілмурамилпентапептиду і пентоксифіліну у хворих на МРТБЛ.

При застосуванні відповідно до розробленого «Алгоритму» ГАМПЕДу і пентоксифіліну на тлі АМБТ, порівняно з контролем сприяло підвищенню медичної ефективності лікування хворих на МРТБЛ на $(34,4 \pm 0,7)$ %, що проявляється: прискоренням термінів припинення бактеріовиділення на $(1,5 \pm 0,3)$ міс., розсмоктуванням вогнищ та інфільтрації на $(2,3 \pm 0,1)$ міс., прискорення загоєння порожнин розпаду на $(1,4 \pm 0,2)$ міс., з нормалізацією показників імунітету у 62,9 % хворих на МРТБЛ, порівняно з контролем, покращенням показника вартості-ефективності лікування у 1,2 рази.

Ключові слова: епідеміологія, прогнозування, мультирезистентний туберкульоз легень, лікування.

АННОТАЦИЯ

Штыбель Г. Д. Эффективность комплексной терапии больных мультирезистентным туберкулезом легких с использованием глюкозаминилмурамилпентапептида и пентоксифилина. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2019г.

Диссертация посвящена повышению эффективности лечения больных мультирезистентным туберкулезом легких (МРТБЛ) на основании прогнозирования эпидемического состояния, изучение особенностей клинического течения, уровня иммунологических нарушений и

совершенствованию патогенетической терапии, направленной на коррекцию выявленных изменений.

На основании данных мониторинга эпидемической ситуации по туберкулезу за период 2010 – 2016 гг. Произошло прогнозирование развития эпидемического процесса МРТБЛ легких на перспективу до 2025. Установлено, что на фоне снижения средне украинского показателя заболеваемости туберкулезом (-2,5) наблюдается тенденция к росту доли МРТБЛ среди новых (+2,5) и повторных (+4,0) случаев. Самые высокие темпы прироста МРТБЛ среди новых случаев имеющиеся в южном (+6,0) и центральном (3,0) регионах, ниже в северном (+ 2,0) и западном. Шаг ежегодного прироста МРТБЛ в западном регионе составляет (+1,1), а его прогнозируемая доля в 2025 составит 23,9 % против 13,1 % в 2015 г.

В структуре мультирезистентности наблюдается достоверное увеличение доли расширенной резистентности от 6,3 % в 2010 гг. до 38,2 % в 2016, ($p < 0,05$). При этом наиболее распространенными штаммами МБТ у больных МРТБЛ, были штаммы с профилем резистентности HRSE (49,5%).

Наблюдается увеличение в 1,5 раза частоты диссеминированного и в 1,8 раза фиброзно-кавернозного туберкулеза ($p < 0,05$). В 1,9 раза реже диагностируется его инфильтративная форма ($p < 0,05$). При ХЧТБЛ преобладает инфильтративная форма туберкулеза легких ($p < 0,05$).

Клиническое течение МРТБЛ тесно связано с характером иммунологических нарушений. При остroteкущих его формах наблюдается существенное угнетение Т-клеточного и специфического противотуберкулезного иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов, снижение содержания КЛБ, активации гуморального звена и окислительно-виднoсновних процессов гранулоцитарных лейкоцитов.

Обоснована целесообразность применения на фоне антимикобактериальной терапии глюкозаминилмурамилпентапептиду и пентоксифиллина у больных МРТБЛ. Так, при применении в соответствии с разработанным «Алгоритма» ГАМПЕДу и пентоксифиллина на фоне АМБТ способствовало повышению медицинской эффективности лечения больных МРТБЛ на $(34,4 \pm 0,7)$ %, что проявляется: ускорением сроков прекращения бактериовыделения на $(1,5 \pm 0,3)$ мес., рассасыванием очагов и инфильтрации на $(2,3 \pm 0,1)$ мес., ускорения заживления полостей распада на $(1,4 \pm 0,2)$ мес., с нормализацией показателей иммунитета у 62,9 % больных МРТБЛ по сравнению с контролем, улучшением показателя стоимости-эффективности лечения в 1,2 раза.

Ключевые слова: эпидемиология, прогнозирование, мультирезистентным туберкулезом легких, лечени.

ANNOTATION

H. D. Shtybel. The efficiency of combined therapy given to patients diagnosed with multi-drug resistant pulmonary tuberculosis including glucosaminilmuramilpentapeptide and pentoxifylline. – Manuscript.

Thesis for medical science candidate degree in specialty 14.01.26 – Phthisiatry.

– State organization «National Institute of Phthiology and Pulmonology named by F. G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine», Kyiv, 2019.

The thesis research is devoted to increasing the treatment efficiency of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis based on the prediction of an epidemic state, the study of a clinical course and immunological disorders, the improvement of the pathogenic therapy aimed at the correction of revealed changes.

The long-term prediction of the multi-drug resistant pulmonary tuberculosis epidemic by 2025 was made based on monitoring the tuberculosis epidemic situation for the period of 2010-2016. The increasing tendency of the first diagnosed (+2.5) and recurrent (+4.0) multi-drug resistant pulmonary tuberculosis rate is observed along with the decrease of the average tuberculosis rate (-2.5) in Ukraine. The highest growth rates of the first diagnosed multi-drug resistant pulmonary tuberculosis are evident in the southern (+6.0) and central (+3.0) regions being lower in the northern (+2.0) and western regions. The annual upward trend of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis in the western region is +1.1 and the disease rate predicted by 2025 is 23.9 % versus 13.1% in 2015.

The epidemic process in Lviv region reflects the general tendencies of the country. In particular, the increase of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis rate by 1.5 times is observed along with the relative stabilization of pulmonary tuberculosis. The extensive drug resistance rate apparently increased ($p < 0.01$).

Disseminated tuberculosis rate increased by 1.5 times ($p < 0.05$), fibrous-cavernous tuberculosis rate increased by 1.8 times ($p < 0.05$). The infiltrative form was by 1.9 times less often diagnosed ($p < 0.05$). In cases of drug-sensitive tuberculosis the infiltrative form of pulmonary tuberculosis prevailed ($p < 0.05$), the lung parenchyma destruction was observed by twice as rare as multi-drug resistant pulmonary tuberculosis ($p < 0.05$).

The clinical course of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis is closely linked with the nature of immunological disorders. The acute and severe forms of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis result in the significant depression of T-cell and specific anti-tuberculosis immunity and neutrophil phagocytic rate, the decrease of cationic lysosomal proteins concentration, the activation of the humoral arm and oxidation-reduction processes in granulocytic cells.

The proved reasonability for the combination of glucosaminilmuramilpentapeptide (GAMPED) and pentoxifylline in the antimycobacterial therapy in cases of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis. The application of GAMPED and pentoxifylline according to the developed «Algorithm» during the antimycobacterial therapy increased the medical efficiency of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis treatment (by 34.4 ± 0.7 %) (as compared to follow-up) speeding-up abacillation by (1.5 ± 0.3) months earlier, the dispersion of the sites of damage and infiltration by (2.3 ± 0.1) months earlier, the regeneration of destruction cavities by (1.4 ± 0.2) months earlier with the normalization of immunity indexes in 62.9 % cases of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis as compared to the follow-up, improving the cost-effectiveness of treatment by 1.2 times.

Key words: epidemiology, prediction, multi-drug resistant pulmonary tuberculosis, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АМБТ	– антимікобактеріальна терапія;
ВДТБЛ	– вперше діагностований туберкульоз легень;
ГАМПЕД	– глюкозамінілмурамілпентапептид;
ІФ	– інтенсивна фаза;
КЛБ	– катіонні лізосомальних білків гранулоцитів;
ЛШм	– модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації;
МРТБЛ	– мультирезистентний туберкульоз легень;
НСТ-тест	– тест окисно-відновної активності нейтрофілів
ПГТ	– патогенетична терапія;
РБТЛ	– реакція бластної трансформації лімфоцитів;
РРТБЛ	– розширений резистентний туберкульоз легень;
ТМЧ	– тест медикаментозної чутливості;
ФГА	– фітогемаглютинін;
ФІ	– фагоцитарний індекс;
ФЧ	– фагоцитарне число;
ХТ	– хіміотерапія;
ХЧТБ	– хіміочутливий туберкульоз;
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси;
СD	– моноклональні антитіла, маркери Т- і В- лімфоцитів;
Н	– ізоніазид;
Е	– етамбутол;
Р	– рифампіцин;
Z	– піразинамід;