

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І
ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ім.Ф.Г.ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наука

праця на правах рукопису

Штибель Ганна Данилівна

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.26 – фтизіатрія

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і тестів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Г.Д. Штибель

Науковий керівник Сахелашвілі Манана Іванівна, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2019

АНОТАЦІЯ

Штибель Г. Д. Ефективність комплексної терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень із застосуванням глюкозамінілмурамілпентапептиду і пентоксифіліну. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія (222 – медицина). – Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної Академії медичних наук України», Київ, 2019.

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 глюкозамінілмурамілпентапептиду і пентоксифіліну.

На підставі аналізу основних епідеміологічних показників з мультирезистентного туберкульозу легень (МРТБЛ) в Україні та її регіонах за період 2010 – 2015 рр. здійснено прогнозування розвитку епідемічного процесу до 2025 р. за методом екстраполяції тенденції шляхом вирівнювання динамічних рядів.

Для вивчення особливостей епідемічної ситуації з МРТБЛ і туберкульозу з розширеною резистентністю у Львівській області за період 2010 – 2016 рр. проведено ретроспективний аналіз медичної документації 1592 хворих, які лікувались у протитуберкульозних відділеннях Львівської області.

З метою визначення частоти, структури, клініко-імунологічних особливостей перебігу МРТБ легень були сформовані дві групи: основна – 268 хворих на вперше діагностований МРТБЛ і контрольна – 103 пацієнтів, які виділяли штами мікобактерій туберкульозу чутливі до АМБП. Під час

дослідження проведено ретроспективний аналіз даних медичної документації (історії хвороб та амбулаторні карти основної і контрольної групи) та оцінені анамнестичні дані, результати фізикального обстеження пацієнтів, загальнолабораторних, імунологічних та інструментальних методів дослідження на початку, в процесі та по завершенню лікування, що дозволило провести повноцінний аналіз і статистичну обробку одержаних даних, а також розробити алгоритм корекції лікувальних заходів при МРТБЛ.

Ефективність глюкозамінілмурамілпентапептиду (ГАМПЕДу) і пентоксифіліну в комплексній терапії визначали у 87 пацієнтів з вперше діагностованим МРТБЛ. Хворі були поділені на три групи: 1-ша група (22 хворих) отримувала лише АМБП відповідно тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ); 2-га (35 осіб) – АМБП і ГАМПЕД, 3-тій (30 осіб) – на тлі АМБП одночасно призначено ГАМПЕД і пентоксифілін.

При аналізі основних епідеміологічних показників захворюваності на МРТБЛ у дорослих та їх прогнозування на період до 2025 року встановлено, що на тлі зниження середньоукраїнського показника захворюваності на туберкульоз легень (–2,5) спостерігається тенденція до зростання частки МРТБЛ серед нових (+2,5) і повторних (+4,0) випадків. При цьому у структурі мультирезистентності питома вага розширеної резистентності зросла в 6 рази від ($p < 0,01$).

У структурі мультирезистентності констатовано збільшення питомої ваги розширеної резистентності у 6 рази ($p < 0,05$). Найпоширенішими штамми МБТ, які виділялись у хворих на МРТБЛ, були штами з профілем резистентності HRSE (49,5 %).

За період 2010 – 2015 рр. констатується збільшення в 1,5 рази частоти дисемінованої, і у 1,8 рази фіброзно-кавернозної і у 1,9 рази рідше інфільтративної його форми з поступовим наростанням частоти деструктивних змін в легенях, ($p < 0,05$) та бактеріовиділення.

У хворих на туберкульоз констатується різке пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів, що проявляється достовірним

зменшенням фагоцитарного індексу (ФІ), фагоцитарного числа (ФЧ), вмісту катіонних лізосомальних білків (КЛБ), порівняно з хіміочутливим туберкульозом (ХЧТБ). Незалежно від типу чутливості/резистентності збудника, спостерігається зменшення CD3+ клітин в обстежених контрольної та основної груп, які становили $(50,4 \pm 2,2) \%$ і $(54,3 \pm 3,1) \%$ відносно $(60,0 \pm 5,0) \%$ у здорових осіб ($p > 0,05$). У популяції Т-лімфоцитів фіксується перерозподіл субпопуляційних пулів, у вигляді зменшення фракції CD4+ та зростання Т-супресорно/цитотоксичних лімфоцитів CD8+. Супресивний характер клітинної відповіді був більш вираженим у хворих основної групи, на що вказує показник імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ (ІРІ), який був менший відносно пацієнтів з ХЧТБ в 1,2 рази та в 1,7 рази відносно здорових осіб, і становить $(0,9 \pm 0,1)$ проти $(1,1 \pm 0,1)$, ($p > 0,05$) та $(1,6 \pm 0,2)$, ($p < 0,05$).

У хворих на нові випадки МРТБЛ в кінці основного курсу лікування з неефективною АМБТ значно частіше, ніж у ефективно лікованих, констатується зменшення на 30–50,0 % від величин норми загальної кількості CD3+- клітин та зниження РБТЛ з ФГА (60 % осіб) і РБТЛ з ППД (35,3 %), зменшення на 10 % і більше кількості ФЧ та ФІ (у 42,1 %), зниження на 20,0 % і більше вмісту КЛБ (70 % хворих). Супресивний характер клітинної відповіді був більш вираженим у хворих основної групи, на що вказує показник імунорегуляторного індексу (ІРІ) CD4+/CD8+, який є меншим відносно пацієнтів з ХЧТБЛ в 1,2 рази та в 1,8 рази відносно здорових осіб, і становить $(0,92 \pm 0,07)$ проти $(1,13 \pm 0,10)$ та $(1,61 \pm 0,17)$ відповідно, ($p < 0,05$).

До порушень імунітету, які впливали на перебіг специфічного процесу та знижували ефективність АМБТ, слід віднести різко виражений гуморальний тип імунної відповіді з пригніченням специфічних імунних реакцій, туберкулінову толерантність специфічних Т-лімфоцитів, наявність Т-клітинної імуносупресії зі зменшенням більше ніж на 30,0 %

Т-лімфоцитарного пулу та їх проліферативної активності, фагоцитарну недостатність, пов'язану зі зниженням на 30–50,0 % вмісту КЛБ.

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

На момент завершення інтенсивної фази лікування при застосуванні схеми АМБТ+ ГАМПЕД + пентоксифілін спостерігається 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 ($p < 0,05$), загоєння порожнин розпаду в легенях спостерігається у 56,7 %.

Додавання на протязі 1 місяця до АМБТ ГАМПЕД або ГАМПЕД і пентоксифіліну сприяє зростанню відносно початкових значень фагоцитарний індекс 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 характерна і для фагациторне число, 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 на тлі АМБТ на момент завершення патогенетичної терапії (ГАМПЕД або ГАМПЕД + пентоксифілін) значно швидше відбувається відновлення механізмів клітинного імунітету, на що вказує 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, відбувається усунення дисбалансу між пулами CD4+ і CD8+, що супроводжується вірогідним зростанням до показників норми чисельності CD4+ на 22,1 % (відносно

1-ої групи) та на 3,9 % (відносно 2-ої), з нормалізацією показника імунорегуляторного індексу. Додавання до АМБТ ГАМПЕДу та пентоксифіліну сприяє відновленню механізмів фагоцитарного захисту, а саме: достовірному збільшенню, відносно показників 1-ої групи, фагоцитарного числа, фагоцитарного індексу, катіонних лізосомальних білків, зменшенню величин окисно-відновної активності нейтрофілів.

На підставі одержаних клініко-рентгенологічних та імунологічних даних розроблено поетапний алгоритм корекції лікувальних заходів у хворих на МРТБЛ. Застосування ГАМПЕДу і пентоксифіліну на тлі АМБТ згідно розробленого Алгоритму сприяє підвищенню ефективності лікування хворих на МРТБЛ на $(34,4 \pm 0,7)$ %, що проявляється припиненням бактеріовиділення раніше на $(1,5 \pm 0,3)$ міс., розсмоктуванням вогнищ та інфільтрації раніше на $(2,3 \pm 0,1)$ міс, прискоренням 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.

ANNOTATION

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

A qualifying thesis as a manuscript.

The thesis research for gaining the Doctorate degree in Medicine in 14.01.26 Phthisiatry (222 – Medicine). The State Institution “F.H. Yanovskyi National Institute of Phthisiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2019.

The thesis research provides the theoretical generalization and a new solution of the scientific and practical challenge of Phthisiatry to enhance the efficiency of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis treatment based on researching the epidemiological, clinical, immunological and microbiological disease aspects and the use of glucosaminilmuramilpentapeptide and pentoxifylline

in the combined therapy.

The prediction of the epidemic process by the year of 2025 was made by applying the method of tendency extrapolation and putting the time series into alignment based on the analysis of the main epidemiological indexes of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis observed in Ukraine and the regions in 2010-2015.

The retrospective analysis of medical records for 1,592 patients having undergone treatment in the antituberculosis divisions of Lviv region was made to study the epidemic aspects of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis in Lviv region for the period of 2010-2016.

With the aim of studying the frequency, structure, clinical and immunological aspects of the multi-drug resistant pulmonary tuberculosis course the patients were divided into two groups: a basic group consisting of 268 patients first diagnosed with multi-drug resistant pulmonary tuberculosis and an observational group consisting of 103 patients excreting strains of mycobacterium tuberculosis sensitive to antimycobacterial agents. During the study the retrospective analysis of medical records (case histories and outpatient cards of patients from the basic and observational groups) was made, the anamnestic data, the physical examination of patients, general laboratory, immunological and instrumental examination methods were evaluated at the beginning, during and after the treatment allowing for making the comprehensive analysis and statistical processing of the obtained data and for developing the algorithm of corrective therapeutic interventions in cases of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis.

The efficiency of glucosaminilmuramilpentapeptide (GAMPED) and pentoxifylline in the combined therapy given to 87 patients first diagnosed with multi-drug resistant pulmonary tuberculosis was evaluated. The patients were divided into three groups: the patients in the 1st group (22 patients) were treated only with the antimycobacterial agents based on the drug sensitivity test; the patients in the 2nd group (35 patients) were receiving treatment with the antimycobacterial agents combined with GAMPED; the patients in the 3rd group

(30 patients) were receiving treatment with the antimycobacterial agents combined with GAMPED and pentoxifylline.

The analysis of the main epidemiological indexes of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis diagnosed to adults and the prediction of epidemic by 2025 revealed the tendency towards the increase of the first diagnosed (+2.5) and recurrent (+4.0) multi-drug resistant pulmonary tuberculosis rate at the time when the average disease rate of Ukraine decreased. At the same time the ratio of extensive resistance in the multi-drug resistance structure increased by 6 times from ($p<0.01$).

The growth of extensive drug resistance ratio from 6.3% to 38.2% ($p<0.05$) was observed in the structure of multi-drug resistance. Strains with resistance profile HRSE (49.5%) and HREZS (17.3%) were the most prevailing mycobacterium tuberculosis strains excreted by patients diagnosed with multi-drug resistant pulmonary tuberculosis, the ratio of mycobacterium tuberculosis strains resistant to HRS in cases of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis increased by 4.2 times ($p<0.01$), HREZ increased by 1.9 times ($p<0.05$).

During 2010-2015 disseminated tuberculosis increased by 1.5 times, fibrous-cavernous tuberculosis increased by 1.8 times and the infiltrative tuberculosis was revealed by 1.9 times less with the gradual increase of pulmonary destructive changes (from 48.8% in 2010 to 78.7% in 2015) ($p<0.05$) and bacterial excretion.

The progression of tuberculous process was more frequently observed in cases of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis as compared to drug-sensitive tuberculosis in the forms of bronchogenic seeding (by 1.9 times) ($p<0.05$), bronchial tuberculosis (by 1.9 times) ($p<0.01$), bone tuberculosis (by 2.3 times) ($p<0.05$), abdominal tuberculosis affecting mesenteric lymph nodes and intestine (by 3.8 times) ($p<0.01$).

The abrupt suppression of neutrophil phagocytic rate revealed as the apparent decrease of phagocytic index (PI), phagocytic number (PN), cationic

lysosomal protein concentration was evident in cases of tuberculosis as compared to drug-sensitive tuberculosis. Regardless the type of drug sensitivity/resistance of the infecting agent the decrease of CD3⁺ was observed in the examined patients from the observational and basic groups (50.4 ± 2.2) % and (54.3 ± 3.1) % correspondingly versus (60.0 ± 5.0) % observed in healthy people ($p > 0.05$).

The redistribution of subpopulation pools achieved by the decrease of fraction CD4⁺ and the increase of T-suppressive / cytotoxic lymphocytes CD8⁺ was revealed in the T-lymphocyte population. The suppressive nature of the cellular response was more evident in the basic group as indicated by the immunoregulatory index CD4⁺/CD8⁺ (IRI) being by 1.2 times less as compared to drug-sensitive tuberculosis and by 1.7 times less than the index of healthy people comprising (0.9 ± 0.1) versus (1.1 ± 0.1), ($p > 0.05$) and (1.6 ± 0.2), ($p < 0.05$).

The decrease of the standard general amount of CD3⁺ by 30-50 %, of blast-transformation reaction with PHA (60% of patients) and blast-transformation reaction with PPD (35,3%), of PN and PI by 10% and more (in 42.1% cases), of cationic lysosomal protein concentration by 20% and more (70% of patients) was much more often evident in new cases of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis at the end of the main treatment course with the inefficient antimycobacterial therapy as compared to the cases of an efficient treatment.

The suppressive cell response was more evident in the basic group as indicated by the immunoregulatory index (IRI) CD4⁺/CD8⁺ being by 1.2 times less with regard to drug-sensitive tuberculosis and by 1.8 times less than the index observed in healthy people comprising (0.92 ± 0.07) versus (1.13 ± 0.10) and (1.61 ± 0.17) correspondingly, ($p < 0.05$).

The immune disorders affecting the specific process and decreasing the antimycobacterial therapy efficiency include the distinct antibody response with the suppression of specific immunological responses, the tuberculin tolerance of specific T-lymphocytes, the T-cell immunosuppression decreasing T-lymphocytic pool by more than 30% and the proliferative activity, phagocytic deficiency caused by the reduction of cationic lysosomal protein concentration by 30-50%.

The disadvantage of the antituberculosis protection system with the dysfunctional disorders of the specific immune response based on blast-transformation reaction with PPD was by 1.4 times more often evident in cases of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis (54.2%) as compared to drug-sensitive pulmonary tuberculosis (38.1%); tuberculin anergy was revealed in 12.5% and 9.5% patients correspondingly. The processes of antibody (IgA and IgG, ($p<0.05$)) response and immune complex formation on the circulating immune complex level ($p<0.05$) were more intensive in cases of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis versus drug-sensitive tuberculosis.

The significant increase of treatment efficiency in cases of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis was evident after the intensive phase of treatment including antimycobacterial therapy + GAMPED + pentoxifylline. At the same time the frequency of abacillation was observed in 86.7% of cases (68.2% in the 1st group, 80% - in the 2nd group); the dispersion of infiltrative and focal changes in the lungs was evident in 76.7% cases (54.5% and 65.7% correspondingly) ($p<0.05$); the regeneration of destructive pulmonary changes was revealed in 56.7%, 31.8% and 48.6% cases correspondingly, ($p<0.05$).

GAMPED + pentoxifylline combined with the antimycobacterial therapy and taken for 1 month resulted in the increase of the phagocytic index (as compared to its initial values) in the 2nd and 3rd groups by 25% and 31.5% correspondingly ($p<0.05$), and by 12.5% ($p>0.05$) in the 1st group. The same trend was observed for the phagocytic number having increased by 1.2 and 1.3 times ($p<0.05$), by 17.5% and 23 % as compared to patients in the 1st group correspondingly.

The cell immunity mechanisms of patients diagnosed with multi-drug resistant pulmonary tuberculosis and given antimycobacterial therapy were much faster recovered at the end of the pathogenic therapy including GAMPED or GAMPED + pentoxifylline as indicated by the growing tendency towards the increase of CD3+ cells pool by 22.6% in the 2nd group and by 17.8% in the 3rd group versus 11.8% in the 1st group. The imbalance between

CD4+ and CD8+ pools evident for patients treated with GAMPED and pentoxifylline was corrected and followed by the apparent growth (for achieving the quantitative norms of CD4+) by 22.1% (as compared to the 1st group) and by 3.9% (as compared to the 2nd group) and the normalization of the immunoregulatory index. The combination of the antimycobacterial therapy and GAMPED + pentoxifylline led to the reactivation of phagocytic protection processes, in particular, to the apparent growth of the phagocytic number, phagocytic index and cationic lysosomal protein concentration as compared to the 1st group, as well as to the decrease of oxidation-reduction of neutrophil rate.

According to the clinicoroentgenologic and immunological findings a stepwise algorithm of corrective therapeutic interventions was developed for treating patients diagnosed with multi-drug resistant pulmonary tuberculosis. The combination of GAMPED + pentoxifylline and the antimycobacterial therapy in compliance with the developed Algorithm increased the efficiency of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis treatment by (34.4 ± 0.7) % resulting in abacillation (1.5 ± 0.3) months earlier, in the dispersion of infiltration and sites of damage 2.3 ± 0.1 months earlier, in the faster regeneration of destruction cavities (1.4 ± 0.2) months earlier with the normalization of immune indexes in 62.9% of patients diagnosed with multi-drug resistant pulmonary tuberculosis and in raising the treatment cost-effectiveness by 1.2 times.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

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

4. 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. Щенсний, Р.М. Тупичак, Н.Р. Гречуха, О.І. Сахелашвілі-Біль . Туберкульоз. Легеневі хвороби. / ВІЛ-інфекція. 2017. № 1 (28). С. 36–41. *Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.*

5. 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.

C. 13–16. *Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus TM.*

6. 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. *Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.*

7. 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.

8. 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. *Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.*

9. 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. *Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.*

10. 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. *Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.*

11. 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.

12. 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.

13. 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.

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.

15. 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. 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.

18. 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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	19
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ПЕРЕБІГУ І ЛІКУВАННЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	27
1.1 Актуальні проблеми мультирезистентного туберкульозу легень у дорослих.....	27
1.2 Особливості клініко-рентгенологічного перебігу мультирезистентного туберкульозу легень.....	30
1.3 Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень	36
1.4 Роль імуномодуляторів та пентаксифіліну у комплексній терапії хворих на туберкульоз легень.....	40
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	47
2.1 Загальна характеристика матеріалу власних постережень.....	47
2.2 Методи дослідження та лікування.....	49
2.3 Методи статистичної обробки власних досліджень.....	53
РОЗДІЛ 3 ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ В ДОРΟΣЛИХ.....	55
3.1 Прогностичний аналіз основних епідеміологічних показників з 2015 до 2025 року з мультирезистентним і розширеним резистентним туберкульозом легень.....	55
3.2 Поширеність, частота і структура мульти – та розширеного резистентного туберкульозу легень	69

РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МУЛЬТРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ	77
4.1. Особливості клінічного перебігу мультирезистентного туберкульозу легень у дорослих.....	77
4.2. Рентгенологічна характеристика змін в легенях.....	85
4.3. Порівняльна оцінка загальних лабораторних методів дослідження при МРТБ та ХЧТБ легень.....	87
РОЗДІЛ 5 СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ.....	94
5.1 Особливості Т- і В-лімфоцитарних ланок та специфічної імунної відповіді у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень	94
5.2 Динаміка змін в системі імунного гомеостазу у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень в інтенсивній фазі АМБТ...	102
РОЗДІЛ 6 ПРИЧИНИ ЗНИЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАЦІОНАРНОМУ ЕТАПІ	116
6.1 Клінічні причини зниження ефективності АМБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень на етапі інтенсивної фази лікування.....	116
6.2 Особливості імунітету у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з різною ефективністю хіміотерапії.....	121
РОЗДІЛ 7 ДОЦІЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОЗАМІНІЛМУРАМІЛПЕНТАПЕПТИДУ І ПЕНТОКСИФІЛІН У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ І РОЗРОБИТИ ПОЕТАПНИЙ АЛГОРИТМ КОРЕЦІЇ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ У ДАНОЇ КАТЕГОРІЇ ХВОРИХ.....	127
7.1 Клініко-рентгенологічна та лабораторна оцінка ефективності комплексної терапії із застосуванням глюкозамінілмурамілпентапептиду (ГАМПЕДу) і пентоксифіліну у	

хворих на мультирезистентний туберкульоз легень	127
7.2 Оцінка ефективності глюкозамінілмурамілпентапептиду і пентоксифілін у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень на підставі динаміки імунологічних показників крові.....	132
7.3 Алгоритм корекції лікувальних заходів у хворих на мультирезистентний туберкульозу легень.....	138
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	145
ВИСНОВКИ.....	163
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	165
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	166
ДОДАТОК А Список публікацій за темою дисертації.....	206
ДОДАТОК Б Копії актів впровадження	209

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлАТ	– аланін-амінотрансфераза;
АсАТ	– аспартат-амінотрансфераза;
АМБП	– антимікобактеріальні препарати;
АМБТ	– антимікобактеріальна терапія;
ВДТБЛ	– вперше діагностований туберкульоз легень;
ГАМПЕД	– глюкозамінілмурамілпентапептид;
Е-РУК	– тест спонтанного розеткоутворення;
ЕІ	– ендогенна інтоксикація;
IgA	– імуноглобулін А;
IgG	– імуноглобулін G;
IgM	– імуноглобулін M;
ІРВН	– інтегральний показник реактивної відповіді нейтрофілів;
ІЛГ	– лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс;
І-РУК	– реакція імунного розеткоутворення;
ІФ	– інтенсивна фаза;
КЛБ	– катіонні лізосомальні білки гранулоцитів;
ЛШм	– модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації;
МБТ	– мікобактерії туберкульозу;
МРТБ	– мультирезистентний туберкульоз;
МРТБЛ	– мультирезистентний туберкульоз легень;
Міс.	– місяць (ів);
МЕКС	– похідний метилксантинату;
НСТ-тест	– тести відновлення нітросиньоготетразолію;
ОКХТ	– основний курс хіміотерапії;
ППД-Л	– сухий очищений туберкулін Ліннікової у стандартному розведенні;
ПЛР	– полімерна ланцюгова реакція;
ПТП	– протитуберкульозні препарати;
ППП	– патогенетичні препарати;

ПГТ – патогенетична терапія;
РБТЛ – реакція бластної трансформації лімфоцитів;
РРТБЛ – розширений резистентний туберкульоз легень;
СРБ – С – реактивний білок;
ТБ – туберкульоз;
ТМЧ – тест медикаментозної чутливості;
ФГА – фітогемаглютинін;
ФІ – фагоцитарний індекс;
ФЧ – фагоцитарне число;
ХТ – хіміотерапія;
ХЧТБ – хіміочутливий туберкульоз;
ЦІ – коефіцієнт цитотоксичності нейтрофілів;
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси;
ЦП – церулоплазмін;
CD+ – моноклональні антитіла, маркери Т- і В- лімфоцитів;
Н – ізоніазид;
Е – етамбутол;
R – рифампіцин;
Z – піразинамід;
S – стрептоміцин;
Et – етіонамід;
Cs – циклосерин;
Lfx – левофлоксацин;
Mfx – моксифлоксацин;
PAS – парааміносаліцилова кислота (ПАСК)

ВСТУП

Актуальність теми. За останні роки на тлі поступової стабілізації епідемічної ситуації велику загрозу становить поширення мультирезистентного (МРТБЛ) і розширеного резистентного туберкульозу (РРТБЛ) легень (102, 187, 201 – 206, 255).

У хворих на МРТБЛ та РРТБЛ лікування дороговартісне, тривале, малоефективне та становить великі труднощі (38, 81, 157, 260, 340). У зв'язку з цим розробка нових схем антимікобактеріальної та патогенетичної терапії із застосуванням сучасних імуномодуляторів, детоксикаційних препаратів тощо є перспективною (81, 38, 260).

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) (38, 60, 61, 205, 226).

Імунотропна терапія на тлі застосування АМБТ підвищує ефективність комплексного лікування хворих на туберкульоз (38, 60, 38, 205, 225, 226). У медичній літературі висвітлені дані щодо застосування імуномодулятора мурамілпептидного ряду у хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) легень (52 – 54, 107). Широко застосовується пентоксифілін в лікуванні саркоїдозу з метою формування мінімальних фіброзних змін в легенях (27, 174, 186). Разом з тим у медичній літературі 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 прогноз цього захворювання, особливості його перебігу; поширеність, частота; зв'язок між клінічним перебігом та станом імунної системи; причини неефективності антимікобактеріальної терапії (АМБТ) на стаціонарному етапі лікування;

вплив одночасного застосування ГАМПЕДу та пентоксифіліну на ефективність комплексної терапії цієї недуги. Їх вирішення дозволить підвищити ефективність лікування хворих на МРТБ легень.

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: «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 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: «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 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 (захворюваність на туберкульоз легень та МРТБЛ за період 2010-2016 рр., прогнозування захворюваності на МРТБЛ та РРТБЛ до 2025 р., динаміка клінічних форм МРТБЛ, бактеріовиділення та деструктивних змін в легенях за період 2010-2016 рр.), анамнестичні, загальноклінічні, лабораторні, рентгенологічні дослідження, мікробіологічне обстеження мокротиння з визначенням тесту медикаментозної чутливості), імунологічні (клітинний, гуморальний і специфічний імунітет, фагоцитарна активність нейтрофілів, окисно-відновна активність нейтрофілів – НСТ, катіонні лізосомальних білків – КЛБ) та цитологічні методи (обчислення лейкоцитарних індексів ендогенної інтоксикації); 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 МРТБ легень 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 рази.

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 мультирезистентний туберкульоз легень 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 імунотропної дії та засобів неінтенсивної 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 опубліковано 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 довкілля. 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 симпозіумі

з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (м. Тернопіль, 2015 р.), міжнародній конференції «ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты» (г. Гродно, Республика Беларусь, 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.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ, ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ПЕРЕБІГУ І ЛІКУВАННЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Актуальні проблеми мультирезистентного туберкульозу легень у дорослих

В Україні зберігається несприятлива епідеміологічна ситуація з туберкульозу (ТБ) [42, 57, 78, 207]. Епідемія ТБ на сьогодні має дві особливості: по-перше, спостерігається взаємозалежність швидкості його розповсюдження від епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу та поширення наркоманії, друга – високий рівень хіміорезистентних форм: первинної – до 30 % та вторинної – до 75 % у різних регіонах. У структурі хіміорезистентних штамів значно переважає мультирезистентність серед нових, так і повторних випадків захворювання, тоді як моно – і полірезистентність бувають значно рідше [21, 163].

Поширення ТБ на території України, насамперед мультирезистентного туберкульозу легень (МРТБЛ) і розширеного резистентного туберкульозу легень (РРТБЛ), як найбільш загрозливого, призводить до втрати працездатності, послаблення здоров'я населення України, підвищення рівня інвалідності та смертності, що свідчить про наявність проблеми, пов'язаної з бідністю, соціальною нерівністю [3, 14, 17, 39, 46, 157, 242].

Встановлено, що в усіх країнах світу виявляють випадки хіміорезистентного туберкульозу, які стали підставою для визнання проблеми резистентності міжнародною [188, 198, 213, 244, 255].

У медичній літературі вчені представляють різну частоту, поширеність та профіль мультирезистентності, залежно від обстежених областей України. Зокрема, за даними Ю.В. Просветова і співавт. (2014) у Запорізькій області частота стійкості до комбінацій HRS становила 76,0 %,

HRES – 16,0 %, HRE– 8,0 %, за даними О.С. Шевченко і співавт. [186] у Харківській – 33,3 %, 3,0 %, 63,7 %, відповідно [127].

МРТБЛ який є однією з найбільш несприятливих форм захворювання, представляє серйозну епідеміологічну небезпеку. За даними ВООЗ, опублікованими у 2016 року, загалом у світі серед нових випадків туберкульозу МРТБЛ встановили у 3,7 % хворих, серед випадків повторного лікування – у 21,0 % хворих, відповідно; серед МРТБЛ 9,0 % мають туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ, 14,7 % мають резистентність до фторхінолонів. Оприлюднення зібраних та проаналізованих за стандартною схемою даних з 58 географічних регіонів світу довело, що туберкульоз із множинною резистентністю є серйозною проблемою, особливо у деяких країнах Східної Європи, Китаю та Ірану [2, 10, 14, 22, 46, 81, 171, 202, 271].

Однією з головних причин епідемії МРТБЛ є сприятливі умови для селекції лікарсько-стійких мікобактерій туберкульозу (МБТ): відсутність повноцінного контрольованого лікування, перерви у лікуванні, погана ізоляція хворих у стаціонарах (нозокоміальна контамінація). Разом з тим, існують і специфічні передумови для інфікування пацієнтів резистентними штамами МБТ [191]. Ряд зарубіжних дослідників підкреслюють, що саме біологічні фактори ризику є одним з чинників глобального поширення МРТБЛ. Ці мікобактерії мають більшу вірулентність і набагато легше передаються від хворого до здорового. Гістологічні дослідження, проведені І.В. Ліскіною і співавт. [93] показали, що в легеневій тканині у хворих на хронічний туберкульоз, тривало прогресуючий перебіг, типові паличковидні форми МБТ спостерігаються відносно рідко, проте переважають кокові форми збудника туберкульозу. Це можна пов'язати з проявом медикаментозного патоморфозу збудника та захворювання. Не менш важливим чинником є перерви у лікуванні, ставлення самих пацієнтів до свого здоров'я, низькі дози препаратів, погане запровадження

рекомендованої стратегії, низька якість протитуберкульозних препаратів [95].

Однією з причин для виникнення лікарсько-стійких штамів є низька концентрація протитуберкульозних препаратів безпосередньо у вогнищі специфічного запалення. Річ у тім, що уражені туберкульозом легені, що містять велику кількість МБТ, характеризуються погіршенням васкуляризації, а мікобактерії зазвичай локалізуються у кавернах, укріплених фіброзною тканиною; звичайна терапія пероральними ПТП не може забезпечити достатнє проникнення терапевтичних концентрацій у зону ураження [213, 219].

У разі резистентності МБТ до АМБП лікування будь-яких форм захворювання неефективне і, зрозуміло, може призвести до ускладнень, серед яких найбільш небезпечним може бути генералізація інфекції з розвитком поліорганичних уражень, ефективність лікування яких за таких умов важко передбачити [40, 46, 188].

Поява нової форми туберкульозу із розширеною резистентністю поставила під загрозу можливість подолання епідемії туберкульозу в світі, адже за останні 30 років лише фторхінолони поповнили арсенал протитуберкульозних препаратів. Виключення із режиму хіміотерапії найефективніших протитуберкульозних препаратів I ряду – ізоніазиду і рифампіцину та II ряду – фторхінолонів і аміноглікозидів через резистентність до них МБТ призводить до малоефективного лікування пацієнтів та подальшої резистентності впритул до повної резистентності МБТ до усіх протитуберкульозних препаратів. Разом з цим в усьому світі існують проблеми з діагностикою цієї форми захворювання. Тест медикаментозної чутливості (ТМЧ) проводять лише 2 % хворих з новими випадками і 6 % хворих з повторним лікуванням, що замикає хибне коло поширення небезпечної інфекції. Проблема розширеної медикаментозної резистентності МБТ є надзвичайно актуальною для України, оскільки

кількість таких пацієнтів неухильно збільшується з кожним роком [102, 128, 205, 207].

За останні роки спостерігається ріст рецидивів як серед хворих на хіміочутливий, так і на хіміорезистентний туберкульоз. Рецидиви туберкульозу легень є основним джерелом формування хронічних деструктивних форм туберкульозу, поширення мікобактерій, в тому числі і хіміорезистентних. Ефективність лікування цих хворих незадовільна.

Серед цих хворих високий і показник смертності. За даними Ю.І. Фещенко і співавт. [195] кожний 5-й хворий помирає вдома. Втричі зросла смертність хворих до одного року, що свідчить про пізнє виявлення туберкульозу, зокрема і МРТБЛ [75, 205, 221].

Отже, за останні роки на тлі поступової стабілізації епідемічної ситуації велику загрозу становить поширення МРТБЛ і РРТБЛ. Україна, за даними ВООЗ, увійшла до 5 країн світу з найвищим тягарем мультирезистентного туберкульозу [5, 42, 57, 188, 203, 207]. Питання протидії епідемії туберкульозу в Україні є одним із пріоритетних напрямків державної політики у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку та предметом міжнародних зобов'язань [78, 173, 188, 207].

1.2 Особливості клініко-рентгенологічного перебігу мультирезистентного туберкульозу легень

Останні 10-15 років характеризуються значними змінами як клінічних проявів туберкульозного процесу, так його патологоанатомічних характеристик. Багато дослідників відмічають посилення тяжкості клінічного перебігу власне легеневого туберкульозу, виражений «сплеск» кількості його гостро прогресуючих випадків [3, 4, 121, 222, 242, 244, 267]. На теперешній час хворі з МРТБЛ складають найтяжчу категорію хворих з несприятливим подальшим прогнозом. Туберкульозний процес у таких хворих зазвичай є розповсюдженим, супроводжується значними деструктивними змінами

й набуває прогресуючого характеру з тривалим, рецидивуючим бактеріовиділенням [1, 6, 131, 246, 271].

За даними Корнаги С.І. і співавт. [75] МРТБЛ частіше спостерігається у осіб молодого і середнього віку, переважно сільської місцевості та без визначеного місця проживання (БВМП), з нетривалим перебігом, тобто з первинною резистентністю. У клініці переважають респіраторні та інтоксикаційні симптоми різного ступеня тяжкості. Серед клінічних форм МРТБЛ найчастіше виявляють інфільтративну форму, деструкції в легеневій тканині констатували у більшості хворих. За даними Корнаги С.І. і співавт. [72, 74], акцент мультирезистентності вірогідно змістився з фіброзно-кавернозного туберкульозу на дисемінований та інфільтративний туберкульоз. Пацієнти із полі- та мультирезистентністю, яким несвоєчасно проведена корекція лікування, мають більш тривалий термін загоєння порожнин розпаду, що сприяє виникненню рецидивів захворювання при подальшому спостереженні. Наявність первинної резистентності та формування великих залишкових змін у хворих на туберкульоз легень підвищує ризик виникнення рецидиву захворювання майже у 1,5 рази [70, 77, 88, 133, 248, 275].

Складна епідеміологічна ситуація з МРТБЛ зумовлена багатьма причинами. Одна із них – несвоєчасна діагностика через обмеження культуральних методів щодо термінів виділення збудника туберкульозу та отримання результатів ТМЧ [5, 42, 57, 78, 237, 246].

У діагностиці туберкульозу одним із вирішальних кроків є своєчасне встановлення точного діагнозу активного специфічного процесу легень (бактеріовиділення з мокротинням), оскільки від цього залежить вчасне, вірно підібране призначення протитуберкульозної терапії у конкретного хворого, так і контроль за туберкульозом суспільстві, з впровадженням конкретних організаційно-профілактичних заходів щодо поширення хвороби серед населення [4, 11, 36, 246]. Найпоширеніші в медичній практиці лабораторні дослідження за підозри на туберкульоз (ТБ)

легень – бактеріоскопія мокротиння та культуральні мікробіологічні дослідження щодо виявлення МБТ. Однак тривалість традиційного культурального дослідження становить 2-6 тиж., а бактеріоскопія має досить низьку інформативність. В останні роки активно впроваджують молекулярно-генетичні та імунологічні методи ранньої діагностики активного туберкульозу [32, 53, 239].

Поява молекулярно-генетичних методів діагностики ТБ на підставі полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі здійснила значний прорив у діагностичних обстеженнях [9, 12, 79, 122].

За рекомендаціями ВООЗ, в Україні запропоновано два методи молекулярно-генетичної діагностики, які можуть бути використані для вирішення питання своєчасної діагностики ТБ: тест-система Gene Xpert MTB/RIF та тест-система гібридизації з типоспецифічними зондами – тест-система Geno Type (технологія ДНК-стріпів) [25, 73, 169]. Їх використання для діагностики ТБ дає змогу під час госпіталізації хворого в найкоротші терміни детектувати медикаментозну стійкість мікобактерій, виявляти нетуберкульозні мікобактерії і призначити в інтенсивну фазу лікування правильно обраний режим хіміотерапії, що скорочує строки припинення бактеріовиділення МБТ, підвищує ефективність лікування, запобігає поширенню штамів мікобактерій, стійких до протитуберкульозних препаратів (ПТП) [60, 120, 134, 271, 276].

Сучасний етап розвитку методів діагностики туберкульозу характеризується впровадженням нових технологій, в першу чергу, систем з комп'ютерною детекцією росту мікобактерій, заснованих на використанні рідких живильних середовищ, які призначені для прискореного виділення збудника туберкульозу та визначення спектру його медикаментозної стійкості. Однією з них є система BACTEC MGIT 960, яка призначена для прискореної бактеріологічної діагностики туберкульозу і визначення медикаментозної стійкості мікобактерій до препаратів 1-го ряду, але й не виключає можливість визначення чутливості мікобактерій і до

препаратів 2-го ряду. Збільшення частоти МРТБЛ в світі призвело до широкого використання препаратів 2-го і резервного ряду для лікування таких форм захворювання. Оскільки препарати 2-го ряду є високовартісними, їх призначення в кожному випадку потребує клінічного і бактеріологічного обґрунтування. Тому, на сучасному етапі наявність стандартизованих методик визначення медикаментозної стійкості до препаратів 2-го і резервного ряду є вкрайне обхідним. Наші дослідження були спрямовані на пошук шляхів, які могли б забезпечити швидке отримання надійних і точних результатів ТМЧ до препаратів 2-го і резервного ряду [10, 51, 114, 185, 278].

Імунологічні методи діагностики можуть відіграти важливу роль як у визначенні етіології процесу, так і встановленні особливостей перебігу та його прогнозу. Не викликає сумніву і той факт, що основним фактором протитуберкульозної імунної відповіді є чітко детермінована взаємодія ключових ланок реакцій специфічного і неспецифічного імунітету та їх цитокінова регуляція [16, 93, 128, 132].

На сьогодні доказано важливу роль макрофагів і малих лімфоцитів у захисному механізмі протитуберкульозного імунітету. Малі лімфоцити не однорідні і діляться на Т– і В– клітини. Клітинний імунітет опосередковується Т-лімфоцитами, а гуморальний – В- лімфоцитами [61, 281]. При цьому імунологічний механізм захисту організму від туберкульозної інфекції здійснюється корпорацією трьох основних клітин: Т-лімфоцитами, В- лімфоцитами та макрофагами [174]. Сучасні імунологічні методи дослідження дозволяють вивчити стан клітинного, гуморального та протитуберкульозного імунітету [53].

Туберкульоз належить до групи захворювань, що характеризується проявами хронічного гранульоматозного запалення імунного генезу внаслідок довго триваючої реакції на персистуючий в органах та тканинах збудника туберкульозу. Імунокомпетентні клітини є головними учасниками протитуберкульозного захисту, формуючи специфічну гранульому, яка є, перш за все ізолятором збудника інфекції і наслідком його дії [54, 62, 175, 220, 267].

Центральною ланкою протитуберкульозного захисту є взаємодія імунокомпетентних клітин, що мають маркер CD4⁺ (Т-хелпери/індуктори – Th-1, тканинні і мобільні макрофаги) та цитолітичні CD8⁺ лімфоцити. Стимульовані CD4⁺ лімфоцити (Th-1) декретують макрофаготропні цитокини (гамма-інтерферон, інтерлейкіни – IL-2 і IL-12), що активують фагоцитоз макрофагів (Мф) і моноцитів [32, 107, 120, 136, 155, 180, 249, 272, 281].

Фагоцитоз при розвитку туберкульозного процесу грає важливу роль. Фагоцитуючи клітини можуть «звільнитися» від збудника туберкульозу, але для цього вони повинні досягти певного рівня активації. Активація клітин, набуваючи спершу захисного характеру, надалі може перетворитися на агресивний характер [164].

Клітини субпопуляції Th-0 продукують основні цитокини як Th-1, так і Th-2-типу та вважаються попередниками Th-1 і Th-2. Динамічна рівновага функцій Th-1 і Th-2 забезпечує велику гучність і пластичність імунної відповіді. Імунітет типів 1 та 2 не суворо відповідає клітинно-опосередкованому та гуморальному імунітету, тому що Th-1 стимулюють помірний рівень антитіло утворення, а Th-2 активно пригнічують фагоцитоз [117].

При туберкульозі легенів виникають зміни в різних ланках імунної системи: Т- і В- лімфоцитарній, фагоцитарній, відбувається активація специфічних і ферментних процесів, аутоімунізація. Інтенсивність їх вкрай різна на різних стадіях захворювання. Більшість імунних порушень, що виникають при специфічному запальному процесі, вимагають імунокорекції [175, 210, 211, 229, 292].

Чернушенко К.Ф. та співавт. [226, 227] вивчали зміни у системному імунітеті, які відбуваються при прогресуючих формах туберкульозу. При порівнянні показників імунітету у хворих на прогресуючий туберкульоз і у пацієнтів зі звичайним його перебігом автори встановили, що прогресування процесу відбувається на тлі нейтрофілоцитозу, вірогідно більш високого імунорегуляторного індексу, пригнічення проліферативної

активності Т-лімфоцитів на ФГА, вірогідно більш високої концентрації IgA та циркулюючих імунних комплексів.

Дисемінований туберкульоз легень у хворих з полірезистентний МБТ супроводжується більш низькими показниками проліферативної активності лімфоцитів, рівнями CD4+, CD8+, CD20+, CD25+ клітин, а також концентрації IL-8 у сироватці крові, ніж у хворих із МБТ стійкими, не більше ніж до одного препарату [178]. У них вища продукція протитуберкульозних антитіл та імуноглобулінів: А, М, G. Вираженість факторів імунітету при цій формі туберкульозу перебуває у тісному взаємозв'язку з профлем медикаментозної резистентності МБТ. У хворих з МРТБЛ імунна відповідь розвивається переважно за гуморальним типом [225].

При МРТБЛ достовірно підвищується рівень IL-6 (у 1,7 рази), знижується вміст IL-10, IL-8 (1,2 рази), що супроводжується зменшенням рівня нітрогену монооксид. Варіант резистентності МБТ залежить від вмісту інтерлейкінів [49, 170, 187, 188].

Отже, ТБ належить до інтерлейкін – залежних імунодефіцитів із вираженими змінами в цитокіновій мережі, в результаті чого порушується кількісний баланс регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів [16, 53, 281]. Разом з тим, вивченню стану імунної системи при МРТБЛ присвячені поодинокі наукові роботи. Недостатньо вивчено і залежність між особливостями його перебігу і станом імунної системи [61, 189, 225].

МРТБЛ – важке та дуже небезпечне інфекційне захворювання з великим ризиком летального наслідку, високим рівнем епідемічної небезпеки. Правильно призначена протитуберкульозна поліхіміотерапія (ПХТ) при деструктивному МРТБЛ впливає лише на МБТ, але не усуває всіх змін, які відбулися в організмі в результаті хвороби, а тому не може забезпечити повноцінного видужання. Ефективність лікування деструктивного МРТБЛ безпосередньо залежить від стану імунної системи. Зміни в імунологічному статусі хворих на ТБ асоційовані зі зниження ефективності терапевтичних заходів, що призводить до прогресування

специфічного процесу. Не виключено, що поява та розмноження хіміорезистентних форм МБТ у процесі стандартної хіміотерапії є наслідком ослаблення імунного захисту організму.

1.3 Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

Лікування хворих на МРТБЛ та РРТБЛ пов'язано з великими труднощами і відрізняється від лікування хворих, які виділяють МБТ, чутливі до ПТП, за режимами хіміотерапії (ХТ), препаратами, які до них включені, терміном лікування та частотою небажаних побічних ефектів [8, 12, 22, 46]. Туберкульоз із медикаментозною стійкістю, у тому числі мультирезистентний, щорічно смертельно уражує півмільйона людей [33, 46, 246, 248].

Неефективне лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) є основним джерелом формування хіміорезистентного туберкульозу. Хворі з невдачею і перерваним лікуванням поповнюють вогнища туберкульозної інфекції серед популяції населення, що в найближчому майбутньому може знову призвести до збільшення захворюваності на хіміорезистентний туберкульоз. Перебої із закупівлею та поставками тих чи інших протитуберкульозних препаратів (ПТП) призводять до перерви лікування, призначення неповноцінної схеми хіміотерапії та формування хіміорезистентного туберкульозу [36, 51, 195, 276]. Низький відсоток оглядів населення свідчить про суттєве недовиявлення хворих на туберкульозу, у тому числі і хіміорезистентного, і неефективність профілактичних заходів [84, 121, 202, 222, 278].

Лікування хворих на туберкульоз викликає неабияке занепокоєння, оскільки ефективне лікування, як і профілактичний захід є найважливішою ланкою у розриві епідемічного ланцюга зараження, є запорукою зменшення захворюваності й смертності від туберкульозу. Згідно з рекомендаціями ВООЗ національна програма вважається ефективною, якщо виліковування

хворих досягає 85,0 % бактеріовиділювачів. На жаль, в Україні цей показник складає 55,5 % і навіть разом із завершеним лікуванням – 67,6 %, не дивлячись на те, що критеріями вилікування досі були тільки тривалість лікування (прийняття повної кількості доз препаратів) та припинення бактеріовиділення методом мазка [8, 22, 46].

Основними причинами низької ефективності лікування хворих на туберкульоз в Україні є: пізнє виявлення хворих, переважно за зверненням, і з масивним бактеріовиділенням, поширеним процесом і деструкціями; зростання частоти мульти- й розширеного резистентного туберкульозу, ТБ/ВІЛ/СНІД, збільшення питомої ваги хворих з наркотичною і алкогольною залежністю, гепатитами; скорочення строків лікування хворих до бміс. без урахування характеру та особливостей туберкульозного процесу, супутньої патології та їх ускладнень [202, 214, 218, 235, 264, 278, 282, 316, 325]. Зокрема, режим стандартного АМБ лікування використовується для всіх форм туберкульозу, в тому числі й таких, як казеозна пневмонія, фіброзно-кавернозний, циротичний, хронічний дисемінований туберкульоз та ін. При цьому, як правило, не враховується вік хворого, хоча відомо, що хворі літнього та старечого віку потребують тривалішого лікування, часто-густо ігнорується супутня патологія тощо; тільки пероральне застосування стандартної АМБТ [12, 102, 116, 213, 218, 262, 326].

Споглядаючи на проблему боротьби з туберкульозом в Україні й аналізуючи її, видно, що існуюча стратегія боротьби з цим захворюванням, направлена на виявлення за зверненням хворих, дострокове необґрунтоване переведення хворих на амбулаторне лікування, скорочення термінів лікування хворих без врахування національних науково обґрунтованих критеріїв вилікування хворих, виявилась неефективною і навіть шкідливою для населення та хворих України. До цього привело сліпе, нерозбірливе, неадекватне впровадження нав'язаних стратегій щодо туберкульозу без урахування українських реалій, національних інтересів і досягнень [84, 99, 196, 302, 324].

Тактика ведення випадків МРТБЛ визначена в рекомендаціях ВООЗ та національному Протоколі і полягає у застосуванні індивідуальних схем хіміотерапії 20-місячної тривалості із включенням не менш, ніж 4-х ефективних ПТП II ряду [22, 112, 165, 200, 294, 302]. З огляду на такий стан речей потрібно змінити логістику щодо лікування хіміорезистентних, особливо мультирезистентних форм туберкульозу. Згідно з наказом МОЗ України за №620 від 04.09.2014р., напевному етапі лікування хворого на МРТБЛ дозволено взагалі від ХТ відмовитися, залишаючи хворого лише на симптоматичній терапії, а посути, – навіть без надії [198, 221].

Успіх лікування МРТБЛ/РРТБЛ у світі варіює між 36 % і 79 % [188, 291]. Експерти ВООЗ розробили нові підходи до лікування хворих на МРТБЛ, хоча вони не мають достатньої доказової бази: інтенсивна фаза триває 8 міс, протягом якої застосовують парентеральні форми ПТП – аміноглікозиди [22, 33]. Хворих на МРТБЛ лікують за індивідуальними режимами хіміотерапії із застосуванням 5–6 препаратів I і II ряду в інтенсивну фазу протягом 8 міс. Потім переходять на 4 препарати ще 12 міс. Особливістю інтенсивної фази для хворих МРТБЛ є обов'язкове введення в схему лікування препаратів з групи аміноглікозидів (канаміцину, амікацину) або поліпептидів (капреоміцин), незалежно від чутливості МБТ [218, 222, 277, 239].

Обмежена кількість протитуберкульозних препаратів не дає змоги коригувати лікування вразі виникнення побічних реакцій і в багатьох випадках доводиться відмінити препарат або припинити терапію. Це негативно впливає на наслідки лікування хворих та сприяє розвитку медикаментозної резистентності [21, 192, 239].

Лікування туберкульозу ускладнюється тим, що профіль медикаментозної резистентності МБТ постійно розширюється, особливо уразі МРТБЛ та РРТБЛ. У хворих цими формами тяжко вибрати режими хіміотерапії, які б включали не менше чотирьох дієвих препаратів. Це зумовлює високу летальність та низьку ефективність лікування [37, 221, 273,

326]. Ймовірність успішного лікування зменшується з появою нових стійких штамів МБТ із тотальною резистентністю до ПТП. За 50 років жодного нового протитуберкульозного препарату (ПТП) не запропоновано до широкого застосування, за винятком фторхінолонів [7, 219, 223, 311].

Сьогодні Європа і весь світ змінили свій підхід до лікування хворих на туберкульоз. Лікування в стаціонарах повинні отримувати в основному хворі на МРТБЛ і РРТБЛ [218, 283, 322]. Одним із головних чинників контролю за епідемічною ситуацією щодо туберкульозу є ефективне лікування хворих, оскільки, крімвилікування конкретного випадку, відбувається розрив епідемічного ланцюжка, що сприяє поліпшенню епідеміологічної ситуації у цілому [86, 198, 327].

Сподівання що до поліпшення даної ситуації покладені на скорочені режими ХТ з застосування мнових ПТП, щомоють бактерицидну дію. Режими хіміотерапії із новими ПТП направлені на скорочення загальної тривалості лікування, зменшення кількості ПТП у режимі ХТ, зменшення токсичності та покращання ефективності лікування. Але нові режими ХТ зараз знаходяться в рамках клінічних випробувань та недоступні для широкого застосування. У той же час, за останніми рекомендаціями міжнародних експертів, основним принципом хіміотерапії для лікування МРТБЛ є наявність у своєму складі 3-х бактерицидних ПТП [28, 192, 270]. При застосуванні удосконаленого режиму, що включав Lzd, Mfx, Cm та меропенем протягом перших 2-х міс. ХТ, вдалося значно підвищити результати лікування на кінець інтенсивної фази хіміотерапії [219].

У зв'язку з цим вибір ефективного, дієвого режиму лікування в умовах нашої країни є складним завданням. Тому в Україні необхідно проводити наукові дослідження щодо розробки адаптованого до українських умов скороченого емпіричного режиму ХТ для хворих із новими випадками МРТБЛ, з урахуванням профілю резистентності МБТ в регіоні [24, 34, 46, 98, 211, 221]. У той час у вітчизняній літературі відсутні належного об'єму дані,

що висвітлюють клінічну характеристику та ефективність лікування хворих на РРТБЛ та МРТБЛ [22, 44–46, 98, 271, 329].

Інші автори зазначають, що збільшення появи лікарсько-стійких штамів МБТ і нестача нових протитуберкульозних препаратів загрожує появі форм захворювання, з яким впоратись буде практично неможливо, якщо тільки не здійснювати спроби підвищувати ефективність лікування і стримувати розповсюдження туберкульозу з МС за допомогою нових технологій [117, 185, 267, 342].

Таким чином, лікування хворих на туберкульоз є основною ланкою у розриві епідемічного ланцюга. У хворих на МРТБЛ та РРТБЛ лікування дороговартісне, тривале, малоефективне та становить великі труднощі [73, 185, 267]. Все це потребує подальшого удосконалення існуючої системи виявлення, діагностики, лікування, профілактики туберкульозу, а також реформування протитуберкульозної служби, яка ще з радянських часів залишається високо затратною і малоефективною [22, 28, 33, 278, 319].

1.4 Роль імуномодуляторів та пентоксифіліну у комплексній терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

Останні роки постійно проводиться удосконалення схем лікування хіміорезистентного туберкульозу. З цією метою для підвищення ефективності комплексної хіміотерапії хворих на туберкульоз поряд з пошуками нових схем етіотропних терапії ведуться розробки диференційованого застосування патогенетичних середників [2, 64, 180, 182].

Відомо, що туберкульоз відноситься до імунозалежних хвороб, в патогенезі якого суттєве значення має порушення Т-ланки імунної системи. Специфічний імунітет (набутий чи штучний) при туберкульозі має відносний характер. Стан після вакцинації БЦЖ, або перенесеного захворювання не визнає абсолютної стійкості до МБТ. Захисний бар'єр імунної системи може бути зруйнованим. Це залежить від характеру антигенного впливу, типу

збудника, його вірулентності, масивності, від стану макроорганізму (нервової та ендокринних систем, характеру обмінних процесів, стану Т-, В- клітинного захисту, наявності первинного чи вторинного імунодефіцитів) та дії на нього ряду шкідливих факторів, що ведуть до виснаження організму й формування імунодефіцитних станів, як передумови розвитку туберкульозу. Такі особливості імунної відповіді, як специфічність та інтенсивність, вкрай важливі для практичної медицини і широко використовуються для диференціальної діагностики, визначення активності, поширеності туберкульозного процесу, оцінки стану хворого на різних етапах лікування та його ефективності, обґрунтованого підходу для застосування цілеспрямованої імунокорегуючої терапії [68, 97, 172].

Імунотропний засіб може чинити вибірккову дію на відповідний компонент імунітету, але кінцевий ефект його впливу на імунну систему завжди буде багатограним. Пов'язано це з тим, що головними регуляторами імунітету, опосередкованими діями на імунну систему як специфічних, так і неспецифічних стимулів, є цитокіни, а вони виявляють велику кількість і різноманітність ефектів на імунну систему. До цієї пори не виявлено цитокінів з суворо специфічною дією. Такі особливості функціонування імунної системи роблять практично неможливим існування імунотропного засобу з абсолютно селективною кінцевою дією на імунітет. У сучасній літературі з'явилися публікації про доцільність індивідуальної чутливості лімфоцитів хворого при преінкубації клітин з даними середниками *in vitro* [174, 175, 180].

Імунологічні дослідження в клініці туберкульозу використовуються не тільки з метою діагностики стану пацієнта, але можуть мати значення і для визначення прогнозу перебігу захворювання, виявлення можливого його рецидиву. Особливу значущість має аналіз неспецифічних показників, тривалості збереження виражених порушень, співставлення їх з клініко-рентгенологічною симптоматикою процесу. Відомо, що у певних хворих розвивається нуклонове прогресування туберкульозного процесу,

незважаючи на правильно проведену АМБТ і наявність МБТ, чутливих до ПТП [76, 132, 174, 175, 192].

Загальновідомо, що імунологічна недостатність (ІН) виступає одним із головних патогенетичних факторів при туберкульозі: вона сприяє маніфестації захворювання, перешкоджає формуванню протитуберкульозного імунітету, погіршує перебіг та наслідки хвороби, а також збільшує ризик її рецидивів. Одним із варіантів ІН при ТБ є недостатність у системі гамма-інтерферону (γ -IFN), яка може проявлятися пригніченням його продукції внаслідок зменшення кількості клітин продуцентів або виснаження їх здатності до синтезу цього цитокіну. Доведено, що адекватна імунна відповідь на збудник передбачає зростання рівнів γ -IFN у сироватці крові та зоні ураження, а при відсутності такого має місце: експресія молекул головного комплексу гістосумісності (ГКГС), I і II типів та I антигенів залишається низькою, через що порушуються процеси розпізнавання та презентація антигенів мікобактерій [180, 182].

Активація клітин фагоцитарної системи призводить до стимуляції синтезу цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- α), які підвищують цитотоксичну активність макрофагів, природних кілерів і Т- лімфоцитів та активують процеси диференціації плазмоцитів і синтезу ними імуноглобулінів, що в комплексі матиме позитивний вплив на саногенетичні процеси ліквідації негативних наслідків як хронічного бронхіту, так і інфільтративного ТБ [106, 214].

Численні наукові публікації висвітлюють імунопатогенез туберкульозу, викликаний хіміочутливими до АМБП МБТ. Водночас, кількість робіт, присвячених вивченню особливостей та проведенню порівняльного аналізу порушень в системі імунного гомеостазу, в тому числі у фагоцитарній ланці захисту у хворих на хіміочутливий і МРТБЛ, обмежене [224, 238, 323]. Обмежене число публікацій, які конкретизують імунологічні порушення як причину, яка впливає на перебіг специфічного процесу та ефективність хіміотерапії. Їх усунення відкриває перспективи, як одного із варіантів,

підвищення результативності АМБТ. У зв'язку з цим розробка нових схем антимікобактеріальної та патогенетичної терапії із застосуванням сучасних гепатопротекторів, імуномодуляторів, дезінтоксикаційних середників тощо є перспективною [53, 65, 224].

За даними літератури, використання глюкозамілмурамінілпентапептид в інтенсивній терапії пухлина активує природжений і адаптивний імунітет через стимуляцію макрофагів [43, 109].

Також проводилися дослідження з вивчення протипухлинної активності лактобактерій. За даними клітинна стінка здатна інгібувати утворення канцерогенів, стимулювати Т- і В-ланки імунітету, синтез цитокінів, імуноглобулінів. Препарат мурамілпептидного ряду вивчався в комплексній терапії з злоякісних новоутворень легень, молочної залози, лімфом. За даними досліджень, препарат здатний не тільки зменшувати побічні дії поліхіміо- та променевої терапії, а й призводить до імунореабіліційного ефекту. Учені свідчать, що саме призначення препарату дозволяє онкохворим отримати повний курс цитотоксичної терапії та покращити якість їх життя. З джерел літератури, у хворих на рак легень імуномодулятора покращує паліативну терапію, а також стимулює лейкопоезу [32, 97, 281].

Проведені дослідження Зайкова С.В., Пликанчук О.В. [54] свідчать, що імуномодулятора мурамілпептидного ряду стимулює функцію макрофагів і нормалізує кількість Т-лімфоцитів, активує клітини моноцитарно-макрофагального ряду, фагоцитоз, підвищує активність лізосомальних ферментів, продукцію активних форм кисню, підсилює цитотоксичний ефект макрофагів стосовно пухлинних клітин. Препарат підсилює синтез цитокінів, зокрема інтерлейкіну-1. Він підвищує цитотоксичну активність природних клітин-кілерів. Імуномодуюча активність проявляється також у тому, що препарат зберігає ендокринну функцію тимуса, сприяє зниженню циркулюючих імунних комплексів [53, 56, 58, 84, 172, 190].

Існує також позитивний досвід застосування препарату мурамілпептидного ряду в хворих з уперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень. Показано, що після його прийому у пацієнтів відбуваються позитивні зміни у субпопуляційному складі лімфоцитів периферичної крові, а також покращувалися показники, що характеризували фагоцитарну активність нейтрофілів. Також було встановлено підвищення абсолютного вмісту CD3+/CD19 +-клітин, абсолютного та відносного вміст у CD3+/CD4+-клітин, збільшення показника фагоцитарної активності нейтрофілів, тобто доведено, що імуномодулятор мурамурамілпептидного ряду стимулював захисну імунну відповідь макроорганізму. У подальшому було відмічено, що в основній групі хворих значно швидше зникали клінічні ознаки туберкульозної інтоксикації, фізикальні зміни в легенях, скоріше припинялося бактеріовиділення та відмічалось рубцювання деструкції легеневої тканини. На підставі отриманих даних автори запропонували ви користувати цей імуномодулятор у комплексній терапії хворих з уперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень [53, 54, 55]. Окрім медикаментозних методів, з метою імунокорегуючої терапії також можуть призначатися не медикаментозні процедури. З поміж не медикаментозних методів імунокорекції у хворих на туберкульоз застосовуються ентеросорбція, гемосорбція, спелеотерапія, магнітотерапія, лазеротерапія тощо, хоча їх ефективність остаточно не доведена. Аналіз літературних та власних даних дає змогу зробити висновок про перспективність та доцільність застосування імуномодулювальних засобів у комплексному лікуванні хворих на туберкульоз. Також можна вважати перспективним подальший пошук та впровадження у практику нових лікарських засобів, особливо вітчизняного виробництва, які мають імунотропну дію, оскільки далеко не всі наявні на сьогодні імуномодулятори характеризуються достатньо високою ефективністю, безпечністю і зручністю у використанні [106, 109, 141, 151, 153, 224].

Протизапальну терапію у поєднанні з етіотропними середниками рекомендують при наявності значних ексудативно-пневмонічних реакцій та специфічної гіперсенсibiliзації [41]. До неї відносять кортикостероїдні препарати та протизапальні середники негормонального походження. У патогенезі туберкульозу легень, його рецидиву та ускладнень важливе значення має порушення мікроциркуляції. При цьому спостерігаються суттєві зміни реологічних властивостей крові, котрі проявляються не тільки в зоні запалення, але і в системі мікроциркуляції в цілому. Зокрема, туберкульоз органів дихання супроводжується констрикцією артеріол, дилатацією венул, зменшенням діаметру капілярів, сповільненням швидкості кровообігу, утворенням в мікросудинах агрегатів із формених елементів крові. Перебудова судин відбувається і в альвеолярній тканині, в плеврі, стінках бронхів. Порушення мікроциркуляції органів і тканин суттєво погіршує репаративні процеси в організмі, гальмує загоєння специфічного запалення, нерідко призводить до значних фіброзно-склеротичних змін в легенях [15, 26, 72, 237]. При цьому препарати, які впливають на стан мікроциркуляції, дають позитивний ефект лікування у хворих на активний туберкульоз. Зокрема, за даними С.В. Зайков, О.В. Пликанчук [153] при застосуванні імуномодулятора мурамілпептидного ряду в експериментальних умовах істотно підвищується повітряність паренхіми легень, у зв'язку із зменшенням вираженості мононуклеарної інфільтрації альвеолярних перепонок, що сприяє підвищенню ефективності лікування.

Широко застосовується пентоксифілін в лікуванні саркоїдозу з метою формування мінімальних фіброзних змін в легенях. За даними В.К. Гаврисюка і співав. [27, 174, 186]. Пентоксифілін призначають в комбінації з глюкокортикоїдами при недостатньому ефекті від глюкокортикоїдної терапії. Основою фармакодинаміки препарату є його здатність пригнічувати як спонтанну, так і індуковану продукцію TNF- α . Разом з тим, ця здатність пентоксифіліну проявляється при його використанні у високих дозах. Застосовується у максимальній добовій дозі 1200 мг

інфузійно або per os. і це сприяє зменшенню інфільтрації в легеневій тканині і формуванню мінімальних фіброзних змін. Він позитивно впливає на реологічні властивості крові, помірно покращує мікроциркуляцію, насичує енергетичним потенціалом і підвищує концентрацію цАМФ в тромбоцитах, інгібує фосфодіестеразу, викликає вазоділатацию, не впливає на частоту серцевих скорочень. Розширює легеневі судини, що дозволяє поліпшити оксигенації крові [67]. Водночас, вплив цього препарату на ефективність комплексної терапії у хворих на туберкульоз залежно від генезу специфічного процесу недостатньо вивчено [67, 97, 101].

Таким чином, не дивлячись на те що в сучасних умовах багато уваги надається хіміорезистентному туберкульозу, робіт, які були б присвячені вивченню частоти і структури МРТБЛ та РРТБЛ, зв'язку між характером клінічним перебігом та імунологічних порушень, ефективністю ХТ; встановленню причини недостатньої результативності лікування хворих на МРТБЛ; доцільності застосування імуномодулятора ГАМПЕДу та пентоксифіліну в комплексній терапії хворих на МРТБЛ з врахуванням імунологічних порушень недостатньо. Їх вирішення дозволить підвищити ефективність лікування хворих на МРТБЛ у дорослих.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика матеріалу власних спостережень

Дисертаційне дослідження складалось з п'яти фрагментів.

На підставі аналізу основних епідеміологічних показників з мультирезистентним туберкульозом легень (МРТБЛ) і (РРТБЛ) розширеним резистентним туберкульозом легень в Україні та її регіонах за період 2010 – 2015 рр. здійснено прогнозування розвитку епідемічного процесу до 2025р. за методом екстраполяції тенденції шляхом вирівнювання динамічних рядів, а саме – вирівнювання по прямій, методом найменших квадратів [122, 173], що дало можливість вивчити напрямки змін та прогнозування основних епідеміологічних показників з туберкульозу в Україні та її регіонах.

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 відділеннях Львівської області. За структурою мультирезистентності пацієнти були поділені на 2 групи: 1160 (72,8 %) – з МРТБЛ і 432 (27,2 %) – з (РРТБ). Для здійснення цього завдання були використані: щорічні звіти протитуберкульозних медичних закладів Львівської області («Звіт про хворих на туберкульоз МОЗ України», № 33 – коротка, «Звіт про хворих на туберкульоз МОЗ України») і аналіз журналів ЦЛКК ХР (хіміорезистентного туберкульозу).

Для вивчення клініко-рентгенологічних і лабораторних особливостей перебігу було відібрано і обстежено 371 хворий на ТБ: 268 хворих на МРТБЛ (основна група); 103 хворих на ХЧТБЛ (контрольна група).

Дослідження гендерної структури хворих на МРТБЛ відображені графічно на рис. 2.1.1. У виборці хворих, які підлягали аналізу обстежених, переважали чоловіки, яких було у 3,8 рази більше (79,1 %), ніж жінок

(20,9 %). Серед жінок найбільша кількість хворих (57,1 %) перебували у віковому проміжку 20-29 років, після 30 років число випадків знижувалося в 4 рази (до 14,3 %). У той же час, чоловіки частіше захворювали у віці понад 30 років (92,9 %, ($p < 0,05$)) з найвищим піком захворювання, 39,3 % у проміжку 30-39 років і 30,4 % у 40-49 років.

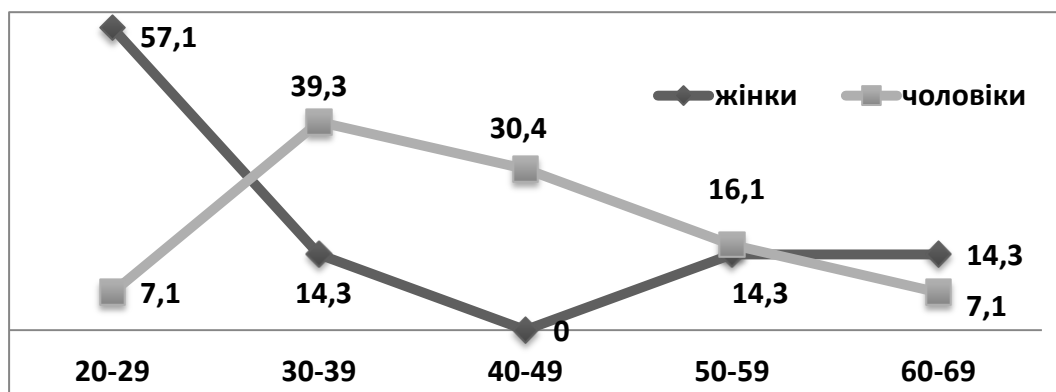


Рис. 2.1.1 Розподіл хворих на МРТБЛ легень за віком та статтю (%)

На рис. 2.1.2 показано розподіл хворих за місцем проживання. Як свідчать наші дані, у всі роки обстеження переважала питома вага сільського населення

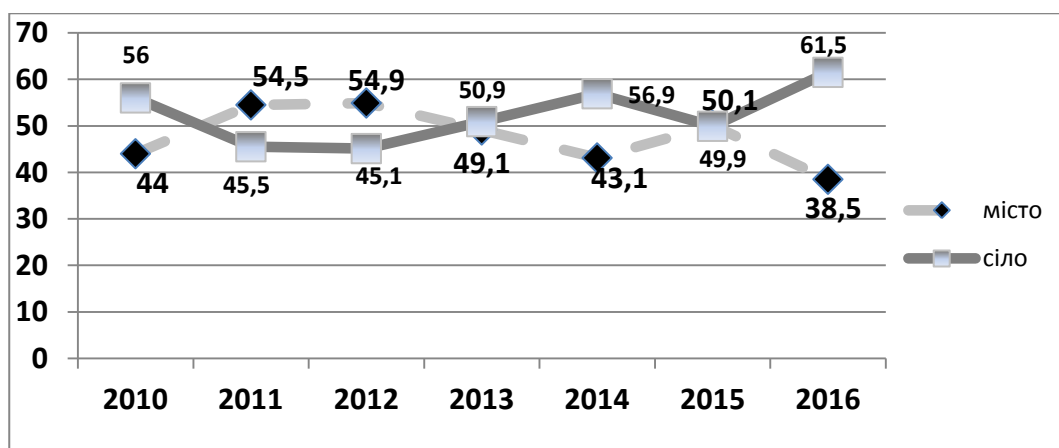


Рис. 2.1.2 Розподіл хворих за місцем проживання за роками (%)

При визначенні соціальної структури хворих на МРТБЛ встановлено високу питому вагу непрацюючих (75,0 %) і осіб, які повернулися з місця позбавлення волі (12,8 %). Ці дані наведені на рис. 2.1.3.

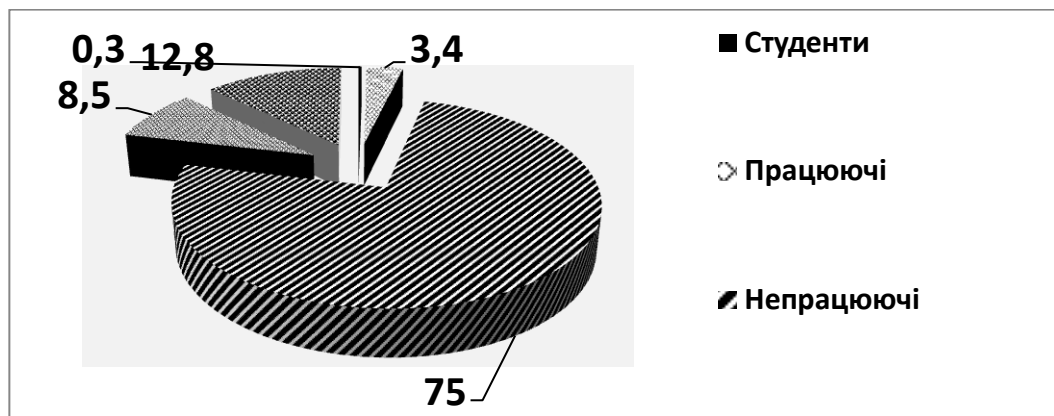


Рис.2.1.3 Соціальна структура хворих на МРТБЛ (%)

2.2 Методи дослідження і лікування

Комплексне обстеження хворих включало обов'язковий мінімум діагностичних обстежень (анамнестичні, загальноклінічні, лабораторні, рентгенологічні дослідження, мікробіологічне обстеження мокротиння з визначенням тесту медикаментозної чутливості), імунологічні та спеціальні методи (обчислення лейкоцитарних індексів ендогенної інтоксикації (табл. 2.2.1). Для вивчення рентгенологічних особливостей туберкульозу легень проводили: оглядову рентгенографію у прямій та бокових проекціях органів грудної клітки, томографічне дослідження на різних зрізах, комп'ютерну томографію органів грудної клітки та фібробронхоскопію (за показами).

Комплексне лабораторне обстеження здійснювали в динаміці до і в процесі лікування. Мікробіологічне дослідження включало молекулярно-генетичне (МГ) дослідження мокротиння на виявлення мутації у гени про В (Gene-Xpert MBT/Rif) і лінійного зонд-аналізу (Geno Type MTB DR), мікроскопію мокротиння на виявлення кислотостійких бактерій (КСБ), посів

біоматеріалу на середовище Левенштейна-Йєнсена, тест медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ до препаратів I ряду на рідкому поживному середовищі в системі ВАСТЕС MGIT-960, до препаратів II ряду – на рідкому та твердому середовищі згідно з методичними рекомендаціями [14, 25].

Таблиця 2.2.1

Розподіл хворих з основної і контрольної групи за клінічними формами туберкульозу

Клінічні форми легеневого туберкульозу	МРТБЛ (268 хворих)		ХЧТБЛ (103 хворих)	
	абс. ч (n)	%	абс. ч (n)	%
Інфільтративна	61	22,7*	52	50,5
Дисемінована	179	66,8*	45	46,6
Фіброзно-кавернозна	28	10,5*	6	10,9
Всього	268	100,0	103	100,0

Частота співпадіння результатів позитивних результатів по Rif+ на середовищі Левенштейна-Йєнсена становить 88,6 % на рідких поживних середовищах в системі ВАСТЕС MGIT- 960, 92,4 %, співпадіння стандартних методів із результатами в системі «Gene Xpert MBT+/Rif+» становить 90,5 %.

Для вивчення імунного стану імунологічні дослідження проведені у: 30 осіб – донорів крові (практично здорових); 32 хворих на ХЧТБЛ (контрольна група); 93 хворих на МРТБЛ (основна група). Імунологічні дослідження включали вивчення фагоцитарної ланки, Т-, В- клітинного та специфічного протитуберкульозного імунітету.

За результатами показників лейкограми крові здійснювали обчислення інтегральних лейкоцитарних індексів інтоксикації: модифікованого лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІм), який вказував на наявність інтоксикації та відображав її ступінь; інтегрального показника реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН) – характеризував стан компенсаторного лейкоцитарного резерву та детоксикаційних можливостей організму;

лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу (ЛІГ) [156, 217] – для диференціювання генезу інтоксикації (інфекційна інтоксикація).

Фагоцитарну ланку захисту оцінювали за показниками фагоцитарної активності нейтрофілів (фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу) за методом А.С. Прилуцького [160], загальної окисно-відновної активності нейтрофілів в тесті відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) – методом В.Н. Park [307] в модифікації Ю.И Бажора [13] та показниками катіонних лізосомальних білків гранулоцитів за М.Г. Шубичем [232].

Дослідження особливостей Т-клітинного імунітету у хворих на туберкульоз 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 (виробництва ТВО НВЛ «Гранум» Україна, м. Харків) мікроскопічно, а також на основі реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА) за J. Bach, K. Hirschhorn [245] у модифікації М.П. Григор'євої та І.І. Копелян [34], отримані показники виражали у відносних одиницях.

Стан В-системи імунітету вивчали за показниками CD22+, вмістом імуноглобулінів IgA, IgM, IgG – методом простої радіальної імунодифузії G. Mancini [292] та рівнем загальних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) методом преципітації великоглобулярних імунних комплексів крові з високомолекулярним поліетиленгліколем спектрофотометрично за Ю.А. Гриневич [33].

Специфічний протитуберкульозний імунітет характеризували показники сенсibiliзованих до туберкуліну Т-лімфоцитів – на підставі їх проліферативної активності в реакції бласттрансформації лімфоцитів з туберкуліном (РБТЛ з ППД) за К.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосова [62].

З метою підвищення ефективності лікування хворих на МРТБЛ на тлі АМБТ призначали глюкозамінілмурамілпентапептид (комерційна назва

Ліастен, ДП «Ензим», Вінниця, Україна, умовно названий нами ГАМПЕД) і пентоксифілін (ТОВ «Фармацевтична компанія Здоров'я», м. Харків, Україна). Всього обстежено 87 хворих, які були поділені на три групи хворих: 1-ша група (22 особи) одержувала лише АМБП відповідно тесту медикаментозної чутливості; 2-га (35 осіб) – АМБП і ГАМПЕД, 3-тя (30 осіб) – на тлі АМБП призначали одночасно ГАМПЕД і пентоксифілін.

ГАМПЕД призначали у випадках лімфопенії нижче $2,0 \times 10^9/\text{л}$, зниження рівня CD3+ на 30,0 % і нижче, пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів, зниження вмісту катіонних лізомальних білків. Його 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 призначали за наявності у хворого вираженої інтоксикації з порушенням мікроциркуляції крові під контролем тиску і вводили внутрішньовенно крапельно по 100 мг у 200,0 мл 0,9 % розчину хлориду натрію протягом одного місяця.

Основними критеріями оцінки ефективності лікування хворих були частота та терміни усунення симптомів інтоксикації, розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін, припинення бактеріовиділення, загоєння порожнин розпаду, позитивної динаміки загально лабораторних та імунологічних показників крові в динаміці на момент завершення інтенсивної фази та основного курсу ХТ.

Результати відповідних досліджень стали основою для розробки алгоритму корекції лікувальних заходів у хворих на МРТБЛ. Формування алгоритму лікувальних заходів при МРТБЛ у дорослих. Проведені загально лабораторні, клініко-рентгенологічні, імунологічні дослідження стали основою для розробки алгоритму корекції комплексної терапії у хворих на МРТБЛ.

2.3 Методи статистичної обробки власних досліджень

Прогнозування є одним з найважливіших факторів соціального та економічного розвитку, розвитку охорони здоров'я загалом та фтизіатричної служби зокрема [10, 57, 199, 201, 203]. Розрахунки прогнозу проводили на прикладі даних представлених у табл. 2.3.1.

Таблиця 2.3.1

Тенденція та прогноз захворюваності на туберкульоз серед усього населення України на період до 2025 рр.

Роки	Захворюваність (Y)	Часовий інтервал (X)	X·Y	X ²	Захворюваність за вирівняним динамічним рядом
2011	78,4	-2	-156,8	4	80,6
2012	80,5	-1	-80,5	1	78,1
2013	77,5	0	0	0	75,6
2014	71,2	1	71,2	1	73,1
2015	70,5	2	141,0	4	70,6
n=5	$\Sigma=378,1$	$\Sigma=0$	$\Sigma=-25,1$	$\Sigma=10$	

Для цього спочатку розраховували середній показник захворюваності A_0 : $A_0 = \Sigma Y : n$, який для нашого випадку становить: $A_0 = 378,1:5=75,6$ та визначали показник тенденції або інтервал щорічного приросту A_1 , що засвідчує величину щорічного зниження (-) або збільшення (+) захворюваності.

$$A_1 = \Sigma XY : \Sigma X^2; A_1 = -25,1:10 = -2,5 \%$$

Отже, середньорічний інтервал зниження захворюваності на туберкульоз серед усього населення України становить – 2,5 %.

У подальшому визначали рівень захворюваності за вирівняними динамічними рядами для початкового і кінцевого термінів аналізованих періодів, а саме: 2010 і 2015 років:

$$Y_{2011} = A_0 + (A_1 X); Y_{2011} = 75,6 + ((-2,5) (-2)) = 80,6;$$

$$Y_{2015} = A_0 + (A_1 X); Y_{2015} = 75,6 + ((-2,5)(2)) = 70,6.$$

Отримані значення відкладаємо на графіку і отримуємо пряму лінію, яка визначає тенденцію захворюваності за досліджувані роки. За допомогою графіка визначаємо прогнозовану захворюваність, проектуючи перпендикуляр на пряму з осі X , де відображено часовий інтервал до 2025 року, а на осі Y отримаємо прогнозовану захворюваність у конкретній точці підрахунку: до 2020 рр., 2025 рр.

Статистична обробка клініко-рентгенологічних і лабораторних даних включала визначення середньо-арифметичного (M), середньо-квадратичного відхилення σ , середньої помилки m , показника достовірності t та різниці достовірності P за таблицею Ст'юдента. Результати досліджень обробляли за параметричними та непараметричними методами варіаційної статистики із застосуванням t -критерію Ст'юдента-Фішера, Уїлконсона-Уїтні за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297 на персональному комп'ютері IBM програмою Excel за рекомендаціями Лапач С. [82].

Таким чином, кількість спостережень достатня, групи сформовані коректно, методи досліджень сучасні та дозволяють об'єктивно оцінити й реалізувати мету та завдання досліджень, при цьому комплексне клініко-рентгенологічне, мікробіологічне, імунологічне обстеження хворих різного віку, хворих на МРТБЛ, буде сприяти вдосконаленню діагностики та лікування цієї недуги.

РОЗДІЛ 3

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

3.1 Прогностичний аналіз основних епідеміологічних показників з 2015 до 2025 року з мультирезистентним і розширеним резистентним туберкульозом легень

У сучасних умовах однією з основних причин зростання епідемії туберкульозу є зміна біологічних особливостей мікобактерій туберкульозу (МБТ), що проявився розвитком медикаментозної резистентності до ПТП. Щорічне зростання МРТБЛ в Україні набуває некерованого характеру, тому прогнозування епідемічного процесу на перспективу є вкрай важливим.

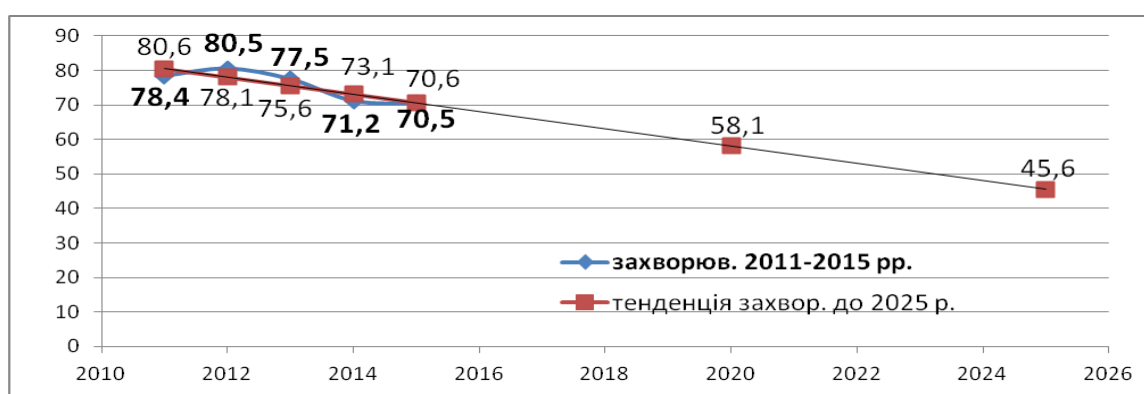


Рис. 3.1.1 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) захворюваності на туберкульоз (нові випадки + рецидив) серед усього населення в Україні

На рис. 3.1.1 наведена динаміка та тенденція захворюваності на туберкульоз (нові випадки + рецидив) серед усього населення в Україні. З рис. 3.1.1 видно, що тренд захворюваності на туберкульоз серед усього населення в Україні – спадаючий. Інтервал щорічного зниження становить – 2,5. Розрахунки показали, що при умові збереження факторів впливу, які визначають розвиток епідемічного процесу, у найближчі

5 – 10 років, а саме у 2020 і 2025 рр. прогнозована захворюваність на туберкульоз в Україні буде в 1,2 – 1,5 рази нижчою і становитиме 58,1 на 100 тис. населення у 2020 р. та 45,6 на 100 тис. населення у 2025 р., відносно задекларованої 70,6 на 100 тис. населення у 2015 р.

Розрахунки показали, що на майбутнє очікується в Україні аналогічна спадаюча тенденція захворюваності на всі нові випадки туберкульозу (рис. 3.1.2) та на весь туберкульоз легень (нові випадки+рецидив) (рис. 3.1.3) та нові випадки туберкульозу легень серед усього населення з щорічним інтервалом зниження показника на (-3,1) і (-2,1), відповідно.

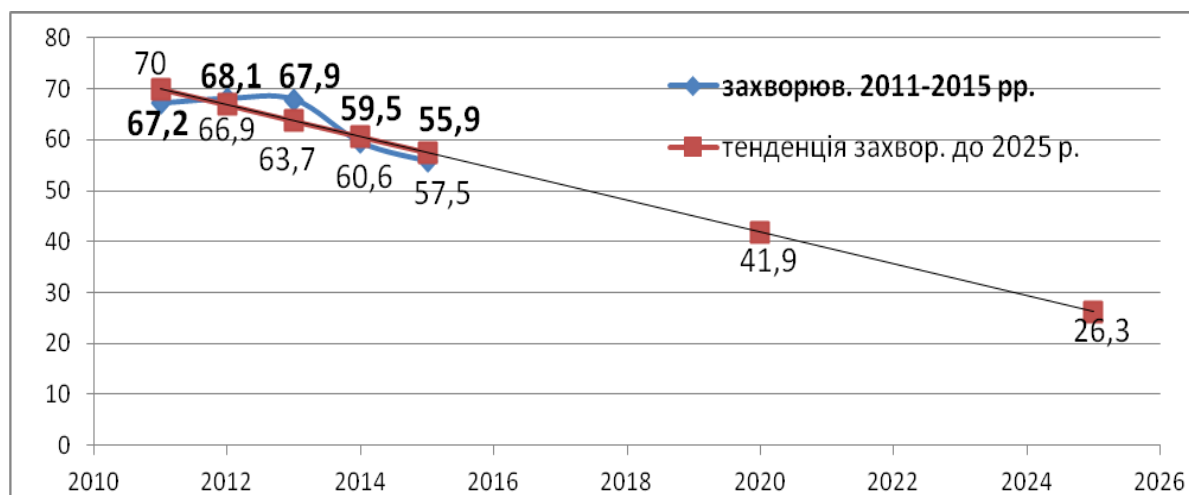


Рис. 3.1.2 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) захворюваності на нові випадки туберкульозу серед усього населення в Україні

По регіонах розрахунковий показник середньорічного приросту захворюваності на туберкульоз легень коливається в межах від (+0,8) у південному до (+2,4) у північному регіоні. У західному і центральному регіонах інтенсивний показник приросту захворюваності становить (+1,7) і (+1,2), у східному – (-7,3).

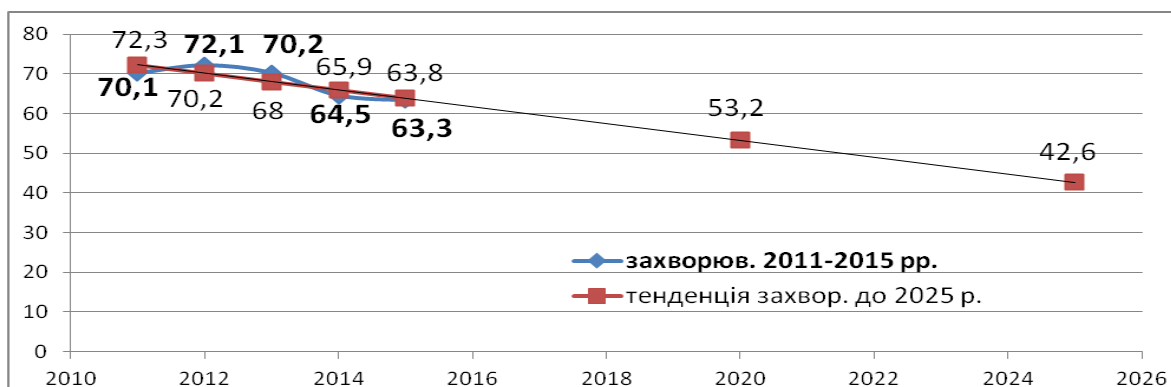


Рис. 3.1.3 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) захворюваності на туберкульоз легень (нові випадки+рецидив) серед усього населення в Україні

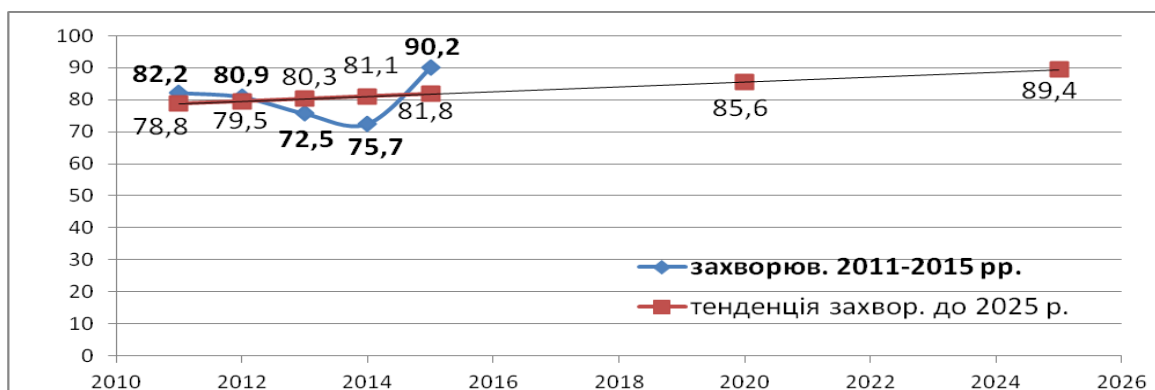


Рис. 3.1.4 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) захворюваності на туберкульоз легень у південному регіоні України

Відповідно, прогнозовані показники захворюваності на туберкульоз у 2020 і 2025 роках очікуються найвищими у південному – 85,6 і 89,4 100 тис. населення, відносно задекларованої 90,2 на 100 тис. населення у 2015 р. (рис. 3.1.4) і північному регіонах – 73,2 і 85,0 на 100 тис. населення, відповідно, відносно 67,9 на 100 тис. населення у 2015 р. (рис. 3.1.5). У західному – становитимуть 65,6 на 100 тис. населення у 2020 р. і 73,9 на 100 тис. населення у 2025 р., відносно наявної 62,5 на 100 тис. населення у 2015 р. (рис. 3.1.6) та центральному 71,0 і 76,8 на 100 тис. населення, відносно 71,0 на 100 тис. населення у 2015 р. (рис.3.1.7).

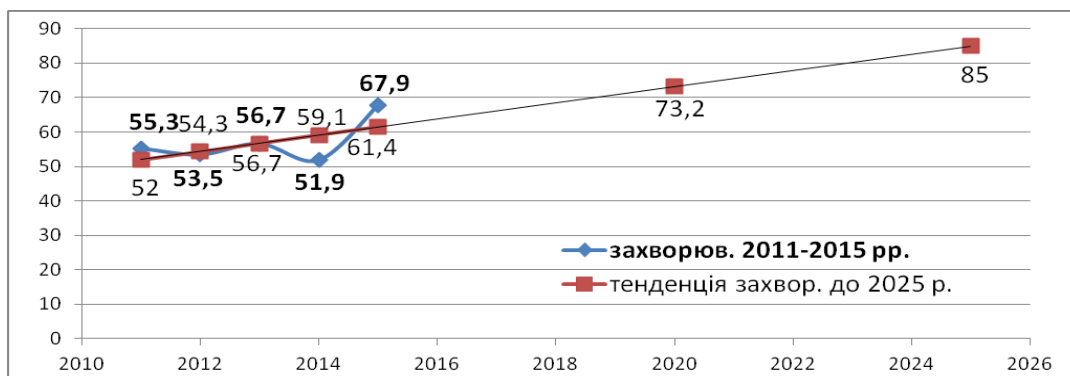


Рис. 3.1.5 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) захворюваності на туберкульоз легень у північному регіоні України

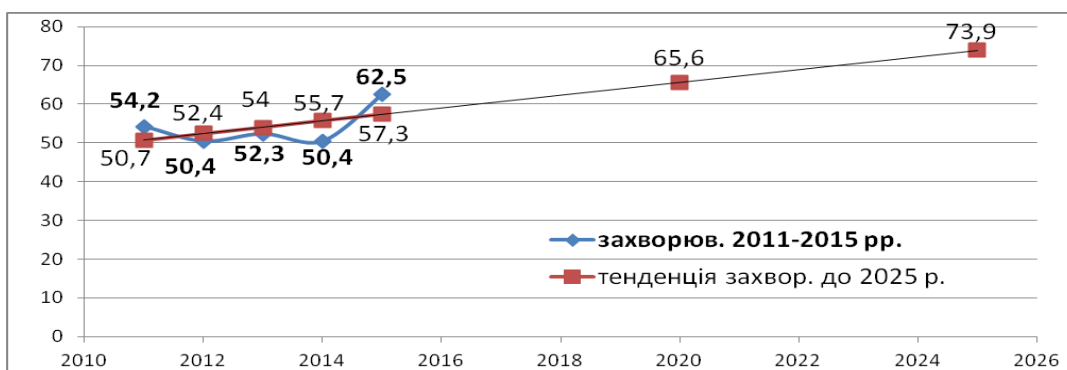


Рис. 3.1.6 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) захворюваності на туберкульоз легень у західному регіоні України



Рис. 3.1.7 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) захворюваності на туберкульоз легень у центральному регіоні України

У східному регіоні, враховуючи середньорічні показники захворюваності на легеневий туберкульоз за 2014–2015 рр., розрахункове значення захворюваності на 2020 рік відповідатиме показнику 2,5 на 100 тис. населення, рис. 3.1.8. Враховуючи необ'єктивність основних епідеміологічних показників з туберкульозу у східному регіоні України за 2014–2015 рр. надалі є недоцільним інтерпретувати епідемічну ситуацію та проводити прогнозування епідемічного процесу з туберкульозу у даному регіоні України.

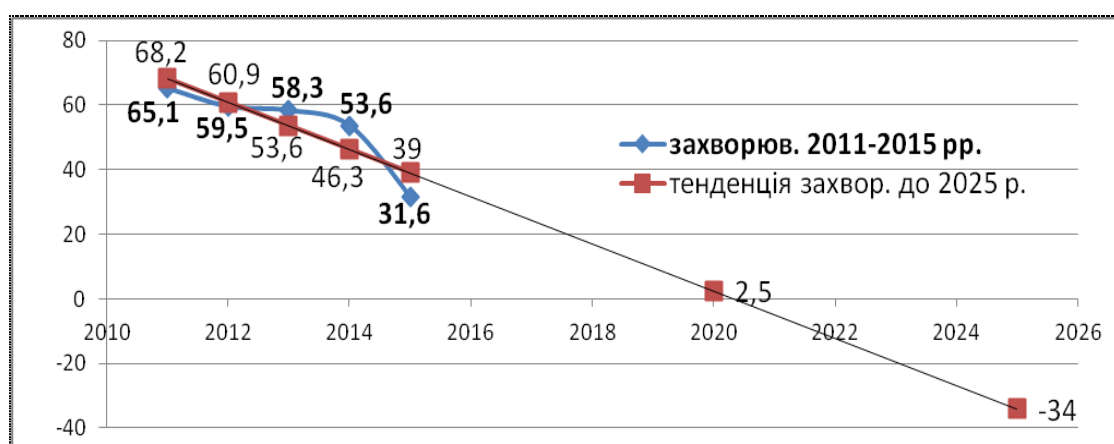


Рис. 3.1.8 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) захворюваності на туберкульоз легень у східному регіоні України

Надалі в Україні буде утримуватися спадаючий тренд смертності від туберкульозу з щорічним інтервалом зниження показника на $(-1,2)$. Очікуваний показник смертності у 2020 р. буде у 2 рази нижчим і становитиме 5,3 на 100 тис. населення, у 2025 р. – 0,3 на 100 тис. населення, відносно офіційного – 10,8 на 100 тис. населення у 2015 р., рис. 3.1.9.

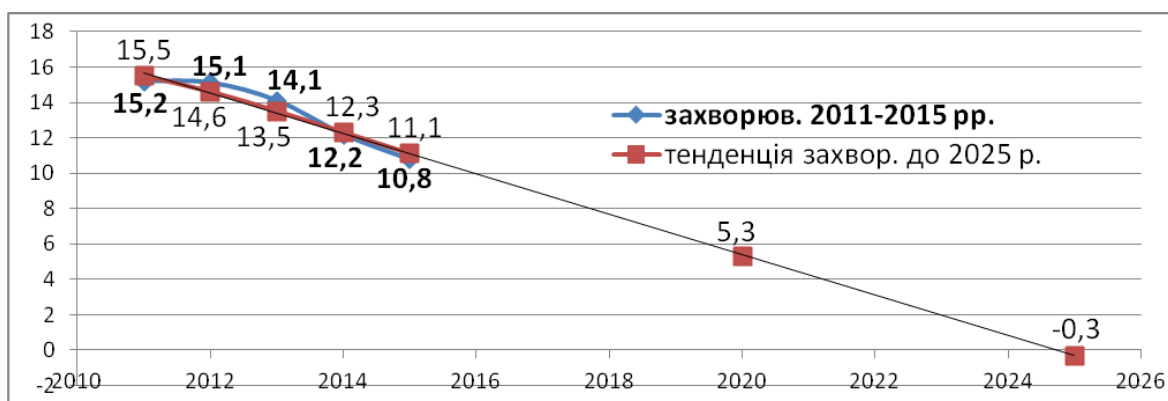


Рис. 3.1.9 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) смертності від туберкульозу в Україні

Слід віддати належне, що внаслідок реалізації кількох національних програм, починаючи з 2006 року, вдалося домогтися незначного зниження показників загальної захворюваності та смертності від туберкульозу.

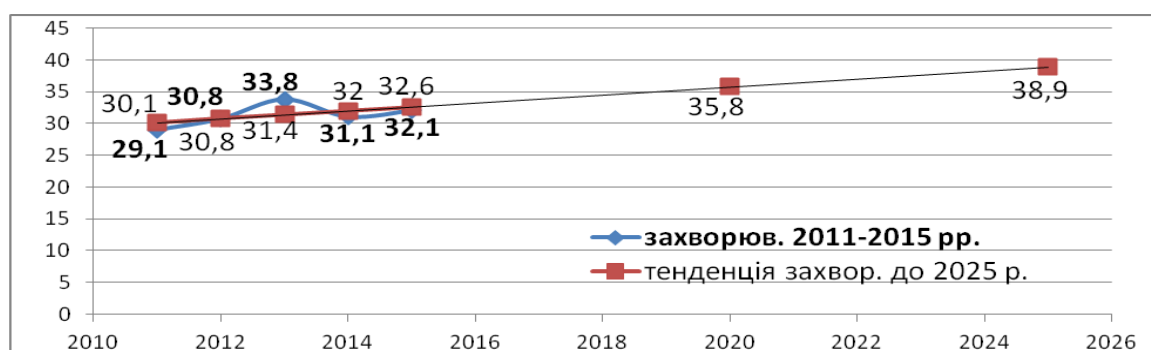


Рис. 3.1.10 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) захворюваності на нові випадки бактеріального туберкульозу легень серед усього населення в Україні

Однак на перспективу, як в Україні, так і в її регіонах буде спостерігатися зростання показника середньорічного приросту захворюваності на бактеріальні форми вперше діагностованого туберкульозу легень (+0,6) із прогнозованим показником захворюваності 35,8 на 100 тис.

у 2020 р. і 38,9 на 100 тис. населення у 2025 р., відносно фактичної – 32,1 на 100 тис. населення у 2015 р., рис. 3.1.10.

У регіонах найвища прогнозована захворюваність на нові випадки туберкульозу у 2020 та 2025 роках буде очікуватися у північному – 55,9 і 77,2 на 100 тис. населення відносно наявної – 35,7 на 100 тис. населення у 2015 р. із показником щорічного приросту (+3,3), (рис. 3.1.11), південному – 59,8 і 72,2 на 100 тис. населення, відносно – 47,2 на 100 тис. населення у 2015 р., темп приросту (+2,5), (рис. 3.1.12), дещо нижча у центральному – 53,8 і 68,1 на 100 тис. населення, відносно – 36,7 на 100 тис. населення у 2015 р., коефіцієнт щорічного приросту (+2,9) (рис. 3.1.13) та західному регіонах – 41,4 і 51,9 на 100 тис. населення, відносно 31,6 на 100 тис. населення у 2015 р. з кроком щорічного приросту (+2,1), рис. 3.1.14.

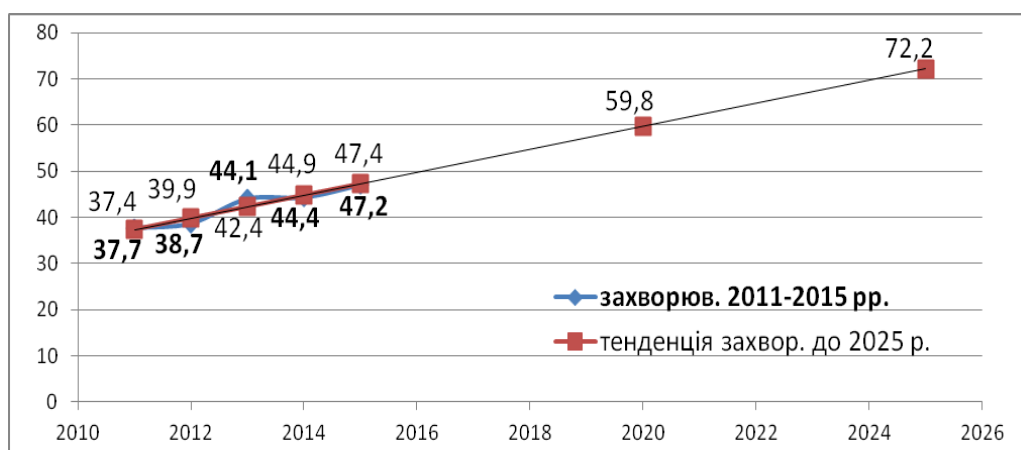


Рис. 3.1.12 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) захворюваності на нові випадки бактеріального туберкульозу легень у південному регіоні України

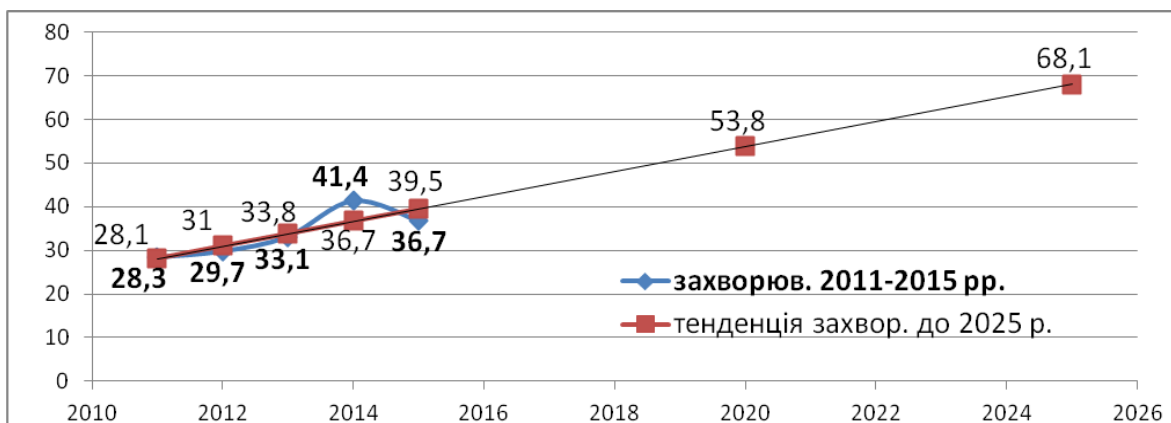


Рис. 3.1.13 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) захворюваності на нові випадки бактеріального туберкульозу легень у центральному регіоні України

У структурі бактеріального туберкульозу зростає частка хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБЛ) як серед нових, так і повторних випадків. Частота виявлення нових випадків ХРТБЛ в Україні зросла за останні п'ять років на 12,0 % з 36,1 % у 2011 р. до 48,1 % у 2015 р., із середньорічним показником приросту (+2,8); повторних випадків на 10,1 % з 55,9 % до 65,1 % відповідно, коефіцієнт приросту (+2,0).

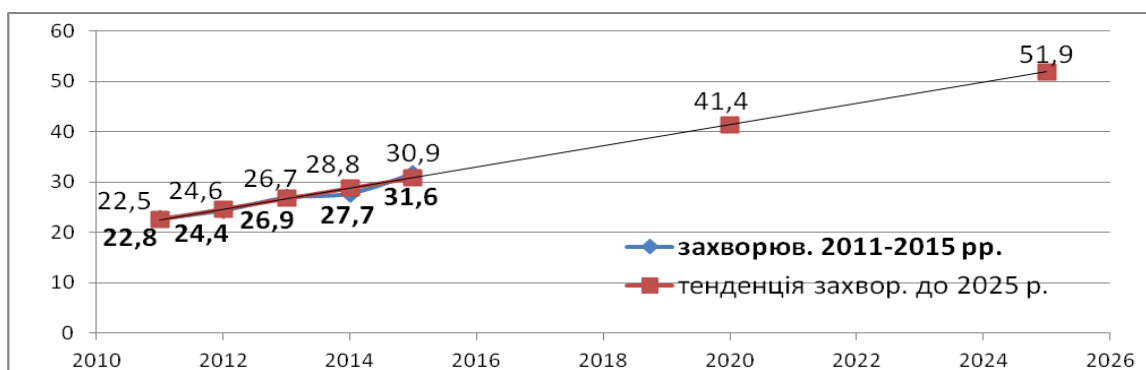


Рис. 3.1.14 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) захворюваності на нові випадки бактеріального туберкульозу легень у західному регіоні України

Розрахунковий показник прогнозованої частоти виявлення ХРТБЛ серед нових випадків у 2020 і 2025 рр. відповідатиме значенню 60,4 % та 74,5 % (рис. 3.1.15), а серед повторних випадків – 74,7 % та 84,5 %, відповідно (рис. 3.1.16).

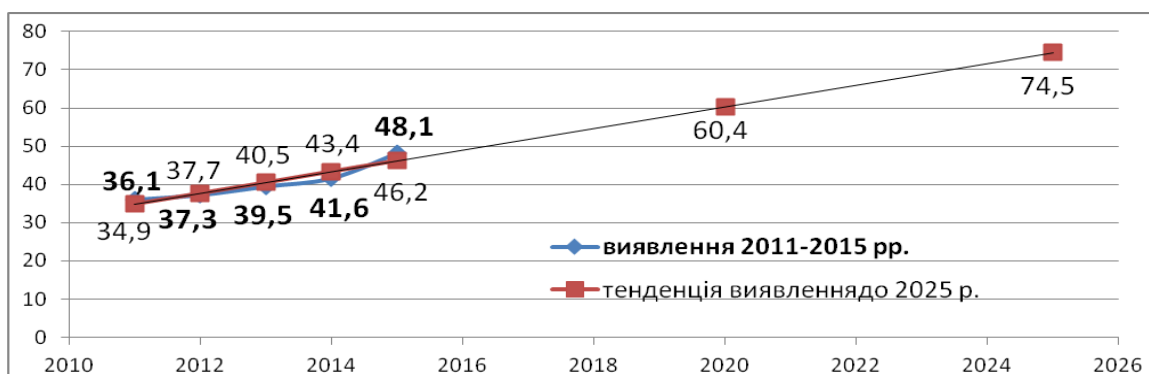


Рис. 3.1.15 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) частоти виявлення нових випадків хіміорезистентного туберкульозу легень серед усього населення України

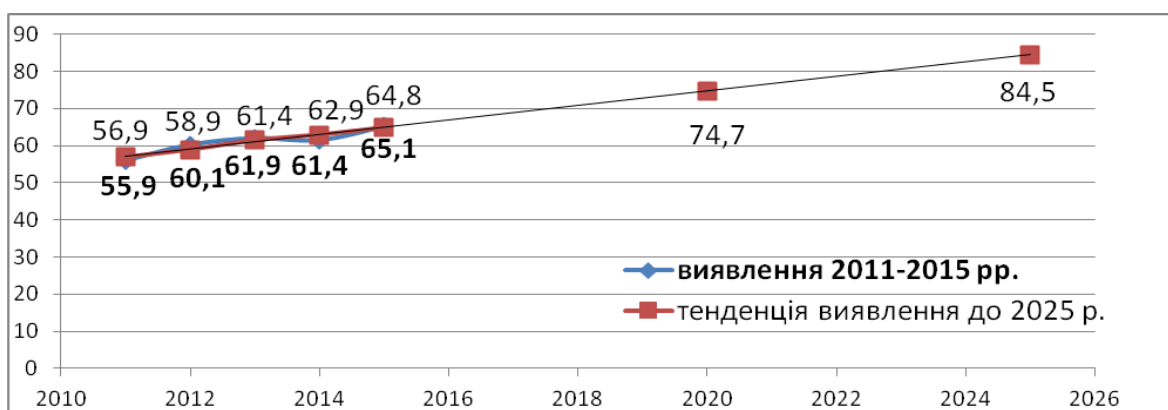


Рис. 3.1.16 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) частоти виявлення повторних випадків хіміорезистентного туберкульозу легень серед усього населення України

Високі темпи зростання частки хіміорезистентного туберкульозу спостерігається серед нових випадків туберкульозу легень у північному

регіоні України, з середньорічним темпом приросту (+5,0) і прогнозованим показником виявлення 66,5 % у 2020 р. і 91,5 % у 2025 р. За вказаний період відмічається тенденція до стабілізації, або зниження щорічного приросту нових випадків хіміорезистентного туберкульозу у західному регіоні (-0,1) і розрахунковим показником частоти – 31,2 % у 2025 р., відносно наявної – 36,7 % у 2015 р. У південному регіоні передбачувана частота нових випадків хіміорезистентного туберкульозу у 2020 і 2025 рр. становитиме 34,1 % і 22,7 %, відносно фактичної – 57,1 % у 2015 р. з інтервалом щорічного зниження показника на (-2,3). Тренд досліджуваного показника у центральному регіоні, навпаки, незначно зростатиме. Крок зростання (+0,3). Очікуваний прогноз у 2020 і 2025 рр. – 49,4 % і 50,8 % відповідно, відносно фактичної частоти нових випадків хіміорезистентного туберкульозу 54,1 % у 2015 р., темп приросту (+0,3).

Екстраполяція тенденцій тренду, щодо розвитку епідемічного процесу з МРТБЛ, його питомої ваги серед нових випадків захворювання, вказує на зростання МРТБЛ з інтервалом щорічного приросту по Україні (+2,5). Надалі, до 2020 та 2025 рр. прогнозована частка МРТБЛ зросте в 1,8 і 2,4 рази і становитиме 38,9 % та 51,5 %, відповідно, відносно офіційної 21,3 % у 2015 р. (рис. 3.1.17).

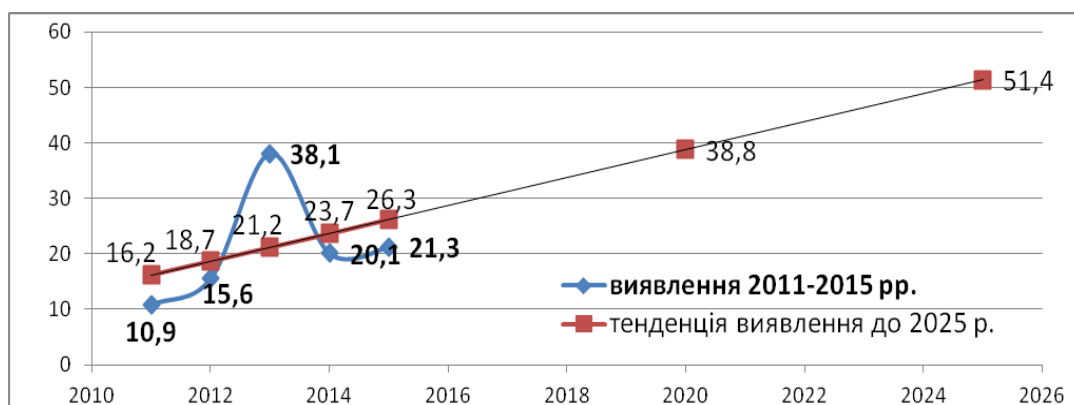


Рис. 3.1.17 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) частки МРТБЛ серед нових випадків туберкульозу

Тенденція зростання частки мультирезистентного туберкульозу легень є характерною для всіх регіонів України. Темпи зростання МРТБЛ є найнижчими у західному і північному регіонах України, найвищими у південному. Крок щорічного приросту МРТБЛ у західному регіоні дорівнює (+1,1), а його прогнозована частка у 2025 р. становитиме 23,9 %, проти 13,1 % у 2015 (рис. 3.1.8); у північному (+2,0) і 37,4 %, проти 17,7 % (рис. 3.1.19); у центральному (+3,0) і 54,2 %, проти 25,2 % (рис. 3.1.20); у південному (+6,0) і 91,9 %, проти 30,1 %, відповідно (рис. 3.1.21).

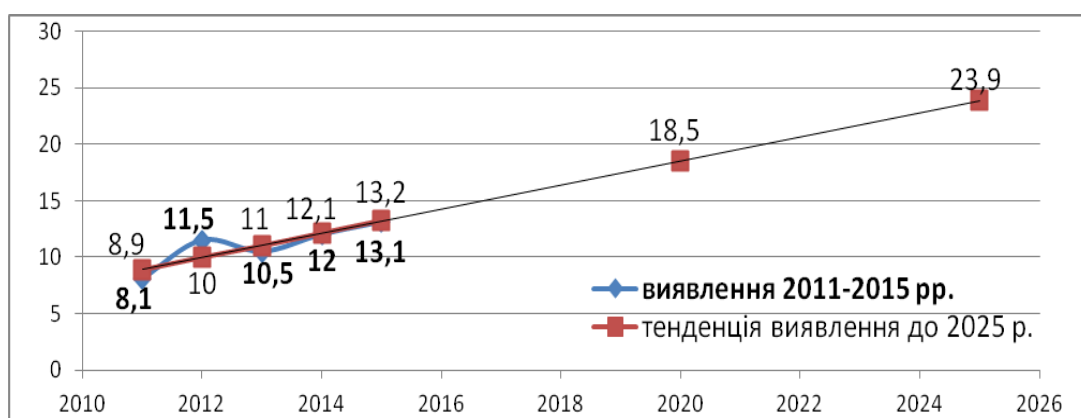


Рис. 3.1.18 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) частоти виявлення нових випадків МРТБЛ у західному регіоні України

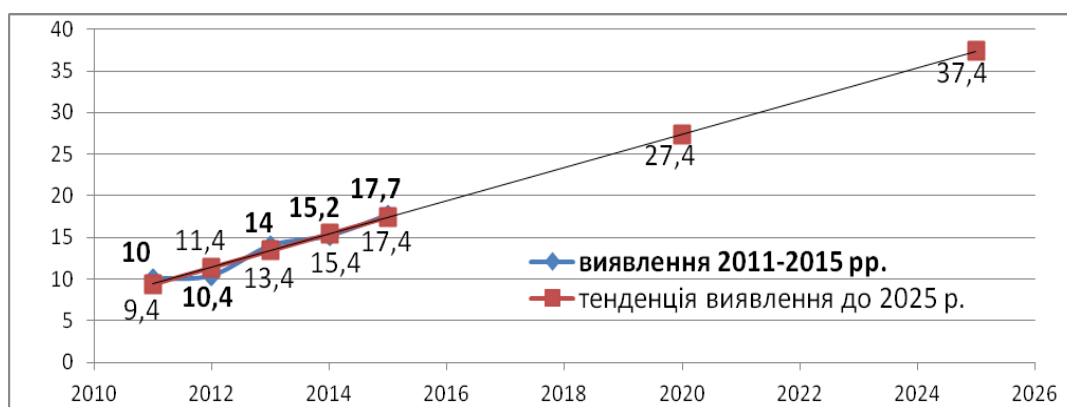


Рис. 3.1.19 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) частоти виявлення нових випадків МРТБЛ у північному регіоні України

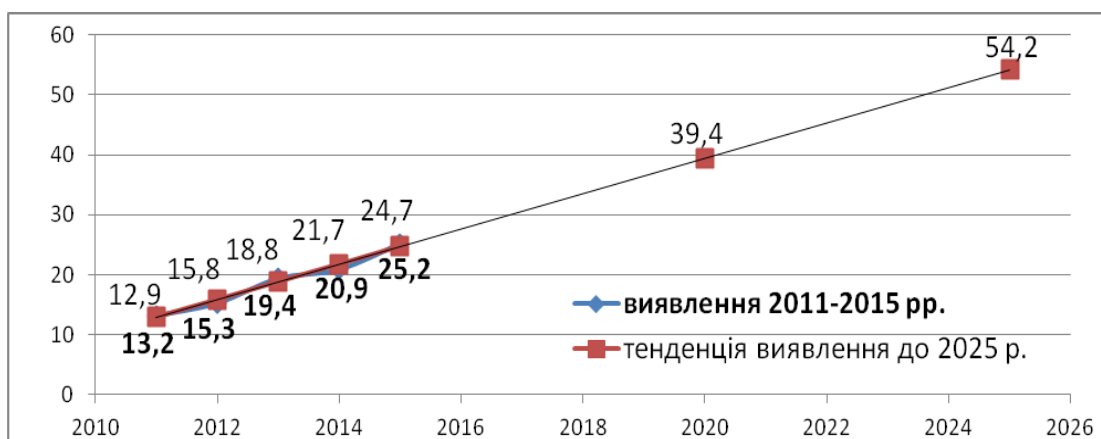


Рис. 3.1.20 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) частоти виявлення нових випадків МРТБЛ у центральному регіоні України

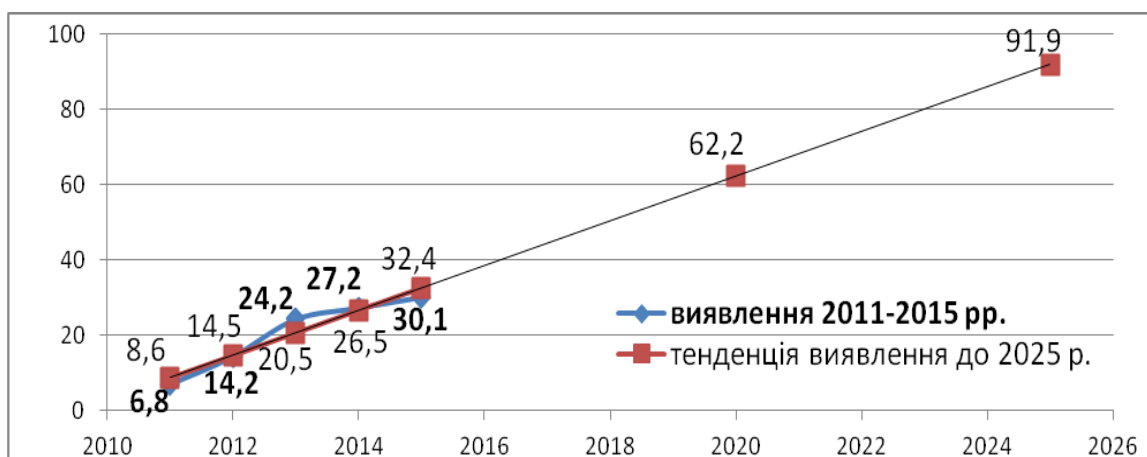


Рис. 3.1.21 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) частоти виявлення нових випадків МРТБЛ у південному регіоні України

Аналогічна зростаюча тенденція частки мультирезистентного туберкульозу легень характерна для повторних випадків. Середньорічний темп щорічного приросту повторних випадків МРТБЛ в Україні становить (+4,0), а прогнозована частота виявлення МРТБЛ 59,3 % у 2020 р. і 79,1 % у 2025 р., відносно 41,1 % у 2015 р. туберкульозу легень, рис. 3.1.22, що вказує на високий тягар мультирезистентності, який має місце сьогодні і за прогнозом зростатиме у майбутньому.

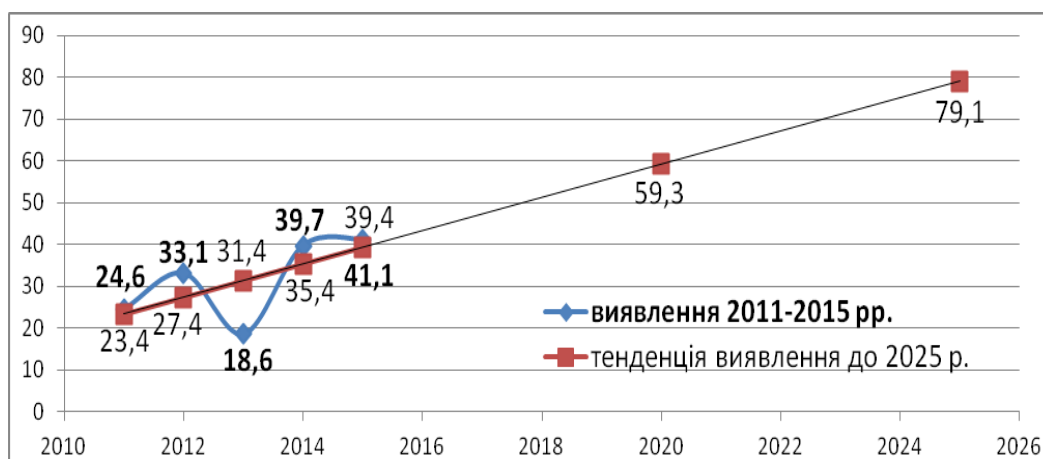


Рис. 3.1.22 Динаміка (ламана лінія) та тенденція (пряма лінія) частоти виявлення повторних випадків мультирезистентного туберкульозу легень

Таким чином, за допомогою методу екстраполяції тенденції шляхом вирівнювання динамічних рядів, а саме – вирівнювання по прямій, методом найменших квадратів проведено вивчення напрямку змін та прогнозування основних епідеміологічних показників з туберкульозу в Україні та її регіонах: захворюваності (загальної, на легеневий туберкульоз, на нові та повторні випадки, на деструктивний, на бактеріальний туберкульоз), частоти виявлення нових та повторних випадків МРТБЛ, випадків захворювань серед контактних осіб у вогнищах туберкульозу, смертності.

Дослідження тенденцій основних епідеміологічних показників методом екстраполяції динамічних рядів вказало на спадаючий тренд захворюваності на туберкульоз із середньорічним інтервалом зниження (-2,5) та туберкульоз легень (-3,1), деструктивні форми захворювання (-1,2) та показник смертності (-1,2). До 2025 року прогнозовані показники загальної захворюваності на туберкульоз, на туберкульоз легень, на деструктивний туберкульоз та показник смертності, в порівнянні з 2015 роком, знизяться у 1,5 у 1,6 у 2,3 та у 2,0 рази, відповідно.

На прогнозований період, до 2025 року в Україні очікується негативна тенденція щодо зростання захворюваності на рецидив та бактеріальний туберкульоз легень із середньорічним темпом зростання показника +0,6 %,

зростання частки хіміорезистентного туберкульозу як серед нових (+2,8), так і повторних (+2,0) випадків, в тому числі МРТБЛ, інтервал щорічного приросту якого складає (+2,5) та (+4,0), відповідно.

Найвищі темпами зростання прогнозованої захворюваності на бактеріальний туберкульоз очікуються у північному (+3,3) та центральному (+2,9) регіонах, дещо нижчі у південному (+2,5) та західному (+2,1).

Тренд частоти ХМТБЛ 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 (+3,10), у південному (+3,9), у північному (+4,5) зі зростанням до 2025 року майже у двічі частки ХРТБЛ.

Для всіх регіонів України характерною є тенденція зростання частки МРТБЛ серед нових та повторних випадків туберкульозу легень. Серед нових випадків найвищі темпи приросту МРТБЛ мають місце у південному (+6,0) і частотою виявлення у 2025 році 91,9 %, проти 30,1 % у 2015 році 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 %, проти 13,1 % та північному (+2,0) і очікуваною частотою виявлення 37,4 %, проти 17,7 %, відповідно.

Екстраполяція ряду досліджуваних епідеміологічних показників за межі наявних фактичних даних вказує на ряд несприятливих тенденцій, які в майбутньому визначатимуть характер та особливості епідемічної ситуації з туберкульозу в Україні та її регіонах це: зростанням захворюваності на рецидив, бактеріальний і хіміорезистентний, зокрема МРТБЛ.

3.2 Поширеність, частота і структура мульти- та розширеного резистентного туберкульозу легень

Дослідження показали, що у 2015 році у порівнянні з 2010 роком констатовано збільшення захворюваності на туберкульоз легень (на нові випадки) у Львівській області на 3,6 на 100 тис. населення Львівської області (рис. 3.2.1), а на нові випадки (ВДТБ) – на 2,6 на 100 тис. населення (рис. 3.2.2).

У порівнянні з 2012 роком у Львівській області показник захворюваності на нові форми туберкульозу зменшився з 66,6 на 100 тис. населення до 53,9 на 100 тис. населення у 2017 році. Разом з тим, в області спостерігається зростання захворюваності на бактеріальні форми туберкульозу легень (з 68,1 на 100 тис. у 2012 р. до 51,9 на 100 тис. у 2017 р.).

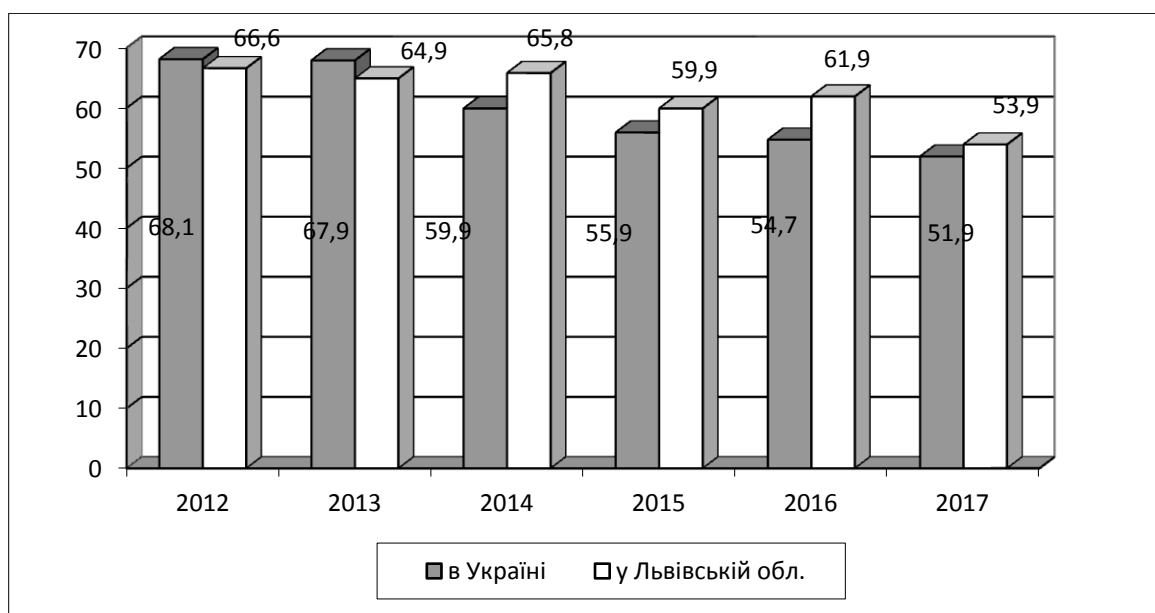


Рис. 3.2.1 Захворюваність на туберкульоз легень на 100 тис. населення

У структурі бактеріального туберкульозу зросла частка хворих 4-ої категорії, зокрема МРТБЛ. Частота виявлення хворих на МРТБЛ за рік зросла з 11,4 на 100 тис. населення в 2014 році до 18,0 на 100 тис. населення у 2015 році, рис. 3.2.2.

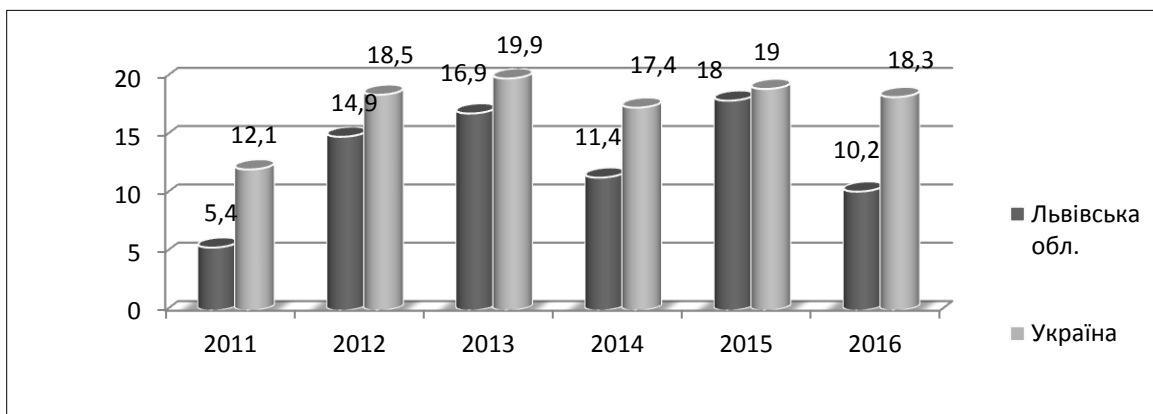


Рис. 3.2.2 Кількість хворих на туберкульоз, у яких діагноз МРТБЛ або РРТБЛ затверджено вперше (на 100 тис. нас.)

Дослідження показали, що протягом 2010 – 2016 рр. у структурі мультирезистентності спостерігається поступове зменшення частки МРТБЛ (з 93,7 % до 72,8 %) і збільшення РРТБЛ (з 6,3 % до 38,2 %).

При проведенні бактеріологічного моніторингу встановлено, що у Львівській області за 2015 р. у порівнянні з 2014р., частота первинної резистентності зросла в 1,8 рази (14,7 %, проти 26,6 % ($p < 0,05$)), а вторинна – в 1,4 рази (44,8 %, проти 64,7 %, ($p > 0,05$)), рис. 3.2.3.

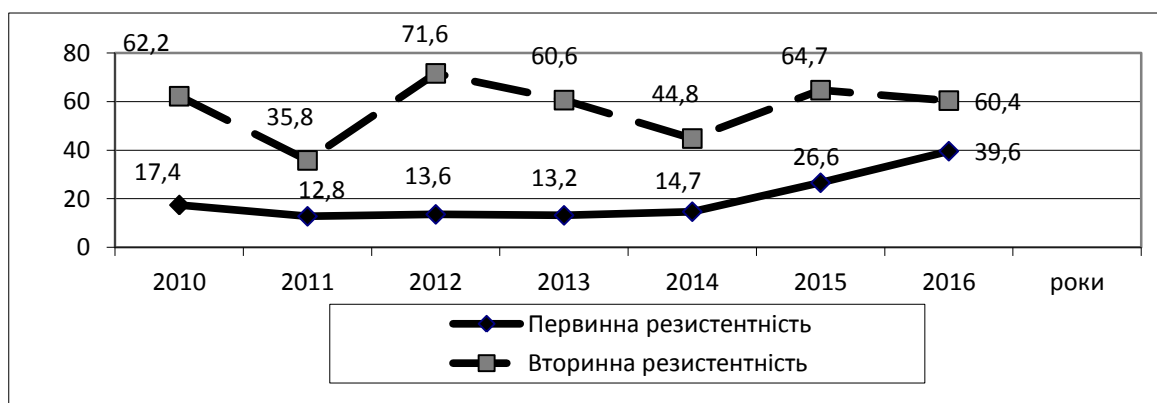


Рис. 3.2.3 Показники поширеності первинної та вторинної резистентності при МРТБ легень у динаміці (%)

Діагноз при поступленні у хворих, у яких був діагностований МРТБЛ і РРТБЛ на рис.3.2.4.

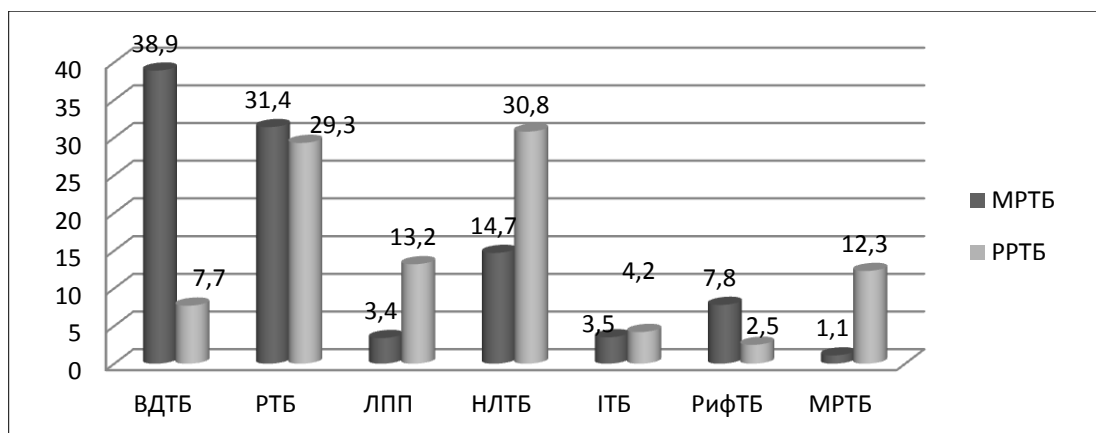


Рис. 3.2.4 Розподіл хворих за випадками при поступленні на стаціонарне лікування

До встановлення МРТБЛ 38,9 % (451) хворі поступали на стаціонарне лікування з вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ), 31,7 % (368) – з рецидивом процесу (РТБ), 3,4 % (39) – з перерваним лікуванням (ЛПП), 14,7 % (170) – з невдачею лікування (НЛТБ), 7,8 % (90) з ризиком мультирезистентного туберкульозу (РМТБ), 3,5 % (42) з іншим туберкульозом (ІТБ). При РРТБ (432 хворих) достовірно частіше були із НЛТБ (133 хворих – 30,8 %), з ЛПП (56 хворих – 13,1 %), з МРТБ (53 хворий – 12,3 %), майже однаково – РТБ (126 хворих – 29,3 %), достовірно рідше – з ВДТБ (33 хворих – 7,7 %) і інші (31 хворий – 6,8 %). Отже, серед хворих на МРТБЛ переважали вперше виявлені, а при РРТБЛ – пацієнти з невдачею лікування специфічного процесу.

У структурі мультирезистентності спостерігали поступове збільшення питомої ваги (до 38,2 %) розширеної резистентності. При цьому найпоширенішими штамами МБТ, які виділяли хворі на МРТБЛ, були штами з профілем резистентності HRSE (49,5 %), HREZS (17,3 %), HRS (14,6 %), HR (4,7 %) і HRE (6,8 %). Інші комбінації зустрічались вірогідно рідше

порівняно з вказаними. Разом з тим, при РРТБ питома вага штамів МБТ, стійких до HRS зросла в 4,2 рази ($p<0,01$), HREZ – 1,9 рази ($p<0,05$), HRZS – в 1,5 рази ($p<0,05$).

При МРТБЛ у 44,4 % (515) осіб констатували наявність резистентності до АМБП першого ряду без поєднання з препаратами другого ряду. При цьому резистентність до ізоніазиду (H) і рифампіцину (R) спостерігали у всіх хворих (100 %), до стрептоміцину (S) у 93,4 %, до етамбутолу (E) у 81,4 %, до піразинаміду (Z) у 23,1 %. У 55,6 % (671) хворих на МРТБЛ виявляли додатково стійкість до АМБП пре-РРТБ до аміноглікозидів – 14,3 %, пре-РРТБ до фторхинолонів – 7,5 %.

При порівняльній оцінці частоти резистентності до препаратів II ряду при РРТБЛ встановлено, що резистентність до препаратів другого ряду достовірно ($p<0,05$, $p<0,01$) збільшилась у порівнянні з хворими на МРТБЛ. Зокрема, до канаміцину у 3,1 рази (19,9 % проти 6,4 % ($p<0,01$)), до капреоміцину в 1,2 рази (13,4 % проти 10,8 % ($p>0,05$)), до амікацину – в 1,5 рази (3,9 % проти 2,6 % ($p>0,05$)), до офлоксацину – у 3,3 рази (18,7 % проти 5,6 % ($p<0,01$)), до левофлоксацину – у 2,6 рази (1,3 % проти 0,5 % ($p<0,05$)), до ПАСКу – у 3,9 рази (1,1 % проти 4,4 % ($p<0,01$)), Cs – в 1,4 рази (1,5 % проти 1,1 % ($p>0,05$)), етіонаміду (Et) – майже однаково 10,1 % проти 10,8 % ($p>0,05$), рис. 3.2.5.

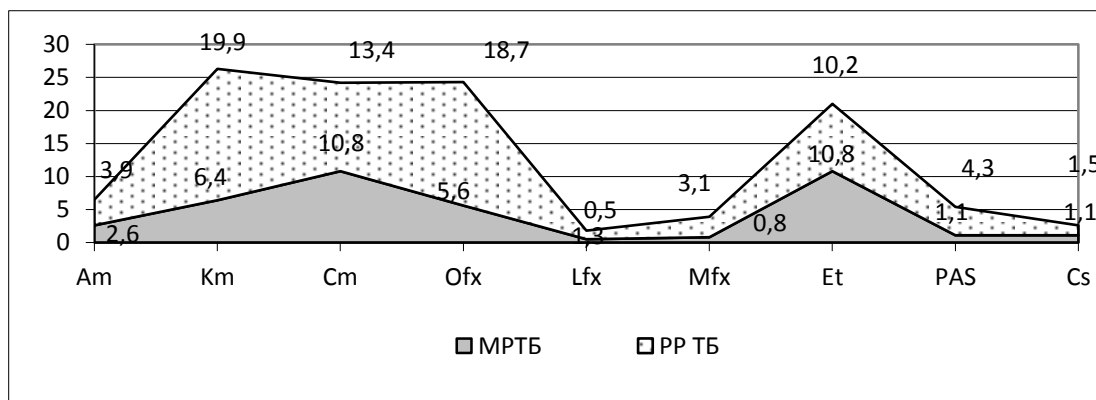


Рис. 3.2.5 Порівняльна частота стійкості до препаратів II ряду (%)

Порівняльна оцінка частоти різних комбінацій препаратів II ряду свідчить, що у хворих на туберкульоз з розширеною резистентністю, порівняно з мультирезистентністю, достовірно збільшувалися комбінації Km+Cm ($p<0,01$), Am+Km+Cm ($p<0,01$) Km+Cm+Ofx ($p<0,01$), Lfx+Mfx ($p<0,01$), внаслідок чого виникають труднощі у призначенні оптимальної схеми лікування, особливо у хворих на туберкульоз з розширеною резистентністю (рис. 3.2.7). Можливість призначення 4-х АМБП II ряду, до яких була збережена чутливість, спостерігали у 184 (47,6 %) хворих.

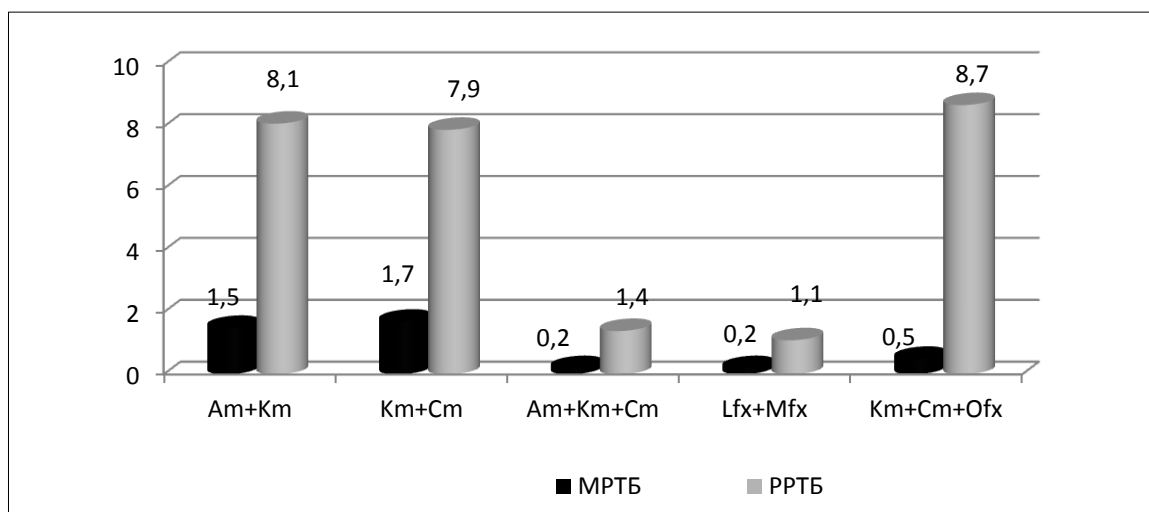


Рис. 3.2.6 Порівняльна частота комбінацій препаратів II ряду (%)

Аналіз частоти резистентності препаратів в будь-якій комбінації у динаміці протягом 2010 – 2016 рр., свідчить про достовірне збільшення ($p<0,05$ – $0,001$) випадків стійкості до етамбутолу (Е – у 1,6 рази), до етіонаміду (Et – у 1,8 рази), до канаміцину (Km – в 2,5 рази), до капріоміцину (Cm – у 5,6 рази), до левофлоксацину (Lfx – майже в 2 рази), до моксифлоксацину стійкість стали реєструвати у 2014 році, і за останні роки вона зростає в 2,5 рази, подібну закономірність констатовано щодо ПАСКу (PAS) і циклосерину (Cs).

Ретроспективний аналіз частоти клінічних форм МРТБЛ в динаміці показав (рис. 3.2.7), що за останні роки вірогідно збільшилась у півтора рази частота дисемінованого (з 45,9 % у 2010 р. до 70,5 % у 2015 р.) і у 1,8 рази фіброзно-кавернозного туберкульозу (з 3,8 % до 6,8 %, відповідно). Відповідно у 2,0 рази рідше діагностували його інфільтративну форму (44,3 % у 2010 р. і 22,7 % у 2015 р.).

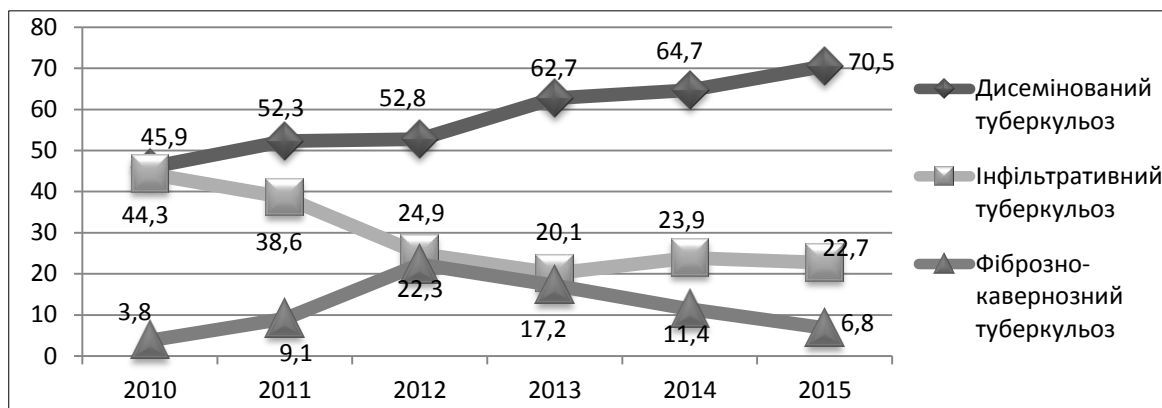


Рис. 3.2.7 Розподіл хворих на МРТБЛ за клінічними формами (%)

При цьому, практично у всіх хворих рентгенологічно спостерігали деструкції, і майже у половини обстежених мікроскопічно виявляли МБТ (рис. 3.2.8).

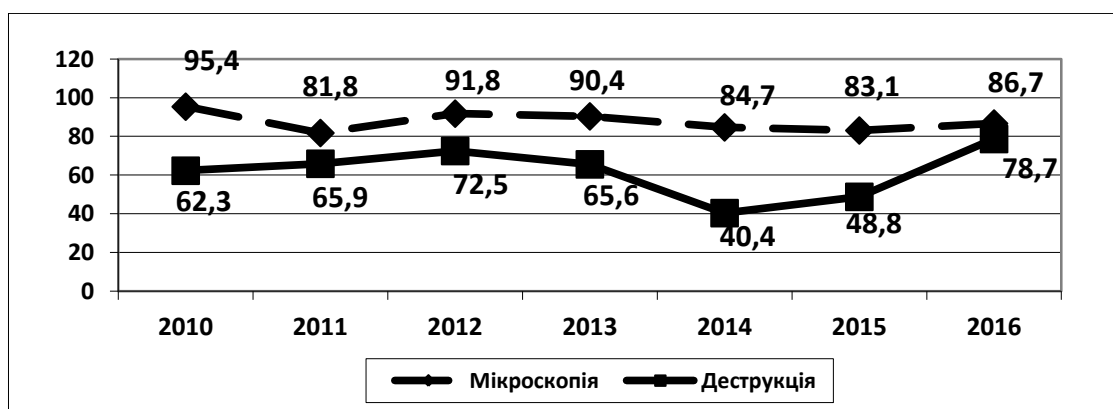


Рис. 3.2.8 Моніторинг деструктивних форм МРТБЛ та бактеріовиділення (%)

Таким чином, у структурі бактеріального туберкульозу зросла частка хворих МРТБЛ. Частота виявлення пацієнтів, які були зареєстровані до 4-ї категорії, зросла у 2015р році, порівняно з 2014р., зросла у 1,6 рази. При цьому у структурі мультирезистентності за 200910 – 2016 рр. спостерігається поступове збільшення РРТБЛ (з 6,3 % до 38,2 %).

Найпоширенішими штамми МБТ, які виділяли хворі на МРТБЛ, були штами з профілем резистентності HRSE (49,5 %), HREZS (17,3 %), HRS (14,6 %), HR (4,7 %) і HRE (6,8 %). Інші комбінації зустрічались вірогідно рідше порівняно з вказаними. Разом з тим, при РРТБЛ питома вага штамів МБТ, стійких HRSE, зросла в 1,6 рази, HRES – в 1,6 рази, HRZS в 1,5 рази, HREZ. Проте, резистентність до комбінації HREZS майже однаково як при МРТБЛ, так і при РРТБЛ.

При МРТБЛ у 44,4 % (535) осіб констатували наявність резистентності до АМБП I ряду без поєднання з препаратами II ряду. При цьому резистентність до H і R спостерігали у всіх хворих (100 %), S – у 90,5 %, E – у 69,0 %, Z – у 19,0 %. Також вірогідно зростала частота комбінацій до Km+Cm ($p<0,01$), Am+ Km+Cm ($p<0,01$) Km+Cm+Ofx ($p<0,01$), Lfx+Mfx ($p<0,01$). У зв'язку з тим, можливість призначення 4-х АМБП II ряду, до яких була збережена чутливість, спостерігали лише у 184 (47,6 %) хворих.

Частота резистентності до препаратів II ряду в будь-якій комбінації протягом 2010 – 2016 рр. вірогідно збільшилась: до Et – в 1,8 рази, Km – в 2,5 рази, Cm – в 5,6 рази, Lfx – майже в 2 рази, Mfx стійкість почали реєструвати у 2014 р. і за останні роки вона зросла в 2,5 рази, подібну закономірність спостерігали щодо PAS і Cs.

Ретроспективний аналіз клінічних форм МРТБЛ за період 2010–2016 рр. вказав на збільшення в 1,5 рази частоти дисемінованого (з 45,9 % у 2010р. до 69,8 % у 2016р.) і у 1,8 рази – фіброзно-кавернозного туберкульозу (з 3,8 % до 6,9 % ($p<0,05$)). У 1,9 рази рідше діагностувалася його інфільтративна форма – (44,3 % і 23,3 %, випадків ($p<0,05$)). Крім того, в

динаміці спостерігали поступово збільшилася частота деструктивних змін в легенях від (48,8 % у 2015р. до 78,7 % у 2016р. ($p < 0,05$)) і частоти бактеріовиділення від (81,3 % до 86,7 %, відповідно ($p \leq 0,05$)).

Матеріал даного розділу відображений у наступних наукових публікаціях:

1. Частота і структура мультирезистентного та туберкульозу легень із розширеною резистентністю у дорослих Львівської області / Сахелашвілі М.І., Платонова І.Л., Штибель Г.Д., Ткач О.А., Рак Л.М., Наконечний З.Р., Фургала Я.І., Омелян О.В., Щенсний А.Й, Тупичак Р.М., Гречуха Н.Р., Сахелашвілі-Біль О.І. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2017. № 1 (28). С. 36–41.

2. Епідеміологічні аспекти мультирезистентного і з розширеною резистентністю туберкульозу у дорослих / Сахелашвілі М.І., Платонова І.Л., Рак Л.М., Штибель Г.Д. *Український пульмонологічний журнал*. 2017. № 4. С. 13–16.

3. Epidemiological and clinical peculiarities of the multi-drug resistant and extensively drug resistant tuberculosis / Sakhelashvili M.I., Platonova I.L., Shtybel H.D. 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.

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

5. Актуальні проблеми мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу з розширеною резистентністю у Львівській області / Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Платонова І.Л., Штибель Г.Д., Сахелашвілі-Біль О.І. *Український пульмонологічний журнал*. 2017р. № 2 (додаток) С. 119–120.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

4.1 Особливості клінічного перебігу мультирезистентного туберкульозу легень у дорослих

Для вивчення особливостей перебігу МРТБЛ проведено аналіз клінічних, рентгенологічних та загальноприйнятих лабораторних обстежень у двох групах хворих. Основна група хворих становила 268 осіб, які захворіли на МРТБЛ, і контрольна 103 пацієнта, що мали чутливий туберкульоз легень (ХЧТБЛ).

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.

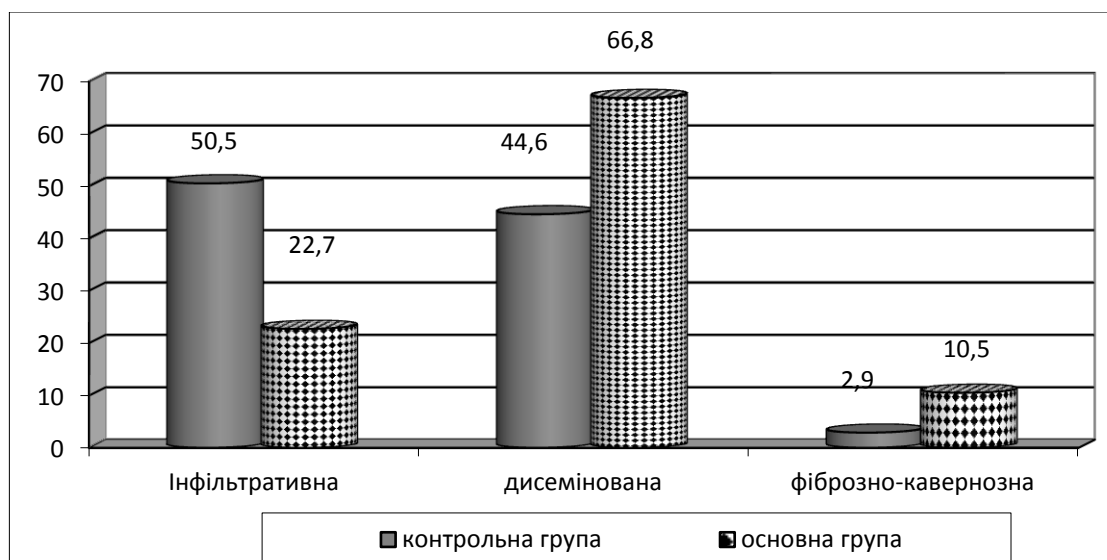


Рис. 4.1.1 Розподіл хворих за клінічними формами туберкульозу (%)

Примітка. * – різниця достовірна стосовно контрольної групи ($p<0,05 - 0,01$).

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

Дослідження показали, що поступовий початок специфічного процесу в легенях відзначено у 148 (55,2 %) хворих, гострий – у 120 (44,8 %) хворих основної групи. У контрольній групі гострий перебіг констатовано в 1,2 рази частіше, ніж у основній 55 хворих (53,4 %) проти 120 хворих (44,8 %) ($p>0,05$) і рідше – поступовий 48 хворий (46,6 %) проти 148 хворих (55,2 %) ($p>0,05$).

У більшості 218 хворих або (81,3 %) пацієнтів у основній групі зміни в легенях були виявлені при звертанні до лікаря загальної мережі (табл. 4.1.1)

Таблиця 4.1.1

Давність захворювання хворих до встановлення МРТБЛ

Тривалість захворювання до встановлення МРТБЛ	Основна група (268 хворих)		Контрольна група (103 хворих)	
	абс.ч (n)	%	абс.ч (n)	%
до 1 місяця	28	10,4*	30	29,1
від 2 до 3 місяців	18	6,7 *	30	29,1
від 4 до 6 місяців	34	12,6	14	14,4
від 6 до 12 місяців	36	13,4	13	12,6
більше року	152	56,7 *	16	15,5
Всього	268	100,0	103	100,0

При цьому давність захворювання до встановлення МРТБЛ у 28 (10,4 %) хворих з цієї групи становила в межах одного місяця, у 18 (6,7 %) – 2-3 місяці, у 34 (12,6 %) – 4-6 місяців, у 36 (13,4 %) – 6-12 місяців, 152 (56,7 %) – рік і більше у контрольній групі – до одного місяця 29,1 %; до 2-3 місяців – 29,1 %; до 4-6 місяців – 14,4 %; до 6-12 місяців – (12,6 %), рік і більше – (15,5 %). Здебільшого у хворих

основної групи 152 хворих або (56,7 %), на відміну від пацієнтів з контрольної групи, давність захворювання становила рік і більше у середньому через $(11,5 \pm 1,5)$ міс. проти $(6,1 \pm 1,0)$ міс. ($p < 0,05$).

Хворі на МРТБЛ (основна група) мали виражені симптоми туберкульозної інтоксикації 258 хворих (96,2 %) і симптоми ураження легень 138 хворих (51,5 %).

Розподіл хворих на активний туберкульоз легень з основної і контрольної групи за клінічними формами представлено на рис. 4.1.1. Як свідчать дані цієї таблиці, активний туберкульоз легень виявлено у 268 (100,0 %) хворих основної групи і у 103 (100,0 %) хворих – контрольної групи.

Таблиця 4.1.2

Оцінка загального стану хворих під час шпиталізації

Загального стану	Основна група (268 хворих)		Контрольна група (103 хворих)	
	абс.ч (n)	%	абс.ч (n)	%
Задовільний	50	18,6*	53	51,4
Середньої тяжкості	178	66,4	44	42,7
Тяжкий	40	14,9*	6	5,9
Всього	268	100,0	103	100,0

Примітка. * – різниця достовірна стосовно контрольної групи ($p < 0,01$).

Ретроспективний аналіз клінічних форм МРТБЛ за період 2010 – 2016рр. вказав на збільшення в 1,5 рази частоти дисемінованого з (45,9 % у 2010р. до 70,5 % у 2015р). і у 1,8 рази – фіброзно-кавернозного туберкульозу з (3,8 % до 6,8 % ($p < 0,05$)). У 2,0 рази рідше діагностували інфільтративну форму – з (44,3 % до 22,7 %, випадків ($p < 0,05$)).

Більшість пацієнтів основної з МРТБЛ групи 66,4 % мали стан середньої тяжкості в контрольній з ХЧТБ групі – в 1,5 рази рідше і тяжкий

стан (14,9 % проти 5,9 % ($p<0,01$)) за рахунок виражених симптомів туберкульозної інтоксикації 96,2 % і поширеності процесу в легенях 51,5 %.

При порівняльній оцінці частоти скарг у основній та контрольній групі встановлено, що в основній групі хворі, вірогідно, частіше скаржились на виражену загальну слабкість 258 хворих або (96,3) %, субфебрильну температуру 154 хворих або (57,4) % та фебрильну 61 хворих або (22,8) %, задишку при мінімальному фізичному навантаженні 191 хворий або (71,6) %. Проте в контрольній групі ця симптоматика, відповідно, виявлена у (65,0 %, 57,4 %, 10,7 %, 22,3 %, ($p<0,05 - 0,01$)). При цьому, частота і характер скарг залежала від клінічних форм туберкульозу. Ця симптоматика зумовлена у більшості обстежених (254 хворих або 94,8 %) хворих розвитком туберкульозної інтоксикації та прогресуванням специфічного процесу (191 хворий або 71,6 %).

При фізикальному обстеженні легень зміни виявлені у 120 ($44,8\pm1,1$) % хворих основної групи і у 36 ($34,9\pm1,0$) % ($p>0,05$) – контрольної групи. У хворих основної групи визначали притуплення перкуторного звуку, ослаблене дихання 65 хворих або ($24,2\pm0,9$) % проти 19 хворих або ($18,6\pm0,8$) % ($p>0,05$), 52 хворих або ($19,4\pm0,8$) % проти 32 хворих або ($11,9\pm0,7$) % ($p>0,05$), жорстке та бронхіальне дихання, а також сухі і вологі хрипи – 92 хворих або ($34,3\pm1,1$) % проти 24 хворих або ($23,3\pm1,0$) % ($p<0,01$), 122 хворих або ($45,5\pm1,3$) % проти 22 хворих або ($21,4\pm1,0$) % ($p>0,05$), болі в грудній клітці 116 хворих або ($43,3\pm1,3$) % проти 33 хворих або ($32,0\pm1,2$) % відповідно ($p>0,05$) і задишка при фізичному навантаженні 191 хворих або ($71,6\pm2,4$) % проти 23 хворих або ($22,3\pm1,2$) % ($p>0,05$).

Наступні дослідження були присвячені вивченню особливостей легеневої симптоматики при мультирезистентному туберкульозі залежно від клінічних форм туберкульозу легень. Інфільтративна форма МРТБЛ

діагностована у 61 (22,7 %) хворого і у 52 (50,5 %) – на чутливий туберкульоз. Частота скарг хворих у двох групах була однаковою 52 хворих або (85,2 %) та 43 хворих або (83,3 %) ($p > 0,05$). Проте в основній групі пацієнти частіше скаржились на субфебрильну 18 хворих або 29,5 % проти 7 хворих або 13,4, $\chi^2 = 3,1$ ($p < 0,05$), фебрильну температуру 9 хворих або (14,7 %) проти 5 хворих або 9,6 %, $\chi^2 = 3,3$ ($p < 0,05$), пітливість 14 хворих або (22,9 %) проти 4 хворих або (7,6 %),

$\chi^2 = 3,7$ ($p < 0,05$), задишку 17 хворих або (27,8 %) проти 7 хворих або (13,4 %), $\chi^2 = 3,1$ ($p < 0,05$), кашель з виділенням мокротиння 19 хворих або (31,1) % проти 10 хворих або (19,2 %), $\chi^2 = 3,3$ ($p < 0,05$).

Зміни при фізикальних методах обстеження, вірогідно, частіше виявляли в основній групі хворих на інфільтративний туберкульоз з МРТБЛ, ніж в контрольній 46 хворих або (75,4 % проти 28 хворих або 53,8 %); $\chi^2 = 3,3$ ($p < 0,05$). У хворих основної групи в 1,5 рази частіше аускультативно виявляли вологі хрипи, ніж у контрольній групі 26 хворих або (42,6 % проти 15 хворих або 28,8 %); $\chi^2 = 3,5$ ($p < 0,05$), в 1,9 рази частіше – жорстке дихання, 24 хворих або (39,3 % проти 10 хворих або 19,2 %) $\chi^2 = 3,5$ ($p < 0,05$). Слід відмітити, що стан хворих при поступленні був різним. Зокрема хворі на інфільтративний туберкульоз з основної групи в 2,6 рази частіше, ніж у контрольній групі, поступали у стані середньої тяжкості 16 хворих або (26,2 % проти 5 хворих або 9,6 %); $\chi^2 = 3,3$ ($p < 0,05$). За рахунок вираженої туберкульозної інтоксикації.

У 179 (66,8 %) хворих основної групи і у 45 (46,6 %) – контрольної групи констатовано дисемінований туберкульоз легень. Цей процес в обох групах перебігав зі значно вираженою клінічною симптоматикою та супроводжувався майже з однаковою частотою підвищенням температури тіла – хоча в основній групі переважала фебрильна температура 47 хворих або (26,2 %), а в контрольній групі – субфебрильна температура частіше в 1,9 рази 21 хворих або (46,6 %) проти 43 хворих або (24,0 %), $\chi^2 = 4,1$ ($p < 0,05$), загальна слабкість рідше в 1,6 рази 15 хворих або (33,3 %) проти

99 хворих або (55,3 %); $\chi^2 = 3,9$ ($p < 0,05$), схуднення в 1,5 рази 17 хворих або (37,8 %) проти 100 хворих або (56,8 %); $\chi^2 = 3,8$ ($p < 0,05$), сухий кашель 26 хворих або (56,5 %) проти 22 хворих або (45,8 %) ($p > 0,05$).

При фізикальному обстеженні хворих на дисемінований туберкульоз частота клінічних симптомів у обстежених хворих була майже однаковою 36 хворих або (78,6 %) проти 30 хворих або (62,5 %); ($p > 0,05$). Лише жорстке дихання у 2,7 рази частіше констатували серед пацієнтів основної, ніж контрольної групи 50 хворих або (27,9 %) проти 5 хворих або (11,1 %); ($p < 0,05$). Наявність вологих хрипів у 1,5 рази частіше також в основній групі 79 хворий або (44,1 %) проти 13 хворих або (28,9 %), $\chi^2 = 4,5$ ($p < 0,05$). При дисемінованому туберкульозі у хворих основної групи в 1,7 рази частіше констатували стан середньої тяжкості (66 хворих або 36,9 %) та тяжкий (31 хворих або 17,3 %), ніж у контрольній групі 11 хворих або (24,4) % і 1 хворий або (2,2) % відповідно; $\chi^2 = 4,9$ ($p < 0,01$), що зумовлено більш вираженою туберкульозною інтоксикацією.

Фіброзно-кавернозний туберкульоз легень діагностований у 28 хворих або (10,4 %) основної групи і у 6 хворих або (5,8 %) – контрольної групи. Хворі основної та контрольної групи, які страждали на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень, на фоні туберкульозної інтоксикації 26 хворих або (92,8 %) проти 4 хворих або (66,7 %) мали наступні легеневі симптоми: сухий кашель 15 хворих або (53,7 %) проти 4 хворих або (66,7 %); ($p > 0,05$), вологий кашель 13 хворих або (46,4 %), кровохаркання 5 хворих або (17,8 %), задишку при навантаженні 24 хворих або (85,7 %), задишку в спокої 5 хворих або (17,8 %) проти 2 хворого або (34,8 %) ($p < 0,05$). При перкусії у 16 (57,1 %) хворих спостерігали притуплення легеневого звуку, а у 20 (71,4 %) аускультативно на верхівках – поодинокі вологі хрипи. Отже, у 24 (85,7 %) хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень переважали симптоми дихальної недостатності на фоні туберкульозної інтоксикації.

У 92 (34,3 %) хворих основної групи і у 37 (35,9 %) – контрольної груп проводили фібробронхоскопію. Специфічні зміни у дренуючих бронхах спостерігали з однаковою частою в обстежених групах хворих 22 хворих або (23,9 %) проти 10 хворих або (27,0 %); ($p < 0,05$). При МРТБ у 38 (41,3 %) випадках відмічена наявність інфільтративної форми туберкульозу бронхів, у 8 (8,7%) пацієнта туберкульоз бронхів супроводжувався стенозом, і у 8 (8,7 %) – деформацією бронха. Одночасний розвиток специфічного і неспецифічного ендобронхіту констатували у 5 (6,3 %) хворих основної групи (табл. 4.1.3). Специфічне ураження бронхів в 1,8 рази частіше виявили справа, ніж зліва 58 хворих або (63,0 %) проти 13 хворих (36,1 %); ($p < 0,05$) з ураженням верхньочасткового бронху 58 хворих (63,0 %) проти 13 хворих (36,1 %); ($p < 0,05$). У хворих на МРТБЛ переважала двобічність специфічного ураження бронхів, а в контрольній групі – однобічність. У 55 (59,8 %) пацієнтів специфічне ураження визначали справа, а у 37 (40,2 %) – зліва. У 37 (40,2 %) хворих спостерігали неспецифічний дифузний катаральний ендобронхіт. У промивних водах бронхів у хворих на МРТБ у 1,9 рази частіше, ніж у контрольній групі, виявляли МБТ 28 хворих або (30,4 %) проти 6 хворих або (16,2 %) ($p < 0,05$). У цей же час у контрольній групі ендобронхіт специфічного і неспецифічного характеру спостерігали в 2,1 рази рідше, ніж у основній групі (30,3 %) проти (63,6 %), $\chi^2 = 4,1$ ($p < 0,05$).

У хворих на МРТБЛ прогресування туберкульозного процесу спостерігали частіше, ніж у контрольній групі у вигляді: казенної пневмонії в у 3 рази (25,7 % проти 8,7 %), бронхогенного відсіву в 1,9 рази в (66,8 % проти 33,9 %) ($p < 0,05$), туберкульозу бронха у 1,9 рази (35,1 % проти 18,4 %) ($p < 0,05$), туберкульозу кісток у 2,3 рази (2,2 % проти 0,97 %) ($p < 0,01$), абдомінального туберкульозу з ураженням мезентеріальних лімфатичних вузлів і кишки у 3,8 рази. Проте ексудативний плеврит

діагностували в 3,3 рази частіше у контрольній групі (24,3 % проти 7,4 %) ($p < 0,01$) обстежених.

Таблиця 4.1.3

Частота і характер специфічного и неспецифічного ускладнення туберкульозу

Форми ускладнень	Контрольна (103 хворих)		Основна (268 хворих)		р
	абс.ч.	%	абс.ч	%	
Казеозна пневмонія	9	8,7	69	25,7	$< 0,01$
Туберкульоз кісток	1	0,97	6	2,2	$< 0,05$
Абдомінальний туберкульоз	1	0,97	10	3,7	$< 0,01$
Туберкульоз серозних оболонок: – плеврит	25	24,3	20	7,4	$< 0,01$
Туберкульоз бронхів	10	9,7	95	35,1	$< 0,001$
Бронхогенна дисемінація	35	33,9	179	66,8	$< 0,05$
Кровохаркання	10	12,0	65	24,3*	$< 0,05$
Дихальна недостатність	11	10,6	189	72,7*	$< 0,001$
Неспецифічний ендобронхіт	44	42,7	164	61,2*	$< 0,05$
Бронхообструктивний синдром	11	10,6	54	20,1	$< 0,05$

Неспецифічного характеру ускладнення спостерігали частіше при МРТБЛ, ніж у контрольній групі, які проявлялись у більшості дихальною недостатністю (72,7 % проти 10,6 %), $\chi^2 = 6,1$ ($p < 0,01$), неспецифічного ендобронхіту (61,2 % проти 42,7 %), $\chi^2 = 3,1$ ($p < 0,05$), кровохаркання (24,3 % проти 12,0 %), $\chi^2 = 3,2$ ($p < 0,05$) і бронхообструктивного синдрому (20,1 % проти 10,6 %), $\chi^2 = 3,1$ ($p < 0,05$).

Цукровий діабет був діагностований у 20,1 % хворих на МРТБЛ і у 12,7 % – з чутливим туберкульозом, ниркова недостатність – 14,9 % і 11,6 %, гепатит різної етіології – 35,1 % і 24,7 %, побутовий алкоголізм –

43,7 % і 35,1 %. Ця супутня патологія сприяла зменшенню ефективності АМБТ.

Специфічні зміни у дренуючих бронхах спостерігали з однаковою частою в обстежених групах хворих 23,9 % проти (27,0 %) ($p < 0,05$). При МРТБЛ у 38 (41,3 %) випадках відмічена наявність інфільтративної форми туберкульозу бронхів, у 8 (8,7 %) пацієнта туберкульоз бронхів супроводжувався стенозом, і у 8 (8,7 %) – деформацією бронха. Одночасний розвиток специфічного і неспецифічного ендобронхіту констатували у 58 (63,0 %) хворих основної групи. У промивних водах бронхів у хворих на МРТБЛ в 4,9 рази частіше, ніж у контрольній групі, виявляли МБТ (30,4 % проти 6,2 %) ($p < 0,01$). У цей же час у контрольній групі ендобронхіт специфічного і неспецифічного характеру спостерігали в 2,1 рази рідше, ніж у основній групі (30,3 % проти 63,6 %), $\chi^2 = 4,1$ ($p < 0,05$).

4.2 Рентгенологічна характеристика змін у легенях

З метою вивчення рентгенологічних особливостей туберкульозу проводили наступні обстеження: оглядову рентгенограму у прямій та бокових проекціях органів грудної клітки (основна група – 268 хворих або (100,0 %); контрольна група – 103 хворих або (100,0 %), томографічне дослідження на різних зрізах основна група – 268 хворих або (100,0 %); контрольна група – 103 хворих або (100,0 %), комп'ютерна томографія легень основна група – 150 хворих або (55,9 %), контрольна група – 59 хворих або (57,3 %). Розподіл хворих за клінічними формами у табл. 4.2.1.

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

Таблиця 4.2.1

Розподіл хворих з основної і контрольної групи за клінічними формами туберкульозу легень і наявністю деструкцій у легенях

Рентгенологічні форми туберкульозу	Основна група (n = 268)			Контрольна група (n = 103)		
	Всього хворих абс.ч (%)	Деструкція +		Всього хворих абс.ч (%)	Деструкція +	
		абс.ч	(%)		абс.	(%)
Інфільтративна	61 (22,7)*	55	90,2**	52 (50,5)	22	42,3
Дисемінована	179 (66,8)*	168	93,8**	45 (46,6)	19	42,2
Фіброзно-кавернозна	28 (10,5)*	28	100	6 (2,9)	6	100
Всього	268 (100,0)	251	93,6	103 (100,0)	47	45,6

Примітки:

1. * – різниця частоти рентгенологічних форм достовірна стосовно контрольної групи ($p<0,05 - 0,01$);

2. ** – різниця частоти деструкцій достовірна стосовно контрольної групи ($p<0,05 - 0,01$).

У хворих на МРТБЛ, на рентгенограмах легень частіше візуалізувались зміни в 3-х і більше сегментах з ураженням обох легень. У 251 (93,6 %) із 268 хворих на МРТБЛ рентгенотомографічно виявляли порожнини розпаду за рахунок деструкції. При чутливому туберкульозі порожнини розпаду в легенях виявляли вдвічі рідше, ніж у основній групі (45,6 % проти 93,6 %, $\chi^2 = 3,2$ ($p<0,05$)).

Установлено, що майже в 2 рази частіше в основній групі виявлялись множинні порожнини розпаду, ніж у контрольній (78,8 % проти 40,5 %, $\chi^2 = 3,1$ ($p < 0,05$)) і у більшості (70,8 %) хворих на МРТБЛ порожнини розпаду були в розмірі від 2,1 до 4 см, в контрольній групі переважали порожнини розпаду до 2 см (61,9 %).

Таким чином, при МРТБЛ частіше виявляли розповсюджені деструктивні форми туберкульозу, ніж в контрольній групі, за рахунок давністю захворювання і пізнього виявлення хіміорезистентності МБТ до АМБП. Разом з тим, на відміну від основної групи (хворі на МРТБ), у контрольній (чутливий туберкульоз) в 2,0 рази переважали хворі з вперше діагностованим туберкульозом (78,6 %), в 3,0 рази рідше діагностували рецидиві (10,6 %) і в 1,4 рази – невдачу лікування (10,8 %).

4.3 Порівняльна оцінка даних загальних лабораторних методів дослідження при МРТБ та ХЧТБ легень

При МРТБЛ у більшості пацієнтів (93,3 %) констатовано збільшення ШОЕ, причому його збільшення понад 31 мм/год, виявлено у 26,8 % (72) хворих, що достовірно частіше ніж при чутливому (13,7 %), лейкоцитоз у 31,3 % проти 19,4 %, відповідно ($p < 0,05$), еозинопенія – 31,3 % проти 12,6 % ($p < 0,05$), еозинофілія майже з однаковою частотою. Лімфопенія встановлено у 59,3 % (159) хворих на МРТБЛ в три рази рідше при чутливому, лімфцитоз у 40,7 % проти 15,5 % , відповідно ($p < 0,01$).

Аналіз показників гемограми крові хворих на МРТБ легень виявив у 86,4 % осіб помірно виражений лейкоцитоз у переважній більшості випадків нейтрофільного типу, зі зсувом формули вліво до паличкоядерних нейтрофілів та при високих показниках ШОЕ ($31,9 \pm 2,6$ мм/год). Математичні обчислення інтегральних лейкоцитарних індексів (модифікованого лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛПІм), інтегрального показника реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН), лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу (ІЛГ), проведені за показниками

гемограми констатували у 89,7 % хворих наявність ознак ендогенної інтоксикації, здебільшого легкого та середнього ступеня тяжкості, у 9,5 % осіб – тяжкого у стадії декомпенсації, що вимагало застосування засобів детоксикаційної терапії. Дані мікроскопії наведені в табл. 4.3.1.

Таблиця 4.3.1

Оцінка результатів бактеріоскопії мокротиння при забарвленні за Ціль-Нільсеном в обстежених групах

Кількість кислото-стійких бактерій	Обстежені групи			
	Основна (n = 268)		Контрольна (n = 103)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
негативний	5	6,5*	13	17,3
1– 9 КСБ	19	25,0*	31	41,3
1+	23	30,3	19	25,3
2+	25	32,9*	10	13,3
3+		5,3*	2	2,6

Примітка. * – різниця достовірна стосовно щодо контрольних груп ($p < 0,05-0,01$).

Мікроскопічно негативний аналіз на КСБ виявляли у 5 (6,5 %) хворих на МРТБЛ, і у 2,7 рази частіше – при ХЧТБЛ (17,3 % ($p < 0,05$)). При цьому найбільша інтенсивність виділення КСБ (2 + і 3 +) констатували у 29 (38,2 %) хворих основної групи і 2,4 рази рідше – у хворих контрольної групи (15,9 % ($p < 0,01$)). Водночас, скудне виділення КСБ (бактеріоскопічно, 1 +) в 1,8 рази рідше спостерігали у хворих основної, ніж контрольної групи 25,0 % проти 41,3 % ($p < 0,05$).

Для культурального обстеження цілеспрямовано були відібрані хворі-бактеріовиділювачі у зв'язку з чим у таблиці відсутня графа – немає

рост, у яких посівом мокротиння на середовище Левенштейна-Йєнсена виявляли МБТ, і надалі ставили ТМЧ.

Масивне бактеріовиділення констатували достовірно частіше (в 2 рази) при МРТБЛ 73,2 % проти 36,0 % ($p < 0,05$), ніж при чутливому. На табл. 4.3.2 наведені результати посіву мокротиння на МБТ при мультирезистентному і чутливому туберкульозі.

Таблиця 4.3.2

Результати посіву мокротиння на МБТ

Кількість кислотостійких бактерій	Обстежені групи			
	основна група (n = 268)		контрольна група (n = 103)	
	абс. ч	%	абс. ч.	%
1–19 колоній (невелике бактеріовиділення)	25	9,3*	27	26,7
1+(помірне бактеріовиділення)	47	17,5*	38	37,3
2+(масивне бактеріовиділення)	106	39,7*	31	29,3
3+(масивне бактеріовиділення)	58	21,6*	7	6,7
4+(масивне бактеріовиділення)	32	11,9	-	-

Примітка. * – різниця достовірна стосовно щодо контрольних груп ($p < 0,05$ – $0,01$).

При цьому найвищий відсоток бактеріовиділення констатовано у хворих на фіброзно-кавернозний та дисемінований туберкульоз легень (89,3 % і 62,0 %), ніж на інфільтративний (45,9 %). Масивне бактеріовиділення констатували достовірно частіше (в 2 рази) при МРТБЛ 73,2 % проти 36,0 % ($p < 0,05$), ніж при чутливому. При цьому найвищий відсоток бактеріовиділення констатовано у хворих на фіброзно-

кавернозний та дисемінований туберкульоз легень (89,3 % і 62,0 %), ніж на інфільтративний (45,9 %).

З метою вивчення ступінь біохімічних порушень у хворих на хіміорезистентний туберкульоз вивчали рівень: С-реактивний білок (СРБ), церулоплазмін (ЦП). Визначення рівня церулоплазміну та СРБ здійснено в усіх обстежених хворих. Межі норми цих показників були визначені при обстеженні 21 стосовно здорової особи, донорів (табл. 4.3.3).

Таблиця 4.3.3

**Частота змін інтенсивності СРБ в обстежених групах
хворих на туберкульоз**

Показники	Основна група (58 хворих)		Контрольна група (49 хворих)	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
СРБ: від'ємна	11	18,9	11	22,4
1+	8	13,7*	19	38,7
2+	20	34,5	10	20,4
3+	19	32,9*	9	18,5
ЦП	56	96,5	40	81,6

Примітка. * – різниця достовірна стосовно контрольної групи ($p < 0,05$).

Дослідження показали, що при мультирезистентному туберкульозі легень в 1,7 рази частіше спостерігали рівень СРБ, який відповідав значенню 2+ і 3+ (сумарно), ніж у контрольній групі 67,4 % проти 38,9 % ($p < 0,05$). При цьому різко позитивний показник СРБ спостерігали в 1,8 рази частіше при МРТБЛ, ніж у контрольній групі 32,9 % проти 18,5 % ($p < 0,05$) (табл. 4.3.4.).

Рівень СРБ і ЦП у сироватці крові був збільшений у всіх хворих незалежно від чутливості/ стійкості збудника туберкульозу до АМБП, проте суттєве наростання його рівня частіше визначали при мультирезистентності, що свідчило про наявність вираженого запального специфічного процесу: і в середньому становило в основній групі $(2,92 \pm 0,03)$ млМоль/л, у контрольній – $(2,31 \pm 0,04)$ млМоль/л ($p < 0,05$).

Таблиця 4.3.4

Зміни показників функціонального стану печінки та нирок хворих на туберкульоз легень

Показники	Здорові особи	Контрольна група	Основна група
		n = 103	n = 268
	(M ± m)	(M ± m)	(M ± m)
Тимолова проба (од.)	$1,90 \pm 0,17$	$1,86 \pm 0,21$	$4,13 \pm 0,15$
Сулемова проба (мл)	$1,60 \pm 0,22$	$1,92 \pm 0,09$	$1,76 \pm 0,13$
Реакція Вельтмана (пробірка)	$6,0 \pm 0,7$	$7,0 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,4$
Рівень загального білірубіну (мкмоль/л)	$7,5 \pm 0,6$	$8,9 \pm 0,8$	$16,2 \pm 0,4$
Активність АлАТ (млмоль/л)	$0,31 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,02^*$	$0,51 \pm 0,05^{**}$
Активність АсАТ (млмоль/л)	$0,42 \pm 0,05$	$0,58 \pm 0,04^*$	$0,63 \pm 0,03^{**}$
Сечовина (ммоль/л)	$4,3 \pm 0,03$	$6,5 \pm 0,02$	$7,5 \pm 0,03$
Креатинин (мкмоль/л)	$79,3 \pm 0,03$	$89,3 \pm 1,05$	$93,3 \pm 1,03$

Примітки:

1. * – різниця достовірна стосовно здорових осіб ($p < 0,05$).
2. ** – різниця достовірна стосовно контрольної групи ($p < 0,05-0,01$).

Проведені дослідження функціонального стану печінки хворих на туберкульоз виявили незначне збільшення в сироватці крові активності амінотрансфераз, величини яких були збільшені, стосовно здорових в середньому в 1,3 – 1,4 рази. Величини АлАТ контрольної та основної груп відповідали показникам $(0,39 \pm 0,02)$ мкмоль/л і $(0,51 \pm 0,05)$ мкмоль/л, відповідно та $(0,31 \pm 0,03)$ мкмоль/л у здорових ($p < 0,05$). Величини АсАТ – $(0,58 \pm 0,04)$ мкмоль/л і $(0,63 \pm 0,03)$ мкмоль/л проти $(0,42 \pm 0,05)$ мкмоль/л у донорів ($p < 0,05$).

Таким чином, поступовий початок специфічного процесу в легенях спостерігали у 55,2 % хворих на МРТБЛ, гострий – у 44,8 %, у контрольній групі гострий перебіг констатовано в 1,2 рази частіше, ніж у основній (53,4 проти 44,8 % ($p > 0,05$)) і рідше – поступовий 46,6 % проти 55,2 %, ($p > 0,05$). У більшості хворих основної групи (66,4 %) при поступленні в стаціонар спостерігався стан середньої тяжкості (в контрольній групі – в 1,5 рази рідше) і тяжкий 14,9 % проти 5,9 % ($p < 0,01$). Хворі на МРТБЛ (основна група) мали виражені симптоми туберкульозної інтоксикації (96,2 %) і симптоми ураження легень (51,5 %).

Отже, у хворих на туберкульоз до початку АМБТ, відмічено незначне зростання (в 1,3–1,4 рази) активності трансаміназ, зі збереженням нормальних осмотично-колоїдних властивостей плазми крові (показники тимолової, сулемової проб, реакції Вельтмана) та детоксикаційної функції печінки (загальний білірубін). Зростання показників АлАТ та АсАТ може бути обумовлено, як посиленням процесів трансамінування амінокислот у печінці, так і пошкодженням гепатоцитів внаслідок наявної туберкульозної інтоксикації.

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

Масивне бактеріовиділення спостерігали достовірно частіше в 2 рази при МРТБЛ (73,2 % проти 36,0 % ($p<0,05$)), ніж при чутливому.

Матеріал даного розділу відображений у наступних наукових публікаціях:

1. Частота і структура мультирезистентного та туберкульозу легень із розширеною резистентністю у дорослих Львівської області / Сахелашвілі М.І., Платонова І.Л., Штибель Г.Д., Ткач О.А., Рак Л.М., Наконечний З.Р., Фургала Я.І., Омелян О.В., Щенський А.Й, Тупичак Р.М., Гречуха Н.Р., Сахелашвілі-Біль О.І. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2017. № 1 (28). С. 36–41.

2. Epidemiological and clinical peculiarities of the multi-drug resistant and extensively drug resistant tuberculosis / Sakhelashvili M.I., Platonova I.L., Shtybel H.D. Development and modernization of medical science and practice: experience of Poland and prospects of Ukraine: Collectiv emonograph. – Lublin, Poland. 2017 (Vol. 3). P. 173–191.

ОЗДІЛ 5

СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ МУЛЬТИРЕЗИТСЕНТНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ

5.1 Особливості Т- і В- лімфоцитарних ланок та специфічної імунної відповіді у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

Початковим етапом наших досліджень стало вивчення особливостей імунного захисту у хворих на вперше діагностований МРТБЛ, що у подальшому буде основою для оцінки динаміки імунологічних змін при застосуванні АМБТ, ефективності хіміотерапії, дозволить обрати напрямки для усунення наявних порушень у системі імунітету з метою підвищення результативності лікування даної категорії хворих.

Дослідження стану фагоцитарної, Т- і В- ланок та протитуберкульозного імунітету проведено у 25 хворих на вперше діагностований МРТБЛ – основна група. У контрольну групу увійшло 22 хворих на ХЧТБЛ.

Проведені дослідження у хворих основної та контрольної групах вже на першому етапі реалізації імунної відповіді виявили суттєві відхилення від показників норми у фагоцитарній ланці імунітету. Із результатів досліджень, наведених в табл. 5.1.1 видно, що туберкульоз легень не залежно від типу збудника (чутливий/мультирезистентний) протікав на тлі лейкоцитозу.

Слід відзначити, що загальне число лейкоцитів у крові хворих на МРТБЛ було в середньому в 1,3 рази більшим, ніж при ХЧТБЛ і становило $(11,24 \pm 0,46) \times 10^3/\mu\text{l}$ ($8,78 \pm 0,39$) $\times 10^3/\mu$, ($p < 0,05$) та $(6,70 \pm 0,53) \times 10^3/\mu$, ($p < 0,01$) у донорів. Порушення у фагоцитарній ланці захисту у сформованих групах хворих відрізнялися не лише інтенсивністю змін, але й їх напрямком. Так, у хворих основної групи констатували пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів, в той час, як у контрольній – фагоцитоз був активований.

Таблиця 5.1.1

Показники фагоцитарного захисту у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, викликаний хіміочутливими та мультирезистентними штамми мікобактерій туберкульозу

Групи/ Показники	Групи		
	Донори (n= 30)	Контрольна (n= 22)	Основна (n= 25)
	(M±m)	(M±m)	(M±m)
Загальні лейкоцити	6,70±0,53	8,78±0,39*	11,24 ± 0,46* [■]
ФЧ (%)	6,8±0,5	14,1±0,4*	5,6±0,3* [■]
ФІ (%)	67,1±3,1	79,9±1,2*	64,6±2,4 [■]
НСТ (%)	9,3±0,8	18,6±0,7*	21,2±0,9* [■]
КЛБ (%)	78,6±2,4	75,5±1,1	59,8±1,5* [■]

Примітки:

1. * – Різниця достовірна відносно групи донорів ($p<0,05-0,01$);
2. [■] – Різниця достовірна відносно референтної групи ($p<0,05-0,01$).

При МРТБЛ, у порівнянні із ХЧТБЛ, зменшувалася в 1,2 рази кількість ФІ до (64,6±1,0) % відносно (79,9±1,2) % у осіб референтної ($p<0,01$) та (67,1±3,1) % у донорів, ($p>0,05$, $p<0,01$) і в 2,5 рази знижувалася їх поглинальна здатність (фагоцитарне число – ФЧ) – до (5,6±0,3) відносно (14,1±0,4), ($p<0,01$) і (6,8±0,5) відповідно, ($p<0,05-0,01$). Крім того, у хворих основної групи, у порівнянні з контрольною, значно посилювався НСТ, який, очевидно, компенсував недостатність КЛБ. Зокрема, інтенсивність звільнення сполук активного кисню у хворих на МРТБЛ, за показниками НСТ, була в 1,2 і 2,3 разів вищою, ніж у осіб контрольної групи та у донорів і становила (21,2±0,9) % відносно (18,6±0,7) % ($p<0,05$) і (9,3±0,8) % у донорів ($p<0,05-0,01$). Інтенсивність КЛБ дорівнювала – (59,8±1,5) % відносно

(75,5±1,1) % ($p<0,05$) і (78,6±2,4) % у групі донорів ($p<0,05$).

Результати досліджень Т-клітинного імунітету у хворих на ХЧТБ та МРТБЛ представлені у табл. 5.1.2.

Таблиця 5.1.2

Популяційний склад лімфоцитарних клітин крові у хворих на туберкульоз легень, викликаний хіміочутливими та мультирезистентними штамами мікобактерій туберкульозу

Показники	Групи обстежених		
	здорові (n=15)	контрольна (n=23)	основна (n=25)
Т-лімфоцити CD3+ (%)	71,5±2,5	63,4±2,2*	61,2±3,1*
Т-хелперні лімфоцити CD3+CD4+ (%)	41,0±2,7	33,8±2,1*	30,4±1,8*
Т-супресорно/ цитотоксичні CD3+CD8+ (%)	28,5±1,4	29,4±1,7	36,3±1,5*,#
Співвідношення CD3+CD4+/ CD3+CD8+ (ІРІ Тх/Тс)	1,30±0,08	1,15±0,06	0,84±0,07*,#

Примітки:

1. * – різниця достовірна порівняно донорів ($p<0,05$);
2. # – різниця достовірна порівняно контрольної групи ($p<0,05$).

Отже, у хворих на МРТБЛ наявне пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів виражене зменшенням у 1,2 рази, відносно хіміочутливого, кількості ФІ, в 2,5 рази зниженням їх поглинальної здатності; зменшення в 1,3 рази вмісту КЛБ, які беруть участь у процесах внутрішньоклітинного протеолізу та НСТ, кінцевою точкою якого є утворення перекису водню та супероксидного аніону.

Це відбулося за рахунок зменшення фракції CD3+CD4+ у контрольній та основній групах до $(33,8 \pm 2,1) \%$ і до $(30,4 \pm 1,8) \%$ проти $(41,0 \pm 2,7) \%$ у здорових ($p < 0,05$) та зростанням числа CD8+ – $(29,4 \pm 1,7) \%$ ($p > 0,05$) і $(36,3 \pm 1,5) \%$ проти $(28,5 \pm 1,4) \%$, відповідно ($p < 0,05$).

У хворих на туберкульоз, незалежно від типу чутливості/резистентності збудника, констатували зменшення числа Т-лімфоцитів. Чисельність популяції Т-лімфоцитів з експресією антигену CD3+ у обстежених контрольної та основної групи становила $(63,4 \pm 2,2) \%$ і $(61,2 \pm 3,1) \%$ порівняно $(71,5 \pm 2,5) \%$ у здорових ($p < 0,05$).

При специфічному процесі фіксували втрату динамічної рівноваги між Т-хелперними CD4+ і супресорно/цитотоксичними лімфоцитами CD8+ з переважанням супресивних механізмів клітинної відповіді.

Зростання чисельності Т-супресорно/цитотоксичних лімфоцитів CD3+CD8+ було достовірним як порівняно здорових, так і групи хворих на МРТБЛ. Супресивний характер клітинної відповіді був більш вираженим у хворих основної групи, на що вказував показник IPI (CD4+/CD8+), який був менший порівняно контролю в 1,24 рази та в 1,75 рази порівняно здорових і становив $(0,92 \pm 0,07)$ проти $(1,13 \pm 0,1)$ ($p < 0,05$) та $(1,61 \pm 0,17)$ ($p < 0,05$).

Імунологічні дослідження, проведені у хворих обох груп, констатували наявність Т-клітинного імунодефіциту, вираженого зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів та пригнічення їх функціональної активності. У порівнянні до групи донорів у основній та контрольній групах приблизно в 1,6 рази зменшувалась загальна кількість Т-лімфоцитів та проліферованих під дією ФГА клітин (РБТЛ з ФГА – $(30,2 \pm 2,4) \%$ і $(32,7 \pm 1,3) \%$, ($p > 0,05$), відносно $(45,6 \pm 2,1) \%$, відповідно ($p < 0,01$) табл. 5.1.3. Слід відзначити, що більш виражені порушення в системі Т-клітинного імунітету зі зменшенням кількості Т-лімфоцитів та пригніченням їх функціональної активності в 1,3 рази частіше виявляли у пацієнтів з МРТБЛ у 72,0 % (18), ніж у хворих на туберкульоз викликаний чутливими штамми МБТ – у 55,0 % (11).

У осіб референтної – компенсаторні механізми спрацьовували у 5,0 % (9) хворих: із них у 35,0 % (7) осіб – на тлі зменшення відносного числа Т-лімфоцитів зберігалася нормальна проліферативна активність, у 10,0 % пацієнтів при достатній кількості Т- лімфоцитів, відзначали їх функціональну неповноцінність.

Таблиця 5.1.3

Показники Т-клітинного імунітету у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, викликаний хіміочутливими та мультирезистентними штамми МБТ

Показники / Групи	Відхилення від величин норми	РБТЛ з ФГА (%)
ХЧТБ (п = 22)	22	28,9±1,8*
	↓ 100 %	
МРТБ (п = 25)	25	31,8±1,4*
	↓ 100 %	
Донори (п = 30)	0	45,6 ± 2,1

Примітка. * – Зміни достовірні до групи донорів ($p < 0,05-0,01$).

Відхилення в Т-ланці захисту по двох показниках одночасно, а саме по РБТЛ з ФГА є прогностичними і вказують на важкий перебіг захворювання, а в подальшому – на недостатню ефективність стандартизованої ХТ і можуть орієнтувати про доцільність підсилення АМБТ патогенетичними засобами імунорегуляторної дії.

Лише у 28,0 % (7) обстежених основної групи зменшення кількості Т- лімфоцитів компенсувалося їх функціональною повноцінністю (РБТЛ з ФГА).

Статистично достовірну різницю між основною та групами відзначили з боку показників специфічного імунітету, який був активований у 87,5 % (21) осіб основної та у 90,5 % (19) обстежених контрольної групи (5.1.4). Однак проліферативна активність

імуноспецифічних Т-лімфоцитів (РБТЛ з ППД-Л), навпаки знижувалася і відповідала значенню – $(2,6 \pm 0,2) \%$ та $(3,2 \pm 0,1) \%$, відповідно ($p < 0,05$) і $(1,3 \pm 0,2) \%$ у донорів ($p < 0,01$).

Аналізуючи особливості специфічної імунної відповіді у хворих основної та контрольної груп, встановлено, що у $52,4 \%$ (11) пацієнтів контрольної та у $33,3 \%$ (8) осіб основної – була наявна збалансована імунна реакція на присутність в організмі мікобактеріального антигену, який стимулював зростання субпопуляції спеціалізованих Т-лімфоцитів, а також посилював їх проліферативну активність. У $38,1 \%$ (8) хворих на ХЧТБ і у $54,2 \%$ хворих на МРТБЛ були наявні дисфункційні порушення в системі специфічного захисту. Зокрема, у $9,5 \%$ обстежених при активному специфічному процесі, викликаному чутливими до АМБП штамами МБТ, кількість сенсibilізованих до ППД-Л лімфоцитів відповідала межі норми, при наявності у них підвищеної функціональної активності, а у $28,6 \%$ хворих референтної та у $54,2 \%$ осіб основної – на фоні збільшення кількості сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів їх проліферативна здатність на туберкулін була слабо виражена.

Таблиця 5.1.4

Показники специфічного імунітету у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, викликаний хіміочутливими та мультирезистентними штамами МБТ

Показники Групи	Імунітет активований	РБТЛ з ППД-Л (%)
ХЧТБ (n = 22)	19	$3,2 \pm 0,1^*$
	↑ 90,5 %	
МРТБ (n = 25)	21	$2,6 \pm 0,2^{*■}$
	↑ 87,5 %	
Донори (n=30)	0	$1,3 \pm 0,2$

Примітки:

1. * – Різниця достовірна відносно групи донорів ($p < 0,05-0,01$);
2. ■ – Різниця достовірна відносно групи ХЧТБ ($p < 0,05-0,01$).

Пригнічення або повна відсутність проліферативної відповіді лімфоцитів на ППД-Л може вказувати на дефект антигенних клітинно-мембранних структур, які стають «інертними» до МБТ, тим самим обумовлюють розрив у механізмі запуску специфічної імунної відповіді та пояснюють анергію Т-специфічних лімфоцитів. Дослідження вказують на зв'язок туберкульової анергії з більш тяжким перебігом туберкульозного процесу [14, 95].

Слід відзначити, що ознаки повної туберкульової анергії в 1,3 рази частіше констатували у хворих з мультирезистентним у 12,5 %, ніж з ХЧТБЛ – у 9,5 %.

Тому виявлення туберкульової анергії специфічних Т-лімфоцитів може характеризувати не тільки перебіг специфічного запалення, але й прогнозувати тривалість та результативність специфічного лікування. Т-клітинний імунодепресивний стан у хворих на туберкульоз легень не залежно від чутливості/резистентності збудника супроводжувався активуванням В-ланки імунітету з вираженим посиленням продукції імуноглобулінів та зростанням у крові рівня ЦІК, табл. 5.1.5.

Більш інтенсивне атитілотворення та імунне комплексотворення було характерним для МРТБ із статистично підтвердженою різницею для показників IgA, IgG, ЦІК. Так, вміст IgA у крові хворих основної групи дорівнював $(5,03 \pm 0,10)$ г/л відносно $(4,57 \pm 0,09)$ г/л у осіб контрольної групи ($p < 0,05$) та $(1,88 \pm 0,11)$ г/л у донорів ($p < 0,01$) і $(62,5 \pm 9,4)$ МО, у донорів ($p < 0,01$); ЦІК – $(195,8 \pm 7,3)$ од. опт. щільн. відносно $(171,6 \pm 8,1)$ од. опт. щільн., ($p < 0,05$) і $(78,1 \pm 5,6)$ од. опт. щільн., відповідно ($p < 0,01$). Крім того, у хворих на МРТБ в 1,3 рази частіше, ніж при ХЧТБ констатували посилену продукцію атитілотворення IgM у 66,7 % (16) відносно 50,0 % (11) і IgG (у 91,7 % (22) відносно 68,2 % (15)).

Таблиця 5.1.5

Показники гуморального імунітету у хворих на туберкульоз легень викликаний чутливими та мультирезистентним штамами мікобактерій туберкульозу

Показники	Групи		
	донори	контрольна	основна
	п=30	п=22	п=25
	(M±m)	(M±m)	(M±m)
I g A(г/л)	1,88±0,11	4,57±0,09*	5,03±0,10*■
IgM(г/л)	1,15±0,09	2,24±0,11*	2,41±0,09*
Ig G (г/л)	12,80±1,50	21,40±1,35*	22,73±1,52*
ЦІК (од. опт.щільн.)	78,1±5,6	171,6±8,1*	195,8±7,3*■

Примітки:

1. * – Різниця достовірна відносно групи донорів ($p < 0,05-0,01$);
2. ■ – Різниця достовірна відносно хворих на ХЧТБ ($p < 0,05-0,01$).

Отже, проведені дослідження виявили ряд імунопатогенетичних особливостей характерних для МРТБЛ, зокрема:

- пригнічення фагоцитарної ланки імунітету, виражене дотовірним зменшенням, відносно донорів та хворих на ХЧТБ, кількості фагоцитоз-активних клітин (ФІ), пригнічення їх поглинальної здатності (ФЧ), зниження КЛБ, посилення НСТ;

- у осіб основної групи, у порівнянні з референтною, зменшувалася у 1,2 рази кількість фагоцитоз-активних нейтрофільних лейкоцитів, у 2,5 рази знижувалася їх поглинальна здатність, в 1,3 рази – вміст катіонних лізосомальних білків гранулоцитів;

- недостатність внутріклітинного ферментативно-протеолітичного потенціалу фагоцитарних клітин (внаслідок зниження КЛБ) частково компенсувалося посиленням НСТ з виділенням сполук активного кисню;

- Т-клітинний імунодефіцит обумовлений поєднанням кількісних та функціональних порушень: зменшення CD3+, пригнічення РБТЛ з ФГА,

в 1,3 рази частіше наявний у пацієнтів з вперше діагностованим мультирезистентним (у 72,0 %), ніж із ХЧТБ легень (55,0 %);

- активування протитуберкульозного імунітету виявлено у 87,5 % осіб основної та у 90,5 % – контрольної групи;

- у 33,3 % хворих з мультирезистентним і у 52,4 % – з ХЧТБ наявна повноцінна збалансована імуноспецифічна реакція на наявність в організмі мікобактеріального антигену;

- неповноцінність системи протитуберкульозного захисту з дисфункційними порушеннями специфічно імунної відповіді (відсутністю чи уповільненим збільшенням кількості специфічних Т-лімфоцитів). Або їх функціональною неповноцінністю) 1,4 рази частіше констатували у хворих з мультирезистентним у (54,2 %), ніж з ХЧТБ (38,1 %); наявність туберкулінової анергії відмічали у 12,5 % і 9,5 % осіб, відповідно;

- більш інтенсивне антитілотворення та імунне комплексотворення характерне для МРТБЛ із статистично підтвердженою різницею, відносно ХЧТБ, для показників IgA, ЦІК;

- різні типи дисімуноглобулінемій виражених посиленням антитілотворення певних класів імуноглобулінів з пригніченням синтезу інших відзначали у 50,0 % пацієнтів основної та у 45,5 % контрольної групи.

Функціональна недостатність В-ланки імунітету з пригніченням продукції імуноглобулінів IgA, IgM, IgG була наявна у 20,9 % пацієнтів з МРТБ (пригнічення антитілотворення IgA – у 4,2 %, IgG – у 4,2 %, IgM – у 12,5 %), в той час, як при чутливому виявляли лише дефіцит IgM (у 13,6 %).

5.2 Динаміка змін в системі імунного гомеостазу у хворих на мультирезистентному туберкульозі легень в інтенсивній фазі АМБТ

Вивчення характеру змін в системі фагоцитарного, Т-, В - клітинного та специфічного протитуберкульозного імунітету в процесі лікування проведено у 28 хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень (МРТБ), які проходили стаціонарний етап інтенсивної АМБТ

у КУ ЛОР «ЛРФПЦ». Імунологічні дослідження проводили при поступленні хворих у стаціонар, до початку лікування, 4 місяці інтенсивної терапії та на етапі її завершення, перед випискою хворого зі стаціонару (8 міс. лікування).

На початку лікування виявили ряд суттєвих порушень імунного гомеостазу у хворих на МРТБЛ. Було встановлено, що специфічне запалення, викликане мультирезистентними штамами МБТ, супроводжувалося вираженим лейкоцитозом, який становив $(11,2 \pm 0,5) \times 10^3 / \mu\text{l}$ відносно $(6,7 \pm 0,5) \times 10^3 / \mu\text{l}$ у донорів ($p < 0,01$); функціональними порушеннями фагоцитарного захисту зі зменшенням кількості ФІ до $(56,4 \pm 2,3) \%$ при нормі $(67,1 \pm 3,1) \%$ ($p < 0,01$); недостатністю КЛБ – $(70,4 \pm 1,5) \%$ і $(78,6 \pm 2,4) \%$, відповідно ($p < 0,05$); різким посилення окисно-відновних процесів нейтрофільних лейкоцитів, НСТ – $(22,2 \pm 0,9) \%$ при нормі $(9,3 \pm 0,8) \%$ ($p < 0,01$) (рис.5.2.1).

Неповноцінність фагоцитарного захисту, при МРТБЛ поєднувалася з Т-клітинним супресивним станом вираженим зменшенням у 1,6 рази загальної кількості Т-лімфоцитів ($p < 0,01$) та РБТЛ з ФГА – $(27,7 \pm 1,4) \%$ і $(45,6 \pm 2,1) \%$, відповідно ($p < 0,01$) (рис.5.2.2).

Математичні обчислення середньо арифметичного показника та стандартної похибки від середньо арифметичного значення для показників та РБТЛ з ППД-Л, які характеризують специфічну імунну відповідь, вказали на достовірне зростання їх величин при специфічному запаленні викликаному мультирезистентними штамами МБТ, у порівнянні з донорами.

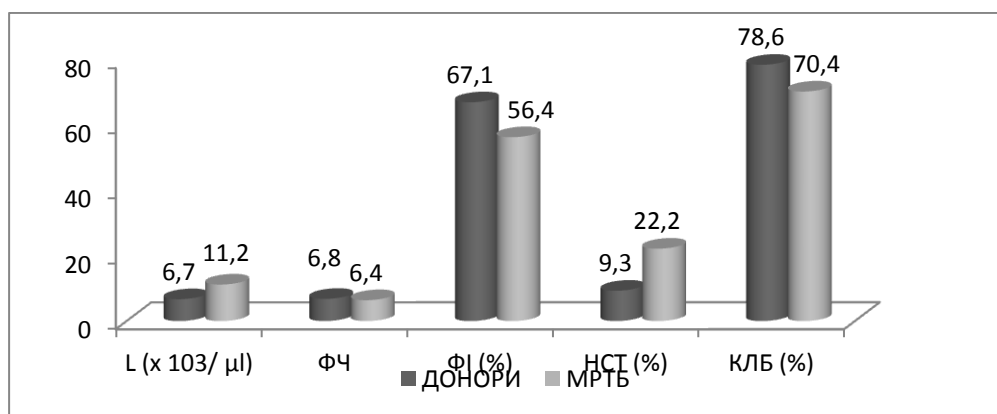


Рис. 5.2.1 Показники фагоцитарного імунітету у хворих на МРТБЛ

Проліферованих під дією ППД-Л специфічних Т-лімфоцитів, РБТЛ з ППД-Л зростала в 2,1 рази і становила $(2,7 \pm 0,2) \%$ і $(1,3 \pm 0,2) \%$, відповідно порівняно зі донорами ($p < 0,01$) (рис.5.2.2).

Проте, аналізуючи особливості специфічної імунної відповіді у кожного обстеженого зокрема, було встановлено, що лише у 43,5 % осіб була наявна збалансована імунна відповідь на мікобактеріальний антиген, який стимулював збільшення субпопуляції сенсibiliзованих до туберкуліну Т-лімфоцитів та посилював їх проліферативну активність. У 56,5 % хворих були наявні дисфункційні порушення в системі специфічного захисту обумовлені слабо вираженою проліферативною здатністю специфічних Т-лімфоцитів у відповідь на туберкулін. Наявність повної туберкулінової анергії констатували у 33,3 %, часткової – у 18,5 % хворих на МРТБЛ. Наявність туберкулінової толерантності специфічних Т-лімфоцитів очевидно пов'язана з високим рівнем інтоксикації, наявної у хворих на МРТБЛ.

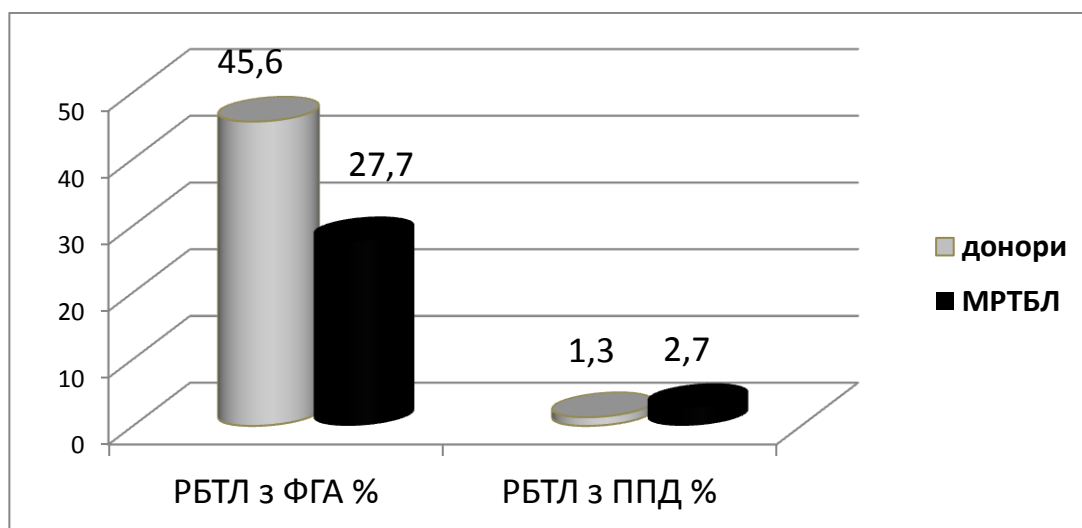


Рис. 5.2.2 Показники Т-клітинного та проти туберкульозного імунітету у хворих на МРТБЛ

До початку проведення курсу АМБТ у хворих на МРТБЛ відзначали посилене активування В – ланки імунітету (рис. 5.2.3) зі зростанням в середньому в 2,3 рази, відносно донорів, величин IgA, IgM, IgG, ЦІК, що характеризувало високий рівень антигенного навантаження і відповідно посилене антитілотворення та утворення циркулюючих імунних комплексів.

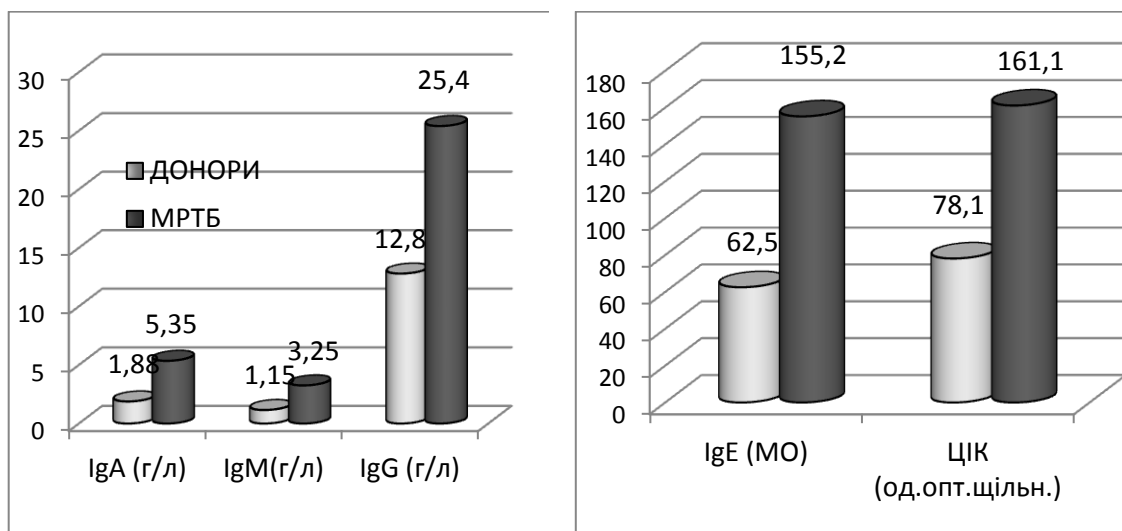


Рис. 5.2.3 Показники гуморального імунітету у хворих на МРТБЛ

Під впливом 4 місячного курсу АМБТ у хворих на МРТБЛ відбувалися достовірні позитивні зміни лише в системі специфічного протитуберкульозного та гуморальній ланці імунітету (табл.5.2.1 і 5.2.2).

Таблиця 5.2.1

Динаміка змін в системі Т-клітинного та специфічного протитуберкульозного імунітету у хворих МРТБ легень в динаміці

Показники	Групи			
	донори (n=30)	до початку інтенсивної ХТ (n=28)	4 міс. інтенсивно ї ХТ (n=24)	8 міс. інтенсивної ХТ (n=19)
	(M±m)	(M±m)	(M±m)	(M±m)
РБТЛ з ФГА (%)	45,6±2,1	27,7±1,4*	31,4±2,5*	32,2±1,7*
РБТЛ ППД-Л (%) ³	1,3±0,2	2,7±0,2*	3,8±0,4* [■]	2,2±0,1* [■]

Примітки:

1. * – Різниця достовірна відносно групи донорів ($p < 0,05 - 0,01$);
2. [■] – Різниця достовірна відносно початкових значень ($p < 0,05 - 0,01$).

На тлі 4 місячної хіміотерапії достовірно зменшувався кількість сенсibiliзованих до туберкуліну Т-лімфоцитів і становив ($7,5 \pm 0,2$) % відносно ($8,8 \pm 0,4$) % до початку АМБТ ($p < 0,05$) та усувалася у 9,5 % хворих туберкулінова толерантність специфічних Т-лімфоцитів, що підтверджувалося посиленням їх проліферативної активності на дію ППД-Л. Показники РБТЛ з ППД-Л зростали в 1,4 рази від початкових і становили ($3,8 \pm 0,4$) % відносно ($2,7 \pm 0,2$) %, відповідно ($p < 0,05$).

Після 4 місячної хіміотерапії у хворих на МРТБЛ значно уповільнилися процеси антитілотворення: IgA ($4,27 \pm 0,15$) г/л проти ($5,35 \pm 0,10$) г/л до лікування ($p > 0,05$), Ig M ($2,92 \pm 0,17$) г/л проти ($3,25 \pm 0,14$) г/л ($p > 0,05$) та ЦІК ($127,4 \pm 9,1$) од. опт. щільн. проти ($16,1 \pm 7,3$) од. опт. щільн. до АМБТ ($p < 0,05$).

Таблиця 5.2.2

Моніторинг показників гуморального імунітету у хворих на МРТБ легень на різних етапах інтенсивної хіміотерапії

Показники	Групи			
	донори (n=30)	до початку інтенсивної ХТ (n=28)	4 міс. інтенсивної ХТ (n=24)	8 міс. інтенсивної ХТ (n=19)
	(M±m)	(M±m)	(M±m)	(M±m)
Ig A(г/л)	1,88±0,11	5,35±0,10*	4,27±0,15*	3,85±0,23*■
Ig M(г/л)	1,15±0,09	3,25±0,14*	2,92±0,17*	2,25±0,11*■
Ig G (г/л)	12,8±1,5	25,4±2,5*	32,8±3,2*	31,8±2,6*
ЦІК (од.опт.щільн.)	78,1±5,6	161,1±7,3*	127,4±9,1*■	116,1±8,4*■

Примітки:

1. * – Різниця достовірна відносно групи донорів ($p<0,05-0,01$);
2. ■ – Різниця достовірна відносно початкових значень ($p<0,05-0,01$).

Вивчення характеру змін в системі імунітету, на проміжному відрізку стаціонарного етапу АМБТ (4 – місяці специфічного лікування), показало, що зменшення специфічного антигенного навантаження внаслідок дії АМБП відбувалося в середньому у третини пацієнтів, що підтверджувало зниження проліферативної активності сенсibiliзованих до туберкуліну Т-лімфоцитів (РБТЛ з ППД-Л у 30,0 %). У 23,8 % хворих АМБТ усувала туберкулінову толерантність сенсibiliзованих до туберкуліну Т-лімфоцитів. Ознаки повної або часткової туберкулінової анергії залишалися у 19,0 % і 9,5 % хворих, відповідно. На зменшення рівня антигенного навантаження й відповідно, ступеня ендогенної інтоксикації вказували також позитивні динамічні зміни щодо уповільнення процесів антитіло творення IgA у 75,0 % осіб, IgM у 60,0 % та імунного комплексотворення, ЦІК у 75,0 % хворих. Отже, 4-х місячний курс

інтенсивної АМБТ сприяв зниженню специфічного антигенного навантаження у третини хворих на МРТБЛ (30,0-31,6 %), що вказувало на ефективну дію АМБП та сприятливий перебіг специфічного процесу. Саме на даному етапі стаціонарного лікування у хворих без позитивної імунодинаміки стає доцільним комплексне проведення та аналіз клінічних, рентгенологічних, бактеріологічних, загально лабораторних досліджень для визначення подальших оперативних дій щодо доповнення АМБТ засобами патогенетичної дії (дезінтоксикаційна, імуномодельююча терапія), направлені на усунення ендогенної інтоксикації, відновлення імунологічної реактивності організму.

Показники Т – клітинного захисту CD3+-клітин, РБТЛ з ФГА та фагоцитарної ланки імунітету – ФІ, НСТ, КЛБ продовжували утримуватися на рівні вихідних значень, а поглинальна здатність нейтрофільних лейкоцитів, ФЧ на тлі терапії – знижувалася (табл. 5.2.3).

Імунологічні дослідження, проведені у хворих на МРТБЛ на етапі завершення ІФ лікування, вказали на ряд позитивних зрушень в системі імунного гомеостазу, які відбулися під дією хіміотерапії. Так, після завершення ІФ АМБТ відбувалося достовірне зменшення, відносно початкових значень, загальної кількості лейкоцитів, які відповідали показнику $(8,1 \pm 0,9) \times 10^3 / \mu\text{l}$ та $(11,2 \pm 0,5) \times 10^3 / \mu\text{l}$ до лікування ($p < 0,05$), при нормі $(6,7 \pm 0,5) \times 10^3 / \mu\text{l}$, ($p > 0,05$) (табл. 5.2.3).

Зменшувалася до нижньої межі норми кількість фагоцитоз активних клітин ФІ – $(47,7 \pm 3,3) \%$ відносно $(56,4 \pm 2,3) \%$ до АМБТ ($p > 0,05$) при нормі $(67,1 \pm 3,10) \%$ ($p < 0,05$), показник фагоцитарного числа ФЧ – $(4,8 \pm 0,7) \%$ відносно $(6,4 \pm 0,8) \%$ ($p > 0,05$) при нормі $(6,8 \pm 0,5) \%$ ($p < 0,05$); достовірно знижувалася, відносно початкових величин, активність кисень залежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів, НСТ – $(17,2 \pm 1,2) \%$ відносно $(22,2 \pm 0,9) \%$ ($p < 0,05$) при нормі $(9,3 \pm 0,8) \%$ ($p < 0,05$); практично утримувалися на рівні вихідних величин показники катіонних лізосомальних

білків гранулоцитарних лейкоцитів і дорівнювали $(73,1 \pm 2,0) \%$ відносно $(70,4 \pm 1,5) \%$ до АМБТ ($p > 0,05$) та $(78,6 \pm 2,4) \%$ у групі донорів ($p > 0,05$).

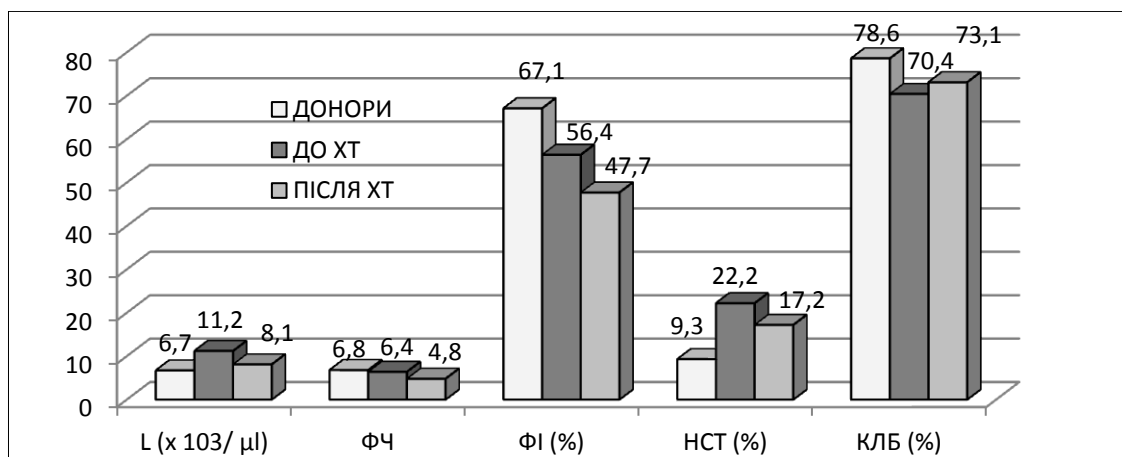


Рис. 5.2.4 Показники фагоцитарного імунітету у хворих на МРТБЛ до- і після завершення ІФ АМБТ

Слід зазначити, що недостатність фагоцитарного захисту, яку фіксували у хворих на МРТБЛ до початку курсу АМБТ, у процесі лікування посилювалася і при завершенні хіміотерапії у 16,7 % обстежених констатували зменшення на 15-20 % кількості фагоцитоз-активних клітин ФІ, величини яких знижувалися до нижньої межі норми, а у 33,3 % хворих фагоцитарний індекс знижувався на 21 – 35 % і виходив за межі нижньої границі норми (рис. 5.2.4).

Динамічні дослідження показників Т- ланки імунітету у хворих на МРТБ на тлі лікування показали, що на час завершення ІФ хіміотерапії констатовано позитивну тенденцію у вигляді збільшення Т-лімфоцитів та відновлення їх функціональної активності (РБТЛ з ФГА – $(32,2 \pm 1,7) \%$ відносно $(27,7 \pm 1,4) \%$, відповідно ($p > 0,05$) при нормі $(45,6 \pm 2,1) \%$ ($p < 0,05$), рис. 5.2.5. Проте повне усунення порушень, протягом стаціонарного етапу лікування, з відновленням до нормальних величин загальної кількості Т-лімфоцитів та їх функціональної активності відбувалося лише у 16,7 % хворих.

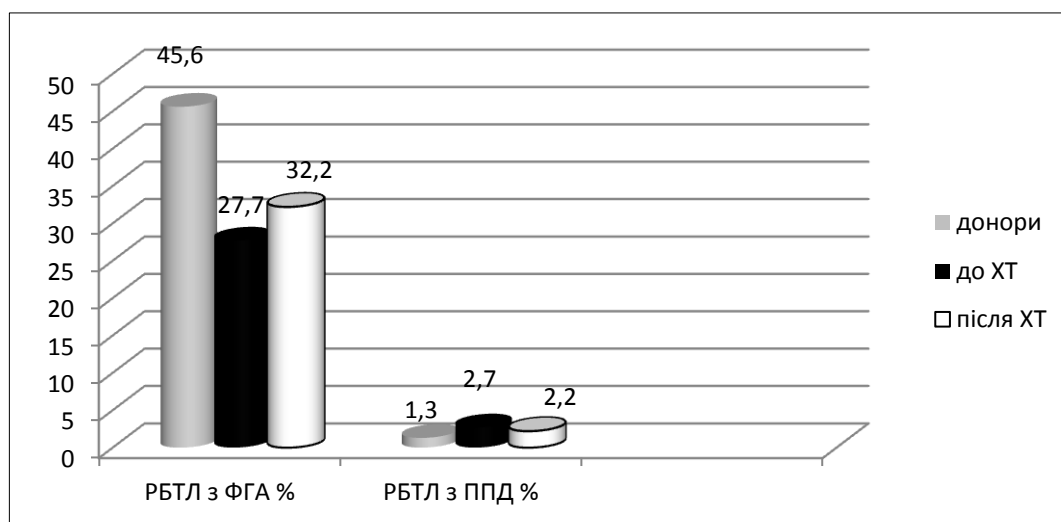


Рис. 5.2.5 Вплив хіміотерапіїв ІФ на показники Т-клітинного та специфічного імунітету у хворих на МРТБЛ

Моніторингові дослідження специфічного імунітету у хворих на МРТБ легень, які отримали повний курс інтенсивної АМБТ вказали на зменшення напруженості в системі специфічного протитуберкульозного імунітету, що підтверджувалося зменшенням кількості сенсibilізованих до туберкуліну Т - лімфоцитів, ($p < 0,05$). Достовірно знижувалася також фракція проліферованих під дією ППД-Л клітин у реакції РБТЛ з ППД-Л, яка відповідала значенню $(2,2 \pm 0,1) \%$ відносно $(2,7 \pm 0,2) \%$ ($p < 0,05$) та $(1,3 \pm 0,2) \%$ у донорів ($p < 0,05$).

Проте, після завершення ІФ АМБТ нормалізація показників РБТЛ з ППД-Л (у 33,0 %), або їх зниження (у 11,1 %) наступала (у 44,4 %) хворих; у 27,8 % обстежених утримувалися явища туберкулінової анергії, (у 27,8 %) осіб посилювалася специфічно залежна проліферація сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів. Отримані результати досліджень специфічного протитуберкульозного імунітету, які відтворюють реальну картину динамічних змін специфічного навантаження внаслідок дії протитуберкульозних препаратів, дають підставу стверджувати, що хіміотерапія інтенсивної фази лікування знімає напруженість в системі специфічного захисту та є

високоєфективною приблизно у третини хворих на МРТБ легень 33,0 % за показниками РБТЛ з ППД-Л. У 27,8 % осіб наявні ознаки туберкулінової анергії, очевидно, ендогенно інтоксикаційного генезу. Ще у 27,8 % хворих проліферативна активність специфічних Т-лімфоцитів зростає, що вказує на наявність активного специфічного запалення та малоефективну хіміотерапію.

Характер змін у гуморальній ланці імунітету у хворих на МРТБЛ, під дією стандартизованої інтенсивної АМБТ, тісно пов'язаний із специфічним антигенним навантаженням, яке посилює продукцію антитілотворення. При ефективній дії АМБП ступінь антигенного навантаження на організм зменшується, відповідно сповільнюються процеси антитілотворення, що і є прямим відображенням ефективності хіміотерапії. Так, після завершення ІФ лікування констатували достовірне зниження відносно початкових величин вмісту IgA – $(3,85 \pm 0,23)$ г/л відносно $(4,27 \pm 0,15)$ г/л до лікування ($p < 0,05$); IgM – $(2,25 \pm 0,11)$ г/л та $(3,25 \pm 0,14)$ г/л ($p < 0,05$); і $(145,6 \pm 8,5)$ МО, відповідно ($p < 0,05$); ЦІК – $(116,1 \pm 8,4)$ од. опт. щільн. відносно $(161,1 \pm 8,4)$ од. опт. щільн., до лікування ($p < 0,05$) (рис.5.2.6).

Слід зазначити, що середньоарифметичні значення перелічених показників: IgA, IgM, ЦІК після завершення АМБТ залишалися достовірно вищі від показників норми. Нормалізацію величин IgA відзначали у 41,2 %, IgM – у 47,1 %, ЦІК – у 44,0 %. Рівень IgG у процесі лікування зростав і в кінці інтенсивної фази хіміотерапії становив $(31,8 \pm 2,6)$ г/л відносно $(25,4 \pm 2,5)$ г/л до лікування ($p < 0,05$). Лише у 23,5 % хворих на тлі АМБТ констатували тенденцію до зниження величин показників IgG.

Таким чином, при виписці хворих зі стаціонару на амбулаторний етап лікування в середньому в однієї четвертої частини констатували посилення специфічної імунної відповіді зі збільшенням числа проліферованих під дією туберкуліну специфічних Т-лімфоцитів, РБТЛ з ППД-Л (27,8 %), поглиблення порушень в системі фагоцитарного захисту зі зниженням ферментативно-протеолітичного потенціалу гранулоцитарних лейкоцитів

(у 27,8 %) та зростанням фагоцитарної активності нейтрофілів (22,2 %), активування процесів антитілотворення IgA (23,5 %), IgM (17,6 %), ЦК (16,7 %), що підтверджувало наявність активного специфічного процесу та неефективну дію АМБП.

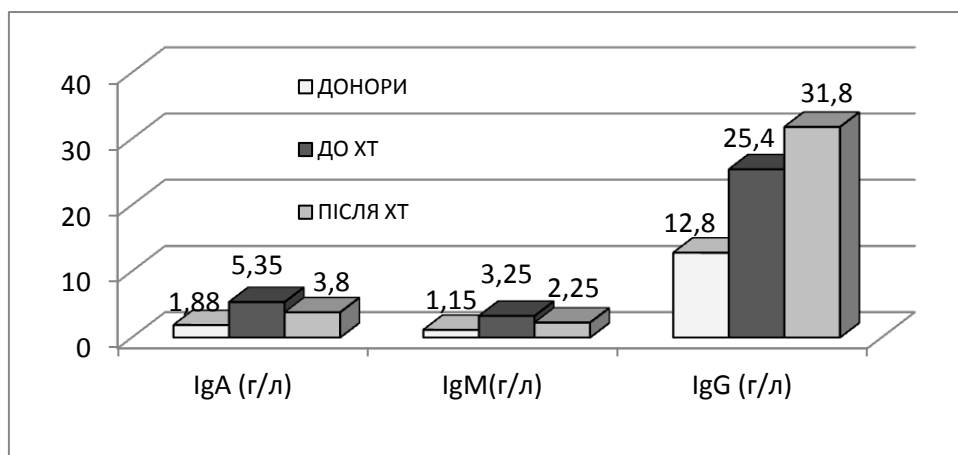


Рис. 5.2.6 Показники гуморального імунітету у хворих на МРТБЛ до і після завершення ІФ АМБТ

Отже, специфічне запалення у хворих на МРТБ (до початку АМБТ) супроводжувалося вираженням лейкоцитозом ($p < 0,01$), функціональними порушеннями фагоцитарного захисту зі зменшенням ФІ ($p < 0,01$), недостатністю КЛБ ($p < 0,05$), різким посиленням НСТ ($p < 0,01$), наявністю (у 100,0 % хворих) Т-клітинної імуносупресії, активуванням протитуберкульозного імунітету з дисфункційними порушеннями у 56,5 % осіб специфічної імунної відповіді, посиленням в середньому у 2,3 рази, відносно величин норми, процесів антитілотворення IgA, IgM, IgG і комплексотворення – ЦК;

- на проміжному етапі, 4-місяці інтенсивної хіміотерапії, близько у третини пацієнтів відзначали зменшення специфічного антигенного навантаження, що підтверджувалося: зниженням РБТЛ з ППД (у 30,0 %),

появою тенденції до уповільнення процесів антитілотворення IgA , IgM, та ЦІК. У 23,8 % хворих внаслідок дії АМБТ у реакції РБТЛ з ППД-Л зникла туберкулінова толерантність специфічних Т-лімфоцитів, що вказувало на сприятливий перебіг специфічного процесу, зменшення рівня інтоксикації, ефективну дію АМБП;

- у 57,9 % хворих на МРТБ на тлі 4-х місяців специфічної ХТ, на рівні вихідних значень, утримувалася напруженість в системі специфічного імунітету, у 10,5 % осіб – зростала, у 28,5 % хворих зберігалися ознаки повної або часткової туберкулінової анергії, залишалася високо активованою гуморальна імунна відповідь, що вказувало на високий рівень антигенного навантаження та низьку ефективність АМБТ;

- негативна динаміка змін у системі імунітету у хворих на МРТБЛ на тлі 4-місячної хіміотерапії дає підставу для комплексного проведення та аналізу клінічних, рентгенологічних, бактеріологічних, загально лабораторних досліджень для визначення подальших оперативних дій щодо доповнення АМБТ засобами патогенетичної дії (детоксикаційна, імуномодельююча терапія) направлені на усунення інтоксикації, відновлення імунологічної реактивності організму.

Моніторингові імунологічні дослідження фагоцитарного, Т-клітинного, специфічного протитуберкульозного, гуморального імунітету проведені у хворих на МРТБЛ, які отримали повний курс індивідуалізованої інтенсивної АМБТ, встановили:

- достовірне зниження, відносно початкових величин, середньоарифметичних значень показників протитуберкульозного імунітету: РБТЛ з ППД-Л ($p < 0,05$), імуноглобулінів Ig A, Ig M, ЦІК ($p < 0,05$), НСТ ($p < 0,05$), що вказувало на зниження, під дією АМБТ, антигенного навантаження, активності специфічних запальних реакцій, інтоксикації;

- інтенсивна АМБТ знижувала «напруженість» в системі специфічного протитуберкульозного та гуморальної ланок імунітету в середньому у 70,0 % хворих зі зменшенням кількості специфічних

Т-лімфоцитів, числа проліферативаних під дією туберкуліну лімфоцитів, РБТЛ з ППД-Л – у 72,2 %; уповільнювала процеси антитілотворення IgA, IgM та імунного комплексоутворення ЦІК у 70,6 %, у 64,7 %, у 76,9 % та у 77,8 %, відповідно; НСТ – у 82,3 %; відновлювала КЛБ – у 66,7 % хворих;

- хіміотерапія інтенсивної фази сприяла відновленню функцій з нормалізацією показників специфічної імунної відповіді: РБТЛ з ППД-Л у 44,4 %; гуморального імунітету: IgA у 41,2 %, IgM у 47,1 %, ЦІК у 44,0 % хворих; НСТ у 82,3 %, КЛБ у 61,1 %; Т-клітинного: РБТЛ з ФГА у 16,7 %;

- позитивні зрушення в системі Т-клітинного захисту у хворих з МРТБЛ, під час лікування, супроводжувалися повільним і незначним зростанням на 7-15 %, відносно початкових величин, кількості Т-лімфоцитів; після завершення ІФ АМБТ у 83,3 % пацієнтів наявна Т-клітинна імуносупресія виражена зменшенням на 15-23 %, від показників норми, з пригніченням РБТЛ з ФГА у 50,0 % осіб відбувається суттєве посилення фагоцитарної недостатності зі зменшенням на 15-35 % фагоцитоз активних нейтрофілів;

- приблизно у 42,4 % хворих на МРТБЛ, які отримали курс індивідуалізованої інтенсивної хіміотерапії, констатували відсутність специфічного антигенного навантаження з нормалізацією показників специфічного протитуберкульозного та гуморальної ланок імунітету, що вказувало на зменшення активності специфічного процесу та високу ефективність хіміотерапії; у однієї четвертої частини пацієнтів порушення в системі імунного захисту утримувалися на рівні вихідних значень, у решти (близько 25 % осіб) – на фоні Т-клітинного імунодефіциту констатували активування специфічної імунної відповіді з посиленням РБТЛ з ППД-Л (у 27,8 % осіб), процесів антитілоутворення IgA (у 23,5 %), IgM (у 17,6 %), імунного комплексоутворення ЦІК (у 16,7 %), зниження кисень незалежного метаболізму гранулоцитарних лейкоцитів (КЛБ у 27,8 % хворих), що вказувало на наявність активного процесу.

Матеріал данного розділу відображений у наступних наукових публікаціях:

1. Цитологічна структура крові у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень та її значення для оцінки інтенсивності ендогенної інтоксикації / Платонова І.Л., Писаренко Є.І., Мажак К.Д., Ткач О.А., Штибель Г.Д., Павленко О.В., Омелян О.В., Турчина Т.В., Кіромасова Н.І., Божко Л.Г. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2015. № 2 (21). С. 78–84.
2. Паралелі імунологічних порушень у хворих з уперше діагностованим хіміочутливим і мультирезистентним туберкульозом легень / Платонова І.Л., Лаповець Н.Є., Штибель Г.Д., Пурська М.Б., Щурко Г.В. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2016. № 2 (25). С. 50–55.
3. Динаміка зміни системи імунітету хворих на мультирезистентний туберкульоз легень протягом інтенсивної фази лікування / Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Ткач О.А., Лаповець Н.Є., Штибель Г.Д., Омелян О.В., Тупичак Р.М., Новосад М.К., Щенсий А.Й. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2017. № 3 (30). С. 73–79.
4. 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. УО «Гродненский государственный медицинский университет» Республика Беларусь 2015. С. 138–140.

РОЗДІЛ 6

ПРИЧИНИ ЗНИЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАЦІОНАРНОМУ ЕТАПІ

6.1 Клінічні причини зниження ефективності АМБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень на етапі інтенсивної фази лікування

Лікування всім хворим призначалося після бактеріологічного обстеження мікроскопічним та молекулярно-генетичними методами відповідно до отриманих результатів, щодо чутливості МБТ до антимікобактеріальних препаратів I ряду: стандартизований або індивідуальний режим хіміотерапії із 4 препаратів. При отриманні результатів культурального дослідження та результатів ТМЧ до препаратів II ряду проводилася корекція індивідуальних режимів хіміотерапії за рішенням комісії МРТБ ЦЛКК. Ефективність лікування оцінювалась за основними індикаторами ефективності: припиненням бактеріовиділення та закриття деструкції в легеневій тканині. Вивчено ефективність лікування за частотою припиненням бактеріовиділення, як пріоритетного критерію оцінки динаміки лікування хворих на бактеріальні форми туберкульозу легень. Хворі (176 осіб) були поділені на дві групи: перша (95 хворих) – нові випадки МРТБЛ, друга (81 хворий) – повторні випадки поступлення хворих на МРТБЛ.

Частота припинення бактеріовиділення за даними табл. 6.1.1 у хворих як з новими (82,1 %) так і повторними (72,8 %) випадками ХРТБЛ за період стаціонарного лікування була недостатньою в порівнянні з вимогами ВООЗ (85,0 %). Слід відзначити, що у 23,2 % хворих з новими випадками ХРТБЛ після досягнення знебацилення було виявлено реверсію бактеріовиділення МБТ (+) за культуральним методом на 3 м-ці ХТ у хворих I та II груп (14,7 %

та 10,1 % відповідно), за позитивним мазком КСБ (+) через 6 міс. хіміотерапії (8,4 % та 7,6 % відповідно) хворих обох груп, що свідчить про недостатню ефективність призначених режимів ХТ, або ж реінфікування в умовах стаціонару.

Таблиця 6.1.1

**Оцінка ефективності хіміотерапії за частотою припинення
бактеріовиділення у хворих з різними клінічними формами МРТБ
легень на стаціонарному етапі лікування**

Клінічні форми туберкульозу легень	Кількість хворих		Частота припинення бактеріовиділення			
			досягнуто припинення бактеріовиді- лення МБТ (-)	не досягнуто припинення бактеріовиді- лення МБТ (+)		
Перша група – нові випадки МРТБЛ						
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
інфільтративна	40	42,1	32	33,7	8	8,4
дисемінована	55	57,9	46	48,4	9	9,5
I група разом	95	100	78	82,1	17	17,9
Друга група – повторні випадки МРТБЛ						
інфільтративна	10	12,3	8	9,9		2,5
дисемінована	64	79,1	49	60,5	15	18,5
ф-кавернозна	7	8,6	2	2,5		6,2
II група разом	81	100	59	72,8	22	27,2

На момент виписки із стаціонару у 17 (17,9 %) хворих з новими випадками та 22 (27,2 %) з повторними випадками утримувалося бактеріовиділення, із них 7,0 % хворих обох груп померли бактеріовиділювачами. Таким чином, практично 45,1 % хворих-бактеріовиділювачів виписується на амбулаторний етап лікування продовжуючи виділяти МБТ і являться джерелом розповсюдження хіміорезистентних штамів мікобактерій.

Другим основним індикатором ефективності хіміотерапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень є частота закриття деструкції в легеневій тканині на стаціонарному етапі лікування. А також враховували кількість порожнин: одинарні чи множинні. Індикатор динаміки порожнини в легеневій тканині оцінювався за ретгено-томографічними ознаками: повне закриття каверни, зменшення її розмірів та форми, відсутність динаміки каверни під дією хіміотерапії. За наведеними даними частота одинарних моно-каверн превалювала в обох групах (56,8 % та 64,2 %), полікаверноз діагностовано у меншій половини (43,2 %) хворих з новими та у третини (35,8 %) хворих з повторними випадками хіміорезистентного туберкульозу (табл. 6.1.2). Аналіз динаміки деструкцій в легеневій тканині під дією хіміотерапії показав, що досягти повного загоєння каверн за період стаціонарного лікування у незначній кількості хворих обох груп (12,6 % та 7,4 % відповідно у I та II групах). Отримати позитивну динаміку каверни із зменшення її розмірів та форми вдалося у більшій половини обстежених хворих обох груп (51,6 % та 59,3 % відповідно), що вселяє надію на досягнення закриття її на амбулаторному етапі лікування. Потенційно несприятливим контингентом стала третина хворих в обох групах (35,8 % та 33,3 %, відповідно), у яких динаміка каверни була відсутня на протязі всього стаціонарного етапу лікування, що не залишає впевненості на досягнення повної санації каверни під дією хіміотерапії, тому вони залишаються потенційною групою ризику розвитку рецидиву хіміорезистентного туберкульозу або перевід хворих на паліативне лікування при утриманні реверсії бактеріовиділення. Не менш важливим критерієм, який впливає на ефективність лікування залишається дотримання терміну стаціонарного контрольованого лікування. Слід відзначити, що завершити повний курс стаціонарного лікування вдалося лише 35,8 % хворих з новими випадками та 25,3 % – з повторними випадками ХРТБЛ. Більша половина хворих в обох групах (53,8 % та 51,7 %, відповідно) перебували в стаціонарі 8 місяців,

решта хворих (11,8 % та 23,0 % в I та II групах) самовільно переривали лікування після 4 місяців інтенсивної фази ХТ.

Таблиця 6.1.2

**Динаміка порожнин розпаду в легеневій тканині у хворих
деструктивний МРТБ легень під час хіміотерапії**

Кількіс- на характ еристик акаверн	Всього	Динаміка порожнин розпаду під час хіміотерапії							
		Каверни закрилися CV (-)		Каверни зменшили- ся <CV (+)		Каверна без динаміки CV (+)		Каверни CV (+) при виписці	
	абс.ч/%	абс. ч	%	абс. ч	%	абс. ч	%	аб с.ч	%
Перша група – нові випадки МРТБ									
Монок а-верни	54 (56,8)	8	8,4	25	26,3	21	22,1	46	48,4
Поліка -верни	41(43,2)	4	4,2	24	22,1	13	13,7	37	38,9
Всього	95	12	12,6	49	51,6	34	35,8	83	87,4
Друга група – повторні випадки МРТБ									
Монок а-верни	52 (64,2)	5	6,2	30	37,0	17	21,0	47	58,0
Поліка верни	29 (35,8)	1	1,8	18	22,2	10	12,3	28	34,6
Всього	81	6	7,4	48	59,3	27	33,3	75	92,6

Таким чином, вивчення особливостей клінічного перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень та причин, що знижують ефективність хіміотерапії проведеного у 176 хворих, із яких 95 хворих (54,0 %) з новими випадками (I група) та 81 (46,0 %) з рецидивами (II група) ХЧТБЛ показало:

– чоловіки хворіють достовірно частіше (57,8 % та 79,0 % відповідно) в обох групах; дисеміновану форму діагностували у переважної кількості хворих обох групах (57,9 % проти 79,0 %) хворих, інфільтративну – частіше

при нових випадках туберкульозу (42,1 % проти 12,3 % відповідно), а фібрзно-кавернозну – у 8,7 % хворих з повторними випадками МРТБЛ;

- частота виявлення бактеріовиділення лише за позитивним мазком (КСБ+ МБТ-) становила 54,7 % та 50,6 % відповідно, в I та II групах; за позитивним мазком та культурою (КСБ+ МБТ+) – 44,2 % та 45,7 % відповідно; лише за культурою – (КСБ- МБТ+) – 1,1 % та 3,7 % відповідно в обох групах;

- за характером масивності виділення мікобактерій туберкульозу частіше виявляли помірне (46,3 % та 56,8 %) та рясне (38,9 % та 38,3 %) бактеріовиділення, а питома частка масивного була втричі вищою (14,7 % проти 4,9 %, відповідно) у хворих з новими випадками ХРТБЛ;

- ефективність хіміотерапії на стаціонарному етапі за частотою припинення бактеріовиділення становить 82,1 % та 72,8 % відповідно, решта

- 45,1 % хворих переводяться на амбулаторний етап лікування бактеріовиділювачами;

- ефективність хіміотерапії на стаціонарному етапі за частотою закриття деструкцій в легеневій тканині становить лише (12,6 % та 7,4 % , відповідно); за позитивною динамікою каверни (51,6 % та 59,3 %, відповідно), разом з тим, без суттєвих змін залишилися каверни у третини хворих (35,8 % та 33,3 %) обох груп, що лишаються групою ризику щодо розвитку рецидиву ХМЧТБЛ;

- дотриматися терміну стаціонарного лікування вдалося третині хворих (35,8 % та 25,3 %, відповідно); більша половина хворих (53,8 % та 51,7 %, відповідно) завершили 8-місячний курс, решта хворих (11,8 % та 23,0 %, I та II груп) самовільно покинули стаціонарне лікування до 4 місяців інтенсивної фази ХТ. Таким чином, високий ризику розвитку МРТБ мають пацієнт з такими прогностичними критеріями: наявність в анамнезі лікування протитуберкульозними препаратами; розповсюджені деструктивні процеси у легенях; масивне бактеріовиділення; встановлення в час лікування не прихильності до лікування.

6.2 Особливості імунітету у хворих на МРТБ легень з різною ефективністю ХТ

Для встановлення причин, які можуть впливати на зниження результативності стандартизованої АМБТ, проведено аналіз даних початкових (до початку АМБТ) імунологічних досліджень у 44 хворих на МРТБЛ з різною ефективністю інтенсивної ХТ. Ефективність інтенсивної фази ХТ оцінювали за загальноприйнятими критеріями: показником знебацилення і за динамікою рентгенологічних змін в легеневій тканині. Залежно від результативності лікування хворих поділили на три групи: 1-а група – з ефективною ХТ, увійшло 17 пацієнтів, з позитивною рентгенологічною динамікою і з припиненим бактеріовиділенням, 2-а група – з малоефективною ХТ, 17 хворих, у яких під дією протитуберкульозних препаратів припинилося бактеріовиділення (у 4,5 % наступала реверсія бактеріовиділення), наявна незначна позитивна рентгендинаміка, або рентгенологічні зміни відсутні, 3-я група з неефективною ХТ, 10 пацієнтів, у яких протягом інтенсивної фази лікування не припинялося бактеріовиділення (або відбувалася його реверсія) і рентгенологічна динаміка була негативна (табл.6.2.1).

Установлено, що порушення в системі імунного гомеостазу були наявні у 100,0 % хворих на МРТБЛ. Проте різко виражений імуносупресивний стан мав місце в середньому у третини пацієнтів. Зокрема, зменшення на 35-50,0 %, від показників норми, та пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів виявляли у 29,4 % хворих; туберкулінову толерантність специфічних Т-лімфоцитів – у 27,5 % осіб; недостатність кисень незалежного метаболізму гранулоцитів зі зниженням більше, ніж на 20,0 % катіонних лізосомальних білків (КЛБ) в гранулоцитарних лейкоцитах у 47,1 % осіб.

Таблиця 6.2.1

Особливості імунологічних порушень у хворих на МРТБЛ з різною ефективністю хіміотерапії

Групи / Показники	Результативність інтенсивної фази хіміотерапії			
	донори	ефективна	мало-ефективна	неефективна
		перша група	друга група	третя група
	(n= 30)	(n=17)	(n=17)	(n=10)
	(M±m)	(M±m)	(M±m)	(M±m)
ФЧ(фагоцитарне число)	6,8±0,5	6,2±0,3	7,1±0,5	6,0±0,4
ФІ (фагоцитарний індек) (%)	67,1±3,1	55,7±1,9*	61,7±2,8	57,3±2,0*
НСТ (%)	9,3±0,8	22,1±1,4*	21,7±1,6*	21,0±1,1*
КЛБ (%)	78,6±2,4	67,1±2,1*	64,1±3,1	57,7±1,8* [■]
РБТЛ з ФГА (%)	45,6 ± 2,1	32,8±1,2*	27,9±2,0* [■]	28,6±1,7* [■]
РБТЛ з ППД-Л (%)	1,3±0,2	3,0±0,4*	1,7±0,2 [■]	1,9±0,3* [■]
Ig A(г/л)	1,88±0,11	4,66±0,15*	5,83±0,17* [■]	5,07±0,13* [■]
IgM(г/л)	1,15±0,09	2,56±0,12*	3,51±0,14* [■]	2,97±0,10* [■]
Ig G (г/л)	12,8±1,5	25,6±1,6*	27,4±1,9*	21,9±2,3*
ЦІК (од.опт.щільн.)	78,1±5,6	165,9±6,2*	187,1±7,1* [■]	184,1±5,9* [■]

Примітки:

1. * – Різниця достовірна відносно донорів (p<0,05–0,01);
2. [■] – Різниця достовірна відносно групи хворих з ефективною хіміотерапією (p<0,05–0,01).

У ефективно лікованих хворих були наявні також достовірно вищі показники проліферативної здатності Т-лімфоцитів, РБТЛ з ФГА, які дорівнювали (32,8±1,2) % відносно (27,9±2,0) % (p<0,05) і (28,6±1,7) % (p<0,05) відповідно. Характерним для першої групи є те, що у 41,2 % пацієнтів була збережена достатня функціональна активність Т-лімфоцитів, у реакції РБТЛ з ФГА, яка відповідала показникам близьким до нижньої

границі норми. Зниження на 10 – 15,0 % РБТЛ з ФГА спостерігали у 29,4 %, на 35 – 50,0 % – у 29,4 % хворих. У другій і третій групах у 2 рази зменшувалась частка осіб із достатньою проліферативною активністю

Т-лімфоцитів, яка становила 17,6 % і 20,0 %, відповідно. Натомість, зростала приблизно у 2 рази питома вага хворих зі зниженою на 30 – 65 % функціональною активністю Т-лімфоцитів. Слід відзначити, що на відміну від першої групи, у другій та третій групах пригнічення РБТЛ з ФГА на 55 – 65,0 % мало місце у 17,6 % та 30,0 %, відповідно, що вказувало на суттєві дисфункційні порушення в системі Т-клітинної імунної відповіді (6.2.2).

Таблиця 6.2.2

Проліферативна відповідь Т-лімфоцитів у реакції РБТЛ з ФГА у хворих на МРТБ легень з різною ефективністю інтенсивної фази ХТ

Групи / Показники	Проліферативна активність Т-лімфоцитів, РБТЛ з ФГА							
	нижня межа норми		пригнічення на 10-15 %		пригнічення на 30-50 %		пригнічення на 55-65 %	
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч.	%
перша група (п=17) (ефективна ХТ)	7	41,2	5	29,4	5	29,4	-	-
друга група (п=17) (малоефективна ХТ)	3	17,6	5	29,4	6	35,3	3	17,6
третя група (п=10) (неефективна ХТ)	2	20,0	2	20,0	3	30,0	3	30,0

Специфічний протитуберкульозний імунітет у трьох групах хворих характеризував збільшений у 2 рази, відносно донорів, специфічних до туберкуліну Т-лімфоцитів і проліферативна здатність специфічних Т-лімфоцитів у відповідь на ППД-Л суттєво відрізнялася. У першій групі

початкові значення РБТЛ з ППД-Л відповідали $(3,0 \pm 0,4) \%$ у 2й і 3й – $(1,7 \pm 0,2) \%$ ($p < 0,05$) і $(1,9 \pm 0,3) \%$ ($p < 0,05$) відповідно.

Зменшення середньоарифметичного значення показника РБТЛ з ППД-Л у другій і третій групах хворих відбувалося за рахунок зростання питомої частки осіб з ознаками туберкульозної анергії, на яку припадало 41,2 % і 35,3 %, а частка осіб з гіперактивною специфічною відповіддю складала по 11,8 %. У групі ефективно лікованих хворих, навпаки, зростала в 2,5 рази питома вага осіб з гіперактивними специфічними реакціями (30,0 %), а туберкульозну толерантність специфічних Т-лімфоцитів виявляли у 27,5 %.

У хворих на МРТБЛ, не залежно від ефективності ХТ, різко зростало активування гуморальної ланки імунітету, з посиленням в середньому у 2,3 рази, відносно величин норми, процесів антитілотворення IgA, IgM, IgG і комплексотворення – ЦІК. Проте початкові (до ХТ) величини показників IgA, IgM, ЦІК у хворих з різною ефективністю терапії суттєво відрізнялися. У ефективно лікованих хворих початкові значення IgA відповідали $(4,6 \pm 0,2)$ г/л, а у осіб з мало- та неефективною ХТ – $(5,8 \pm 0,2)$ г/л ($p < 0,01$) і $(5,1 \pm 0,1)$ г/л ($p < 0,05$); IgM – $(2,6 \pm 0,1)$ г/л відносно $(3,5 \pm 0,1)$ г/л ($p < 0,01$) і $(2,97 \pm 0,10)$ г/л ($p < 0,05$); МО відносно $(151,8 \pm 6,3)$ МО ($p > 0,05$) і $(161,3 \pm 6,5)$ МО ($p < 0,05$); ЦІК – $(165,9 \pm 6,2)$ од. опт. щільн. відносно $(187,1 \pm 7,1)$ од. опт. щільн., ($p < 0,05$) і $(184,1 \pm 5,9)$ од. опт. щільн., ($p < 0,05$), відповідно. Таким чином, ефективність хіміотерапії хворих на МРТБЛ тісно пов'язана з характером та глибиною порушень в системі імунітету.

У хворих на МРТБЛ з неефективною терапією, імунний фон до початку АМБТ, у порівнянні з ефективно лікованими, характеризувався різко вираженим II типом імунної відповіді з достовірно зниженим КЛБ ($p < 0,01$), пригніченням РБТЛ з ФГА ($p < 0,05$) і специфічний міоген ППД-Л ($p < 0,05$); підвищеним, в середньому на 20-25 % синтезом антитіл класів IgA ($p < 0,05$), IgM ($p < 0,05$), та рівнем ЦІК ($p < 0,05$). Інтенсивність порушень в системі імунного гомеостазу була більш вираженою у пацієнтів з малоефективною та неефективною ХТ. В осіб другої (у 52,9 %) та третьої (у 60,0 %) групи в 1,8

та 2,0 рази частіше, ніж у першій (у 29,4 %), спостерігали пригнічення на 30-50,0 % і більше проліферативної здатності Т-лімфоцитів на дію ФГА; порівняно з ефективно лікованими в 1,5 та 1,3 разів зростала питома частка осіб з ознаками туберкулінової анергії специфічних Т-лімфоцитів (41,2 % і 35,3 %, відповідно), у 1,5 рази питома вага хворих (70,0 %) зі зниженими показниками КЛБ; зниження на 30-50,0 % ферментативно протеолітичного потенціалу в 2,3 рази частіше виявляли у хворих з неефективною ХТ.

У переважної більшості хворих з ефективною хіміотерапією (70,6 %) спостерігали зниження до 15,0 %, відносно величин норми, проліферативної активності Т-лімфоцитів, зниження показників РБТЛ з ФГА на 35-50,0 % було у 29,4 %; туберкулінову толерантність специфічних Т-лімфоцитів *in vitro* (РБТЛ з ППД-Л), виявляли у 27,5 %; недостатність НСТ фіксували у 47,1 % осіб, зниження КЛБ в межах 10-20,0 % у 29,4 % хворих, в межах 30-50,0 % – у 17,6 % осіб.

Імунологічні порушення, які сприяють прогресуванню специфічного процесу, викликаного мультирезистентними штамми МБТ, знижують ефективність ХТ: різко виражений гуморальний тип імунної відповіді зі зниженням специфічних клітинних реакцій; наявність Т-клітинної імуносупресії зі зменшенням, більше ніж на 30,0 %, РБТЛ з ФГА; фагоцитарна недостатність пов'язана зі зниженням на 30-50,0 % вмісту КЛБ; туберкулінова толерантність специфічних Т-лімфоцитів.

Проведення імунологічного моніторингу у хворих на туберкульоз є важливим не тільки для прогнозування перебігу, оцінки активності специфічного процесу, ефективності АМБТ, але й для розуміння патогенезу МРТБ легень, опрацювання нових підходів до імунотерапії цієї інфекції.

Матеріал даного розділу відображений у наступних наукових публікаціях:

1. Оцінка ефективності антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз легень за показниками імунологічних досліджень

/ Платонова І.Л., Ткач О.А., Сахелашвілі М.І., Штибель Г.Д., Пурська М.Б., Щурко Г.В., Лаповець Н.Є. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2011. № 2 (5). С. 21–25.

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

3. Оцінка ефективності антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз легень за показниками імунологічних досліджень / Платонова І.Л., Ткач О.А., Сахелашвілі М.І., Штибель Г.Д., Пурська М.Б., Щурко Г.В., Лаповець Н.Є. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2011. № 2 (5). С. 21–25.

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

5. Штибель Г.Д. Моніторинг антимікобактеріальної терапії та причини зниження її ефективності у хворих на мультирезистентний туберкульоз на стаціонарному етапі / Штибель Г.Д. *Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine*. Lublin, Poland. April 28-29, 2017. С. 103–107.

РОЗДІЛ 7

ДОЦІЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ

ГЛЮКОЗАМІНІЛМУРАМІЛПЕНТАПЕПТИДУ І ПЕНТОКСИФІЛІН У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ І РОЗРОБИТИ ПОЕТАПНИЙ АЛГОРИТМ КОРЕЦІЇ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ У ДАНОЇ КАТЕГОРІЇ ХВОРИХ

7.1 Клініко-рентгенологічна та лабораторна оцінка ефективності комплексної терапії із застосуванням ГАМПЕДу і пентоксифіліну у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

З метою підвищення ефективності лікування хворих на МРТБЛ на (ранньому) початковому етапі АМБТ долучали, в якості патогенетичних середників глюкозамінілмурамілпентапептид (умовно названий ГАМПЕД) і пентоксифілін. Хворі на МРТБЛ (87) були розподілені на 3 групи (табл. 7.1.1): 1-ша – 30 пацієнтів, що одержували лише АМБТ; 2-га – 35 осіб, в комплексне лікування яких було долучено ГАМПЕД (схема лікування – АМБТ + ГАМПЕД) і 3-тя група (30 осіб) – на тлі АМБТ отримувала ГАМПЕД і пентоксифілін (схема лікування – АМБТ + ГАМПЕД + пентоксифілін).

АМБТ проводили, згідно з тестом медикаментозної чутливості, в загальноприйнятих оптимальних дозах з розрахунку на кілограм маси тіла (базове лікування). ГАМПЕД призначали при лімфопенії, нижче $2,0 \times 10^9/\text{л}$; зниженні рівня CD3^+ нижче 30,0 % та $\text{IPI} (\text{CD4}^+/\text{CD8}^+)$ нижче 1,0.

ГАМПЕД призначали з метою корекції стану імунної системи, а пентоксифілін – для детоксикації, нормалізації реологічних властивостей, покращення мікроциркуляції та постачання тканин киснем, що сприяє розсмоктуванню вогнищ і інфільтрації з формуванням мінімальних фіброзних змін в легенях.

Досліджувані групи були практично ідентичними за розподіл за клінічними формами, наявністю деструктивних змін в легеневій тканині. та

структурою резистентності збудника до АМБП (табл. 7.1.1).

Таблиця 7.1.1

Розподіл хворих на вперше діагностований МРТБЛ за клінічними формами, наявністю деструкцій в легенях та варіантами лікування

Форми туберкульозу	Перша група АМБТ		Друга група АМБТ+ГАМПЕД		Третя група АМБТ+ГАМПЕД+пентоксифілін	
	Всього	Деструкція (абс./ %)	Всього	Деструкція (абс./ %)	Всього	Деструкція (абс./ %)
Інфільтративна	10	10 (100,0)	11	11(100,0)	12	12 (100,0)
Дисемінована	12	12 (100,0)	24	24 (100,0)	18	18 (100,0)
Всього – п %	22 100,0	22 100,0	35	35 100,0	30	30 100,0

Проведені дослідження свідчать, що при застосуванні ГАМПЕДу у хворих на МРТБЛ на ранньому етапі АМБТ 2-а група спостерігали в 1,6 рази збільшення частоти та прискорення зникнення ознак інтоксикаційного синдрому, у порівнянні з 1-ю групою, а при одночасному застосуванні ГАМПЕДу і пентоксифілін (3-я група хворих) – у 2 рази ($p < 0,05$) табл.7.1.2. Зокрема, у хворих 3-ї групи зникнення ознак інтоксикації протягом перших двох місяців інтенсивної терапії констатовано у 2 рази частіше (80,0 %), ніж у 1-й – 40,9 % ($p < 0,05$). Симптоми інтоксикації повністю припинились у хворих другої та третьої груп протягом перших чотирьох місяців.

Подібну закономірність констатували також і в показниках загальнолабораторних обстежень. Зокрема, нормалізація ШОЕ за два місяці інтенсивної терапії відбувалася у 75,0 % осіб третьої групи і у 31,8 % хворих першої групи. Також достовірно частіше у другій групі, ніж у першій, спостерігали зменшення ШОС. Отже, більш ефективною була схема лікування – АМБП + ГАМПЕД + пентоксифілін, що проявлялося швидкою нормалізацією загальних показників крові та ліквідацією ознак інтоксикації.

Основними критеріями ефективності лікування хворих на туберкульоз є припинення бактеріовиділення та закриття порожнин розпаду. Результати даних обстежень у групах хворих на МРТБЛ в динаміці, наведені в табл. 7.1. 3, 7.1.4.

Таблиця 7.1.2

Частота і терміни зникнення ознак інтоксикації залежно від схем лікування у хворих на МРТБ легень

Групи хворих	Всього обстежено	Припинення ознак інтоксикації			
		2	4	6	8
Перша абс. %	22	9 40,9	7 31,8	6 27,3	-
Друга абс. %	35	22 62,8*	13 37,2	-	-
Третя абс. %	30	24 80,0*	6 20,0*	-	-
Всього %	87	55 63,2	32 36,8	6 8,8	-

Примітка. * – різниця достовірна відносно першої групи ($p < 0,05$).

При співставленні результатів бактеріологічних досліджень у трьох групах хворих виявлений позитивний вплив патогенетичних засобів на термін припинення бактеріовиділення. Зокрема, за перших два місяці інтенсивної терапії припинення бактеріовиділення відбулося достовірно частіше у другій та третій групі (34,3 % і 50,0 % відповідно), порівняно з першою 22,7 % ($p < 0,05$). На момент завершення ІФ знебацилення (культурально) наступило у 1-й групі – у 15 хворих (68,2 %), в 2-й – у 28 (80,0 %) і в 3-й – у 26 (86,7 %). Середній термін припинення бактеріовиділення у 1-й групі становив $(2,9 \pm 0,1)$ міс., у 2-й та 3-й – $(1,9 \pm 0,4)$ міс. ($p < 0,05$) та $(1,5 \pm 0,2)$ міс. ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 7.1.3

Частота і термін припинення бактеріовиділення (культурально), розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін залежно від схем лікування у хворих на МРТБ легень

Групи хворих (всього n =87)		Частота позитивної тенденції розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін					Частота припинення бактеріовиділення				
Термін (міс.)		2	4	6	8	Частк ове розсм октув ання	2	4	6	8	МБТ +
1-а (22)	абс. %	3 13,6	4 18,2	3 13,6	2 9,1	10 45,5	4 18,2	4 18,2	4 18,2	3 13,6	7 31,8
2-а (35)	абс. %	9 25,7*	6 17,2	4 11,4	4 11,4	12 34,3*	12 34,3	9 25,7	6 17,2	1 2,8	7 20
3-я (30)	абс. %	12 40,0*	8 26,7*	2 6,7*	1 3,3*	7 76,7*	15 50,0*	7 23,3	2 6,7*	2 6,7	4 13,3

Примітка. * – різниця достовірна відносно першої групи ($p < 0,05$).

Моніторинг рентгенологічних даних в динаміці свідчить про те, що значно швидке розсмоктування вогнищ та ділянок інфільтрації відбувається у другій та 3-й групі, при цьому найкращі результати отримано у хворих третьої групи, які одержували на тлі АМБТ ГАМПЕД + пентоксифілін. Зокрема на момент завершення інтенсивної фази значну позитивну динаміку розсмоктування вогнищ та ділянок інфільтрації констатували в 2-й (у 65,7 %) і 3-й групах (у 76,7 %), порівняно з 1-ю (54,5 %) ($p < 0,05$). Середній термін розсмоктування вогнищ та ділянок інфільтрації у хворих першої групи становив $(5,1 \pm 0,2)$ міс., у 2-й та 3-й групах – $(4,4 \pm 0,1)$ міс., ($p < 0,05$) та – $(3,8 \pm 0,1)$ міс., ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 7.1.4

Частота і терміни тенденції до закриття порожнин розпаду і змін їх форм залежно від схем лікування у хворих на МРТБ легень

Групи хворих		Всього обстежено (n=87)	Частота і терміни тенденції до закриття порожнин розпаду (міс.)				Наявність порожнин розпаду
			2	4	6	8	
1-а	абс. %	22	1 4,6	1 4,6	2 9,1	3 13,5	15 68,2
2-а	абс. %	35	3 8,5*	3 8,5	5 14,4*	6 17,2	18 51,4
3-а	абс. %	30	3 10,0	4 20,0*•	5 16,7*•	5 16,7*•	13 43,4*

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно першої групи ($p < 0,05-0,01$);

2. • – різниця достовірна між другою та третьою групами ($p < 0,05$).

Результати досліджень свідчать, що призначення на початку ІФ АМБТ + ГАМПЕД + пентоксифілін підвищує ефективність лікування хворих на МРТБЛ. На момент завершення ІФ загоєння порожнин розпаду відбулося у 31,8 % хворих 1-ї групи та в 1,5 рази частіше і швидше у хворих 2-ї групи 48,6 % ($p \leq 0,05$) і в 1,8 рази частіше і швидше в 3-й групі 56,6 % ($p < 0,05$), порівняно з першою.

Наявність порожнин на момент завершення ІФ достовірно рідше констатовано у хворих, які одержували одночасно ГАМПЕД і пентоксифілін: деструкція визначалась у 68,2 % хворих першої групи, у 51,4 % та 43,4 % осіб другої і третьої груп.

Отже, на підставі одержаних даних слід зазначити, що найбільш ефективною була третя схема лікування (АМБТ + ГАМПЕД + пентоксифілін ($p < 0,05$) відносно першої групи).

7.2 Оцінка ефективності ГАМПЕДу і пентоксифіліну у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень на підставі динаміки імунологічних показників крові

Під дією АМБТ, по мірі її ефективності (ефективна/неефективна), відбувається інволюція, або ж прогресування специфічного запалення, що відображається певними змінами в системі імунного гомеостазу. Іншими словами імунологічні показники можуть слугувати об'єктивним критерієм результативності хіміотерапії, з іншого боку – характеризувати активність специфічного процесу.

На встановлення динамічної рівноваги між CD4+ і CD+8, після проведення курсу комплексного лікування, вказувала нормалізація показника ІРІ у хворих 2-ї та 3-ї групи. У осіб, які отримували лише АМБТ ІРІ був вірогідно нижчий відносно здорових та показники в 2-ї і 3-ї групи.

Імунологічні дослідження, проведені через місяць після завершення курсу ГАМПЕД та ГАМПЕД з пентоксифілін, й відповідно у хворих 1-ї групи вказали на зменшення, за даний проміжок часу, кількості натуральних кілерів CD16+, з нормалізацією показників у осіб 2-ї та 3-ї груп та проліферованих під дією ППД-Л лімфоцитів. Зниження показників специфічного імунітету протікає значно активніше у пацієнтів, які отримували комплексне поєднання АМБТ та патогенетичних засобів.

Разом з тим активність РБТЛ з ППД-Л у хворих, які отримували запропоновані режими лікування, була в середньому в 1,4 рази нижчою, ніж в осіб 1-ї групи ($p < 0,05$), що вказувало на зниження напруженості в системі протитуберкульозного імунітету й відповідно зниження активності специфічного запалення.

Характер імунологічних змін у хворих на МРТБЛ при застосуванні різних режимів лікування відображений у табл.7.2.1.

Таблиця 7.2.1

Характер змін в системі імунітету у хворих на МРТБ легень при застосуванні різних режимів лікування

Показники/ Групи		Здорові	Групи		
			перша (АМБТ)	друга (ГАМПЕД)	третя (ГАМПЕД+ пентоксифілі н)
			п=22	п=35	п=30
CD 3+ (%)	до	60,0 $\pm$ 5,0	47,1 $\pm$ 2,9 [•]	45,3 $\pm$ 5,7 [•]	48,8 $\pm$ 4,5 [•]
	після		52,5 $\pm$ 4,3	58,5 $\pm$ 4,6	58,4 $\pm$ 3,9
CD 4+ (%)	до	40,0 $\pm$ 3,0	25,1 $\pm$ 3,2 [•]	24,6 $\pm$ 2,5 [•]	26,1 $\pm$ 3,1 [•]
	після		29,5 $\pm$ 2,6 [•]	37,2 $\pm$ 2,4 ^{*■}	36,7 $\pm$ 2,3 ^{*■}
CD 8+ (%)	до	22,0 $\pm$ 1,0	24,7 $\pm$ 3,5	23,0 $\pm$ 3,1	23,8 $\pm$ 1,7
	після		26,9 $\pm$ 2,3	25,4 $\pm$ 1,5	24,7 $\pm$ 2,3
ІРІ	до	1,61 $\pm$ 0,2 3	1,02 $\pm$ 0,08 [•]	1,07 $\pm$ 0,10 [•]	1,10 $\pm$ 0,22 [•]
	після		1,10 $\pm$ 0,11 ^{•*}	1,46 $\pm$ 0,09 ^{*■}	1,49 $\pm$ 0,10 ^{*■}
CD 16+ (%)	до	16,5 $\pm$ 3,5	29,4 $\pm$ 1,7 [•]	26,2 $\pm$ 2,3 [•]	28,3 $\pm$ 3,1 [•]
	після		25,7 $\pm$ 2,4 [•]	22,7 $\pm$ 1,9	22,9 $\pm$ 2,5
CD 22+ (%)	до	23,0 $\pm$ 3,6	25,1 $\pm$ 2,1	23,1 $\pm$ 3,1	26,3 $\pm$ 2,8
	після		28,0 $\pm$ 1,2	26,0 $\pm$ 1,7	27,6 $\pm$ 1,4
РБТЛ з ППД-Л (%)	до	1,3 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,2 [•]	3,4 $\pm$ 0,3 [•]	3,1 $\pm$ 0,3 [•]
	після		3,5 $\pm$ 0,4 [•]	2,5 $\pm$ 0,3 ^{*■}	2,3 $\pm$ 0,4 ^{*■}

Примітки:

1. [•] – Різниця достовірна відносно здорових ($p < 0,05-0,01$);
2. ^{*} – Різниця достовірна відносно початкових значень ($p < 0,05-0,01$);
3. [■] – Різниця достовірна відносно першої групи ($p < 0,05-0,01$).

У всіх трьох групах хворих показники РБТЛ з ППД-Л залишалися вірогідно вищі за показники норми, проте у обстежених 2-ї та 3-ї груп вони вірогідно знижувалися, відносно початкових значень і РБТЛ з ППД-Л – (2,5 $\pm$ 0,3 %) і (2,3 $\pm$ 0,4 %) проти (3,4 $\pm$ 0,3 %) і (3,1 $\pm$ 0,3 %) ($p < 0,05$). Моніторинг результатів імунологічних досліджень, отриманих в процесі лікування у хворих на МРТБЛ, виявив зростання популяції загальних лімфоцитів, нормалізацію ІРІ, зниження CD16+, РБТЛ з ППД-Л, що

підкреслює ефективність запропонованих режимів лікування, які мобілізують систему захисту й, відповідно, сприяють зниженню активності специфічного запалення. Усунення порушень в системі клітинного імунітету протікає інтенсивніше у пацієнтів 2-ї та 3-ї групи, які отримували у комплексі з АМБТ + ГАМПЕД або ГАМПЕД + пентоксифілін. Результати досліджень фагоцитарного та гуморального імунітету у хворих на МРТБЛ у схемах лікування наведені у табл.7.2.2

Таблиця 7.2.2

Показники фагоцитарного та гуморальної ланки імунітету у хворих на МРТБ легень при застосуванні різних режимів лікування

Показники/ Групи		Здорові	Групи		
			перша (АМБТ)	друга (ГАМПЕД)	третя (ГАМПЕД+ пентоксифілін.)
			п=22	п=35	п=30
ФЧ	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 ^{*■}
ЦК	до	13,1±0,7	23,1 ± 2,3 [•]	19,6 ± 1,8 [•]	21,9 ± 2,7 [•]
	після		16,8 ± 1,4 ^{*•}	12,0 ± 1,3 ^{*■}	13,5 ± 1,0 [*]
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 A (г/л)	до	1,88±0,11	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 M (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. щільн.)	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 ^{*•}

Примітки:

1. [•] – Різниця достовірна відносно здорових (p<0,05–0,01);
2. * – Різниця достовірна відносно початкових значень (p<0,05–0,01);

3. ■ Різниця достовірна відносно першої групи ($p < 0,05-0,01$).

Встановлено, що включення у схему хіміотерапії ГАМПЕД або ГАМПЕД + пентоксифілін позитивно впливав на відновлення механізмів фагоцитарного імунітету, а саме: проявляв модулюючий ефект на внутрішньоклітинний кисень залежний та кисень не залежний метаболізм гранулоцитарних лейкоцитів, активував фагоцитарну активність нейтрофілів, посилював їх поглинальну активність.

Так доповнення, упродовж 1 місяця, АМБ терапії ГАМПЕД або ГАМПЕД + пентоксифілін сприяло зростанню у хворих 2-ї та 3-ї групи ФІ, частка яких, відносно початкових значень, зростала на 25,0 % і на 31,5 %, відповідно ($p < 0,05$), а у хворих 1-ї групи – на 12,5 % ($p > 0,05$). Показники ФІ після завершення курсу патогенетичної терапії у осіб 2-ї та 3-ї групи були в 1,2 та в 1,3 рази ($p < 0,05$) вищими, ніж у першій. Показники ФІ у пацієнтів 3-ї групи статистично не відрізнялися від величин норми.

Аналогічна закономірність характерна і для фагоцитарного числа. Запропоновані режими лікування сприятливо впливали на посилення поглинальної здатності нейторофілів, яка у порівнянні з вихідними значеннями зростали у другій групі у 1,2 рази та третьої – у 1,3 рази ($p < 0,05$), а відносно 1-ї групи на 17,5 % і 23,0 %, відповідно.

У всіх групах хворих на тлі лікування відбувалося зниження окисно-відновної активності нейтрофілів (НСТ-тест) ($p < 0,05$) та зменшення показників цитохімічного коефіцієнту (ЦК – характеризує рівень внутрішньоклітинних окисно-відновних процесів) ($p < 0,05$), що вказувало на зниження активності запального процесу. Разом з тим, у хворих 2-ї та 3-ї групи на етапі завершення курсу патогенетичної терапії інтенсивність звільнення сполук активного кисню зменшувалася і відповідала величинам норми, що підтверджують вірогідно нижчі, ніж у хворих 1-ї групи, показники НСТ.

При застосуванні у схемах лікування МРТБ легень ГАМПЕД або

ГАМПЕД + пентоксифілін спостерігали відновлення ферментативно-протеолітичного потенціалу гранулоцитарних лейкоцитів (на прикладі КЛБ), які у осіб 2-ї і 3-ї групи на тлі патогенетичної терапії зростали і не відрізнялися від таких у здорових. У хворих, які отримували лише АМБТ, величини КЛБ утримувалися на рівні вихідних значень і були нижчими від показників у здорових осіб, хворих 2-ї та 3-ї групи ($p < 0,05$).

Отже, включення у схеми лікування МРТБЛ ГАМПЕД або ГАМПЕД + пентоксифілін сприяють відновленню механізмів фагоцитарного захисту – збільшують частку фагоцитоз активних клітин, посилюють їх поглинальну активність, знижують інтенсивність окисно-відновних процесів, активують вивільнення лізосомальних ферментів гранулоцитарних лейкоцитів.

Характер змін у ланці гуморального імунітету в процесі лікування залежить від його ефективності, оскільки зменшення антигенного навантаження на організм хворого сповільнює процеси антитілотворення. Дослідження показали, що на тлі лікування у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї групи відбувається достовірне зниження в крові, у порівнянні з початковими величинами, вмісту IgA, IgM та циркулюючих імунних комплексів. Різницю між групами встановлено лише за показником IgA, величина якого після курсу патогенетичної терапії у осіб 3-ї групи зменшувалася на 31,7 %, різниця вірогідна до пацієнтів 1-ї групи ($p < 0,05$) у 2-й – на 27,1 %, у 1-й – на 20,2 %.

Таким чином, комплексне поєднання АМБТ з глюкозамінілмурамілпентапептидом і пентоксифіліном (3-я схема лікування) або АМБТ з глюкозамінілмурамілпентапептидом (2-а схема) підвищує ефективність лікування хворих на МРТБЛ, порівняно з хворими, які отримували лише АМБТ (1-а група).

При застосуванні на тлі АМБТ глюкозамінілмурамілпентапептиду і пентоксифіліну спостерігається прискорення терміну припинення бактеріовиділення на $(1,5 \pm 0,3)$ міс., розсмоктування вогнищ і інфільтрації раніше на $(2,3 \pm 0,3)$ міс. та загоєння порожнин розпаду раніше на $(1,4 \pm 0,2)$ міс., порівняно з контролем.

Доповнення стаціонарного етапу на тлі АМБТ глюкозамінілмурамілпентапептидом (АМБТ+ГАМПЕД) або глюкозамінілмурамілпентапептидом і пентоксифіліну (АМБТ + ГАМПЕД + пентоксифілін) дає можливість скоротити термін інтенсивної фази лікування. Включення у схеми лікування МРТБЛ ГАМПЕД або ГАМПЕД+ пентоксифілін активно сприяло відновленню механізмів імунного захисту. У порівнянні з АМБТ, збільшувало в середньому 1,3 рази частку фагоцитоз активних клітин (ФІ) та посилювало їх поглинальну активність (ФЧ), у 1,4 рази знижувало інтенсивність НСТ, на 9,0 % активувало КЛБ, сприяло зростанню кількості CD3+ та відновленню динамічної рівноваги CD4+ і CD8+ лімфоцитів за рахунок збільшення, на 30,0 % популяції CD4+.

Доповнення АМБТ засобами патогенетичної дії супроводжувалося зниженням у 1,4 рази, у порівнянні із АМБТ, проліферативної здатності сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів ($p<0,02$), коефіцієнту цитотоксичності нейтрофілів ($p<0,05$), рівня ЦІК, уповільненням процесів антитілотворення, що вказувало на зменшення напруженості в системі імунітету та зниження активності специфічного запалення.

Усунення порушень в системі клітинного імунітету протікає інтенсивніше у хворих на МРТБЛ, які отримували у комплексі з АМБТ засоби патогенетичної терапії –ГАМПЕД або ГАМПЕД + пентоксифілін.

Моніторингове спостереження за характером зрушень в системі імунітету у хворих на МРТБ спричинених дією запропонованих режимів – курс ГАМПЕД або ГАМПЕД + пентоксифілін не дає статистично підтверджених переваг одному із них. Разом з тим, відновлення та нормалізація показників імунного гомеостазу перебігає значно активніше при застосуванні ГАМПЕД у поєднанні з пентоксифіліном, очевидно за рахунок детоксикаційної компоненти та пов'язаного з нею «очищення» мембранозв'язаних антигенних структур імунокомпетентних клітин.

7.3 Алгоритм корекції лікувальних заходів у хворих на МРТБ легень

Для розробки алгоритму корекції лікувальних заходів у хворих на МРТБЛ на основі запропонованих індикаторів моніторингу за ефективністю хіміотерапії було проведено аналіз моніторингових лабораторних досліджень: гематологічних, біохімічних, імунологічних, інтегральних лейкоцитарних індексів ендогенної інтоксикації у 44 хворих на МРТБ у процесі інтенсивної фази стаціонарного етапу лікування (до-, на 4-ому місяці і в кінці ХТ). Часовий моніторинг досліджень давав розуміння та мотивацію для внесення своєчасних корегуючих дій, на певному етапі лікування з врахуванням характеру порушень, а також можливість виділити ряд інформативних тестів, які вказують на наявність ЕІ, реагують на наявність запалення, в першу чергу специфічного і можуть виступати як індикатори ЕІ, індикатори активного специфічного запалення та слугувати контролем за ефективністю АМБТ.

Аналіз досліджень цитологічної структури крові у вперше діагностованих хворих на МРТБЛ виявив у 86,4 % осіб помірно виражений лейкоцитоз у переважній більшості нейтрофільного типу, зі зсувом формули вліво до паличкоядерних нейтрофілів. У 63,6 % хворих фіксували лімфопенію, у 54,5 % – еозинопінію, що вказувало на важкий перебіг специфічного процесу та несприятливий прогноз захворювання. Інтегральні лейкоцитарні індекси констатували у 9,5 % пацієнтів ЕІ важкого ступеня у стадії декомпенсації.

Порушення в системі імунного гомеостазу були наявні у 100,0 % хворих на МРТБЛ. Проте різко виражений імуносупресивний стан спостерігався в середньому у третини пацієнтів. Зокрема, у 29,4 % хворих констатували зниження на 35-50,0 %, від показників норми, РБТЛ з ФГА; туберкулінову толерантність специфічних Т-лімфоцитів виявляли у 27,5 % осіб; недостатність КЛБ зі зниженням більше, ніж на 20,0 % – у 47,1 % осіб.

Під впливом 4-х місячного курсу інтенсивної АМБТ нормалізація

показників загальних лейкоцитів наступала у 50,0 % хворих. У половини хворих (у 54,5 %) зникали ознаки ЕІ, що вказувало на зниження активності специфічного запалення внаслідок дії АМБП. Позитивні зрушення в системі імунітету констатували у 43,2 % хворих на МРТБЛ. Однак, у половини пацієнтів (56,0 %), на рівні вихідних значень утримувалася напруженість в системі специфічного імунітету, у 12,0 % – зростала, залишалася високо активованою гуморальна імунна відповідь, що вказувало на збереження високого рівня антигенного навантаження на даному етапі лікування.

На етапі завершення курсу інтенсивної АМБТ ознаки активної запальної відповіді, за показниками гемограми крові, зникали в середньому у 65-80 % хворих на МРТБЛ. Нормалізація показників загальних лейкоцитів відбувалася у 77,3 % осіб, ШОЕ – у 63,6 %; у 86,4 % хворих були відсутні явища ЕІ. Негативні тенденції в гемограмі крові, після завершення інтенсивної ХТ зберігалися у 15-25 % хворих, ознаки ЕІ утримувалася у 13,6 % хворих, відповідно, що вказувало на збереження активного процесу та низьку ефективність ХТ.

Після завершення стаціонарного етапу інтенсивної АМБТ позитивні зрушення в системі імунного захисту, спостерігали в середньому у 70,0 % хворих на МРТБ. Проте, нормалізацію специфічної протитуберкульозної та гуморальної імунної відповіді відзначали лише у 42,4 % пацієнтів, що вказувало на відсутність активного процесу та специфічного антигенного навантаження й, відповідно, високу ефективність хіміотерапії; у однієї четвертої частини пацієнтів – порушення в системі специфічного імунного захисту утримувалися на рівні вихідних значень, у решти (близько 25 % осіб) – на фоні Т-клітинного імунодефіциту констатували активування специфічної імунної відповіді та процесів антитілотворення IgA (у 23,5 %), IgM (у 17,6 %), ЦІК (у 16,7 %), КЛБ у 27,8 % хворих, що було підтвердженням активного процесу та низької результативності лікування.

Проведений моніторинговий аналіз комплексних гематологічних, імунологічних досліджень дозволив виділити ряд інформативних тестів як

індикаторів інтоксикації, активності специфічного запалення, контролю за ефективністю АМБТ. Високоінформативними індикаторами контролю за вираженістю інтоксикації (ЕІ) були визначені: модифікований лейкоцитарний індекс ендогенної інтоксикації (ЛІІм), інтегральний показник реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН), циркулюючі імунні комплекси (ЦІК). Високоінформативними індикаторами контролю за перебігом специфічного запалення і, відповідно, ефективністю АМБТ можна вважати: РБТЛ з ППД-Л, ФШ і ФЧ, КЛБ, імуноглобуліни IgA, IgM, ЦІК.

Моніторингове спостереження за динамікою рентгенологічних змін у хворих на МРТБЛ у процесі лікування показало, що індивідуальні режими специфічного лікування були ефективними у 38,6 % хворих на МРТБ, малоефективними і неефективними у 38,6 % і 22,8 %, відповідно. Динамічне спостереження за зміною зрушень в системі імунітету у хворих з різною ефективністю ХТ, його початковий фон до проведення лікування, дало можливість встановити порогові значення імунологічних порушень, які визначають еволюційний/інволюційний розвиток специфічного процесу, знижують ефективність ХТ і розробити алгоритм корекції лікувальних заходів у даній категорії хворих. Було встановлено, що до прогностично несприятливих імунологічних порушень, які обумовлюють прогресування специфічного процесу, викликаного мультирезистентними штамми МБТ, знижують ефективність ХТ є: різко виражений гуморальний тип імунної відповіді зі зниженням специфічних клітинних реакцій; наявність Т-клітинної імуносупресії зі зменшенням, більше ніж на 30,0 %, Т-лімфоцитів та їх проліферативної активності; фагоцитарна недостатність пов'язана зі зниженням на 30-50,0 % вмісту катіонних лізосомальних білків у гранулоцитарних лейкоцитах; туберкулінова толерантність специфічних Т-лімфоцитів. Комплексні клініко-лабораторні дослідження проведені у хворих на МРТБЛ під час стаціонарного етапу лікування дали можливість розробити поетапний алгоритм корекції лікувальних заходів у даній категорії хворих на МРТБЛ (рис.7.3.1).

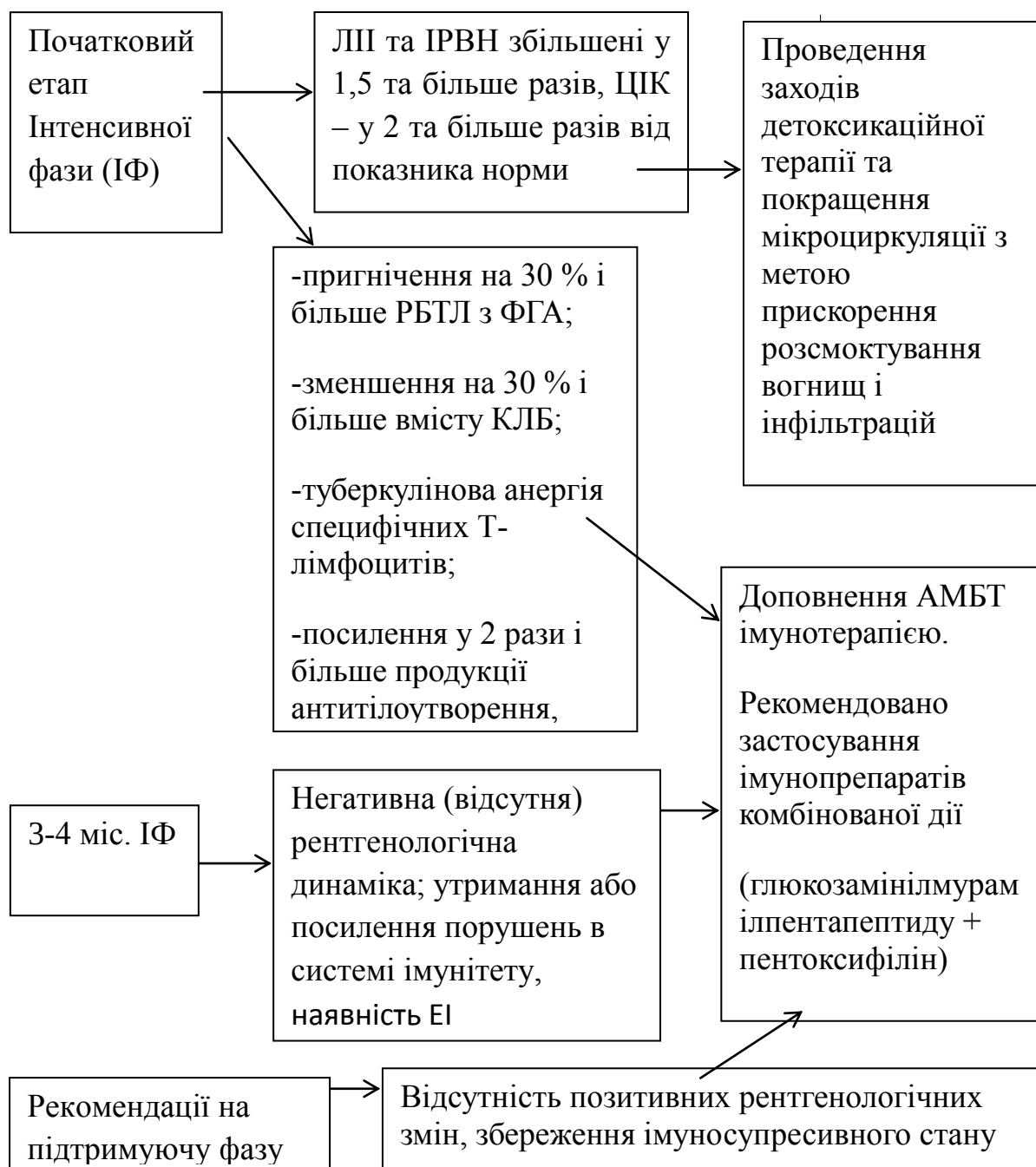


Рис.7.3.1 Алгоритм корекції лікувальних заходів у хворих на МРТБЛ

1. На початковому етапі інтенсивної фази АМБТ рекомендується:

- а) проведення заходів детоксикаційної терапії при наявності ЕІ тяжкого ступеня у стадії декомпенсації;
- б) доповнення АМБТ імунотерапією при фагоцитарній недостатності пов'язаній зі зниженням на 30,0 % і більше вмісту КЛБ; наявності зменшення

числа CD3+, РБТЛ з ФГА та РБТЛ з ППД; більше ніж на 30,0 %; різко вираженому гуморальному типу імунної відповіді показано застосування імунотерапевтичного препарату комбінованої дії (ГАМПЕД).

Оптимальним варіантом патогенетичної терапії є застосування імунотерапевтичного препарату (ГАМПЕД) після проведення детоксикаційних заходів (пентоксифілін) або одночасне призначення обох препаратів (ГАМПЕД+пентоксифілін).

2. На етапі 4 міс. хіміотерапії рекомендовано: хворим з відсутньою, або негативною рентгенологічною динамікою (незалежно від наявності бактеріовиділення), при утриманні або посиленні порушень в імунній системі доповнити специфічне лікування препаратом ГАМПЕД.

3. На підтримуючій фазі при наявності імунодефіцитного стану та інтоксикації можна повторити третю схему (АМБП + ГАМПЕД + пентоксифілін).

З метою визначення доцільності і ефективності розробленого алгоритму проведена оцінка вартості/ ефективності застосованих нами схем лікування у вперше діагностованих хворих на МРТБЛ (табл.7.3.1).

Як свідчить дані таблиці 7.3.1., 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.

Таблиця 7.3.1

Вартість – ефективність хіміотерапії для лікування хворих із застосуванням глюкозамінілмурамілпентапептид і пентоксифіліну (частота припинення бактеріовиділення, %)

Режими хіміотерапії	Схема розрахунку	Вартість грн.	Ефективність хіміотерапії (частота припинення бактеріовиділення за мазком, %)	Вартість /Ефективність грн. на 1 %
8ZKmLefPtCs	240діб(0,27грн*4табл.+4,0грн.*1флак.+10,0грн.*2+0,25грн.*3таб.+18,0грн.*3таб.)	19 159,2	31,8	468,4
8ZKmLefPtCs ГАМПЕД	240діб(0,27грн*4табл.+4,0грн.*1флак.+10,0грн.*2+0,25грн.*3таб.+18,0грн.*3таб.)+1124,2грн.	20 283,4	48,6	417,3
8ZKmLefPtCs ГАМПЕД + пентоксифілін	240діб(0,27грн*4табл.+4,0грн.*1флак.+10,0грн.*2+0,25грн.*3таб.+18,0грн.*3таб.)+1124,2грн.+1076грн.	21 359,8	56,7	376,74

Таким чином, моніторинг лабораторних результатів на кінці інтенсивної фази показав, що застосування ГАМПЕДу 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 раніше на $(2,3 \pm 0,1)$ міс, прискорення загоєння порожнин розпаду на $(1,4 \pm 0,2)$ міс. з тенденцією до нормалізації показників імунітету порівняно з контролем та зменшенням вартості лікування в 1,2 рази.

Матеріал даного розділу відображений у наступних наукових публікаціях:

1. Эффективность иммуномодулятора лиастена в комплексной терапии больных на мультирезистентный туберкулез / Сахелашвили Манана, Платонова Ирина, Штыбель Ганна *Buletinul Academiei de Științe Medicale. Științe Medicale*. 2017. № 2 (51). С. 145–149.

2. Клінічна оцінка ефективності застосування глюкозамінілмурамілпентапептиду і похідного метилксантинату в комплексній терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз / Штибель Г.Д. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2017. № 4 (31). С. 59–64.

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

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

В сучасних умовах однією з основних причин зростання епідемії туберкульозу є зміна біологічних властивостей мікобактерій туберкульозу (МБТ), розвиток медикаментозної резистентності не лише до основних протитуберкульозних препаратів I ряду, а й до АМБП II ряду [2, 3, 188, 191, 310]. Щорічне зростання мультирезистентного туберкульозу легень (МРТБЛ) в Україні набуває некерованого характеру, а лікування хворих пов'язане з великими труднощами, недостатньо ефективне і призводить до зростання резервуару інфекційно небезпечних та неефективно лікованих випадків МРТБЛ [8, 205, 208, 223, 237, 238, 247, 269, 310].

Прогнозування є одним з найважливіших факторів соціального та економічного розвитку, удосконалення охорони здоров'я загалом та фтизіатричної служби зокрема. Ефективність протитуберкульозних заходів в значній мірі залежать від своєчасності проведення аналізу тенденцій розвитку епідемічної ситуації. Контроль за основними характеристиками епідемічного процесу з туберкульозу неможливий також без їх прогнозування. Воно потрібне, щоб виявити тенденцію епідемічної ситуації з туберкульозу на майбутнє, передбачити можливі негативні й позитивні наслідки певних управлінських рішень, запропонувати ті чи інші організаційно-методичні заходи, для контролю за епідемічним процесом [163, 189, 204]. Прогнозування ґрунтується на тому, що будь-який об'єкт чи сукупність об'єктів зображують вигляді системи, яка змінюється в часі та яку можна описати певними параметрами. Прогнозування завжди пов'язане з реально існуючим процесом. У теперішній час за оцінкою спеціалістів нараховується більше 150 методів прогнозування, проте на практиці використовується 10 – 15 [122, 163, 173]. Для наших обчислень ми обрали метод екстраполяції тенденції шляхом вирівнювання динамічних рядів, а саме – вирівнювання по прямій, методом найменших квадратів. Це найбільш простий і в той же час інформативний метод, який ґрунтується на припущенні про незмінність факторів, які сьогодні визначають розвиток

процесу і будуть наявні в майбутньому та проектують поширення закономірностей розвитку об'єкта з минулого на його майбутнє. Під час аналізу динамічних рядів вивчали інтенсивність явища у часі [150]. Для виявлення напрямку розвитку досліджуваного процесу: рівня інфікованості, захворюваності, поширеності, частоти явища, смертності тощо вирівнювали величини динамічних рядів, оскільки вони найчастіше репрезентують окремі стрибкоподібні зміни [122, 127, 136, 204].

Ефективна АМБТ є єдиною керованою ланкою у розриві епідемічного ланцюга туберкульозу. Це основа усіх національних програм з туберкульозу. При поганому лікуванні кількість джерел інфекції збільшується у 2 рази. При ранньому діагностуванні і вчасно розпочатій терапії – кількість хворих зменшується на 80,0 %. Ефективне лікування – запорука профілактики туберкульозу [15, 171, 193, 195, 252, 289, 290].

Імунологічна реактивність організму у значній мірі впливає на виникнення, перебіг, ефективність лікування та регресію туберкульозного запалення [52, 172, 187, 220, 225, 22, 239, 243, 265]. Моніторингові імунологічні дослідження контрольованого періоду стаціонарного лікування демонструють картину імунологічних зрушень упродовж всього етапу хіміотерапії (ХТ), дають об'єктивний підхід до вибору заходів щодо усунення наявних порушень у найбільш критичній точці АМБТ, характеризують активність процесу та ефективність лікування, що й визначає актуальність даного напрямку досліджень. Отже, вивчення характеру порушень в системі імунітету у хворих на МРТБЛ відкриває перспективи для застосування на тлі антимікобактеріальної терапії цілеспрямовано імуномодуючих препаратів, як одного із можливих варіантів підвищення результативності комплексного лікування даної категорії хворих. У медичній літературі представлені поодинокі роботи, які свідчать про позитивний вплив глюкозамінілмурамілпентапептиду комплексній терапії хворих на туберкульоз [53-57, 106, 153, 224, 241], проте, практично не вивчена доцільність застосування цих

глюкозамінілмурамілпентапептиду і пентоксифіліну у лікуванні хворих на туберкульоз при наявності мультирезистентності штамів МБТ.

Таким чином, вивчення масштабів поширення особливо небезпечних форм туберкульозу, реальна оцінка епідемічної ситуації в окремо взятих регіонах України, проведення прогностичного аналізу розповсюдження мульти- і розширеного резистентного туберкульозу на наступні роки (до 2025 р.), визначення особливостей клінічного перебігу та стану імунної системи на тлі комплексної терапії із застосуванням імуномодулятората препарату, що покращує мікроциркуляцію крові, поліпшує її реологічні властивості та вазоділатацию, є вкрай важливою та актуальною, що визначило мету наших досліджень. Відкритими залишаються питання про удосконалення комплексної терапії із застосуванням ГАМПЕД і пентоксифілін, що дасть можливість підвищити ефективність лікування і зменшити вартість комплексної терапії у хворих на МРТБЛ.

Такі міркування визначили мету нашої роботи – підвищити ефективність лікування хворих на МРТБЛ 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.

Поставлені задачі вирішувалися за допомогою епідеміологічних методів з їх прогнозуванням, ретроспективного аналізу клінічних, рентгенологічних, загально лабораторних, імунологічних, інструментальних методів дослідження та визначення ефективності патогенетичної терапії (ГАМПЕД, пентоксифілін).

Для досягнення сформульованої мети і розв'язування поставлених епідеміологічних завдань було сформовано п'ять фрагментів дисертації:

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. за методом екстраполяції тенденції шляхом вирівнювання динамічних рядів, а саме – вирівнювання по прямій методом найменших квадратів.

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 у протитуберкульозних установах області. За структурою мультирезистентності пацієнти були поділені на 2 групи: 1160 (72,8 %) – з МРТБ легень і 432 (27,2 %) – з (РРТБЛ).

Для вивчення клініко-рентгенологічних і лабораторних особливостей перебігу було відібрано і обстежено 371 хворий: 268 пацієнтів, які мали МРТБ – (основна група) і 103 – ХЧТБ (контрольна група).

Для вивчення імунного стану імунологічні дослідження проведені у: 30 осіб – донорів крові (практично здорових); 32 хворих на ХЧТБЛ (контрольна група); 93 хворих на МРТБЛ (основна група). Імунологічні дослідження включали вивчення фагоцитарної ланки, Т-, В-клітинного та специфічного протитуберкульозного імунітету.

З метою підвищення ефективності лікування хворих на МРТБЛ на тлі АМБТ призначали глюкозамінілмурамілпентапептид (умовно названий

ГАМПЕД) і пентоксифіліну. Всього обстежено 87 хворих, які були поділені на три групи хворих: 1-ша група (22 особи) одержувала лише АМБП відповідно тесту медикаментозної чутливості; 2-га (35 осіб) – АМБП

і глюкозамінілмурамілпентапептид, 3-тя (30 осіб) – на тлі АМБП призначали одночасно глюкозамінілмурамілпентапептид і пентоксифіліну

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

За допомогою методу екстраполяції проведено вивчення напрямку змін та прогнозування основних епідеміологічних показників з туберкульозу на десятирічний період до 2025 року в Україні та її регіонах: захворюваності (загальної, на легеневий туберкульоз, на нові та повторні випадки, на деструктивний, на бактеріальний туберкульоз, на туберкульоз поєднаний зі СНІДом), частоти виявлення нових та повторних випадків хіміорезистентного, МРТБЛ, випадків захворювань серед контактних осіб у вогнищах туберкульозу, смертності.

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 року майже у двічі частки МРТБ легень. Отже, за нашими даними у всіх регіонах України, в тому числі і у Львівській області, спостерігається загальна тенденція збільшення кількості хворих на вперше діагностований МРТБЛ, що співпадає з результатами досліджень В.М. Мельника і співавт. [213], Н.А. Литвиненко і співавт. [218], Ю.І. Фещенко і співавт. [114, 121,].

При вивченні особливостей епідемічної ситуації з МРТБЛ і РРТБЛ

у Львівській області за період 2010–2016 рр., частоти і профілю резистентності встановлено, що у структурі мультирезистентності протягом останніх років спостерігали поступове збільшення питомої ваги розширеної резистентності (від 6,3 % до 27,2 % за останні 7 років). При цьому найпоширенішими штамми МБТ, які виділяли хворі на МРТБ, були штамми з профілем резистентності HRSE (49,5 %), HREZS (17,3 %), HRS (14,6 %), HR (4,7 %) і HRE (6,8 %). Інші комбінації зустрічались вірогідно рідше порівняно з вказаними. Разом з тим, при РРТБЛ питома вага штамів МБТ, стійких до HRS зросла в 4,2 рази, HREZ – 1,9 рази ($p < 0,01$),

HRZS – в 1,5 рази ($p < 0,05$). Аналіз профілю резистентності штамів МБТ до АМБП дав схожі результати за даними дослідників [2, 3, 17, 35, 36].

Ретроспективний аналіз клінічних форм МРТБЛ за період 2010-2016 рр. вказав на збільшення в 1,5 рази частоти дисемінованого з 45,9 % у 2010р. до 69,8 % у 2016р. і у 1,8 рази – фіброзно-кавернозного туберкульозу з (3,8 %) до 6,9 % ($p < 0,05$). У 1,9 рази рідше діагностувалася його інфільтративна форма – 44,3 % і 23,3 %, випадків ($p < 0,05$). Крім того, в динаміці спостерігали поступово збільшилася частота деструктивних змін в легенях від 48,8 % у 2015р. до 78,7 % у 2016р. ($p < 0,05$) і частоти бактеріовиділення від 81,3 % до 86,7 %, відповідно ($p \leq 0,05$) [103, 171, 188]. 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 45,6 % проти 93,6 % ($p < 0,05$) ніж при МРТБЛ.

Проаналізувавши дані фібробронхоскопії, впливають висновки, що у пацієнтів усіх досліджуваних груп спостерігаються виражені запальні зміни слизової оболонки бронхів, що співзвучно з дослідженнями В.М. Хлистун

[214]. Водночас, при МРТБЛ у 38 (41,3 %) випадках відмічено наявність інфільтративної форми туберкульозу бронхів, у 8 (8,7 %) пацієнтів туберкульоз бронхів супроводжувався стенозом і у 8 (8,7 %) – деформацією бронха, одночасний розвиток специфічного і неспецифічного ендобронхіту – у 5 (6,3 %) обстежених.

У хворих на МРТБЛ прогресування туберкульозного процесу спостерігали частіше, ніж у контрольній групі у вигляді: бронхогенного відсіву в 1,9 рази в 66,8 % проти 33,9 % ($p<0,05$), туберкульозу бронха у 1,9 рази 35,1 % проти 18,4 % ($p<0,05$), туберкульозу кісток у 2,3 рази 2,2 % проти 0,97 % ($p<0,01$), абдомінального туберкульозу з ураженням мезентеріальних лімфатичних вузлів і кишки у 3,8 рази. Проте ексудативний плеврит діагностували в 3,3 рази частіше у контрольній групі 24,3 % проти 7,4 % ($p<0,01$) обстежених.

Раніше в ряді робіт [52, 53, 172, 216, 226] було показано, що для розвитку туберкульозного процесу важливе значення має стан імунної системи. Проте, у медичній літературі опубліковані лише поодинокі роботи, які присвячені вивченню стану імунної системи і фагоцитарної активності нейтрофілів при МРТБЛ [15, 80, 132, 149].

Суттєве значення у розвитку та прогресуванні специфічного процесу має стан імунної системи, які відображені у роботах О.М. Рекалової і співат. [172] С.О.Черенько [172] і К.Ф.Чернушенко і співав. [216, 225-227]. Наші дослідження показали, що у хворих на МРТБЛ були наявні більш виражені порушення в системі імунітету, ніж при ХЧТБЛ. При цьому констатовано різке пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів, виражене зменшення (у 1,2 рази порівняно з ХЧТБ) кількості фагоцитоз-активних нейтрофілів (фагоцитарний індекс ФІ) у 2,5 рази зниження їх поглинальної здатності (фагоцитарне число ФЧ); зменшення в 1,3 рази вмісту КЛБ на тлі збільшення НСТ-тесту. Такий дисбаланс у фагоцитарної активності крові сприяє розмноженню мультирезистентних форм МБТ та прогресуванню МРТБЛ.

Незалежно від типу чутливості/резистентності збудника, констатували

зменшення CD3+ в обстежених контрольної та основної груп, які становили (50,4±2,2) % і (54,3±3,1) % стосовно (60,0±5,0) % у здорових осіб ($p>0,05$). У популяції Т-лімфоцитів фіксували перерозподіл субпопуляційних клітин, а саме: зменшення фракції CD3+CD4+ та зростання Т-супресорно/цитотоксичних лімфоцитів CD3+CD8+. Супресивний характер клітинної відповіді більш виражений у хворих основної групи, на що вказував показник імунорегуляторного індексу CD3+CD4+/CD3+CD8+, який був менший відносно ХЧТБ в 1,2 рази та в 1,75 рази відносно здорових осіб, і становив (0,92±0,07) умов од. проти (1,13±0,10) умов од., ($p>0,05$) та (1,61±0,17) ум. од. ($p<0,05$) відповідно.

Неповноцінність системи протитуберкульозного імунітету з дисфункційними порушеннями специфічної імунної відповіді (відсутністю чи уповільненим збільшенням кількості специфічних Т-лімфоцитів або їх функціональною неповноцінністю) в 1,4 рази частіше констатували у хворих з МРТБ (у 54,2 %), ніж з хіміочутливим (38,1 %) туберкульозом; наявність туберкулінової анергії, за показниками РБТЛ з ППД-Л, відмічали 9,5 % осіб відповідно. Процеси атитілотворення IgA ($p<0,05$) та імунного комплексотворення за рівнем ЦІК ($p<0,05$) інтенсивніше протікали у хворих з МРТБ, ніж з ХЧТБ легень.

Отже, проведені дослідження виявили ряд імунопатогенетичних особливостей характерних для мультирезистентного туберкульозу легень, зокрема

- пригнічення фагоцитарної ланки імунітету, виражене дотовірним зменшенням, відносно донорів та хворих на ХЧТБ, кількості фагоцитоз-активних клітин, пригнічення їх поглинальної здатності, зниження КЛБ, посилення НСТ;

- у осіб основної групи, у порівнянні з референтною, зменшувалася у 1,2 рази кількість фагоцитоз-активних нейтрофілів, у 2,5 рази знижувалася їх поглинальна здатність, в 1,3 рази – вміст катіонних лізосомальних білків гранулоцитів;

- недостатність внутріклітинного ферментативно-протеолітичного потенціалу фагоцитарних клітин (внаслідок зниження КЛБ) частково компенсувалося посиленням НСТ з виділенням сполук активного кисню;

- Т-клітинний імунодефіцит обумовлений поєднанням кількісних та функціональних порушень: зменшення CD3+, пригнічення РБТЛ з ФГА,

в 1,3 рази частіше наявний у пацієнтів з вперше діагностованим мультирезистентним (у 72,0 %), ніж із ХЧТБ легень (55,0 %);

- активування протитуберкульозного імунітету виявлено у 87,5 % осіб основної та у 90,5 % – контрольної групи;

- у 33,3 % хворих з мультирезистентним і у 52,4 % – з ХЧТБ наявна повноцінна збалансована імуноспецифічна реакція на наявність в організмі мікобактеріального антигену;

- неповноцінність системи протитуберкульозного захисту з дисфункційними порушеннями специфічної імунної відповіді (відсутністю чи уповільненим збільшенням кількості специфічних Т-лімфоцитів). Або їх функціональною неповноцінністю) 1,4 рази частіше констатували у хворих з мультирезистентним (у 54,2 %), ніж з ХЧТБ (38,1 %); наявність туберкулінової анергії відмічали у 12,5 % і 9,5 % осіб, відповідно;

- більш інтенсивне атитілотворення та імунне комплексотворення характерне для мультирезистентного туберкульозу із статистично підтвердженою різницею, відносно ХЧТБ, для показників IgA, ЦІК;

- різні типи дисімуноглобулінемій виражених посиленням атитілотворення певних класів імуноглобулінів з пригніченням синтезу інших відзначали у 50,0 % пацієнтів основної та у 45,5 % контрольної групи.

Функціональна недостатність В-ланки імунітету з пригніченням продукції імуноглобулінів IgA, IgM, IgG була наявна у 20,9 % пацієнтів

з МРТБ (пригнічення атитілотворення IgA – у 4,2 %, IgG – у 4,2 %, IgM – у 12,5 %), в той час, як при чутливому виявляли лише дефіцит IgM (у 13,6 %).

Таким чином, при МРТБЛ імунна відповідь розвивається здебільшого

за гуморальним типом (II тип), із різким пригніченням клітинних реакцій (фагоцитарних, Т-клітинних, специфічних) та посиленням гуморальних (високі рівні імуноглобулінів, імунних комплексів). Опосередковано, на супресію Тх-1 (Т-хелперної-1) відповіді вказувало проліферативної здатності Т-лімфоцитів у реакціях з ФГА та ППД-Л, зростання питомої частки туберкулінових анергій.

Імунологічні дослідження, проведені у хворих на МРТБ легень на етапі завершення ІФ лікування, вказали на ряд позитивних зрушень

в системі імунного гомеостазу, які відбулися під дією хіміотерапії. Так, після завершення ІФ АМБТ відбувалося достовірне зменшення, відносно початкових значень, загальної кількості лейкоцитів, які відповідали показнику $(8,1 \pm 0,9) \times 10^3 / \mu\text{l}$ та $(11,2 \pm 0,5) \times 10^3 / \mu\text{l}$ до лікування ($p < 0,05$), при нормі $(6,7 \pm 0,5) \times 10^3 / \mu\text{l}$ ($p > 0,05$).

Зменшувалася до нижньої межі норми кількість фагоцитоз активних клітин ФІ – $(47,7 \pm 3,3) \%$ відносно $(56,4 \pm 2,3) \%$ до АМБТ ($p > 0,05$) при нормі $(67,1 \pm 3,10) \%$ ($p < 0,05$), показник фагоцитарного числа ФЧ – $(4,8 \pm 0,7) \%$ відносно $(6,4 \pm 0,8) \%$ ($p > 0,05$) при нормі $(6,8 \pm 0,5) \%$ ($p < 0,05$); достовірно знижувалася, відносно початкових величин, активність кисень залежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів, НСТ – $(17,2 \pm 1,2) \%$ відносно $(22,2 \pm 0,9) \%$ ($p < 0,05$) при нормі $(9,3 \pm 0,8) \%$ ($p < 0,05$); практично утримувалися на рівні вихідних величин показники катіонних лізосомальних білків гранулоцитарних лейкоцитів і дорівнювали

$(73,1 \pm 2,0) \%$ відносно $(70,4 \pm 1,5) \%$ до АМБТ ($p > 0,05$) та $(78,6 \pm 2,4) \%$ у групі донорів ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що недостатність фагоцитарного захисту, яку фіксували у хворих на МРТБ до початку курсу АМБТ, у процесі лікування посилювалася і при завершенні хіміотерапії у 16,7 % обстежених констатували зменшення на 15-20 % кількості фагоцитоз-активних клітин ФІ, величини яких знижувалися до нижньої межі норми, а у 33,3 % хворих фагоцитарний індекс знижувався на 21-35 % і виходив за межі нижньої

границі норми..

Динамічні дослідження показників Т- ланки імунітету у хворих на МРТБ на тлі лікування показали, що на час завершення ІФ хіміотерапії констатовано позитивну у вигляді відновлення їх функціональної активності (РБТЛ з ФГА – $(32,2 \pm 1,7) \%$ відносно $(27,7 \pm 1,4) \%$, відповідно ($p > 0,05$) при нормі $(45,6 \pm 2,1) \%$ ($p < 0,05$). Проте повне усунення порушень, протягом стаціонарного етапу лікування, з відновленням до нормальних величин загальної кількості Т-лімфоцитів та їх функціональної активності відбувалося лише у 16,7 % хворих.

Моніторингові дослідження специфічного імунітету у хворих на МРТБЛ, які отримали повний курс інтенсивної АМБТ вказали на зменшення напруженості в системі специфічного протитуберкульозного імунітету, що підтверджувалося зменшенням кількості сенсibilізованих до туберкуліну Т – лімфоцитів. Достовірно знижувалася також фракція проліферованих під дією ППД-Л клітин у реакції РБТЛ з ППД-Л, яка відповідала значенню $(2,2 \pm 0,1) \%$ відносно $(2,7 \pm 0,2) \%$ ($p < 0,05$) та $(1,3 \pm 0,2) \%$ у донорів ($p < 0,05$).

Проте, після завершення ІФ АМБТ нормалізація показників РБТЛ з ППД-Л (у 33,0 %), або їх зниження (у 11,1 %) наступала у 44,4 % хворих; у 27,8 % обстежених утримувалися явища туберкулінової анергії, у 27,8 % осіб посилювалася специфічно залежна проліферація сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів. Отримані результати досліджень специфічного протитуберкульозного імунітету, які відтворюють реальну картину динамічних змін специфічного навантаження внаслідок дії протитуберкульозних препаратів, дають підставу стверджувати, що хіміотерапія інтенсивної фази лікування знімає напруженість в системі специфічного захисту та є високоефективною приблизно у третини хворих на МРТБЛ 33,0 % за показниками РБТЛ з ППД-Л. У 27,8 % осіб наявні ознаки туберкулінової анергії, очевидно, ендогенно інтоксикаційного генезу. Ще у 27,8 % хворих проліферативна активність

специфічних Т-лімфоцитів зростає, що вказує на наявність активного специфічного запалення та малоефективну хіміотерапію.

Характер змін у гуморальній ланці імунітету у хворих на МРТБЛ, під дією стандартизованої інтенсивної АМБТ, тісно пов'язаний із специфічним антигенним навантаженням, яке посилює продукцію антитілотворення. При ефективній дії АМБП ступінь антигенного навантаження на організм зменшується, відповідно сповільнюються процеси антитілотворення, що і є прямим відображенням ефективності хіміотерапії. Так, після завершення ІФ лікування констатували достовірне зниження відносно початкових величин вмісту IgA – $(3,85 \pm 0,23)$ г/л відносно $(4,27 \pm 0,15)$ г/л до лікування ($p < 0,05$); IgM – $(2,25 \pm 0,11)$ г/л та $(3,25 \pm 0,14)$ г/л ($p < 0,05$); і $(145,6 \pm 8,5)$ МО, відповідно ($p < 0,05$); ЦІК – $(116,1 \pm 8,4)$ од. опт. щільн. відносно $(161,1 \pm 8,4)$ од. опт. щільн., до лікування ($p < 0,05$).

Застосування АМБТ сприяло нормалізації показників специфічної імунної відповіді: РБТЛ з ППД-Л у 44,4 %; гуморального імунітету: IgA у 41,2 %, IgM у 47,1 %, ЦІК у 44,0 % хворих; фагоцитарної ланки: НСТ у 82,3 %, КЛБ у 61,1 %; Т-клітинного: РБТЛ з ФГА у 16,7 % обстежених.

Після завершення курсу інтенсивної фази АМБТ у 83,3 % пацієнтів утримувалася Т-клітинна імуносупресія, виражена зменшенням на $(19,0 \pm 1,3)$ % від показників норми загальної кількості CD3+кліин з пригніченням їх функціональної активності; у 50,0 % осіб відзначали суттєве посилення фагоцитарної недостатності зі зменшенням на $(25,0 \pm 1,3)$ % ФІ.

Отже, за результатами імунологічних досліджень на тлі лікування, середньому у 42,4 % хворих на МРТБЛ, констатували відсутність специфічного антигенного навантаження з нормалізацією показників специфічного протитуберкульозного клітинного та гуморального імунітету, що вказувало на зменшення активності процесу та високу ефективність хіміотерапії. У 25,0 % пацієнтів – порушення вімунній системі утримувалися на рівні вихідних значень, у 25 % осіб – на фоні Т-клітинного імунодефіциту констатували активування специфічної

імунної відповіді з посиленням проліферативної здатності сенсibiliзованих до туберкуліну Т-лімфоцитів (у 27,8 % осіб), процесів антитілотворення IgA (у 23,5 %), IgM (у 17,6 %), імунного комплексотворення ЦІК (у 16,7 %), зниження вмісту (КЛБ у 27,8 %) хворих), що вказувало на наявність активного процесу та низьку результативність лікування.

Ефективність хіміотерапії хворих на МРТБЛ тісно пов'язана з характером та глибиною порушень в системі імунітету. У хворих на МРТБЛ з неефективною (негативна рентгенологічна динаміка, наявність бактеріовиділення) малоефективною (наявні незначні, або відсутні позитивні рентгенологічні зміни, припинення бактеріовиділення) терапією стан імунітету до початку АМБТ, у порівнянні з ефективно лікованими хворими (позитивна рентгенологічна картина, припинене бактеріовиділення), характеризувався достовірним зниженням КЛБ ($p<0,01$), пригніченням РБТЛ з ФГА ($p<0,05$) і РБТЛ з ППД-Л ($p<0,05$); підвищенням в середньому на 20–25 % синтезом антитіл класів IgA ($p<0,05$), IgM ($p<0,05$), та рівнем ЦІК ($p<0,05$). Інтенсивність порушень в системі імунітету була більш виразною у пацієнтів з малоефективною та неефективною хіміотерапією. У осіб з малоефективною (у 52,9 %) та неефективною (у 60,0 %) АМБТ в 1,8 та 2,0 рази частіше, ніж у ефективно лікованих (у 29,4 %), спостерігали пригнічення на 30–50,0 % і більше проліферативної здатності Т-лімфоцитів під дію ФГА; порівняно з ефективно лікованими в 1,5 та 1,3 разів зростала питома частка осіб з ознаками туберкулінової анергії специфічних Т-лімфоцитів (41,2 % і 35,3 % відповідно), в 1,5 рази питома вага хворих (70,0 %) зі зниженими показниками КЛБ. Зниження на 30-50,0 % КЛБ в 2,3 рази частіше виявляли у хворих з неефективною АМБТ.

Отже, до порушень імунітету, які впливали на перебіг специфічного процесу та знижували ефективність АМБТ можна віднести: різко виражений гуморальний тип імунної відповіді з пригніченням специфічних імунних реакцій, туберкулінову толерантність специфічних Т-лімфоцитів, наявність Т-клітинної імуносупресії зі зменшенням більше ніж на 30,0 %

Т-лімфоцитів та їх проліферативної активності, фагоцитарну недостатність, пов'язану зі зниженням на 30 – 50,0 % вмісту КЛБ.

Немало робіт присвячено проблемі ефективності лікування хворих на МРТБ легень. З цією метою дослідниками застосовна нірізні схеми анти мікобактеріальної та патогенетичної терапії із долученням сучасних гепатопротекторів [48], імуномодуляторів [53, 54, 56, 61, 152, 224, 241], детоксикаційних препаратів [43, 67].

В медичній літературі опубліковані декілька робіт, присвячені застосуванню імуномодулятора мурамілпептидного ряду (глюкозамінілмурамілпентапептиду) у хворих на туберкульоз легень. За даними С.В. Зайкова і співав. [53, 54, 56], О.В. Пликанчук і співавт. [152, 153] застосування цього препарату у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень позитивно впливає на стан моноцитарно-макрофагальної імунної системи лімфоцитів, сприяє нормалізації гемограми периферійної крові у хворих на ВДТБ. Включення у комплексну терапію цього імуномодулятора мурамілпептидного ряду сприяє швидкому зменшенню явищ туберкульозної інтоксикації, скорочення термінів бактеріовиділення та рубцювання деструкції легеневої паренхіми. Подібні результати одержані О.П. Мельник-Шереметою [107] при призначенні імуномодулятора мурамілпептидного ряду хворим на інфільтративний туберкульоз легень з поєднаним хронічним ураженням бронхів. Проте вплив цього імуномодулятора на ефективність лікування хворих на МРТБЛ в медичній літературі недостатньо висвітлюється.

Відомо, що у патогенезі туберкульозу легень, його рецидиву та ускладнень важливе значення має порушення мікроциркуляції. При цьому спостерігаються суттєві зміни реологічних властивостей крові, котрі проявляються не тільки в зоні запалення, але і в системі мікроциркуляції в цілому. Зокрема, туберкульоз органів дихання супроводжується констрикцією артеріол, дилатацією венул, зменшенням діаметру капілярів, сповільненням швидкості кровообігу, утворенням в мікросудинах агрегатів із

форменних елементів крові. Перебудова судин відбувається і в альвеолярній тканині, в плеврі, стінках бронхів. Порушення мікроциркуляції органів і тканин суттєво погіршує репаративні процеси в організмі, гальмує загоєння специфічного запалення, нерідко призводить до значних фіброзно-склеротичних змін в легенях [43, 67].

Препрати похідного метилксантинату широко використовуються при лікування саркоїдозу легень [27, 174, 186]. Разом з тим у медичній літературі немає даних про одночасне застосування ГАМПЕД і пентоксифілін у комплексній терапії хворих на МРТБЛ, що дасть можливість підвищити ефективність комплексної терапії у даних хворих.

Проведені дослідження свідчать, що при застосуванні ГАМПЕД у хворих на МРТБЛ на початковому етапі АМБТ (2-га група) спостерігали тенденцію до збільшення частоти та прискорення зникнення ознак інтоксикаційного синдрому, проте вірогідно частіше позитивні зміни констатовані при одночасному призначенні ГАМПЕД і пентоксифілін (3-тя група хворих). Протягом перших 4-х місяців лікування за показниками лейкоцитарних індексів зникнення ознак інтоксикації констатовано у 40,5 % осіб першої, 54,0 % другої, 61,3 % обстежених третьої груп.

На момент завершення ІФ АМБТ припинення бактеріовиділення наступало швидше у другій (80,0 %) та третій (86,7 %) групах порівняно з першою (68,2 %). Поєднання АМБТ з ГАМПЕД (2- група) істотно збільшувала ефективність лікування хворих на МРТБ, проте вірогідно частіше і швидше розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін у легенях відбувалося при поєднанні ГАМПЕД, пентоксифілін та АМБТ 76,7 % проти 54,5 % і 65,7 %, загоєння порожнин розпаду – 31,8 % осіб першої, у 348,6 % другої, у 56,7 % хворих третьої групи. Позитивний вплив імуномодулятора мурамілпептидного ряду при інфільтративному туберкульозі легень поєданого з бронхітом доведена в роботах С.В. Зайкова і співав. [53, 54, 56], О.В. Пликанчук і спавт. [152, 153] і О.П. Мельник-Шеремети [107].

Частота позитивної динаміки з тенденцією до нормалізації показників гуморального та специфічного імунітету була наявна частіше у хворих, у схемах лікування яких були застосовані патогенетичні засоби. Зниження напруженості в системі специфічного імунітету констатовано у 1,3 рази частіше при 3-й схемі лікування порівняно з другою.

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 інтоксикації, моніторинг результативності АМБТ.

Нами визначена абсолютна вартість режимів хіміотерапії для лікування одного пацієнта між хворими, котрим призначали лише АМБТ і АМБТ + ГАМПЕД і встановлено, що найбільш доцільно застосовувати на початку ХТ хворим на вперше діагностований МРТБЛ на тлі АМБТ ГАМПЕДу + пентоксифілін), що підвищує ефективність лікування в 1,2 рази.

Таким чином, підсумовуючи в цілому результати дослідження, можна стверджувати, що на прогнозований період, до 2025 року в Україні очікується негативна тенденція щодо зростання захворюваності на МРТБЛ як серед нових, так і повторних випадків. Це свідчить про важливість своєчасної діагностики та лікування хворих на МРТБЛ.

На даний час стоїть проблема підвищення ефективності їх лікування шляхом удосконалення антимікобактеріальної та патогенетичної терапії доповнення АМБТ ГАМПЕД + пентоксифілін впливало на стан моноцитарно-макрофагальної імунної системи лімфоцитів, що проявлялось зростанням у хворих фагоцитарного індексу на 31,5 % відносно початкових показників ($p < 0,05$), а у хворих без патогенетичної терапії – на 12,5 % ($p > 0,05$). Аналогічна закономірність характерна і для фагоцитарного числа, яке у порівнянні з вихідними значеннями зросло в 1,3 рази ($p < 0,05$), а відносно хворих, які отримували лише АМБТ.

Значно швидше відбувалось відновлення механізмів клітинного імунітету, на що вказувала тенденція до зростання популяції CD3+ клітин на 17,8 % при отриманні ГАМПЕД + пентоксифілін, відносно 11,8 % – лише з АМБП. Відбувалося усунення дисбалансу між CD4+ і CD8+, що супроводжувалося вірогідним зростанням до показників норми чисельності CD4+ на 22,1 % та 33,9 %, відповідно, з нормалізацією показника ІРІ.

Сприяло відновленню механізмів фагоцитарної активності нейтрофілів, а саме: достовірному збільшенню ФЧ, ФІ, КЛБ, зменшенню величин НСТ, відносно вихідних показників хворих, що отримували лише АМБТ,

Вивчення особливостей порушень в системі імунітету у хворих на ХЧТБ та МРТБЛ з ефективною та неефективною терапією, встановлення відмінностей між ними, динамічні спостереження за змінами в системі імунітету в процесі лікування, визначення імунологічних порушень, які ускладнюють перебіг специфічного процесу та знижують ефективність АМБТ, проведені клініко-рентгенологічні та загально лабораторні дослідження та результати лікування із застосуванням патогенетичних препаратів лягли в основу розробки алгоритму корекції лікувальних заходів при МРТБЛ.

Моніторинг результатів на кінці основного курсу лікування показав, застосування ГАМПЕД і пентоксифілін 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 раніше на $(2,3 \pm 0,1)$ міс, прискорення загоєння порожнин розпаду на $(1,4 \pm 0,2)$ міс. з тенденцією до нормалізації показників імунітету порівняно з контролем та зменшенням вартості лікування в 1,2 рази.

Зазначений в даному клінічному дослідженні алгоритм корекції лікувальних заходів у хворих на МРТБЛ впроваджений у практичну діяльність ряду лікувально-профілактичних закладів держави.

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 глюкозамінілмурамілпентапептиду 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 деструкцій легень 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 $(34,4 \pm 0,7) \%$, що проявляється більш раннім припиненням бактеріовиділення на $(1,5 \pm 0,3)$ міс., розсмоктуванням вогнищ та інфільтрації на $(2,3 \pm 0,1)$ міс. швидше, загоєння порожнин розпаду $(1,4 \pm 0,2)$ міс., з нормалізацією показників імунітету у 62,9 % хворих на МРТБЛ та покращенням показника вартості/ефективності лікування у 1,2 рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На початку АМБТ у хворих на вперше діагностований МРТБЛ доцільно призначати одночасно глюкозамінілмурамілпентапептид і 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. Пентоксифілін призначають по 10,0 мл (100 мг) на 200,0 мл 0,9 % розчину хлориду натрію, вводять внутрішньовенно крапельно, протягом одного місяця щоденно.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абилдаев Т.Ш., Бекембаева Г.С., Кастыкпаева Л.З. Основные факторы риска заболевания в очагах туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя / Туберкулез и болезни легких. 2014. № 3. С. 33–35.
2. Актуальні питання щодо хіміорезистентного туберкульозу в Україні / Мельник В.М., Матусевич В.Г., Новожилова І.О. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. С. 52.
3. Актуальні проблеми мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу з розширеною резистентністю у Львівській області / Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Платонова І.Л. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. С. 119–120.
4. Алгоритм діагностики хіміорезистентного туберкульозу з комплексним використанням гено- та фенотипічних методів бактеріологічних лабораторіях протитуберкульозних закладів України: / метод. Реком. К., 2013. 24 с.
5. Александріна Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2012. № 2 (9). С. 7–13.
6. Амбулаторне лікування хворих на туберкульоз: «ЗА» ТА «ПРОТИ» / Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Погребна М.В. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. С. 5–10.
7. Амосова А.В., Чесникова М.М., Бажора Ю.І. Стан системи гемостазу у хворих із різними типами випадку туберкульозу / Інтегративна Антропологія. 2013. № 2 (21). С. 60–64.
8. Аналіз недоліків організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз / Мельник В.М., Новожилова І.О., Матусевич В.Г. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 3 (18). С. 5–10.
9. Аналіз первинно резистентних штамів *M. Tuberculosis* у хворих на легеневий туберкульоз в залежності від наявності епізодів позбавлення

волі протягом життя / Потейко П.І., Константиновська О.С., Рогожин А.В. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. С. 117–118.

10. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання / Мельник В.М., Новожилова І.О., Матусевич В.Г. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2013. № 4. С. 5–10.

11. Асмолов О.К., Павлова О.В. Атлас клініко-рентгенологічної діагностики легеневого туберкульозу: / навч. спосіб. Одеса: Друк, 2009. 96 с.

12. Ахтирський О.І., Скороходова Н.О. Формування у хворих на туберкульоз прихильності до лікування / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016. № 2. (25). С. 16–21.

13. Бажора Ю.И., Томошевский В.Н. Упрощенный метод НСТ-теста / Лабораторное дело. 1981. № 4. С. 198–199.

14. Барбова, А.И. Современные подходы к диагностике мультирезистентного туберкулеза / Укр. пульмонол. журнал. 2016. № 2. С. 29–32.

15. Бутов Д.О. Динаміка імунологічних гострофазових показників крові у хворих з рецидивом туберкульозу легень у процесі лікування / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2013. № 3 (14). С. 28–32.

16. Бутов Д.О. Вплив фагоцитарної активності крові у хворих на мультирезистентний рецидив туберкульозу легень при стандартній хіміотерапії / Органічні дослідження. 2014. С. 62–65.

17. Бялик И.Б. Актуальные вопросы химиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2011. № 1 (04). С. 13–18.

18. Бялик И.Б., Давиденко В.В. Материалы по изучению противотуберкулезного действия диоксициклина у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких с расширенной или множественной устойчивостью микобактерий / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2012. № 2 (09). С. 14–20.

19. Бялик И.Б. Результаты полихимиотерапии с использованием изониазида в повышенных дозах у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких с расширенной устойчивостью микобактерий туберкулеза / Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2013. № 3 (14). С. 38–42.

20. Бялик И.Б. Эффективность и переносимость интенсивной химиотерапии у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких при одновременном и равномерном в течение дня приеме / Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 3 (18). С. 11–16.

21. Варіанти моно- і полірезистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду у хворих з новими і повторними випадками туберкульозу / Барбова А.І., Черенько С.О., Старичек Г.В. та ін. Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016. № 1 (24). С. 23–26.

22. Вартість – ефективність скороченого 12-місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкулез легень / Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Варицька Г.О. та ін. Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017. № 2 (29). С. 11–18.

23. Варченко Ю.А. Продукція ІЛ-2, α-ФНП, гамма-ІФН та рівень IgE в проекції показників специфічного імунітету у дорослих, хворих на вперше діагностований туберкулез легень / Укр. наук. мед. молод. ж. 2009. № 2. С. 45–40.

24. Варченко, Ю.А. Клінічна ефективність застосування ендogenous індуктора інтерферону у хворих на вперше діагностований туберкулез легень / Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2012. № 4 (11). С. 26–32.

25. Визначення критеріїв резистентності M. TUBERCULOSIS до препаратів другого і резервного ряду за допомогою рідкого живильного середовища MIDDLE BROOK 7 H9 В СИСТЕМІ BACTEC MGIT 960 Барбова А.І., Журило О.А., Алієва Н.М. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2017. №1. С. 47–52.

26. Вільний гістамін у плазмі крові хворих на туберкульоз легень з побічними реакціями на протитуберкульозні препарати / Савула М.М., Мартинюк І.М., Похияк С.М. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 2 (17). С. 47–52.

27. Возможности глюкокортикостероидной терапии и показания к применению иммуносупрессантов у больных впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких / В.К. Гаврисюк и др. Український пульмонологічний журнал. 2016. №3. С. 21–23.

28. Вплив резистентності до лікарських препаратів на результати лікування туберкульозу / Лескін Е., Нігулеану А., Устіан А., Тодоріко А. та ін. Актуальна інсектологія. 2017. № 2 (том 5). С. 18–24.

29. Вплив цитокінів на модуляцію моноклональних антитіл крові у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень / Кужко М.М., Бутов Д.О., Степаненко Г.Л. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2012. № 3 (10). С. 29–32.

30. Впровадження бедаквеліну в Україні: нова надія для пацієнтів зі стійкими формами туберкульозу / Литвиненко Н.А., Павлова О.В., Гамазіна К.О. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017. № 3 (30). С. 13–22.

31. Габорець Т.Л. Сучасний підхід до організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-асоційований туберкульоз в Україні за принципом «дві хвороби – один пацієнт» / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 3 (18). С. 90–96.

32. Горлова Е.Е. Патология иммунитета при туберкулёзе: обзор литературы / Бюл. физиол. патол. дыхания. 2010. № 35. С. 37–44.

33. Гриневич Ю.А., Альферов А.И. Определение иммунных комплексов / Лабор. дело. 1981. № 8. С. 493–496.

34. Григорьева М.П., Копелян И.И. Разработка микрометода культивирования клеток крови человека / Бюллетень эксп. Биологии и медицины. 1972. №8. С. 119–122.

35. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з новими випадками туберкульозу із розширеною резистентністю / Черенько С.О., Гранкіна Н.В., Литвиненко Н.А. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 2 (17). С. 13–17.

36. Динаміка частоти виявлення та структура медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу в регіонах України / Ткач О.А., Лаповець Н.Є., Платонова І.Л. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. С. 121–122.

37. Добин В.П. Множественная (смешанная) туберкулезная инфекция / Туберкулез и болезни легких. 2014. № 4. С. 5–8.

38. Досвід застосування бактеріального пептидоглікану в комплексній терапії хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень / Рекалова О.М., Матвієнко Ю.О., Панасюкова О.Р. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015. № 1 (20). С. 24–29.

39. Доцільність застосування інфузійних форм протитуберкульозних препаратів для хворих на мультирезистентний туберкульоз у скореченому режимі хіміотерапії / Литвиненко Н.А., Варицька Г.О., Гуменюк М.І. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2016. № 4. С. 19–23.

40. Дубров В.П., Герасименко П.В., Зуб В.С. Ефективність ранньої комплексної терапії ендогенного виснаження у хворих на деструктивний туберкульоз легень / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2013. № 3 (14). С. 44–48.

41. Дужий І.Д., Піддубна Г.П. Туберкульозний плеврит як провісник дисемінованого прогресуючого туберкульозу / Укр. пульмонол. журн. 2016. № 1. С. 68–70.

42. Епідеміологічні аспекти мультирезистентного і з розширеною резистентністю туберкульозу у дорослих / Сахелашвілі М.І., Платонова І.Л., Штибель Г.Д. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 4 С. 13–16.

43. Ефективність застосування актовегіну та імунофану в комплексній терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз / Сахелашвілі М.І., Платонова І.Л., Штибель Г.Д. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекції. 2015. № 1 (20). С. 47–52.

44. Ефективність і недоліки функціонування протитуберкульозної служби в Україні / Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Мельник В.М. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2016. № 2. С. 5–7.

45. Ефективність лікування нових випадків мультирезистентного туберкульозу легень запорука профілактики рецидиву / Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Ткач О.А., Штибель Г.Д. та ін. Збірник наукових праць «Актуальні проблеми профілактичної медицини». Львів 2017. №1 (14). С. 121–127.

46. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз в Україні: аналіз офіційної звітності / Мельник В.М., Новожилова І.О., Матусевич В.Г. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2014. № 2. С. 36–39.

47. Ефективність лікування хворих з мультирезистентним туберкульозом в залежності від давності захворювання / Василенко С.П., Савка К.А., Білик М.О. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. С. 101–102.

48. Єременчук І.В., Тодоріко Л.Д., Тесліцький О.О. Особливості цитокінової регуляції у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Матеріали XV конгресу СФУЛТ. Чернівці. 2014. 196 с.

49. Єременчук І.В. Удосконалення патогенетичного лікування мультирезистентного туберкульозу легень / Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. С. 106–107.

50. Журило О.А. Система забезпечення якості бактеріологічних досліджень в закладах, що здійснюють мікробіологічну діагностику туберкульозу на різних рівнях надання медичної допомоги Україні / Кіровоград, Поліум. 2013. 72 с.

51. Зависимость клинико-рентгенологических проявлений туберкулёзного процесса у больных впервые выявленным ифилтративным туберкулёзом лёгких от экспрессии генов цитокинов / Захарова М.В., Стаханов В.А., Шаповал И.М. та ін. Туберкулёз и болезни лёгких. 2011. № 4. С. 152–153.

52. Зайков С.В., Пликанчук О.В. Динаміка імунологічних показників у хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень під впливом імуномодулятора мурамілпептидного ряду / Медичні перспективи. 2009. № 2 (14). С. 78–81.

53. Зайков С.В., Пликанчук О.В. Ефективність лікування хворих з уперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень при використанні імуномодулятора мурамілпептидного ряду / Ліки України. 2009. № 3 (129). С. 85–88.

54. Зайков С.В., Богомолів А.Є. Можливості діагностики порушень клітинної ланки імунної системи при туберкульозі легень / Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2010. № 3 (32). С. 39–43.

55. Зайков С.В., Пликанчук О.В. Результати лікування хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень при застосуванні імуномодулятора мурамілпептидного ряду / Укр. пульмонол. журнал. 2010. № 3. С. 30–32.

56. Зайков, С.В. Применение иммуномодуляторов при заболеваниях органов дыхания / Рациональная фармакотерапия. 2015. № 1 (06). С. 1–4.

57. Застосування методів аналітичної епідеміології для дослідження поширення туберкульозу / Пустовий Ю.Г., Долинська М.Г., Грицова Н.А. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2010. № 1. С. 55–59.

58. Значение цитотоксичности возбудителя в клиническом течении туберкулёза лёгких / Барнаулов А.О., Вишневский Б.И., Маничева О.А. и др. Вест. нов. мед. технологий. 2010. № 4. С. 41–43.

59. Зозуляк В.І., Ліскіна І.В., Загаба Л.М. Аналіз клініко-анатомічних показників хворих на туберкульоз легень із морфологічними ознаками

прогресування (за операційним матеріалом) / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 2 (17). С. 18–24.

60. Ильинская И.Ф. Патогенетические основы индивидуализированной иммунокоррекции при туберкулёзе / Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2011. № 3. С. 55–60.

61. Ильинская И.Ф. Актуальные вопросы рациональной интерферонотерапии при туберкулёзе / Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2012. № 3. С. 18–22.

62. Ільїнська І.Ф. Система гамма-інтерферону та її місце у патогенезі туберкульозу / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2012. № 3 (10). С. 79–87.

63. Ільїнська І.Ф. Гематологічні та біохімічні розлади у хворих на ко-інфекцію туберкульоз з різним станом імунітету / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2013. № 1 (12). С. 51–56.

64. Иммунологические исследования в клинике / За редакцією Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. К.: Здоровья, 1978. 160 с.

65. Капрош А.В., Мацегора Н.А. Обґрунтування необхідності використання імунозамісної терапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз у поєднанні з ВІЛ / Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. 108 С.

66. Киселева Е.П. Новые представления о противои инфекционном иммунитете / Инфекция и иммунитет. 2011. № 1. С. 9–14.

67. Кишкан І.Г., Косуба Р.Б. Метилксантини: сучасний стан та перспективи застосування (огляд літератури) / Буковинський медичний вісник. 2017. Том 21 № 1 (81). С. 200–204.

68. Клиническая иммунология и аллергология / За редакцією Дранник Г.Н. Киев. 2010. 547 с.

69. Клинические проявления и эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в противотуберкулёзных учреждениях ФСИН

России / Кононец А.С., Сафонова С.Г., Сидорова С.В. и др. Пульмонология. 2008. № 3. С. 67–72.

70. Клініко-лабораторні особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень в Україні / Ліскіна І.В., Кузовкова С.Д., Журило О.А. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2011. № 2 (05). С. 5–11.

71. Ковальова Г.Г. Актуальні питання та практичні підходи до підвищення ефективності Загальнодержавної програми протидії захворюванню на туберкульоз в Україні / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2013. № 4 (15). С. 14–23.

72. Комплексное лечение остропрогрессирующего туберкулёза лёгких под контролем иммунологического статуса / Титюхина М.В., Барсуков А.А., Ловачева О.В. и др. Туберкулёз и болезни лёгких. 2011. № 9. С. 59–62.

73. Контингенти хворих з групи високого ризику щодо мультирезистентного туберкульозу RIF+ за результатами обстеження хворих за допомогою Gene Xpert МБТ / RIF / Черенько С.О., Варицька Г.О., Барбова А.І. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 4 (19). С. 29–33.

74. Корнага С.І., П'ятночка І.Т., Тхорик Н.В. Мультирезистентність мікобактерій туберкульозу у хворих з рецидивом туберкульозу легень / Оригінальні дослідження. 2014. С. 87–89.

75. Корнага С.І., П'ятночка І.Т. Санітарно-освітня грамотність хворих на мультирезистентний туберкульоз / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015. № 4 (23). С. 48–52.

76. Корнага С.І., П'ятночка І.Т., Тхорик Н.В. Мультирезистентний туберкульоз за даними обласного протитуберкульозного диспансеру / Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016. № 1 С. 31–32.

77. Корнага С.І., П'ятночка І.Т. Гемолітичні показники у хворих з уперше діагностованим чутливим і мультирезистентним дисемінованим

туберкульоз легень / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017. № 2 (29). С. 50–54.

78. Крижановський Д.М., Котельникова А.О. Епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Дніпропетровській області за підсумками 2015 рооку / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016. № 3 (26). С. 101–104.

79. Кужко М.М., Бутов Д.О., Калмикова І.М. Стан оксиду азоту у крові хворих на мультирезистентний туберкульоз легень на фоні рецидиву специфічного процесу / Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. С. 107.

80. Кужко М.М., Гриб О.Ю. Особливості фагоцитарної активності крові у хворих на рецидив туберкульозу легень з різним рівнем резистентності до протитуберкульозних препаратів / Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. С. 108–109.

81. Кужко М.М., Гульчук Н.М., Линник М.І. Хіміорезистентний туберкульоз: перспективи попередження та лікування / Укр. пульмонол. журнал. 2014. № 3. С. 12–16.

82. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабыч П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Киев: Морион, 2000. 186 с.

83. Лаповець Н.Є. Особливості змін рівнів ІЛ-8, ІЛ-10 та показників гуморального імунітету в сироватці крові х ворих на абдомінальний туберкульоз / Туберкульоз, легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2012. № 3 (10). С. 33–35.

84. Лекарственная устойчивость, жизнеспособность и вирулентность in vitro штаммов *Mycobacterium tuberculosis* различных генотипов / Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Вязовая А.А. и др. Инфекция и иммунитет. 2011. № 4. С. 341–348.

85. Ликопид в иммунотерапии опухолей: обзор экспериментальных исследований / Козлов И.Г., Воронина Е.В. и др. Вопр. гематол., онкол. и иммунопатологии в педиатрии. 2011. Т. 10, № 2. С. 2–7.

86. Линник Н.И., Мусиенко Н.Н. Многосрезовая компьютерная томография в фтизиопульмонологии: стандартизации исследования и программное обеспечение / Укр. пульмонолог. журнал. 2012. № 3. С. 65–69.

Лискина И.В. Особенности смертельных исходов при туберкулезе легких у взрослых пациентов высокоспециализированного медицинского учреждения (по данным клинко-патанатомического анализа) / Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 3 (18). С. 31–38.

87. Литвиненко Н.А. Эффективность лечения больных на мультирезистентный туберкулез та туберкулез із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкулезних препаратів залежно від анамнезу попереднього лікування / Укр. пульмонолог. журнал. 2015. № 1. С. 10–14.

88. Литвиненко Н.А., Варицька Г.О. Клінічна демонстрація випадків скороченого курсу лікування хворих на мультирезистентний туберкулез, діагностований молекулярно-генетичним методом / Укр. пульмонолог. журнал. 2016. № 2. С. 35–38.

89. Литвиненко Н.А., Чоботар О.П., Давиденко В.В. Эффективность лечения больных на туберкулез легень із пре-розширеною резистентністю за скороченим 12-місячним режимом хіміотерапії з максимальною бактерицидною резистентністю / Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017. № 2 (29). С. 54–61.

90. Литвинюк О.П., Зайков С.В. Захворюваність на туберкулез медичних працівників протитуберкулезних закладів / Укр. пульмонолог. журнал. 2017. № 2. 111 С.

91. Лікування хворих на мультирезистентний туберкулез та туберкулез із розширеною резистентністю мікобактерій туберкулезу до протитуберкулезних препаратів: основні причини низьких результатів / Феценко Ю.І., Литвиненко Н.А., Погребна М.В. та ін. Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016. № 2 (25). С. 22–29.

92. Ліскіна І.В., Ніколаєва О.Д., Загара Л.М. Випадок розвитку аспергільозної пневмонії на тлі хронічного мультирезистентного фіброзно-кавернозного туберкульозу легень (клініко-анатомічне спостереження) / Клінічні спостереження. 2014. С. 43–48.

93. Ліскіна І.В. Діагностичні можливості імунологічного дослідження в разі туберкульозного запального процесу / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016. № 3 (26). С. 93–100.

94. Ліскіна І.В., Олексинська О.О. Сучасний патоморфоз прогресуючого мультирезистентного фіброзно-кавернозного туберкульозу легень з позицій морфологічної характеристики збудника та його локалізації / Медицина сьогодні і завтра. 2016. № 1 (58). С. 40–47.

95. Максимович К.Г., Желтвай В.В. Определение циркулирующих иммунных комплексов при хронических заболеваниях органов дыхания: информационное письмо / Укрмедпатент. К., 1985. 3. с.

96. Мальцев Д.В. Дефіцит природних кілерних Т-клітин / Укр. Мед. Часопис, 1 (105) – XI / XII 2015. С. 43–45.

97. Марченко Н.А. Особливості перебігу вперше діагностованого туберкульозу у ВІЛ-інфікованих залежно від стану імунної системи / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2013. № 2 (13). С. 59–65.

98. Масюк Л.А., Бахмат В.М., Лепілова А.Ю. Ефективність лікування хворих на рифампіцин-резистентний туберкульоз легень / Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. С. 111–112.

99. Медико-соціальні проблеми, досягнення та перспективи розвитку фтизіатрії на сучасному етапі / Бойчук Т.М., Тодірко Л.Д., Бойко А.В. та ін. Український терапевтичний журнал. 2013. № 2. С. 109–115.

100. Мельник В.М., Новожилова І.О., Матусевич В.Г. Стан та недоліки організації виявлення хворих на хіміорезистентний туберкульоз / Укр. пульмонол. журнал. 2013. № 2. С. 15–19.

101. Мельник В.М., Новожилова І.О., Матусевич В.Г. Хіміорезистентний туберкульоз стан проблеми в Україні

/ Укр. Мед. Часопис, 5 (97) IX / X 2013. № 5 (97). С. 43–45.

102. Мельник В.М., Новожилова І.О., Матусевич В.Г. Експертна оцінка організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз / Укр. пульмонол. журнал. 2014. № 3. С. 8–11.

103. Мельник В.М., Приходько А.М., Ареф'єва Л.В. Історія виникнення і розвитку хіміорезистентного туберкульозу / Укр. пульмонол. журнал. 2012. № 2. С. 59–61.

104. Мельник В.М., Турченко Л.В. Туберкульоз і алкогольна залежність – актуальна проблема сьогодення / Укр. пульмонол. журнал. 2016. № 4. С. 9–18.

105. Мельник О.П., Островський М.М. Перспективи використання імуномодулятора мурамілпептидного ряду у хворих на інфільтративний туберкульоз у поєднанні з хронічним бронхітом / Буковинський медичний вісник. 2015. Том 9. № 4 (76). С. 220–222.

106. Мельник-Шеремета О.П., Островский Н.Н. Влияние глюкозаминилмурамилпентапептида на патогенетические звенья процессов неоколлагенеза и воспаления бронхиального дерева при инфильтративном туберкулезе легких на фоне хронического бронхита / Весник ВГМУ. 2017. № 16 (2). С. 91–96.

107. Можливості фармакотерапії туберкульозу легень / Кужко М.М., Клименко М.Т., Гульчук Н.М. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2012. № 4 (12). С. 57–64.

108. Мосієнко В.С. Вітчизняний імуномодулятор з *Lactobacillus Delbrueskii* у комплексному лікуванні пухлинної хвороби / Приложение к журналу «Онкология». 2004. Т. 6, № 3. С. 25–27.

109. Москаленко В.Ф., Петренко В.І., Радиш Г.В. Досягнення та перспективи розвитку фтизіатрії / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2013. № 1 (12). С. 5–13.

110. Мультирезистентный туберкулез и ко-инфекция ВИЧ / ТБ: особенности эпидемической ситуации в Украине и Беларуси / Тодорико Л.Д.,

Петренко В.И., Кужко М.М. и др. Туберкулез и болезни легких. 2016. № 3 (26). С. 10–15.

111. Наказ МОЗ України № 45 від 06. 02. 2002 «Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції». / Київ. 2002. 118 с.

112. Наказ МОЗ України від 04. 09. 2014 № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз». / Київ. 2014. 179 с.

113. Наукові підходи до вирішення проблем туберкульозу / Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Матусевич В.Г., Новожилова І.О. Укр. пульмонол. журнал. 2013. № 2. С. 5–14.

114. Низова Н.Н., Талалаев К.А., Миронюк И.С. Роль первичного звена медико-санитарной помощи населению в системе противодействия распространению ВИЧ-инфекции половым путем в Украине / Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2013. № 4 (15). С. 7–13.

115. Ніколаєва О.Д. Проблеми ведення випадку мультирезистентного туберкульозу у ВІЛ – інфікованих / Укр. пульмонол. журнал. 2016. № 2. С. 37–39.

116. Новицкий В.В. Имунный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии / Иммунология. 2007. № 9. С. 28–30.

117. Новожилова І.О., Мельник В.М., Матусевич В.Г. Світові тенденції зростання резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів (огляд літератури) / Укр. Мед. Часопис, № 6 (92). XI / XII. 2012. С. 27–28.

118. Нореико Б.В., Нореико С.Б., Имунная система легких. Лекция 1. Иммунологический аспект / Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2013. № 4 (15). С. 76–83.

119. Норе́йко Б.В., Норе́йко С.Б., Гри́цун Ю.А. Иммунная система легких. Лекция 2. Физиологический аспект / Туберкулез, легочные болезни, ВИЛ-инфекция. 2013. № 4 (15). С. 95–101

120. Обґрунтування скорочених режимів хіміотерапії для хворих на МРТБ за вітчизняним досвідом / Фе́щенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Погребна М.В та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2016. № 2. С. 26–27.

121. Оде́йчук А.Н. Обобщенный критерий эффективности моделей прогнозирования временных рядов в информационных системах / Біоніка інтелекту: наук. Техн. 2009. № 1 (70). С. 113–119.

122. Осі́йський І.Ю., Близнюк С.В., Андру́шенко С.В. Первинна резистентність мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів у хворих з вперше діагностованим деструктивним легочним туберкульозом / Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. 116 с.

123. Особенности клиники и лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у беременных женщин в современных условиях / Сахелашвили М.И., Платонова И.Л., Луцишин Т.В., Штыбель Г.Д. и др. Вестник Академии Наук Молдовы Медицина. 2016. № 2 (51). С. 240–243.

124. Особливості клінічного перебігу вперше виявленого туберкульозу легень та його рецидивів / Кужко М.М., Старкова О.М., Про́цик Л.М. та ін. Туберкулез, легочні хвороби, ВИЛ-інфекція. 2014. № 2 (17). С. 74–80.

125. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні / Фе́щенко Ю.І., Мельник В.М., Зайков С.В. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2016. № 1. С. 5–9.

126. Островский В.К., Мащенко А.В., Янголенко Д.В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определения прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / Клиническая лабораторная диагностика. 2006. № 6. С. 50–53.

127. Оцінка ефективності антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз легень за показниками імунологічних досліджень / Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Лаповець Н.Є., Штибель Г.Д. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекції. 2011. № 2 (5). С. 21–25.

128. Оцінка ефективності стандартизованої інтенсивної антимікобактеріальної терапії у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень за показниками імунологічних досліджень / Платонова І.Л., Пурська М.Б., Штибель Г.Д. та ін. Інформаційний лист: Львівський НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України, Укрмедпатентінформ МОЗ України. Київ, 2012. № 49. 2 с.

129. П'ятночка І.Т., Корнага С.І., Тхорик Н.В. Шляхи зниження розповсюдження мультирезистентного туберкульозу з погляду фтізіоепідеміології / Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2014. № 4 (62). С. 67–70.

130. П'ятночка І.Т., Корнага С.І., Тхорик Н.В. Про прихильність до лікування хворих на туберкульоз санітарно – освітня грамотність хворих на мультирезистентний туберкульоз / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015. № 1 (20). С. 108–112.

131. Паралелі імунологічних порушень у хворих з у перше діагностованих хіміочутливим і мультирезистентним туберкульозом легень / Платонова І.Л., Лаповець Н.Є., Штибель Г.Д. та ін. / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекції. 2016. № 2 (25). С. 50–55.

132. Пат. № 96222 UA Україна МПК А61К31/00, А61Р 31/06 Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів протягом інтенсивної фази хіміотерапії / Заявники та патентовласник: С.О. Черенько, Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько, Н.В. Гранкіта.; патентовласник: ДУ ” Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім.Ф.Г.Яновського АМНУ”. № U201408065 заявл. 17. 07. 2015; опубл. 26. 01. 2015, "Промислова власність" Бюл. № 2 –2015.

133. Пат. № 66308 UA Україна МПКА 61K3/00, A61K33/44, A61K3/00, A61K35/10, Спосіб лікування хворих на вперше виявлений деструктивний туберкульоз легень / Заявники: С.Л. Матвеева; патентовласник С.Л. Матвеева; Харківський державний медуніверситет. –№ 201108220; заявл. 30. 06. 2011; опубл.26. 11. 2011, "Промислова власність", Бюл. № 24–2011.

134. Пат. № 69394 UA Україна МПКА 61K31/00 Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів протягом інтенсивної фази хіміотерапії / Заявники: С.О. Черенько, Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна, Л.М.Циганкова, Ю.О.Сенько.; патентовласник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім.Ф.Г.Яновського АМНУ" № U201112585 заявл.27. 10. 2011; опубл. 25. 04. 2012, "Промислова власність" Бюл. № 8–2012.

135. Пат. № 69439 UA Україна МПК G01N33/00 Спосіб прогнозування інволюції перебігу туберкульозу легень / Заявники та патентовласник: М.М. Кужко, Д.О. Бутов, Г.Л. Степаненко, Н.М. Гульчук, Л.М. Процик, О.М. Старкова, Т.С. Бутова; Харківський національний медичний університет. № u201112924; заявл. 03. 11. 2011; опубл. 25. 04. 2012, "Промислова власність" Бюл. № 8–2012.

136. Пат. № 72349 UA Україна МПК A61K8/00 Спосіб лікування мультирезистентного туберкульозу легень / Заявники та патентовласник: О.С. Шевченко, Д.О. Бутов, М.М. Пітенько, Г.Л. Степаненко, О.І. Чопорова, Н.М. Боровик, С.О. Смірнов. патентовласник: Харківський національний медичний університет –№ U201202765; заяв. 07. 03. 2012; опуб. 10. 08. 2012 "Промислова власність" Бюл. № 15–2012.

137. Пат. № 80368 UA Україна МПК A61K31/00, A61P31/06 Спосіб вибору тактики лікування оперованих хворих з мультирезистентним туберкульозом / Заявники та патентовласник: П.Є. Бакулін, Р.А. Веремєнко,

Ю.Ф. Савченко; патентовласник Ю.Ф.Савченко № U201213802; заяв. 03. 12. 2012; опуб. 27. 05. 2013. "Промислова власність" Бюл. № 10–2013.

138. Пат. № 80369 UA Україна МПК А61К31/00, А61Р11/00 Спосіб лікування мультирезистентного туберкульозу легень / Заявники та патентовласник: Л.Д. Тодірко, А.О. Герман, А.В. Бойко, В.І. Сливка; патентовласник Буковинський державний медичний університет № U201213806; заяв. 03. 12. 2012; опуб. 27. 05. 2013. "Промислова власність" Бюл. № 10–2013.

139. Патогенетическое лечение [Електронний ресурс]. – Режим доступа: http://www.krasme.ru/books/pat_lech_tub.pdf.

140. Перспективи застосування імуномодулювальних засобів при туберкульозі органів дихання / Раціональна фармакотерапія. 2008. № 2 (08). С. 1–4.

141. Петренко О.О., Варченко Ю.А. Регуляція специфічного клітинного імунітету у дорослих хворих з уперше діагностованим туберкульозом легень / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2010. № 1 (01). С. 47–52.

142. Петренко О.О. Результати застосування меропенему в антимікобактеріальній терапії хіміорезистентного туберкульозу / Укр. пульмунол. журнал. 2011. № 1. С. 53–57.

143. Петренко В.І. Методи виявлення туберкульозу: минуле та сучасне. До 130-річчя від дня відкриття збудника туберкульозу Робертом Кохом / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2012. № 1 (08). С. 18–26.

144. Петренко В.І., Радиш Г.В. Досягнення та перспективи розвитку фтизіатрії / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2013. № 1 (12). С. 5–13.

145. Петренко В.І. До міжнародного дня боротьби з туберкульозом: «Охопити три мільйони: виявити, лікувати, вилікувати туберкульоз» / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 1 (16). С. 5–7.

146. Петренко В.І., Процюк Р.Г. Проблеми туберкульозу в Україні / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015. № 2 (21). С. 16–29.

147. Підвищення ефективності лікування хворих на деструктивний хіміорезистентний туберкульоз легень з вираженими явищами ендотоксикозу / Мажак К.Д., Ткач О.А., Писаренко Є.І. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. С. 111–112.

148. Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Ткач О.А. Особливості імунітету у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з різною ефективністю хіміотерапії / Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. С. 116–117.

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

150. Пликанчук О.В., Зайков С.В. Вплив імуномодулятора мурамілпептидного ряду на стан імунної системи хворих з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень / Інфекційні хвороби. 2008. № 1. С. 49–51.

151. Пликанчук О.В. Динаміка клінічних та імунологічних показників у хворих з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень під впливом імуномодулятора мурамілпептидного ряду / Таврический медико-биологический весник. 2009. том. 12 № 1 (45). С. 62–66.

152. Пликанчук О.В. Зміни імунологічних показників при активному туберкульозі легень та можливості їх корекції / Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2016. № 5 (94). С. 34–36.

153. Побічні реакції протитуберкульозних препаратів у процесі оцінки наслідків лікування хворих на туберкульоз / Феценко Ю.І., Черенько С.О., Матвєєва О.В. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 4 (13). С. 13–22.

154. Показатели иммунитета и биологические свойства микобактерий при инфильтративном туберкулезе легких / И.Я. Сахарова и др. Проблема туберкулеза. 2005. № 9 С. 14–17.

155. Популяционные изменения лимфоцитарного состава крови при чувствительном и химиорезистентном туберкулезе / Платонова И.Л., Сахелашвили М.И., Штыбель Г.Д. и др. «ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты»: збірник матеріалів міжнародної конференції, Гродно, жовтень 2015 р. Гродненський державний медичинський університет, Республіка Білорусь, 2015. С. 140–142.

156. Порівняльна оцінка клінічної ефективності, переносимості та вартості-ефективності левофлоксацину та моксифлоксацину у комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Черенько С.О., Литвиненко Н.А. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 2 (17). С. 21–26.

157. Порівняльні дослідження культивування *M. Tuberculosis* на рідкому середовищі в автоматизованій системі ВАСТЕС 960 щільному середовищі Левенштейна-Єнсена / Журило О.А., Барбова А.І.,

Миронченко С.В. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2011. № 3 (06). С. 23–26.

158. Преморбідна імуносупресія у хворих на туберкульоз легень / Ільїнська І.Ф., Мельник В.М., Ареф'єва Л.В. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2010. № 2. С. 57–61.

159. Прилуцкий А.С., Лесниченко Д.А., Майлян Е.А. Метод определения интенсивности фагоцитоза с использованием частиц латекса / Лабораторная диагностика. 2005. № 4. С. 198–199.

160. Применение препарата Перхлзон в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания со множественной устойчивостью

/ Чернохаева И.В., Павлова М.В., Старшинова А.А. и др. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 3 (18). С. 118–200.

161. Приходько, А.М. Історичні аспекти боротьби з туберкульозом в Україні (початок ХХ ст.) / Укр. Мед. Часопис, 6 (92) ІХ/Х. 2012. С. 41–42.

162. Прогностичні критерії розвитку розширеної резистентності мікобактерій туберкульозу у хворих на мультирезистентний туберкульоз / Литвиненко Н.А., Погребна М.В., Черенько С.О. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2011. № 4 (07). С. 31–34.

163. Протитуберкульозные IgE- антитела (II часть). Исследование концентрации при различных формах туберкулеза / А.Г. Авдиенко и др. Проблема туберкулеза. 2002. № 3. С.45-48.

164. Радиш Г.В. Ефективність антимікобактеріальної терапії з включенням геміфлоксацину у хворих на деструктивний туберкульоз легень з моно-, полі- і мультирезистентністю / Український науково-медичний молодіжний журнал. 2014. № 2 (81). С. 65–70.

165. Радиш Г.В. Ефективність і переносимість геміфлоксацину та інших фторхінолонів у режимах антибактеріальної терапії хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 3 (18). С. 22–30.

166. Радиш Г.В. Ефективність фторхінолонів у комплексному лікуванні хворих на поєднані захворювання – мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю та ВІЛ-інфекцією / Укр. пульмонол. журнал. 2016. № 1. С. 49–52.

167. Разнатовская Е.Н. Интегральные индексы эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких / Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2012. № 2 (9). С. 119–120.

168. Разнатовская Е.Н., Михайлова А.А., Костенко И.А. Эффективность GEN EXPERT MTB / RIF у больных с новыми и случаями и рецидивами туберкулеза легких / Актуальная Инфектология. 2015. № 2 (7). С. 55–57.

169. Разнатовська О.М. Динаміка показників цитокінового профілю під впливом імуномодулятора глютамін-цистиніл-гліцин динатрію у хворих

на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень / Запорожский медицинский журнал. 2015. №3 (90). С. 95–98.

170. Резистентність як наслідок виникнення рецидивів туберкульозу легень / Кужко М.М., Гриб О.Ю., Старкова О.М. та ін. / Укр. пульмонол. журнал. 2017. №1. С. 49–53.

171. Рекалова О.М., Белогорцева О.І., Коваль Н.Г. Імунологічні методи діагностики туберкульозу / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017. № 1 (28). С. 75–83 .

172. Римжа М.І., Синяк К.М., Шабловська Є.О. Статистичні методи в роботі лікаря-епідеміолога. Динамічні ряди / Епідеміологія: підручник. К.: Здоров'я, 1998. С. 94–97.

173. Саркоидоз органов дыхания / В. К. Гаврисюк и др. Киев. 2015. 192 с.

174. Система лімфоцитарного захисту у дітей, хворих на туберкульоз легень зумовлений різною чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів / Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Штибель Г.Д. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 3 (18). С. 17– 22.

175. Ситуація з мультирезистентним туберкульозом в Тернопільській області України у 2016 році / Грищук Л.А., Рудик В.Д., Буртняк М.М. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. С. 105.

176. Скрыгина Е.М. Характеристика Т- и В- лимфоцитов у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Иммунология, аллергия, инфектол. 2008. № 4. С. 40–55.

177. Скрыгина Е.М., Гуревич Т.Л., Астровко А.Я. Эффективные пути решения проблемы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в республике Беларусь / Туберкулез и болезни легких. 2014. № 3. С. 18–23.

178. Сперанский В.К., Самойленко Г.Е., Лобачева М.В. Общий анализ крови – все ли его возможности изчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной

интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого / Здоровье Украины. 2009. № 6 (19). С. 51–57.

179. Стан адаптивного імунітету хворих на деструктивний туберкульоз легень з різною експресією лімфоцитами рецепторів до гамма-інтерферону / Ільїнська І.Ф., Матвієнко Ю.О., Копосова І.В. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015. № 1 (20). С. 53–62.

180. Стан оксидантно-антиоксидантної системи крові щурів в умовах експериментального легеневого набряку / Коржов В.І., Жадан В.М., Лоза Т.В. та ін. Туберкульоз, легенві хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 4 (19). С. 72–77.

181. Стан системного імунітету у хворих на деструктивний туберкульоз легень з різними рівнями гамма-інтерферону у сироватці крові / Ільїнська І.Ф., Матвієнко Ю.О., Копосова І.В. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2014. № 4. С. 58–64.

182. Степаненко В.О. Застосування натургомеопатичних препаратів у комплексному лікуванні мультирезистентного туберкульозу / Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. 121с.

183. Стерликов С.А., Тестов В.В. Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2010 г. / Туберкулез и болезни легких. 2014. № 3. С. 12–17.

184. Сучасні підходи щодо проведення бактеріологічної ідентифікації мікобактерій / Барбова А.І., Журило О.А., Трофімова П.С. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2013. № 3. С. 28–32.

185. Темпы регрессии саркоидоза легких в процессе глюкокортикостероидной терапии и возможные факторы их прогноза / В.К. Гаврисюк и др. Український терапевтичний журнал. 2017. № 3. С. 65–69.

186. Тодоріко Л.Д. Особливості епідемії та патогенезу хіміорезистентного туберкульозу на сучасному етапі / Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2011. № 3 (43). С. 38–41.

187. Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Гришин М.М. Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи і реальність / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 1 (16). С. 60–67.

188. Тодоріко Л.Д. Характеристика супутніх захворювань травної системи та їхня роль у формуванні резистентного туберкульозу легень / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 3 (18). С. 68–73.

189. Тодірко Л.Д., Петренко В.І., Шевченко О.С. Перспективи подолання туберкульозу в Україні / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016. № 1 (24). С. 72–78.

190. Тодоріко Л.Д. Ситуація щодо туберкульозу в Україні та перспективи подолання недуги / Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2016. № 2 (91). С. 10–13.

191. Тодоріко Л.Д., Сем'янів І.О. Ефективність застосування ін'єкційних форм ізоніазиду і рифампіцину в інтенсивну фазу хіміотерапії при чутливому туберкульозі з супутньою патологією гепато-панкреато-міліарної системи / Укр. пульмонол. журнал. 2016. № 1. С. 43–48.

192. Туберкульоз – актуальна проблема в Україні / Москаленко В.Ф., Петренко В.І., Процюк Р.Г. та ін. / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2010. № 1. С. 8–18.

193. Туберкульоз в Україні (Аналітично – статистичний довідник). / К., 2015. 115 с.

194. Туберкульоз: Організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смертністю / Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турченко Л.В. та ін. К.: Здоров'я, 2010. 448 с.

195. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та тритинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Сароїдоз» / Наказ МОЗ України № 634 від 08. 09. 2014.

196. Фещенко Ю.І. Фтизіоепідеміологія: посібник / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник. К.: Здоров'я, 2004. С. 505–530.

197. Фещенко Ю.І. Ефективність стаціонарного лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії / Укр. хіміотерапевтич. журн. 2010. № 2. С. 33–37.

198. Фещенко Ю.І., Черенько С.О. Епідемія туберкульозу в Україні: історичні аспекти та сучасний стан проблеми / Науковий журнал МОЗ України. 2012. № .1 (1). С. 48– 57.

199. Фещенко Ю.І., Черенько С.О. Міжнародні стандарти ведення хворих на мультирезистентний туберкульоз: огляд ркомендацій ВООЗ / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2012. № 1 (08). С. 8–17.

200. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом із резистентністю до антимикобактеріальних препаратів: / посібник К.: Здоров'я, 2013. 704 с.

201. Фещенко Ю.І., Черенько С.О., Барбова А.І. Туберкульоз із розширеною резистентністю: епідеміологічні аспекти, проблеми діагностики і лікування / Укр. пульмонол. журнал. 2013. № 3. С. 31– 33.

202. Фещенко Ю.І., Черенько С.О., Барбова А.І. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»: особливості його підготовки та чим відрізняється від попередніх клінічних протоколів / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2013. № 2 (13). С. 8–18.

203. Фещенко Ю.І. Проблеми і деякі підходи до реформування охорони здоров'я протитуберкульозної служби в Україні / Укр. пульмонол. журнал. 2015. № 3. С. 5–12.

204. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турченко Л.В. Концепція реформування протитуберкульозної служби та оптимізації протитуберкульозних заходів в Україні / Укр. пульмонол. журнал. 2015. № 1 (87). С. 5–9.

205. Фещенко Ю.І., Рекалова А.М. Особенности современной иммуномодулирующей терапии / Астма та алергія. 2016. № 2. С. 6–11.

206. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турченко Л.В. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні / Укр. пульмонол. журнал. 2016. № 3. С. 5–10.

207. Фещенко Ю.І., Черенько С.О. Раціональний вибір фторхінолонів для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та порівняльна оцінка їх ефективності та переносимості / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016. № 2 (25). С. 6–14.

208. Филинук О.В., Фелькер И.Г., Янова Г.В. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / Туберкулез и болезни легких. 2014. № 1. С. 20–26.

209. Філатова, О.В. Особливості захисних сил організму при хіміорезистентному туберкульозі / О.В. Філатова, М.Г. Бойко Вісник проблем біології і медицини. 2013. Вип. 1, т. 1 (98). С. 160–162.

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

211. Характеристика мультирезистентності за даними стаціонару облтубдиспансеру / Корнага С.І., Тхорик Н.В., Панькевич М.В. та ін. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016. № 3 С. 119–120.

212. Хіміорезистентний туберкульоз: поширеність та профіль стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів / Мельник В.М., Новожилова І.О., Матусевич В.Г. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2013. № 2. С. 19–23.

213. Хлистун В.М Особливості патології слизової оболонки бронхів у хворих з новими випадками хіміорезистентного туберкульозу легень / Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. С. 123.

214. Цапенко Ю.П. Аналіз первинної резистентності M. Tuberculosis родини beijing до антимікобактеріальних препаратів / Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. 124 с.

215. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких / Чернушенко Е.Ф., Кадан Л.П., Панасюкова О.Р. и др. Укр. пульмонол. журнал. 2010. № 2. С. 39–49.

216. Цитологічна структура крові у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень та її значення для оцінки інтенсивності ендогенної інтоксикації / Платонова І.Л., Писаренко Є.І., Штибель Г.Д., Павленко О.В. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекції. 2015. № 2 (21). С. 78–85.

217. Частота і структура мультирезистентного та туберкульозу легень із розширеною резистентністю у дорослих Львівської області / Сахелашвілі М.І., Платонова І.Л., Штибель Г.Д., Рак Л.М. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекції. 2017. № 1 (28). 2017. С. 36–41.

218. Частота офлоксацин- та аміноглікозид- резистентних штамів МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз / Фещенко Ю.І., Черенько С.О., Барбова А.І. та ін. Укр. пульмонол. журнал. 2011. № 4. С. 8–14.

219. Черенько С.О. Імунопатогенез туберкульозу легень / Астма і алергія. 2013. № 1. С. 32–37.

220. Черенько С.О. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2013. № 2 (13). С. 11–15.

221. Черенько С.О., Рева О.А., Рекалова О.М. Застосування лейкоцитарного імуномодулятора при мультирезистентних формах туберкульозу легень / Астма та алергія. 2013. № 3 С. 13–20.

222. Черенько С.О., Варицьба Г.О. Ефективність лікування хворих із новими випадками мультирезистентного туберкульозу, діагностованого за молекулярно-генетичним або фенотиповим методом / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015. № 2 (21). С. 73–77.

223. Черенько С.О., Гранкіна Н.В., Погребна М.В. Тривалість інтенсивної фази хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015. № 4 (23). С. 7–11.

224. Чернушенко Е.Ф. Иммунологические и цитогенетические изменения у больных туберкулезом легких / Лікарська справа. 1994. № 9. С. 105–109.

225. Чернушенко Е.Ф., Процюк Р.Г. Противотуберкулезный иммунитет (часть I) / Укр. пульмонол. журнал. 2010. № 4. С. 53–58.

226. Чернушенко Е.Ф., Процюк Р.Г. Протитуберкулезный иммунитет (часть II) / Укр. пульмонол. журнал. 2011. № 1. С. 29–30.

227. Шальмін О.С. Особливості цитикінового профілю у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень / Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2011. № 1 (16). С. 68–71.

228. Шальмін О.С., Разнатовська О.М., Ясінський Р.М. Можливості корекції імунологічних порушень препаратом глютамілцистеїнглїцин динатрію та світовий досвід його застосування у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 3 (18). С. 80–84.

229. Штибель Г.Д. Клінічна оцінка ефективності застосування глюкозамінілмурамілпептиду і похідного метилксантину в комплексній терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017. № 4 (31). С. 59–64.

230. Штибель Г.Д. Моніторинг антимікобактеріальної терапії та причини зниження її ефективності у хворих на мультирезистентний туберкульоз на стаціонарному етапі / Innovative technology in medicine: experience of Poland and– Ukraine. April 28. 29, 2017. С. 103–107.

231. Шубич М.Г. Выявление катионного белка в цитоплазме лейкоцитов с помощью бромфенолового синего / Цитология. 1974. Т. 6. № 10. С. 1321–1322.

232. Эффективность патогенетической терапии при туберкулёзе лёгких с использованием иммуномодуляторов / Коломиец В.М., Рачина Н.В., Вольф С.В. и др. Туберкулез и болезни легких. 2013. № 8. С. 45–49.

233. Эффективность применения стандартных режимов химиотерапии у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких по фактору прекращения бактериовыделения / Ткач Е.А., Тарасюк А.А., Штибель Г.Д., Платонова И.Л. и др. Туберкулез и болезни легких. 2011. № 4. С. 160–61.

234. Ярешко А.Г., Колбун М.Д., Куліш М.В. Ефективність дії слабого електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону в лікуванні хіміїорезистентного туберкульозу легень / Укр. пульмонол. журнал. 2017. № 2. С. 126–127.

235. Ясинов Д.А., Половинко И.А., Смагина Л.Т. Эффективность психологического сопровождения приверженности к лечению туберкулеза на стационарном этапе / Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 1 (16). С. 55–59.

236. Abstract book 46 World Conference on Lung Health of the International Union against Tuberculosis and lung. Disease (The Union) / Int. J. Tuberc Lung Dis. 2015. Vol. 19. № 12. P. 5567–5588.

237. Abubakar I.A., Epidemiology and treatment outcome of childhood tuberculosis in England and Wales: 1999–2006 / Arch. Dis. Child. 2008. Vol. 93. P. 1017–1021.

238. Actor J.K., Hunter R.P., Jagannat C.O. h Immunopathology of tuberculosis / Molecular pathology of lung diseases. N. Y.: Springer New York, 2008. P. 419–428.

239. Alivirez-Freites E.O., Carter J.L, Cynamon M.H. Activity of Moxifloxacinin the Treatment of Tuberculosisin a Murine Model / Antinicrob. Agent. Chemother. 2000. № 9. Vol. 17. P. 40–55.

240. Almeida A.S., Lago P.M., Boechat S.N. Tuberculosis is associated with a downmodulatory lung immune response that impairs TH1-type immunity / J. Immunol. 2009. T. 183 № 1. P. 718–731.

241. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection / Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. Vol. 161. P. 221–247.

242. Anisman H., Hayley S., Turrin N. Cytokines as a stressor: implications for depressive illness / Int. J. Neuropsychopharmacol. 2002. № 4. Vol. 5. P. 357–373.

243. Anti-tuberculosis drugs adverse reactions: a review of the Iranian literature / Kargar M. et al. Expert Opin. Drug.Saf. 2014. Vol. 13 № 7. P. 875–891.

244. Bach I., Hirschhorn K. Lymphocyte interaction: a potencial hystocompatibility test in vitro / Science. 1964. Vol. 143. P. 813-814.

245. Barnes P.F. Diagnosing of latent tuberculosis infection / Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol. 163. P. 807–808.

246. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / Caminero J.A. et al. Lancet Infect. Dis. 2010. № 10. P. 621–629.

247. Boom W.H. The role of T-cell in Micobacterium tuberculosis infection / Infectious Agends & Disease. 1996. Vol. 5. P. 73–81.

248. Buccheri S. I. L-4Lepletion Enhances Host Resistance fnd Passive IgA Protectionagainst Tuberculosis Infection in BALB /c Mice Eur. J of Imunology. 2007. Vol. 37. № 3. P. 729– 737.

249. Caminero J.A. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment / *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 25. P. 928–936.
250. Caminero J.A. Loddenkemper R. Tuberculosis: are we making it in curable. / *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 42. P. 5–8.
251. Caminero J.A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies / *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2006. Vol. 10. № 8. P. 829–837.
252. Caminero J.A., Sotgiu G.B., Zumla A.O Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / *Lancet Infect. Dis.* 2010. Vol. 10. № 9. P. 621–629.
253. Canetti G. The J. Burns Amberson lecture. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis / *Am. Rev. Respir. Dis.* 1965. Vol. 92. P. 687–703.
254. Chang K.C., Yew W.W. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012 / *Respirology*. 2013. Vol. 18. P. 28–32.
255. Cherenko S., Litvinenko N. Efficacy of intravenous administration of anti-tuberculosis drugs in patients with multidrug-resistant tuberculosis / *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 42 (52). P. 2814.
256. Clinical case of using intravenous forms of anti-tuberculosis drugs to improve the treatment efficiency of tuberculosis in patients with malabsorption syndrome / Kuzhko M.M., Butov D.O., Hulchuk N.M. et al. *J. Pulmonary respiratory medicine*. 2015. № 5. P. 4.
257. Conkey S.J. Evaluation of a rapid-format antibody test and the tuberculin skin test for diagnosis of tuberculosis in two contrasting endemic settings / *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2002. Vol. 6. № 3. P. 246–252.
258. Constantoulakis P., Filiou E., Rovina N. In vivo expression of innate immunity markers in patients with *Mycobacterium tuberculosis* infection / *BMC Inf. Dis.* 2009. Vol. № 10. P. 243–246.
259. Cooper M., Khader S. The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis / *Immunol. Reviews*. 2008. Vol. 226. № 1. P. 191–204.

260. Davies P.O., Yew W.W., Ganguly D.P. Smoking and tuberculosis: the epidemiological association and immunopathogenesis / Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2006. № 100. P. 291–298.

261. Diel R. Interferon release assay for the diagnosis latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis / Eur. Resp. J. 2011. Vol. 37. P. 88–90.

262. Does Alcohol Consumption Multidrug-resistant Tuberculosis Treatment Affect Outcome? / Duraisamy K. et al. Ann. Am. Thorax. Soc. 2014. Vol. 5. № 11. P. 712–718.

263. Duarte E.C., Bierrenbach A.L., Silva J.B. Factors associated with deaths among pulmonary tuberculosis patients: A case-control study with secondary data / Journal of Epidemiology and Community Health. 2009. № 63. P. 233–238.

264. El-Sayed A.A., Hassa A.A., Th1 and Th2 responses in active and inactive tuberculosis / E. J. Immunology. – 1997. Vol. 4. № 2. P. 7–12.

265. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran / Velayati A.A. et. al. Chest. 2009. Vol. 136. № 2. P. 420–425.

266. Ferraz J., Alduquerque V. Immune Factors and Immunoregulation in Tuberculosis / Brazilian J. Med. Biol. Research 2006. Vol. 39. № 11. P. 187–197.

267. Fruth U., Young D. Prospects for new TB vaccines: Stop TB Working Group on TB Vaccine Development / Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2004. Vol. 8. P. 151–155.

268. Furin J. The Clinical Management of Drug-Resistant Tuberculosis / Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2007. Vol. 13. № 3. P. 212–217.

269. Gie R.P. Childhood tuberculosis mainstreamed into National Tuberculosis Programs / Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2006. Vol. 10. P. 1067.

270. Ginsberg A.M. Emerging Drugs for Active Tuberculosis / Clinical Development, Global Alliance for TB Drug Development, New York, Semin. Respir. Crit. Care Med. N. Y., 2008. Vol. 10. № 29. P. 552–559.

271. Gomez M.I., Prince A.M. Airway Epithelial Cell signaling in response to bacterial pathogens / *Pediatric Pulmonology*. 2008. Vol .10. № 43. P. 11– 19.

272. Granich R. HIV and MDR–TB in Ukraine: news from a hazardous MDR-TB and HIV site / *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2008. Vol. 12. № 7. P. 701.

273. Grosset J.H., Singer T.G., Bishai W.R. New drugs for the treatment of tuberculosis: hope and reality / *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012. Vol. 16. № 8. P. 1005–1014.

274. High cure rate with standardised shortcourse multidrugresistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses / Piubello A.O., Harouna S.H., Souleymane M.B. et al. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2014. Vol. 18. P. 1188–1194.

275. Honda K. Clinical study on tuberculin anergy and its mechanism in respiratory diseases / *Bul. Chest. Dis.* 1986. Vol. 19. P. 100–112.

276. Houben E., Nguyen L., Pieters J. Interaction of pathogenic mycobacteria with the host immune system / *Curr. Opin. Microbiol.* 2006. № 9. P. 76–85.

277. Huang W.I. Feasibility, diagnostic accuracy, and of fictiveness of decentralize duseofthe Xpert MTB / RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multi centre implementations tudy / *Lancet*. 2011. Vol. 377. № 9776. P. 1495–1505.

278. Idh J. Resistance to First-Line Anti-TB Drugs Is Associated with Reduced Nitric Oxide Susceptibility in Mycobacterium tuberculosis / *PLoS One*. 2012. Vol. 7. № 6. P. 398.

279. Jindal, editor-in-chief SK. Textbook of pulmonary and critical care medicine. New Delhi: / Jaypee Brothers Medical Publishers. P. 525.

280. Jondal M., Holm C., Migzell N. Surface markers on human T- and B-lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep blood cells / *J. exp. Med.* 1972. Vol. 136. P. 207–215.

281. Kabra [edited by] Vimlesh Seth, S.K. (2006). Essentials of tuberculosis in children(вид. 3rd ed.). New Delhi: / Jaypee Bros. Medical Publishers. P. 249.

282. Karen B.R. Treatment Outcomes among Patients with Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis / Clin. Infect. Dis. 2010. Vol. 51. № 1. P. 6–14.

283. Kargar M. Antituberculosis drugs adverse reactions: a review of the Iranian literature / Expert Opin. Drug. Saf. 2014. Vol. 13. № 7. P. 875– 891.

284. Keshavjee S.N., Farmer P.E. Picking up the pacescaleup of MDR tuberculosis treatment programs / Engl. J. Med. 2010. N 11. Vol. 363. № 19. P. 1781–1784.

285. Korean J. Retrospective comparison of levofloxacin on multidrugresistant tuberculosis treatment outcomes / Intern. Med. 2011 Vol. 26. P. 153–159.

286. Kuaban C., Noeske J., Abena L. 12-month standartized MDRTB regimen: experience in Camerun / 43 rd World conference on lung health of the international union against tuberculosis and lung disease (the union) Kuala Lumpur (Malaysia 14 – 17) November 2012. CM № 7. P. 773–777.

287. Laloo U.G. Drugresistant tuberculosis: reality and potential threat / Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2010. Vol. 14. № 3. P. 255–258.

288. Leimane V. Treatment Outcomes of multidrugextensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000-2004 / Eur. Respir. J. 2010. № 9. Vol. 36. № 3. P. 584–593.

289. Lesnic E., Nigleanu A., Ustian A., Todoriko L. Impactofdrud resistan ceon the tuberculosis treatmen outcome / Актуальная Инфектология. 2017. Том 5. № 2. С. 18–24.

290. Lesnic E.V., Todoriko L.D. Riskfactors formulti drugresis tant tuberculosis tre at mentfailure / Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017. № 2 (29). С. 18–24.

291. Mancini G., Carbonnare A., Henemans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion / *Immunocemistry*. 1965. № 2. p.3.

292. Marais B.J. Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis / *Arch. Dis Child*. 2007. Vol. 92. P. 446–452.

293. Mark G.D. Health Care Workes and Researchers Traveling to DevelopingWorld Clinical Settings: Disease Transmission Risk and Mitigation / *Clinical Infections. Diseases*. 2010. Vol. 51. № 11. P. 1298–1305.

294. Metcalfe Z.P. Determinants of Multidrug-Resistant Tuberculosis Clusters, California, USA, 2004-2007 / *Emer. Infect. Dic*. 2010. Vol. 16. №9. P. 1403–1409.

295. Multidrug and extensively drug resistant tuberculosis, Germany / Eker B. et al. *Emer. Infect. Dis*. 2008. Vol. 14. NIL. P. 1700–1706.

296. Multistage Tuberculosis Vaccine that Confers Efficient Protection Before and After Exposure / Agard C., Hoang T., Dietrich J. et al. *Nature Medicine*. 2011. № 17. P. 189–194.

297. Muttill P. Inhaled drug delivery for tuberculosis therapy / *Pharm. Res*. 2009. Vol. 26. P. 2401–2416.

298. Mycobacterium tuberculosis lipids regulate cytokines, TLR-2/4 and MHC class II expression in human macrophages / Rocha-Ramirez L.M. Estrada-Garcia I.I., Lopez-Marin L.M. et al. *Tuberculosis*. 2008. Vol. 88. P. 212–220.

299. Nelson L.J., Wells C.D. Global epidemiology of childhood tuberculosis / *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2004. Vol. 8. P. 636–647.

300. Neurenbergern E. Latent tuberculosis infection / *Care Med*. 2009. Vol. 25. № 3. P. 317–336.

301. Nyendak M.R., Lewinsohn D.A., Lewinsohn D.M. New Diagnostic Methods for Tuberculosis / *Curr. Opin. Infest. Dis*. 2009. № 2. P.174– 182.

302. Orenstein E.W. Treatment outcomes among patients with multidrugresistant tuberculosis: systematic review and metaanalysis / *Lancet. Infect. Dis.* 2009. Vol. 8. № 9. P. 153–161.

303. Outcomes and followup of patients treated for multidrugresistant tuberculosis Orel, Russia, 2002–2005 / Cavanaugh J.S. et al. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2012. Vol. 16. № 8. P. 1069–1074.

304. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic Review: T-Cell–based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection / An Update. *Ann. Intern. Med.* (2008). 149 (3). P.1–9.

305. Pandey R. Nanoparticle encapsulated antitubercular drugs as a potential oral drug delivery system against murine tuberculosis / *Tuberculosis.* 2003. Vol. 83. P. 373–378.

306. Park, B.H., Fikrig, S.M., Smithwick E.M. (1968) Infection and nitroblue tetrazolium reduction by neutrophils. / *Lancet.* P. 532.

307. Parish T. Stoker N (1999). *Mycobacteria: bugs and bugbears (two steps forward and one step back)* / *Molecular Biotechnology* 13 (3). P. 191–200.

308. Petrenko V.I, Protsiuk R.G. The problem in tuberculosis in Ukraine (Ukr) / *Tuberculosis, Lung disease, HIV- infection (Ukr).* 2015. 2 (21):16–29.

309. Pfyffer G.E. Auckenthaler R, van Embden, JD, van Soolingen, D (1998 OctDec). *Mycobacterium canettii*, the smooth variant of *M. tuberculosis*, isolated from a Swiss patient exposed in Africa. / *Emerging infectious disease* 4. P. 631–634.

310. Philpott D.J., Girardin S.E. The role of Toll-like receptors and Nod proteins in bacterial infection / *Mol. Immunol.* 2004. N. 41 (11). P. 1099–1108.

311. Pidverbetska O.V. The roentgenological manifestation of pulmonary tuberculosis in HIVpositive patients / *Клініч. та експер. патол.* 2015. Т. 14 № 2. P. 149– 152.

312. Poissy J. Should Moxifloxacin be used for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis? An Answer from a murine model / *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010. Vol. 54. № 11. P. 4765–4771.

313. Pramanan T. In vitro activity of linezolid against multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant (XDR) TB isolates / *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2009. Vol. 33. P. 190–191.

314. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC 207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance / Diacon A.H. et al. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2012. Vol. 56. № 6. P. 3271–3276.

315. Restrepo B.I (15 August 2007). Convergence of the tuberculosis and diabetes epidemics: renewal of old acquaintances. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious / Diseases Society of America* 45 (4). P. 436–438.

316. Risk factors for pulmonary tuberculosis: Casecontrol tudy / Coker R., Atun R. et al. *British Medical*. 2006. № 332. P. 85–87.

317. Role of the C-reactive protein for the diagnosis of TB among military personnel in South Korea / Choi C.M. et al. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2007. Vol. 11. № 2. P. 233–236.

318. Rothel J. Andersen P (2005). Diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: is the demise of the Mantoux test imminent? / *Expert Rev Anti Infect Ther* 3(6). P. 981–93.

319. Ruiz-Serran M.J. In vitro Activities of Six Fluoroquinolones against 250 Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis* Susceptible or Resistant to FirstLine Antituberculosis Drugs / *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000. Vol. 44. № 9. P. 2567–2568.

320. Ryu Y.J. Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: Recent Advances and Diagnostic Algorithms / *Tuberc. Respir. Dis*. 2015. Vol. 78. P.64–71.

321. Sakhelashvili M.I., Platonova I.L., Shtybel H.D. Epidemiological and clinical peculiarities of the multi-drug resistant and extensively drug resistant tuberculosis / *Development and modernization of medical science and practice: experience of Pollective monograph Medical university of lublinLublin, Poland* 2017. P. 173–191.

322. Sakhelashvili M.I., Balyta T. M. Characteristic features of drugresistant tuberculosis in children and teens / 19-th ERS Annual Congress, VIENNA, Austria. 2009. № 2494. P. 260–261.

323. Sardar P. Intensive phase non-compliance to antitubercular treatment in patient with HIV-TB co-infection: a hospital-based crosssectional study / J. Com. Health. 2010. Vol. 35. № 5. P. 471–478.

324. Sato K. MICs and KRM- 1648 for Mycobacterium tuberculosis and M. Avium complex residing in MONO- MAC – 6 human type II alveolar epithelial cell lines / Kekake. 1999. Vol. 74. № 7. P. 571–77.

325. Schaberg T. Latent tuberculosis infection: recommendations for preventive therapy in adults in Germany / Pneumologie. 2004. Vol. 58. № 4. P. 255–270.

326. Schiffman G. Tuberculosis Symptoms / Medicine Health. 2009. 231 p.

Schneider B.E., Korbel D.A., Schaible U.E. A role for IL-18 in protective immunity against Mycobacterium tuberculosis / Europ. J. Immunol. 2010. T. 40. № 2. P. 396–405.

327. Secondary lymphoid organs are dispensable for the development of T-cell mediated immunity during tuberculosis / Day T., Koch M., Nouailles G. et al. Europ. J. Immunol. 2010. T. 40. № 6. P. 1663–1673.

328. Segall L., Covic A. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy / Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. № 5. P. 1114–1122.

329. Shin S.S. Development of extensively drug resistant tuberculosis during multidrugresistant tuberculosis treatment / Am. Respir. Crit. Care Med. 2010. Vol. 2. № 8. P. 426–432.

330. Shin S.S. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update / World Health Organisation (WHO). – Geneva, Switzerland. 2011. P. 44–49.

331. Springer T.A. Adhesion receptors of the system / Nature. 1990. Vol. 346. P. 425–434.

332. Spyropoulos R., Hatzigiannaki A., Spyropoulos A., Tsourapis S. In vitro lymphocytic stimulation with PPD / *Lotta c. Tuberc.* 1984. Vol. 54. P. 62–66.

333. Starke J.R. Pediatric tuberculosis: time for a new approach / *Tuberculosis.* 2003. Vol. 83. P. 208–212.

334. Strieter R.M., Belperio J.A., Keane M.P. Cytokine in innate host defence in the lung / *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109. P. 699–705.

335. Taramelli D.B., Malabarba M., G.G. Sala Production of cytokines by alveolar and peritoneal macrophages stimulated by *Aspergillus fumigatus* conidia or hyphae / *J. Med. Vet. Mycol.* 1996. Vol. 34 (1). P. 49–56.

336. Thaiss C.A., Kaufmann H.E. Toward novel vaccines against tuberculosis: current hopes and obstacles / *Yale Journal of Biology and Medicine.* 2010. Vol. 83. P. 209–215.

337. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis* / Caws M. et al. *PLoS Pathog.* 2008. Vol. 4. P. 450–457.

338. Toll-like receptor pathways in the immune responses to mycobacteria / Quesniaux V., Fremont C., Jacobs M. et al. *Microbes Infect.* 2004. Vol. 6 (10). P. 946–959.

339. Trauner A.B Evolution of Drug Resistance in Tuberculosis: Recent Progress and Implications for Diagnosis and Therapy / *Drugs.* 2014. Vol. 74. P. 1063 – 1072.

340. Treatment Outcomes among Patients with Extensively Drug Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis / Jacobson K.R. et al. *Clinical Infectious Diseases.* 2010. Vol. 51. № 1. P. 6–14.

341. Treatment Outcomes and Survival Based on Drug Resistance Patterns in Multidrug-resistant Tuberculosis / Kim D.H. et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2010. Vol. 182. P. 113–119.

342. Verma P.K. Partial biodistribution and pharmacokinetics of isoniazid and rifabutin following pulmonary delivery of inhalable microparticles to rhesus macaques / *Mol Pharm.* 2012. Vol. 9. P. 1011–1016.

343. Walls T. The epidemiology of paediatric tuberculosis in Europe / *Current Paediatrics*. 2004. Vol. 14. P. 258–262.

344. Winek J., Demkow U., Zakrewska E. Comparison of Th1 and Th2 response in the blood tuberculous patients and healthy contacts / *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009. T. 77. P. 446–452.

345. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control: surveillance, planning financing WHO report 2014. Chapter 1, Epidemiology. Document WHO/ HTM/ TB / 2014. 411 p.

346. World Health Organization (WHO). Rapid implementation of the Xpert MTB/ RIFdiagnostic [Electronic recourse] / Geneva: WHO, 2011. Thhp: whqlibdoc. Who. Into/ publications / 2011 / 9789241501569. eng. pdf.

347. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013 revision. Geneva: / Switzerland, 2013.

348. World Health Organization. Global Tuberculosis Control report / WHO report. Geneva, Switzerland. 2012. – 273 p.

349. Zhang Y., Yew W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Drug-resistant tuberculosis / *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2009. Vol. 13. № 11. P. 1320–1330.

ДОДАТОК А

Список публікацій 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. 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. 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. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.
4. Ефективність лікування нових випадків мультирезистентного туберкульозу легень – запорука профілактики рецидиву / Г.Д. Штибель, І.Л. Платонова, М.І. Сахелашвілі, О.А. Ткач, К.Д. Мажак *Збірник наукових праць: «Актуальні проблеми профілактичної медицини»* Львів, 2017. №1 (14). С. 118–127.
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. Щенсний, Р.М. Тупичак,

Н.Р. Гречуха, О.І. Сахелашвілі-Біль . *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2017. № 1 (28). С. 36–41. 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. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus TM.

7. 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. 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. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.

9. 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. 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. 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. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.

Апробація результатів дослідження

Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні проблеми профілактичної медицини» Львів, 12-13 травня, 2017 р., (форма участі – тези, доповідь)

Международная научно-практическая конференция «ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты», г. Гродно, 29–30 октября 2015 , (форма участі – тези)

Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних захворювань», м. Львів, 28-29 квітня, 2016 р., (форма участі – тези, доповідь).

XVI Конгрес ВУЛТ, м. Кам'янець-Подільський, 28 вересня – 1 жовтня, 2017р., (форма участі – тези, доповідь).

Proceedings of articles the international scientific conference Czech Republic, Karlovy Vary–Kyiv, Ukraine 16–17 November, 2017., (форма участі – тези).

Науково-практична конференція, м. Київ, 28 березня 2017р., (форма участі – тези).

Міжнародна науково-практична конференція. «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі», м. Київ, 4–5 травня 2018р., (форма участі – тези).

ДОДАТОК Б

Копії актів впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор обласного
фтизіопульмонологічного центру.
м. Івано-Франківськ
п. Малофій Л.С.

2018 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта заочного навчання кафедри фтизіатрії і пульмонології Штибель Ганни Данилівни на тему «Епідеміологічні, клініко-імунологічні особливості перебігу та лікування мультирезистентного туберкульозу легень»

1. **Назва пропозиції для впровадження.** Алгоритм корекції лікувальних заходів при мультирезистентному туберкульозі легень.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів-10, вул. Пекарська 69, кафедра фтизіатрії і пульмонології.
3. **Джерело інформації:** Алгоритм корекції лікувальних заходів у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень / Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Штибель Г.Д. *Збірник матеріалів міжнар. науково-практ. конф. «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі»* Київ, 2018р. С.55–59.
4. **Де і ким впроваджено:** обласний фтизіопульмонологічний центр. м. Івано-Франківськ
5. **Термін впровадження:** .22.08.2016 р. – 13.01.2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 55 хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.
7. **Результати застосування методу:** 41 (74,5 %) позитивна клініко-рентгенологічна динаміка; повільна динаміка розсмоктування інфільтрації і вогнищ – 10 (18,2 %) відсутня динаміка – у 4 (7,3 %).
8. **Ефективність впровадження:** Застосування запропонованого алгоритму підвищило ефективність лікування мультирезистентного туберкульозу легень на 33,1 %.
9. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження

7 січня 2018 р.



підпис


«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 Рудик В.Д.

 (підпис головного лікаря)
 02001328 Тернопільський обласний
 протитуберкульозний диспансер

 (назва закладу охорони здоров'я)
 «__» _____ 2018 р.

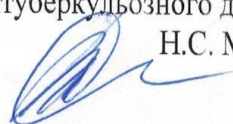
АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта заочного навчання кафедри
фтизіатрії і пульмонології Штибель Ганни Данилівни на тему
«Епідеміологічні, клініко-імунологічні особливості перебігу та лікування
мультирезистентного туберкульозу легень»

1. **Назва пропозиції для впровадження** Патогенетична терапія при мультирезистентному туберкульозі у дорослих.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів-10, вул. Пекарська 69, кафедра фтизіатрії і пульмонології.
3. **Джерело інформації:** Алгоритм корекції лікувальних заходів у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень / Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Штибель Г.Д. *Збірник матеріалів міжнар. науково-практ. конф. «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі»* Київ, 2018р. С.55–59.
4. **Де і ким впроваджено:** Тернопільський обласний протитуберкульозний диспансер
5. **Термін впровадження:** 29.08.2017 р. – 17.01.2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 25 хворих.
7. **Результати застосування методу:** позитивна клініко-рентгенологічна динаміка у 17 (68,0 %); повільна динаміка розсмоктування інфільтрації і вогнищ – у 5 (20,0 %) відсутня динаміка – у 3 (12,0 %).
8. **Ефективність впровадження:** Застосування патогенетичної терапії підвищила ефективність комплексної лікування на 3,5 %.
9. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження Зав. другим фтизіо-пульмонологічним відділенням Тернопільського обласного протитуберкульозного диспансеру
Н.С. Майовецька

30 березня 2018 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
Рудик В.Д.

 (підпис головного лікаря)
 Тернопільський обласний
 протитуберкульозний диспансер

 (назва закладу охорони здоров'я)
 «__» _____ 2018 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта заочного навчання кафедри
 фтизіатрії і пульмонології Штибель Ганни Данилівни на тему
 «Епідеміологічні, клініко-імунологічні особливості перебігу та лікування
 мультирезистентного туберкульозу легень»

1. Назва пропозиції для впровадження

Патогенетична терапія при мультирезистентному туберкульозі у дорослих.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавець: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів-10, вул. Пекарська 69, кафедра фтизіатрії і пульмонології.

3. Джерело інформації: Клінічна оцінка ефективності застосування глюкозамінілмурамілпентапептиду і похідного метилксантину в комплексній терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз / Штибель Г.Д. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2017. № 4 (31).С.59–64. .

4. Де і ким впроваджено: Тернопільський обласний протитуберкульозний диспансер

5. Термін впровадження: 29.08.2017 р. – 17.01.2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 25 хворих.

7. Результати застосування методу: позитивна клініко-рентгенологічна динаміка у 17 (68,0 %); повільна динаміка розсмоктування інфільтрації і вогнищ – у 5 (20,0 %) відсутня динаміка – у 3 (12,0 %).

8. Ефективність впровадження: Застосування патогенетичної терапії підвищила ефективність комплексної лікування на 3,5 %.

9. Зауваження і пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження Зав. другим фтизіо-пульмонологічним відділенням Тернопільського обласного протитуберкульозного диспансеру

Н.С. Майовецька

30 березня 2018 р



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КЗ «Рівненський
обласний протитуберкульозний
диспансер» Рівненської обласної
ради

п. Рожанський Р.А

2018 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта заочного навчання кафедри фтизіатрії і пульмонології Штибель Ганни Данилівни на тему «Епідеміологічні, клініко-імунологічні особливості перебігу та лікування мультирезистентного туберкульозу легень»

1. Назва пропозиції для впровадження

Застосування імуномодулятора мурамілпептидного ряду у хворих мультирезистентного туберкульозу.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавець: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів-10, вул. Пекарська 69, кафедра фтизіатрії і пульмонології.

3. Джерело інформації: Клінічна оцінка ефективності застосування глюкозамінілмурамілпентапептиду і похідного метилксантинату в комплексній терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз / Штибель Г.Д. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2017. № 4 (31). С.59–64. .

4. Де і ким впроваджено: КЗ «Рівненський обласний протитуберкульозний диспансер» Рівненської обласної ради

5. Термін впровадження: 29.08.2017 р. – 17.01.2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 25 хворих.

7. Результати застосування методу: позитивна клініко-рентгенологічна динаміка у 17 (68,0 %); повільна динаміка розсмоктування інфільтрації і вогнищ – у 5 (20,0 %) відсутня динаміка – у 3 (12,0 %).

8. Ефективність впровадження: Застосування патогенетичної терапії підвищила ефективність комплексної лікування на 3,5 %.

9. Зауваження і пропозиції: немає.

30 березня 2018 р.

Відповідальний за впровадження

Замарська Н.А.

підпис

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор обласного
фтизіопульмонологічного центру,
м. Івано-Франківськ
п. Малофій Л.Є.

2018 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта заочного навчання кафедри
фтизіатрії і пульмонології Штибель Ганни Данилівни на тему
«Епідеміологічні, клініко-імунологічні особливості перебігу та лікування
мультирезистентного туберкульозу легень»

1. Назва пропозиції для впровадження

Застосування імуномодулятора мурамілпептидного ряду у хворих на
мультирезистентний туберкульоз.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавець: Львівський національний
медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів-10,
вул. Пекарська 69, кафедра фтизіатрії і пульмонології.**3. Джерело інформації:** Клінічна оцінка ефективності застосування
глюкозамінілмурамілпентапептиду і похідного метилксантинату в
комплексній терапії хворих на мультирезистентний
туберкульоз / Штибель Г.Д. *Туберкульоз. Легеневі
хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2017. № 4 (31). С.59–64.**4. Де і ким впроваджено:** Обласний фтизіопульмонологічний центр м.
Івано-Франківськ**5. Термін впровадження:** 8.01.2017 р. – 8.02.2017 р.**6. Загальна кількість спостережень:** 35 хворих.**7. Результати застосування методу:** позитивна клініко-рентгенологічна
динаміка у 28 (80,0 %); повільна динаміка розсмоктування інфільтрації і
вогнищ – у 4 (11,4 %) відсутня динаміка – у 3 (8,6 %).**8. Ефективність впровадження:** Застосування патогенетичної терапії
підвищила ефективність комплексної лікування на 13,5 %.**9. Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження

8.02. 2018 р.



підпис



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Львівського регіонального
фтизіопульмонологічного клінічного
лікувально-діагностичного центру

Рак Л. М.

2018 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта заочного навчання кафедри фтизіатрії і пульмонології Штибель Ганни Данилівни на тему «Епідеміологічні, клініко-імунологічні особливості перебігу та лікування мультирезистентного туберкульозу легень»

1. **Назва пропозиції для впровадження.** Застосування імуномодулятора мурамілпептидного ряду та похідного метилксантинату у хворих на мультирезистентний туберкульоз.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів-10, вул. Пекарська 69, кафедра фтизіатрії і пульмонології.
3. **Джерело інформації:** Клінічна оцінка ефективності застосування глюкозамінілмурамілпентапептиду і похідного метилксантинату в комплексній терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз / Штибель Г.Д. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2017. № 4 (31). С.59–64.
4. **Де і ким впроваджено:** КЗ ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр»
5. **Термін впровадження:** 22.08.2016 р. – 13.01.2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 65 хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.
7. **Результати застосування методу:** 50 (76,9 %) позитивна клініко-рентгенологічна динаміка; повільна динаміка розсмоктування інфільтрації і вогнищ – 5 (10,8 %) відсутня динаміка – у 8 (12,3 %).
8. **Ефективність впровадження:** Застосування запропонованого алгоритм патогенетичної терапії підвищило ефективність лікування мультирезистентного туберкульозу легень на 23,1 %.
9. **Зауваження і пропозиції:** немає.

17 квітня 2018 р.

Відповідальний за впровадження

підпис

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Регіональний лікар Львівського регіонального
фтизіопульмонологічного клінічного
лікувально-діагностичного центру

Рак Л. М.

2018 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта заочного навчання кафедри фтизіатрії і пульмонології Штибель Ганни Данилівни на тему «Епідеміологічні, клініко-імунологічні особливості перебігу та лікування мультирезистентного туберкульозу легень»

1. **Назва пропозиції для впровадження.** Імунодіагностика ефективності лікування мультирезистентного туберкульозу легень.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів-10, вул. Пекарська 69, кафедра фтизіатрії і пульмонології.
3. **Джерело інформації:** Динаміка зміни системи імунітету хворих на мультирезистентний туберкульоз легень протягом інтенсивної фази лікування / Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Ткач О.А., Лаповець Н.С., Штибель Г.Д., Омелян О.В., Тупичак Р.М., Новосад М.К., Щенський А.Й. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2017. № 3 (30). С. 73–79.
4. **Де і ким впроваджено:** КЗ ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр».
5. **Термін впровадження:** 22.08.2016 р. – 13.01.2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 65 хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.
7. **Результати застосування методу:** 55 (84,6 %) дає можливість визначити ефективність лікування і визначити активність процесу.
8. **Ефективність впровадження:** Застосування запропонованого алгоритму підвищило ефективність лікування мультирезистентного туберкульозу легень на 23,1 %.
9. **Зауваження і пропозиції:** немає.

17 квітня 2018 р.

Відповідальний за впровадження

підпис

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Львівського національного

медичного університету

імені Данила Галицького

д. мед. н., проф. Наконечний А. Й.



(керівник установи, де проведено впровадження)

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи

аспіранта заочного навчання кафедри фтизіатрії і пульмонології Штибель
Ганни Данилівни на тему «Епідеміологічні, клініко-імунологічні особливості
перебігу та лікування мультирезистентного туберкульозу легень»

На кафедрі фтизіатрії і пульмонології у 2018-2019 рр. впроваджено в навчальний процес при викладанні питань фтизіатрії у студентів IV та VI курсів медичних факультетів, лікарів-інтернів, лікарів-курсантів ПАЦ та ТУ (протокол № 8 від 21.03.2018 р.) результати дисертаційної роботи на тему «Епідеміологічні, клініко-імунологічні особливості перебігу та лікування мультирезистентного туберкульозу легень».

На практичних заняттях, семінарах та в матеріалах лекцій висвітлюються наступні питання:

1. Особливості епідемічного процесу при мультирезистентному туберкульозі легень в сучасних умовах.
2. Частота і профіль мультирезистентності у дорослих.
3. Клініко-імунологічні особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень.
4. Патогенетична терапія у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.

Завідувач кафедри
доктор медичних наук,
професор

О. П. Костик

Відповідальна за впровадження
канд. мед. наук,
доцент

У. Б. Чуловська