

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

ОВЧАРЕНКО ІРИНА АНАТОЛІЇВНА

УДК: 616.24-002.5-085.28.015.8-078(043.3)

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО
ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ШЛЯХОМ ОЦІНКИ ДИНАМІКИ ТКАНИННИХ
ФАКТОРІВ РОЗПАДУ ТА ФІБРОЗОУТВОРЕННЯ

14.01.26 – фтизіатрія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2020



Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Шевченко Ольга Станіславна,

Харківський національний медичний університет,
завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Петренко Василь Іванович,

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, завідувач кафедри
фтизіатрії та пульмонології

доктор медичних наук, професор

Просветов Юрій Васильович

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ
України», завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології

Захист дисертації відбудеться “21” вересня 2020 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

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

Автореферат розісланий “20” серпня 2020 р.

Учений секретар

Спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01



О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сьогодні проблема туберкульозу (ТБ) є однією з найбільш актуальних у нашій державі. Не дивлячись на тенденцію до зниження захворюваності на ТБ серед населення, що намітилась в останні роки, ця патологія залишається основною причиною смертності серед хворих на інфекційні захворювання (Фещенко Ю.І., 2018; Мельник В.М.; 2018, WHO, 2018). На жаль, ефективність терапії залишається низькою (Кужко М.М., 2016; Линник М.І., 2016; Фещенко Ю.І., 2018). Крім того, хворі на туберкульоз часто мають негативне відношення до терапії, що застосовується, переривають лікування або лікуються не регулярно (Фещенко Ю.І., 2017; Литвиненко Н.А., 2017). Це призводить до появи, накопичення та розповсюдження мікобактерій туберкульозу (МБТ), стійких до дії антимікобактеріальних препаратів (АМБП), і як наслідок, розвитку мультирезистентного туберкульозу (МРТБ).

Для ефективного подолання епідемії МРТБ у світі, ВООЗ рекомендує досягнути показник ефективності лікування МРТБ на рівні не нижче 75 %. Однак в нашій країні цей показник досі залишається значно меншим і складає 51 % серед вперше діагностованих випадків (WHO, 2018)

Ефективність лікування контролюється показниками припинення бактеріовиділення та загоєння порожнин розпаду наприкінці лікування. Все частіше хворі завершують своє лікування з великими залишковими змінами. Тому, питання вивчення патогенезу механізмів руйнування легеневої тканини, що лежать в основі формування об'єму залишкових змін, є актуальним.

Відомо, що утворення порожнин розпаду, включає в себе руйнування позаклітинного матриксу, що містить колагенові волокна, які підтримують структуру легень. Руйнація цього матриксу призводить до деструкції легеневої тканини та є наслідком активності ферментів – протеїназ (Paul T.G. Elkington, 2014; R. Todokera, 2014). Одним з продуктів руйнації колагенових волокон легеневої тканини є оксипролін та його фракції (Тарасова Л.Г., 2015).

Доведено, що в легенях волокна колагену розщеплюються матриксними металопротеїназами (ММП), які належать до родини протеїназ, та здатні впливати на всі компоненти позаклітинного матриксу (Paul T.G. Elkington, 2014; 2018). Процес синтезу ММП регулюється на рівні транскрипції, а їх протеолітична активність контролюється активацією проферментів, а також гальмуванням активних ферментів ендogenousними інгібіторами, α_2 -макроглобуліном та тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП), які відіграють важливу роль у процесах фіброзу (Y. Xu, 2018).

Однак важливим є не лише рівень ММП, але і їх співвідношення з ТІМП. Підвищення рівня ТІМП над ММП призводить до деградації капілярів міжальвеолярних перегородок, у той час як переважання ММП над ТІМП призводить до руйнування компонентів позаклітинного матриксу (A. Kübler, 2015)

Останні дослідження вказують на роль альдостерону у процесах фіброзоутворення (Ch.S. Hung, 2016). Він здатен активувати моноцити крові, індукувати запалення, призводити до порушень фібринолізу (S. Gorini, 2018). Також

альдостерон здатен посилювати синтез та накопичення колагену (Seredyuk V., 2013). Підвищені рівні альдостерону, стимулюючи зростання гладком'язових волокон, сприяють розвитку фіброзу у легенях (Barbera J.A., 2009). Є дані, що альдостерон здатен посилювати деградацію позаклітинного матриксу через активацію ММП (M.K. Rude, 2005).

Таким чином, руйнація позаклітинного матриксу є однією з найважливіших патологічних подій при формуванні залишкових змін у легеневої тканині при туберкульозному запаленні.

Підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ), виліковування їх з найменшими залишковими змінами і в максимально короткі терміни, із використанням комбінованого підходу до лікування таких хворих є першочерговим завданням сучасної фтизіатрії (Фещенко Ю.І., 2017; Петренко В.І., 2017; Тодоріко Л.Д., 2017; Опанасенко М.С., 2018). У зв'язку з вище викладеним актуальним є виявлення факторів, що впливають на репаративні процеси та запобігають прогресуванню туберкульозного процесу і сприяють більш швидкому розсмоктуванню специфічних змін з формуванням мінімального об'єму залишкових змін і вилікуванню пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Прогнозування перебігу хіміорезистентного ТБ легень шляхом вивчення ефективності різних схем хіміотерапії» (№ державної реєстрації 0116U004974).

Мета дослідження: оптимізація прогнозування ефективності лікування хворих на МРТБ легень на підставі оцінки показників деструкції легеневої тканини, розпаду колагену та рівня альдостерону.

Завдання дослідження:

1. Визначити проблемні питання щодо ефективності лікування хворих на МРТБ легень на підставі 5-річного ретроспективного дослідження хворих.
2. Вивчити динаміку показників деструкції легеневої тканини, продуктів розпаду колагену та рівню альдостерону у хворих на ТБ легень із різною чутливістю МБТ.
3. Встановити взаємозв'язок між показниками деструкції легеневої тканини, розпаду колагену та рівнем альдостерону і припиненням бактеріовиділення та формуванням об'єму залишкових змін у легенях хворих на МРТБ.
4. Визначити діагностичні критерії для відбору хворих на МРТБ легень для проведення хірургічного лікування та антимікобактеріальної терапії.
5. Розробити критерії прогнозування ефективності лікування хворих на МРТБ на підставі створення математичної моделі.

Об'єкт дослідження: мультирезистентний туберкульоз легень.

Предмет дослідження: біохімічні показники, показники бактеріовиділення (мікроскопічне та культуральне дослідження мокротиння), рентгенологічні показники (рентгенологічна динаміка деструкції легеневої тканини), маркери деструкції легеневої тканини (матриксна металопротеїназа-9, тканинний інгібітор

металопротеїназ-1), показники розпаду колагену (оксипролін загальний, вільний та білковозв'язаний), рівень альдостерону.

Методи дослідження: епідеміологічні (ефективність лікування), загальноклінічні (опитування, огляд, збір анамнезу, клінічний аналіз крові, сечі, біохімічне дослідження крові (у тому числі визначення рівню оксипроліну та його фракцій)), мікробіологічні (визначення МБТ бактеріоскопічним та бактеріологічним методом, тест медикаментозної чутливості збудника до препаратів I та II ряду), імуноферментні (визначення рівнів альдостерону, ММП-9, ТІМП-1), інструментальні (рентгенологічне дослідження органів грудної клітини у прямій та боковій проекціях, томографія органів грудної клітини, комп'ютерна томографія органів грудної клітини), аналітико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше виявлено, що хворі на МРТБ легень порівняно з хворими на вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю збудника, мають достовірно нижчі рівні альдостерону на початку лікування та через 3 місяці (міс.) лікування, але менш виражену динаміку зниження його рівня на фоні терапії.

Встановлена повільніша динаміка зниження рівня альдостерону у хворих на МРТБ, що вказує на більшу вираженість у них деструктивних та фібротичних змін.

Отримані наукові дані, що у хворих на МРТБ легень є вірогідно вищими рівні оксипроліну вільного (ОВ) через 2 міс. лікування; вищі рівні оксипроліну білковозв'язаного (ОБЗ) та нижчі рівні тканинного інгібітора металопротеїназ-1 (ТІМП-1) через 3 міс. лікування.

Установлено, що в групі хворих з ефективним лікуванням пацієнти мали вищі рівні оксипроліну загального (ОЗ), ОБЗ, ТІМП-1 на початку лікування; нижчі рівні ОВ через 2 міс. лікування. У хворих на МРТБ легень з неефективним лікуванням, показники ОЗ, ОБЗ та ТІМП-1 на початку лікування були достовірно нижчими, а рівень ОВ достовірно вищим через 2 міс. лікування.

Встановлено, що при проведенні АМБТ у хворих на МРТБ спостерігалась вірогідно більша активність процесів фіброзоутворення порівняно з хворими на чутливий ВДТБ, що збільшує об'єм залишкових змін у легенях.

Визначені маркери ризику неефективного лікування хворих на МРТБ легень: рівень ММП-9 та альдостерону у плазмі крові та ОВ у сироватці. Визначені додаткові критерії відбору хворих на МРТБ легень, яким рекомендоване проведення АМБТ та хірургічного лікування туберкульозу, такі як рівень ОВ вище 0,6 мг/л, ММП-9 нижче 340 нг/мл та рівень альдостерону вище 80 пг/мл.

На підставі отриманих результатів дослідження створено математичну модель прогнозування ризику неефективного лікування МРТБ.

Практичне значення отриманих результатів. Вихідний рівень ОВ вище 0,6 мг/л на початку лікування та рівень альдостерону вище 80 пг/мл на 2 міс. лікування можна використовувати у якості маркерів прогнозу неефективного лікування.

Розроблена математична модель прогнозування можливого результату лікування хворих на МРТБ легень, яка на підставі встановлених кореляційних зв'язків з силою не нижче $r = 0,5$ між рівнями показників деструкції сполучної тканини, показників руйнації колагену та альдостерону та даними стандартних

діагностичних процедур (рівня еритроцитів, паличкоядерних нейтрофілів, моноцитів), дозволяє діагностувати ризик неефективного лікування на початку лікування.

Впровадження результатів роботи у практику. Основні результати роботи впроваджено в практичну діяльність Волинського обласного територіального медичного протитуберкульозного об'єднання, Тернопільського обласного протитуберкульозного диспансера, Чернівецького обласного протитуберкульозного диспансера, КУ «Сєверодонецька міська багатoproфільна лікарня», КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №1», м. Харків.

Особистий внесок здобувача. Особистий внесок дисертантки полягає у визначенні актуальності роботи, виборі та формулюванні мети й завдань дослідження. Авторою самостійно проведено аналіз наукової літератури за темою дисертації та патентно-інформаційний пошук, проаналізовано результати клінічного обстеження, епідемічні дані, організовано лабораторні та інструментальні дослідження. Особисто проведено комплексний аналіз, систематизацію отриманих результатів обстеження хворих, їх статистичну обробку, написання всіх розділів роботи, розробку таблиць та рисунків. Разом з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів роботи. Основні положення роботи висвітлені і доповідались на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Епідеміологічні дослідження в клінічній та профілактичній медицині: досягнення та перспективи» (м. Харків, 2015 р.); I науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми сьогодення у педіатрії» (м. Харків, 2016 р.); III Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів та молодих вчених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки» (м. Чернівці, 2016); V Щорічній міжнародній науково-практичній конференції «Актуальные вопросы медицины» (м. Баку, 2016 р.); науково-практичній конференції "Втілення ідей М.М. Соловйова в збереження популяційного здоров'я нації" (м. Харків, 2016 р.); науково-практичній конференції «Інфекційний контроль та актуальні проблеми інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги» (м. Харків, 2016 р.); міжрегіональній науково-практичній конференції з міжнародною участю "Проблеми діагностики та лікування захворювань органів дихання та їх коморбідності - реалії сьогодення" (м. Чернівці, 2016 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема» (м. Харків, 2017 р.); V науковому симпозіумі з міжнародною участю: «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання та травлення» (м. Тернопіль, 2017 р.); II Міжнародному Конгресі USERN (м. Харків, 2017 р.); 28 міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства «International Congress Paris» (м. Париж, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, серед яких, 7 статей (із них 7 - у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, та зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах). Опубліковано 11 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів (з них 2 – у англomовному міжнародному виданні).

Обсяг та структура дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 165 сторінках, ілюстрована 36 таблицями, 29 рисунками. Робота складається зі вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, яких налічується 151 найменування (42 – вітчизняних, 109 – іноземних).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Дисертаційне дослідження складається з двох етапів.

На першому етапі дослідження було проведено ретроспективний аналіз медичної документації та вивчено ефективність лікування 348 хворих з новими випадками МРТБ, що лікувались у КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер №1» м. Харкова. Хворі були розподілені на групу I - 220 хворих та групу II – 128 хворих. У групі I хворі отримували лікування за наказом № 600 від 22.08.2008 р. "Стандарт надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз". Додатково хворі з групи I були розподілені на групи Ia (86 хворих, у яких для підсилення антимікобактеріальної терапії застосовували ізоніазид у високих дозах) та Ib (134 хворих, які отримували стандартне лікування). У групі II хворі лікувались за наказом №1091 від 21.12.2012 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі». Додатково вони були поділені на групи IIa (116 хворих, які отримували стандартну АМБТ) та IIб (12 хворих, яким окрім стандартного консервативного лікування застосовували хірургічне лікування).

На другому етапі у ході проспективного дослідження було проведено аналіз динаміки показників деструкції сполучної тканини, продуктів руйнації колагену та альдостерону з метою виявлення достовірно значимих маркерів ефективного та неефективного лікування. Цю групу склали 124 хворих на ТБ, які лікувались за наказом № 620 від 14.09.2014 р «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Туберкульоз"». Хворі були поділені на групу III (84 хворих з новими випадками МРТБ легенів) та групу IV (40 хворих на чутливий ВДТБ легень, які склали групу порівняння). У групах, що увійшли до проспективного дослідження, хворі були поділені на підгрупи а і б, залежно від результатів лікування, де а – ефективне лікування, б - неефективне лікування.

Вік хворих коливався від 18 до 55 років, середній вік склав $35,6 \pm 3,1$ роки. Переважали чоловіки - 72,5 % ($p < 0,05$). Діагноз ТБ легенів було встановлено на підставі даних клініко – лабораторного та рентгенологічного обстеження відповідно чинних на момент постановки діагнозу наказів МОЗ України (№ 600, № 1091, № 620). Усі хворі дали інформовану згоду на обстеження та лікування згідно з існуючими інструкціями.

Серед усіх обстежених переважали хворі на інфільтративний туберкульоз легень - 90,8 % випадків, 4,6 % мали дисемінований туберкульоз, 3,4 % - казеозну пневмонію та 1,1 % - міліарний туберкульоз.

Більшість хворих мали розповсюджений характер ураження легень та деструкцію. У 53,6 % розповсюдженість процесу була у межах однієї легені, у 46,6 % був двосторонній процес.

У групі проспективного дослідження всі хворі мали деструкцію легеневої тканини та були бактеріовиділювачами. У групі III 1 каверна спостерігалась у 3,5 % випадків, у 70,2 % хворих було 2-3 каверни, у 26,2 % - 4 та більше порожнин деструкції. В групі IV 1 каверна спостерігалась у 2,5 % випадків, у 70 % було 2-3 каверни та у 27,5 % було 4 та більше порожнин деструкції. У групі III розмір каверн до 2 см був у 25 % випадків, каверни 2-4 см були у 59,5 % випадків, а більше 4 см - у 15,5 % випадків. У групі IV каверни до 2 см у діаметрі були у 25 % випадків, каверни 2-4 см були у 60 % випадків, а більше 4 см - у 15 % випадків.

Критеріями виключення із дослідження були ВІЛ, цукровий діабет, гепатити В/С, ХОЗЛ, серцево-судинна патологія, вік < 18 та > 55 років.

В усіх хворих з групи дослідження на початку лікування, через 2 та 3 міс. від початку лікування окрім даних анамнезу, об'єктивного обстеження, рутинних клінічних, біохімічних, мікробіологічних та інструментальних методів обстеження було визначено рівні тканинних факторів розпаду, зокрема ОЗ, ОВ, ОБЗ, ММП-9, ТІМП-1, а також альдостерону.

Визначення рівнів ОЗ, ОВ та ОБЗ проводили за методом Шараєва П. Н. у перерахунку на мг/л за принципом реакції окислювальної поліконденсації з подальшим кількісним визначенням речовин за допомогою фотоелектроколориметру КФК-2 (Україна) на базі відділення лабораторної діагностики ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України». Рівні альдостерону, ММП-9 та ТІМП-1 було досліджено методом ІФА за допомогою стандартних тест систем у Центральній науково-дослідній лабораторії Харківського національного медичного університету.

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою пакета програм Statistica Basic Academic 13 for Windows (License Number: 139-956-866).

Результати дослідження та їх обговорення. На першому етапі дослідження було вивчено ефективність лікування МРТБ легень у хворих з новими випадками захворювання на підставі ретроспективного аналізу ефективності лікування захворювання за період 2009-2014 рр. у Харківській області.

В групі I ефективно закінчили лікування з діагнозом залишкові зміни перенесеного ТБ (ЗЗТБ) 68,2 % хворих; пацієнтів померлих до закінчення основного курсу терапії було 17,2 %; у 6,3 % випадків була констатована невдача лікування і 8,2 % осіб перервали лікування. Для хворих з групи II результат лікування був наступним: ефективне лікування мали 65,6 %; померлих було 14,1 %, у 8,6 % була невдача лікування та 11,7 % перервали лікування до закінчення основного курсу.

Так як в групі I померлих було на 3,1 % більше, було додатково виділено і проаналізовано підгрупи Ia і Ib. Аналіз ефективності лікування хворих показав, що в

групі Іа ефективне лікування визначалося у 68,6 % пацієнтів, померло 8,1 % хворих, невдача лікування відзначалася у 12,8 % хворих і 10,5 % хворих перервали лікування.

У хворих з групи Іб діагноз ефективного лікування був встановлений у 67,9 % хворих, 23,1 % хворих померли, у 2,2 % була невдача лікування, ще 6,7 % пацієнтів перервали лікування.

В групі Іа більше було діагностовано невдач лікування (на 10,6 %), ніж в групі Іб; проте померлих в групі Іб було більше на 15 %, що може бути пов'язано з тим, що в цій групі 86 % пацієнтів мали супутню патологію (ВІЛ та ін.), стійкість до 4 і більше препаратів і більш важкий перебіг захворювання.

У хворих з групи ІІ було менше летальних випадків на 9 %. Крім того, було встановлено, що застосування хірургічного лікування (хворі з групи ІІб) підвищувало ефективність лікування у хворих на МРТБ на 13,1 % (до 77,8 %), що наближує цей показник до рекомендацій ВООЗ щодо ефективного лікування хворих з МРТБ.

При однакових рентгенологічних та бактеріологічних показниках на етапі діагностики у хворих з груп І та ІІ спостерігались різні показники за критеріями ефективності лікування (на 10,8 % більше хворих у групі ІІ мали закриття порожнини деструкції через 6 місяців лікування та на 21 % більше хворих мали припинення бактеріовиділення), що було пов'язане із більш ранньою діагностикою МРТБ та стандартизованим використанням фторхінолонів. Мультирезистентність в середньому діагностувалась хворим з групи ІІ на 2,4 тижні раніше порівняно з хворими з групи І. Під час лікування хворих з групи ІІ Lfx застосовували у 90,6 %, Mfx у 12,5 % та Sfx у 3,1 % хворих; у групі І Lfx використовували у 41,8 % хворих, Ofx у 18,2 %, Gfx у 16,4 % та Sfx у 1,8 % хворих ($p < 0,05$).

Другим етапом нашого дослідження було вивчення динаміки рівнів тканинних факторів розпаду легеневої тканини у хворих на ТБ у процесі лікування. У дослідження увійшли хворі на МРТБ (група ІІІ) та пацієнти зі збереженою чутливістю збудника до АМБТ (група ІV) у якості групи порівняння. Наявність супутньої патології у хворих на ТБ, такої як ВІЛ, цукровий діабет, гепатити В/С, ХОЗЛ, серцево-судинна патологія, стала критерієм виключення з проспективного дослідження. Застосування комплексного підходу до лікування хворих було обрано у якості рекомендацій, як найбільш ефективний підхід до лікування МРТБ.

За даними мікроскопії мокротиння бактеріовиділювачами на початку лікування у групі ІІІ були $85,7 \pm 3,8$ % хворих та 100 % з групи ІV. Через 2 міс. лікування бактеріовиділення мали $40,5 \pm 5,4$ % хворих з групи ІІІ та $17,5 \pm 6$ % у групі ІV ($p < 0,05$). Через 3 міс. лікування у групі ІІІ бактеріовиділювачів було $11,9 \pm 3,5$ %, у той час як у групі ІV конверсія мазка мокротиння була зафіксована у 100 % випадків, що супроводжувалась 100 % позитивною рентгенологічною динамікою, у вигляді часткового розсмоктування інфільтрації та зменшення розмірів деструкції, всупереч $60,7$ % випадків позитивної рентгенологічної динаміки у групі ІІІ.

Була проаналізована різниця у динаміці показників ММП-9, ТІМП-1, альдостерону та продуктів метаболізму колагену у хворих в групах III та IV на фоні лікування.

Достовірна різниця між групами була отримана між показниками рівнів фракцій ОЗ: ОВ та ОБЗ.

Було встановлено, що впродовж 3 міс. лікування рівень ОВ у групі III був вірогідно вищим аніж у групі IV (на 11,3 %, 6,7 %, 10,2 % відповідно на початку лікування, через 2 та 3 міс. лікування ($p < 0,05$ в усіх випадках)).

Рівень ОБЗ був вищий у хворих з групи IV та у процесі лікування вірогідно зростав у групі III на 8,9 %, навпаки від динаміки у групі IV, де зафіксовано вірогідно зниження рівня на 53,2 % ($p < 0,05$).

Вихідний вміст ТІМП-1 був вище у групі III та зростав протягом 3 міс. лікування в обох групах. Інтенсивність зростання рівня ТІМП-1 у групі IV була вірогідно вища (на 39,2 %) порівняно зі зростанням на 27,4 % у групі III ($p < 0,05$).

Початковий рівень альдостерону, навпаки, у хворих в групі III був нижче на 6,5 % ($p < 0,05$). Впродовж лікування відбувалось зниження його рівня в обох групах: в групі III на 34,3 % та на 59,6 % у групі IV ($p < 0,05$). Інтенсивність зниження рівня альдостерону була вірогідно більш виражена у групі IV (на 34,5 %, ($p < 0,05$)).

Початкові рівні ММП-9 та динаміка на тлі лікування в групах не мали вірогідної різниці. Зафіксована тенденція до збільшення рівня ММП-9 як в III, так і в IV групі.

Для оцінки балансу процесів руйнації до репарації тканин застосовано співвідношення ММП-9/ТІМП-1, яке при відсутності патології наближується до 1. В обох досліджуваних групах, цей показник був підвищеним та становив 2,7 та 2,9 у групах III та IV відповідно, що вказує на активний запальний процес з переважанням процесів деструкції. В процесі лікування спостерігалася більш інтенсивна динаміка зменшення цього співвідношення в групі IV, де відбулося вірогідне зниження на 25 % на відміну від 16,6 % у групі III. Більш високе співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у хворих з групи III на 3 міс. лікування спостерігалось на тлі відсутності конверсії мокротиння у $11,9 \pm 3,5$ % випадків.

Таблиця 1

Динаміка рівнів тканинних факторів фіброзу у хворих на ТБ з різною чутливістю МБТ до АМБП.

Показники, од. вим., термін	Група хворих	середнє	медіана	мін	макс	Ниж кв.	Верх. кв.	станд. відх.
ОЗ, мг/л поч. лік	група III	3,4	3,15	1,6	6,3	1,9	4,2	1,36
	група IV	3,4	4,1	1,5	4,6	2,1	4,3	1,21
ОЗ, мг/л 2 міс.	група III	3,2	3,15	1,6	5,3	2,4	4,2	1
	група IV	3,0	2,1	1,7	5,3	2,0	3,95	1,4
ОЗ, мг/л 3 міс.	група III	3,3	3,3	2,8	3,8	2,8	3,8	0,55
	група IV	2,6	2,6	2	3,2	2,0	3,2	0,6
ОВ, мг/л поч. лік.	група III	0,99	0,97	0,45	1,95	0,61	1,3	0,44
	група IV	0,91	0,86	0,61	1,63	0,67	1,04	0,3
ОВ, мг/л* 2 міс.	група III	1,12	1,04	0,65	1,95	0,67	1,63	0,44
	група IV	0,97	0,97	0,65	1,63	0,65	0,97	0,37

ОВ, мг/л 3 міс.	група III	0,88	0,88	0,79	0,97	0,79	0,97	0,1
	група IV	1,21	0,79	0,79	1,63	0,79	1,63	0,45
ОБЗ, мг/л поч. лік.	група III	2,4	2,25	0,97	5,26	1,37	2,98	1,17
	група IV	2,48	2,96	0,86	3,57	1,06	3,5	1,13
ОБЗ, мг/л 2 міс.	група III	2,08	2,11	0,85	4,21	1,45	2,5	0,85
	група IV	2,04	1,45	0,72	3,62	1,45	2,98	1,11
ОБЗ, мг/л* 2 міс.	група III	2,45	2,45	1,85	3,05	1,85	3,05	0,64
	група IV	1,38	1,38	1,24	1,52	1,24	1,52	0,15
ТІМП-1, нг/мл поч. лік.	група III	131,55	128,2	106,70	154,89	121,38	143,33	14,54
	група IV	124,5	125,1	69,02	152,5	107,76	149,61	24,88
ТІМП-1, нг/мл 2 міс.	група III	158	163,1	94,87	175,23	155,17	173,51	21,53
	група IV	155,42	168,3	109,21	173,06	155,22	171,34	24,56
ТІМП-1, нг/мл* 3 міс.	група III	163,34	163,3	154,78	171,89	154,78	171,89	9,15
	група IV	173,98	174	173,06	174,9	173,06	174,9	0,98
альдостерон, пг/мл, поч. лік	група III	93,67	91,1	27,81	262,16	47,635	110,8	55,9
	група IV	122,32	97	59,78	285,21	83,24	151,0	63,098
альдостерон, пг/мл, 2 міс.	група III	65,72	61,4	39,29	101,46	57,985	68,475	16,403
	група IV	60,56	57,1	39,29	79,29	53,82	73,37	14,69
альдостерон, пг/мл* 3 міс.	група III	59,87	59,87	57,91	61,82	57,91	61,82	2,09
	група IV	39,2	39,2	33,85	44,54	33,85	44,54	5,714
ММП-9, нг/мл поч. лік	група III	362,6	361,5	320,7	394,1	358,5	375	18,5
	група IV	348,1	353,8	272,4	401,8	291,5	401,8	47
ММП-9, нг/мл 2 міс.	група III	362,1	364,4	259,9	398,9	354	394,1	37,6
	група IV	378,4	384,9	354,4	392,0	369,7	391,3	14,8
ММП-9, нг/мл 3 міс.	група III	373,7	373,6	347,7	399,7	347,7	399,5	27,8
	група IV	379,9	379,9	369,3	390,6	369,3	390,5	11,4
ММП-9/ТІМП-1 поч. лік	група III	2,8	2,7	2,4	3,3	2,5	3,1	0,3
	група IV	2,9	2,9	2,1	4,2	2,25	3,16	0,68
ММП-9/ТІМП-1 2 міс.	група III	2,3	2,3	2,05	2,7	2,25	2,3	0,16
	група IV	2,5	2,3	2,15	3,6	2,3	2,3	0,55
ММП-9/ТІМП-1 3 міс.	група III	2,25	2,25	2,2	2,3	2,2	2,3	0,53
	група IV	2,18	2,18	2,1	2,25	2,1	2,25	0,08

Примітка.*- достовірно у порівнянні груп III та IV ($p < 0,05$).

Як відомо, продукцію ММП-9 стимулюють макрофаги, які активовані МБТ. Це підтверджується кореляційними зв'язками в групі III між ММП-9 та моноцитами ($r = 0,56$, $p = 0,003$), ТІМП-1 і моноцитами ($r = 0,89$, $p = 0,00001$), ОВ і моноцитів ($r = 0,92$, $p = 0,00001$) та ОБЗ і моноцитів ($r = 0,82$, $p = 0,00001$), та кореляційними зв'язками у групі IV (між ММП-9 і моноцитами ($r = 0,65$, $p = 0,001$), ТІМП-1 і моноцитами ($r = 0,74$, $p = 0,00005$) та ОВ та моноцитами ($r = 0,82$, $p = 0,00001$). Підвищення рівня ТІМП-1 супроводжувалось зростанням рівня ММП-9 у динаміці на фоні лікування. На це вказують кореляційні зв'язки між ними на 2 міс. лікування у групі III ($r = 0,79$, $p = 0,00001$) та на 3 міс. лікування у групі III ($r = 0,8$, $p = 0,00001$) та у групі IV ($r = 0,64$, $p = 0,005$).

Вищі рівні ОВ в групі III пов'язані з більшою активністю ММП-9 в цій групі, що підтверджується динамікою цих показників та отриманими на 2 міс. лікування

кореляційними зв'язками в групі III ($r = 0,37$, $p = 0,00005$). У групі IV зростання рівня ОБ на 2 міс. було пов'язане із наростанням рівня ММП-9 ($r = 0,8$, $p = 0,00001$). Зниження рівня ОБ в обох групах на 3 міс. лікування пов'язано з подальшою активізацією ТІМП-1, але в групі IV ця динаміка більш виражена, що вказує на гальмування деструктивних процесів.

Зниження рівня ОБЗ в групі IV супроводжувалось зниженням індукції альдостероном колагену, на що вказують прямі кореляційні зв'язки, які з'явилися на 2 міс. лікування ($r = 0,33$, $p = 0,043$) та посилились на 3 міс. лікування ($r = 0,55$, $p = 0,0001$). Натомість, у групі III повільніша динаміка зниження альдостерону та наростання ММП-9 відображають збереження високої активності фібротичних процесів та формування фібротичних змін, на що вказує збільшення рівня ОБЗ та повільніша рентгенологічна динаміка.

Таким чином, при проведенні АМБТ хворим з чутливим ВДТБ на 3 міс. лікування відбувалося зниження активності макрофагальної системи на тлі конверсії мокротиння та зниження рівнів ММП-9, ОБЗ та альдостерону, що вказує на пригнічення процесів деструкції на фоні невисокої фібротичної активності.

При проведенні АМБТ хворим на МРТБ на 3-му міс. лікування активність фіброзоутворення була вищою, ніж в IV групі, супроводжувалась зниженням рівня ОБЗ та зниженням рівня ОБ, що вказує на гальмування і деструктивних змін. Сповільнена конверсія мазку мокротиння у групі III супроводжувалась уповільненням зменшення ММП-9/ТІМП-1. Причому, зменшення ММП-9/ТІМП-1 на 2-му міс. лікування пов'язане із зростання рівня ТІМП-1, а на 3-му міс. - через подальше зростання рівня ММП-9, тобто активність процесів руйнації залишалась достовірно високою.

Менш виражена динаміка зниження рівня альдостерону та зростання ТІМП-1 сприяла активнішому фіброзоутворенню у групі III. Також вищі рівні альдостерону в цій групі, через його здатність підтримувати запалення, сприяли більш тривалому збереженню бактеріовиділення у цій групі.

При аналізі за основними критеріями ефективності терапії, були виділені прогностичні фактори ризику неефективного лікування у хворих на МРТБ. Загоєння порожнин деструкції залежало від початкових рівнів ОБ (вище 0,6 мг/л) та рівня ММП-9 (нижче 340 нг/мл). Конверсія мокротиння залежала від рівня альдостерону (вище 80 пг/мл) на 2 міс. лікування.

Наведені маркери можуть бути використані при відборі пацієнтів, яким може бути рекомендоване хірургічне лікування, яке підвищує ефективність лікування у хворих на ТБ в цілому.

Проаналізувавши дані рутинних методів діагностики та встановивши достовірні зв'язки між показниками клінічного аналізу крові з рівнями тканинних факторів фіброзу та результатами перебігу туберкульозного процесу, нами була розроблена математична модель прогнозування можливого ефективного або неефективного лікування туберкульозного процесу у хворих на МРТБ легень.

Найбільше значення у формуванні математичної моделі прогнозування ефективності лікування відіграють рівні еритроцитів, паличкоядерних нейтрофілів

та моноцитів, які мали вірогідно високі кореляційні зв'язки з показниками факторів руйнації та фіброзу. Прогноз ефективності лікування проводять за формулами:

$$X = E \times K_{1x} + П \times K_{2x} + M \times K_{3x} + C_x$$

$$Y = E \times K_{1y} + П \times K_{2y} + M \times K_{3y} + C_y,$$

де: E - рівень еритроцитів ($abc \times 10^{12}$); П - рівень паличкоядерних нейтрофілів (%); М - рівень моноцитів (%); С - класифіковані коефіцієнти (значення наведені у таблиці; К – константи (таб. 2). Для показника еритроцитів передбачається використання нормалізованого запису $a \cdot 10^{12}$, де а (мантиса) – число, що належить інтервалові. Вхідним параметром для експертної системи є значення мантиса показника: якщо $X > Y$ – сприятливий прогноз ефективності лікування; якщо $Y > X$ – несприятливий прогноз ефективності лікування.

Таблиця 2

Класифіковані коефіцієнти та константи для розрахунку прогнозу ефективного та неефективного перебігу МРТБ легень.

	K_1	K_2	K_3	С
Константа для X	45,863	-2,926	-6,213	-84,517
Константа для Y	34,63	-1,9	-3,953	-51,89

Спрощений розрахунок прогнозу можливого перебігу МРТБ є адаптованим для застосування у практичній медицині.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної задачі сучасної фтизіатрії – удосконалення прогнозування ефективності лікування МРТБ легень у хворих з новими випадками захворювання на підставі оцінки динаміки рівнів оксипроліну загального, оксипроліну вільного, оксипроліну білковозв'язаного, тканинного інгібітора металопротеїназ-1, матриксної металопротеїнази-9 та альдостерону на фоні стандартного лікування протитуберкульозними препаратами на початку та у динаміці через 2 та 3 міс. від початку лікування.

1. При однакових рентгенологічних та бактеріологічних показниках на етапі діагностики в групах порівняння хворих, що лікувались у 2009-2014 рр., спостерігались різні показники за критеріями ефективності лікування (в групі II виявлена більш позитивна динаміка по показникам закриття порожнин деструкції на 6 міс. лікування на 10,8 % випадків та припиненням бактеріовиділення на 21 % випадків), через більш ранню реєстрацію випадку МРТБ і початком його лікування, відсутністю в схемах офлоксацину та ізоніазиду. При використанні ізоніазиду в схемах на 23,7 % менше хворих мали припинення бактеріовиділення на 2 місяці та на 11,8 % повільнішу динаміку закриття порожнин деструкції на 6 місяці лікування.

2. У хворих на МРТБ порівняно із хворими на чутливий ВДТБ переважають процеси деструкції легеневої тканини над загоєнням, на що вказують вищі рівні ОБ (на 11,3 %, 6,7 % та 10,2 % відповідно на початку лікування, через 2 та 3 міс. лікування); ОБЗ (на 43,7 % ($p < 0,05$)); повільніша динаміка наростання рівня

ТІМП-1 (на 12,4 % ($p < 0,05$)). Більш високий рівень альдостерону (на 34,5 % ($p < 0,05$)) в динаміці лікування та повільніша динаміка його зниження є маркером повільнішого згасання запалення та більшої активності фіброзоутворення.

3. При проведенні АМБТ хворим з чутливим ВДТБ на 3 міс. лікування відбувається зниження показників активності макрофагальної системи на тлі конверсії мокротиння, зниження рівня оксипроліна білковозв'язаного (на 53,2 % ($p < 0,05$)) та альдостерона (на 59,6 % ($p < 0,05$)), що вказує на пригнічення процесів деструкції на фоні невисокої фібротичної активності.

4. При проведенні АМБТ хворим на МРТБ на 3 міс. лікування активність фіброзоутворення вища, супроводжується наростанням рівня оксипроліна білковозв'язаного (на 8,9 % ($p < 0,05$)) та зниженням рівня оксипроліна вільного (на 11,4 % ($p < 0,05$)). Більш пізня конверсія мокротиння на фоні терапії препаратами II ряду супроводжується уповільненим зменшенням ММП-9/ТІМП-1 (на 8,2 % ($p < 0,05$)) через подальше зростання рівня ММП-9 та достовірно високою активністю процесів руйнації.

5. Додатковими діагностичними критеріями для відбору хворих на МРТБ легень для проведення АМБТ у поєднанні із хірургічним лікуванням є: рівень ММП-9 (нижче 340 нг/мл на початку лікування), ОВ (на початку лікування вище 0,6 мг/л) та альдостерону (вище 80 пг/мл на 2-му міс. лікування), які мають достовірні зв'язки не нижче $r = 0,5$ ($p < 0,05$) з критеріями неефективного лікування, такі як збереження бактеріовиділення та порожнин розпаду.

6. Додатковим критерієм оцінки прогнозу ефективності лікування МРТБ, на ряду з основними критеріям, є математична модель, яка враховує вірогідно сильні кореляційні зв'язки ($>r = 0,5$, $p < 0,05$) між факторами деструкції сполучної тканини, руйнації колагену, альдостерону, та показниками клінічного аналізу крові (між рівнями ОБЗ та моноцитів ($r = 0,82$, $p = 0,00001$), ОВ та моноцитів ($r = 0,92$, $p = 0,000001$); ОВ та паличкоядерних лейкоцитів ($r = - 0,87$, $p = 0,0003$); ОБЗ та паличкоядерних лейкоцитів ($r = - 0,53$, $p = 0,017$), альдостерону та ШОЕ ($r = - 0,54$, $p = 0,006$)).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою прогнозування ризику неефективного лікування МРТБ легень рекомендується використовувати визначення рівнів альдостерону, оксипроліну вільного, матриксної металопротеїнази-9. Початкові рівні ОВ вище 0,6 мг/л, ММП-9 нижче 340 нг/мл, та альдостерону вище 80 пг/мл на 2 міс. лікування є маркерами збереження деструкції та бактеріовиділення через 6 місяців лікування.

2. Для прогнозування ефективності лікування рекомендується використовувати розроблену математичну модель, яка дозволяє оцінити прогноз результату лікування хворих на МРТБ за показниками клінічного аналізу крові, що мали вірогідні зв'язки з ММП-9, ОВ та альдостероном, та при розрахунку якої, якщо $Y > X$ прогнозують ризик неефективного лікування.

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ovcharenko I. A. Standard treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis – analysis of effectiveness / I.A. Ovcharenko. *Annals of Mechnikov Institute*. 2017. № 1. С. 22-27. *Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index, Index Copernikus.*

2. Шевченко О. С., Овчаренко І. А. Моніторинг ефективності лікування хворих на МРТБ із застосуванням різних стандартних схем лікування. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21. № 2 (82), ч. 1. С.135-138. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, статистична обробка результатів та оформлення статті до друку). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Index Copernikus.*

3. Овчаренко І. А., Шевченко О. С. Дослідження факторів фіброзу у хворих на вперше діагностований МРТБ легенів. *Science Rise: Medical Science*. 2017. № 9 (17). С. 16-20. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, статистична обробка результатів та оформлення статті до друку). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index, Index Copernikus.*

4. Овчаренко І. А., Шевченко О. С. Динаміка рівнів тканинних факторів фіброзу у хворих на ВДТБ легенів з різною чутливістю МБТ. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2017. № 3. С. 40-46. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, обробка матеріалів та написання тексту). Журнал включений до міжнародної наукометричної системи Google Scholar.*

5. Хірургічне лікування МРТБ як фактор підвищення ефективності лікування / Овчаренко І. А. та ін. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21. № 4 (84), ч. 1. С. 82-88. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, статистична обробка результатів та оформлення статті до друку) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Index Copernikus.*

6. Шевченко О. С., Овчаренко І. А. Динаміка показників реорганізації сполучної тканини та А, як маркер сприятливого перебігу МРТБ. *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаяєва*. 2018. № 1. С. 84-87. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, статистична обробка результатів та оформлення статті до друку). Журнал є фаховим виданням для публікації основних результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук.*

7. Овчаренко І. А., Шевченко О. С., Радзишевська Є. Б. Динаміка рівнів альдостерону та продуктів руйнації колагену у хворих на МРТБ легень з різною ефективністю лікування. *Хірургія Донбасу*. 2018. № 2. С. 44-49. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, статистична обробка результатів та оформлення статті до друку). Журнал є фаховим виданням для публікації основних результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук.*

8. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз зареєстрованих у 2010-2012 рр. у Харківській області / О. С. Шевченко, І. А. Овчаренко. *Мечніковські читання - 2016. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій : матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів, ХНМУ, Харків, 2016. С. 164-165.*

9. Аналіз ефективності лікування хворих 4 категорії в рамках виконання Глобальної стратегії "Покласти край ТБ" / І. А. Овчаренко, О. О. Погорєлова, В. В. Масалітіна. Пріоритети та перспективи молодіжної науки : матеріали III Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів та молодих вчених. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених "ХИСТ", випуск 18, Чернівці, 2016. – С. 477.

10. Аналіз критеріїв ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз / І. А. Овчаренко. Annual Young Medical Scientists Conference : матеріали конференції молодих вчених. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2016. № 3 (97) (Спеціальний випуск). С. 29.

11. Эффективность различных схем терапии больных мультирезистентным туберкулезом в Харьковской области / О. С. Шевченко, И. А. Овчаренко. Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки, междисциплинарная интеграция, итоги и перспективы : материалы V конгресса национальной ассоциации фтизиатров. Санкт-Петербург, 2016. С. 270-272.

12. Аналіз ефективності лікування стандартними схемами хворих на МРТБ легенів із додатковим застосуванням ізоніазиду та без його застосування / І. А. Овчаренко та ін. Антибактеріальна терапія у XXI сторіччі: проблеми та досягнення : матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів у рамках реалізації глобальної кампанії ВООЗ «Антибіотики: використовуйте обережно!» та Другого Всесвітнього тижня правильного застосування антибіотиків. Харків. 2016. С. 119-120.

13. Analysis of the effectiveness of MDR-TB therapy in patients registered in 2009-2014 in the Kharkiv Region / O. Shevchenko, I. Ovcharenko. Keystone Symposia : Poster Abstracts New Developments in Our Basic Understanding of Tuberculosis, Vancouver, 2017 Keystone Symposia - Poster Abstracts New Developments in Our Basic Understanding of Tuberculosis. Vancouver. 2017. С. 152.

14. Ефективність лікування МРТБ у Харківській області за 2014 рік / О. С. Шевченко, І. А. Овчаренко, Н. М. Боровок. Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах : матеріали науково-практичної конференції. Український пульмонологічний журнал. 2017. № 2 (додаток). С. 124-125.

15. Комплексное лечение больных мультирезистентным туберкулезом / И. А. Овчаренко, Р. Б. Хворостинко. Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017 : сборник тезисов докладов LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. БГМУ, Минск. 2017. С. 1680.

16. Динаміка факторів фіброзу при туберкульозі легенів з різною чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів / О. С. Шевченко, І. А. Овчаренко. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої щорічним "Читанням" пам'яті академіка Л. В. Громашевського, приуроченої до 130-річчя від дня його народження. Київ. 2017. С. 129-131.

17. Уровни факторов фиброза у больных мультирезистентным туберкулезом легких и их влияние на исход туберкулезного процесса / И. А. Овчаренко. Клиническая инфектология и паразитология : материалы научно практической

конференции, посвященной 55-летию кафедры инфекционных болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет». Гродно. 2017. Т. 6. № 4 С.551 – 553.

18. Change of the aldosterone levels in patients with pulmonary tuberculosis with different sensitivity of the mycobacteria / I. A. Ovcharenko, O. O. Pogorelova, M. A. Eksarova. Мечниковські читання - 2016. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченій 95-річчю кафедри інфекційних хвороб. ХНМУ, Харків, 2018. С. 154-155.

АНОТАЦІЯ

Овчаренко І. А. Прогнозування ефективності лікування мультирезистентного туберкульозу легень шляхом оцінки динаміки тканинних факторів розпаду та фіброзоутворення. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2020.

Дисертація присвячена оптимізації прогнозування ефективності лікування хворих на МРТБ легень на підставі вивчення показників деструкції легеневої тканини, розпаду колагену та рівня альдостерону на тлі стандартної терапії.

На основі проведеного ретроспективного аналізу, у ході якого було проаналізовано ефективність лікування за різними схемами лікування, виявлено, що найвища ефективність лікування спостерігалась при проведенні АМБТ у поєднанні з хірургічним лікуванням.

Встановлено, що у хворих на МРТБ порівняно із хворими на чутливий ВДТБ спостерігається більша активність деструктивних процесів, про що свідчать вищі рівні ОВ (на 11,3 %, 6,7 % та 10,2 % відповідно на початку лікування, через 2 та 3 міс. лікування), вищий початковий рівень ОБЗ (на 43,7 % ($p<0,05$)) й наростання його рівня у динаміці лікування (на 8,9 % ($p<0,05$)), та повільніша динаміка наростання рівня ТІМП-1 (на 12,4 % ($p<0,05$)). Крім того, повільніша динаміка зниження рівня альдостерона та вищий його рівень через 3 міс. лікування (на 34,5 % ($p<0,05$)) спостерігались на фоні бактеріовиділення у 11,9 % хворих на МРТБ та більшого співвідношення ММП-9/ТІМП-1. Такі показники свідчать про вищу активність фіброзоутворення у хворих на МРТБ порівняно, із хворими на чутливий ВДТБ.

При проведенні АМБТ хворим з чутливим ВДТБ на 3 міс. лікування відбувається зниження показників активності макрофагальної системи на тлі конверсії мокротиння у 100 % хворих, зниження рівня оксипроліна білковозв'язаного (на 53,2 % ($p<0,05$)) та альдостерона (на 59,6 % ($p<0,05$)), що вказує на пригнічення процесів деструкції на фоні невисокої фібротичної активності.

Обґрунтоване використання у якості додаткового діагностичного критерію для відбору хворих на МРТБ легень для проведення АМБТ у поєднанні із хірургічним лікуванням рівня ММП-9 (нижче 340 нг/мл на початку лікування), ОВ (на початку

лікування вище 0,6 мг/л) та альдостерону (вище 80 пг/мл на 2-му міс. лікування), які мають достовірні зв'язки не нижче $r = 0,5$ ($p < 0,05$) з критеріями неефективного лікування, таким як збереження порожнин розпаду та бактеріовиділення.

Додатковим критерієм оцінки прогнозу ефективності лікування МРТБ, на ряду з основними критеріям, є математична модель, яка дозволяє розрахувати прогноз результату лікування з використанням показників клінічного аналізу крові, які мають вірогідно сильні кореляційні зв'язки ($>r = 0,5$, $p < 0,05$) між факторами деструкції сполучної тканини, руйнації колагену, альдостерону, та показниками клінічного аналізу крові (між рівнями ОБЗ та моноцитів ($r = 0,82$, $p = 0,00001$), ОБ та моноцитів ($r = 0,92$, $p = 0,000001$); ОБ та паличкоядерних лейкоцитів ($r = - 0,87$, $p = 0,0003$); ОБЗ та паличкоядерних лейкоцитів ($r = - 0,53$, $p = 0,017$), альдостерону та ШОЕ ($r = - 0,54$, $p = 0,006$)).

Ключові слова: МРТБ, прогнозування, ефективність лікування, оксипролін вільний, оксипролін білковозв'язаний, альдостерон, матриксна металопротеїназа-9, тканинний інгібітор металопротеїназ-1.

АННОТАЦІЯ

Овчаренко І. А. Прогнозирование эффективности лечения мультирезистентного туберкулеза легких путем оценки динамики тканевых факторов разрушения и фиброобразования. - Рукопись.

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

Диссертация посвящена оптимизации прогнозирования эффективности лечения больных МРТБ легких на основании изучения показателей деструкции легочной ткани, распада коллагена и уровня альдостерона на фоне стандартной терапии.

На основе проведенного ретроспективного анализа в ходе которого были проанализированы эффективность лечения различными схемам лечения было выявлено, что самая высокая эффективность лечения наблюдалась при проведении АМБТ в сочетании с хирургическим лечением.

При проспективном исследовании установлено, что у больных МРТБ по сравнению с больными чувствительный ВДТБ наблюдается большая активность деструктивных процессов, о чем свидетельствуют высокие уровни ОС (на 11,3 %, 6,7 % и 10,2 % соответственно в начале лечения, через 2 и 3 месяца лечения), более высокий начальный уровень ОБС (на 43,7 % ($p < 0,05$)) и нарастание его уровня в динамике лечения (на 8,9 % ($p < 0,05$)), а так же более медленная динамика нарастания уровня ТИМП-1 (на 12,4 % ($p < 0,05$)). Кроме того, замедленная динамика снижения уровня альдостерона и более высокий его уровень через 3 месяца лечения (на 34,5 % ($p < 0,05$)) наблюдались на фоне бактериовыделения у 11,9 % больных МРТБ и большего соотношения ММП-9/ТИМП-1. Такие показатели свидетельствуют о более высокой активности фиброобразования у больных МРТБ, по сравнению, с больными чувствительный ТБ.

При проведении АМБТ больным с чувствительным ВДТБ на 3 месяце лечения происходит снижение показателей активности макрофагальной системы на фоне конверсии мокроты у 100 % больных, снижения уровня оксипролина белковосвязанного (на 53,2 % ($p < 0,05$)) и альдостерона (на 59,6 % ($p < 0,05$)), что указывает на подавление процессов деструкции на фоне невысокой фибротической активности.

Обосновано использование в качестве дополнительного диагностического критерия для отбора больных МРТБ легких для проведения АМБТ в сочетании с хирургическим лечением уровня ММП-9 (ниже 340 нг/мл в начале лечения), ОС (в начале лечения выше 0,6 мг/л) и альдостерона (выше 80 пг/мл на 2-м месяце лечения), которые имеют достоверные связи не ниже $r = 0,5$ ($p < 0,05$) с критериями неэффективного лечения, таким как сохранение полостей распада и бактериовыделением.

Дополнительным критерием оценки прогноза эффективности лечения МРТБ, наряду с основными критериями, является математическая модель, которая позволяет рассчитать прогноз результата лечения с использованием показателей клинического анализа крови, которые имеют достоверно сильные корреляционные связи ($> r = 0,5$, $p < 0,05$) между факторами деструкции соединительной ткани, разрушения коллагена, альдостерона, и показателями клинического анализа крови (между уровнями ОБС и моноцитов ($r = 0,82$, $p = 0,00001$), ОС и моноцитов ($r = 0,92$, $p = 0,000001$) ОС и палочкоядерных лейкоцитов ($r = - 0,87$, $p = 0,0003$) ОБС и палочкоядерных лейкоцитов ($r = - 0,53$, $p = 0,017$), альдостерона и СОЭ ($r = - 0,54$, $p = 0,006$)).

Ключевые слова: МРТБ, прогнозирование, эффективность лечения, оксипролин свободный, оксипролин белковосвязанный, альдостерон, матриксная металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор металлопротеиназ-1.

ANNOTATION

I.A. Ovcherenko Prediction of the effectiveness of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treatment by assessing the dynamics of tissue destruction and fibrosis factors. - Manuscript.

The dissertation for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 01.14.26 - Phthisiology. - State institution "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kiyv, 2019.

The dissertation studies the optimization of predicting the effectiveness of pulmonary MDR-TB treatment based on the study of parameters of pulmonary tissue destruction, collagen destruction and aldosterone levels on the background of standard therapy.

Based on a retrospective analysis of the effectiveness of treatment with various treatment regimens, the highest treatment effectiveness was revealed in combination of antimycobacterial therapy and surgical treatment.

A prospective study found that patients with MDR-TB compared with patients with drug-susceptible new cases of TB have a greater activity of destructive processes, as evidenced by high levels of free hydroxyproline (11.3%, 6.7% and 10.2% at the beginning

of treatment, after 2 and 3 months of treatment respectively), a higher initial level of protein-bounded hydroxyproline (by 43.7% ($p < 0.05$)) and an increase in its level in the dynamics of treatment (by 8.9% ($p < 0.05$)), as well as slower growth rate of TIMP-1 level (by 12.4% ($p < 0.05$)). In addition, the slow dynamics of aldosterone level decrease and its higher level after 3 months of treatment (by 34.5% ($p < 0.05$)) was observed in 11.9% of patients with MDR-TB and bacterial excretion and higher ratio of MMP-9/TIMP -1. Such parameters indicate a higher activity of fibrosis in patients with MDR-TB, compared with drug-susceptible TB.

100% of patients with drug-susceptible TB had decrease in parameters of macrophage system activity after sputum conversion on the background of antimycobacterial treatment and decrease of protein-bound hydroxyproline (by 53.2% ($p < 0.05$)) and aldosterone (by 59,6% ($p < 0.05$)), which indicates the suppression of destruction processes and low fibrotic activity.

The use of an additional diagnostic criteria (MMP-9 < 340 ng/mL at the treatment onset; free hydroxyproline > 0.6 mg/L at the treatment onset; aldosterone > 80 pg/mL at the second month of treatment) for administration of antimycobacterial treatment of pulmonary MDR-TB in combination with surgical treatment was proven. These parameters have significant correlation ($r = 0.5$ or higher; $p < 0.05$) with the criteria of non-effective treatment like destructions preservation and bacterial excretion.

An additional criterion for assessing the prognosis of MDR-TB treatment effectiveness is a mathematical model that allows to calculate the prognosis of treatment result using parameters of blood test that have reliably strong correlation ($> r = 0.5$, $p < 0.05$) between the factors of connective tissue destruction, collagen destruction, aldosterone, and blood count (levels of protein-bound hydroxyproline and monocytes ($r = 0.82$, $p = 0.00001$), free hydroxyproline and monocytes ($r = 0.92$, $p = 0, 000001$) free hydroxyproline and stab neutrophils ($r = - 0,87$, $p = 0,0003$) and protein-bound hydroxyproline and stab neutrophils ($r = - 0,53$, $p = 0,017$), aldosterone and ESR ($r = - 0,54$, $p = 0,006$)).

Key words: MDR-TB, forecasting, treatment effectiveness, free hydroxyproline, protein-bound hydroxyproline, aldosterone, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinases-1.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМБП	– антимікобактеріальні препарати
АМБТ	– антимікобактеріальна терапія
ВДТБ	– вперше діагностований туберкульоз
ЗЗТБ	– залишкові зміни перенесеного туберкульозу
ІФА	– імуно-ферментний аналіз
М	– моноцити
МБТ	– мікобактерія туберкульоза
ММП	– матриксна металопротеїназа
МРТБ	– мультирезистентний туберкульоз
ОБЗ	– оксипролін білковозв'язаний
ОВ	– оксипролін вільний
ОЗ	– оксипролін загальний
П	– паличкоядерні нейтрофіли
ТБ	– туберкульоз
ТІМП	– тканинний інгібітор металопротеїназ
міс.	– місяць

Підписано до друку 16.07.2020 р. Формат 60×84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк цифровий.
Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № б/н.
Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311
Свідоцтво про державну реєстрацію В00 № 941249 від 28.01.2003 р.

