

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

Кваліфікована наукова  
праця на правах рукопису

**Овчаренко Ірина Анатоліївна**

УДК 616.24-002.5-085.015.8-002.17-036-078(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ  
МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНІВ ШЛЯХОМ  
ОЦІНКИ ДИНАМІКИ ТКАНИННИХ ФАКТОРІВ РОЗПАДУ ТА  
ФІБРОЗООУТВОРЕННЯ**

14.01.26 – фтизіатрія

222 - медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата наук

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



**І. А. Овчаренко**

Науковий керівник Шевченко Ольга Станіславна, доктор медичних наук,  
професор

Київ - 2019

## АНОТАЦІЯ

*Овчаренко І. А.* Прогнозування ефективності лікування мультирезистентного туберкульозу легенів шляхом оцінки динаміки тканинних факторів розпаду та фіброзоутворення. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичного завдання фтизіатрії – оптимізація прогнозування ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) легень на підставі оцінки показників деструкції легеневої тканини, розпаду колагену та рівня альдостерону.

На підставі 5-річного ретроспективного дослідження із долученням медичної документації 348 хворих на МРТБ легень, які лікувались за наказами МОЗ України, що були чинними на період з 2009-2014 роки, була проаналізована ефективність лікування хворих. Встановлено, що 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.

У ході проспективного дослідження були вивчені у динаміці лікування рівні показників деструкції легеневої тканини (матриксна металопротеїназа-9 (ММП-9), тканинний інгібітор металопротеїназ-1 (ТІМП-1)), показники розпаду колагену (оксипролін загальний (ОЗ), вільний та білковозв'язаний), рівень альдостерону у 124 хворих з новими випадками деструктивного ТБ легень із бактеріовиділенням, які були поділені на групу ІІІ – хворі на МРТБ (група дослідження,  $n=84$ ) та групу ІV- хворі на чутливий вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) (група порівняння,  $n=40$ ).

Хворі на МРТБ легень порівняно з хворими на ВДТБ легень зі збереженою чутливістю збудника, мають достовірно нижчі рівні альдостерону на початку лікування та через 3 місяці лікування, але менш виражену динаміку зниження його рівня на фоні терапії.

Хворі на МРТБ легень мають вірогідно вищі рівні оксипроліну вільного (ОВ) через 2 місяці лікування; вищі рівні оксипроліну білковозв'язаного (ОБЗ) та нижчі рівні ТІМП-1 через 3 місяці лікування. Повільніша динаміка зниження рівня альдостерону у хворих на МРТБ вказує на більшу вираженість у них деструктивних та фібротичних змін. 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.

У хворих на МРТБ порівняно із хворими на чутливий ТБ переважають процеси деструкції легеневої тканини над загоєнням, на що вказують вищі рівні ОВ (на 11,3 %, 6,7 % та 10,2 % відповідно на початку лікування, через 2 та 3 місяці 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.

При проведенні АМБТ хворим з чутливим ВДТБ на 3 місяці лікування відбувається зниження показників активності макрофагальної системи на тлі

конверсії мокротиння, зниження рівня оксипроліна білково зв'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.

Для оцінки динаміки досліджуваних показників в залежності від результату лікування, хворі у групах III та IV були поділені на підгрупи в залежності від результату лікування. Групу IIIa ( $n=56$ ) склали хворі на МРТБ легень, що завершили своє лікування ефективно; групу IIIб ( $n=28$ ) склали хворі на МРТБ, що неефективно завершили своє лікування. Групу IVa ( $n=28$ ) склали хворі на чутливий ВДТБ, що ефективно завершили своє лікування; групу IVб ( $n=12$ ) склали хворі на чутливий ВДТБ, що неефективно завершили своє лікування.

Хворі з ефективним лікуванням мали вищі рівні оксипроліну ОЗ, ОБЗ, ТІМП-1 на початку лікування; нижчі рівні ОБ через 2 місяці лікування. У хворих на МРТБ легень з неефективним лікуванням, показники ОЗ, ОБЗ та ТІМП-1 на початку лікування були достовірно нижчими, а рівень ОБ достовірно вищим через 2 місяці лікування.

Встановлені маркери ризику неефективного лікування хворих на МРТБ легень: рівень ММП-9 та альдостерону у плазмі крові та ОБ у сироватці. Визначені додаткові критерії відбору хворих на МРТБ легень, яким рекомендоване проведення АМБТ та хірургічного лікування туберкульозу, такі як рівень ОБ вище 0,6 мг/л, ММП-9 нижче 340 нг/мл та рівень альдостерону вище 80 пг/мл. 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), ОБ (на початку лікування вище 0,6 мг/л) та альдостерону (вище 80 пг/мл на 2-му місяці лікування), які мають достовірні зв'язки не нижче  $r = 0,5$  ( $p < 0,05$ ) з критеріями неефективного лікування, таким як збереження бактеріовиділення та порожнин розпаду.

Вихідний рівень ОБ вище 0,6 мг/л на початку лікування та рівень альдостерону вище 80 пг/мл на 2 місяці лікування можна використовувати у

якості маркерів прогнозу неефективного лікування, що дозволить лікарю фтизіатру своєчасно відібрати хворих для консультації торакальним хірургом з метою розгляду питання щодо доцільності хірургічного втручання.

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 ( $r = 0,82$ ,  $p = 0,00001$ ), 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 ( $r = -0,54$ ,  $p = 0,006$ )).

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), дозволить лікарю-фтизіатру діагностувати ризик неефективного лікування на початку лікування.

З метою прогнозування ризику неефективного лікування МРТБ легень рекомендується використовувати визначення рівнів альдостерону, оксипроліну вільного, матриксної металопротеїнази-9 на початку інтенсивної фази лікування. Для прогнозування ефективності лікування рекомендується використовувати розроблену математичну модель, яка дозволяє оцінити прогноз ефективності лікування хворих на МРТБ за показниками клінічного аналізу крові, що мали вірогідні зв'язки з ММП-9, ОБ та альдостероном.

Додатковими критеріями, поряд з основними критеріями відбору для проведення АМБТ у поєднанні із хірургічним лікуванням, пропонується використовувати рівні ОБ вище 0,6 мг/л, альдостерону вище 80 пг/мл, матриксної металопротеїнази-9 нижче 340 нг/мл та  $Y > X$  при розрахунку математичної моделі.

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

## ABSTRACT

*Ovcharenko I.A.* Prediction of the effectiveness of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treatment by assessing the dynamics of tissue destruction and fibrosis factors. – Manuscript qualified scientific work.

The dissertation for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 01.14.26 - Phthisiology (222 – Medicine). – Kharkiv National Medical University, State institution “National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2020

The dissertation presents a theoretical generalization and a new solution to the scientific and practical task of phthisiology - optimization of predicting the treatment effectiveness of patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) of the lungs based on an assessment of parameters of pulmonary tissue destruction, collagen destruction and aldosterone levels.

Based on a 5-year retrospective study of medical records of 348 patients with pulmonary MDR-TB treated according to the orders of the Ministry of Health of Ukraine in 2009-2014, the treatment effectiveness of such patients was analyzed. The highest treatment effectiveness was observed in combination of antimycobacterial therapy (AMBT), and surgical treatment.

In a prospective study, the levels of pulmonary tissue destruction markers (matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1)), collagen destruction markers (total hydroxyproline (TH), free hydroxyproline and protein-bound hydroxyproline), aldosterone in were measured in 124 patients with new cases of destructive pulmonary TB with bacterial excretion. The patients were divided into Group III - patients with MDR-TB (study group, n = 84) and group IV - patients with drug-susceptible new cases of tuberculosis (comparison group, n = 40).

Patients with pulmonary MDR-TB compared with patients with new cases of pulmonary drug-susceptible tuberculosis have significantly lower levels of

aldosterone at the beginning of treatment and after 3 months of treatment, but less pronounced dynamics of a decrease in its level during therapy.

Patients with pulmonary MDR-TB have significantly higher levels of free hydroxyproline (FH) after 2 months of treatment; high levels of protein-bound hydroxyproline (PBH) and low levels of TIMP-1 after 3 months of treatment. The slower dynamics of lower aldosterone levels in patients with MDR-TB indicates a greater severity of destructive and fibrotic changes. When AMBT was carried out in patients with MDR-TB, there was a significantly greater activity of fibrosis formation compared with patients with new drug-susceptible cases of TB which increases the volume of residual changes in the lungs.

Patients with MDR-TB have pronounced prevalence of pulmonary tissue destruction over healing compared with patients with drug-susceptible TB. This is indicated by high levels of FH (by 11.3%, 6.7% and 10.2% at the beginning of treatment, after 2 and 3 months of treatment respectively), PBH (by 43.7% ( $p < 0.05$ )), a slower elevation of TIMP-1 level (by 12.4% ( $p < 0.05$ )). Higher aldosterone level (by 34.5% ( $p < 0.05$ )) during treatment and its slower decrease is a marker of slow resolving of inflammation and greater activity of fibrosis.

During AMBT in patients with drug-susceptible TB, at third month of treatment, there is a decrease in the activity of the macrophage system on the background of sputum conversion, a decrease in the level 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.

To assess the dynamics of the studied parameters depending on the result of treatment, patients in groups III and IV were divided into subgroups depending on the treatment result. Group IIIa ( $n = 56$ ) consisted of patients with pulmonary MDR-TB in whom the treatment was effective; group IIIb ( $n = 28$ ) consisted of patients with MDR-TB, in whom the treatment was ineffective. Group IVa ( $n = 28$ ) consisted of patients with drug-susceptible TB, in whom the treatment was effective; group IVb ( $n = 12$ ) consisted of patients with drug-susceptible TB, in whom the treatment was ineffective.



Patients with effective treatment had higher levels of TH, PBH, TIMP-1 at the beginning of treatment and lower levels of FH after 2 months of treatment. In patients with pulmonary MDR-TB with ineffective treatment, the levels of TH, PBH and TIMP-1 were significantly lower at the beginning of treatment, and the level of FH was significantly higher after 2 months of treatment.

The risk markers of ineffective treatment of patients with pulmonary MDR-TB were found: the level of MMP-9 and aldosterone in blood plasma and FH level in blood serum. Additional criteria for the selection of patients with pulmonary MDR-TB for AMBT and surgical treatment were found, such as an FH level above 0.6 mg/L, MMP-9 level below 340 ng/mL and aldosterone level above 80 pg/mL. Other additional diagnostic criteria for selecting patients with pulmonary MDR-TB for AMBT in combination with surgical treatment are: the level of MMP-9 (below 340 ng/mL at the beginning of treatment), FH (above 0.6 mg/L at the beginning of treatment) and aldosterone (above 80 pg/mL at the second month of treatment), which have reliable relationships not lower than  $r = 0.5$  ( $p < 0.05$ ) with criteria for ineffective treatment, such as preservation of bacterial excretion and destruction cavities.

The initial FH level higher than 0.6 mg/L at the beginning of treatment and the aldosterone level above 80 pg/mL at the second month of treatment can be used as markers for the prognosis of ineffective treatment, which allows the TB doctor to select patients for consultation with thoracic surgeons in order to consider surgery.

An additional criterion for assessing the prognosis of MDR-TB treatment effectiveness is a mathematical model that takes into account significantly strong correlation ( $>r = 0.5$ ,  $p < 0.05$ ) between the factors of connective tissue destruction, collagen destruction, aldosterone and blood test results (between levels of PBH and monocytes ( $r = 0.82$ ,  $p = 0.00001$ ), FH and monocytes ( $r = 0.92$ ,  $p = 0.000001$ ), FH and stab leukocytes ( $r = -0.87$ ,  $p = 0.0003$ ), PBH and stab leukocytes ( $r = -0.53$ ,  $p = 0.017$ ), aldosterone and ESR ( $r = -0.54$ ,  $p = 0.006$ )).

A mathematical model for predicting the possible treatment outcome for patients with pulmonary MDR-TB is based on found correlations with a strength of at least  $r = 0.5$  between the levels of connective tissue destruction parameters, collagen and aldosterone destruction parameters and data from standard diagnostic procedures (erythrocytes, stab neutrophils, monocytes). It will allow TB doctors to diagnose the risk of treatment failure at the beginning.

In order to predict the risk of ineffective treatment of pulmonary MDR-TB, it is recommended to use the determination of the levels of aldosterone, free hydroxyproline, matrix metalloproteinase-9 at the beginning of the intensive phase of treatment. To predict the treatment effectiveness, it is recommended to use mathematical model, which allows to assess the prognosis of treatment effectiveness of patients with MDR-TB by blood test results, which have reliable relationships with the levels of MMP-9, FH and aldosterone.

Additional selection criteria for AMBT in combination with surgical treatment are FH level above 0.6 mg/L, aldosterone level above 80 pg/mL, matrix metalloproteinase-9 level below 340 ng/mL and  $Y > X$  when calculating the mathematical model.

**Key words:** multidrug-resistant tuberculosis, forecasting, treatment effectiveness, free hydroxyproline, protein-bound hydroxyproline, aldosterone, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinases-1.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Ovcharenko IA. Standard treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis – analysis of effectiveness. Annals of Mechnikov Institute. 2017;(1):22-7. *Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index, Index Copernicus.*
2. Шевченко ОС, Овчаренко ІА. Моніторинг ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз із застосуванням різних стандартних схем лікування. Буковинський медичний вісник. 2017;21(2 Ч. 1):135-8. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, статистична обробка результатів та оформлення статті до друку). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Index Copernicus.*
3. Овчаренко ІА, Шевченко ОС. Дослідження факторів фіброзу у хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легенів. Science Rise: Medical Science. 2017;(9):16-21. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, статистична обробка результатів та оформлення статті до друку). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index, Index Copernicus.*
4. Овчаренко ІА, Шевченко ОС. Динаміка рівнів тканинних факторів фіброзу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легенів з різною чутливістю мікобактерій туберкульозу. Експериментальна і клінічна медицина. 2017;(3):40-6. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, обробка матеріалів та написання тексту). Журнал включений до міжнародної наукометричної системи Google Scholar.*
5. Овчаренко ІА, Шевченко ОС, Калмикова ІМ, Боровок НМ. Хірургічне лікування мультирезистентного туберкульозу як фактор підвищення ефективності лікування. Буковинський медичний вісник. 2017;21(4):82-8. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу,*

*статистична обробка результатів та оформлення статті до друку)* Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Index Copernicus.

6. Шевченко ОС, Овчаренко ІА. Динаміка показників реорганізації сполучної тканини та альдостерону, як маркер сприятливого перебігу мультирезистентного туберкульозу. Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можая. 2018;19(1):84-7. *(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 ІА, Шевченко ОС, Радзишевська ЄБ. Динаміка рівнів альдостерону та продуктів руйнації колагену у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з різною ефективністю лікування. Хірургія Донбасу. 2018;7(2):44-9. *(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. Шевченко ОС, Овчаренко ІА. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз зареєстрованих у 2010–2012 рр. у Харківській області. В: Мечніковські читання – 2016. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій. Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів; 2016 Трав 12–13; Харків. Харків: ХНМУ; 2016. с. 164-5.

9. Овчаренко ІА, Погорелова ОО, Масалітіна ВВ. Аналіз ефективності лікування хворих 4 категорії в рамках виконання Глобальної стратегії «Покласти край туберкульозу». В: ВІМСО 2016. Пріоритети та перспективи молодіжної науки. Матеріали 3-го Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих вчених; 2016 Квіт 6–8; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2016. с. 477. (Хист; вип. 18).

10. Овчаренко ІА. Аналіз критеріїв ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз. В: Annual Young Medical Scientists Conference. Матеріали конференції молодих вчених; 2016 Жовт 28–29; Київ. Київ; 2016. с. 29. (Український науково-медичний молодіжний журнал; № 3, спец. вип.).

11. Шевченко ОС, Овчаренко ІА. Эффективность различных схем терапии больных мультирезистентным туберкулезом в Харьковской области. В: Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки, междисциплинарная интеграция, итоги и перспективы. Материалы 5-го конгресса национальной ассоциации фтизиатров; 2016 Нояб 17–19; Санкт-Петербург. Санкт-Петербург: Национальная ассоциация фтизиатров; 2016. с. 270-2.

12. Овчаренко ІА, Шевченко ОС, Боровок НМ, Смірнов СО. Аналіз ефективності лікування стандартними схемами хворих на мультирезистентний туберкульоз легенів із додатковим застосуванням ізоніазиду та без його застосування. В: Антибактеріальна терапія у ХХІ 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; 2016 Лист 23; Харків. Харків: ХНМУ; 2016. с. 119-20.

13. Shevchenko O, Ovcharenko I. Analysis of the effectiveness of MDR-TB therapy in patients registered in 2009–2014 in the Kharkiv Region. In: Keystone Symposia. Poster Abstracts New Developments in Our Basic Understanding of Tuberculosis; 2017 Jan 14–18; Vancouver. Vancouver; 2017. p. 152.

14. Шевченко ОС, Овчаренко ІА, Боровок НМ. Ефективність лікування мультирезистентного туберкульозу у Харківській області за 2014 рік. В: Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах. Матеріали науково-практичної

конференції; 2017 Бер 30; Київ. Київ; 2017. с. 124-5. (Український пульмонологічний журнал; № 2 дод.).

15. Овчаренко ИА, Хворостинко РБ. Комплексное лечение больных мультирезистентным туберкулезом. В: Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017. Сборник тезисов докладов 71-ой Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых; 2017 Апр 17–18; Минск. Минск: БГМУ; 2017. с. 1680.

16. Шевченко ОС, Овчаренко ІА. Динаміка факторів фіброзу при туберкульозі легенів з різною чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів. В: Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті акад. Л. В. Громашевського, приуроченої до 130-річчя від дня його народження; 2017 Жовт 12–13; Київ. Київ; 2017. с. 129-31.

17. Овчаренко ИА. Уровни факторов фиброза у больных мультирезистентным туберкулезом легких и их влияние на исход туберкулезного процесса. В: Актуальные вопросы инфекционной патологии. Материалы научно-практической конференции, посвященной 55-летию кафедры инфекционных болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет». Гродно; 2017. с. 551-3. (Клиническая инфектология и паразитология; т. 6, № 4).

18. Ovcharenko IA, Pogorelova OO, Eksarova MA. Change of the aldosterone levels in patients with pulmonary tuberculosis with different sensitivity of the mycobacteria. В: Мечниковські читання – 2018. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, що присвячена 95-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету; 2018 Трав 17–18; Харків. Харків: ХНМУ; 2018. с. 154-5.

## ЗМІСТ

|                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ<br>ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ .....                                                                                                                                                | 17 |
| ВСТУП .....                                                                                                                                                                                                                 | 19 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ<br>ДОСЛІДЖЕННЯ .....                                                                                                                                                          | 27 |
| 1.1 Актуальність проблеми мультирезистентного туберкульозу на<br>сучасному етапі.....                                                                                                                                       | 27 |
| 1.2 Патоморфологічні аспекти деструктивного туберкульозу легень .....                                                                                                                                                       | 34 |
| 1.3 Маркери прогнозу результату лікування ТБ та їх цінність... ..                                                                                                                                                           | 46 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....                                                                                                                                                                              | 50 |
| 2.1 Загальна характеристика матеріалу власних спостережень .....                                                                                                                                                            | 50 |
| 2.2 Клінічна характеристика груп дослідження.....                                                                                                                                                                           | 53 |
| 2.3 Методи дослідження.....                                                                                                                                                                                                 | 58 |
| 2.4 Методи статистичного аналізу.....                                                                                                                                                                                       | 60 |
| РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ<br>МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ЗА<br>2009-2014 рр . .....                                                                                                               | 61 |
| 3.1 Аналіз факторів, що впливали на ефективність лікування .....                                                                                                                                                            | 61 |
| 3.2 Вплив різних чинників на ефективність лікування МРТБ .....                                                                                                                                                              | 72 |
| РОЗДІЛ 4. РІВНІ ТКАНИННИХ ФАКТОРІВ ФІБРОЗУ ТА ЇХ ДИНАМІКА<br>У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ З НОВИМИ ВИПАДКАМИ<br>ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ З РІЗНОЮ ЧУТЛИВІСТЮ МІКОБАКТЕРІЙ<br>ТУБЕРКУЛЬОЗУ ДО ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ..... | 80 |
| 4.1. Порівняльний аналіз груп III та IV. ....                                                                                                                                                                               | 80 |
| 4.2 Порівняльний аналіз між групами III та IV в залежності від<br>ефективності лікування... ..                                                                                                                              | 91 |
| 4.3 Аналіз динаміки мікробіологічних, рентгенологічних та біохімічних<br>змін у групах III та IV в залежності від результатів лікування.....                                                                                | 94 |

|                                                                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.4 Обґрунтування математичної моделі прогнозування ефективності лікування МРТБ.....                                                                                | 106 |
| РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ ФАКТОРІВ ФІБРОЗУ, АЛЬДОСТЕРОНУ, ТА ПРОДУКТІВ РУЙНАЦІЇ КОЛАГЕНУ НА ДИНАМІКУ БАКТЕРІОВИДІЛЕННЯ ТА ЗАКРИТТЯ ПОРОЖНИН ДЕСТРУКЦІЇ У ХВОРИХ НА МРТБ ..... | 112 |
| 5.1 Дослідження впливу тканинних факторів фіброзу на динаміку бактеріовиділення та закриття порожнин деструкції у хворих на МРТБ.....                               | 112 |
| АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....                                                                                                                 | 125 |
| ВИСНОВКИ. ....                                                                                                                                                      | 143 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ. ....                                                                                                                                        | 145 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....                                                                                                                                    | 146 |
| ДОДАТКИ . ....                                                                                                                                                      | 166 |



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

АМБП – антимікобактеріальні препарати  
АМБТ – антимікобактеріальна терапія  
АТ – артеріальний тиск  
ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз  
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини  
ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я  
Дестр± – деструкція легеневої тканини  
ДМТ – дефіцит маси тіла  
Е – еритроцити  
ЕДТА – етилендіамінтетрауксусна кислота  
ЗЗТБ- залишкові зміни туберкульозу  
ІФ – інтенсивна фаза  
К ± – культуральне дослідження мокротиння  
М ± – мікроскопія мазку мокротиння  
М – моноцити  
ММП – матриксна металопротеїназа  
МРТБ – мультирезистентний туберкульоз  
МБТ – мікобактерії туберкульозу  
ОБЗ – оксипролін білковозв'язаний  
ОВ – оксипролін вільний  
ОЗ – оксипролін загальний  
П – паличкаядерні нейтрофіли  
ПФ – фаза продовження  
СНІД – синдром набутого імунодефіциту  
ТБ – туберкульоз  
ТІМП – тканинний інгібітор матриксної протеїнази  
ХРТБ – хіміорезистентний ТБ

ХТ – хіміотерапія

ЦД – цукровий діабет

ЧДР – частота дихальних рухів

ЧСС – частота серцевих скорочень

Am – амікацин

C – класифіковані коефіцієнти

Cm – капріоміцин

Cs – циклосерин

DOTS – Directly Observed Treatment, Short-course

E – етамбутол

Et – етіонамід

H – ізоніазид

K – константи

Km – канаміцин

Lfx – м левофлоксацин

Mfx – моксифлоксацин

PAS – парааміносаліцилова кислота

Pt – протіонамід

R – рифампіцин

Tz – теризидон

Z – піразинамід

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Туберкульоз залишається однією з найбільш актуальних медичних проблем у нашій державі. Попри тенденцію до зниження захворюваності на туберкульоз серед населення, що намітилась в останні роки, дана патологія залишається основною причиною смертності серед хворих на інфекційні захворювання [1, 2, 3, 4]. Лікування таких хворих в Україні проводиться згідно наказів МОЗ України [5]. Однак така терапія не завжди є ефективною. Крім того, хворі на туберкульоз часто мають негативне відношення до терапії, що застосовується, переривають лікування або лікуються не регулярно. Це призводить до появи, накопичення та розповсюдження мікобактерій туберкульозу, стійких до дії антимікобактеріальних препаратів, і, як наслідок, розвиток мультирезистентного туберкульозу. Також велику занепокоєність викликає поява форми туберкульозу із розширеною резистентністю. Це ускладнює лікування таких хворих і ставить під загрозу подолання епідемії туберкульозу не тільки в Україні. З 2009 року в Україні кількість хворих на МРТБ збільшилась з 3482 осіб до 6336 осіб у 2018 році. Частка МРТБ у 2018 році серед пацієнтів з новими випадками ТБ складає 29 %, а серед хворих з повторними випадками ТБ – 46,4 % [6]. Зростання кількості випадків МРТБ, після впровадження у діагностику сучасних методів виявлення збудника (ВАСТЕС, GeneXpert), вказує на несприятливу епідемічну обстановку щодо МРТБ в Україні [4].

Дієвим механізмом боротьби з захворюваністю на МРТБ є підвищення ефективності лікування у таких хворих [7]. Так, для ефективного подолання епідемії МРТБ у світі, ВОЗ рекомендує показник ефективності лікування на рівні не нижче 75 %. Однак в нашій країні цей показник досі залишається значно меншим. Серед хворих на всі випадки МРТБ по Україні він складає 49,4 % (серед хворих, що розпочали лікування у 2016 році), по Харківській області – 53,9 %. Серед хворих на нові випадки МРТБ відсоток ефективного

лікування кращий: по Україні – 59,5 % (для когорти 2016 року), а по Харківській області 66,5 % (відповідно) однак, цей показник є меншим за рекомендований ВООЗ [6, 8].

Більшість хворих на туберкульоз мають легеневу форму цього захворювання. Ефективність лікування хворих на туберкульоз оцінюють згідно календаря моніторингу лікування передбаченого діючим наказом МОЗ України. Головними критеріями встановлення ефективного/неефективного лікування є оцінка результатів лікування за клінічними (динаміка зростання маси тіла, відсутність лихоманки та скарг на кашель), бактеріологічними (конверсія мокротиння, підтверджена мікроскопічно та культурально) та рентгенологічними критеріями ефективності лікування [5]. Відсутність або уповільнене загоєння порожнини розпаду підтверджене рентгенологічно само по собі не є підставою для встановлення ефективного чи неефективного лікування, однак збереження значних ділянок зруйнованої легеневої тканини з наступним формуванням грубого фіброзу може слугувати збереженню колоній МБТ, що пристосувались до дії антимікобактеріальних препаратів (АМБП) і які з часом можуть стати джерелом реінфекції. Тобто, навіть при ефективному лікуванні, у довготривалій перспективі, прогностично кращим для хворих на ТБ є вилікування з найменшими залишковими змінами у легенях після перенесеного захворювання.

Утворення порожнин розпаду, включає в себе руйнування позаклітинного матриксу, що включає в себе колагенові волокна, які підтримують структуру легень [9]. Руйнація цього матриксу призводить до деструкції легеневої тканини та є наслідком активності ферментів – протеїназ [10, 11]. Одним з продуктів руйнації колагенових волокон легеневої тканини є оксипролін та його фракції [12, 13].

Легені людини мають високу резистентність до руйнації позаклітинного матриксу. В легенях волокна колагену розщеплюються матриксними металопротеїназами, що належать до родини протеїназ, та здатні впливати на всі компоненти позаклітинного матриксу [14]. Процес

синтезу металопротеїназ регулюється на рівні транскрипції, а їх протеолітична активність контролюється активацією проферментів, а також інгібуванням активних ферментів ендogenousними інгібіторами,  $\alpha_2$ -макроглобуліном та тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП). Вони відіграють важливу роль у фізіологічних та патологічних процесах, у тому числі і у процесах руйнації та фіброзу. ММП відіграють суттєву роль у процесах міграції клітин, що є учасниками запалення до зон паренхіматозної деструкції, та у протеолітичних процесах у легеневій тканині [15, 16]. Альвеолярні макрофаги хворих з фіброзом легеневої тканини продукують значно більший об'єм ММП-9 порівняно з клітинами здорових людей [17]. У протипухлинний ефект. Антагоністом ММП-9, що приймає участь у деструкції легеневої тканини, вважають ТІМП-1 [18].

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. Також ряд досліджень вказують на роль альдостерону у процесах фіброзоутворення та його вплив на збільшення продукції ТІМП-1 [14].

Таким чином, руйнація позаклітинного матриксу є одним з найважливіших патологічних подій при формуванні фібротичних змін у легеневій тканині при туберкульозі.

Тому підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз, виліковування їх з найменшими залишковими змінами і в максимально короткі терміни, є першочерговим завданням сучасної фтизіатрії. У зв'язку з цим дуже важливо виявити фактори, що впливають на деструктивні процеси і формування фіброзу у легенях при ТБ.

### **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 туберкульозу легенів 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.

**Задачі 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), показники 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), загально-клінічні (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 отриманих 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 металопротейназ-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 місяці лікування можна використовувати у якості маркерів прогнозу неефективного лікування, що дозволить лікарю фтизіатру своєчасно відібрати хворих для консультації торакальним хірургом з метою розгляду питання щодо доцільності хірургічного втручання.

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), дозволить лікарю-фтизіатру діагностувати ризик неефективного лікування на початку лікування.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність Волинського обласного територіального медичного протитуберкульозного об'єднання (ОТМПО), Тернопільського обласного протитуберкульозного диспансеру, Чернівецького обласного протитуберкульозного диспансеру, КУ «Сєвєродонецька міська багатопрофільна 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. Авторкою 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 дисертації.** 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 р.), 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 и 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).

## РОЗДІЛ І

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### **1.1 Актуальність проблеми мультирезистентного туберкульозу на сучасному етапі**

На сьогодні проблема туберкульозу є однією з найбільш актуальних у нашій державі. І хоча в останні роки намітилась тенденція до зниження захворюваності на туберкульоз серед населення України, ТБ залишається основною причиною смертності від інфекційних захворювань [1, 2]. Особливе занепокоєння викликає поява туберкульозу з розширеною резистентністю (РРТБ), що ставить під загрозу подолання епідемії туберкульозу в Україні через складність лікування таких хворих [19, 20, 21]. За даними ВООЗ, Україна входить до країн лідерів з випадків МРТБ/РРТБ, що зареєстровані у світі [8, 22].

Лікування хворих на туберкульоз в Україні проводиться згідно наказів МОЗ України [5]. Однак така терапія не завжди є ефективною [1, 7]. За даними МОЗ України, кількість випадків неефективного лікування (невдача лікування, перерване лікування, летальний випадок) в 2018 році становила 49,7 % (когорта 2016 року). Крім того, хворі на туберкульоз часто мають низьку прихильність до лікування, переривають лікування або лікуються нерегулярно [6]. Це призводить до появи, накопичення та розповсюдження у популяції мікобактерій туберкульозу (МБТ), стійких до дії антимікобактеріальних препаратів (АМБП) та зростанню випадків хіміорезистентного туберкульозу [23]. Крім того, вчасно не діагностований або неадекватно лікований хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) може стати джерелом інфікування осіб раніше нелікованих від туберкульозу та спричинити розвиток первинної стійкості у цих осіб [7, 24, 25]. У людей, що раніше лікувались від туберкульозу, ризик виникнення хіміорезистентного

туберкульозу, у разі розвитку рецидиву захворювання, зростає у 4 рази [6, 8, 26].

Згідно з новою Концепцією боротьби з ТБ, завданням протитуберкульозної служби в Україні є виліковування не менш як 85 % бактеріовиділювачів, а також всебічне запобігання ускладнень, розвитку хіміорезистентних форм та рецидивів захворювання [4, 8, 23]. Дана Концепція узгоджена з Global TB Programme WHO, що розрахована на 2015-2035 роки та передбачає оптимальне використання вже наявних та нових засобів, що надходять після розробки й забезпечення загального доступу до послуг охорони здоров'я та соціального захисту [27]. За останні роки набули чинності декілька Наказів МОЗ України [28, 29], що стосуються туберкульозу, в кожному з них були запропоновані різні схеми лікування ХРТБ. Але немає єдиної точки зору щодо найбільш ефективної і економічно вигідної схеми лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [19, 30, 31].

З 1995 року, коли була зареєстрована епідемія ТБ в Україні, кількість хворих на ТБ продовжувала зростати. Найбільшу кількість випадків ТБ було зареєстровано у 2005 році, котрий став піковим, щодо захворюваності на ТБ в Україні. Цьому сприяла тяжка економічна криза у країні у 90-х – початку 2000-х років, яка мала негативний вплив як на життя людей, так і на матеріально-технічну забезпеченість медичних установ. Така загрозлива ситуація у державі, вимагала від медичної спільноти вжити рішучих заходів за для подолання епідемії туберкульозу [4]. У 2003 році в Україні була прийнята DOTS-стратегія, що започаткувала єдині підходи щодо діагностики та лікування цієї хвороби [32]. Ці заходи мали позитивні наслідки, як то тенденція до зниження захворюваності від цієї хвороби, що намітилась в останні роки у нашій країні [33]. Однак кількість хворих на туберкульоз в Україні все ще є високою. Станом на 2018 рік захворюваність на всі випадки ТБ в Україні становить 62,3 випадки на 100 тис. населення, смертність - 9,4 випадки на 100 тис. населення [6].

За даними ВООЗ близько третини населення світу є інфікованим МБТ, з них близько 200 млн осіб є хворими на цю патологію. Близько 50 мільйонів інфіковані резистентними до АМБП штамми МБТ, помирає щороку 3 мільйони осіб [34]. Менш ніж за пів століття з моменту винайдення у 1952 році стрептоміцину З. Ваксманом, МБТ змогли пристосуватись до АМБП та виробити дієві механізми опору лікарським засобам [35]. У період відносного епідемічного благополуччя, що слідував за відкриттям протитуберкульозних препаратів, людство необачно мало приділяло уваги розробці нових протитуберкульозних препаратів, і як наслідок на початку 90-х ВООЗ вперше заговорило про зростання кількості хворих на медикаментозностійкі форми ТБ [34].

Зростання захворюваності на туберкульоз вдалось призупинити, завдяки впровадженню міжнародних стандартів надання медичної допомоги хворим на туберкульоз та залученням фінансових ресурсів міжнародних організацій, таких як Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією (The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria) [34]. Так, за даним ВООЗ захворюваність на туберкульоз в Україні щорічно з 2007 року має тенденцію до зниження у середньому на 3,3 % щорічно [6, 8, 27, 34].

Однак, слідом за світовою тенденцією, з 2005 року в Україні відбувається щорічне зростання показників захворюваності на медикаментозностійкі форми туберкульозу, зокрема на МРТБ, одного з найтяжчих варіантів ХРТБ, захворювання з високим ризиком летального наслідку, високим рівнем епідемічної небезпеки [8, 34, 36]. Хворі на МРТБ легень мають більш несприятливий прогноз, лікування викликає великі труднощі, що пов'язано з великими економічними витратами [36]. МРТБ має суттєві медичні і соціальні наслідки, які негативно позначаються на демографічній ситуації [37]. Частота розвитку МРТБ легень чітко відповідає попередньо проведеної хіміотерапії [20, 31].

Так у період з 2009 по 2018 роки кількість випадків МРТБ збільшилася з 3482 випадків на рік до 6336 у абсолютних показниках відповідно, тобто відбулось зростання майже ніж у 2 рази [6, 8].

Окрему занепокоєність викликає зростання кількості випадків МРТБ серед хворих на ВДТБ [6]. Тобто, кількість осіб з первинним інфікування стійкими штамми МБТ збільшується, що свідчить про складну епідемічну ситуацію щодо МРТБ у країні [1, 3,7]. Цьому сприяє і стабільно високий рівень випадків МРТБ серед хворих на рецидиви туберкульозу, що стають джерелом як нового так і повторного інфікування населення [4].

Відповідно до теорії адаптації (зміни властивостей мікроорганізму адекватні змінам навколишнього середовища), розвиток резистентності МБТ є проявом однієї з форм мінливості бактеріальної клітини під впливом специфічної хіміотерапії. У популяції співвідношення чутливих до резистентних форм МБТ становить 90 % та 10 % відповідно [39]. В процесі лікування при неадекватній АМБТ значна кількість чутливих МБТ гине, в мікробній популяції порушується співвідношення, і кількість резистентних МБТ перевищує кількість чутливих форм [40, 41, 42]. За даними літератури, при резистентності МБТ до основних АМБП виліковують за допомогою резервних протитуберкульозних препаратів лише 50,0 % хворих, 10,0 % помирають, у 40,0 % – ТБ набуває хронічного перебігу. При цьому, при збереженій чутливості МБТ до АМБТ виліковують до 95 % хворих, а тривалість життя хворих на хронічний туберкульоз 2–5 років [40]. Найбільш розповсюджена резистентність МБТ до стрептоміцину (S) – до 85,2 %; до ізоніазиду (H) та рифампіцину (R) – 64,8 % і 66,7 %, відповідно; до етамбутолу (E) – 11,1 % [43, 44]. У хворих на хронічний фіброзно-кавернозний ТБ частота вторинної резистентності МБТ досягає 95,5 % [44, 45]. У раніше лікованих хворих, ризик хіміорезистентності в 4 рази вище, ніж у хворих, які отримують лікування вперше [46, 35, 37]. Серед країн з високою поширеністю ТБ число хворих, що раніше лікувалися, коливається від 4,4 % до 26,9 % загальної кількості пацієнтів [36].

Одним з головних механізмів у боротьбі з туберкульозом, на ряду із своєчасним виявленням хворих на ранніх етапах туберкульозної інфекції та ранньою діагностикою стійкості збудника до дії протитуберкульозних препаратів, є ефективне лікування таких хворих [3, 7, 47]. За рекомендаціями ВООЗ, лікування хворих на МРТБ спочатку складало 6 місяців у інтенсивну фазу (ІФ) АМБТ та 12-18 місяців у підтримуючу фазу (ПФ) хіміотерапії. Однак ефективність лікування залишалась низькою, тому експертами ВООЗ було запропоновано лікування таких хворих протягом 8 місяців у інтенсивну фазу [48, 49].

На показник ефективності лікування МРТБ суттєво впливає також рівень смертності серед таких хворих. Так, серед усіх хворих на МРТБ, що розпочали лікування у 2016 році він складав 15,9 % [6]. Серед хворих на вперше діагностований МРТБ легень цей показник був нижчим та складав 15,2 % [6, 8]. Однак, слід зауважити, що у епідеміологічному плані такі хворі не мають великого значення, так як після своєї смерті не можуть у подальшому вплинути на розповсюдження хвороби, хоча під час хвороби виділяли найбільш вірулентні штами МБТ [50].

Найбільшу епідемічну небезпеку для популяції мають хворі, що закінчили своє лікування невдачею, були переведені на паліативне лікування або перервали своє лікування до завершення основного курсу хіміотерапії протитуберкульозними препаратами [51, 52, 53]. Так, невдача лікування, серед усіх хворих на МРТБ з когорти 2016 року була встановлена у 18 % хворих, а серед хворих на вперше діагностований МРТБ легень цей показник складав 10,4 %. Осіб, що перервали своє лікування серед хворих на всі форми МРТБ було 15,8 %. Серед хворих на вперше діагностований МРТБ легень цей показник у когорті 2016 року склав 14,1 %. Ще близько 1 % щороку вибувають з від нагляду медичних закладів [6].

Ефективність лікування хворих на МРТБ, згідно наказів МОЗ України, оцінюють на результатами клінічних, бактеріологічних та рентгенологічних даних [5, 6, 36]. Оцінка зміни цих показників відбувається у терміни

передбачені календарем моніторингу лікування діючого наказу МОЗ України [5]. Серед клінічних симптомів звертають увагу на кашель з виділенням мокротиння, лихоманку та втрату маси тіла. Протягом перших місяців лікування у хворих має зникати кашель та лихоманка, збільшуватись маса тіла. І хоча основним критерієм вдалого лікування є конверсія мокротиння, наявність позитивної клінічної динаміки також є важливим елементом ефективного лікування [3, 5].

Актуальним є лікуванні МРТБ із застосування ступеневих схем терапії з урахуванням чутливості збудника та прихильності пацієнтів до лікування. У хворих із раніше неефективно лікованим деструктивним МРТБ при інтенсивній і досить тривалій АМБТ із подальшим переходом на підтримуючу фазу припинення бактеріовиділення досягалось в 30-65 % випадків і загоєння каверн – в 10-30 % [49, 54].

Найбільш несприятливими в епідеміологічному і клінічному плані серед хворих на МРТБ легень є збереження великого резервуару інфекції за рахунок наявності деструктивного процесу в легенях хворих [34, 49]. В цьому випадку значно знижується ефективність хіміотерапії, що сприяє формуванню нового резервуару інфекції [31, 49].

Основним критерієм оцінки ефективності лікування у хворих на МРТБ легень є конверсія мокротиння, тобто отримання 2 послідовних негативних мазків мокротиння і/або відсутність росту МБТ на рідких і/або твердих поживних середовищах з інтервалом у 30 днів [3, 28, 29]. Отримання росту у одну чи кілька колоній та збереження бактеріовиділення до закінчення ІФ АМБТ часто стає ранньою прогностичною ознакою невдачі лікування ТБ в цілому. Формування фіброзно-кавернозного туберкульозу може слугувати причиною збереження у кавернах колоній МБТ, що можуть стати джерелом інфекції [10, 11].

Підвищення ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень в сучасних умовах відзначається пошуком нових протитуберкульозних засобів та їх випробуванням, розробкою методик



комбінованої хіміотерапії та визначенні найбільш ефективних комбінацій існуючих хіміопрепаратів [49, 53, 54, 56, 57].

У наказах МОЗ України зазначені рекомендації щодо комплексного лікування хворих на МРТБ: застосування хірургічного лікування у хворих на хіміорезистентні форми ТБ, що мають бактеріовиділення після 180 доз інтенсивної фази терапії. Резекція легені призначається хворим на МРТБ легень з бактеріовиділенням, що визначається методом мікроскопії мазка мокротиння, за наступних умов:

- відсутність ознак прогресування процесу, появи дисемінації;
- відсутність деструкції у контрлатеральній легені;
- відсутність ендобронхіту в контрлатеральній легені.

Ефективність лікування при застосуванні хірургічних методів лікування підвищується порівняно із лікуванням таких пацієнтів лише із застосуванням хіміотерапії. [58]. На це вказують дослідження останніх років в Україні та світі. Проте показник ефективності такого лікування різниться – від 87,4 % до 96 %, за умови проведення відповідної АМБТ. Naidoo, R. Та співавтори вказують на виліковування у 96,5 % оперованих хворих при 0 % смертності у післяопераційному періоді [59]. У інших масштабних дослідженнях, загальна ефективність лікування складала 84 % [60, 61, 62]. Як бачимо, ефективність лікування, при застосуванні хірургічних методів лікування, значно перевищує цей показник при консервативній АМБТ.

Останнім часом про більш широке застосування хірургічного лікування при ТБ, зокрема МРТБ, говорять і експерти ВООЗ. У 2014 році було оприлюднено рекомендації ВООЗ «Роль хірургії в лікуванні легеневого ТБ і його резистентних форм», що були прийняті Консенсусом європейського бюро ВООЗ, та які чітко регламентують показання і методи хірургічного лікування хіміорезистентного туберкульозу [58, 63] Найчастіше при МРТБ застосовують резекційні операції. [64]. Переважно це

лобектомії, білобектомії, пневмонектомії чи поетапні лобектомії. Також, проведенню хірургічного лікування передують тривала передопераційна підготовка, яка позитивно впливає на загальний стан пацієнта та запобігає післяопераційним ускладненням [65]. Однак, проведене хірургічне лікування не позбавляє необхідності у прийомі АМБП, а саме комбінована терапія є запорукою повного виліковування та профілактикою рецидивів [63].

Тобто, навіть при ефективному лікуванні, у довготривалій перспективі, прогностично кращим для хворих на ТБ є вилікування з найменшими залишковими змінами у легенях після перенесеного захворювання.

## **1.2 Патоморфологічні аспекти деструктивного туберкульозу легень.**

Деякі автори вказують, що головними чинниками ризику виникнення хіміорезистентного туберкульозу легень є поширені двобічні деструктивні зміни в легенях, попереднє застосування резервних протитуберкульозних препаратів, кожний наступний місяць неефективного лікування з приводу МРТБ легень [49, 66, 67]. За даними багатьох дослідників [68, 69, 70] протягом 2-х років неефективного лікування туберкульоз легень набуває хронічного перебігу з наявністю фіброзних каверн, значних казеозних змін у легенях, розширеної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів [49, 71, 72]. Формування каверн у легеневій тканині починається із специфічної запальної відповіді, що є характерною ознакою туберкульозного процесу. Перебудова сполучнотканної стромы легеневої тканини при деструктивному туберкульозі є одним з найважливіших патологічних подій при формуванні залишкових змін в легеневій тканині при туберкульозному запаленні. [73]. Більшість хворих на туберкульоз мають деструктивні форми цього захворювання. Тому дослідження патоморфологічних змін у легеневій тканині хворих на ТБ дуже актуальна.

Дослідження ставило за мету аналіз механізмів руйнації та перебудови легеневої тканини при деструктивному туберкульозі.

Було проаналізовано близько 200 літературних наукових джерел з ресурсів PubMed, Web of Science та Google Scholar на дану тематику за останні 10 років.

До складу позаклітинного матриксу входять структурні глікопротеїни, протеоглікани 3 класу та фібрилярні білки (колаген, еластин) [73].

Колаген становить близько 6 % маси тіла. Розташування волокон колагену сприяє його головній функції – забезпечувати міцність тканин на розрив. Існує близько 20 типів ізоколагену (I, II, III та ін. типи), що відрізняються за будовою альфа-ланцюгів тропоколагену, що входить до їх складу. Різні тканини складаються з різних типів колагену. Особливістю будови колагенових волокон є те, що 1/3 його складає гліцин, 1/3 – пролін та гідроксипролін, та 1% – гідроксизин та ще у невеликій кількості – інші амінокислоти [75].

Продуктом гідролізу колагену та желатину є амінокислота оксипролін – гетероциклічна амінокислота, що входить до складу желатину (13%), а також колагену. Оксипролін є основним маркером, що дозволяє судити про процеси катаболізму колагену в організмі. При руйнуванні колагену та желатину оксипролін вивільнюється у кровотік у вигляді як вільного олігопептиду, так і у поліпептидній формі, так як не може бути повторно використаним для синтезу колагену та желатину. Тому значна частина ендогенного оксипроліну, що знаходиться у біологічних рідинах, є продуктом руйнації різних форм колагену та желатину. Нормальна концентрація оксипроліну (у здорових осіб) у сироватці крові - 12,68 мкмоль/л, у сечі - 172,5 моль/л [12].

Оксипролін майже виключно міститься у колагені та желатині, тому його концентрація у крові та сечі вказує на інтенсивність розпаду цих структур. При порушенні обміну сполучної тканини підвищується рівень його вільної фракції та знижується рівень білковозв'язаної фракції.

Вважається, що оксипролін вільний є маркером деструкції сполучної тканини, а рівень оксипролін білковозв'язаного є маркером репарації [76].

Існує чимало досліджень, що вказують на важливість вивчення процесів руйнації та наступної реорганізації структур легеневої тканини. Особливо велику увагу цим дослідженням приділено при дослідженні ХОЗЛ. Однак у хворих на туберкульоз ці процеси вивчені недостатньо. Ряд дослідників вивчали роль ММП-1 при туберкульозному процесі, зокрема при казеозній пневмонії, та рівні оксипроліну і його фракцій при дисемінованому туберкульозі легенів. Проте дослідження факторів фіброзу при деструктивних процесах у хворих на МРТБ досі мало вивчена. Тому актуальним є вивчення процесів деградації позаклітинного матриксу та факторів, які інгібують цей процес, що значною мірою дозволить підвищити ефективність лікування хворих на деструктивний туберкульоз легенів [73].

Головною патоморфологічною подією при туберкульозі є утворення туберкульозної гранульоми, а у подальшому, при прогресуванні туберкульозного процесу, формування порожнин розпаду та їх еволюція з наступним формуванням фіброзних змін у легенях [7]. Після злиття гранульом у туберкульозне вогнище, а кількох туберкульозних вогнищ у туберкульозні інфільтрати з ділянками казеозного некрозу, відбувається інфільтрація казеозних мас імунокомпетентними клітинами, які, в свою чергу, продукують протеолітичні ферменти, що призводять до розплавлення казеозних мас та формування порожнин розпаду і каверн. Як при будь-якому іншому запаленні, при туберкульозному запаленні у крові з'являються цитокіни.

Цитокіни викликають міграцію імунокомпетентних клітин до вогнища запалення, та відповідно, чим більший патологічний осередок, тим масивніше міграція імунокомпетентних клітин [77, 78, 79, 80].

Активовані цитокінами нейтрофіли, моноцити, макрофаги, фібробласти, ендотеліальні та епітеліальні клітини синтезують і секретують протеолітичні ферменти, у тому числі і матриксні металопротеїнази [10, 81].

Фізіологічна функція металопротеїназ полягає у ремоделюванні тканин, ангіогенезі та формуванні кісткової тканини [82].

Вважалось, що колагенові волокна здатні утворювати доволі стійкі структури, однак сьогодні відомо, що ці структурні білки схильні до швидкого метаболізму. Матрикс являє собою лабільне утворення через добре збалансовані дії металопротеїназ, протеолітичних ферментів та тканинних інгібіторів, що протидіють їм [83]. Перебудова сполучної тканини супроводжується змінами у клітинному матриксі з проліферацією фібробластів, порушенням будови колагенових волокон, підвищенням кількості колагену на фоні стимуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [84, 85, 86].

До тепер достовірно не відомо, які фактори приймають участь у активації ММП, однак достовірно відомо, що цитокіни та пептидні фактори росту здатні активувати ММП [87].

Металопротеїнази - велика родина Zn- та Ca-залежних ендопептидаз, які структурно та функціонально споріднені між собою та здатні до перебудови усіх відомих компонентів екстрацелюлярного матриксу, а також не матриксних молекул [88].

Вперше металопротеїнази було відкрито у 1962 році Дж. Гросом та Ч. М. Лепіром при вивченні перетворень у хвості пугловки. За здатність цих ферментів до специфічного гідролізу всіх основних білків матриксу у 80-х роках вони отримали назву металопротеїназ або матриксинів [17]. Рентгенструктурний аналіз та ЯМР-спектроскопія дозволили у подальшому визначити структури багатьох ММП [74].

На сьогодні відомо більш 60 різноманітних ферментів, що входять до складу родини металопротеїназ, з них 28 виявляються у тканинах людини [89]. Усі металопротеїнази мають загальні властивості: здатні до гідролізу основних компонентів позаклітинного матриксу, мають  $Zn^{2+}$  у своєму активному центрі та використовують  $Ca^{2+}$  для стабілізації молекули, секретуються клітинами у неактивній формі, їх каталітична активність

пригнічується специфічними тканинними інгібіторами - тканинними інгібіторами металопротеїназ.

Металопротеїнази є гомологічними білками, що класифікуються на 3 групи, до яких входить шість підродин в залежності від субстратної специфічності:

I. ММП секреторного типу (класичні, вільні, розчинні):

1. колагенази (ММП-1, ММП-8, ММП-13, ММП-18);

2. желатинази (ММП-2, ММП-9);

3. стромелезини (ММП-3, ММП-10, ММП-11);

4. матрилізини (ММП-7, ММП-26);

II. ММП, що зв'язані з клітинними мембранами (мембранозв'язані ММП-14, ММП-16, ММП-17, ММП-24, ММП-25);

III. некласифіковані ММП, що не віднесені до жодної з підродин (ММП-11, ММП-12, ММП-19, ММП-20). [74, 90].

Нині найбільш вивченими є представники першої підродини - колагенази. ММП-1 (інтерстиційна колагеназа) є першим тканинним ферментом, що гідролізує спіральну ділянку колагену. Основним субстратом для неї є спіральні фібрили колагену I, II та III типів, а продукти їх розпаду стають, у свою чергу, субстратом для подальшого розщеплення желатиназами та стромелезинами. ММП-1 синтезується нормальними та трансформованими фібробластами, хондроцитами, епітеліоїдними клітинами, макрофагами, кератиноцитами, остеобластами [91, 92].

До другої родини входять желатинази: желатиназа А (ММП-2) та желатиназа В (ММП-9). Ці ферменти інтенсивно гідролізують желатини, що були попередньо отримані з різних типів колагенів, а також деякі білки сполучнотканинного матриксу (еластин, вітронектин) [93]. Також вони гідролізують колаген V та IV типу та еластин у складі базальних мембран. ММП-2 продукується багатьма нормальними клітинами (фібробластами, макрофагами, моноцитами), а розщеплення нею колагену I типу подібне дії

на колаген ММП-1. Вона здатна розщеплювати колагени VII та X типів, здатна гідролізувати фібрoneктин, ламінін [74].

ММП-9 (маса 92 kDa) була виділена з нейтрофілів та макрофагів, а також фібробластів, хондроцитів, Т-лімфоцитів та ендотеліальних клітин після стимуляції їх цитокінами, карболовим ефіром, онкогенами, а також з інфікованих клітин [94]. Субстратами для неї слугують денатурований колаген I типу (желатин), нативні колагени IV, V, VI, X та XI типів, фібриноген, вітронектин, IL-1 та ентактин, що з'єднує ламінін та колаген IV типу. Вона приймає участь у процесах запалення, ремоделювання тканин та репарації, мобілізації матриксзв'язаних факторів росту та процесінгу цитокінів. Її експресія корелює з десмоплазією (неправильною орієнтацією колагенових волокон) [94]. Головними продуцентами ММП-9 є макрофаги, також ММП-9 сприяє міграції нейтрофілів через базальну мембрану [89].

До третьої підродини (стромелізинів) відносяться 3 ферменти: стромелізин-1 (ММП-3), стромелізин-2 (ММП-10) та стромелізин-3 (ММП-11). До них також відносяться транзини, протеогліканаза, активатор проколагену. Стромелізени гідролізують еластин та колаген IV, V, X та XI типів, та також активні по відношенню до фібрoneктину [74].

ММП синтезуються в організмі у вигляді проферментів та секретуються у латентній формі. Активація проферменту відбувається з участю низки протеаз поза клітиною та на її поверхні [95]. Активність ферментів залежить від рівня експресії їх генів та від наявності їх активаторів та інгібіторів. Рівень експресії генів, що кодують ММП та стабільність їх мРНК, швидко змінюється у процесі ремоделювання позаклітинного матриксу. Експресію та секрецію ММП стимулюють цитокіни [74].

Посттрансляційна регуляція включає в себе активацію проферменту, що може протікати кількома шляхами. Це ступінчаста активація зв'язаного з мембранами проферменту за так званим cystein-switch механізмом; активація поверхні клітини; внутрішньоклітинна активація. Активаторами

проформ ММП є різні позаклітинні протеїнази [95]. Активація латентного ферменту являє собою один з найважливіших етапів регуляції активності ММП. Перетворення більшості проферментів у активну форму може відбуватись під дією серії нових протеїназ тканин та сироватки крові, до яких віднесено урокіназу, еластазу, внутрішньоклітинний фурин, трипсин, хімотрипсин, калікреїн, катепсин G, тромбін, нейтрофільну еластазу, термолізін. У досліджах *in vitro* активаторами ММП можуть виступати триптаза та хімаза тучних клітин (триптаза здатна активувати простромелізін-1, а хімаза - простромелізін-1 та прокалогеназу -3). Також ММП здатні самі по собі бути активаторами [73, 74, 96]. До активації проММП-9, яка знаходиться у неактивному комплексі з ТІМП-1, залучена ММП-3. У цьому процесі бере участь також еластаза лейкоцитів, що вибірково розщеплює ТІМП-1 і тим самим дає можливість ММП-3 активувати проММП-9 [95].

Активація у навколишньо-клітинному та позаклітинному просторі ММП, що секретується у латентній формі, починається з обмеженого протеолізу у N-кінцевому домені пропептиду, що викликає конформаційні зміни та розрив  $Zn^{2+}$ -Cys зв'язків. Модифікована ММП потім аутокаталітично розщеплює пептидний ланцюг, результатом чого є утворення молекули активованого ферменту.

ММП мають кілька перехрестів з цитокіновою мережею. Прозапальні цитокіни та фактори росту здатні регулювати експресію ММП. Активація клітин цитокінами призводить до збільшення процесингу ММП з неактивних зимогенів до активних форм ферменту. Цитокіни та їх рецептори також можуть слугувати субстратами для дії ММП. Прозапальні цитокіни здатні руйнувати та інактивувати ММП-1,-2,-3 та -9. Додатково, деградація білків матриксу, таких як декорин, опосередкована ММП-2,-3 та -7, вивільнює фактори росту ( $TGF-\beta 1$ ), які запасуються у матриксі [74, 90, 97]. Багато зв'язаних з мембраною цитокінових рецепторів та молекул адгезії можуть вивільнятися з поверхні клітин під дією ММП, що



відносяться до конвертаз. Це може пригнічувати сигнали з поверхні клітин за допомогою віддалення рецептору або розширення впливу молекул при вивільненні активних розчинних форм [98].

Активність ММП у фізіологічних умовах регулюється специфічними тканинними інгібіторами - ТІМП, що пригнічують активність ММП через утворення комплексу з ММП у співвідношенні 1:1. Виділення ТІМП з комплексу викликає активацію ММП. На кінець, позаклітинна протеолітична активність ММП визначається балансом між активною формою ферменту та його специфічним інгібітором. ТІМП містяться в усіх видах сполучної тканини [94, 99].

На сьогодні добре вивчені чотири ТІМП, що виділені з різних тканин людини: ТІМП-1, ТІМП-2, ТІМП-3, ТІМП-4, які різною мірою експресовані у нормальних та патологічно-змінених клітинах різних тканин та відрізняються за локалізацією. Так, ТІМП-1 та ТІМП-2 розчинні та локалізовані у міжклітинному просторі, а ТІМП-3 зв'язана з компонентами позаклітинного матриксу. Є дані, що мРНК ТІМП-4 на високому рівні експресується у міокарді, а на низькому рівні у нирках, підшлунковій залозі, товстому кишківнику та яєчках. Між собою ТІМП розрізняються за специфічністю їх зв'язків з ММП. Вважається, що ТІМП-1 інгібує переважно желатиназу В (ММП-9), а ТІМП-2 значно краще інгібує желатиназу А (ММП-2). ТІМП-3 здатен до інгібування як ММП-2 так і ММП-9. Насправді, вплив окремих білків ТІМП на ММП дещо складніший. Через надмірну активацію ММП-9, та через зниження синтезу ТІМП-1 відбувається деструкція колагенових структур у легенях [74]. Кожен з білків ТІМП здатен інгібувати практично будь-яку молекулу ММП, але з різними константами – інгібування у різних тканинах [100]. Відомо, що експресія ТІМП-2 та ТІМП-3 знижується при інфікуванні МБТ макрофагів людини, а ТІМП-1 при інфікуванні епітеліоїдних клітин [15]. Окремі автори вказують на особливу желатинолітичну активність ТІМП-1 у туберкульозній гранульомі [101, 102].

Усі TIMP складаються з двох доменів, що фіксуються шістьма дисульфідними зв'язками. Один домен (N-кінцевий домен) відповідає за інгібування, другий домен – (C-кінцевий домен) – відповідає за зв'язок із про-желатиназами, а також стимулює клітинну проліферацію. TIMP зв'язуються з про-ММП і активними ММП стехіометрично, інгібуючи таким чином як аутокаталітичну активацію латентних форм ММП, так і активні ферменти. При дисоціації комплексу інгібітор і фермент здатні вивільнятися у інтактному вигляді [103].

TIMP-1 та TIMP-2 здатні здійснювати функції факторів росту, стимулюючи ріст кератиноцитів, фібробластів та еритроїдних клітин. Інший ендогенний інгібітор ММП -  $\alpha$ 2-макроглобулін, відомий як універсальний інгібітор протеаз плазми та сироватки крові, незалежний від їх субстратної специфічності. У свою чергу, інгібітори можуть бути інактивовані за допомогою низки протеїназ - трипсину, хімотрипсину, стромелізіну-3 та еластази нейтрофілів [103, 104].

Так як ММП є головними ферментами метаболізму компонентів сполучної тканини, вони приймають участь у різноманітних фізіологічних та патологічних процесах, що потребують продукції та міграції клітин, а також перебудови позаклітинного матриксу [105]. Вони змінюють активність факторів росту, цитокінів або їх рецепторів [106]. Тобто грають основну роль у процесах обміну білків сполучної тканини і, у сукупності, здатні до гідролізу усіх компонентів позаклітинного матриксу.

ММП належить роль у розвитку різних патологічних процесів, таких як:

1. руйнація тканин при злоякісних інвазіях та метастазуванні, ревматоїдному артриті, остеоартрозі, виразковій хворобі шлунку та дванадцятипалої кишки, захворюваннях пародонта, нейрозапальних хворобах;

2. процеси фіброзу при цирозі печінки, захворювань легень, отосклерозі та розсіяному склерозі,;

3. послаблення міжклітинного матриксу при дилатаційній кардіоміопатії, аневризмі аорти.

Головна біологічна функція ММП полягає у видаленні компонентів позаклітинного матриксу та полегшенню внутрішньотканинного руху різноманітних клітин, зокрема вони допомагають міграції нейтрофілів до зони запалення. ММП відіграють суттєву роль у процесах міграції клітин, що є учасниками запалення, до зон паренхіматозної деструкції та у протеолітичних процесах у легеневій тканині [105, 106]. В нормальних умовах, клітини легень не експресують ММП-9. При інфекції та запальних захворюваннях клітини бронхіального епітелію, альвеолярні клітини, клітини гладких м'язів та фібробласти починають синтезувати ММП-9. Сталість рівня ММП-9 забезпечується за рахунок нейтрофілів та еозинофілів. При запаленні, до секреції ММП-9 приєднуються макрофаги, тучні клітини та лімфоцити [73]. Так, альвеолярні макрофаги хворих на емфізему продукують значно більший об'єм ММП-9 порівняно з клітинами здорових людей. При фіброзі легенів спостерігаються підвищені концентрації ММП-9, рівень яких корелює з рівнем нейтрофілів у мокротинні, а співвідношення ММП-9/ТІМП-1 в мокротинні можна використовувати для визначення ступеню фіброзу у легенях [103]. Ряд дослідників вказує на вдвічі вищі рівні ММП-9 у хворих з легеневою патологією, що супроводжується надмірним фіброзоутворенням [103, 107, 108]. При туберкульозному процесі МБТ здатні викликати експресію ММП-9 у організмі хазяїна [109]. Так у хворих на туберкульоз легень рівні ММП-9 були майже втричі вищими за рівні здорових людей. Також встановлені зв'язки між рівнем ММП-9 та рентгенологічними змінами у легенях хворих на туберкульоз – при незначних рентгенологічних змінах рівні ММП-9 були нижчими. Визначення рівня ММП-9 можна використовувати як додатковий діагностичний тест при туберкульозі легень [110].

Антагоністами ММП, що приймають участь у деструкції легеневої тканини, вважають ТІМП-1 та ТІМП-2 [16, 10]. У протигагу матриксам,

ТІМП пригнічують клітинну міграцію, ангіогенез та мають протипухлинний ефект [105, 106].

ММП регулюють дію ростових факторів: судинного ендотеліального фактора росту фібробластів, епітеліального фактору росту та інсуліноподібного фактору росту. ММП-2, -3, -7, та - 9 сприяють активації трансформуючого фактору росту  $\beta$ , що є хемоатрактантом для моноцитів, звільняючи його з матриксу.

Ферменти з групи ММП (-2, -3, -9), через регуляцію катаболізму компонентів позаклітинного матриксу та клітинно-матриксні взаємодії, впливають на проникливість судинної стінки та ангіогенез [101].

Підвищення експресії ММП може поліпшити потенціал регенерації ран. Проте, більш високі концентрації ММП та серії нових протеаз призводять до порушення або змін компонентів матриксу, що необхідні для реепітелізації [109].

Утворення нових кровоносних судин є необхідним етапом у процесах розвитку організму, загоєння ран та запалення. Його суть полягає у конструкції ендотеліальних клітин та зменшенні щільності міжклітинних контактів, що відбувається після розширення судин та збільшення їх проникності. Як наслідок - базальна мембрана руйнується під дією протеаз, у тому числі і ММП. Пул ендотеліальних клітин, під дією ангіогенних факторів, у свою чергу, через зруйновану базальну мембрану, мігрує до паренхіми, та як наслідок формуються незрілі капілярні петлі [103].

Однак важливим є не лише рівень ММП, але і їх співвідношення з ТІМП. У здорових людей існує баланс протеаз-антипротеаз [111]. Підвищення рівня ТІМП над ММП призводить до деградації капілярів міжальвеолярних перетинок, у той час як переважання ММП над ТІМП призводить до руйнування компонентів позаклітинного матриксу [73]. Вважається, що у здорової людини співвідношення ММП-9/ТІМП-1 має дорівнювати 1:1 [15, 112, 113, 114]. Зустрічаються дані, що використання

універсального синтетичного інгібітору ММП в експериментальних моделях здатне попереджувати альвеолярну деструкцію.

Повний перелік агентів, які приймають участь у деструкції та наступному фіброзоутворенні не визначені, однак відомо, що альдостерон, шляхом зв'язування із мембранними рецепторами, активує фібробласти до синтезу колагену [115]. Також він здатен активізувати ендотеліальну дисфункцію та дисфункцію барорецепторів. Альдостерон здатен активувати моноцити крові, індукувати запалення, призводити до порушень фібринолізу. Також альдостерон здатен посилювати синтез та накопичення колагену I та III типу [116]. У експерименті на щурах було встановлено, що за участі альдостерону пошкоджується капілярна мембрана альвеол. Ряд досліджень вказують, що окремі клітини легенів мають рецептори до альдостерону, це вказує на його участь у активному транспорті. На через капілярну мембрану альвеол. Підвищені рівні альдостерону стимулюючи зростання гладком'язових клітин, фібробластів, сприяють розвитку фіброзу в легенях [117]. Синтез колагену у легеневій тканині контролюється станом ЕЦМ. Існують дані, що альдостерон здатен посилювати деградацію позаклітинного матриксу через активацію ММП [110, 118].

Відомо, що альдостерон також виступає як прозапальний агент при деструктивному туберкульозі легенів [110]. При деструкції легеневої тканини відбувається підвищення рівнів альдостерону через зменшення площі газообміну та розвиток гіпоксії, що призводить до стимуляції продукції альдостерону та інших гормонів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [116].

Також ряд досліджень вказують на роль альдостерону у процесах фіброзоутворення та його вплив на збільшення продукції ТІМП-1 [117].

Відома роль альдостерону у розвитку фібротичних змін при ХОЗЛ, однак вплив його на процеси фіброзоутворення при туберкульозі досі мало вивчені.

Таким чином, різні механізми розпаду колагену, активність ММП та їх інгібіторів, рівні протеаз, тобто співвідношення розщеплення та видалення молекул колагену, істотно впливають на перебудову позаклітинного матриксу при альвеолярному пошкодженні [119, 120].

Загоєння туберкульозних каверн є одним головних факторів при визначенні ефективності лікування хворих на туберкульоз. Збільшення кількості хворих на хіміорезистентний туберкульоз, як із первинною, так із з вторинною резистентністю збудника, викликає труднощі при лікуванні таких пацієнтів. Тому вивчення механізмів руйнації та подальшого фіброзоутворення є важливим. Це дозволяє вплинути на механізми перебудови легеневої тканини, і таким шляхом, скоротити терміни лікування хворих на ТБ та сприяти формуванню мінімальних залишкових змін після перенесеного захворювання.

### **1.3. Маркери прогнозу результату лікування ТБ та їх цінність.**

Окреме питання – пошук шляхів прогнозування результату лікування ТБ [121]. У публікаціях наголошується на важливість такого прогнозування. У літературі останніх років зустрічається чи мало досліджень, які присвячені пошуку ефективних маркерів ефективності лікування ТБ в цілому, та МРТБ зокрема, та побудова на їх основі математичних моделей прогнозу події [122, 123].

Прогнозування подій за допомогою математичного моделювання для медицини не нове. Воно широко використовується на сам перед при прогнозуванні епідеміологічних явищ [124, 125]. При цьому враховуються головні епідеміологічні показники, такі як захворюваність, смертність населення, поширеність захворювання у популяції завдяки подібним моделям вдається прогнозувати тенденції розвитку будь яких захворювань у світі [123]. У тому числі і ТБ. Однак епідеміологічні моделі враховують глобальні популяційні явища, та не враховують особливості перебігу захворювання у конкретної особи [126].

Останнім часом у літературі все частіше публікуються відомості, про розробку нових моделей прогнозування ефективності лікування за показниками різних біомаркерів [127]. Сучасні дослідники вивчають біохімічні та імунологічні профілі у хворих із різними патологічними станами [128, 129]. У дослідженнях Mai M. та співавтори наголошують на важливості врахування варіабельності пацієнтів та стану їх імунної системи про прогнозуванні результату лікування інфекційного захворювання [122]. Окремі автори більше приділяють увагу при розробці математичних моделей результатам інструментальних методів дослідження [129, 127]. Sigal G.B. із співавторами, досліджували біохімічний та імунологічний профіль хворих на деструктивний туберкульоз та виявили маркери, що можуть вказувати на несприятливий результат лікування – такі як рівні SAA1, CRP, IL1 $\beta$ , IL6, MMP-8 и IFN- $\gamma$ , рівні яких корелювали із збереженням бактеріовиділення [127].

У інших дослідженнях вивчено генетичні предиктори неефективного лікування, такі як мутації окремих генів у МБТ. У пацієнтів, що виділяли МБТ з мутантними генами, мали місце певні спільні ознаки неефективного лікування, такі як збереження бактеріовиділення та кавітація наприкінці інтенсивної фази лікування [130]. Ряд авторів вказує на можливість прогнозування результату лікування на підставі вивчення змін біохімічного складу МБТ, що виділяють хворі підчас лікування [131].

Також є дані, що припинення бактеріовиділення на 2 місяці не є 100 % критерієм ефективного лікування у подальшому, а хворі, які мали припинення бактеріовиділення у більш пізні терміни (на 3-му, 6-му місяці, та навіть пізніше) у подальшому одужували вірогідно частіше [132]. Такі дані були отримані у рандомізованому дослідженні, де середній термін припинення бактеріовиділення складав 156 днів, а у тих хто мав ефективне лікування - 92 дні, що більше за традиційні 2 місяці, як головного критерія ефективного лікування. Це говорить про важливість врахування і інших факторів, що мають вплив на перебіг туберкульозу.

Wallis R.S. та співавтори шляхом математичного моделювання встановили, що ризик рецидиву ТБ залежить від термінів хіміотерапії та долі бактеріовиділювачів через 2 місяці лікування [133].

У своєму дослідженні Panteleev A.V. шляхом математичного моделювання встановив, що тяжкість туберкульозного процесу не завжди залежить від розповсюдженості процесу та масивності бактеріовиділення, що потребує подальшого вивчення цього питання [134].

Goutelle S. у своєму дослідженні шляхом математичного моделювання встановив закономірності між ефективністю лікування ТБ з використанням різних доз рифампіцину, що дозволяє прогнозувати можливий результат лікування та індивідуалізовано підходити до підбору лікувальних доз АМБП [135].

У дослідженні J.P. Арагісіо розроблено математичну модель епідемії ТБ. Вона враховує різні демографічні та соціальні фактори, що могли стати причиною зниження кількості випадків ТБ у історичному контексті [124]. Також є дослідження у якому шляхом математичного моделювання розроблено модель розповсюдження ТБ у популяції, що враховувала генетичний алгоритм та багат шаровий перцептон для нелінійної моделі епідемії туберкульозу [136, 137]. Дослідження Nkamba L.N. враховує такі параметри, як рання вакцинація та відслідковування контактів для побудови моделі подолання епідемії ТБ, та вказує на недостатність вакцинації лише у молодшому віці, так як пік захворюваності у дітей трапляється у 15 річному віці, коли поствакцинальний імунітет вже згас [138]. Проте дані моделі враховують глобальні суспільні явища, та не фіксуються на ефективності лікування окремого пацієнта.

У ході дослідження, проведеного Європейським центром з попередження та контролю за хворобами, було розроблено модель прогнозування активації туберкульозного процесу в осіб з латентною туберкульозною інфекцією (ЛТІ), що називає занадто оптимістичними програми ВООЗ по подоланню епідемії ТБ. Модель дозволила зробити



довгостроковий прогноз динаміки зниження захворюваності на ТБ з урахуванням: вікових та соціальних факторів, та охоплення скринінговими дослідженнями на ЛТІ у популяції. Автори математично обґрунтували, що скринінгових досліджень на ЛТІ недостатньо для подолання епідемії, а ефективне лікування є найголовнішим елементом руйнації ланцюга інфекції. Розроблена нами математична модель дозволяє на початку лікування ТБ прогнозувати можливе неефективне лікування, та одразу провести корекцію методів лікування, що дозволить попередити випадки неефективного лікування [139].

Дослідження Doan T.N. включало вивчення патофізіологічних механізмів відповіді організму-господаря на ТБ-інфекцію [140]. Вивчався профіль імунної відповіді, що включав дослідження рівнів імунокомпетентних клітин, цитокінового ряду, макрофагальної активності. На основі отриманих даних за запропонованою математичною моделлю розраховували прогноз термінів можливого лікування, що безперечно важливе для прогнозування перебігу захворювання у кожного окремого пацієнта. Проте, таке детальне дослідження імунного профілю пацієнта не передбачене чинними протоколами надання допомоги хворим на туберкульоз в Україні. А проведення подібного дослідження за рахунок хворого неможливе, через тривалу втрату працездатності хворим та значного фінансового навантаження на такого пацієнта [140]. Тому важливим завданням є розробка методів прогнозування перебігу ТБ, які будуть найбільш економічно доцільними в умовах країн із значним навантаженням ТБ.

Враховуючи потребу у індивідуалізованому підході до лікування хворих на МРТБ, який передбачений рекомендаціями МОЗ України та настановами ВООЗ, виділення нових ефективних маркерів прогнозування результату лікування з урахуванням особливостей перебігу туберкульозного процесу у кожного окремого хворого, є актуальним.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Загальна характеристика матеріалу власних спостережень

Для вивчення процесу руйнації легень та його впливу на перебіг туберкульозного процесу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень викликаного мікобактеріями туберкульозу з різною чутливістю до антимікобактеріальних препаратів нами були проаналізовані та систематизовані дані 472 стаціонарних хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які знаходились на лікуванні у Харківському обласному протитуберкульозному диспансері № 1 у період з 2009 по 2017 роки та отримували лікування за «Протоколами» МОЗ України, що були чинними на той час.

До ретроспективного дослідження були залучені 348 хворих на вперше діагностований МРТБ легень. Групу I склали 220 хворих, що отримували лікування за наказом МОЗ України № 600 від 22.08.2008 р. "Стандарт надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз". Додатково хворі були розподілені на групу Ia – 86 хворих у яких до схеми АМБТ додатково застосовували ізоніазид (H) у підвищених дозах; та групу Ib -134 хворих, які отримували схеми лікування без ізоніазиду.

До групи II увійшли 128 хворих на МРТБ легень, що отримували лікування за наказом МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі». Додатково хворі були розподілені на групу IIa – 116 хворих, які отримували консервативну АМБТ, та групу IIб, у хворих з якої, окрім консервативного застосовували і хірургічне лікування.

До когортного проспективного дослідження було долучено 124 хворі з новими випадками деструктивного ТБ легень із бактеріовиділенням, які

лікувались за наказом МОЗ України № 620 від 14.09.2014 р. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Туберкульоз".

Групу III склали 84 хворих на вперше діагностований МРТБ легень. Додатково хворі були розподілені на групу IIIa – 56 хворих, до якої увійшли пацієнти, що наприкінці інтенсивної фази (ІФ) лікування мали припинення бактеріовиділення та загоєння каверн; групу IIIб – 28 осіб, склали хворі, що мали ознаки несприятливого перебігу захворювання (наявність бактеріовиділення та збереження порожнин деструкції легеневої тканини).

Групу IV (група порівняння) склали 40 хворих на чутливий вперше діагностований туберкульоз легень. Хворі також були розподілені на групи. Групу IVa (28 осіб) склали хворі, що наприкінці ІФ лікування мали припинення бактеріовиділення та загоєння каверн; групу IVб (12 пацієнтів) склали хворі із ознаками несприятливого перебігу захворювання (таб. 2.1.1).

*Таблиця 2.1.1*

### Етапи та групи дослідження

| Захворювання            | Туберкульоз легень ((n=472)            |                        |                         |                        |                              |                         |                                    |                        |
|-------------------------|----------------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------------|------------------------|
|                         | Мультирезистентний туберкульоз (n=432) |                        |                         |                        |                              |                         | ВДТБ (n=40)                        |                        |
| Етап<br>Дослідження     | Ретроспективний аналіз (n=348)         |                        |                         |                        | Проспективний аналіз (n=124) |                         |                                    |                        |
| Група<br>дослідження    | Група I (n=220)                        |                        | Група II (n=128)        |                        | Група III (n=84)             |                         | Група IV<br>(порівняння)<br>(n=40) |                        |
| Підгрупа<br>дослідження | Група<br>Ia(n=86)                      | Група<br>Iб<br>(n=134) | Група<br>IIa<br>(n=116) | Група<br>IIб<br>(n=12) | Група<br>III a<br>(n=56)     | Група<br>IIIб<br>(n=28) | Група<br>IVa<br>(n=28)             | Група<br>IVб<br>(n=12) |

Роботу було проведено відповідно до діючого в Україні законодавства, закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст. 7, 8, 12, принципів ICH GCP (2008 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Про затвердження Правил

проведення клінічних випробувань та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики», зі змінами і доповненнями. Пацієнти були повністю інформовані про мету та методи дослідження, лікарські засоби і режим їх застосування, про потенційні користь і ризик, а також можливий дискомфорт при проведенні діагностики і лікування.

Гендерний склад хворих у групах наведено к таблиці 2.1.2.

*Таблиця 2.1.2.*

**Гендерний склад хворих у групах**

| стать     | Група I<br>(n=220) |      | Група II<br>(n=128) |    | Група III<br>(n=84) |      | Група IV<br>(n=40) |    |
|-----------|--------------------|------|---------------------|----|---------------------|------|--------------------|----|
|           | абс                | %    | абс                 | %  | абс                 | %    | абс                | %  |
| Ж(n=130)  | 48                 | 21,8 | 32                  | 25 | 34                  | 40,5 | 16                 | 40 |
| Ч (n=342) | 172                | 78,2 | 96                  | 75 | 50                  | 59,5 | 24                 | 60 |

Критерієм включення у ретроспективне дослідження був діагноз нового випадку МРТБ легень.

Критерієм включення у проспективне дослідження були:

1. Вік 18 – 55 років;
2. Діагноз - вперше діагностований туберкульоз легень (мультирезистентний та чутливий);
3. Наявність бактеріовиділення (за даними мазка мокротиння та/або після засіву на рідкі та тверді живильні середовища);
4. Наявність деструкції легеневої тканини.

Критеріями виключення із проспективного дослідження була наявність тяжкої супутньої патології (ВІЛ, ЦД, гепатит С/В, серцево-судинну патологію). Встановлення даного критерію виключення було обумовлене наявністю у групах I та II значної кількості хворих із супутньою патологією. Частіше за все зустрічалися ВІЛ (група I – 9 %, група II - 15,6 %), ЦД (група I

- 7,2 %, група II - 9,3 %), гепатит С/В (група I - 7,2 %, група II - 3,1 %). Крім того, при роботі із літературними джерелами було з'ясовано, що у хворих на серцево-судинну патологію рівні тканинних факторів фіброзу та альдостерону вищі, аніж у хворих, що не мали патології серцево-судинної системи.

## 2.2 Клінічна характеристика груп дослідження

При надходженні до стаціонару хворі найчастіше мали прояви бронхо-пульмонального та астено-вегетативного синдрому. Значна кількість хворих скаржилась на кашель (переважно незначний та помірний), задишку при фізичному навантаженні, загальну слабкість, лихоманку, втрату ваги (таб.2.2.1).

Таблиця 2.2.1

### Скарги хворих на ТБ легень у різних групах.

| Симптом            | Група I<br>(n=220) |      | Група II<br>(n=128) |      | Група III<br>(n=84) |       | Група IV<br>(n=40) |       |
|--------------------|--------------------|------|---------------------|------|---------------------|-------|--------------------|-------|
|                    | абс                | %    | абс                 | %    | абс                 | %     | абс                | %     |
| Лихоманка          | 108                | 49   | 88                  | 68,8 | 30                  | 35,7  | 13                 | 32,5  |
| Загальна слабкість | 92                 | 41,8 | 48                  | 37,5 | 34                  | 40,5  | 15                 | 37,5  |
| Задишка            | 40                 | 18,2 | 24                  | 18,8 | 14                  | 16,7  | 6                  | 22,5  |
| ДМТ                | 49                 | 22,3 | 34                  | 26,6 | 17                  | 20,2* | 13                 | 32,5* |
| Кашель             | 166                | 75,5 | 61                  | 47,7 | 63                  | 75    | 28                 | 70    |

Примітка.\* – значення показника достовірно відрізняється між групами III та IV ( $p < 0,05$ ).

При об'єктивному обстеженні, на час надходження до стаціонару, більшість хворих мали задовільний стан (81,1 %), нормальні показники АТ (92,4 %), ЧСС (72 %), ЧДР (87,3 %). Жорстке дихання вислуховувалось у 20,6 % хворих, ослаблене – у 19,9 % хворих, хрипи – у 21 %. Розподіл даних клінічного обстеження наведено у таблиці (табл. 2.2.2).

Таблиця 2.2.2

**Результати клінічного обстеження у групах**

| Симптом              | Група I<br>(n=220) |      | Група II<br>(n=128) |      | Група III<br>(n=84) |      | Група IV<br>(n=40) |      |
|----------------------|--------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|--------------------|------|
|                      | абс                | %    | абс                 | %    | абс                 | %    | абс                | %    |
| Загальний стан       |                    |      |                     |      |                     |      |                    |      |
| Задовільний          | 184                | 83,6 | 100                 | 78,1 | 67                  | 79,8 | 32                 | 80   |
| Серед. важкості      | 31                 | 14,1 | 19                  | 14,8 | 9                   | 10,7 | 6                  | 15   |
| Тяжкий               | 5                  | 2,3  | 9                   | 7,1  | 8                   | 9,5  | 2                  | 5    |
| АТ                   |                    |      |                     |      |                     |      |                    |      |
| Нормальний           | 207                | 94,1 | 115                 | 89,8 | 78                  | 92,8 | 36                 | 90   |
| Знижений             | 9                  | 4,1  | 10                  | 7,8  | 4                   | 4,8  | 3                  | 7,5  |
| Підвищений           | 4                  | 1,8  | 3                   | 2,3  | 2                   | 2,4  | 1                  | 2,5  |
| ЧСС                  |                    |      |                     |      |                     |      |                    |      |
| Норм.                | 156                | 72,3 | 90                  | 70,3 | 65                  | 77,4 | 29                 | 72,5 |
| Тахікардія           | 52                 | 23,6 | 32                  | 25   | 16                  | 19,1 | 9                  | 22,5 |
| Брадикардія          | 9                  | 4,1  | 6                   | 4,7  | 3                   | 3,5  | 2                  | 5    |
| ЧДР                  |                    |      |                     |      |                     |      |                    |      |
| Норма                | 196                | 89   | 109                 | 85,2 | 72                  | 85,7 | 35                 | 87,5 |
| Тахіпное             | 20                 | 9,1  | 16                  | 12,5 | 11                  | 13,1 | 5                  | 12,5 |
| Брадипное            | 4                  | 1,9  | 3                   | 2,3  | 1                   | 1,2  | 0                  | 0    |
| Аускультация легень  |                    |      |                     |      |                     |      |                    |      |
| Жорстке<br>дихання   | 49                 | 22,3 | 22                  | 17,2 | 18                  | 21,4 | 8                  | 20   |
| Ослаблене<br>дихання | 39                 | 17,7 | 29                  | 22,7 | 17                  | 20,2 | 9                  | 22,5 |
| Хрипи                | 48                 | 21,8 | 22                  | 17,2 | 20                  | 23,8 | 9                  | 22,5 |

Серед клінічних форм переважав інфільтративний туберкульоз (89,8 %). Однобічний процес спостерігався у 242 хворих (51,3 %), двобічний – у 230 хворих (48,7 %). Деструкцію легеневої тканини мали 418 осіб (88,6 %). Рентгенологічна характеристика груп наведена у табл. 2.2.3.

Таблиця 2.2.3

**Результати рентгенологічного обстеження хворих.**

| Рентгенологічна ознака        | Група I<br>(n=220) |      | Група II<br>(n=128) |      | Група III<br>(n=84) |      | Група IV<br>(n=40) |     |
|-------------------------------|--------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|--------------------|-----|
|                               | абс                | %    | абс                 | %    | абс                 | %    | абс                | %   |
| Клінічна форма                |                    |      |                     |      |                     |      |                    |     |
| Інфільтративний               | 200                | 90,9 | 108                 | 84,4 | 76                  | 90,5 | 40                 | 100 |
| Дисемінований                 | 4                  | 1,8  | 20                  | 12,4 | 4                   | 4,8  | -                  | -   |
| Казеозна пневмонія            | 8                  | 3,6  | 4                   | 3,1  | -                   | -    | -                  | -   |
| Фіброзно кавернозний          | -                  | -    | -                   | -    | 4                   | 4,8  | -                  | -   |
| Розповсюдженість              |                    |      |                     |      |                     |      |                    |     |
| 1 сегмент                     | 4                  | 1,8  | 4                   | 3,1  | -                   | -    | -                  | -   |
| 1 частка                      | 92                 | 41,8 | 28                  | 21,9 | 24                  | 28,6 | 12                 | 30  |
| Однобічний                    | 132                | 60   | 60                  | 46,9 | 34                  | 40,5 | 16                 | 40  |
| Двобічний                     | 88                 | 40   | 68                  | 53,1 | 50                  | 59,5 | 24                 | 60  |
| Наявність порожнин деструкції |                    |      |                     |      |                     |      |                    |     |
| Дестр +                       | 193                | 87,7 | 101                 | 78,9 | 84                  | 100  | 40                 | 100 |

Бактеріовиділювачами були 447 хворих (94,7 %). В групах III та IV 100 % були бактеріовиділювачами. Кількість хворих з бактеріовиділенням, його масивність та методи виявлення МБТ наведені у таблиці 2.2.4.

Таблиця 2.2.4

**Результати мікробіологічного дослідження хворих у групах.**

| Бактеріовиділення |                         |        | Група I<br>(n=220) |      | Група II<br>(n=128) |      | Група III<br>(n=84) |      | Група IV<br>(n=40) |      |
|-------------------|-------------------------|--------|--------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|--------------------|------|
|                   |                         |        | абс                | %    | абс                 | %    | абс                 | %    | абс                | %    |
| метод дослідження | Бактеріоскопія<br>(M+)  | +      | 75                 | 34,1 | 44                  | 34,4 | 32                  | 38,1 | 20                 | 50   |
|                   |                         | ++     | 24                 | 10,9 | 2                   | 1,6  | 16                  | 19   | 16                 | 40   |
|                   |                         | +++    | 58                 | 26,4 | 28                  | 21,9 | 24                  | 28,6 | 4                  | 10   |
|                   |                         | ++++   | -                  | -    | -                   | -    | -                   | -    | -                  | -    |
|                   |                         | всього | 157                | 71,4 | 74                  | 57,9 | 72                  | 85,7 | 40                 | 100  |
|                   | Бактеріологічне<br>(K+) | +      | 104                | 47,3 | 62                  | 48,4 | 55                  | 65,5 | 27                 | 67,5 |
|                   |                         | ++     | 22                 | 10   | 15                  | 11,7 | 4                   | 4,8  | 13                 | 32,5 |
|                   |                         | +++    | 24                 | 10,9 | 13                  | 10,2 | 21                  | 25   |                    |      |
|                   |                         | ++++   | 52                 | 23,6 | 31                  | 24,2 | 4                   | 4,8  |                    |      |
|                   |                         | всього | 202                | 91,8 | 121                 | 94,5 | 84                  | 100  | 40                 | 100  |

Хворі із груп I, II, та III мали стійкість до протитуберкульозних препаратів. Чутливість збудника до АМБП наведено у таблиці 2.2.5.

Таблиця 2.2.5

**Чутливість МБТ до АМБП у групах.**

| Стійкість МБТ<br>до АМБП | Група I<br>(n=220) |      | Група II<br>(n=128) |      | Група III<br>(n=84) |      | Група IV<br>(n=40)           |   |
|--------------------------|--------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|------------------------------|---|
|                          | абс                | %    | абс                 | %    | абс                 | %    | абс                          | % |
| HR                       | 16                 | 7,2  | 12                  | 9,4  | 4                   | 4,8  | Збережена<br>до всіх<br>АМБП |   |
| HRS                      | 68                 | 30,9 | 60                  | 46,9 | 24                  | 28,6 |                              |   |
| HRSE                     | 136                | 61,8 | 56                  | 43,7 | 56                  | 66,7 |                              |   |

Зміни у гемограмі у вигляді підвищення рівня лейкоцитів із змінами у формулі крові та прискорення ШОЕ, тобто наявність інтоксикаційного



синдрому, спостерігалось у 368 хворих (77,9 %). Анемія спостерігалась у 116 (24,6 %) хворих. При біохімічному дослідженні крові зміни, у вигляді підвищення рівнів загального білка (вище 83 г/л), рівня загального білірубіну (вище 17 мкмоль/л), АлТ та АсТ, спостерігались у 228 хворих (48,3 %). Кількість хворих, що мали зміни у клінічному та біохімічному аналізі крові наведено у таблиці 2.2.6.

Таблиця 2.2.6

**Кількість хворих зі змінами у клінічному та біохімічному аналізі крові у групах.**

| Стійкість МБТ до АМБП                              | Група I<br>(n=220) |      | Група II<br>(n=128) |      | Група III<br>(n=84) |      | Група IV<br>(n=40) |    |
|----------------------------------------------------|--------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|--------------------|----|
|                                                    | абс                | %    | абс                 | %    | абс                 | %    | абс                | %  |
| Лейкоцитоз, зміни формули крові та прискорення ШОЕ | 168                | 76,4 | 100                 | 78,1 | 68                  | 81   | 32                 | 80 |
| Анемія                                             | 48                 | 21,8 | 28                  | 21,8 | 32                  | 25   | 8                  | 20 |
| Біохімічні зміни                                   | 112                | 50,9 | 64                  | 50   | 36                  | 42,9 | 16                 | 40 |

Усі хворі отримували лікування АМБП за схемами, що були передбачені чинними на момент встановлення діагнозу наказами МОЗ України. Хворі із групи I лікувались за наказом МОЗ України № 600 від 22.08.2008 р. за схемою 6 E Z Am (Km) Q Et (Pt) / 12—18 E Z Q Et (Pt); 6 E Z Am (Km) Q PAS / 12—18 E Z Q PAS, де E-етамбутол, Z-піразинамід, Am - амікацин, Km- канаміцин, Q- фторхінолон III-IV покоління, Et- етіонамід, Pt- протіонамід, PAS-парааміносаліцилова кислота. Хворі із групи II лікувались за наказом МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 р. за схемою 8 Z Km (Am) Lfx Pt (Et) Cs (Tz, PAS) / 12 Z Lfx Pt (Et) Cs (Tz, PAS), де Lfx- левофлоксацин, Cs- циклосерин, Tz-теризидон. Хворі із групи III отримували АМБТ за наказом МОЗ України № 620 від 14.09.2014 р. за схемою 8 ZCmLfx Pt (Et) Cs ( $\pm$  PAS) / 12 ZLfxPt (Et) Cs ( $\pm$  PAS), де Cm – капріоміцин. Хворі з групи IV також

лікувались за наказом № 620 та отримували АМБТ за схемою 2 H R E Z / 4 H R, де H – ізоніазид, R – рифампіцин, E - етамбутол, Z- піразинамід [5, 28, 29].

### **2.3. Методи дослідження.**

Усім хворим у стаціонарі було проведено ретельне обстеження, що включало анамнестичні, клініко-рентгенологічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження.

В усіх хворих з групи дослідження, на початку лікування, через 2 та 3 місяці від початку лікування окрім даних анамнезу, об'єктивного обстеження, клінічних, біохімічних, мікробіологічних та інструментальних методів обстеження було визначено рівні тканинних факторів фіброзу, зокрема оксипроліну загального, оксипроліну вільного, оксипроліну білковозв'язаного, ММП-9, ТІМП-1, а також альдостерону. Для забезпечення дослідження використовувалась венозна кров, забір якої здійснювався згідно протоколів, в об'ємі 10 мл з периферійної вени на початку лікування, через 2 та 3 місяці від початку лікування в один і той же час, зранку натщесерце. Кров була розподілена для отримання плази (додавали ЕДТА) та сироватки крові. Кров центрифугували та отримували плазму та сироватку крові. Отримана плазма та сироватка крові були заморожені при температурі -20°C.

Загальний клінічний аналіз крові проводили мікроскопічним методом підрахунку формених елементів крові у пофарбованих мазках та підрахунком кількості формених елементів у лічильній камері Горяєва.

Біохімічний аналіз крові хворим проводився за загально прийнятими методиками: білірубін загальний та його фракції досліджено колориметричним методом Єндрашика з діазореагентом; рівень сечовини досліджено діацетилмонооксимним методом; рівень глюкози крові - глюкозооксидазним методом; рівні АлТ та АсТ досліджено колориметричним методом Райтмана-Френкеля.

Дослідження мокротиння на МБТ проводили методом мікроскопії мазка мокротиння та посіву на тверді та рідкі поживні середовища із визначенням чутливості збудника до протитуберкульозних препаратів I та II ряду. Мікроскопічне дослідження мазку мокротиння проводили за допомогою оптичного мікроскопу фарбуванням зразків за Цилем - Нільсеном. Посів мокротиння для виділення резистентних штамів МБТ проводили на рідке середовище (бульйон Middlebrook 7H9) у автоматизованій системі ВАСТЕК MGIT 960. Пересів на щільне середовище Левінштейна – Йєнсена здійснювався згідно наказу МОЗ України № 45 від 06 лютого 2002 р.

Визначення рівнів оксипроліну загального, вільного та білкозв'язаного 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) [12].

Рівні альдостерону було досліджено методом ІФА за допомогою стандартних тест систем Direct ELISA Kit...The EiAsy™ Way ALDOSTERON, Diagnostics Biochem Canada Inc. на аналізаторі «Labline-90» (Австрія), згідно доданих інструкцій. Кількість альдостерону виражали у пікограмах на 1 мкл сироватки (пг/мл).

Рівні ММП-9 досліджено методом ІФА за допомогою тест системи Human MMP-9 Platinum ELISA, affymetrix Biocscience, Austria, на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) згідно доданих інструкцій. Кількість ММП– 9 виражали у нанограмах на 1 мл сироватки (нг/мл).

Рівні ТІМП-1 було досліджено методом ІФА за допомогою тест системи Human TIMP-1 Platinum ELISA, affymetrix Biocscience, Austria, на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) згідно доданих інструкцій. Кількість ТІМП – 1 виражали у нанограмах на 1 мл сироватки. (нг/мл).

## 2.4 Методи статистичного аналізу

Статистична обробка отриманих результатів була проведена методом аналізу таблиць сполученості за допомогою пакета програм Statistica Basic Academic 13 for Windows, (License Number: 139-956-866). Використовували методики непараметричного аналізу. Статистичну значущість результату якісних ознак оцінювали за допомогою  $\chi^2$  Пірсона та точного методу Фішера. Для кількісних показників використовували медіану (Me), інтерквартильних розмахів (Lower – нижній квартиль, Upper – верхній квартиль), та розмаху вибірки (min – мінімальне, та max – максимальне значення). Для визначення різниці між групами використовували метод непараметричної статистики для незв'язаних вибірок з використанням критеріїв Манна-Уїтні. Для дослідження незалежної змінної на залежну використовували непараметричні критерії Краскела-Уолліса. Для перевірки збігу розподілу кількісних показників з нормальним в групах користувалися критерієм згоди Колмогорова-Смирнова. Коефіцієнт кореляції R Спірмана розраховували для встановлення існування функціональних зв'язків між параметрами. Рівень статистичної значимості (p) враховувався при  $p < 0,05$ . Помилку долі  $\Delta$  розраховували за формулою,  $\Delta = \sqrt{n_1/n(1 - n_1/n)/n} \cdot 100\%$ , де n – об'єм вибірки,  $n_1$  – кількість пацієнтів з піддослідною ознакою.

## **РОЗДІЛ 3**

### **АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ЗА 2009-2014 рр.**

З метою вивчення проблемних питань ефективності лікування хворих на МРТБ легень було проведено ретроспективний аналіз перебігу захворювання серед хворих на МРТБ легень за період 2009-2014 рр. у Харківській області.

#### **3.1 Аналіз ефективності лікування хворих на МРТБ легень за різними схемами**

Загалом було проаналізовано 348 індивідуальних карток стаціонарних та амбулаторних хворих на МРТБ легень, що були зареєстровані у Харківській області протягом 2009-2014 років. Було проведено порівняльний аналіз ефективності лікування хворих, які отримували лікування за різними клінічними протоколами, що були чинними на момент лікування хворих: № 600 для хворих, що лікувались з 2009 по грудень 2012 року (220 хворих – група I) та № 1091 для хворих що лікувались з грудня 2012 по вересень 2014 року (128 хворих – група II), та завершили своє лікування на момент дослідження. Оцінка ефективності лікування здійснювалась за клінічними, рентгенологічними та мікробіологічними показниками.

У групі I кашель спостерігався у 166 пацієнтів (75,5 %), в групі II у 61 особи (47,7 %). Лихоманка в групі I відзначалася у 108 осіб (49 %), а в групі II у 88 осіб (68,8 %). Дефіцит маси тіла (ДМТ) був у 49 хворих (22,3 %) з першої групи, і у 34 хворих (26,6 %) з групи II. Деструкція легеневої тканини відзначалася в групі I у 193 пацієнти (87,7 %) і в групі II у 101 хворого (78,9 %). Мікобактерії туберкульозу (МБТ) методом мікроскопії мазка в групі I були виявлені у 157 осіб (71,4 %), а в групі II у 74 хворих (57,8 %);

культурально МБТ в групі І виявлені були у 202 хворих (91,8 %), а в групі ІІ у 121 осіб (94,5 %) (табл. 3.1.1).

Різниця в клінічній характеристиці між групами залежала від строків реєстрації хворих в 4 категорію. В середньому, у хворих з групи І вони становили 7,4 тижні, у хворих з групи ІІ - 5 тижнів. Більш рання постановка діагнозу МРТБ в групі ІІ пов'язана з впровадженням сучасних методів діагностики (ВАСТЕС, GeneXpert) в 2009-2012 роках в області.

Аналіз критеріїв ефективності лікування хворих МРТБ показав (табл. 3.1.1), що через 2 місяці терапії в групі І лихоманка відзначалася у 50 хворих (22,7 %), в групі ІІ у 47 хворих (36,7 %); через 6 місяців лікування в групі І у 9 хворих (4,1 %), в групі ІІ у 7 хворого (5,5 %). Тобто, за 6 місяців лікування в групі І цей показник знизився на 44,9 %, а в групі ІІ на 63,3 %.

Кашель через 2 місяці лікування в групі І відзначався у 157 хворих (71,4 %), а в групі ІІ у 47 осіб (36,8 %); через 6 місяців лікування в групі І у 99 осіб (45 %), в групі ІІ у 20 пацієнтів (15,6 %). В динаміці, в групі І зниження цього показника відбулося на 30,5 %, а в групі ІІ на 32,1 %.

ДМТ в групі І через 2 місяці лікування мали 40 хворих (18,2 %), в групі ІІ – 34 особи (26,6 %); через півроку лікування в групі І – 27 осіб (12,3 %), а в групі ІІ - 34 особи (26,6 %). Зниження цього показника в групі І сталося на 10 %, в той час як в групі ІІ динаміка склала 2,4 %.

Позитивну рентгенологічну динаміку до 2-го місяця лікування в групі І мали 162 пацієнти (73,6 %), а в групі ІІ - 108 осіб (84,4 %). Через 6 місяців лікування в групі І позитивну рентгендинаміку демонстрували 171 особа (77,7 %), а в групі ІІ - 74 пацієнта (57,89 %). Тобто в групі ІІ відзначалася більш швидка рентгенологічна динаміка.

Деструкція до 2 місяця лікування в групі І відзначалася у 180 осіб (81,8 %), в групі ІІ у 94 осіб (73,4 %); через півроку терапії деструкція спостерігалася у 148 хворих (67,3 %) в групі І, а в групі ІІ у 61 пацієнтів (47,7 %). Таким чином, закриття каверн в групі І сталося у 20,4 % хворих, а у групі ІІ у 31,2 %.

Таблиця 3.1.1

## Аналіз критеріїв ефективності лікування хворих на МРТБ за різними протоколами у динаміці.

| Клініко-рентгенологічна ознака | Динаміка<br>% | група<br>I(n=220);<br>II(n=128) | Термін спостереження |          |        |           |        |           |
|--------------------------------|---------------|---------------------------------|----------------------|----------|--------|-----------|--------|-----------|
|                                |               |                                 | початок              |          | 2 міс. |           | 6 міс. |           |
|                                |               |                                 | абс.                 | %        | абс.   | %         | абс.   | %         |
| Лихоманка                      | 44,9          | I                               | 108                  | 49±3,15  | 50     | 22,7±2,8* | 9      | 4,1±1,3   |
|                                | 63,3          | II                              | 88                   | 68,8±4,1 | 47     | 36,7±4,3* | 7      | 5,5±2     |
| Кашель                         | 30,5          | I                               | 166                  | 75,5±2,9 | 157    | 71,4±3*   | 99     | 45±3,4*   |
|                                | 32,1          | II                              | 61                   | 47,7±4,4 | 47     | 36,7±4,2* | 20     | 15,6±3,2* |
| ДМТ                            | 10            | I                               | 49                   | 22,3±2,8 | 40     | 18,2±2,6* | 27     | 12,3±2,2* |
|                                | 2,4           | II                              | 34                   | 26,6±3,9 | 34     | 26,6±3,9* | 31     | 24,2±3,7* |
| Рентген динаміка               |               | I                               |                      |          | 162    | 73,6±3*   | 171    | 77,5±2,8* |
|                                |               | II                              |                      |          | 108    | 84,4±3,2* | 74     | 57,9±4,4* |
| Деструкція                     | 20,4          | I                               | 193                  | 87,7±2,2 | 180    | 81,8±2,6* | 148    | 67,3±3,2* |
|                                | 31,2          | II                              | 101                  | 78,9±3,6 | 94     | 73,4±3,9* | 61     | 47,7±4,4* |
| М+                             | 67,3          | I                               | 157                  | 71,4±3   | 54     | 24,5±2,9  | 9      | 4,1±1,3*  |
|                                | 47,6          | II                              | 74                   | 57,8±4,4 | 34     | 26,6±3,9  | 13     | 10,2±2,4* |
| К+                             | 77,3          | I                               | 202                  | 91,8±1,8 | 139    | 63,2±3,3* | 32     | 14,5±2,4  |
|                                | 78,9          | II                              | 121                  | 94,5±2   | 54     | 42,2±4,4* | 20     | 15,6±3,2  |

Примітка.\* – значення показника достовірно відрізняється між групами I та II ( $p < 0,05$ )

МБТ методом мікроскопії на 2 місяці лікування в групі I виявлялась у 54 осіб (24,5 %), а в групі II у 34 хворих (26,6 %). Через 6 місяців лікування в групі I МБТ скопічно виявляли у 9 пацієнтів (4,1 %), а в групі II у 13 осіб (10,2 %). Тобто, за півроку терапії, кількість бактеріовиділювачів виявлених даним методом в групі I зменшилася на 67,3 %, а в групі II на 47,6 %.

Культурально, в групі I через 2 місяці лікування МБТ визначалися у 139 хворих (63,2 %), а в групі II у 54 осіб (42,2 %). Через 6 місяців терапії в групі I бактеріовиділювачів було 32 особи (14,5 %), в групі II - 20 осіб (15,6 %). Отже, в групі I конверсія мокротиння настала у 77,3 %, а в групі II у 78,9 %.

Як видно з таблиці 3.1.1, через 6 місяців лікування в групі II у меншого, аніж в групі I числа хворих спостерігався кашель: 15,6 % і 45 % відповідно. Також, в групі II у більшого числа пацієнтів відбулося закриття каверн, тобто хворих з деструкцією через 6 місяців лікування було в групах I і II по 67,3 % і 47,7 % відповідно. Однак, визначалось більше бактеріовиділювачів в групі II.

*Таблиця 3.1.2*

**Ефективність лікування МРТБ легень за різними стандартними  
схемами**

| Результат лікування | Група I (n=220) |          | Група II (n=128) |          |
|---------------------|-----------------|----------|------------------|----------|
|                     | абс             | %        | абс              | %        |
| Ефективне лікування | 150             | 68,2±3,1 | 84               | 65,6±4,2 |
| Померли             | 38              | 17,2±2,5 | 18               | 14,1±3,1 |
| Невдача лікування   | 14              | 6,3±1,6  | 11               | 8,6±2,5  |
| Перерване лікування | 18              | 8,2±1,8  | 15               | 11,7±2,8 |

Аналіз ефективності лікування хворих (табл.3.1.2) виявив, що в групі I пацієнтів, які ефективно закінчили лікуванні з діагнозом залишкові зміни перенесеного туберкульозу (ЗЗТБ), було 150 осіб (68,2 %); померлих до



закінчення основного курсу терапії було 38 осіб (17,2 %). У 14 пацієнтів (6,3 %) була констатована невдача лікування, і 18 хворих (8,2 %) перервали свою лікування.

Для хворих з групи II, результат лікування був наступним: ефективне лікування мали 84 особи (65,6 %); померлих було 18 осіб (14,1 %), у 11 осіб (8,6 %) була невдача лікування та 15 пацієнта (11,7 %) перервали лікування до закінчення основного курсу (табл. 3.2.2).

Так як в групі I померлих було на 3,1 % більше, в цій групі було додатково виділено і проаналізовано підгрупи Ia (із застосуванням Н) - 86 осіб, і Ib (без використання Н) - 134 осіб.

Аналіз критеріїв ефективності лікування хворих МРТБ в групі Ia показав, що лихоманка на початку лікування відзначалася у 50 осіб (58,1 %), через 2 місяці таких хворих було 23 (26,7 %), а через 6 місяців в даній групі лихоманка у хворих не спостерігалася. Тобто, відбулося зниження цього показника на 58,1 %. У групі Ib, 58 хворих (43,3 %) мали лихоманку на початку курсу протитуберкульозної терапії. Через 2 місяці лікування лихоманка відзначалася у 27 пацієнтів (20,1 %), а до кінця 6-го місяця лікування у 9 пацієнтів (6,7 %), тобто їх кількість зменшилася на 36,6 % в порівнянні з початком лікування.

Скарги на кашель на початку лікування в групі Ia пред'являли 59 пацієнтів (68,6 %), стільки ж їх залишалося і через 2 місяці, а через півроку лікування кашель відзначався у 41 (47,7 %) пацієнтів, тобто, відзначалося зниження цього показника на 20,9 %. На початку лікування в групі Ib кашель відзначали у 103 (76,9 %) хворих, через 2 місяці у 98 (73,1 %) пацієнтів, а через 6 місяців у 58 (43,3%) хворих, тобто їх кількість зменшилася на 33,6 %

ДМТ групі Ia мали 18 осіб (20,9 %) на початку лікування, через 2 місяці 16 осіб (18,6 %), а через 6 місяців таких хворих було 9 (10,5 %). ДМТ в групі Ib на початку лікування спостерігався у 31 особи (23,1 %), через 2 місяці таких хворих було 22 (16,4 %), а через 6 місяців лікування – 18 осіб (13,4 %), тобто цей показник знизився на 9,7 %. (табл. 3.1.3).

Таблиця 3.1.3

**Аналіз критеріїв ефективності лікування у групах МРТБ легень з використанням та без використання ізоніазиду**

| Клініко-<br>рентгенологічна<br>ознака | Динаміка<br>% | Група<br>Ia(n=86); Ib(n=134) | Терміни спостереження |          |       |           |       |           |
|---------------------------------------|---------------|------------------------------|-----------------------|----------|-------|-----------|-------|-----------|
|                                       |               |                              | Початок<br>лікування  |          | 2 міс |           | 6 міс |           |
|                                       |               |                              | абс.                  | %        | абс.  | %         | абс.  | %         |
| Лихоманка                             | 58,1          | Ia                           | 50                    | 58,1±5,3 | 23    | 26,7±4,8  | 0     | 0         |
|                                       | 36,6          | Ib                           | 58                    | 43,3±4,3 | 27    | 20,1±3,5  | 9     | 6,7±2,2*  |
| Кашель                                | 20,9          | Ia                           | 59                    | 68,6±5   | 59    | 68,6±5    | 41    | 47,7±5,4  |
|                                       | 33,6          | Ib                           | 103                   | 76,9±3,6 | 98    | 73,1±3,8  | 58    | 43,3±4,3  |
| ДМТ                                   | 10,4          | Ia                           | 18                    | 20,9±4,8 | 16    | 18,6±4,2  | 9     | 10,5±3,3  |
|                                       | 9,7           | Ib                           | 31                    | 23,1±3,6 | 22    | 16,4±3,2  | 18    | 13,4±2,9  |
| Рентген<br>динаміка                   |               | Ia                           |                       |          | 63    | 73,3±4,8  | 72    | 83,7±4*   |
|                                       |               | Ib                           |                       |          | 98    | 73,1±3,8  | 96    | 71,6±4*   |
| Деструкція                            | 10,5          | Ia                           | 81                    | 94,2±2,5 | 79    | 91,9±2,9* | 72    | 83,7±4*   |
|                                       | 26,9          | Ib                           | 112                   | 83,6±3,2 | 98    | 73,1±3,8* | 76    | 56,7±4,3* |

Продовження табл. 3.1.3

|    |      |    |     |          |    |           |    |           |
|----|------|----|-----|----------|----|-----------|----|-----------|
| М+ | 52,3 | Ia | 54  | 62,8±5,2 | 14 | 16,3±4*   | 9  | 10,5±3,3* |
|    | 76,9 | Iб | 103 | 76,9±3,6 | 40 | 29,9±4*   | 0  | 0         |
| К+ | 68,5 | Ia | 77  | 89,5±3,3 | 59 | 68,6±5*   | 18 | 21±4,4*   |
|    | 83,6 | Iб | 125 | 93,3±2,2 | 80 | 59,7±4,2* | 13 | 9,7±2,6*  |

Примітка.\* – значення показника достовірно відрізняється між групами Ia та Iб ( $p < 0,05$ ).

Деструкція легеневої тканини у групі Іа відзначалася до початку лікування у 81 осіб (94,2 %), через 2-го місяця лікування у 79 осіб (91,9 %). Через 6 місяців лікування кількість хворих з деструкцією зменшилася до 72 осіб (83,7 %), тобто на 10,5 %. У групі Іб деструкція на початку лікування мала місце у 112 хворих (83,6 %), через 2 місяці лікування хворих з деструкцією було 98 (73,1 %), а через 6 місяці таких хворих було 76 (56,7 %). Як бачимо кількість деструкцій зменшилася на 26,9 %.

Позитивна рентгенологічна динаміка в групі Іа через 2 місяці лікування відзначалася у 63 хворих (73,3 %), а через 6 місяців у 72 хворих (83,7 %). У групі Іб позитивна рентгенологічна динаміка відзначалася у 98 хворих (73,1 %) до кінця 2-го і у 96 хворих (71,6 %) до 6-го місяця лікування.

У групі Іа МБТ визначалися на початку лікування у 54 пацієнтів (62,8 %) методом мікроскопії, а культурально у 77 хворих (89,5 %). Через 2 місяці лікування мікроскопічно МБТ визначалися у 14 осіб (16,3 %), а культурально у 59 осіб (68,6 %). Через 6 місяців у 9 хворих (10,5 %) скопічно були виявлені МБТ, а культурально у 18 (21 %). Як бачимо, кількість бактеріовиділювачів, виявлених методом мікроскопії, зменшилася на 52,3 %, а культурально на 68,5 %.

У групі Іб, збудник виявлявся методом мікроскопії на початку лікування у 103 хворих (76,9 %), через 2 місяці у 40 хворих (29,9 %), а через 6 місяців скопічно МБТ не були виявлені у жодного хворого. Кількість бактеріовиділювачів виявлених за допомогою мікроскопії мазка мокротиння зменшилася на 76,9 %. Культурально, збудника виявляли у 125 осіб (93,3 %) на початку лікування, у 80 хворих (59,7 %) через 2 місяці і у 13 хворих (9,7 %) через 6 місяців лікування. Зниження їх кількості відбулося на 83,6 %.

Аналіз ефективності лікування хворих показав, що в групі Іа ефективне лікування визначалося у 59 пацієнтів (68,6 %), померло 7 хворих (8,1 %), невдача лікування відзначалася у 11 хворих (12,8 %) і 9 хворих (10,5 %) перервали лікування. Для хворих з групи Іб діагноз ефективного лікування був встановлений 91 хворому (67,9 %), 31 хворий помер (23,1 %), у 3 осіб

була невдача лікування (2,2 %), ще 9 пацієнтів (6,7 %) перервали лікування (табл. 3.1.4).

Таблиця 3.1.4

**Ефективність лікування у хворих на МРТБ у групах з використанням та без використання ізоніазиду**

| Результат лікування | Група Ia (n=86) |           | Група Ib (n=134) |           |
|---------------------|-----------------|-----------|------------------|-----------|
|                     | абс             | %         | абс              | %         |
| Ефективне лікування | 59              | 68,6±5    | 91               | 67,9±4    |
| Померли             | 7               | 8,1±2,9*  | 31               | 23,1±3,6* |
| Невдача лікування   | 11              | 12,8±3,6* | 3                | 2,2±1,3*  |
| Перерване лікування | 9               | 10,5±3,3  | 9                | 6,7±2,2   |

Примітка.\* – значення показника достовірно відрізняється між групами Ia та Ib ( $p < 0,05$ ).

Як видно з таблиці 3.1.4, в групі Ia значно більше було діагностовано невдач лікування (на 10,6 %), ніж в групі Ib; проте померлих в групі Ib 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 тяжкий перебіг захворювання.

Таким чином, при порівняльному аналізі критеріїв ефективності лікування в групах Ia, Ib і II було виявлено, що через 6 місяців лікування в групі II у значно меншого числа хворих (15,6 %), у порівнянні з групою Ia (47,7 %) і групі Ib (43,3 %) відзначався кашель. Також, у меншого числа пацієнтів в групі II (47,7 %) до кінця 6 місяця лікування відзначалася деструкція легеневої тканини, ніж в групі Ia (83,7 %) і групі Ib (56,7 %). Крім того, більш швидка рентгенологічна динаміка (через 2 місяці лікування) відзначалася у більшого числа пацієнтів з групи II (84,4 %), ніж з груп Ia (73,3 %) і Ib (по 73,1 %).

Для більшої об'єктивності дослідження, нами було проаналізовано ефективність лікування за різними клінічними протоколами у групах хворих, у схемах лікуванні яких не використовували ізоніазид. Таких хворих серед пацієнтів, що лікувались за наказом № 600 було 134 особи, та серед тих, що лікувались за наказом № 1091 - 128 осіб. Клініко рентгенологічна характеристика хворих з цих груп вже наводилась попередньо. Для більшої наглядності наводимо таблицю порівняння хворих за основними критеріями ефективності лікування на почату терапії та у динаміці (табл. 3.1.5).

Слід відзначити, що на 2-му місяці АМБТ, у групі II відмічалась позитивна рентгенологічна динаміка у більшій кількості хворих, ніж у групі Іб на 11,3 %. Також, на 2-му місяці лікування у групі II у меншій кількості пацієнтів збудник виявлявся як методом мікроскопії (на 3,3 %), так і культурально (на 17,5 %). Через півроку лікування, у групі II було на 27,7 % менше хворих, що пред'являли скарги на кашель, та тих, що мали деструкцію легеневої тканини (на 9 %). Також хворі з групи II демонстрували кращу динаміку нормалізації температури тіла (на 26,7 %).

Ефективність лікування хворих у групі Іб була наступною: хворих, що ефективно завершили основний курс АМБТ, було 91 особа (67,9 %); тих, що померли до закінчення основного курсу АМБТ було 31 особа (23,1 %); невдача лікування була у 3 хворих (2,2 %) та ще 9 хворих ( 6,7 %) перервали своє лікування. У групі II хворих, що ефективно завершили лікування, було 84 пацієнти (65,6 %); померлих було 18 осіб (14,1 %); 11 хворих (8,6 %) мали невдачу лікування та 15 перервали лікування (11,7 %) (табл. 3.1.6).

Таблиця 3.1.5

## Аналіз критеріїв ефективності лікування хворих на МРТБ у групах без застосування ізоніазиду

| Клініко-<br>рентгенологічна<br>ознака | Динамика,<br>% | Група<br>Іб(п=134)ІІ(<br>п=128) | Терміни спостереження |           |       |           |       |           |
|---------------------------------------|----------------|---------------------------------|-----------------------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|
|                                       |                |                                 | початок               |           | 2 міс |           | 6 міс |           |
|                                       |                |                                 | абс.                  | %         | абс.  | %         | абс.  | %         |
| Лихоманка                             | 36,6           | Іб                              | 58                    | 43,3±4,3  | 27    | 20,1±3,5* | 9     | 6,7±2,2   |
|                                       | 63,3           | ІІ                              | 88                    | 68,8±4,1  | 47    | 36,7±4,3* | 7     | 5,5±2     |
| Кашель                                | 33,6           | Іб                              | 103                   | 76,9±3,6  | 98    | 73,1±3,8* | 58    | 43,3±4,3* |
|                                       | 32,1           | ІІ                              | 61                    | 47,7±4,4  | 47    | 36,7±4,2* | 20    | 15,6±3,2* |
| ДМТ                                   | 9,7            | Іб                              | 31                    | 23,1±3,6  | 22    | 16,4±3,2* | 18    | 13,4±2,9* |
|                                       | 2,4            | ІІ                              | 34                    | 26,6±3,9  | 34    | 26,6±3,9* | 31    | 24,2±3,7* |
| Рентген динаміка                      |                | Іб                              |                       |           | 98    | 73,1±3,8* | 96    | 71,6±4*   |
|                                       |                | ІІ                              |                       |           | 108   | 84,4±3,2* | 74    | 57,9±4,4* |
| Деструкція                            | 26,9           | Іб                              | 112                   | 83,6±3,2  | 98    | 73,1±3,8  | 76    | 56,7±4,3* |
|                                       | 31,2           | ІІ                              | 101                   | 78,9±3,6  | 94    | 73,4±3,9  | 61    | 47,7±4,4* |
| М+                                    | 76,9           | Іб                              | 103                   | 76,9±3,6* | 40    | 29,9±4    | 0     | 0         |
|                                       | 47,6           | ІІ                              | 74                    | 57,8±4,4* | 34    | 26,6±3,9  | 13    | 10,2±2,7* |
| К+                                    | 83,6           | Іб                              | 125                   | 93,3±2,2  | 80    | 59,7±4,2* | 13    | 9,7±2,6*  |
|                                       | 78,9           | ІІ                              | 121                   | 94,5±2    | 54    | 42,2±4,4* | 20    | 15,6±3,2* |

Примітка.\* – значення показника достовірно відрізняється між групами Іб та ІІ (p &lt; 0,05).

Таблиця 3.1.6

**Ефективність лікування хворих на МРТБ у групах без  
використання ізоніазиду**

| Результат лікування | Група Іб (n=134) |           | Група ІІ(n=128) |           |
|---------------------|------------------|-----------|-----------------|-----------|
|                     | абс              | %         | абс             | %         |
| Ефективне лікування | 91               | 67,9±4    | 84              | 65,6 ±4,2 |
| Померли             | 31               | 23,1±3,6* | 18              | 14,1±3,1* |
| Невдача лікування   | 3                | 2,2±1,3*  | 11              | 8,6±2,5*  |
| Перерване лікування | 9                | 6,7±2,2   | 15              | 11,7±2,8  |

Примітка.\* – значення показника достовірно відрізняється між групами Іб та ІІ ( $p < 0,05$ )

Як бачимо, хворих, що ефективно завершили своє лікування у групах Іб та ІІ майже однакова, але у групі ІІ значно менше (на 9 %) осіб що померли, однак більше невдач лікування (на 6,4 %), та тих, що перервали своє лікування більше на 5 %.

Зважаючи на це, ми проаналізували можливі причини високої летальності у групі І. З'ясувалось, що у хворих з групи І частіше зустрічались ВІЛ-інфекція та ендокринні порушення. Тобто, летальні випадки були пов'язані із декомпенсацією супутньої патології або низькою ефективністю лікування ТБ на фоні супутньої патології та побічними ефектами протитуберкульозних препаратів.

### **3.2 Вплив різних чинників на ефективність лікування МРТБ**

Для підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ, згідно Глобальної стратегії подолання туберкульозу, у клінічних протоколах все більше уваги приділяється комплексному підходу до лікування таких пацієнтів, з використанням хірургічних методів лікування. Серед групи ретроспективного аналізу, нами було виділено групу ІІб хворих (12 осіб), що



отримували лікування за протоколом № 1091 та додатково до АМБТ у них було проведене хірургічне лікування. Хворі, що не отримували хірургічне лікування увійшли до групи Іа. Хворі були зареєстровані до 4 категорії у 2014 році, та на момент дослідження закінчили своє лікування.

Нами було проаналізовано ефективність лікування у групі Іа (консервативне лікування) та групі Іб (консервативне та хірургічне лікування) (табл. 3.2.1).

*Таблиця 3.2.1*

**Ефективність лікування хворих групи І зареєстрованих у 2014 із застосуванням різних методів лікування**

|                     | Група Іа (n=93) |          | Група Іб (n=12) |           |
|---------------------|-----------------|----------|-----------------|-----------|
|                     | Абс.            | %        | Абс.            | %         |
| Ефективне лікування | 75              | 64,7±4,1 | 9               | 77,8±12,5 |
| Помер               | 17              | 14,7±4   | 1               | 8,3±8     |
| Невдача лікування   | 10              | 8,6±3,2  | 1               | 8,3±8     |
| Перерване лікування | 14              | 12±3,7   | 1               | 8,3±8     |

Як бачимо із таблиці 3.2.1, при застосуванні у терапії хворих на МРТБ хірургічних методів, ефективність лікування підвищується на 13,1 %, з 64,7 % у групі Іа, до 77,8 % у групі Іб. Особливо зростає кількість вилікованих хворих. У той же час, хворих з неефективним лікуванням менше (померлих менше на 6,4 % у групі Іб; невдач лікування на 0,3 %; осіб що перервали лікування менше у групі Іб на 3,7 %). Так як основним джерелом розповсюдження інфекції є хворі з невдачею та перерваним лікуванням, зменшення кількості подібних результатів лікування (20,6 % у групі Іа та 16,6 % у групі Іб), є важливою умовою зменшення кількості нових випадків МРТБ. Натомість, збільшення кількості ефективно пролікованих пацієнтів, впливає на зменшення захворюваності на нові випадки МРТБ. Крім того, показник ефективності лікування у 77,8 % задовольняє вимогам ВООЗ.

Нажаль, група хворих, яким застосовували хірургічне лікування була недостатньо великою для достовірного визначення різниці у ефективності лікування, однак виявлена тенденція дозволяє говорити про позитивний вплив при застосуванні комплексного підходу до лікування таких хворих. Варто відзначити, що передує хірургічному втручанню у таких хворих тривалий (2-3 тижнів) період передопераційної підготовки. За цей час хворому проводять санацію можливих джерел інфекції та намагаються досягти ремісії при наявності супутньої хронічної патології. Самі по собі ці заходи мають позитивний вплив на перебіг туберкульозного процесу. Тому вивчення можливостей хірургічного лікування таких хворих є актуальним та своєчасним.

На перебіг туберкульозного процесу впливає чимало факторів. Відомо, що тяжка супутня патологія негативно впливає на перебіг захворювання. Однак цікавим є дослідження і інших чинників. За даними ВООЗ останнім часом у світі збільшується кількість жінок, хворих на ТБ. тому нами було проаналізовано можливий вплив даних факторів на перебіг туберкульозного процесу у хворих на МРТБ легень [141].

*Таблиця 3.2.2*

**Гендерний склад зареєстрованих випадків МРТБ легень у період дії різних наказів МОЗ України.**

| стать  | Всього, абс.<br>(%) | Наказ МОЗ України |           |           |
|--------|---------------------|-------------------|-----------|-----------|
|        |                     | № 600             | № 1091    | № 620     |
| Ж      | 114 (26,4 )         | 48 (21,8)         | 32 (25 )  | 34 (40,5) |
| Ч      | 318 (73,6 )         | 172 (78,2)        | 96 (75)   | 50 (59,5) |
| всього | 432 (100)           | 220 (100)         | 128 (100) | 84(100)   |

Згідно аналізу гендерного складу хворих зареєстрованих в період дії різних протоколів було виявлено, що із усіх жінок (n=114), більшість випадків припадає на період пізніше вересня 2014 (час дії наказу МОЗ № 620). У той час як серед чоловіків (n=318), найбільше зареєстрованих

випадків припадає на 2009 - 2012 роки (період дії наказу № 600). Результати за періодами дії наказів МОЗ України наведено у таблиці (табл. 3.2.2).

Отримані дані вказують на збільшення кількості хворих на туберкульоз серед жінок, що є індикатором погіршення епідемічної ситуації [179]. Так, експерти ВООЗ також звертають увагу на збільшення випадків захворюваності саме серед жінок, особливо у країнах Азії та деяких регіонах Африки [179].

Результати лікування МРТБ легень серед чоловіків та жінок були відмінними ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.2.3).

*Таблиця 3.2.3*

**Ефективність лікування МРТБ легень за статтю**

| Результат лікування | Стать, абс. (%) |                |
|---------------------|-----------------|----------------|
|                     | Ч (n=318)       | Ж (n=114)      |
| Ефективне лікування | 202 (63,5±2,7)* | 84 (73,7±4,1)* |
| Померло             | 51 (16,04±2,1)* | 8 (7,02±2,4)*  |
| Невдача лікування   | 36 (11,3±1,8)   | 16 (14,04±3,3) |
| Перерване лікування | 29 (9,1±1,6)*   | 6 (5,31±2,1)*  |

Примітка.\* - міжгрупове значення показників достовірно відрізнялось, ( $p < 0,05$ )

Як бачимо із таблиці, кількість ефективно пролікованих хворих серед жінок більше на 10,2 %, аніж чоловіків. Померлих та тих, що перервали своє лікування до закінчення основного курсу терапії було у майже двічі менше серед жінок. Однак, невдач лікування було більше на 2,7 % серед жінок. Отримані результати свідчать про більш доброякісний перебіг та позитивну динаміку у коротші терміни у жінок.

Ми дослідили фактори, що могли б мати вплив на перебіг туберкульозного процесу та отримали наступні достовірні дані (табл. 3.2.4.).

Таблиця 3.2.4.

**Розподіл супутньої патології за статтю**

| Супутня патологія                           | Стать, абс. (%) |                |
|---------------------------------------------|-----------------|----------------|
|                                             | Ч (n=318)       | Ж (n=114)      |
| Цукровий діабет                             | 16 (5,03±1,2)   | 0              |
| ВІЛ/ТБ                                      | 18 (5,7±1,3)    | 8 (7±2,4)      |
| Серцево-судина патологія (ССП)              | 3 (1±0,5)*      | 8 (7±2,4)*     |
| Неврологічна патологія                      | 9 (2,8±0,9)     | 0              |
| Психічні розлади                            | 2 (0,6±0,4)     | 0              |
| Гінекологічні хвороби                       | 0               | 8 (7±2,4)      |
| Патологія ЛОР органів                       | 0               | 3 (2,6±1,5)    |
| Цукровий діабет + ССП                       | 0               | 3 (2,6±1,5)    |
| ВІЛ/ТБ + гепатит С та/або В                 | 6 (1,9±0,8)     | 0              |
| ВІЛ/ТБ + патологія ШКТ                      | 3 (1±0,5)       | 0              |
| ВІЛ/ТБ + неврологія + гінекологічні хвороби | 0               | 3 (2,6±1,5)    |
| ВІЛ/ТБ + гінекологія                        | 0               | 3 (2,6±1,5)    |
| Гепатит С та/або В                          | 6 (1,9±0,8)     | 0              |
| Цукровий діабет + неврологія                | 10 (3,1±1)      | 0              |
| Цукровий діабет + гепатит С та/або В        | 1 (1,01±0,3)    | 0              |
| Патологія ШКТ                               | 2 (6,3±0,4)*    | 3 (2,6±1,5)*   |
| Онкологія                                   | 1(0,33±0,3)     | 0              |
| Патологія ОРА                               | 3 (1±0,5)       | 0              |
| Гепатит С та/або В + ССП                    | 3 (1±0,5)       | 0              |
| Гепатит С та/або В + патологія ЛОР органів  | 1 (0,3±0,3)     | 0              |
| Туберкульоз іншої локалізації               | 4 (1,3±0,6)*    | 6 (5,3±2,1)*   |
| Мали супутню патологію                      | 88 (27,75±2,5)* | 45 (39,5±4,6)* |

Примітка.\* - міжгрупове значення показників достовірно відрізнялось,  
( $p < 0,05$ )

Аналіз наявності супутньої патології виявив, що ізольовану ко-інфекцію ВІЛ/ТБ мали 18 осіб (5,7 %) чоловіків, що менше ніж 8 випадків (7 %) цієї патології у жінок. Також, більше було хворих з ізольованим цукровим діабетом у якості супутньої патології серед чоловіків 16 осіб (5,03 %), ніж жодного випадку серед жінок (0%). Усі хворі на Гепатит С та/або В були чоловіками (17 осіб (5,3 %)). У жінок суттєву частку займали хворі з патологією жіночої статеві системи (14 осіб (12,3 %) та серцево-судинної системи (11 осіб (9,1 %)). Результати аналізу супутньої патології наведено у таблиці (табл. 3.2.4).

Однак, отримані відмінності у результатах лікування хворих з різних груп, наявність значної кількості хворих із супутньою патологією, що має вплив на результати лікування стали критеріями виключення з проспективного дослідження.

Використання хірургічного лікування разом із АМБТ як найбільш ефективного методу, лягло в основу практичних рекомендацій.

Матеріали даного розділу відображені у наступних наукових публікаціях:

1. Ovcharenko IA. Standard treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis – analysis of effectiveness. Annals of Mechnikov Institute. 2017;(1):22-7.

2. Шевченко ОС, Овчаренко ІА. Моніторинг ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз із застосуванням різних стандартних схем лікування. Буковинський медичний вісник. 2017;21(2 Ч. 1):135-8.

3. Овчаренко ІА, Шевченко ОС, Калмикова ІМ, Боровок НМ. Хірургічне лікування мультирезистентного туберкульозу як фактор підвищення ефективності лікування. Буковинський медичний вісник. 2017;21(4):82-8.

4. Овчаренко ІА, Погорелова ОО, Масалітіна ВВ. Аналіз ефективності лікування хворих 4 категорії в рамках виконання Глобальної стратегії «Покласти край туберкульозу». В: ВІМСО 2016. Пріоритети та перспективи молодіжної науки. Матеріали 3-го Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих вчених; 2016 Квіт 6–8; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2016. с. 477. (Хист; вип. 18).

5. Овчаренко ІА. Аналіз критеріїв ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз. В: Annual Young Medical Scientists Conference. Матеріали конференції молодих вчених; 2016 Жовт 28–29; Київ. Київ; 2016. с. 29. (Український науково-медичний молодіжний журнал; № 3, спец. вип.).

6. Шевченко ОС, Овчаренко ІА. Эффективность различных схем терапии больных мультирезистентным туберкулезом в Харьковской области. В: Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки, междисциплинарная интеграция, итоги и перспективы. Материалы 5-го конгресса национальной ассоциации фтизиатров; 2016 Нояб 17–19; Санкт-Петербург. Санкт-Петербург: Национальная ассоциация фтизиатров; 2016. с. 270-2.

7. Овчаренко ІА, Шевченко ОС, Боровок НМ, Смірнов СО. Аналіз ефективності лікування стандартними схемами хворих на мультирезистентний туберкульоз легенів із додатковим застосуванням ізоніазиду та без його застосування. В: Антибактеріальна терапія у ХХІ 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; 2016 Лист 23; Харків. Харків: ХНМУ; 2016. с. 119-20.

8. Shevchenko O, Ovcharenko I. Analysis of the effectiveness of MDR-TB therapy in patients registered in 2009–2014 in the Kharkiv Region. In: Keystone Symposia. Poster Abstracts New Developments in Our Basic

Understanding of Tuberculosis; 2017 Jan 14–18; Vancouver. Vancouver; 2017. p. 152.

9. Шевченко ОС, Овчаренко ІА, Боровок НМ. Ефективність лікування мультирезистентного туберкульозу у Харківській області за 2014 рік. В: Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах. Матеріали науково-практичної конференції; 2017 Бер 30; Київ. Київ; 2017. с. 124-5. (Український пульмонологічний журнал; № 2 дод.).

10. Овчаренко ІА, Хворостинко РБ. Комплексное лечение больных мультирезистентным туберкулезом. В: Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017. Сборник тезисов докладов 71-ой Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых; 2017 Апр 17–18; Минск. Минск: БГМУ; 2017. с. 1680.

## РОЗДІЛ 4

### **РІВНІ ТКАНИННИХ ФАКТОРІВ ФІБРОЗУ ТА ЇХ ДИНАМІКА У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗЛЕГЕНЬ З РІЗНОЮ ЧУТЛИВІСТЮ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ДО ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ.**

#### **4.1 Порівняльний аналіз груп III та IV**

На етапі ретроспективного аналізу було встановлено, що ефективність лікування хворих на МРТБ залежала від застосованого лікування таких пацієнтів та наявності у них супутньої патології. Тому із дослідження було виключено хворих на цукровий діабет, ВІЛ, гепатит С/В, ХОЗЛ та серцево-судинні захворювання.

Так як хворі на МРТБ мають різний профіль резистентності збудника до препаратів I-го ряду (H, R, S, E, Z) ми дослідили можливий вплив профілю резистентності МБТ на рівні досліджуваних показників та результати досліджень, передбачені чинним протоколом надання медичної допомоги хворим на туберкульоз. Для цього хворі з групи III були розділені в залежності від профілю резистентності МБТ. Стійкість до HR мали 4 хворих (4,8 %), до HRS- 24 хворих (28,6 %), HRSE - 56 пацієнтів (66,7 %). Резистентність до HRE не мав жоден хворий. Достовірної різниці між досліджуваними показниками у хворих з різним профілем резистентності збудника отримано не було.

На момент надходження до стаціонарного відділення хворі мали наступні скарги, які наведено у таблиці 4.1.1.



Таблиця 4.1.1

**Скарги хворих на ТБ легень у групах III та IV**

| Симптом            | Група III (n=84) |       | Група IV (n=40) |       |
|--------------------|------------------|-------|-----------------|-------|
|                    | абс              | %     | абс             | %     |
| Лихоманка          | 30               | 35,7  | 13              | 32,5  |
| Загальна слабкість | 34               | 40,5  | 15              | 37,5  |
| Задишка            | 14               | 16,7  | 6               | 22,5  |
| ДМТ                | 17               | 20,2* | 13              | 32,5* |
| Кашель             | 63               | 75    | 28              | 70    |

Примітка.\* – значення показника достовірно відрізняється між групами III та IV ( $p < 0,05$ ).

Дефіцит маси тіла на початку лікування мали 17 хворих ( $20,2 \pm 4,4$  %) з групи III та 13 хворих ( $32,5 \pm 7,4$  %) з групи IV. Через 2 місяці лікування у групі III таких пацієнтів було 23 особи ( $27,4 \pm 4,9$  %), а у групі IV 10 осіб ( $25 \pm 3,5$  %). Через 3 місяці лікування хворих з дефіцитом маси тіла було 34 особи ( $40,5 \pm 5,3$  %) у групі III та жодної особи у групі IV ( $p < 0,05$ ).

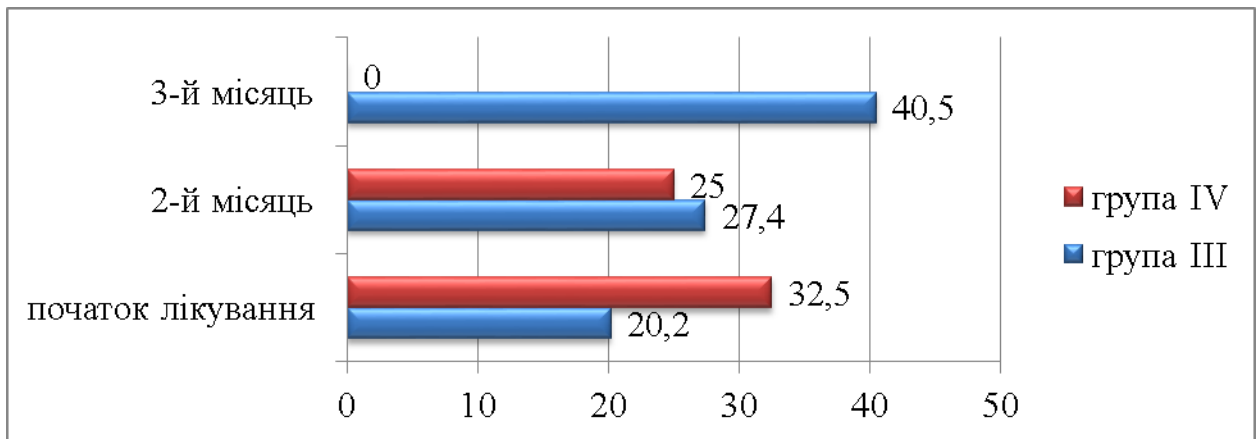


Рис. 4.1.1 Динаміка наявності дефіциту маси тіла у хворих з груп III та IV

Тобто, у процесі лікування, хворих з дефіцитом маси тіла у групі IV ставало менше і до 3-го місяця лікування таких хворих не залилось. Натомість, у групі МРТБ (група III) кількість хворих з дефіцитом маси тіла зростала, що вказує на більш тяжкий перебіг туберкульозного процесу в цій групі хворих (рис.4.1.1).

За даними мікроскопії мокротиння бактеріовиділювачами на початку лікування у групі III були 72 хворих ( $85,7 \pm 3,8$  %) та 40 хворих (100 %) з групи IV; через 2 місяці лікування у групі III таких пацієнтів було 34 особи ( $40,5 \pm 5,4$  %), а у групі IV 7 осіб ( $17,5 \pm 6$  %) ( $p < 0,05$ ); на 3-му місяці лікування бактеріовиділювачів у групі III було 10 осіб ( $11,9 \pm 3,5$  %), у той час як у групі IV у жодного хворого не визначались МБТ методом мікроскопії мазка мокротиння (рис.4.1.2).

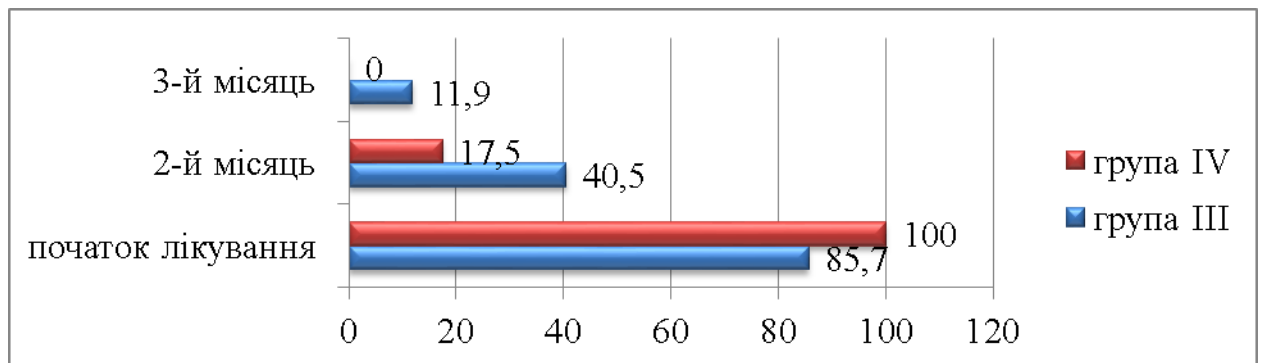


Рис. 4.1.2 Динаміка бактеріовиділення у хворих з груп III та IV визначеного методом мікроскопії мазка мокротиння

За результатами засіву мокротиння на середовище Левенштейн-Йєнсена, бактеріовиділення на початку лікування у групі III та IV мали 100 % хворих; через 2 місяці лікування таких хворих у групі III було 38 осіб ( $45,2 \pm 5,4$  %), а у групі IV 13 хворих ( $32,5 \pm 7,4$  %) ( $p < 0,05$ ); через 3 місяці лікування бактеріовиділювачів, що були визначені бактеріологічно у групі III було 11 осіб ( $13,1 \pm 3,7$  %), а у групі IV 12 осіб ( $30 \pm 7,2$  %) ( $p < 0,5$ ) (рис. 4.1.3).

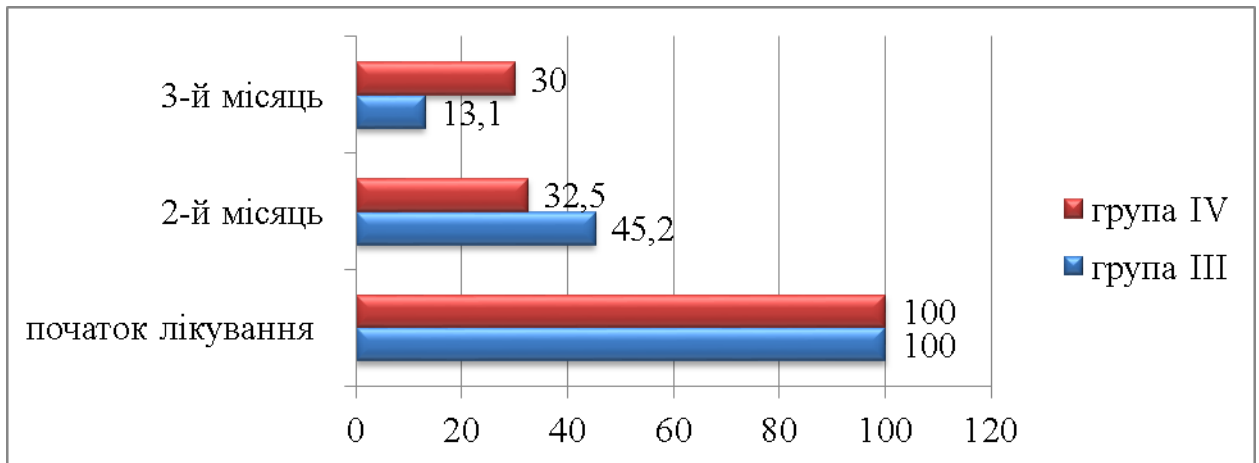


Рис. 4.1.3 Динаміка бактеріовиділення у хворих з груп III та IV визначеного методом засіву на середовище Левенштейн-Йєнсена

Динаміка масивності бактеріовиділення при порівнянні груп III та IV була наступною. На початку лікування, у групі III бактеріовиділювачів з масивністю 1+ було 42 хворих ( $50 \pm 5,4$  %); мали 2+ - 4 пацієнти ( $4,76 \pm 2,3$  %); 3+ мали 21 хворий ( $25 \pm 4,7$  %); у 4 осіб ( $4,76 \pm 2,3$  %) була масивність у 4+; ще у 13 пацієнтів ( $15,47 \pm 3,9$  %) спостерігався проріст культури мокротиння. Серед хворих з групи IV 27 осіб ( $67,5 \pm 7,4$  %) мали бактеріовиділення 1+ та 13 пацієнтів ( $32,5 \pm 7,4$  %) мали 2+ ( $p < 0,05$ ). Через 2 місяці лікування у групі III припинення бактеріовиділення спостерігалась у 46 пацієнтів ( $54,8 \pm 5,4$  %); 1+ мали 17 пацієнтів ( $20,2 \pm 4,3$  %); у 4 хворих ( $4,76 \pm 2,3$  %) масивність бактеріовиділення складала 2+; 5 пацієнтів ( $5,95 \pm 2,6$  %) мали 3+; 8 хворих ( $9,5 \pm 3,2$  %) мали 4+; ще у 4 хворих ( $4,76 \pm 2,3$  %) спостерігався ріст від 1 до 9 колоній МБТ. У групі IV припинення бактеріовиділення відбулось у 27 хворих ( $67,5 \pm 7,4$  %) та ще 13 осіб ( $32,5 \pm 7,4$  %) мали 1+ при культуральному дослідженні мокротиння ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці лікування у групі III припинення бактеріовиділення, визначене за результатами засіву мокротиння на середовище Левенштейн-Йєнсена, спостерігалась у 73 хворих ( $86,9 \pm 3,6$  %); у 6 пацієнтів ( $7,1 \pm 2,8$  %) було бактеріовиділення у 1+

та у 5 хворих ( $5,9 \pm 2,5$  %) спостерігався ріст у 1-9 колоній МБТ. У групі IV бактеріовиділення припинилось у 28 хворих ( $70 \pm 7,2$  %) та у 12 пацієнтів ( $30 \pm 7,2$  %) масивність бактеріовиділення складала 1+ (рис. 4.1.4).

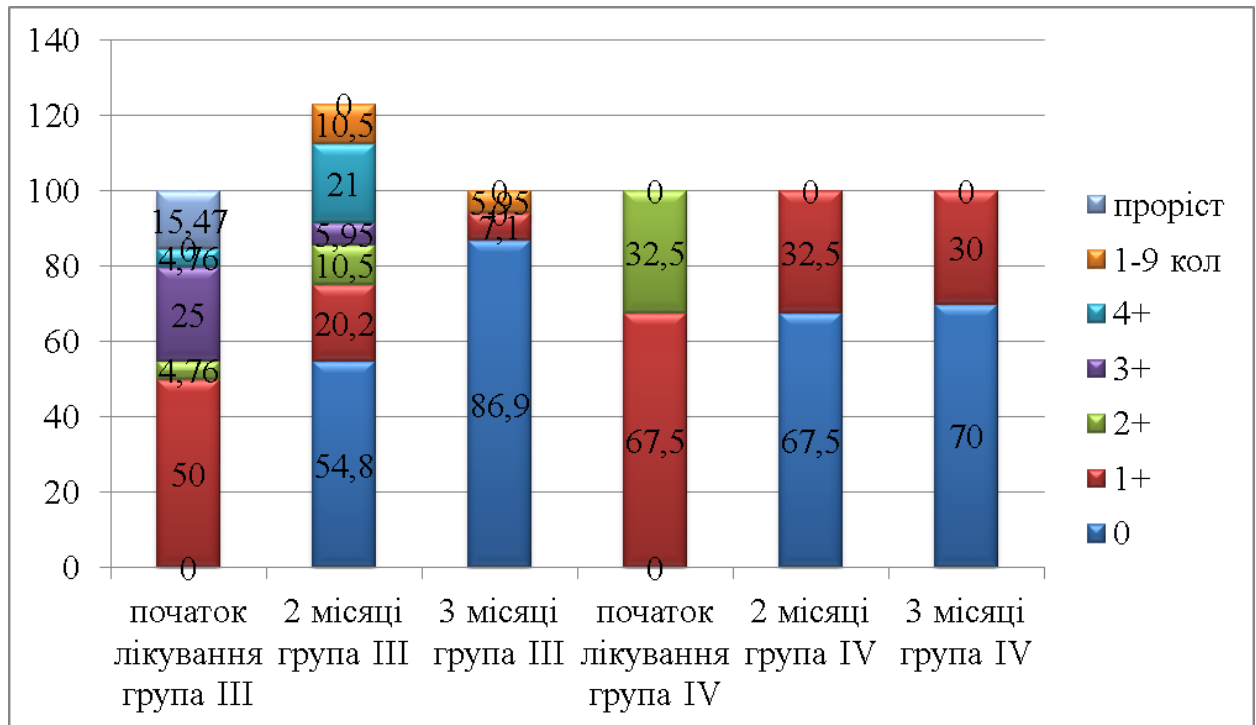


Рис. 4.1.4 Динаміка масивності бактеріовиділення у хворих з груп III та IV

Таким чином, за даними мікробіологічних досліджень, хворі з групи МРТБ мали гіршу позитивну динаміку конверсії мокротиння за даними мікроскопії мазка мокротиння через 3 місяці від початку лікування. За даними культурального дослідження, більшу масивність бактеріовиділення, мали хворі з групи III. Однак, через 3 місяці лікування, у хворих з групи III по даним культурального дослідження, у більшості хворих настигла конверсія мазку мокротиння.

На початку лікування усі хворі у групах III та IV мали деструкцію легеневої тканини. Однак, згідно протоколу, за яким хворі отримували лікування, моніторинг ефективності лікування у цих групах здійснювався у

різні терміну. Так у групі ІІІ, рентгенологічне дослідження хворим проводилось кожні 4 місяці у інтенсивну фазу, починаючи з моменту госпіталізації, а хворим з групи ІV наприкінці інтенсивної фази, тобто через 2 або 3 місяці з моменту надходження до стаціонару, та наприкінці курсу АМБТ. Так, у хворих з групи ІІІ через 4 місяці лікування у 100 % спостерігалась деструкція легеневої тканини, а ще через 4 місяці – деструкцію мали 51 хворий (60,7 %) та у 33 хворих (39,3 %) відбулось закриття порожнин розпаду.

У хворих з групи ІV через 2 місяці спостерігалась у 100 % хворих деструкція легеневої тканини, а через 6 місяців (наприкінці курсу АМБТ) у 29 хворих (72,4 %), та у 11 пацієнтів (27,5 %) відбулось загоєння каверн (рис. 4.1.5).

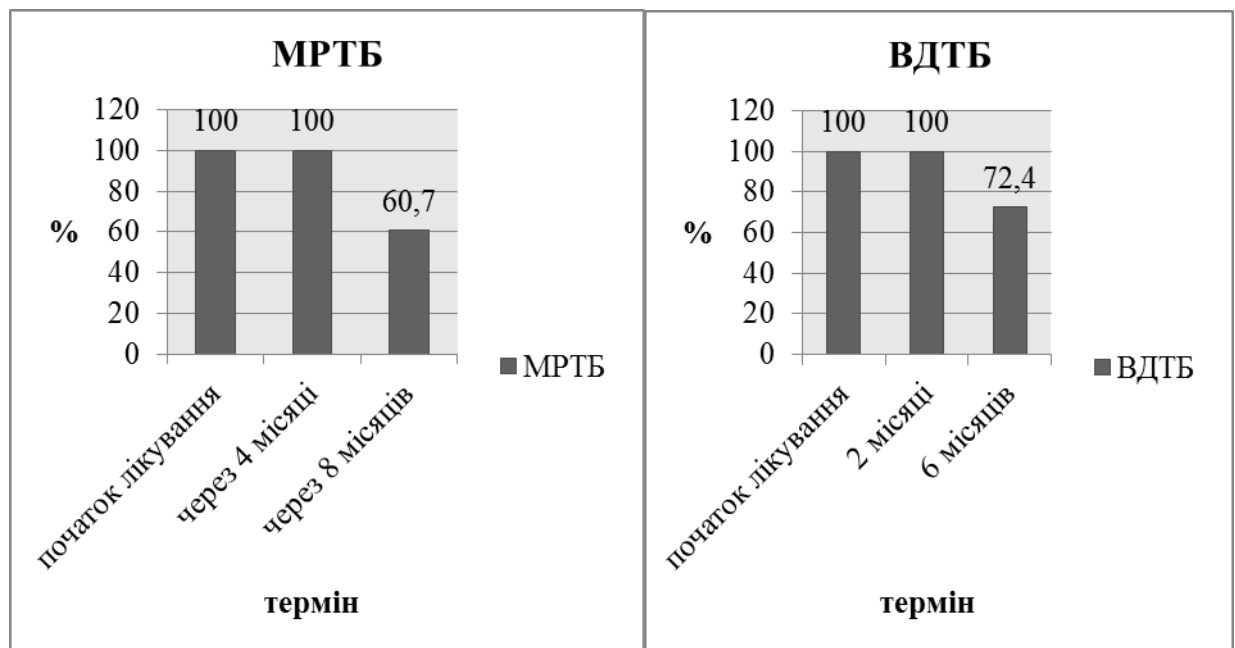


Рис. 4.1.5 Динаміка закриття порожнин деструкції у хворих з груп ІІІ та ІV

Тобто, хворі з групи ІV демонстрували кращу динаміку загоєння порожнин розпаду.

Рентгенологічна динаміка, у терміни передбачені протоколом, за яким хворі отримували лікування, була наступною: у групі III через 4 місяці лікування позитивну динаміку мали 51 пацієнт (60,7 %) та ще через 4 місяці 62 пацієнти (73,8 %); у групі IV через 2 місяці позитивна динаміка спостерігалась у 100 % хворих, а через 6 місяців у 23 пацієнтів (57,5 %) (рис. 4.1.6).

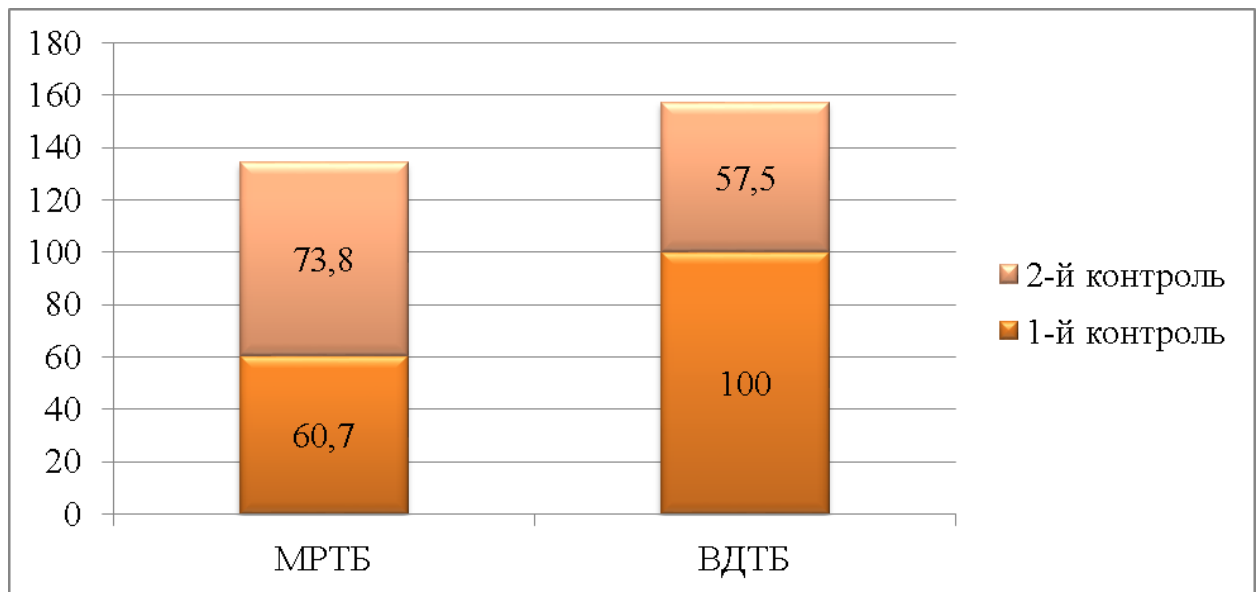


Рис. 4.1.6 Відсоток хворих з позитивною рентгенологічною динамікою у групах III та IV

У хворих з групи III спостерігалась більш повільна рентгенологічна динаміка, у той час як у всіх хворих з групи IV вже через 2 місяці лікування спостерігалась позитивна рентгенологічна динаміка у вигляді розсмоктування інфільтрації та зменшення порожнин деструкції.

Була проаналізована різниця у динаміці показників тканинних факторів фіброзу, альдостерону та продуктів метаболізму колагену у хворих з груп III та IV (табл. 4.1.2).

Таблиця 4.1.2

**Динаміка рівнів тканинних факторів фіброзу у хворих на ТБ х різною чутливістю МБТ до протитуберкульозних препаратів.**

| Показники,<br>од. вим.,термін   | Група хворих | Середнє             | Медіана      |
|---------------------------------|--------------|---------------------|--------------|
| ОЗ, мг/л<br>поч.лік             | група III    | $3,4 \pm 1,36$      | <b>3,15</b>  |
|                                 | група IV     | $3,4 \pm 1,21$      | <b>4,1</b>   |
| ОЗ, мг/л<br>2 місяці            | група III    | $3,2 \pm 1$         | <b>3,15</b>  |
|                                 | група IV     | $3,0 \pm 1,4$       | <b>2,1</b>   |
| ОЗ, мг/л<br>3 місяці            | група III    | $3,3 \pm 0,55$      | <b>3,3</b>   |
|                                 | група IV     | $2,6 \pm 0,6$       | <b>2,6</b>   |
| ОВ, мг/л<br>поч.лік.            | група III    | $0,99 \pm 0,44$     | <b>0,97</b>  |
|                                 | група IV     | $0,91 \pm 0,3$      | <b>0,86</b>  |
| ОВ,мг/л*<br>2 місяці            | група III    | $1,12 \pm 0,44$     | <b>1,04</b>  |
|                                 | група IV     | $0,97 \pm 0,37$     | <b>0,97</b>  |
| ОВ, мг/л<br>3 місяці            | група III    | $0,88 \pm 0,1$      | <b>0,88</b>  |
|                                 | група IV     | $1,21 \pm 0,45$     | <b>0,79</b>  |
| ОБЗ,мг/л<br>поч.лік.            | група III    | $2,4 \pm 1,17$      | <b>2,25</b>  |
|                                 | група IV     | $2,48 \pm 1,13$     | <b>2,96</b>  |
| ОБЗ,мг/л<br>2 місяці            | група III    | $2,08 \pm 0,85$     | <b>2,11</b>  |
|                                 | група IV     | $2,04 \pm 1,11$     | <b>1,45</b>  |
| ОБЗ,мг/л*<br>2 місяці           | група III    | $2,45 \pm 0,64$     | <b>2,45</b>  |
|                                 | група IV     | $1,38 \pm 0,15$     | <b>1,38</b>  |
| ТІМП-1, нг/мл<br>поч.лік.       | група III    | $131,55 \pm 14,54$  | <b>128,2</b> |
|                                 | група IV     | $124,5 \pm 24,88$   | <b>125,1</b> |
| ТІМП-1, нг/мл<br>2 місяці       | група III    | $158 \pm 21,53$     | <b>163,1</b> |
|                                 | група IV     | $155,42 \pm 24,56$  | <b>168,3</b> |
| ТІМП-1, нг/мл*<br>3 місяці      | група III    | $163,34 \pm 9,15$   | <b>163,3</b> |
|                                 | група IV     | $173,98 \pm 0,98$   | <b>174</b>   |
| Альдостерон,<br>пг/мл, поч. лік | група III    | $93,67 \pm 55,9$    | <b>91,1</b>  |
|                                 | група IV     | $122,32 \pm 63,098$ | <b>97</b>    |
| Альдостерон,<br>пг/мл, 2 місяці | група III    | $65,72 \pm 16,403$  | <b>61,4</b>  |
|                                 | група IV     | $60,56 \pm 14,69$   | <b>57,1</b>  |
| Альдостерон,<br>пг/мл* 3 місяці | група III    | $59,87 \pm 2,09$    | <b>59,9</b>  |
|                                 | група IV     | $39,2 \pm 5,714$    | <b>39,2</b>  |
| ММП-9, нг/мл<br>поч. лік        | група III    | $362,6 \pm 18,5$    | <b>361,5</b> |
|                                 | група IV     | $348,1 \pm 47$      | <b>353,8</b> |
| ММП-9, нг/мл<br>2 міс.          | група III    | $362,1 \pm 37,6$    | <b>364,4</b> |
|                                 | група IV     | $378,4 \pm 14,8$    | <b>384,9</b> |
| ММП-9, нг/мл<br>3 міс.          | група III    | $373,7 \pm 27,8$    | <b>373,8</b> |
|                                 | група IV     | $379,9 \pm 11,4$    | <b>379,9</b> |

## Продовження табл.. 4.1.2

|                          |           |                 |             |
|--------------------------|-----------|-----------------|-------------|
| ММП-9/ТІМП-1<br>поч. лік | група III | $2,8 \pm 0,3$   | <b>2,7</b>  |
|                          | група IV  | $2,9 \pm 0,68$  | <b>2,9</b>  |
| ММП-9/ТІМП-1<br>2 міс.   | група III | $2,3 \pm 0,16$  | <b>2,3</b>  |
|                          | група IV  | $2,5 \pm 0,55$  | <b>2,3</b>  |
| ММП-9/ТІМП-1<br>3 міс.   | група III | $2,25 \pm 0,53$ | <b>2,25</b> |
|                          | група IV  | $2,18 \pm 0,08$ | <b>2,18</b> |

Примітка.\* – значення показника достовірно відрізняється між групами III та IV ( $p < 0,05$ ).

На початку лікування спостерігалась різниця у показниках рівнів альдостерона. У групі III його медіана складала 91,11 пг/мл, а у групі IV 97,03 пг/мл, тобто була нижче у групі III на 6,5 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.1.3)

Таблиця 4.1.3

**Рівень альдостерону у хворих з груп III та IV легень на початку лікування**

| показник                     | Група     | середнє           | медіана     |
|------------------------------|-----------|-------------------|-------------|
| Альдостерона, пг/мл* поч.лік | група III | $93,7 \pm 55,9$   | <b>91,1</b> |
|                              | група IV  | $122,32 \pm 63,1$ | <b>97</b>   |

Примітка.\* – значення показника достовірно відрізняється між групами III та IV ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.1.4

**Рівень оксипроліну вільного у хворих у групі III та IV на 2-му місяці лікування.**

| Показник             | Група чутливості | Середнє          | Медіана     |
|----------------------|------------------|------------------|-------------|
| ОВ,<br>мг/л*, 2 міс. | група III        | $1,12 \pm 0,44$  | <b>1,04</b> |
|                      | група IV         | $0,974 \pm 0,37$ | <b>0,97</b> |

Примітка.\* – значення показника достовірно відрізняється між групами III та IV ( $p < 0,05$ )



На другому місяці лікування спостерігалась різниця за показниками рівня ОБ. У групі III медіана цього показника складала 1,04 мг/л, а у групі IV - 0,97 мг/л. Тобто, була вище на 6,73 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.1.4).

На третьому місяці лікування спостерігалась різниця за показниками рівнів ОБЗ, альдостерона та ТІМП-1. Так медіана рівня ОБЗ у групі III складала 2,45 мг/л, а у групі IV - 1,38 мг/мл, що більше на 43,67 % ( $p < 0,05$ ) у групі III. Медіана рівня альдостерона у групі III складала 59,87 пг/мл, а у групі IV 39,2 пг/мл, що на 34,52 % ( $p < 0,05$ ) вище у групі III. Медіана рівня ТІМП-1 у групі IV складала 163,3 нг/мл, а у групі III - 173,98 нг/мл, що на 6,52 % ( $p < 0,05$ ) нижче у групі III (табл. 4.1.5).

Таблиця 4.1.5

**Рівень оксипроліну білковозв'язаного, альдостерону та ТІМП-1 у групах III та IV на 3-му місяці лікування.**

| Показник                     | Група чутливості | Середнє     | Медіана      |
|------------------------------|------------------|-------------|--------------|
| ОБЗ.,<br>мг/л, 2 міс         | група III        | 2,45±0,64   | <b>2,45</b>  |
|                              | група IV         | 1,38±0,15   | <b>1,38</b>  |
| Альдостерон,<br>пг/мл, 2 міс | група III        | 59,9±2,09   | <b>59,89</b> |
|                              | група IV         | 39,2±5,71   | <b>39,2</b>  |
| ТІМП-1,<br>нг/мл, 2 міс      | група III        | 163,3±9,15  | <b>163,3</b> |
|                              | група IV         | 173,98±0,98 | <b>174</b>   |

Примітка.\* – значення показника достовірно відрізняється між групами III та IV ( $p < 0,05$ ).

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 деструкції. Та 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. Також більш високе співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у хворих з групи III на третьому місяці лікування спостерігалось на тлі відсутності конверсії мокротиння у  $11,9 \pm 3,5$  % випадків.

Таким чином, у групі III зниження рівня альдостерону через 3 місяці лікування відбулось на 34,3 %, а у групі IV на 59,6 %.

Більш високі рівні альдостерону на початку лікування у групі III та нижчі рівні через 3 місяці лікування можуть свідчити про більш високу фібротичну активність у цій групі. Так як існує думка, що альдостерон може виступати як прозапальний агент, на користь цього може свідчити його вищий рівень у групі III, порівняно з групою IV на 3-му місяці лікування, тобто, триваліша динаміка загоєння порожнин розпаду та вищі рівні альдостерону у групі III можуть вказувати на пригнічення протизапальних реакцій у організмі хворих у цій групі.

Переважання у хворих з групи III на 2-му місяці лікування рівня ОВ, як маркеру деструкції, та ОБЗ, як маркеру репарації сполучної тканини, може вказувати на масивніші процеси деструкції легеневої тканини, та відповідно на інтенсивніші процеси її репарації у хворих на ТБ саме у цій групі. Це також підтверджується отриманими кореляційними зв'язками, що наведені нижче.

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 ( $r = 0,89$ ,  $p = 0,00001$ ) та ОВ та моноцитами ( $r = 0,82$ ,  $p = 0,00001$ )), та кореляційними зв'язками у групі IV (між ММП-9 і моноцитами ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,001$ ), ТІМП-1 і моноцитами ( $r = 0,74$ ,  $p = 0,00005$ ), ОВ і моноцитами ( $r = 0,92$ ,  $p = 0,00001$ ) та ОБЗ і 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-му місяці лікування у групі III ( $r = 0,79$ ,  $p = 0,00001$ ) та на 3 місяці 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 підтверджуються динамікою цих показників та отримані на 2 місяці лікування кореляційні зв'язки в групі III ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,00005$ ). У групі IV зростання рівня ОВ на 2 місяці було пов'язана із наростанням рівня ММП-9 ( $r = 0,8$ ,  $p = 0,00001$ ). Зниження рівня ОВ в обох групах на 3 місяці 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 супроводжується зниженням індукції альдостероном колагену, на що вказують прямі кореляційні зв'язки, які з'явилися на 2 місяці лікування ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,043$ ) та посилились на 3 місяці лікування ( $r = 0,55$ ,  $p = 0,0001$ ). Натомість, у групі III повільніша динаміка зниження рівня альдостерона 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, під час лікування чутливого ВДТБ на 3 місяці лікування відбувалося зниження активності макрофагальної системи на тлі конверсії мокротиння та зниження рівнів ММП-9, ОБЗ та альдостерона, що вказує на пригнічення процесів деструкції на фоні невисокої фібротичної активності.

#### **4.2 Порівняльний аналіз між групами III та IV в залежності від ефективності лікування**

Було порівняно показники у групах III та IV у залежності від ефективності лікування. Хворі додатково були поділені на підгрупи в залежності від ефективності лікування (розділ 2). При аналізі у групах III та IV за показниками тканинних факторів фіброзу та даних рутинних методів лікування в залежності від результатів лікування були отримані наступні достовірні результати.

На початку лікування медіана рівня лейкоцитів у групі IIIa складала  $5,9 \times 10^9/\text{л}$ , а у групі IVa  $10,9 \times 10^9/\text{л}$ , тобто у групі IIIa вона була нижче у 1,85 рази ( $p < 0,05$ ); медіана рівня ШОЕ у групі IIIa складала 12 мм/год, а у групі IVa 28 мм/год, що у 2,33 рази нижче у групі IIIa ( $p < 0,05$ ); медіана рівня відносної кількості паличкоядерних нейтрофілів у групі IIIa складала 1 %, а у групі IVa 3 %, тобто у групі IIIa була нижче у 3 рази ( $p < 0,05$ ); медіана рівня відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів у групі IIIa складала 70,5 %, а у групі IVa – 52 %, тобто була вище у групі IIIa на 18,5 % ( $p < 0,05$ ); медіана рівня кількості лімфоцитів у групі IIIa складала 20,5 %, а у групі IVa – 32 %, тобто у групі IIIa була нижче на 11,5 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.2.1). Тобто, загальна опірність організму у групі IVa була кращою, ніж у групі IIIa.

Таблиця 4.2.1

**Показники клінічного аналізу крові у ефективно пролікованих хворих з груп III та IV на початку лікування.**

| показник                      | Група      | середнє           | медіана     |
|-------------------------------|------------|-------------------|-------------|
| Лейкоцити $\times 10^9$ , мл* | група IIIa | $6,05 \pm 1,95$   | <b>5,9</b>  |
|                               | група IVa  | $11,27 \pm 2,36$  | <b>10,9</b> |
| ШОЕ, мм/год*                  | група IIIa | $23,25 \pm 15,29$ | <b>12</b>   |
|                               | група IVa  | $27,3 \pm 7,69$   | <b>28</b>   |
| Паличкоядерні нейтрофіли*, %  | група IIIa | $2,5 \pm 2,68$    | <b>1</b>    |
|                               | група IVa  | $3,7 \pm 1,8$     | <b>3</b>    |
| Сегментоядерні нейтрофіли*, % | група IIIa | $71,5 \pm 6,3$    | <b>70,5</b> |
|                               | група IVa  | $59,7 \pm 12,1$   | <b>52</b>   |
| Лімфоцити*, %                 | група IIIa | $19,8 \pm 5,13$   | <b>20,5</b> |
|                               | група IVa  | $28,7 \pm 8,88$   | <b>32</b>   |

Примітка.\* – значення показника достовірно відрізняється між групами III та IV ( $p < 0,05$ ).

За іншими показниками та у інші терміни лікування достовірної різниці отримано не було.

Серед хворих з неефективним лікуванням, достовірні різниці у групах ІІІб та ІVб була отримана за наступними показниками. На початку лікування спостерігалась різниця між рівнями альдостерону та ОВ. Так медіана рівня альдостерону у групі ІІІб складала 78,6 пг/мл, а у групі ІVб – 116,9 пг/мл, тобто була нижчою у групі ІІІб на 43,73 % ( $p < 0,05$ ); медіана рівня ОВ у групі ІІІб складала 0,84 мг/л, а у групі ІVб – 0,61 мг/л, тобто була вищою у групі ІІІб на 27,4 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.2.2).

Таблиця 4.2.2

**Рівні оксипроліну вільного та альдостерону на початку лікування у хворих з груп ІІІ та ІV, що неефективно завершили своє лікування**

| Показник             | Група      | Середнє           | Медіана      |
|----------------------|------------|-------------------|--------------|
| ОВ*, мг/л, поч. лік. | група ІІІб | $1,02 \pm 0,45$   | <b>0,84</b>  |
|                      | група ІVб  | $0,65 \pm 0,06$   | <b>0,61</b>  |
| А*, пг/мл, поч. лік. | група ІІІб | $97,16 \pm 73,5$  | <b>78,6</b>  |
|                      | група ІVб  | $161,8 \pm 92,28$ | <b>116,9</b> |

Примітка.\* – значення показника достовірно відрізняється між групами ІІІ та ІV ( $p < 0,05$ ).

Тобто, у хворих з групи ІVб з неефективним результатом лікування, від самого початку мали місце більші деструктивні зміни, про що свідчать отримані дані.

На другому місяці лікування була отримана різниця за показниками ОБЗ та ТІМП-1. Так медіана рівня ОБЗ у групі ІІІб складала 2,25 мг/л, а у групі ІVб -2,98 мг/л, тобто у групі ІІІб була нижче на 32,44 % ( $p < 0,05$ ); медіана рівня ТІМП-1 у групі ІІІб складала 159,14 нг/мл, а у групі ІVб – 168,3 нг/мл, тобто була нижче у групі ІІІб на 5,75 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.2.3).

Таблиця 4.2.3

**Рівні оксипроліну білковозв'язаного та ТІМП-1 на 2-му місяці лікування у хворих з груп III та IV, що неефективно завершили своє лікування**

| показник                | Група      | середнє     | медіана      |
|-------------------------|------------|-------------|--------------|
| ОБЗ., мг/ л, 2 міс*     | група IIIб | 2,01±0,36   | <b>2,25</b>  |
|                         | група IVб  | 2,98±0,0    | <b>2,98</b>  |
| ТІМП-1, нг/ мл, 2 міс.* | група IIIб | 159,14±4,24 | <b>159,1</b> |
|                         | група IVб  | 168,3±0,00  | <b>168,3</b> |

Примітка.\* – значення показника достовірно відрізняється між групами III та IV ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, у групі IVб на 2-му місяці лікування хворі мали кращі показники процесів репарації, аніж хворі з групи IIIб.

#### **4.3 Аналіз динаміки мікробіологічних, рентгенологічних та біохімічних змін у групах III та IV в залежності від результатів лікування**

Нами були проаналізовані показники в середині груп III та IV в залежності від результатів лікування.

Серед хворих з групи III (МРТБ), з ефективним лікуванням показник масивності бактеріовиділення на початку АМБТ, визначений методом мазка мокротиння був наступним: у 12 осіб (21,4±5,5 %) було відсутнє бактеріовиділення; 1+ мали 20 хворих (35,7±6,4 %); 2+ мали 16 хворих (28,6±6 %), та 3+ мали 8 пацієнтів (14,3±4,7 %). Серед хворих, які завершили лікування неефективно 1+ мали 12 осіб (42,9±9,4 %) та 3+ мали 16 хворих (57,1±9,4 %). За динамікою конверсії мокротиння, визначеної методом мікроскопії мазку, достовірної різниці не отримано (рис.4.3.1).

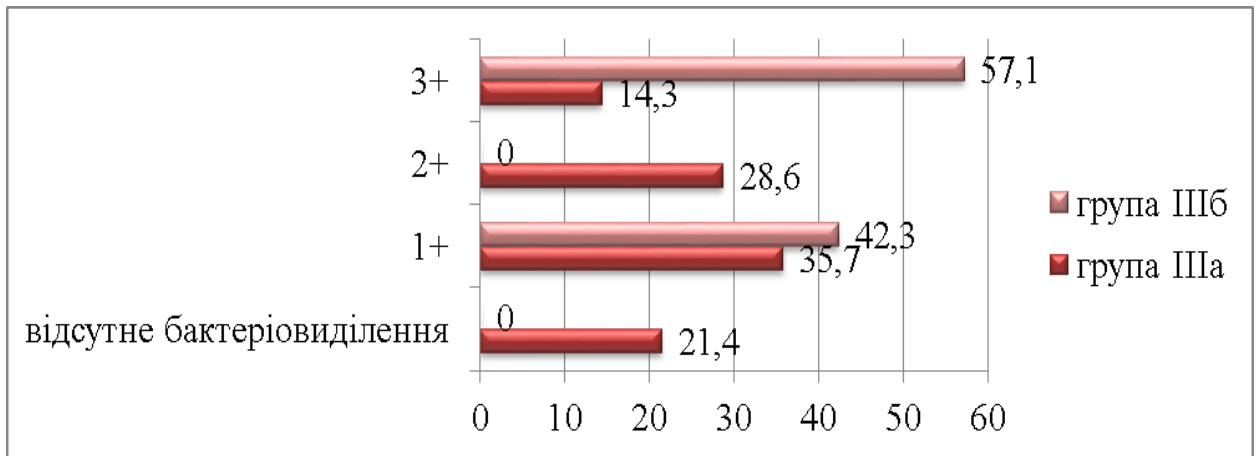


Рис. 4.3.1 Динаміка бактеріовиділення методом мікроскопії у хворих групи ІІІ при ефективному та неефективному лікуванні

За масивністю бактеріовиділення визначеною за ростом культури МБТ на середовищі Левенштейна-Йєнсена на початку лікування хворі з ефективним та неефективним лікування відрізнялись наступним чином. Серед хворих групи ІІІ, що завершили лікування ефективно бактеріовиділення 1+ мали 34 особи ( $60,7 \pm 6,5$  %); 3+ мали 13 осіб ( $23,2 \pm 5,6$  %) та проріст культури збудника спостерігався у 9 осіб ( $16,1 \pm 4,9$  %). Серед хворих, що неефективно завершили своє лікування, масивність бактеріовиділення 1+ мали 8 осіб ( $28,6 \pm 8,5$  %), 2+ мали 4 хворих ( $14,3 \pm 6,6$  %), 3+ мали 8 хворих ( $28,6 \pm 8,5$  %), 4+ було у 4 осіб ( $14,3 \pm 6,6$  %) та ще у 4 осіб ( $14,3 \pm 6,6$  %) спостерігався проріст культури збудника ( $p < 0,05$ ). На другому місяці лікування достовірної різниці між хворими з різним результатом лікування отримано не було.

Через 3 місяці лікування у групі ІІІ, масивність бактеріовиділення, визначена методом посіву мокротиння на середовище Левенштейна-Йєнсена була наступною. В усіх 56 хворих, що завершили лікування ефективно, відбулась припинення бактеріовиділення; натомість серед хворих, що неефективно завершили своє лікування 1+ мали 6 осіб ( $21,4 \pm 7,7$

%), ріст від 1-9 колоній мали 5 осіб ( $17,9 \pm 7,2$  %), а припинення бактеріовиділення спостерігалась у 17 пацієнтів ( $60,7 \pm 9,2$  %) (рис.4.3.2) ( $p < 0,05$ ).

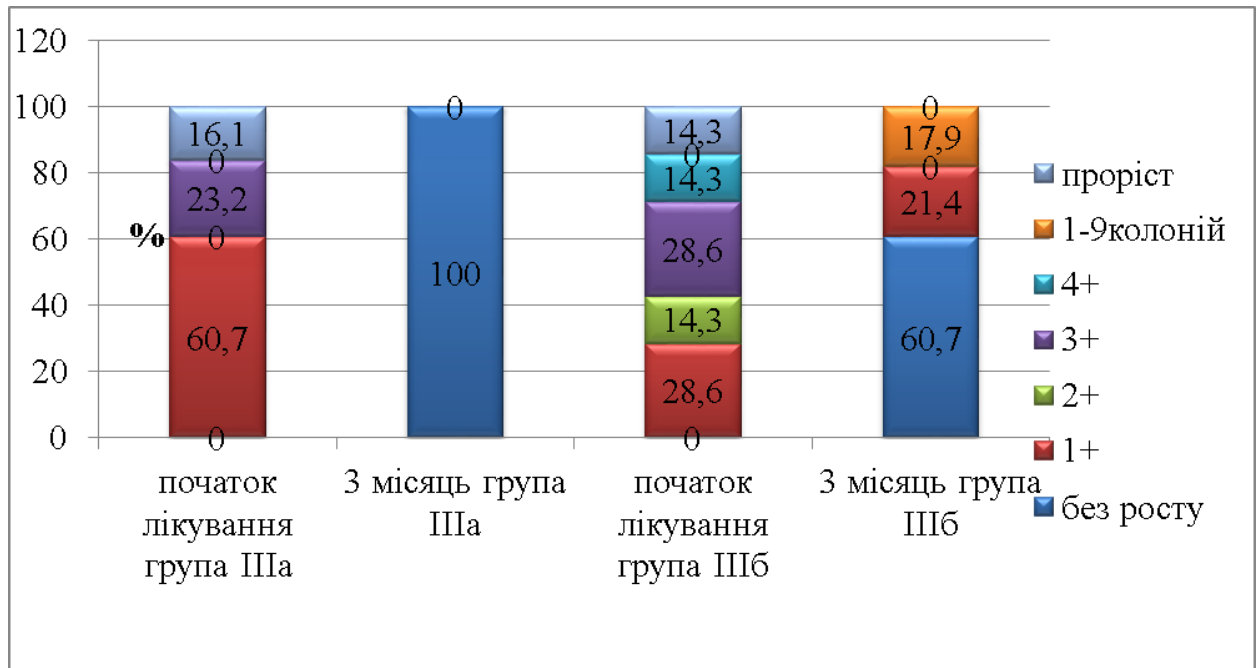


Рис. 4.3.2 Динаміка зміни масивності бактеріовиділення, визначеного культурально, у хворих групи III при ефективному та неефективному лікуванні

Таким чином, хворі з групи IIIб, від самого початку мали більшу масивність бактеріовиділення, та через 3 місяці лікування близько 40 % з них не мали конверсії мокротиння.

На початку лікування усі хворі з групи III мали деструкцію легеневої тканини. Через 4 місяці лікування так само 100 % хворих мали деструкцію легеневої тканини. Та через 3 місяці лікування у хворих з групи IIIa, закриття порожнин розпаду спостерігалось у 33 пацієнтів (58,9 %), у той час як серед хворих з групи IIIб, усі хворі залишались з деструкцією легеневої тканини (рис. 4.3.3).



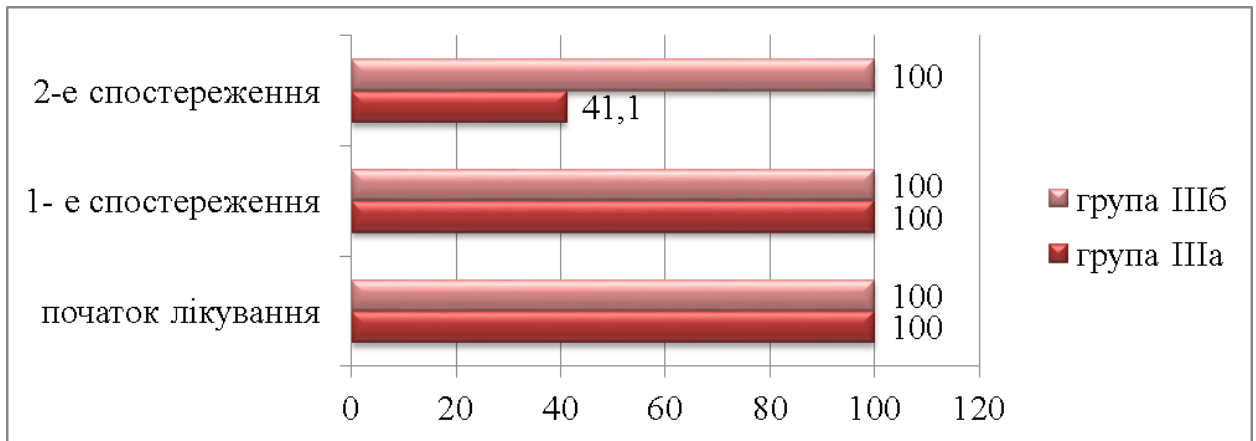


Рис. 4.3.3 Динаміка закриття порожнин деструкції у хворих з групи III при ефективним та неефективним лікуванні

Серед хворих з групи IIIа, які ефективно завершили лікування, рентгенологічна динаміка була наступною. Через 4 місяці від початку лікування позитивна динаміка спостерігалась у 39 хворих (69,6 %), а ще через 4 місяці – у 52 хворих (92,3 %). Серед хворих, що неефективно завершили лікування, через 4 місяці позитивну рентген динаміку мали 12 хворих (42,9 %); така сама динаміка спостерігалась і через 8 місяці від початку лікування (рис. 4.3.4).

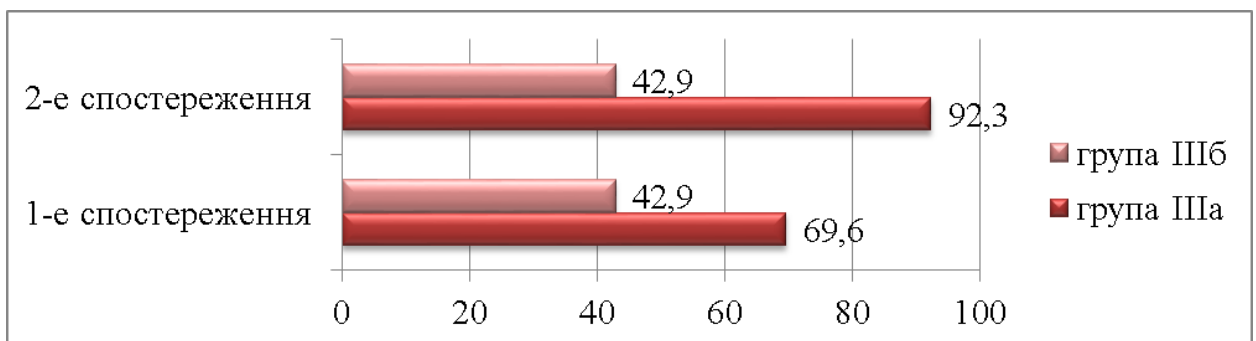


Рис. 4.3.4 Позитивна рентгенологічна динаміка у хворих групи III при ефективному та неефективному лікуванні

За даними рентгенологічного дослідження, хворі групи ІІб через 8 місяців мали деструктивні зміни у легенях, та у значно меншій кількості з них відмічалась позитивна рентгенологічна динаміка, порівняно з хворими, що були ефективно проліковані.

Були отримані наступні достовірні дані щодо різниці у показниках клінічного аналізу крові, біохімічних показників, тканинних факторів фіброзу, альдостерону та продуктів руйнації колагену. На початку лікування у групі ІІ різниця була отримана за рівнями ОЗ, ОБЗ, ТІМП-1, еритроцитів, гемоглобіну, сегментоядерних лейкоцитів, лімфоцитів та глюкози. Рівень ОЗ, серед хворих групи ІІа, складала 3,5 мг/л, а серед хворих група ІІб – 2,7 мг/л, тобто, при сприятливому перебігу показник був вище на 22,9 % ( $p < 0,05$ ). Рівень ОБЗ серед хворих групи ІІа складав 2,89 мг/л, а серед хворих групи ІІб - 1,59 мг/л. Тобто був вище на 45,16 % ( $p < 0,05$ ) у хворих, які були ефективно проліковані. Рівень еритроцитів у хворих з групи ІІа складав  $4,2 \times 10^{12}/л$ , а серед хворих з групи ІІб –  $3,5 \times 10^{12}/л$ , тобто був вище у хворих з ефективним лікуванням на 16,67 % ( $p < 0,05$ ). Рівень гемоглобіну у хворих групи ІІа складав 129 г/л, а у хворих групи ІІб - 111,5 г/л, тобто був вище при сприятливому перебігу на 11,5 % ( $p < 0,05$ ). Рівень сегментоядерних нейтрофілів у хворих групи ІІа складав 70,5 %, а серед хворих група ІІб – 60 %, тобто був вище на 10,5 % ( $p < 0,05$ ) у хворих з ефективним лікуванням ТБ. Кількості лімфоцитів серед хворих групи ІІа, склав 20,5 %, а серед хворих група ІІб - 31,5 %. тобто був нижче у хворих із ефективним завершенням лікування на 11 % ( $p < 0,05$ ). Рівень ТІМП-1, серед хворих групи ІІа склав 139,2 нг/мл, а у хворих група ІІб – 125,96 нг/мл. Тобто, рівень ТІМП-1 був на 9,5 % ( $p < 0,05$ ) вище у хворих, які ефективно завершили лікування туберкульозного процесу (табл. 4.3.1)

Таблиця 4.3.1

**Рівні ОЗ, ОБЗ, ТІМП-1, еритроцитів, гемоглобіну, сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів у хворих групи ІІ при ефективному та неефективному лікуванні на початку АМБТ.**

| Показник                                        | Ефективність лікування | середнє     | медіана      |
|-------------------------------------------------|------------------------|-------------|--------------|
| ОЗ, мг/л, на поч. лік.*                         | група ІІа              | 3,68±1,4    | <b>3,5</b>   |
|                                                 | група ІІб              | 2,8±1,03    | <b>2,705</b> |
| ОБЗ, мг/л, на поч. лік.*                        | група ІІа              | 2,7±1,2     | <b>2,89</b>  |
|                                                 | група ІІб              | 1,75±0,7    | <b>1,585</b> |
| Еритроцити × 10 <sup>12</sup> /мл, на поч. лік* | група ІІа              | 4,2±0,3     | <b>4,2</b>   |
|                                                 | група ІІб              | 3,5±0,53    | <b>3,5</b>   |
| Гемоглобін, г/л, на поч. лік*                   | група ІІа              | 126,75±12,1 | <b>129,0</b> |
|                                                 | група ІІб              | 111,5±12,3  | <b>111,5</b> |
| Сегмент.нейтрофіли, %, на поч. лік*             | група ІІа              | 71,5±6,3    | <b>70,5</b>  |
|                                                 | група ІІб              | 60,0±6,4    | <b>60,0</b>  |
| Лімфоцити, %, на поч. лік*                      | група ІІа              | 19,75±5,1   | <b>20,5</b>  |
|                                                 | група ІІб              | 31,5±5,9    | <b>31,5</b>  |
| ТІМП-1, нг/мл, на поч. лік.*                    | група ІІа              | 134,36±15,6 | <b>139,2</b> |
|                                                 | група ІІб              | 125,46±9,5  | <b>126</b>   |

Примітка.\* – значення показника достовірно відрізняється між групами ІІ та ІІІ (p < 0,05).

Як видно з таблиці 4.3.1, рівень ОБЗ, що виступає як маркер репарації сполучної тканини, значно переважав у групі хворих з ефективним лікуванням, так само як і ТІМП-1. На користь доброякіснішого перебігу туберкульозного процесу також вказують і показники клінічного аналізу крові: наявність анемії у хворих з неефективним лікуванням.

На другому місяці лікування була отримана різниця у показниках ОВ. Медіана рівня ОВ, серед хворих з групи ІІа склала 1,04 мг/л, а у хворих групи ІІб – 1,63 мг/л. Тобто, у хворих, які ефективно проліковані, цей показник був нижче на 57,5 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.3.2).

Таблиця 4.3.2

**Рівень оксипроліну вільного у хворих з групи ІІ при ефективному та неефективному лікуванні через 2 місяці АМБТ.**

| Показник                  | Ефективність лікування | Середнє | Медіана      |
|---------------------------|------------------------|---------|--------------|
| ОВ, мг/л, 2 міс.<br>лік.* | група ІІа              | 1,0±0,3 | <b>1,035</b> |
|                           | група ІІб              | 1,4±0,6 | <b>1,63</b>  |

Примітка.\* – значення показника достовірно відрізняється між групами ІІ та ІІІ ( $p < 0,05$ ).

Початковий рівень співвідношення ММП-9/ТІМП-1 був значно вище у групі ІІб (2,88±0,04), аніж у групі ІІа (2,69±0,13). На другому місяці лікування в обох групах відбулось суттєве зниження ( $p < 0,05$ ) ММП-9/ТІМП-1, проте він залишається вірогідно вище у групі ІІб (2,37±0,03), аніж у групі ІІа (2,23±0,02). Через 3 місяці лікування показник ММП-9/ТІМП-1 продовжило знижуватись у групі ІІа (1,91±0,04). При цьому у групі ІІб співвідношення ММП-9/ТІМП-1 вірогідно не змінилось (2,47±0,06;  $p=0,34$ ). Співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у групі ІІб було значно вище, аніж у групі ІІа ( $p < 0,001$ ). Тобто у хворих з неефективним лікуванням динаміка зниження співвідношення ММА-9/ТІМП-1 була повільнішою, що відповідає несприятливому перебігу захворювання.

Більш високий рівень ОВ, як маркер деструкції сполучної тканини, серед хворих з неефективним лікуванням вказує на масивніші деструктивні процеси у легенях у цих пацієнтів. За іншими показниками достовірної різниці отримано не було.

Серед хворих з групи IVa, на початку АМБТ спостерігалась наступна масивність бактеріовиділення, що визначалась методом мікроскопії мазку мокротиння. Серед 28 хворих (70 %), масивність бактеріовиділення у 1+ мали 12 хворих ( $42,9 \pm 9,4$  %) та 2+ мали 16 хворих ( $57,1 \pm 9,4$  %). Серед 12 (30 %) хворих групи IVб, 1+ мали 8 осіб ( $66,7 \pm 13,6$  %) та 3+ 4 особи ( $33,3 \pm 13,6$  %) ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.3.5).

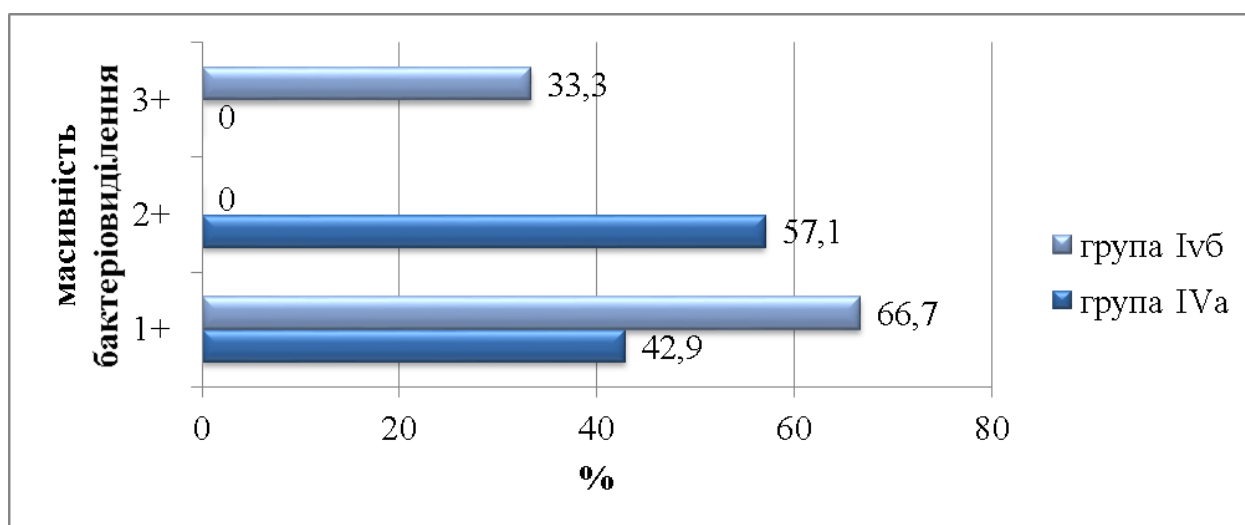


Рис. 4.3.5 Динаміка бактеріовиділення у хворих групи IV при ефективному та неефективному лікуванні

Динаміка бактеріовиділення, визначена методом засіву на живильне середовище Левенштейна-Йєнсена серед хворих групи IVa була наступною. На початку лікування, масивність бактеріовиділення у 1+ мали 19 хворих ( $67,9 \pm 8,8$  %) та 9 хворих ( $32,1 \pm 8,8$  %) мали 2+. Через 2 місяці лікування масивність 1+ мали 6 хворих ( $21,4 \pm 7,6$  %) та мали припинення бактеріовиділення 22 пацієнти ( $78,6 \pm 7,6$  %). Через 3 місяці бактеріовиділення припинилось у 23 хворих ( $82,1 \pm 7,2$  %) та 5 хворих ( $17,9 \pm 7,2$  %) мали масивність бактеріовиділення 1+.

Серед хворих групи IVб, була наступна масивність бактеріовиділення. На початку АМБТ масивність у 1+ мали 8 осіб ( $66,7 \pm 13,6$  %) та 4 особи

(33,3±13,6 %) мали бактеріовиділення у 2+. Через 2 місяці лікування 1+ мали 7 хворих (58,3±14,2 %) та у 5 пацієнтів (41,7±14,2 %) відбулась припинення бактеріовиділення. Через 3 місяці лікування масивність бактеріовиділення серед таких хворих зосталась незмінною.

За іншими показниками достовірної різниці між хворими групи IV з різним результатом лікування встановлено не було (рис. 5.3.6).

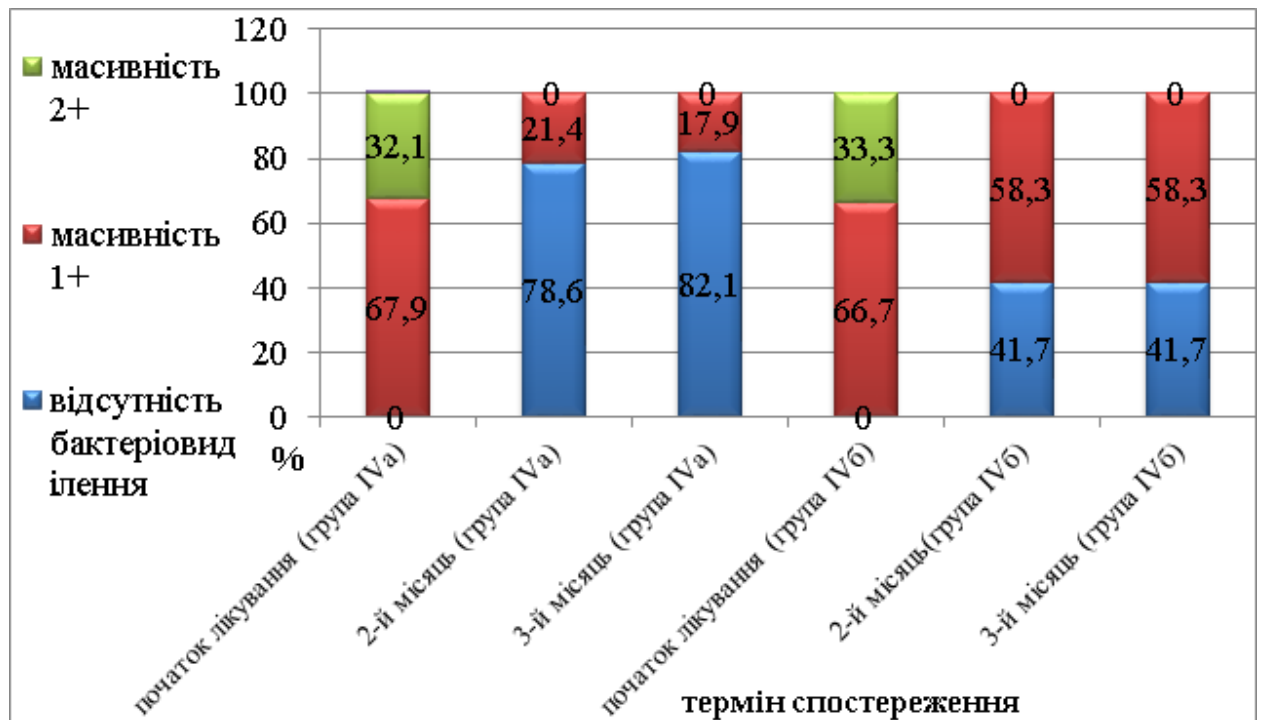


Рис. 4.3.6 Динаміка масивності бактеріовиділення у хворих групи IV при ефективному та неефективному лікуванні

Тобто, як і у хворих з групи IIIб, хворі групи IVб з неефективним лікуванням мали масивніше бактеріовиділення як на початку лікування, так і через 3 місяці.

Деструкцію легеневої тканини на початку лікування та через 2 місяці інтенсивної фази лікування мали 100 % хворих з групи IV. Наприкінці курсу АМБТ деструкцію легеневої тканини мали 17 хворих (60,7 %) серед пацієнтів груп IVa, та 100 % хворих з групи IVб (рис. 4.3.7).

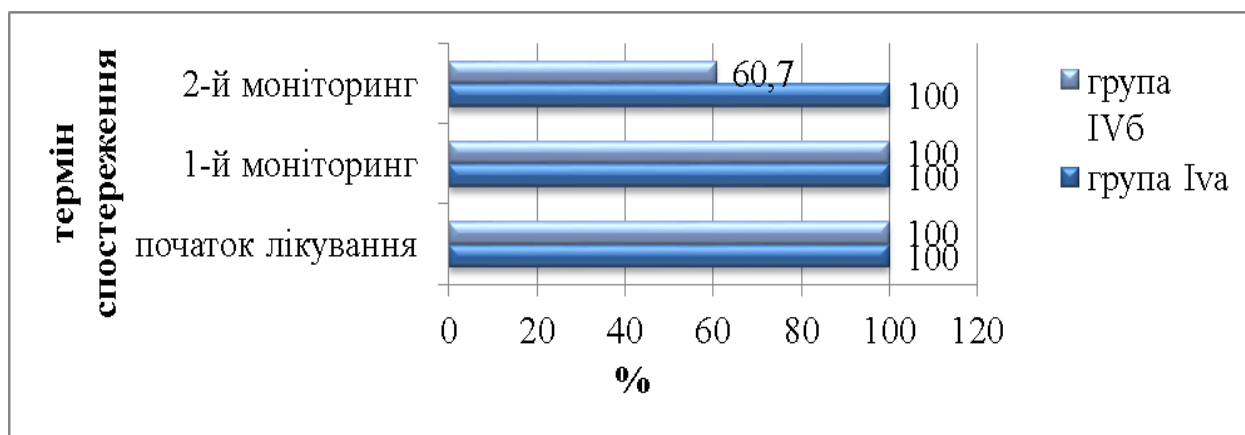


Рис. 4.3.7 Динаміка закриття деструкції у хворих групи IV при ефективному та неефективному лікуванні

Позитивна рентгенологічна динаміка через 2 місяці лікування у групі IVа, так само, і з групи IVб спостерігалась у 100 % хворих. Однак, наприкінці інтенсивної фази лікування, серед групи IVа позитивну рентгенологічну динаміку мали 22 хворих (78,6 %), у той час як серед групи IVб, позитивну динаміку мав лише 1 пацієнт (8,9 %) (рис. 4.3.8).

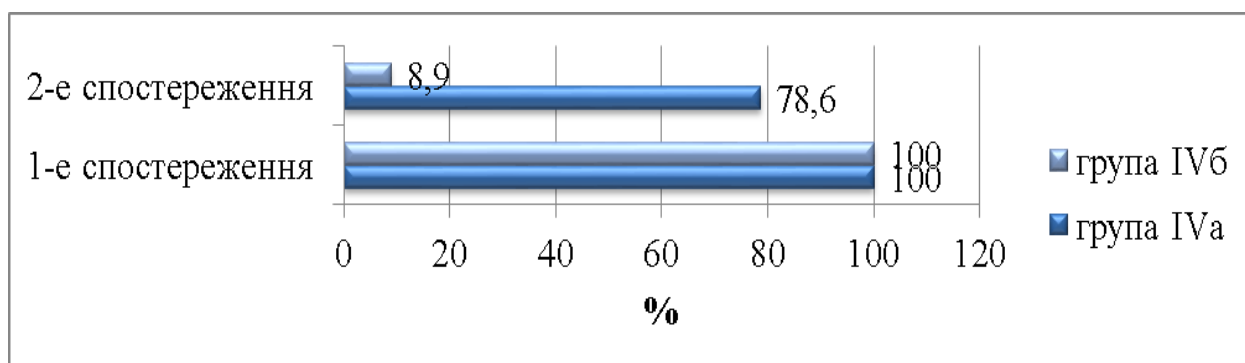


Рис. 4.3.8 Рентгенологічна динаміка у хворих групи IV при ефективному та неефективному лікуванні

Таким чином, у групі IV, як і у хворих з групи III, позитивна рентгенологічна динаміка і загоєння порожнин деструкції у легенях були значно кращими у хворих з ефективним лікуванням.

У групі IV на початку лікування було отримано наступну достовірну різниці між показниками ОВ та ТІМП-1 (таб. 4.3.3).

Медіана рівня ОВ у хворих групи IVa склала 0,97 мг/л, а серед хворих групи IVб – 0,61 мг/л. Тобто, була вищою у групі IVa на 37,11 % ( $p < 0,05$ ).

Медіана рівня ТІМП-1 серед хворих групи IVa склала 126,5 нг/мл, а серед хворих групи IVб – 104,5 нг/мл. Тобто, показник був вищим у хворих з ефективним лікуванням на 17,4 % ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.3.3

**Рівні оксипроліну вільного та ТІМП-1 на початку лікування у хворих групи IV при ефективному та неефективному лікуванні.**

| показник                      | Ефективність лікування | середнє          | медіана      |
|-------------------------------|------------------------|------------------|--------------|
| ОВ, мг/л, поч..<br>лік.*      | група IVa              | $1,03 \pm 0,3$   | <b>0,97</b>  |
|                               | група IVб              | $0,65 \pm 0,06$  | <b>0,61</b>  |
| ТІМП-1, нг/мл,<br>поч.. лік.* | група IVa              | $131,7 \pm 15,2$ | <b>126,5</b> |
|                               | група IVб              | $107,7 \pm 34,4$ | <b>104,5</b> |

Примітка.\* – значення показника достовірно відрізняється між групами III та IV ( $p < 0,05$ ).

Отримані дані можуть вказувати на більші деструктивні зміни у хворих групи IVб. Однак відсутність достовірної різниці за іншими показниками, може свідчити, про наявність інших факторів, що мали вплив на перебіг туберкульозного процесу. На другому місяці лікування достовірної різниці у показниках не спостерігалось.



На третьому місяці лікування у групі IV достовірна різниця була отримана за рівнями лейкоцитів паличкоядерних та сегментоядерних, а також лімфоцитів. Кількість паличкоядерних нейтрофілів, серед хворих групи IVa склала 3 %, а серед хворих групи IVб - 5 %. Тобто, була нижчою при ефективному лікуванні 1,67 рази ( $p < 0,05$ ).

Кількість сегментоядерних нейтрофілів серед хворих групи склала 48,5 %, а серед хворих групи IVб – 61 %. Тобто, була нижчою при ефективному лікуванні у 1,26 разів ( $p < 0,05$ ).

Кількість лімфоцитів серед хворих групи IVa склала 41,5 %, а серед хворих групи IVб - 26,5 %. Тобто, була вище серед хворих групи IVa, що у 1,57 разів ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.3.4).

*Таблиця 4.3.4*

**Рівні показників клінічного аналізу крові на 3-му місяці лікування у хворих групи IV при ефективному та неефективному лікуванні.**

| показник                            | Ефективність лікування | середнє  | медіана     |
|-------------------------------------|------------------------|----------|-------------|
| Паличк. нейтр.,<br>%, 3 міс. лік.*  | група IVa              | 3,0±1,07 | <b>3,0</b>  |
|                                     | група IVб              | 5,0±1,07 | <b>5,0</b>  |
| Сегмент. нейтр.,<br>%, 3 міс. лік.* | група IVa              | 48,5±0,5 | <b>48,5</b> |
|                                     | група IVб              | 61,0±6,4 | <b>61,0</b> |
| Лімфоцити, %, 3 міс. лік.*          | група IVa              | 41,5±3,7 | <b>41,5</b> |
|                                     | група IVб              | 26,5±4,8 | <b>26,5</b> |

Примітка.\* – значення показника достовірно відрізняється між групами III та IV ( $p < 0,05$ ).

Тобто імунна відповідь у хворих з неефективним лікуванням вказує на більш тяжкий перебіг захворювання та інтенсивніші прояви інтоксикації у цих пацієнтів.

#### 4.4 Обґрунтування математичної моделі прогнозування ефективності лікування МРТБ

Проаналізувавши дані клінічного аналізу крові у хворих на МРТБ та встановивши достовірні зв'язки цих показників з рівнями тканинних факторів фіброзу, альдостерона, продуктів руйнації колагену та результатами лікування ТБ, нами була розроблена математична модель прогнозування можливого неефективного лікування захворювання у хворих на МРТБ легень. Для вирішення цієї задачі використовували метод багатовимірної дискримінантного аналізу із використанням статистичного середовища STATISTICA 13. Пошук діагностично інформативних факторів проводився на множині показників клінічного аналізу крові, що були пов'язані високими кореляційними зв'язками із показниками тканинних факторів фіброзу (табл. 4.4.1).

Таблиця 4.4.1

**Кореляційні зв'язки між рівнями тканинних факторів фіброзу, альдостерону, продуктів руйнації колагену та показниками загального аналізу крові на початку лікування ( $p < 0,05$ ).**

| Показник    | Показник      | r     |
|-------------|---------------|-------|
| ОЗ          | моноцити      | 0,97  |
| ОБЗ         | моноцити      | 0,82  |
| ОВ          | моноцити      | 0,92  |
| ТІМП-1      | моноцити      | 0,74  |
| ММП-9       | моноцити      | 0,65  |
| ОВ          | паліч. нейтр. | -0,87 |
| ОЗ          | ШОЕ           | -0,6  |
| ОЗ          | паліч. нейтр. | -0,53 |
| ОБЗ         | паліч. нейтр. | -0,53 |
| альдостерон | ШОЕ           | -0,54 |
| ТІМП-1      | паліч. нейтр. | -0,61 |

Використання дискримінантного аналізу на множині показників, які були відібрані на підставі кореляційних зв'язків, дозволило провести

редукцію даних та виділити з них такі, що мали найбільше значення у формуванні прогнозу, а саме: рівень еритроцитів (у абсолютних значеннях), паличкоядерних нейтрофілів (у %), моноцитів (у %). (рис. 4.4.1)

| Discriminant Function Analysis Summary (tab_finalx4(for calculating materials and methods).st<br>No. of vars in model: 3; Grouping: Treatment results1_2 (2 grps)<br>Wilks' Lambda: ,28843 approx. F (3,20)=16,447 p< ,0000<br>Include condition: v6=3 & v9=1 |               |                |                 |          |          |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|-----------------|----------|----------|-------------------|
| N=24                                                                                                                                                                                                                                                          | Wilks' Lambda | Partial Lambda | F-remove (1,20) | p-level  | Toler.   | 1-Toler. (R-Sqr.) |
| erythr.1                                                                                                                                                                                                                                                      | 0,897959      | 0,321211       | 42,26437        | 0,000002 | 0,503517 | 0,496483          |
| stab 1                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,363142      | 0,794274       | 5,18023         | 0,033993 | 0,568592 | 0,431408          |
| mon.1                                                                                                                                                                                                                                                         | 0,562500      | 0,512772       | 19,00367        | 0,000304 | 0,400215 | 0,599785          |

Рис.4.4.1 Підсумкова таблиця результатів дискримінантного аналізу, проведеного у статистичному середовищі STATISTICA 13

Інформаційна частина таблиці констатує, що результати є статистично значущими ( $p < 0,01$ ) із задовільною дискримінацією, про що свідчить, так звана, статистика лямбда Уїлкса ( $\lambda$ ). Значення цієї статистики належать інтервалові  $[0,1]$  й чим ближче її значення наближається до нуля, тим кращою є дискримінація.

Перший стовпчик таблиці містить значення лямбда Уїлкса для кожної змінної, які слід трактувати протилежно до попередньої, загальної лямбда Уїлкса – чим більше  $\lambda$ , тим більш бажаним є присутність показника у процедурі дискримінації. Як можна бачити, з огляду на цю ознаку, найбільшу впливовість на прогноз мають показники еритроцитів та моноцитів. Те саме підтверджують значення «F-remove» та «p-level» - чим більшим є значення «F-remove» та чим меншим є значення «p-level», тим більш вагомим є вплив показника на формування прогнозу.

Матриця класифікації, наведена на рис. 4.4.2, та свідчить про якість класифікації та містить інформацію про кількість та відсоток коректно

класифікованих спостережень у кожній групі при використанні одержаної моделі у зворотному напрямку.

| Classification Matrix (tab_finalx4(для расчета материалов и методов).st<br>Rows: Observed classifications<br>Columns: Predicted classifications<br>Include condition: v6=3 & v9=1 |                 |                   |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| Group                                                                                                                                                                             | Percent Correct | G_1:1<br>p=,66667 | G_2:2<br>p=,33333 |
| G_1:1                                                                                                                                                                             | 100,0000        | 16                | 0                 |
| G_2:2                                                                                                                                                                             | 100,0000        | 0                 | 8                 |
| Total                                                                                                                                                                             | 100,0000        | 16                | 8                 |

Рис. 4.4.2 Таблиця класифікації протоколу дискримінантного аналізу, проведеного у статистичному середовищі STATISTICA 13

Як можна бачити, модель, що пропонується, має 100 % чутливість та специфічність.

Факторну структуру канонічних змінних (інтегральних показників), що складаються з відібраних параметрів, наведено на рис.4.4.3.

| Factor Structure Matrix (tab_finalx4(для расчета материалов и методов).st<br>Correlations Variables - Canonical Roots<br>(Pooled-within-groups correlations)<br>Include condition: v6=3 & v9=1 |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Variable                                                                                                                                                                                       | Root 1    |
| ерит.1                                                                                                                                                                                         | 0,561492  |
| пал.1                                                                                                                                                                                          | 0,070741  |
| мон.1                                                                                                                                                                                          | -0,212224 |

Рис. 4.4.3 Матриця факторної структури протоколу дискримінантного аналізу, проведеного у статистичному середовищі STATISTICA 13

Факторна структура нової змінної (кореня) характеризує внесок кожного з первинних показників у формування кореня та свідчить про інформаційну значущість кожного з показників.

Останньою ланкою створення класифікаційної моделі є побудова, безпосередньо, правил класифікації (рис. 4.4.4):

| Classification Functions; grouping: Рез.лік.1_2 (tab_Include condition: v6=3 & v9=1 |                   |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Variable                                                                            | G_1:1<br>p=,66667 | G_2:2<br>p=,33333 |
| ерит.1                                                                              | 45,8629           | 34,6274           |
| пал.1                                                                               | -2,9262           | -1,8995           |
| мон.1                                                                               | -6,2132           | -3,9533           |
| Constant                                                                            | -84,5166          | -51,8905          |

Рис. 4.4.4 Функції класифікації протоколу дискримінантного аналізу, проведеного у статистичному середовищі STATISTICA 13.

Фактично, наведена таблиця містить у формалізованому вигляді два лінійних рівняння: перше відповідає за наслідок лікування «1» - ефективне лікування, друге – за наслідок лікування «2» - неефективне лікування.

Були відібрані показники, що мали найбільше значення у формуванні прогнозу – це рівень еритроцитів (у абсолютних значеннях), паличкоядерних нейтрофілів (у %) , моноцитів (у %), та було побудовано наступну математичну модель.

Після ініціалізації обох виразів (підстановки значень рівня еритроцитів, паличкоядерних нейтрофілів та моноцитів пацієнта, для якого виконується прогнозування) одержуємо дві величини (X, Y): перша відповідає наслідкові «ефективне лікування», друга – наслідкові «неефективне лікування».

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

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

де: E - рівень еритроцитів ( $\text{абс} \times 10^{12}$ ); П - рівень паличкоядерних нейтрофілів (%); М - рівень моноцитів (%); С- класифіковані коефіцієнти (значення наведені у таблиці; К – константи (табл. 4.4.2.).

Для показника еритроцитів передбачається використання нормалізованого запису  $a \cdot 10^{12}$ , де  $a$  (мантиса) – число, що належить інтервалові. Вхідним параметром для експертної системи є значення мантиси показника

Якщо  $X > Y$  – сприятливий прогноз ефективності лікування;

Якщо  $Y > X$  – несприятливий прогноз ефективності лікування.

*Таблиця 4.4.2.*

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

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

Запропонована математична модель спрацювала у 96 % випадків ефективного та неефективного результату лікування хворих на МРТБ легень у дослідній групі.

Використання правил представляє собою складання з показниками клінічного аналізу крові помноженим на класифіковані коефіцієнти. Розрахунок прогнозу можливого перебігу МРТБ не викликає труднощів та може бути використаним у практичній медицині.

Таким чином у хворих, що неефективно завершили своє лікування, підвищені рівні ОВ, як маркеру деструкції, та знижені рівні ОБЗ, як маркеру репарації сполучної вказують на більш інтенсивні процеси руйнації легеневої тканини та уповільнення процесів загоєння каверн. Також, на користь цього вказують знижені рівні ТІМП-1, який регулює рівні металопротеїназ, зокрема ММП-9, у хворих саме з неефективним результатом лікування.

Матеріали даного розділу відображені у наступних наукових публікаціях:

1. Овчаренко ІА, Шевченко ОС. Динаміка рівнів тканинних факторів фіброзу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легенів з різною чутливістю мікобактерій туберкульозу. Експериментальна і клінічна медицина. 2017;(3):40-6.
2. Овчаренко ІА, Шевченко ОС. Дослідження факторів фіброзу у хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легенів. Science Rise: Medical Science. 2017;(9):16-21.
3. Шевченко ОС, Овчаренко ІА. Динаміка факторів фіброзу при туберкульозі легенів з різною чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів. В: Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті акад. Л. В. Громашевського, приуроченої до 130-річчя від дня його народження; 2017 Жовт 12–13; Київ. Київ; 2017. с. 129-31.

## РОЗДІЛ 5

### ВПЛИВ ФАКТОРІВ ФІБРОЗУ, АЛЬДОСТЕРОНУ, ТА ПРОДУКТІВ РУЙНАЦІЇ КОЛАГЕНУ НА ДИНАМІКУ БАКТЕРІОВИДІЛЕННЯ ТА ЗАКРИТТЯ ПОРОЖНИН ДЕСТРУКЦІЇ У ХВОРИХ НА МРТБ

#### 5.1 Дослідження впливу тканинних факторів фіброзу на динаміку бактеріовиділення та закриття порожнин деструкції у хворих на МРТБ легень

На початку лікування усі хворі на МРТБ легень були бактеріовиділювачами, визначене як методом мазку мокротиння і/або методом засіву на середовище Левенштейна-Йєнсена, та деструкцію легеневої тканини. За розповсюдженістю туберкульозного процесу хворі були розподілені наступним чином: процес у межах однієї частки мали 24 особи (28,6 %); у межах однієї легені 34 особи (40,5 %); та двосторонній процес мали 26 хворих (59,5 %).

Показники тканинних факторів фіброзу, серед хворих з різною розповсюдженістю туберкульозного процесу наведені на рисунку (рис. 5.1.1).

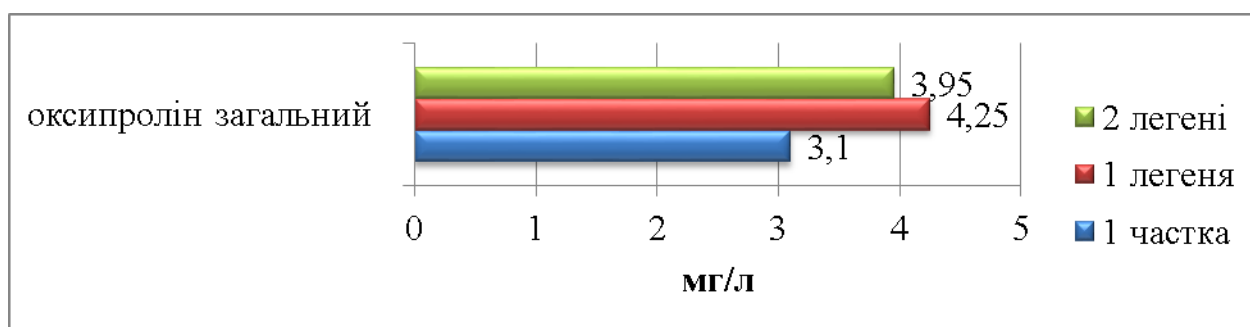


Рис. 5.1.1 Рівень оксипроліну загального у хворих на МРТБ легень на початку лікування в залежності від розповсюдженості туберкульозного процесу



Рівень ОЗ серед хворих з процесом у межах однієї частки легені дорівнював 3,1 мг/л, серед хворих з процесом у межах однієї легені – 4,25 мг/л, у хворих з двостороннім процесом - 3,95 мг/л, тобто найвищий рівень спостерігався у хворих що мали процес у межах однієї легені, а найнижчий у хворих з процесом у межах однієї частки легені (Median Test,  $p=0,036$ ) (рис. 5.1.1)

Рівень ОБЗ відрізнявся наступним чином: серед хворих, що мали процес у межах однієї частки він дорівнював – 2,05 мг/л, у хворих з процесом у межах однієї легені – 2,75 мг/л, а у хворих з двостороннім процесом мав найвищий рівень - 3,4 мг/л (Median Test,  $p=0,0014$ ) (рис.5.1.2).

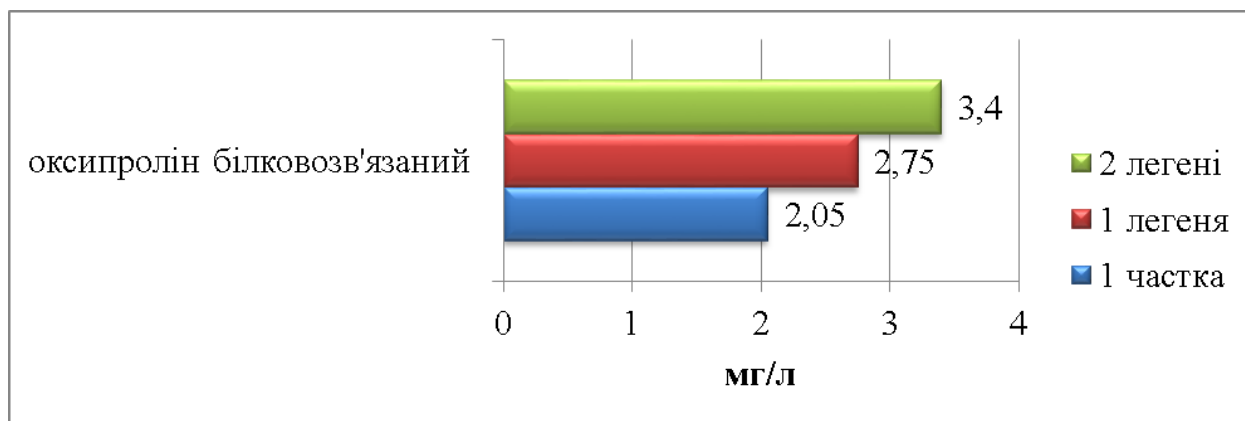


Рис. 5.1.2 Рівень оксипроліну білковозв'язаного у хворих на МРТБ легень на початку лікування в залежності від розповсюдженості туберкульозного процесу

Рівень ОВ, серед хворих з різною розповсюдженістю туберкульозного процесу, був наступним: серед хворих з процесом обмеженим однією часткою легені він дорівнював 1,05 мг/л, серед хворих з процесом у межах однієї легені – 1,95 мг/л, серед хворих з двостороннім процесом – 0,95 мг/л, тобто був найнижчим, порівняно з хворими з іншою розповсюдженістю (Median Test,  $p=0,05$ ) (рис. 5.1.3).

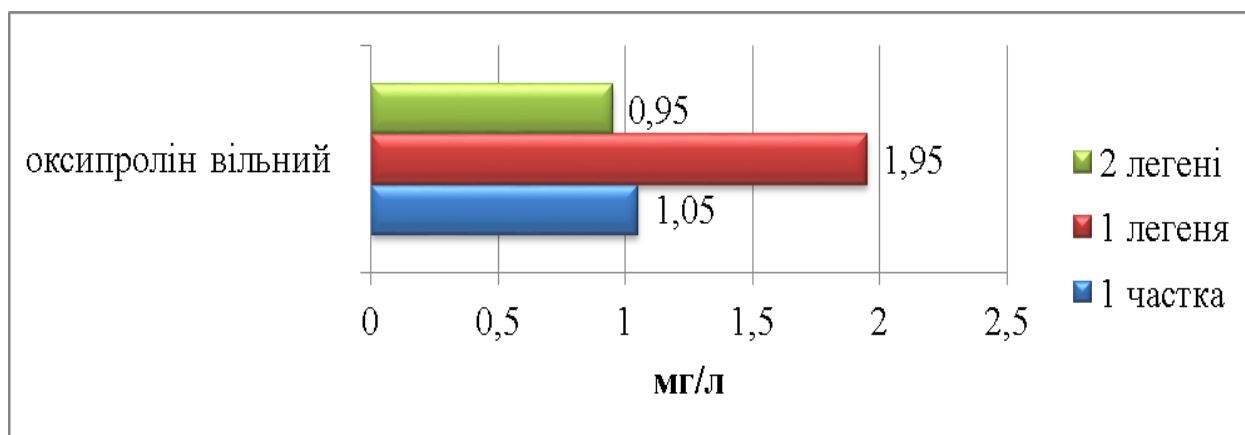


Рис.5.1.3 Рівень оксипроліну вільного у хворих на МРТБ легень на початку лікування в залежності від розповсюдженості туберкульозного процесу

Рівень альдостерона, серед хворих з процесом обмеженим однією часткою дорівнював 135 пг/мл, серед хворих, що мали процес обмежений однією легенею – 122 пг/мл, а серед хворих з двостороннім процесом він був найнижчим та дорівнював – 91 пг/мл (Median Test,  $p=0,02$ ) (рис. 5.1.4).

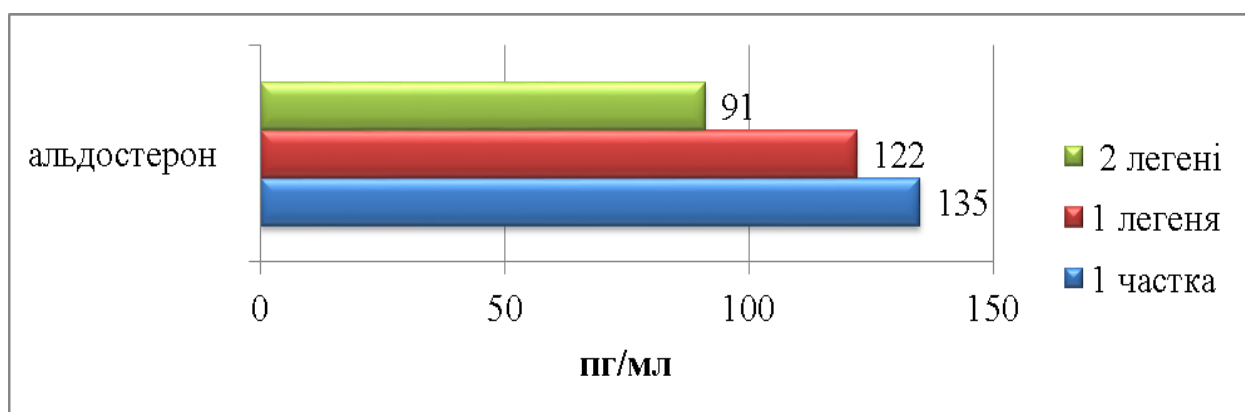


Рис. 5.1.4 Рівень альдостерону у хворих на МРТБ легень на початку лікування в залежності від розповсюдженості туберкульозного процесу

Показники рівнів ТІМП-1 в залежності від розповсюдженості процесу відрізнялись наступним чином: серед хворих, що мали процес у межах однієї частки легені від дорівнював 127 нг/мл, серед хворих з процесом у межах

однієї легені – 136 нг/мл, а при двосторонньому процесі цей показник був найнижчим – 124 нг/мл (Median Test,  $p=0,02$ ) (рис. 5.1.5).

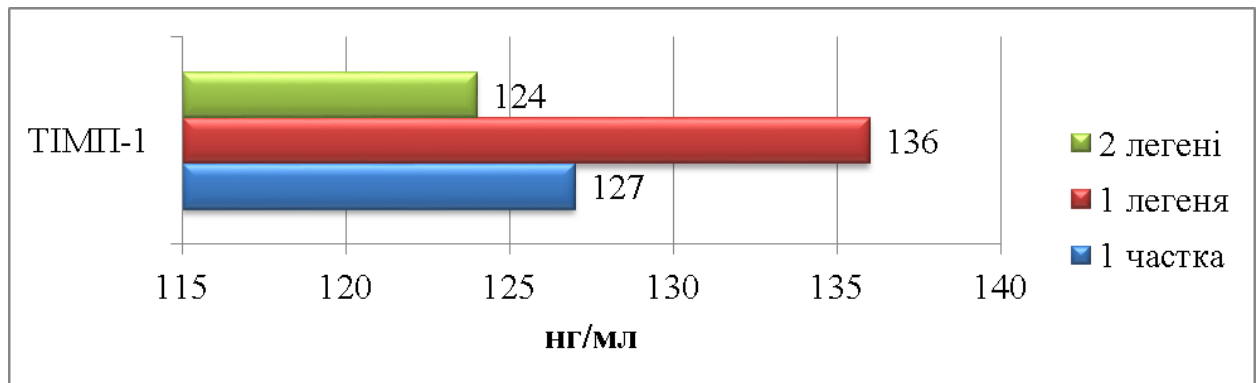


Рис. 5.1.5 Рівень TIMP-1 у хворих на МРТБ легень на початку лікування в залежності від розповсюдженості туберкульозного процесу

Хворі, що мали розповсюдженість процесу у межах однієї частки, демонстрували більшу активність процесів фіброзоутворення, на що вказують найвищі рівні альдостерону на фоні нижчих рівнів оксипролінів та середніх рівнів TIMP-1 порівняно із хворими, що мали більшу розповсюдженість процесу ( $p \leq 0,05$ ). У хворих із двостороннім ураженням легень, активність процесів фіброзоутворення на початку лікування була найнижчою, та домінували процеси руйнації легеневої тканини, на що вказують найнижчі рівні альдостерона та високі рівні продуктів руйнації колагену – оксипролінів, та найнижчі рівні TIMP-1 ( $p \leq 0,05$ ).

У динаміці, достовірної різниці між показниками тканинних факторів фіброзу, в залежності від розповсюдженості туберкульозного процесу, отримано не було.

При вивченні впливу факторів фіброзу на динаміку бактеріовиділення та загоєння деструкції легеневої тканини нами були отримані такі результати.

На початку лікування усі хворі мали бактеріовиділення. Через 2 місяці лікування, показник рівня ОВ у хворих, із несприятливим перебігом за

результатами мікроскопічного дослідження мокротиння дорівнював 1,19 мг/л, а у хворих з конверсією мокротиння – 1,12 мг/л (Kruskal-Wallis,  $p=0,01$ ) (рис. 5.1.6).

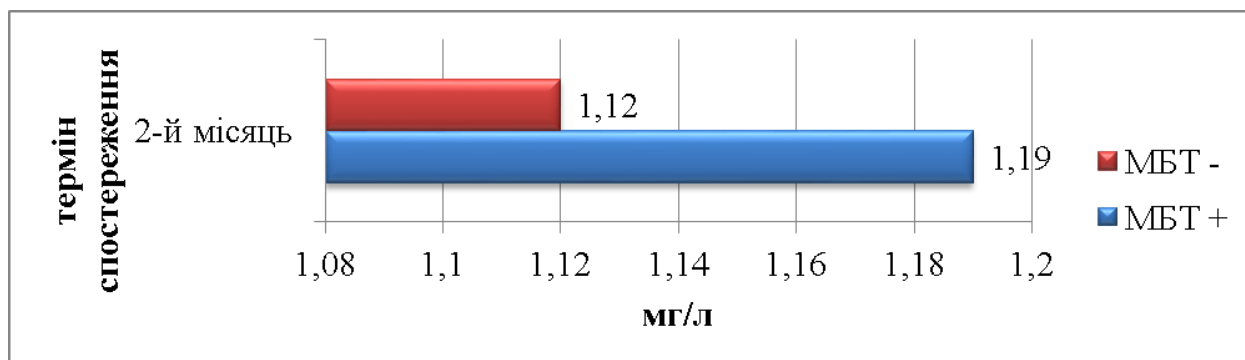


Рис. 5.1.6 Рівень оксипроліну вільного на другому місяці лікування у хворих з бактеріовиділенням та без бактеріовиділення визначеного методом мікроскопії

У хворих, що мали сприятливий перебіг захворювання за динамікою конверсії мокротиння, на початку лікування рівень альдостерона дорівнював 90,9 пг/мл (рис. 5.1.7).

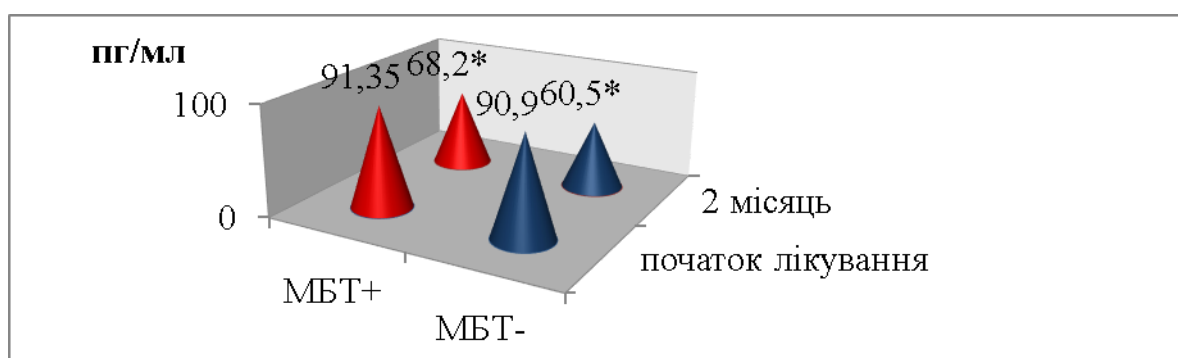


Рис. 5.1.7 Рівень альдостерону на початку та через 2 місяці лікування у хворих на МРТБ при сприятливому та несприятливому перебігу захворювання ( $p \leq 0,05$ )

У хворих із несприятливим перебігом, тих що не мали припинення бактеріовиділення, його рівень дорівнював 91,35 пг/мл (рис. 5.1.7).

На другому місяці лікування, у хворих, що мали припинення бактеріовиділення, рівень альдостерона складав 61,1 пг/мл, а у хворих, що мали бактеріовиділення рівень цього показника складав 68,2 пг/мл. Тобто, рівень цього показника був вірогідно нижче у хворих з конверсією мокротиння на 14,4 % (Kruskal-Wallis,  $p=0,02$ ) (рис. 5.1.7). Такі показники альдостерону свідчать на користь менш інтенсивного фіброзоутворення у подальшому у хворих, що мали сприятливий перебіг туберкульозного процесу.

Крім того було встановлено, що рівень альдостерона вище 80 пг/мл є несприятливим маркером, щодо бактеріовиділення, а нижче 60 пг/мл – маркером припинення бактеріовиділення (Kruskal-Wallis,  $p=0,02$ ) (рис. 5.1.8).

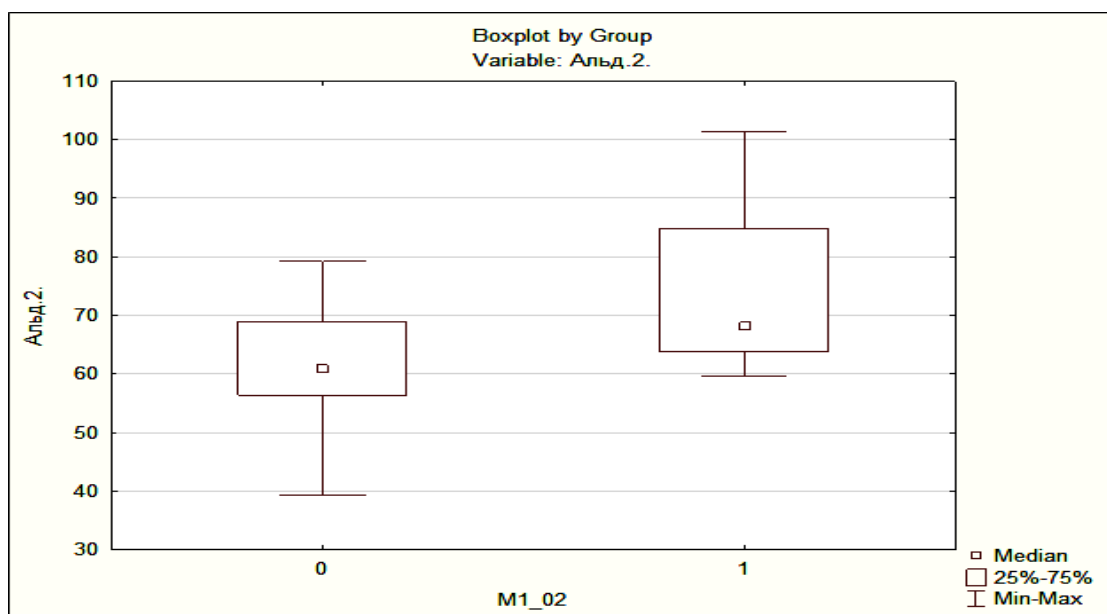


Рис. 5.1.8 Рівень альдостерону на другому місяці лікування у хворих з бактеріовиділенням та без бактеріовиділення визначеного методом мікроскопії ( $p<0,05$ )

Також на 2-му місяці лікування, у хворих, що не мали бактеріовиділення, рівень ТІМП-1 складав 168,5 нг/мл, а у хворих, що мали бактеріовиділення, дорівнював 164,5 нг/мл, тобто був вище у хворих, що мали конверсію мазка мокротиння на 2,4 % (Median Test,  $p=0,04$ ) (рис. 5.1.9).

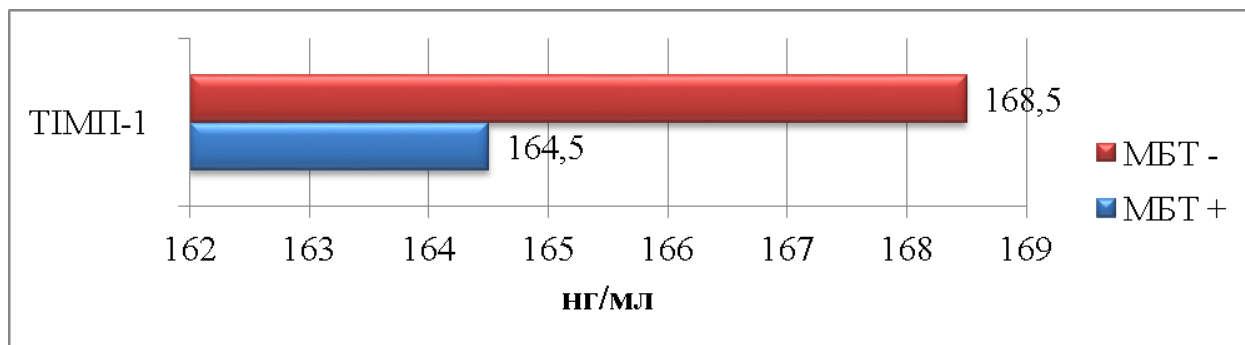


Рис. 5.1.9 Рівень ТІМП-1 на другому місяці лікування у хворих з бактеріовиділенням та без бактеріовиділення ( $p<0,05$ )

На 2-му місяці лікування, серед бактеріовиділювачів, що були визначені методом засіву на середовище Левенштейн-Йєнсена рівень ОБЗ дорівнював 1,55 мг/л, а у хворих з конверсією мокротиння він дорівнював 2,4 мг/л, тобто, був нижче на 54,84 %, аніж цей показник серед хворих, у яких наступила конверсія мокротиння (Median Test,  $p=0,001$ ) (рис. 5.1.10).

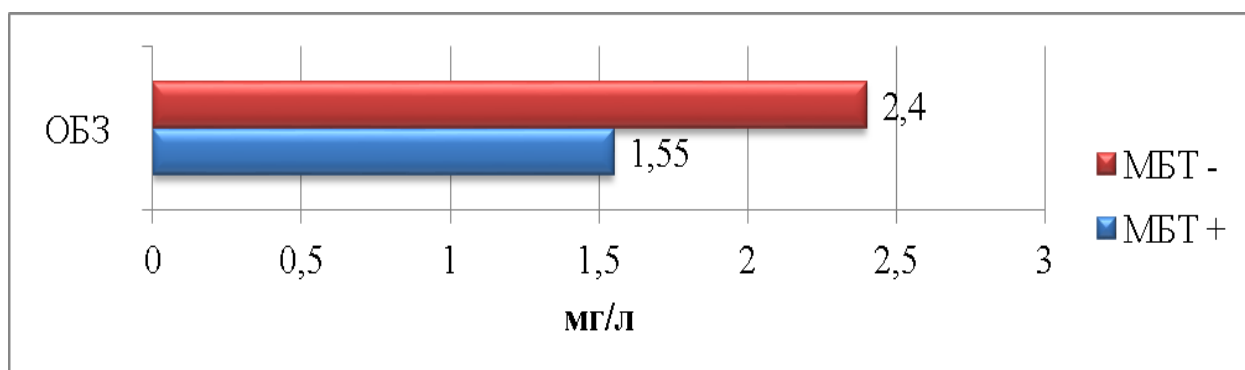


Рис. 5.1.10 Рівень оксипроліну білковозв'язаного на 2-му місяці лікування у хворих з бактеріовиділенням та без бактеріовиділення визначеного культуральним методом

Так як, дослідження рівнів тканинних факторів фіброзу відбувалось на початку лікування, через 2 та 3 місяці від початку лікування, порівняння цих показників було проведено ретроспективно в залежності від того яку рентгенологічну динаміку та динаміку загоєння деструкції демонстрували ці хворі наприкінці інтенсивної фази лікування. Через 8 місяців лікування, у 39,7 % хворих спостерігалось загоєння порожнин деструкції. Серед хворих, що мали деструкцію легеневої тканини спостерігалась наступна динаміка показників тканинних факторів фіброзу. При порівнянні рівню ОВ у хворих, що мали та не мали деструкцію наприкінці ІФ лікування, було встановлено, що хворі які мали деструкцію, на початку лікування мали медіану рівня ОВ - 1,04 мг/л, а хворі, що у подальшому не мали деструкції - 0,65 мг/л, тобто цей показник був вище у хворих з деструкцією на 60 %. Через 2 місяці лікування хворі, у яких в подальшому спостерігалось закриття порожнин деструкції мали медіану цього показника на рівні 1,035 мг/л, а у хворих, в яких не наступило загоєння порожнин розпаду мали цей показник на рівні 1,34 мг/л. Тобто був вище на 29,5 % у хворих, що зберігали деструкцію. Через 2 місяці лікування у хворих, що у подальшому мали деструкцію відбулось зростання цього показника на 28,9 %, а у хворих, які не мали у подальшому деструкції цей показник зріс на 59,2 % (Median Test,  $p=0,04$ ) (рис. 5.1.11).

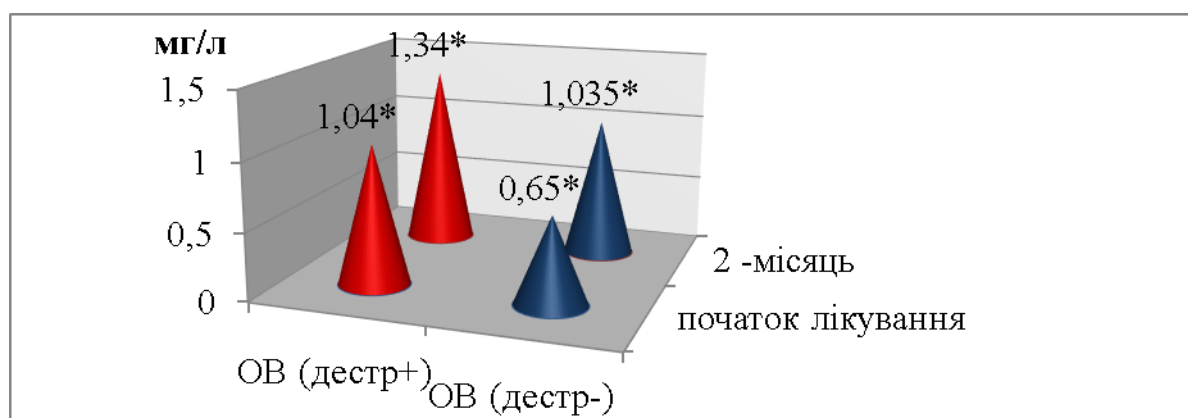


Рис. 5.1.11 Динаміка рівня оксипроліну вільного у хворих на МРТБ легень, що мали або не мали деструкцію наприкінці ІФ ХТ

Про сприятливий перебіг туберкульозного процесу у таких хворих може свідчити рівень ОВ нижче 0,6 мг/л на початку лікування (рис. 5.1.12).

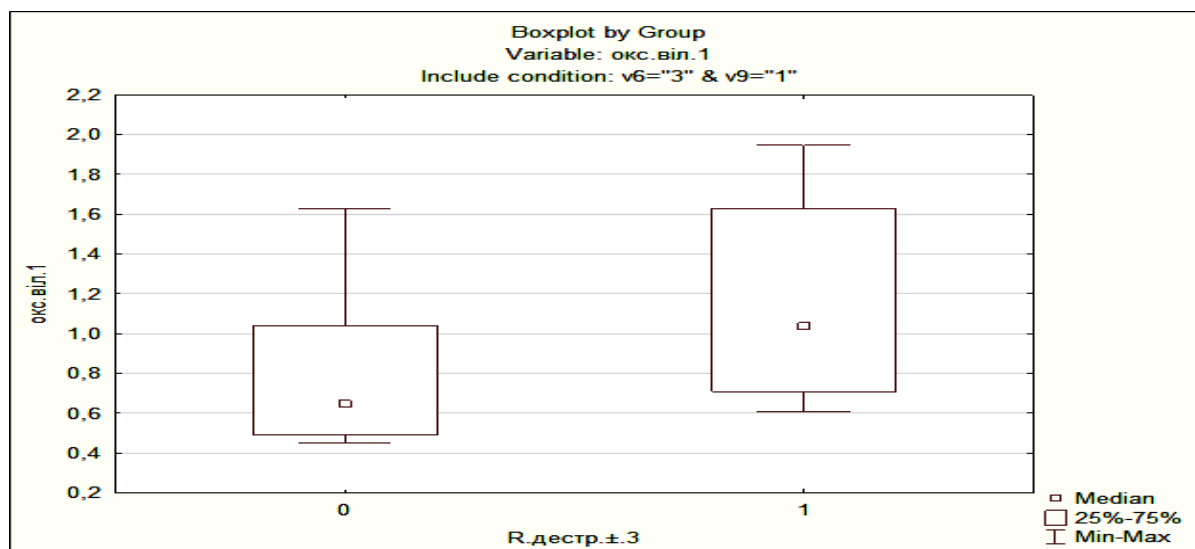


Рис. 5.1.12 Рівень оксипроліну вільного на початку лікування у хворих на МРТБ легень з деструкцією та без деструкції наприкінці ІФ АМБТ

Показник рівня ММП-9 на початку лікування, у хворих, що мали загоєння деструкції наприкінці ІФ АМБТТ складав 363,15 нг/мл, а хворих, що у подальшому мали деструкцію складав 359,67 нг/мл, тобто цей показник був вище на 1% у хворих, що згодом не мали деструкції. Через 2 місяці лікування, у хворих, з подальшим загоєнням порожнин розпаду, цей показник складав 372,87 нг/мл, а у пацієнтів, у яких не спостерігалось загоєння деструкції наприкінці інтенсивної фази лікування, цей показник складав 364,36 нг/мл, тобто був вище на 2,3 % у хворих без деструкції. Підвищення цього показника у тих, хто мали у подальшому загоєння відбулось на 2,3 %, а у тих, хто не мали загоєння деструкції - на 1,3 % (Median Test,  $p=0,006$ ) (рис. 5.1.13).



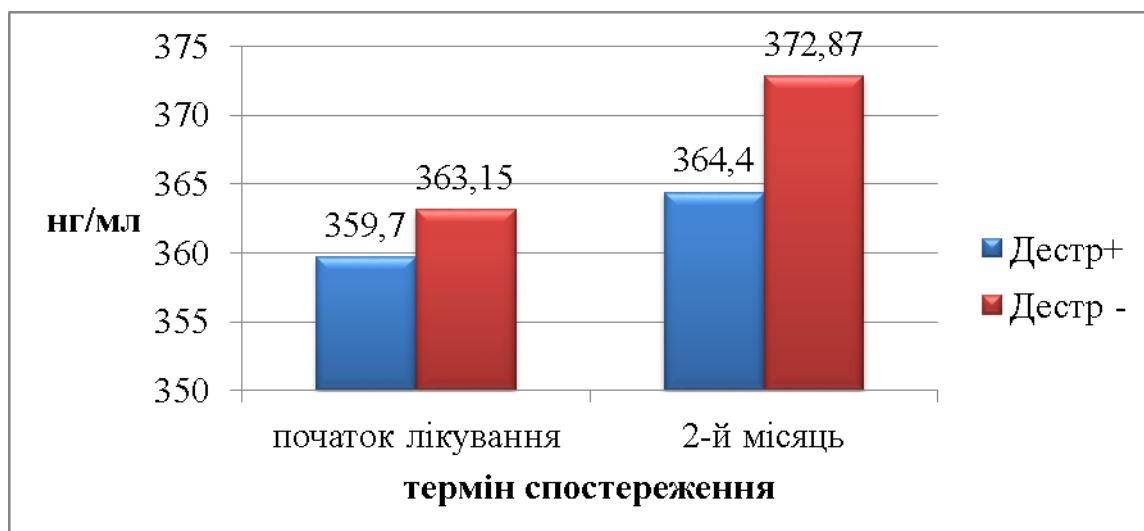


Рис. 5.1.13 Динаміка рівня ММП-9 у хворих на МРТБ легень, що мали або не мали деструкцію наприкінці ІФ АМБТ

Також було встановлено, що рівень ММП-9 нижче 340 нг/л на початку лікування є несприятливим маркером, щодо загоснення порожнин деструкції (Median Test,  $p=0,006$ ) (рис. 5.1.14).

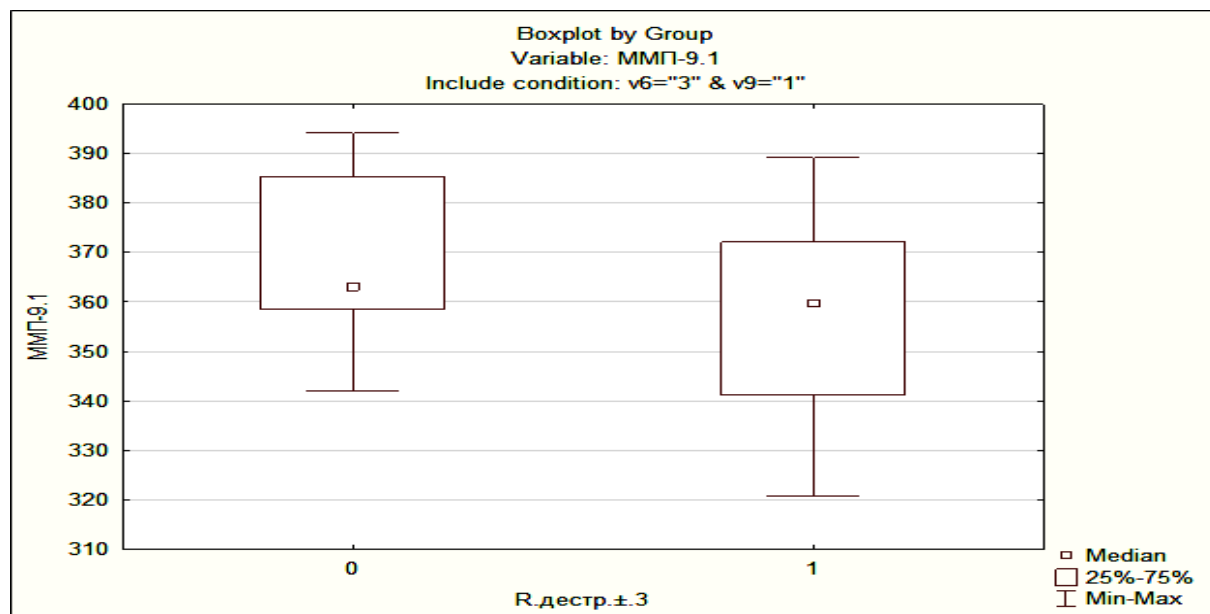


Рис. 5.1.14 Рівень ММП-9 на початку лікування у хворих на МРТБ легень з деструкцію та без деструкції наприкінці ІФ АМБТ

Рівень ТІМП-1 у хворих, що не мали деструкції наприкінці інтенсивної фази лікування, на початку лікування складав 136,2 нг/мл, а у хворих, що мали деструкцію – 126 нг/мл, тобто у хворих що не мали деструкцію наприкінці ІФ АМБТ цей показник був вищим на 7,5 %. Через 2 місяці лікування серед хворих, що у подальшому не мали деструкцію він складав 168,7 нг/мл, а у хворих, що мали деструкцію наприкінці інтенсивної фази лікування 157,1 нг/л, тобто серед хворих, що наприкінці ІФ ХТ не мали деструкції, цей показник був вищим на 6,9 %. Зростання цього показника серед хворих, що не мали деструкцію відбулось на 23,9 %, а серед хворих, що мали - на 24,7 %, тобто майже однаково (Kruskal-Wallis,  $p=0,01$ ) (рис. 5.1.15).

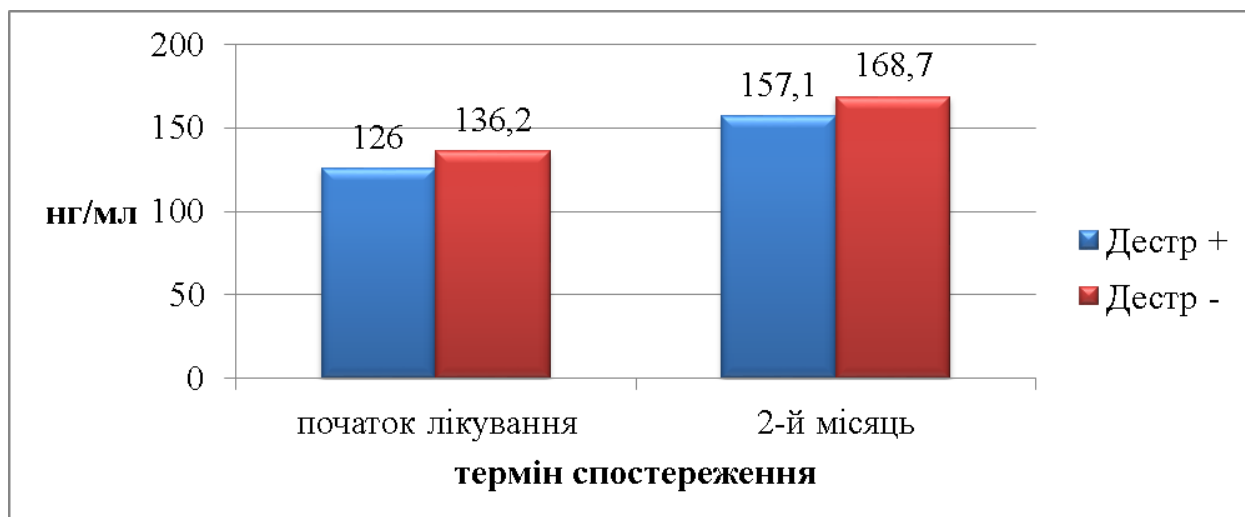


Рис. 5.1.15 Динаміка рівня ТІМП-1 у хворих на МРТБ легень, що мали або не мали деструкцію наприкінці ІФ АМБТ

Таким чином, було визначено, що хворі з більш ранньою конверсією мокротиння визначеною методом мікроскопії мазка мокротиння мали нижчі рівні ОВ через 2 місяці лікування. Було встановлено, що рівень альдостерона нижче 60 пг/мл є сприятливим маркером, щодо припинення бактеріовиділення, а вище 80 пг/мл – несприятливим маркером, щодо конверсії мокротиння.

У хворих, що мали конверсію мокротиння визначену культуральним методом мали місце вищі рівні ОБЗ на 54,8 %.

У хворих, які наприкінці ІФ АМБТ мали загоєння порожнин деструкції мали нижчі показники ОБ, що є маркером деструкції сполучної тканини. Також було встановлено, що рівень цього показника нижче 0,6 мг/л є сприятливим маркером, щодо загоєння деструкції. Також хворі з загоєнням порожнин розпаду мали вищі рівні ММП-9, а рівень ММП-9 на початку лікування нижче 340 нг/мл є несприятливим маркером, щодо загоєння порожнин розпаду. Також, хворі, що мали регрес порожнин розпаду на початку лікування, мали вищі рівні ТІМП-1 порівняно з хворими, що мали деструкцію легеневої тканини наприкінці ІФ АМБТ.

На підставі проведеного дослідження, після аналізу усіх отриманих даних та виділення можливих прогностичних маркерів сприятливого та несприятливого перебігу, нами були виділені прогностичні критерії, які можна використовувати для відбору хворих, яким можна рекомендувати Хірургічне лікування разом із АМБТ для підвищення ефективності лікування МРТБ.

Попередньо було встановлено, що у хворих на МРТБ, до комплексної терапії яких було включено хірургічне лікування, ефективність лікування підвищується на 13,1 %.

Таким чином можна рекомендувати більш широке застосування у хворих на МРТБ хірургічних методів лікування. У якості додаткових критеріїв відбору для проведення комбінованого лікування хворих на МРТБ легень можна використовувати рівень ОБ, вищий за 0,6 мг/л, альдостерону вище 80 пг/мл та ММП-9 нижчий за 340 нг/мл. Це дозволяє прогнозувати розвиток позитивної динаміки за основними критеріями ефективності лікування, а саме припинення бактеріовиділення (рівень альдостерона) та загоєння деструкції легеневої тканин (рівень ОБ та ММП-9). Запропонована нами математична модель дозволяє прогнозувати можливий перебіг

туберкульозного процесу шляхом розрахунку прогностичних коефіцієнтів на підставі використання даних клінічного аналізу крові.

Матеріали даного розділу відображені у наступних наукових публікаціях:

1. Шевченко ОС, Овчаренко ІА. Динаміка показників реорганізації сполучної тканини та альдостерону, як маркер сприятливого перебігу мультирезистентного туберкульозу. Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаєва. 2018;19(1):84-7.
2. Овчаренко ІА, Шевченко ОС, Радзишевська ЄБ. Динаміка рівнів альдостерону та продуктів руйнації колагену у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з різною ефективністю лікування. Хірургія Донбасу. 2018;7(2):44-9.
3. Овчаренко ІА. Уровни факторов фиброза у больных мультирезистентным туберкулезом легких и их влияние на исход туберкулезного процесса. В: Актуальные вопросы инфекционной патологии. Материалы научно-практической конференции, посвященной 55-летию кафедры инфекционных болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет». Гродно; 2017. с. 551-3. (Клиническая инфектология и паразитология; т. 6, № 4).
4. Ovcharenko IA, Pogorelova OO, Eksarova MA. Change of the aldosterone levels in patients with pulmonary tuberculosis with different sensitivity of the mycobacteria. В: Мечниковські читання – 2018. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, що присвячена 95-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету; 2018 Трав 17–18; Харків. Харків: ХНМУ; 2018. с. 154-5.

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ легень є головним завданням фтизіатричної служби. Однак існує чи мало факторів які впливають на перебіг туберкульозного процесу у таких пацієнтів. Одним з таких факторів є порушення цілісності легеневої тканини за рахунок руйнації компонентів екстрацелюлярного матриксу. Через погане загоєння порожнин розпаду та формування товстостінних каверн збудник туберкульозу здатний зберігатись в організмі тривалий час у недосяжності від дії протитуберкульозних препаратів, мутувати, виробляючи стійкість до ліків, а у подальшому, слугувати джерелом реінфекції чи розповсюдження збудника у популяції. Збільшення кількості хворих на вперше діагностований МРТБ свідчить про подальше поширення у популяції штамів, які мають резистентність принаймні до ізоніазиду та рифампіцину. У зв'язку з цим перед лікарями-фтизіатрами стоїть завдання ефективного лікування туберкульозу в максимально короткі терміни (щоб уникнути формування вторинної стійкості до збудника), а також боротьба з первинною резистентністю, яка все частіше зустрічається у хворих [2, 3, 7, 21]. Хірургічне лікування рекомендується, якщо у хворого бактеріовиділення зберігається після 180 доз АМБТ, так як ризик неефективного лікування в них підвищується. Такі рекомендації обґрунтовані, так як у дослідженнях останніх років вказується на значне підвищення ефективності лікування (до 95 %) при застосуванні хірургічного лікування [58, 59].

Відповідно до мети та завдань дослідження було проаналізовано медичну документацію та обстежено 472 хворих на вперше діагностований ТБ легень, що знаходились на лікуванні у Харківському обласному протитуберкульозному диспансері № 1 у період з 2009 по 2017 роки. Хворі були розподілені згідно з етапами дослідження. Групу ретроспективного аналізу склали хворі на вперше діагностований МРТБ легень, що лікувались

у період з 2009 по 2014 роки ( $n=348$ ). Першу групу ( $n=220$ ) склали хворі, що отримували лікування у період з 2009 по 2012 роки за наказом № 600 МОЗ України від 22.08.2008 р., другу групу ( $n=128$ ) склали хворі, що отримували лікування у період з 2013 по вересень 2014 року за наказом № 1091 МОЗ України від 21.12.2012 р.

До групи проспективного аналізу увійшли 124 хворих на вперше діагностований туберкульоз з різною чутливістю збудника до протитуберкульозних препаратів, що отримували лікування за наказом № 620 від 14.09.2014 р. Групу дослідження ( $n=84$ ) склали хворі з новими випадками МРТБ легень, групу порівняння ( $n=40$ ) хворі на чутливий вперше діагностований туберкульоз легень. Середній вік пацієнтів складав  $35,6 \pm 3,1$  роки.

В усіх хворих, на початку лікування, через 2 та 3 місяці від початку лікування було досліджено дані анамнезу, об'єктивного обстеження, рутинних клінічних, біохімічних, мікробіологічних та інструментальних методів обстеження передбачених чинними наказами МОЗ України. У хворих з групи проспективного аналізу додатково було визначено рівні оксипроліну загального, оксипроліну вільного, оксипроліну білковозв'язаного, ММП-9, ТІМП-1, а також альдостерону.

Визначення рівнів оксипроліну загального, вільного та білковозв'язаного проводили за методом Шараєва П. Н. у перерахунку на мг/л за принципом реакції окислювальної поліконденсації з подальшим кількісним визначенням речовин [12]. Рівні альдостерону було досліджено методом ІФА за допомогою стандартних тест систем.

Статистична обробка отриманих результатів була проведена методом аналізу таблиць сполученості за допомогою пакета програм Statistica Basic Academic 13 for Windows, (License Number: 139-956-866). Статистичну значущість результату якісних ознак оцінювали за допомогою  $\chi^2$  Пірсона та точного методу Фішера. Для кількісних показників використовували медіану (Me), інтерквартильних розмахів (Lower – нижній квартиль, Upper –

верхній кuartиль), та розмаху вибірки ( $\min$  – мінімальне, та  $\max$  – максимальне значення). Для визначення різниці між групами використовували метод непараметричної статистики для незв'язаних вибірок з використанням критеріїв Манна-Уїтні. Для дослідження незалежної змінної на залежну використовували непараметричні критерії Краскела-Уолліса. Для перевірки збігу розподілу кількісних показників з нормальним в групах користувалися критерієм згоди Колмогорова-Смирнова. Коефіцієнт кореляції R Спірмана розраховували для встановлення існування функціональних зв'язків між параметрами, зі статистичною значущістю при  $p < 0,05$ . Помилку долі  $\Delta$  розраховували за формулою,  $\Delta = \sqrt{n1/n(1 - n1/n)/n} \cdot 100\%$ , де  $n$  – об'єм вибірки,  $n1$  – кількість пацієнтів з піддослідною ознакою.

Вивчення факторів, що впливають на ефективність лікування та пошук шляхів її підвищення є актуальним питанням сучасної фтизіатрії [7, 19]. Ефективне лікування хворих на МРТБ є ключовим елементом у стратегії подолання туберкульозу [4, 21, 27].

Саме тому, на першому етапі дослідження нами було ретроспективно проаналізовано ефективність лікування у хворих на МРТБ легень, що лікувались за чинними на той час наказами МОЗ України. Оцінка ефективності лікування здійснювалась за клінічними, рентгенологічними та мікробіологічними показниками, передбаченими даними протоколами. Аналіз критеріїв ефективності лікування хворих на МРТБ показав, що за 6 місяців лікування лихоманка в групі I зникла у 44,9 % хворих, а в групі II у 63,3 % ( $p < 0,05$ ). Через 6 місяців лікування в групі II у меншого, ніж в групі I числа хворих спостерігався кашель: 15,6 % і 45 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Кашель за 6 місяців лікування в групі I зник у 30,5 % хворих, а в групі II у 32,1 %. Кількість хворих з ДМТ в групі I через півроку лікування в групі I знизилась на 10 %, в той час як в групі II динаміка склала 2,4 %. В групі II відзначалася більш швидка позитивна рентгенологічна динаміка вже на 2-

му місяці лікування - в групі I у 73,6 % хворих, а в групі II у 84,4 % осіб. Також, в групі II у більшого числа пацієнтів відбулося закриття каверн, тобто хворих з деструкцією через 6 місяців лікування було в групах I і II по 67,3 % і 47,7 % відповідно ( $p < 0,05$ ). За пів року лікування закриття деструкції в групі I сталося у 20,4 % хворих, а у групі II у 31,2 % ( $p < 0,05$ ). За півроку терапії, кількість бактеріовиділювачів виявлених методом мікроскопії мазка мокротиння в групі I зменшилася на 67,3 %, а в групі II на 47,6 % ( $p < 0,05$ ). Бактеріовиділення в групі I припинилось у 77,3 %, а в групі II у 78,9 %.

Ефективність лікування у групі I була кращою ніж у групі II (68,2 % проти 65,6 % відповідно), однак і хворих, що померли, у групі I також було більше на 3,1 % (по 17,2 % та 14,1 % у групах I та II відповідно). Проте хворих, що завершили лікування невдачею (6,3 % та 8,6 % у групах I та II відповідно) та перервали своє лікування (8,2 % та 11,7 % у групах I та II відповідно) було більше у групі II.

Для вивчення відмінностей у ефективності лікування за різними схемами група I була розподілена на групу Ia (у хворих використовували ізоніазид) та групу Ib (ізоніазид не використовували). Було проаналізовано різницю у ефективності лікування між групами Ia та Ib, та між групами Ib та II (у хворих з цих груп не використовували ізоніазид).

Ефективність лікування у групах Ia та Ib була майже однаковою (68,6 5 та 67,9 % у групах відповідно). Хворих, що померли було більше серед пацієнтів з групи Ib (8,1 та 23,1 % відповідно у групах Ia та Ib ( $p < 0,05$ )). У групі Ia було більше хворих, що мали невдачу лікування (12,8 та 2,2 % у групах Ia та Ib відповідно ( $p < 0,05$ )) та тих, що перервали своє лікування (10,5 та 6,7 % у групах Ia та Ib відповідно).

Ефективність лікування у групах Ib та II була майже однаковою, з незначною перевагою у групі Ib (67,9 5 та 65,6 % у групах Ib та II відповідно). Хворих, що померли було значно більше у групі Ib (23,1 та 14,1 % у групах Ib та II відповідно ( $p < 0,05$ )). У групі II було більше хворих, що



завершили своє лікування невдачею (2,2 та 8,6 % у групах Іб та ІІ відповідно) та перервали своє лікування 6,7 та 11,7 % у групах Іб та ІІ відповідно).

Саме хворі з невдачами лікування та перерваним лікуванням формують осередки туберкульозної інфекції та впливають на епідемічну ситуацію, залишаючись джерелом розповсюдження МРТБ у популяції [4]. Як видно з проведеного ретроспективного дослідження, у групах пацієнтів, де застосовувалась консервативна АМБТ, ефективність лікування була майже однаковою.

Останнім часом все більше приділяється уваги застосуванню у хворих на МРТБ тактики лікування, з більш широким залученням хірургічного лікування таких хворих. Ми провели порівняльний аналіз ефективності лікування серед хворих, що лікували за наказом № 1091, у лікуванні яких були застосовані лише стандартні схеми ХТ передбачені чинним наказом МОЗ України (група Іа) та хворих, щодо яких додатково було застосоване хірургічне лікування (група Іб). Ефективність лікування у хворих з групи Іб була вищою на 13,1 % (64,7 % та 77,8 % у групах Іа та Іб відповідно). Серед хворих, яким було проведене хірургічне лікування, було менше осіб, що померли на 6,4 % (14,7 та 8,3 % у групах Іа та Іб відповідно), хворих з невдачею лікування на 0,3 % (8,6 та 8,3 % у групах Іа та Іб відповідно) та тих, хто перервав своє лікування на 3,7 % (12 та 8,3 % у групах Іа та Іб відповідно). Показник ефективності лікування у 77,8 % відповідає вимогам ВООЗ (не менше 75 %), рекомендованим для успішного подолання епідемії МРТБ [27]. Однак, слід зауважити, що передує хірургічному втручання у таких хворих тривалий (2-3 тижнів) період передопераційної підготовки [5]. За цей час хворому проводять санацію можливих джерел інфекції та намагаються досягти ремісії при наявності супутньої хронічної патології. Самі по собі ці заходи мають позитивний вплив на перебіг туберкульозного процесу [59]. Тому вивчення можливостей хірургічного лікування таких хворих є актуальним та своєчасним.

Відомо, що хірургічне лікування значно підвищує загальну ефективність лікування у таких хворих [147]. Проведене нами дослідження підтверджує дані інших авторів, які вказують на підвищення ефективності лікування таких хворих до 84 – 95 %, а смертність може скласти 0 % [58, 61]. Отримані нами дані ґрунтуються на обстеженні невеликій кількості пацієнтів, яким застосовували хірургічне лікування (n=12) разом із АМБТ, проте ефективність лікування у цих пацієнтів була значно вище, ніж при ізольованій АМБТ. Це стало підставою рекомендації такої тактики лікування хворим із ризиком неефективного лікування [147].

Існує чимало факторів, що мають суттєвий вплив на перебіг туберкульозного процесу. Насамперед, це наявна супутня патологія, особливо ВІЛ-інфекція та цукровий діабет [21, 50, 51]. Ми проаналізували фактори, що могли б мати вплив на перебіг туберкульозного процесу та встановили, що ВІЛ-інфекцію, гепатит С/В, цукровий діабет та захворювання серцево-судинної системи займали значне місце у структурі коморбідних захворювань при МРТБ. Тому ці захворювання стали критеріями виключення при відборі хворих для проспективного дослідження.

До групи проспективного дослідження увійшли 84 хворих на деструктивний МРТБ легень (група III) та 40 хворих на чутливий ТБ, які склали групу порівняння (група IV).

При об'єктивному спостереженні на початку лікування на 12,3 % хворих з групи IV мали дефіцит маси тіла (20,2 % та 32,5 % у групах III та IV відповідно ( $p < 0,05$ )). Однак, у процесі лікування, хворих з дефіцитом маси тіла у групі IV ставало менше і через 3 місяця лікування таких хворих не зосталось. Натомість, у групі III кількість хворих з дефіцитом маси тіла зростала (до 40,5 %), що вказує на більш тяжкий перебіг туберкульозного процесу в цій групі хворих.

Припинення бактеріовиділення визначене при бактеріоскопії мазка мокротиння за 3 місяці лікування відбулась у групі III у 73,8 % хворих, а у

групі IV у 100 % хворих. Натомість, конверсія мокротиння, визначена культуральним методом за 3 місяці лікування відбулась у 86,9 % хворих з групи III та у 70 % хворих з групи IV. Масивність бактеріовиділення у групі III була більш значною (до 4+) у той час як серед хворих з групи IV вона не перевищувала 2+.

Закриття порожнин деструкції наприкінці ІФ ХТ у хворих на МРТБ (група III) відбулось у 39,7 %, а у хворих на чутливий вперше діагностований ТБ (група IV) в кінці курсу АМБТ у 27,6 %. Різниця в оцінці рентгенологічних критеріїв ефективності лікування пов'язана з різними термінами моніторингу ефективності лікування у хворих з групи III (4 та 8 місяців) та групи IV (2 та 6 місяців).

Позитивну рентгенологічну динаміку через 8 місяців лікування у групі III демонстрували 73,8 % хворих, а у групі IV 57,5 % через 6 місяців лікування.

На початку лікування у групі IV спостерігався достовірно вищий (на 6,7 % ( $p < 0,05$ )) рівень альдостерону. Через 3 місяці вищий рівень альдостерону (на 34,5 % ( $p < 0,05$ )) спостерігався у групі III. У групі III зниження рівня альдостерону через 3 місяці лікування відбулось на 34,3%, а у групі IV на 59,6 % ( $p < 0,05$ ). Такі показники можуть вказувати на швидше згасання запальної відповіді у хворих групи IV порівняно з хворими з групи III. Крім того, роль альдостерону, як фактору фіброзу, може вказувати на більш інтенсивні процеси фіброзоутворення у хворих на III. Це відповідає більшій кількості бактеріовиділювачів на 3 місяці лікування у групі III. Більша активність збудника в цій групі, сприяє повільнішій динаміці зниження рівня альдостерону і активує макрофаги в зоні запалення до продукції факторів фіброзу.

На другому місяці лікування показник рівня ОВ був вище на 6,7 % у групі III ( $p < 0,05$ ). Через три місяці лікування рівень ОБЗ у групі МРТБ був вище на 43,7 % ( $p < 0,05$ ), а рівень ТІМП-1 на 6,5 % ( $p < 0,05$ ) нижче. Більш

високі рівні альдостерона на початку лікування у групі IV та нижчі рівні через 3 місяці лікування можуть свідчити про інтенсивніші протизапальні реакції організму та сприяють меншому фіброзоутворенню у цій групі. Існує думка, що альдостерон може виступати як фактор, що сприяє фіброзоутворенню, [115, 116] на користь цього може свідчити його вищий рівень у групі III, порівняно з IV на 3-му місяці лікування.

Для оцінки балансу процесів руйнації до репарації тканин застосовано співвідношення ММП-9/ТІМП-1, який 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 спостерігалась більш інтенсивна динаміка зменшення цього співвідношення в групі IV, де відбулося вірогідне зниження на 25 % на відміну від 16,6 % у групі III. Також більш високе співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у хворих з групи III на третьому місяці лікування спостерігалось на тлі відсутності конверсії мокротиння у  $11,9 \pm 3,5$  % випадків. Kübler A. (2015) та співавтори також досліджували рівні показників руйнації та перебудови легеневої тканини при туберкульозі встановили, що хворі, у яких спостерігалось більш тривале бактеріовиділення мали вищі рівні співвідношення ММП/ТІМП [112].

Переважання у хворих з групи III на 2-му місяці лікування рівня ОВ, як маркеру деструкції, та ОБЗ, як маркеру репарації сполучної тканини, може вказувати на активніші деструктивні процеси легеневої тканини, та відповідно на інтенсивніші процеси її репарації у хворих на ТБ саме у цій групі [149, 150]. Це також підтверджується отриманими кореляційними зв'язками, що наведені нижче. Альдостерон виступає у якості фактору фіброзоутворення, його зниження пов'язане зі згасанням запалення та поживавленням репаративних процесів, що більш виражене у хворих з групи IV [110]. Більш високі рівні альдостерону при вищих рівнях ОВ та ОБЗ через 3 місяці лікування вказують на інтенсивніші процеси

фіброзоутворення у хворих з групи III. Більш високі рівні TIMP-1 (при майже однакових рівнях MMP-9 в динаміці у групах) через 3 місяці лікування вказують на інтенсивніше гальмування процесів розпаду легеневої тканини у хворих з групи IV. На зв'язок між високим рівнем альдостерону та підвищенням TIMP-1 вказує С. S. Hung (2016) та співавтори [117]. У дослідженні Аксьоненко М.Б. та співавторів також було встановлено, що підвищення рівня продуктів руйнації колагену пов'язане із підвищенням рівня MMP-9 [107]

Як відомо, продукцію MMP-9 стимулюють макрофаги, які активовані МБТ. Це підтверджується кореляційними зв'язками в групі III (між MMP-9 та моноцитами ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,003$ ), TIMP-1 і моноцитами ( $r = 0,89$ ,  $p = 0,00001$ ) та ОБ та моноцитами ( $r = 0,82$ ,  $p = 0,00001$ )), та кореляційними зв'язками у групі IV (між MMP-9 і моноцитами ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,001$ ), TIMP-1 і моноцитами ( $r = 0,74$ ,  $p = 0,00005$ ), ОБ і моноцитів ( $r = 0,92$ ,  $p = 0,00001$ ) та ОБЗ і моноцитів ( $r = 0,82$ ,  $p = 0,00001$ )).

Підвищення рівня TIMP-1 супроводжувалось зростанням рівня

MMP-9 у динаміці на фоні лікування. На це вказують кореляційні зв'язки між ними на 2 місяці лікування у групі III ( $r = 0,79$ ,  $p = 0,00001$ ) та на 3 місяці лікування у групі III ( $r = 0,8$ ,  $p = 0,00001$ ) та у групі IV ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,005$ ).

Вищі рівні ОБ в групі III пов'язані з більшою активністю MMP-9 в цій групі, що підтверджують динаміка цих показників та отримані на 2 місяці лікування кореляційні зв'язки в групі III ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,00005$ ). У групі IV зростання рівня ОБ на 2 місяці було пов'язане із наростанням рівня MMP-9

( $r = 0,8$ ,  $p = 0,00001$ ). Зниження рівня ОБ в обох групах на 3 місяці лікування пов'язано з подальшою активізацією TIMP-1, але в групі IV ця динаміка більш виражена, що вказує на гальмування деструктивних процесів.

Зниження рівня ОБЗ в групі IV супроводжується зниженням індукції альдостероном колагену, на що вказують прямі кореляційні зв'язки, які з'явилися на 2 місяці лікування ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,043$ ) та посилились на 3 місяці лікування ( $r = 0,55$ ,  $p = 0,0001$ ). Натомість, у групі III повільніша динаміка зниження альдостерона 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, на початку лікування у хворих з групи III механізми репарації були пов'язані з активацією ТІМП-1, який впливав на підвищення рівня ОБЗ. Про подібні метаболічні процеси було згадано в окремих літературних джерелах [104]. Через два місяці лікування спрацював компенсаторний механізм через гальмування ТІМПом-1 ММП-9, а зниження рівня альдостерона супроводжувалось наростанням показників, які характеризують процеси репарації, головним чином, через збільшення рівня ОБЗ.

При порівняльному аналізі у групах III та IV в залежності від ефективності лікування було встановлено, що на початку лікування хворі з груп IIIa та IVa (з ефективним лікуванням) достовірно відрізнялись за показниками клінічного аналізу крові. Так загальний рівень лейкоцитів був вище у 1,85 разів ( $p < 0,05$ ) у хворих з групи IVa; рівень ШОЕ був нижче у хворих на МРТБ у 2,33 рази ( $p < 0,05$ ); рівні відносної кількості паличкоядерних нейтрофілів був у 3 рази ( $p < 0,05$ ) вище у хворих на ВДТБ, сегментоядерних нейтрофілів було більше на 18,5 % ( $p < 0,05$ ) у хворих на МРТБ, лімфоцитів на 11,5 % ( $p < 0,05$ ) нижче у групі МРТБ. Тобто, імунна відповідь організму у групі IVa була кращою, аніж у групі IIIa. За іншими показниками та у інші терміни лікування достовірної різниці отримано не було.

Серед хворих з груп IIIб та IVб, що неефективно закінчили своє лікування, достовірна різниця була отримана на початку лікування за

рівнем альдостерону, який був нижче у групі ІІІб на 43,7 % ( $p<0,05$ ) та рівнем ОВ, який був вище у групі ІІІб на 27,4 % ( $p<0,05$ ).

На другому місяці лікування у групі ІІІб рівень ОБЗ був нижче на 32,4 % ( $p<0,05$ ) та ТІМП-1 нижче на 5,75 % ( $p<0,05$ ). ОБЗ відповідає за репаративні процеси у сполучній тканині, а ТІМП-1 є антагоністом ММП-9, що руйнують елементи позаклітинного матриксу, у групі ІVб на 2-му місяці лікування хворі мали кращі показники процесів репарації, аніж хворі з групи МРТБ.

Було проведено порівняльний аналіз рівнів тканинних факторів фіброзу та даних анамнезу, об'єктивного огляду та рутинних лабораторних та інструментальних досліджень всередині груп ІІІ та ІV в залежності від ефективного та неефективного лікування [5]. Так у хворих з групи ІІІ масивніше бактеріовиділення визначено як бактеріоскопічно так і бактеріологічно, як на початку лікування так і у динаміці, спостерігалось серед хворих з неефективним лікуванням. Припинення бактеріовиділення, визначене методом посіву на середовище Левенштейн-Йєнсена через 3 місяці лікування спостерігалась у 100 % хворих з ефективним лікуванням та 60,7 % хворих з неефективним лікуванням ( $p<0,05$ ).

Закриття порожнин деструкції відбулось у 59,9 % хворих з ефективним лікуванням (група ІІІа). У хворих з неефективним лікуванням (група ІІІб) не відбулось закриття деструкції легеневої тканини ( $p<0,05$ ). Наприкінці ІФ АМБТ 92,3 % хворих з групи ІІІа мали позитивну рентгенологічну динаміку проти 42,9 % хворих з групи ІІІб ( $p<0,05$ ). На початку лікування хворі з групи ІІІа мали на 22,9 % ( $p<0,05$ ) вищий рівень ОЗ; на 45,16 % ( $p<0,05$ ) був вище рівень ОБЗ; рівень еритроцитів був вище на 16,67 % ( $p<0,05$ ); рівень гемоглобіну був вище на 11,5 % ( $p<0,05$ ); рівень сегментоядерних нейтрофілів був вище на 10,5 % ( $p<0,05$ ); кількості лімфоцитів була нижче на 11 % ( $p<0,05$ ); рівень ТІМП-1 був на 9,5 % ( $p<0,05$ ) вище.

На другому місяці лікування рівень ОВ був нижче на 57,5 % ( $p < 0,05$ ) у групі IIIa. Більш високий рівень ОВ, як маркер деструкції сполучної тканини, серед хворих з неефективним лікуванням (група IIIб) вказує на масивніші деструктивні процеси у легенях у цих пацієнтів [150].

У хворих з груп ВДТБ (група IV) з ефективним та неефективним лікуванням більш масивне бактеріовиділення мали хворі зі групи IVa. Припинення бактеріовиділення, визначене методом засіву на середовище Левенштейн-Йєнсена мали 82,1 % хворих з групи IVa та 41,7 % хворих з групи IVб ( $p < 0,05$ ).

Закриття порожнин розпаду через 6 місяців лікування відбулось у 100 % з групи IVa та 60,7 % хворих з неефективним лікуванням. Позитивну рентгенологічну динаміку через 6 місяців лікування демонстрували 78,6 % хворих з групи IVa та 8,9 % хворих з групи IVб ( $p < 0,05$ ). На початку лікування у групі IVa рівень ОВ був вище на 37,11 % ( $p < 0,05$ ); рівень ТІМП-1 був вищим на 17,4 % ( $p < 0,05$ ).

Отримані дані можуть вказувати на те, що попри більші деструктивні зміни, процеси гальмування подальшої деструкції були активніші серед хворих з ефективним лікуванням. Однак відсутність достовірної різниці за іншими показниками, може свідчити, про наявність інших факторів, що мали вплив на перебіг туберкульозного процесу.

На другому місяці лікування достовірної різниці у показниках не спостерігалось.

На третьому місяці лікування рівень кількості паличкоядерних нейтрофілів був нижче у групі IVa в 1,67 рази ( $p < 0,05$ ); рівень сегментоядерних нейтрофілів був нижче у групі IVa і у 1,26 разів ( $p < 0,05$ ); кількість лімфоцитів була вище у групі IVa у 1,57 разів ( $p < 0,05$ ). Отримані дані можуть свідчити про кращу імунну відповідь у хворих з ефективним лікуванням.

Проаналізувавши дані клінічного аналізу крові у хворих на МРТБ та встановивши достовірні зв'язки цих показників з рівнями тканинних



факторів фіброзу, альдостерона, продуктів руйнації колагену та результатами лікування ТБ, нами була розроблена математична модель прогнозування можливого неефективного лікування захворювання у хворих на МРТБ легень.

Проаналізувавши дані клінічного аналізу крові у хворих на МРТБ та встановивши достовірні зв'язки цих показників з рівнями тканинних факторів фіброзу, альдостерона, продуктів руйнації колагену та результатами лікування ТБ, нами була розроблена математична модель прогнозування можливого неефективного лікування захворювання у хворих на МРТБ легень. Були відібрані показники, що мали найбільше значення у формуванні прогнозу – це рівень еритроцитів (у абсолютних значеннях), паличкоядерних нейтрофілів (у %) , моноцитів (у %), та було побудовано наступну математичну модель :

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

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

Де: E - рівень еритроцитів ( $\text{абс} \times 10^{12}$ ); П - рівень паличкоядерних нейтрофілів (%); М - рівень моноцитів (%); С- класифіковані коефіцієнти (значення наведені у таблиці; К – константи (табл. 5.4.1.).

Якщо  $X > Y$  – сприятливий прогноз перебігу;

Якщо  $Y > X$  – несприятливий прогноз перебігу.

Останнім часом все частіше проводяться дослідження, результатом яких є розробка математичної моделі, що дозволяє вирішити певну медичну задачу. У дослідженні J. P. Арагісіо розроблено математичну модель епідемії ТБ. Вона враховує різні демографічні та соціальні фактори, що могли стати причиною зниження кількості випадків ТБ у історичному контексті [124]. Також є дослідження у якому шляхом математичного моделювання розроблено модель розповсюдження ТБ у популяції, що враховувала генетичний алгоритм та багат шаровий перцептон для нелінійної моделі епідемії туберкульозу [125]. Дослідження Nkamba L.N. враховує такі параметри, як рання вакцинація та відслідковування контактів

для побудови моделі подолання епідемії ТБ, та вказує на недостатність вакцинації лише у молодшому віці, так як пік захворюваності у дітей трапляється у 15 річному віці, коли поствакцинальний імунітет вже згас [125]. Проте дані моделі враховують глобальні суспільні явища, та не фіксуються на ефективності лікування окремого пацієнта.

У ході дослідження, проведеного Європейським центром з попередження та контролю за хворобами, було розроблено модель прогнозування активації туберкульозного процесу в осіб з латентною туберкульозною інфекцією (ЛТІ), що називає занадто оптимістичними програми ВООЗ по подоланню епідемії ТБ [151]. Модель дозволила зробити довгостроковий прогноз динаміки зниження захворюваності на ТБ з урахуванням вікових та соціальних акторів та охоплення скринінговими дослідженнями на ЛТІ у популяції. Автори математично обґрунтували, що скринінгових досліджень на ЛТІ недостатньо для подолання епідемії, а ефективне лікування є найголовнішим елементом руйнації ланцюга інфекції [151]. Розроблена нами математична модель дозволяє на початку лікування ТБ прогнозувати можливе неефективне лікування, та одразу провести корекцію методів лікування, що дозволить попередити випадки неефективного лікування.

Дослідження Doan T.N. включало вивчення патофізіологічних механізмів відповіді організма-господаря на ТБ-інфекцію. Вивчався профіль імунної відповіді, що включав дослідження рівнів імунокомпетентних клітин, цитокінового ряду, макрофагальної активності [140]. На основі отриманих даних за запропонованою математичною моделлю розраховували прогноз термінів можливого лікування, що безперечно важливе для прогнозування перебігу захворювання у кожного окремого пацієнта. Проте, таке детальне дослідження імунного профілю пацієнта не передбачене чинними протоколами надання допомоги хворим на туберкульоз в Україні. А проведення подібного дослідження за рахунок хворого неможливе, через тривалу втрату працездатності хворим та

значного фінансового навантаження на такого пацієнта [5, 27]. Тому важливим завданням є розробка методів прогнозування перебігу ТБ, які будуть найбільш економічно доцільними в умовах країн із значним навантаженням ТБ.

Запропонована нами модель дозволяє розраховувати прогноз ефективності лікування на підставі використання показників клінічного аналізу крові, проведення якого входить до діагностичного мінімуму у будь-якому медичному закладі. Використання даної моделі є патогенетично обґрунтованою, так як мають місце сильні достовірні зв'язки із рівнями показників руйнації легеневої тканини. Практичне використання моделі швидке та не складне, використовуються найпростіші математичні дії, а для отримання прогнозу потрібно порівняти лише два показника.

Таким чином, ми ще раз переконались, що визначним фактором, який має вплив на перебіг туберкульозного процесу є наявність деструкції легеневої тканини [10, 113]. Підвищені рівні ОВ, як маркеру деструкції, та знижені рівні ОБЗ, як маркеру репарації сполучної тканини, у хворих, що неефективно завершили своє лікування підтверджують це [150]. На користь цього вказують знижені рівні ТІМП-1, який регулює рівні металопротеїназ, зокрема ММП-9, у хворих саме з неефективним результатом лікування [148].

На початку лікування усі хворі на МРТБ (група ІІІ) легень мали бактеріовиділення, визначене як методом мазку мокротиння так і методом засіву на середовище Левенштейн-Йєнсена, та деструкцію легеневої тканини. За розповсюдженістю туберкульозного процесу хворі були розподілені наступним чином: процес у межах однієї частки мали 24 особи (28,6 %); у межах однієї легені 34 особи (40,5 %); та двосторонній процес мали 26 хворих (30,9 %).

При вивченні впливу факторів фіброзу на динаміку бактеріовиділення та загоєння деструкції легеневої тканини. Було встановлено, що на початку лікування рівень ОВ у хворих з припиненням бактеріовиділення на другому

місяці лікування був на 6,25 % нижче порівняно з бактеровиділювачами ( $p < 0,05$ ).

На другому місяці лікування рівень альдостерона у хворих, що мали припинення бактеріовиділення визначене методом мазка мокротиння, був нижче на 14,4 %; рівень ТІМП-1 був вище у цих хворих порівняно з бактеріовиділювачами на 2,4 % ( $p < 0,05$ ). Було встановлено, що рівень альдостерона вище 80 пг/мл є несприятливим маркером, щодо бактеріовиділення.

Рівень ОБЗ у хворих без конверсії мокротиння, що була визначена методом засіву на середовище Левенштейн-Йєнсена, був нижче на 54,8 %.

Так як, дослідження рівнів тканинних факторів фіброзу відбувалось на початку лікування, через 2 та 3 місяці від початку лікування, порівняння цих показників було проведено в залежності від того яку рентгенологічну динаміку та динаміку загоєння деструкції демонстрували ці хворі через 8 місяців лікування (наприкінці ІФ ХТ) [5].

На початку лікування рівень ОВ був на 60 % вище у хворих з деструкцією. Через 2 місяці лікування його рівень також був вище на 29,5 % у хворих, що зберігали деструкцію. Це вказує на переважання процесів деструкції над процесами репарації у хворих із несприятливим перебігом захворювання [169, 170]. Про сприятливий перебіг туберкульозного процесу у таких хворих може свідчити рівень ОВ нижче 0,6 мг/л на початку лікування. Тобто, через 2 місяці лікування у хворих, що у подальшому мали деструкцію відбулось зростання цього показника на 28,9 %, а у хворих, які не мали у подальшому деструкції, цей показник зріс на 59,2 %.

Рівень ТІМП-1 на початку лікування був вищим на 7,5 % у хворих, що не мали деструкції наприкінці інтенсивної фази лікування. Через 2 місяці лікування цей показник був вищим на 6,9 % серед хворих, що наприкінці ІФ ХТ не мали деструкції ( $p < 0,05$ ). Також протягом двох місяців відбувалось зростання рівнів ТІМП-1 у групах зі сприятливим та несприятливим перебігом МРТБ.

Рівень ММП-9 на початку лікування був вище на 1 % у хворих, що згодом не мали деструкції. Через 2 місяці лікування був вище на 2,3 % у хворих без деструкції. Підвищення цього показника у тих, хто мали у подальшому загоєння відбулось на 2,3 %, а у тих, що не мали загоєння деструкції - на 1,3 %. Різниця у рівнях ММП-9 та динаміка зростання цього показника у хворих на МРТБ зі сприятливим та несприятливим перебігом майже не відрізнялась. Однак показовим є співвідношення рівнів ММП/ТІМП, яке при відсутності патології має наближуватись до 1. Так у хворих, що мали деструкцію наприкінці ІФ ХТ це співвідношення на початку лікування дорівнювало 2,8, а через 2 місяці лікування – 2,3. У хворих, що не мали деструкції наприкінці інтенсивної фази лікування, це співвідношення на початку лікування дорівнювало 2,6, а через 2 місяці лікування 2,2. Це пов'язане із вищими рівнями ТІМП-1 у хворих, що не мали деструкції наприкінці ІФ ХТ. Це може вказувати на переважання механізмів руйнації сполучної тканини у хворих із несприятливим перебігом туберкульозного процесу. Рол схожі результати відображено у публікаціях [111]. Гальмування деструктивних процесів пов'язане із зростанням рівня ТІМП-1 та зменшенням співвідношення ММП/ТІМП та наближенням його до 1 [112].

Також було встановлено, що рівень ММП-9 нижче 340 нг/мл на початку лікування є несприятливим маркером, щодо загоєння порожнин деструкції

Тобто, при сприятливому перебігу МРТБ у хворих переважали процеси репарації сполучної тканини та відмічалась інтенсивніша динаміка згасання запалення порівняно із хворими, що мали несприятливий перебіг МРТБ. Окрім розробки математичних моделей моделювання прогнозу події, цікавим є виділення біохімічних маркерів, що доцільні для використання у якості маркерів прогнозу неефективного лікування. У ході нашого дослідження ми виділили маркери, які мали зв'язки із критеріями ефективності лікування, такими, як закриття порожнин деструкції та

припинення бактеріовиділення. На початку лікування це рівень ОВ вище 0,6 мг/л та ММП-9 нижче 340 нг/мл, а рівень альдостерона через 2 місяці лікування нижче 80 пг/мл.

Наведені вище маркери прогнозу ефективності лікування та математична модель можуть слугувати критеріями для відбору пацієнтів, яким може бути рекомендоване хірургічне лікування МРТБ разом з АМБТ, як таке що може підвищити ефективність лікування [122, 123].

## 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 білково зв'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 місяці 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 ТБ переважають процеси деструкції легеневої тканини над загоєнням, на що вказують вищі рівні ОВ (на 11,3 %, 6,7 % та 10,2 % відповідно на початку лікування, через 2 та 3 місяці 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 місяці лікування відбувається зниження показників активності макрофагальної

системи на тлі конверсії мокротиння, зниження рівня оксипроліна білково зв'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 місяці лікування активність фіброзоутворення вища, супроводжується наростанням рівня оксипроліна білково зв'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 місяці лікування), які мають достовірні зв'язки не нижче  $r = 0,5$  ( $p < 0,05$ ) з критеріями неефективного лікування, таким 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.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Турченко ЛВ. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні. Український пульмонологічний журнал. 2016;(3):5-10.
2. Popescu GG, Dumitru M, Todoriko L, Lesnik E, Arbore AS, Pop CE et al. Comparative assessment of pulmonary tuberculosis cases from Chisinau, Iasi county and Chernivtsi region. *Pneumologia*. 2017;(1):36-41.
3. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Матусевич ВГ, Новожилова Ю. Наукові підходи до вирішення проблем туберкульозу. Український пульмонологічний журнал. 2013;(2):5-14.
4. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Турченко ЛВ. Концептуальні засади оптимізації протитуберкульозних заходів і реформування протитуберкульозної служби України. Журнал Національної академії медичних наук України. 2015;21(2):221-7.
5. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз [Інтернет]: Наказ № 620. Київ: МОЗ України; 2014 Вер 4 [цитовано 2020 Черв 5]. 60 с. Доступно на: [https://phc.org.ua/sites/default/files/uploads/files/dn\\_20141231\\_1039dod.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/uploads/files/dn_20141231_1039dod.pdf)
6. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник) [Інтернет]. Київ: Центр громадського здоров'я; 2016 [цитовано 2018 Січ 17]. 37 с. Доступно на: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb>
7. Фещенко ЮІ, Тодоріко ЛД, Кужко ММ, Гуменюк МІ. Патоморфоз туберкульозу – реалії сьогодення, хіміорезистентність як ознака прогресування. Український пульмонологічний журнал. 2018;(2):6-10.

8. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник) [Інтернет]. Київ: Центр громадського здоров'я; 2018 [цитовано 2018 Груд 10]. 105 с. Доступно на: [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB\\_surveillance\\_statistical-information\\_2017\\_dovidnyk.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2017_dovidnyk.pdf)
9. Elkington P, Shiomi T, Breen R, Nuttall RK, Ugarte-Gil CA, Walker NF, et al. MMP-1 drives immunopathology in human tuberculosis and transgenic mice. *J Clin Invest*. 2011 May;121(5):1827-33. doi: 10.1172/JCI45666. PMID: 21519144; PMCID: PMC3083790.
10. Elkington PT, Ugarte-Gil CA, Friedland JS. Matrix metalloproteinases in tuberculosis. *Eur Respir J*. 2011 Aug;38(2):456-64. doi: 10.1183/09031936.00015411. PMID: 21659415.
11. Ugarte-Gil CA, Elkington P, Gilman RH, Coronel J, Tezera LB, Bernabe-Ortiz A. Induced sputum MMP-1, -3 & -8 concentrations during treatment of tuberculosis. *PLoS One*. 2013 Apr 22;8(4):e61333. doi: 10.1371/journal.pone.0061333. PMID: 23613834; PMCID: PMC3632571.
12. Шараев П. Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови. *Лабораторное дело*. 1990;(5):283-5.
13. Березов ТТ. Коровкин БФ. Биологическая химия: учебник. Изд. 3-е, перераб. и доп. Москва : Медицина; 1998. 704 с.
14. Чучалин АГ, редактор. Пульмонология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 960 с.
15. El Margoushy NM, Khallel AT. Metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in tuberculosis and malignant pleural effusion. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013;62(2):235-40.
16. Volkman HE, Pozos TC, Zheng J, Davis JM, Rawls JF, Ramakrishnan L. Tuberculous granuloma induction via interaction of a bacterial secreted protein with host epithelium. *Science*. 2010 Jan 22;327(5964):466-9. doi: 10.1126/science.1179663. PMID: 20007864; PMCID: PMC3125975.
17. Lee SH, Han SK, Shim YS, Yim JJ. Effect of matrix metalloproteinase-9 -1562C/T gene polymorphism on manifestations of pulmonary

tuberculosis. *Tuberculosis* (Edinb). 2009 Jan;89(1):68-70. doi: 10.1016/j.tube.2008.08.001. PMID: 18835540.

18. Iyer RP, Patterson NL, Fields GB, Lindsey ML. The history of matrix metalloproteinases: milestones, myths, and misperceptions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Oct 15;303(8):H919-30. doi: 10.1152/ajpheart.00577.2012. PMID: 22904159; PMCID: PMC3469639.

19. Шевченко РМ, Просветов ЮВ, Ясінський РМ, Левіч АВ. Побічні реакції у хворих на неефективно лікований вперше діагностований туберкульоз. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2016;(3):96-9.

20. Черенько СО, Гранкіна НВ, Литвиненко НА, Погребна МВ, Сенько ЮО. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з новими випадками туберкульозу із розширеною резистентністю. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2014;(2):13-7.

21. Мельник ВМ, Новожилова ІО, Матусевич ВГ. Деякі важливі аспекти проблеми хіміорезистентного туберкульозу у публікаціях 2012–2015 рр. [Інтернет]. [Київ: Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського]; 2015 Вер 2 [цитовано 2018 Серп 17]. Доступно на: <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/melnyk2015.pdf>

22. Stop TB Partnership [Internet]. Geneva: WHO; c2020 [cited 2020 Jan 28]. Available from: [www.stoptb.org](http://www.stoptb.org)

23. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Турченко ЛВ. Концепція реформування протитуберкульозної служби та оптимізації протитуберкульозних заходів в Україні (проект). *Український пульмонологічний журнал*. 2015;(1):5-9.

24. Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Гришин ММ. Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи та реальність. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2014;(1):60-7.

25. Zhang Q, Wu Z, Zhang Z, Sha W, Shen X, Xiao H. Efficacy and effect of free treatment on multidrug-resistant tuberculosis. *Exp Ther Med*. 2016 Mar;11(3):777-82. doi: 10.3892/etm.2015.2966. PMID: 26997992.
26. Петренко ВІ, редактор. Фтизіатрія: підручник. Київ: Медицина; 2015. 471 с.
27. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015 [Internet]. 20th ed. Geneva: WHO; 2015. 192 p. Available from: <https://tinyurl.com/y83lyqlg>
28. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження стандарту надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз [Інтернет]: Наказ № 600. Київ: МОЗ України; 2008 Жовт 22 [цитовано 2018 Лип 7]. 105 с. Доступно на: [https://ips.ligazakon.net/document/view/moz9016?an=1779&ed=2012\\_12\\_12](https://ips.ligazakon.net/document/view/moz9016?an=1779&ed=2012_12_12)
29. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі [Інтернет]: Наказ № 1091. Київ: МОЗ України; 2012 Груд 21 [цитовано 2020 Черв 7]. Доступно на: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ21027>
30. Chang KC, Yew WW. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: update 2012. *Respirology*. 2013 Jan;18(1):8-21. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02257.x. PMID: 22943408.
31. Бойко АВ, Тодорико ЛД. Пути преодоления препятствий для проведения контролируемого лечения больных туберкулезом с низкой предрасположенностью к антибактериальной терапии. *Забайкальский медицинский вестник*. 2014;(3):33-6.
32. Мельник ВМ, Матусевич ВГ, Новожилова ІО, Антоненко ЛФ, Сметаніна ОР. DOTS-стратегія та ефективність лікування хворих на туберкульоз. *Журнал практичного лікаря*. 2008;(1):13-7.
33. Стрелис АК, Янова ГВ, Уразова ОІ, Буйнова ЛН, Филинюк ОВ, Земляная НА, и др. Множественно-лекарственно-устойчивый туберкулез

легких: медико-социальные особенности и эффективность стационарного этапа лечения. Проблемы туберкулеза и болезни легких. 2008;(2):23-8.

34. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [cited 2020 Apr 21]. 277 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>

35. Бялик ЙБ. Резервы повышения интенсивной химиотерапии больных деструктивным туберкулезом легких с расширенной резистентностью микобактерий туберкулеза. Український пульмонологічний журнал. 2013;(3 Додаток):63-5.

36. Ляшенко ОО, Константиновська ОС, Лебідь ЛВ, Рогожин АВ, Сьома НП. Соціальний статус та ефективність лікування хворих на туберкульоз легень. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2015;19(1):204-7.

37. World Health Organization; Stop TB Partnership. The Global Plan to Stop TB 2011–2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis [Internet]. Geneva: WHO; 2010 [cited 2019 Feb 13]. 96 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44437>

38. Ханин АЛ, Долгих СА. Эпидемиологические аспекты наблюдения за больными с хронически-лекарственным туберкулезом. Бюлетень сибирской медицины. 2012;(3):171-2.

39. Петренко ВМ, Литвиненко НА. Основні клінічні фактори, що впливають на ефективність лікування хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень із бактеріовиділенням. Український пульмонологічний журнал. 2004;(3):11-5.

40. Shin SS, Keshavjee S, Gelmanova IY, Atwood S, Franke MF, Mishustin SP, et al. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Aug 1;182(3):426-32. doi: 10.1164/rccm.200911-1768OC. PMID: 20413630.

41. Загаба ЛМ. Частота выявления мультирезистентного туберкулеза среди больных с впервые выявленным туберкулезом легких. В: Сборник

материалов 2-ой международной научно-практической конференции; 2011 Май 12–13; Гомель. Гомель; 2011. с. 75-6.

42. Udwardia ZF, Amale RA, Ajbani KK, Rodrigues C. Totally drug-resistant tuberculosis in India. Clin Infect Dis. 2012 Feb 15;54(4):579-81. doi: 10.1093/cid/cir889. PMID: 22190562.

43. Шевченко ОС. Профіли медикаментозної устойчивості виділених штамів *M. Tuberculosis* у больных мультирезистентним туберкульозом. Практична медицина. 2012;6:121-5.

44. Феценко ЮІ, Литвиненко НА, Погребна МВ, Сенько ЮО, Процик ЛМ, Гранкіна НВ. Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016;(2):22-9.

45. Феценко ЮІ. Частота офлоксацин- та аміноглікозид-резистентних штамів МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз. Український пульмонологічний журнал. 2014;(3):5-7.

46. Кужко ММ, Бутов ДО. Динаміка змін моноклональних клітин крові у хворих на рецидив туберкульозу легень під впливом інтенсивної фази лікування. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2012;(3):53-6.

47. Феценко ЮІ, Мельник ВМ, Матусевич ВГ, Новожилова Ю, Юхимець ВО, Линник МІ. Основні засади організації медичної допомоги хворим на туберкульоз: посібник з організаційно-методичної роботи. Феценко ЮІ, Мельник ВМ, редактори. Київ: 2012. 156 с.

48. Wright A, Zignol M; World Health Organization. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the world [Internet]: fourth global report. Geneva: WHO; 2008 [cited 2018 Jun 10]. 151 p. Available from: <https://www.who.int/tb/publications/tb-drugresistance-fourthreport/en/>.

49. Разнатовська ОМ. Хіміорезистентний туберкульоз легень – актуальна проблема фтизіатрії. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2010;23(4):116-8.

50. Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J*. 2011 Sep;38(3):516-28. doi: 10.1183/09031936.00073611. PMID: 21828024.

51. Литвиненко НА. Основні несприятливі фактори, що впливають на результати лікування хворих із мультирезистентним туберкульозом легень. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. А. Шупика. 2011;20(2):688-92.

52. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs – worldwide, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006 Mar 24;55(11):301-5. PMID: 16557213.

53. Todoriko LD, Petrenko VI, Boiko AV. Comparative analysis if the efficiency of different regimens of chemotherapy of patients with pulmonary tuberculosis with unknown susceptibility mycobacteria to antimycobacterial drugs in Bucovina. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2011;(3):16-22.

54. Литвиненко НА, Черенько СО, Погребна МВ, Сенько ЮО, Давиденко ВВ, Барбова ГІ, та ін. Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ залежно від випадку захворювання. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2012;4:85-91.

55. Фещенко ЮІ. Туберкульоз у світі та в Україні: що заважає подолати епідемію і куди необхідно спрямувати зусилля? Здоров'я України [Інтернет]. 2016 Квіт [цитовано 2019 Черв 29];(2 Пульмонологія, Алергологія, Риноларингологія):4. Доступно на <http://health-ua.com/article/6270-tuberkuloz-u-svt-ta-v-ukran-sho-zavazha-podolati-epdemyu--kudi-neobhdno-spr>

56. Ерохин ВВ. Научные исследования во фтизиатрии: достижения и перспективы. *Туберкулез и болезни легких*. 2013;(5):16-23.



57. Литвиненко НА, Варицька ГО, Погребна МВ, Сенько СО, Давиденко ВВ. Ефективність застосування протитуберкульозних препаратів 4-ї групи (циклосерину, ПАСКу) у хворих на мультирезистентний туберкульоз. Буковинський медичний вісник . 2016;20(2):74-80.
58. Хмель ОВ, Калабуха ІА. Віддалені результати оперативних втручань з приводу туберкульозу легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;(1):48-57.
59. Naidoo R, Reddi A. Lung resection for multidrug-resistant tuberculosis. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2005;(13):172-4.
60. Мухтаров ДЗ, Саидова ШМ, Каландарова ЛН, Сабилов ШЮ, Нейматов ОН. Ближайшие и отдаленные результаты лечения множественно устойчивого туберкулеза легких. Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2017;(8):30-2.
61. Терешкович ОВ, Грицова НА, Ліскіна ІВ, Загаба ЛМ. Клініко-морфологічна характеристика хірургічного лікування мультирезистентного туберкульозу легень за останніх 10 років. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;(3):7-15.
62. Rodríguez M, Munita Sepúlveda JM, Pérez D, Bannura F, Rodríguez JC, Rodríguez P. Cirugía pulmonar en tuberculosis [Surgery for pulmonary tuberculosis. Review of 33 operated patients]. Rev Med Chil. 2009 Feb;137(2):234-9. Spanish. PMID: 19543645.
63. World Health Organization. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB [Internet]. WHO: Geneva; 2014 [cited 2018 Jun 6]. 23 p. Available from: <https://tinyurl.com/y6rg2vl9>
64. Bertolaccini L, Viti A, Di Perri G, Terzi A. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis: the phoenix of thoracic surgery? J Thorac Dis. 2013 Apr;5(2):198-9. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.03.18. PMID: 23585949.
65. Agostini PJ, Naidu B, Rajesh P, Steyn R, Bishay E, Kalkat M, et al. Potentially modifiable factors contribute to limitation in physical activity following

thoracotomy and lung resection: a prospective observational study. *J Cardiothorac Surg*. 2014 Sep 27;9:128. doi: 10.1186/1749-8090-9-128. PMID: 25262229.

66. Medecins Sans Frontiers; International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. DR-TB drugs under the microscope: the sources and prices for drug-resistant tuberculosis medicines [Internet]. 3rd ed. Geneva: MSF; 2013. 60 p. Available from: <https://tinyurl.com/y3kywk3y>

67. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Турченко ЛВ, Лірник СВ. Туберкульоз: організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смертністю. Київ: Здоров'я; 2010. 448 с.

68. Liu CH, Li L, Chen Z, Wang Q, Hu YL, Zhu B, et al. Characteristics and treatment outcomes of patients with MDR and XDR tuberculosis in a TB referral hospital in Beijing: a 13-year experience. *PLoS One*. 2011 Apr 29;6(4):e19399. doi: 10.1371/journal.pone.0019399. PMID: 21559362.

69. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, Чорноус ВО, Грозав АМ, Корпан НМ, Демидовська СА. Оптимізація стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. *Український пульмонологічний журнал*. 2012;(1):8-12.

70. Tierney DB, Franke MF, Becerra MC, Alcántara Virú FA, Bonilla CA, Sánchez E, et al. Time to culture conversion and regimen composition in multidrug-resistant tuberculosis treatment. *PLoS One*. 2014 Sep 19;9(9):e108035. doi: 10.1371/journal.pone.0108035. PMID: 25238411.

71. Jeon DS, Shin DO, Park SK, Seo JE, Seo HS, Cho YS, et al. Treatment outcome and mortality among patients with multidrug-resistant tuberculosis in tuberculosis hospitals of the public sector. *J Korean Med Sci*. 2011 Jan;26(1):33-41. doi: 10.3346/jkms.2011.26.1.33. PMID: 21218027.

72. Gelband H, Miller-Petrie M, Pant S, Gandra S, Levinson J, Barter D, et al.; Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. State of the World's Antibiotics, 2015 [Internet]. Washington: CDDEP; 2015 [cited 2020 May 10]. 84 p. Available from: [https://cddep.org/wp-content/uploads/2017/06/swa\\_edits\\_9.16.pdf](https://cddep.org/wp-content/uploads/2017/06/swa_edits_9.16.pdf)

73. Elkington PT, D'Armiento JM, Friedland JS. Tuberculosis immunopathology: the neglected role of extracellular matrix destruction. *Sci Transl Med*. 2011 Feb 23;3(71):71ps6. doi: 10.1126/scitranslmed.3001847. PMID: 21346167.

74. Zitka O, Kukacka J, Krizkova S, Huska D, Adam V, Masarik M, et al. Matrix metalloproteinases. *Curr Med Chem*. 2010;17(31):3751-68. doi: 10.2174/092986710793213724. PMID: 20846107.

75. Каминская ГО, Абдуллаев РЮ, Комиссарова ОГ. Особенности метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких. *Вестник РАМН*. 2012;(11):29-33.

76. Тарасова ЛГ, Стрельцова ЕН, Кантемирова БИ. Иммуногенетические предпосылки нарушения метаболизма коллагена при туберкулезе. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(11):4-9.

77. Коненков ВИ, Климонтов ВВ, Шевченко АВ, Прокофьев ВФ, Фазуллина ОН. Комбинации генотипов цитокинов и матриксных металлопротеиназ, ассоциированные с ретинопатией, у женщин с сахарным диабетом 2-ого типа. *Офтальмохирургия*. 2013;(4):72-7.

78. Liang B, Guo Y, Li Y, Kong H. Association between IL-10 gene polymorphisms and susceptibility of tuberculosis: evidence based on a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Feb 11;9(2):e88448. doi: 10.1371/journal.pone.0088448. PMID: 24523896.

79. Samuels JP, Sood A, Campbell JR, Ahmad Khan F, Johnston JC. Comorbidities and treatment outcomes in multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Mar 21;8(1):4980. doi: 10.1038/s41598-018-23344-z. PMID: 29563561; PMCID: PMC5862834.

80. Sivangala R, Ponnana M, Thada S, Joshi L, Ansari S, Hussain H, et al. Association of cytokine gene polymorphisms in patients with tuberculosis and their household contacts. *Scand J Immunol*. 2014 Mar;79(3):197-205. doi: 10.1111/sji.12136. PMID: 24313289.

81. Хасанова РР, Воронкова ОВ, Уразова ОИ, Новицкий ВВ, Стрелис АК, Колосова АЕ, и др. Роль цитокинов в модуляции субпопуляционного состава лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008;85(3):31-5.

82. Lee EJ, Moon PG, Baek MC, Kim HS. Comparison of the Effects of Matrix Metalloproteinase Inhibitors on TNF- $\alpha$  Release from Activated Microglia and TNF- $\alpha$  Converting Enzyme Activity. *Biomol Ther (Seoul)*. 2014 Sep;22(5):414-9. doi: 10.4062/biomolther.2014.099. PMID: 25414771; PMCID: PMC4201218.

83. Amar S, Smith L, Fields GB. Matrix metalloproteinase collagenolysis in health and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017 Nov;1864(11 Pt A):1940-1951. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.04.015. PMID: 28456643; PMCID: PMC5605394.

84. Кузьмін ММ. Динаміка показників ренін-ангіотензин-альдостеронової системи залежно від фаз патогенетичного процесу у вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень за умови стандартної хіміотерапії. *Медична хімія*. 2005;7(1):79-82.

85. Куліш МВ. Вплив кортикостероїдів на функцію кори наднирників у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень. *Проблеми екології та медицини*. 2013;17(3-4):21-23.

86. Delevskaya VY. The influence of spironolactone on extracellular matrix metabolism in patients with arterial hypertension and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Вестник ВГМУ*. 2015;14(3):38-43.

87. Лесниченко ИФ, Грицаев СВ, Капустин СИ. Матриксные металлопротеиназы: характеристика, роль в лейкозогенезе и прогностическое значение. *Вопросы онкологии*. 2011;57(3):286-94.

88. Lee EJ, Han JE, Woo MS, Shin JA, Park EM, Kang JL, et al. Matrix metalloproteinase-8 plays a pivotal role in neuroinflammation by modulating TNF- $\alpha$  activation. *J Immunol*. 2014 Sep 1;193(5):2384-93. doi: 10.4049/jimmunol.1303240. PMID: 25049354.

89. Тарасова ЛГ, Стрельцова ЕН. Иммунологический статус больного туберкулезом. *Инфекция и иммунитет*. 2015;5(1):85-8.
90. Григорьева ИН. Матриксные металлопротеиназы при заболеваниях поджелудочной железы. *Гастроэнтерология*. 2010;(1):44-8.
91. Tadokera R, Meintjes GA, Wilkinson KA, Skolimowska KH, Walker N, Friedland JS, et al. Matrix metalloproteinases and tissue damage in HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur J Immunol*. 2014 Jan;44(1):127-36. doi: 10.1002/eji.201343593. PMID: 24136296.
92. Рогова ЛН, Шестернина НВ, Замечник ТВ, Фастова ИА. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;18(2):86-9.
93. Kim WU, Min SY, Cho ML, Hong KH, Shin YJ, Park SH, et al. Elevated matrix metalloproteinase-9 in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(1):R71-9. doi: 10.1186/ar1454. PMID: 15642145.
94. Kim SE, Thanh Thuy TT, Lee JH, Ro JY, Bae YA, Kong Y, et al. Simvastatin inhibits induction of matrix metalloproteinase-9 in rat alveolar macrophages exposed to cigarette smoke extract. *Exp Mol Med*. 2009 Apr 30;41(4):277-87. doi: 10.3858/emm.2009.41.4.031. PMID: 19299917.
95. Bellayr IH, Mu X, Li Y. Biochemical insights into the role of matrix metalloproteinases in regeneration: challenges and recent developments. *Future Med Chem*. 2009 Sep;1(6):1095-111. doi: 10.4155/fmc.09.83. PMID: 20161478.
96. Kim SH, Baek MS, Yoon DS, Park JS, Yoon BW, Oh BS, et al. Vitamin D Inhibits Expression and Activity of Matrix Metalloproteinase in Human Lung Fibroblasts (HFL-1) Cells. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014 Aug;77(2):73-80. doi: 10.4046/trd.2014.77.2.73. PMID: 25237378.
97. Ong CW, Elkington PT, Friedland JS. Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jul 1;190(1):9-18. doi: 10.1164/rccm.201311-2106PP. PMID: 24713029.

98. Green JA, Rand L, Moores R, Dholakia S, Pezas T, Elkington PT, et al. In an in vitro model of human tuberculosis, monocyte-microglial networks regulate matrix metalloproteinase-1 and -3 gene expression and secretion via a p38 mitogen activated protein kinase-dependent pathway. *J Neuroinflammation*. 2013 Aug 26;10:107. doi: 10.1186/1742-2094-10-107. PMID: 23978194.

99. Потеряева ОН. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний. *Медицина и образование в Сибири*. 2010;(5):52-8.

100. Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Jan;1803(1):55-71. doi: 10.1016/j.bbamcr.2010.01.003.

101. Vatansever S, Gelisgen R, Uzun H, Yurt S, Kosar F. Potential role of matrix metalloproteinase-2,-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Clinical & Investigative Medicine*. 2009 Aug;32(4):293-300.

102. Mattila JT, Ojo OO, Kepka-Lenhart D, Marino S, Kim JH, Eum SY, et al. Microenvironments in tuberculous granulomas are delineated by distinct populations of macrophage subsets and expression of nitric oxide synthase and arginase isoforms. *J Immunol*. 2013 Jul 15;191(2):773-84. doi: 10.4049/jimmunol.1300113. PMID: 23749634; PMCID: PMC3746594.

103. Cao J, Zucker S. Biology and chemistry of matrix metalloproteinases (MMPs) [Internet]. [place unknown]: abcam; [date unknown; cited 2019 Sep 10]. Available from: <https://www.abcam.com/index.html?pageconfig=resource&rid=11034>

104. Chen Y, Wang J, Ge P, Cao D, Miao B, Robertson I, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases 1, a novel biomarker of tuberculosis. *Mol Med Rep*. 2017 Jan;15(1):483-7. doi: 10.3892/mmr.2016.5998. PMID: 27959391.

105. Cronan MR, Beerman RW, Rosenberg AF, Saelens JW, Johnson MG, Oehlers SH, et al. Macrophage Epithelial Reprogramming Underlies Mycobacterial Granuloma Formation and Promotes Infection. *Immunity*. 2016 Oct

18;45(4):861-876. doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.014. PMID: 27760340; PMCID: PMC5268069.

106. Riou C, Perez Peixoto B, Roberts L, Ronacher K, Walzl G, Manca C, et al. Effect of standard tuberculosis treatment on plasma cytokine levels in patients with active pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2012;7(5):e36886. doi: 10.1371/journal.pone.0036886. PMID: 22606304; PMCID: PMC3351475.

107. Аксененко МБ, Рукша ТГ. Оценка взаимосвязи ингибирования матриксной металлопротеиназы-9 и содержания коллагеновых волокон в различных органах. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;(2):56-8.

108. Ярмолинская МИ, Молотков АС, Денисова ВМ. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действие. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;61(1):113-25.

109. Coussens A, Timms PM, Boucher BJ, Venton TR, Ashcroft AT, Skolimowska KH, et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits matrix metalloproteinases induced by *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Immunology*. 2009 Aug;127(4):539-48. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.03024.x.

110. Seredyuk V. Role of Aldosterone, Mutogenic Growth Factors, Apoptosis Inducers and Pulmonary Arterial Hypertension in the Formation and Progression of Chronic Pulmonary Heart Disease. *The Pharma Innovation Journal*. 2013;5(2):36-40.

111. Неврозова ВА, Тилик ТВ, Гилицанов ЕА, Вахрушева СЕ, Панченко ЕА, Кудрявцева ВА, и др. Содержание свободной металлопротеиназы ММП-9 и комплекса ММП9/ТИМП1 в сыворотке крови при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца. *Пульмонология*. 2011;(2):75-80.

112. Kübler A, Luna B, Larsson C, Ammerman NC, Andrade BB, Orandle M, et al. *Mycobacterium tuberculosis* dysregulates MMP/TIMP balance to drive rapid cavitation and unrestrained bacterial proliferation. *J Pathol*. 2015 Feb;235(3):431-44. doi: 10.1002/path.4432. PMID: 25186281.

113. Amălinei C, Căruntu ID, Giușcă SE, Bălan RA. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. *Rom J Morphol Embryol*. 2010;51(2):215-28. PMID: 20495735.

114. Хотко АА. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии псориаза и ассоциированной с ним коморбидности (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013;9(3):582-4.

115. Shieh FK, Kotlyar E, Sam F. Aldosterone and cardiovascular remodelling: focus on myocardial failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2004 Mar;5(1):3-13. doi: 10.3317/jraas.2004.005. PMID: 15136967.

116. Barberà JA, Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. *Drugs*. 2009 Jun 18;69(9):1153-71. doi: 10.2165/00003495-200969090-00002.

117. Hung CS, Chou CH, Liao CW, Lin YT, Wu XM, Chang YY, et al. Aldosterone Induces Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 Expression and Further Contributes to Collagen Accumulation: From Clinical to Bench Studies. *Hypertension*. 2016 Jun;67(6):1309-20. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06768. PMID: 27113051.

118. Rude MK, Duhaney TA, Kuster GM, Judge S, Heo J, Colucci WS, et al. Aldosterone stimulates matrix metalloproteinases and reactive oxygen species in adult rat ventricular cardiomyocytes. *Hypertension*. 2005 Sep;46(3):555-61. doi: 10.1161/01.HYP.0000176236.55322.18. PMID: 16043662.

119. Філіппова ОЮ. Стан фіброзування у хворих на неалкогольний стеатоз з коморбідним ожирінням і патологією біліарного тракту. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2017;17(2):204-9.

120. Николаева АВ, Шнайдер СА, Ткаченко ЕК. Изучение нарушений метаболизма межклеточного матрикса слизистой оболочки полости рта и пародонта кріс в условиях моделирования пародонта. *Інновації в соматології*. 2014;(2):7-10.



121. Goletti D, Lindestam Arlehamn CS, Scriba TJ, Anthony R, Cirillo DM, Alonzi T, et al. Can we predict tuberculosis cure? What tools are available? *Eur Respir J*. 2018 Nov 8;52(5):1801089. doi: 10.1183/13993003.01089-2018.
122. Mai M, Wang K, Huber G, Kirby M, Shattuck MD, O'Hern CS. Outcome Prediction in Mathematical Models of Immune Response to Infection. *PLoS One*. 2015 Aug 19;10(8):e0135861. doi: 10.1371/journal.pone.0135861.
123. Шевченко ОС, Говардовська ОО, Арсен'єв ОВ. Модель прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивній фазі протитуберкульозної терапії. *Science Rise: Medical Science*. 2018;(7):27-32.
124. Aparicio JP, Castillo-Chavez C. Mathematical modelling of tuberculosis epidemics. *Math Biosci Eng*. 2009 Apr;6(2):209-37. doi: 10.3934/mbe.2009.6.209. PMID: 19364150.
125. Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J*. 2017 Mar 22;49(3):1602308. doi: 10.1183/13993003.02308-2016. PMID: 28331043.
126. Arregui S, Iglesias MJ, Samper S, Marinova D, Martin C, Sanz J, et al. Data-driven model for the assessment of Mycobacterium tuberculosis transmission in evolving demographic structures. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Apr 3;115(14):E3238-E3245. doi: 10.1073/pnas.1720606115. PMID: 29563223.
127. Sigal GB, Segal MR, Mathew A, Jarlsberg L, Wang M, Barbero S, et al. Biomarkers of Tuberculosis Severity and Treatment Effect: A Directed Screen of 70 Host Markers in a Randomized Clinical Trial. *EBioMedicine*. 2017 Nov;25:112-21. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.10.018. PMID: 29100778; PMCID: PMC5704068.
128. Няньковський СЛ, Городиловська МІ. Критерії прогнозу ефективності лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в дітей шкільного віку. *Здоров'є ребенка*. 2018;13(5):444-9.

129. Pinto-Plata V, Casanova C, Müllerova H, de Torres JP, Corado H, Varo N, et al. Inflammatory and repair serum biomarker pattern: association to clinical outcomes in COPD. *Respir Res.* 2012 Aug 20;13(1):71. doi: 10.1186/1465-9921-13-71. PMID: 22906131.
130. Honeyborne I, McHugh TD, Kuittinen I, Cichonska A, Evangelopoulos D, Ronacher K, et al. Profiling persistent tubercule bacilli from patient sputa during therapy predicts early drug efficacy. *BMC Med.* 2016 Apr 7;14:68. doi: 10.1186/s12916-016-0609-3. PMID: 27055815.
131. Nikitina IY, Kondratuk NA, Kosmiadi GA, Amansahedov RB, Vasilyeva IA, Ganusov VV, et al. Mtb-specific CD27<sup>low</sup> CD4 T cells as markers of lung tissue destruction during pulmonary tuberculosis in humans. *PLoS One.* 2012;7(8):e43733. doi: 10.1371/journal.pone.0043733. PMID: 22937086.
132. Datta S, Sherman JM, Tovar MA, Bravard MA, Valencia T, Montoya R, et al. Sputum Microscopy With Fluorescein Diacetate Predicts Tuberculosis Infectiousness. *J Infect Dis.* 2017 Sep 1;216(5):514-24. doi: 10.1093/infdis/jix229. PMID: 28510693; PMCID: PMC5853787.
133. Lu P, Liu Q, Martinez L, Yang H, Lu W, Ding X, et al. Time to sputum culture conversion and treatment outcome of patients with multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study from urban China. *Eur Respir J.* 2017 Mar 22;49(3):1601558. doi: 10.1183/13993003.01558-2016. PMID: 28331033.
134. Wallis RS. Mathematical Models of Tuberculosis Reactivation and Relapse. *Front Microbiol.* 2016 May 17;7:669. doi: 10.3389/fmicb.2016.00669.
135. Panteleev AV, Nikitina IY, Burmistrova IA, Kosmiadi GA, Radaeva TV, Amansahedov RB, et al. Severe Tuberculosis in Humans Correlates Best with Neutrophil Abundance and Lymphocyte Deficiency and Does Not Correlate with Antigen-Specific CD4 T-Cell Response. *Front Immunol.* 2017 Aug 21;8:963. doi: 10.3389/fimmu.2017.00963. PMID: 28871253.
136. Goletti D, Lee MR, Wang JY, Walter N, Ottenhoff THM. Update on tuberculosis biomarkers: From correlates of risk, to correlates of active disease and

of cure from disease. *Respirology*. 2018 May;23(5):455-66. doi: 10.1111/resp.13272. PMID: 29457312.

137. Damayanti A, Subiyanto P, Pratiwi AB. Nonlinear system identification model of the spread of TB disease using the genetic algorithm and multilayer perceptron. In: *The 2nd International Conference on Mathematics: Education, Theory, and Application* [Internet]; 2018 Oct 30–31; Sukoharjo, Indonesia. Sukoharjo; 2019 [cited 2020 Feb 15]. (Journal of Physics: Conf. Series; vol. 1306). Available from: <https://tinyurl.com/y4rwf5ef>

138. Nkamba LN, Manga TT, Agouanet F, Mann Manyombe ML. Mathematical model to assess vaccination and effective contact rate impact in the spread of tuberculosis. *J Biol Dyn*. 2019 Dec;13(1):26-42. doi: 10.1080/17513758.2018.1563218. PMID: 31793413.

139. European Centre for Disease Prevention and Control. Mathematical modelling of programmatic screening strategies for latent tuberculosis infection in countries with low tuberculosis incidence [Internet]: Technical Report. Stockholm: ECDC; 2018 [cited 2020 Aug 5]. 86 p. Available from: <https://tinyurl.com/y2gh926s>

140. Doan TN, Cao P, Emeto TI, McCaw JM, McBryde ES. Predicting the Outcomes of New Short-Course Regimens for Multidrug-Resistant Tuberculosis Using Intrahost and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Nov 26;62(12):e01487-518. doi: 10.1128/AAC.01487-18.

141. Thorson A, составитель. Туберкулез и гендерные аспекты [Интернет]. ВОЗ: [Женева]; 2007 Сент 3 [цитировано 2020 Авг 3]. 3 с. Доступно на: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/69017/fs05R\\_TBgender.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/69017/fs05R_TBgender.pdf)

142. Калабуха ІА, Маєтний ЄМ, Волошин ЯМ, Хмель ОВ, Іващенко ВС, Веремєєнко РА, укладачі. Алгоритм надання хірургічної допомоги хворим на мультирезистентний туберкульоз легень: методичний посібник для лікарів. Київ: НІФП НАМН; 2015. 18 с.

143. Калабуха ІА, Маєтний ЄМ, Хмель ОВ, Волошин ЯМ, Іващенко ВІ, Веремєєнко РА. Обґрунтування алгоритму надання хірургічної допомоги хворим на мультирезистентний туберкульоз легень. Український пульмонологічний журнал. 2015;(2 дод.):46-54.

144. Опанасенко МС, Терешкович ОВ, Конік БМ, Калениченко МІ. Можливості хірургічного лікування мультирезистентного деструктивного туберкульозу легень. Український пульмонологічний журнал. 2016;(2):39-40.

145. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016 [Internet]. Geneva: WHO; 2016 [cited 2020 Jul 30]. 214 p. Available from: <https://tinyurl.com/y63vqtd4>

146. World Health Organization. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update [Internet]. WHO: Geneva; 2016 [cited 2020 Jul 28]. 64 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549639>

147. Tiberi S, Torrico MM, Rahman A, Krutikov M, Visca D, Silva DR, et al. Managing severe tuberculosis and its sequelae: from intensive care to surgery and rehabilitation. J Bras Pneumol. 2019 Apr 25;45(2):e20180324. doi: 10.1590/1806-3713/e20180324. PMID: 31038649; PMCID: PMC6733754.

148. Эсмедляева ДС, Титаренко ОТ, Павлова МВ, Дьякова МЕ, Перова ТЛ. Система матричных металлопротеиназ в оценке деструктивных процессов легочной ткани при туберкулезе. Туберкулез и болезни легких. 2015;(8):38-42.

149. Tang L, Zeng J, Geng P, Fang C, Wang Y, Sun M, et al. Global Metabolic Profiling Identifies a Pivotal Role of Proline and Hydroxyproline Metabolism in Supporting Hypoxic Response in Hepatocellular Carcinoma. Clin Cancer Res. 2018 Jan 15;24(2):474-485. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1707.

150. Squeglia F, Ruggiero A, Berisio R. Collagen degradation in tuberculosis pathogenesis: the biochemical consequences of hosting an undesired guest. Biochem J. 2018 Oct 11;475(19):3123-3140. doi: 10.1042/BCJ20180482. PMID: 30315001.

151. Lalli M, Hamilton M, Pretorius C, Pedrazzoli D, White RG, Houben RMGJ. Investigating the impact of TB case-detection strategies and the consequences of false positive diagnosis through mathematical modelling. *BMC Infect Dis.* 2018 Jul 21;18(1):340. doi: 10.1186/s12879-018-3239-x. PMID: 30031378; PMCID: PMC6054844.

## ДОДАТКИ

## Додаток А

**Список публікацій здобувача за темою дисертації**

1. Ovcharenko IA. Standard treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis – analysis of effectiveness. *Annals of Mechnikov Institute*. 2017;(1):22-7. *Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index, Index Copernicus.*
2. Шевченко ОС, Овчаренко ІА. Моніторинг ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз із застосуванням різних стандартних схем лікування. *Буковинський медичний вісник*. 2017;21(2 Ч. 1):135-8. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, статистична обробка результатів та оформлення статті до друку). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Index Copernicus.*
3. Овчаренко ІА, Шевченко ОС. Дослідження факторів фіброзу у хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легенів. *Science Rise: Medical Science*. 2017;(9):16-21. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, статистична обробка результатів та оформлення статті до друку). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index, Index Copernicus.*
4. Овчаренко ІА, Шевченко ОС. Динаміка рівнів тканинних факторів фіброзу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легенів з різною чутливістю мікобактерій туберкульозу. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2017;(3):40-6. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, обробка матеріалів та написання тексту). Журнал включений до міжнародної наукометричної системи Google Scholar.*

5. Овчаренко ІА, Шевченко ОС, Калмикова ІМ, Боровок НМ. Хірургічне лікування мультирезистентного туберкульозу як фактор підвищення ефективності лікування. Буковинський медичний вісник. 2017;21(4):82-8. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, статистична обробка результатів та оформлення статті до друку)* Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Index Copernicus.

6. Шевченко ОС, Овчаренко ІА. Динаміка показників реорганізації сполучної тканини та альдостерону, як маркер сприятливого перебігу мультирезистентного туберкульозу. Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва. 2018;19(1):84-7. *(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 ІА, Шевченко ОС, Радзишевська ЄБ. Динаміка рівнів альдостерону та продуктів руйнації колагену у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з різною ефективністю лікування. Хірургія Донбасу. 2018;7(2):44-9. *(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. Шевченко ОС, Овчаренко ІА. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз зареєстрованих у 2010–2012 рр. у Харківській області. В: Мечніковські читання – 2016. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій. Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів; 2016 Трав 12–13; Харків. Харків: ХНМУ; 2016. с. 164-5.

9. Овчаренко ІА, Погорєлова ОО, Масалітіна ВВ. Аналіз ефективності лікування хворих 4 категорії в рамках виконання Глобальної

стратегії «Покласти край туберкульозу». В: ВІМСО 2016. Пріоритети та перспективи молодіжної науки. Матеріали 3-го Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих вчених; 2016 Квіт 6–8; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2016. с. 477. (Хист; вип. 18).

10. Овчаренко ІА. Аналіз критеріїв ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз. В: Annual Young Medical Scientists Conference. Матеріали конференції молодих вчених; 2016 Жовт 28–29; Київ. Київ; 2016. с. 29. (Український науково-медичний молодіжний журнал; № 3, спец. вип.).

11. Шевченко ОС, Овчаренко ІА. Эффективность различных схем терапии больных мультирезистентным туберкулезом в Харьковской области. В: Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки, междисциплинарная интеграция, итоги и перспективы. Материалы 5-го конгресса национальной ассоциации фтизиатров; 2016 Нояб 17–19; Санкт-Петербург. Санкт-Петербург: Национальная ассоциация фтизиатров; 2016. с. 270-2.

12. Овчаренко ІА, Шевченко ОС, Боровок НМ, Смірнов СО. Аналіз ефективності лікування стандартними схемами хворих на мультирезистентний туберкульоз легенів із додатковим застосуванням ізоніазиду та без його застосування. В: Антибактеріальна терапія у ХХІ 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; 2016 Лист 23; Харків. Харків: ХНМУ; 2016. с. 119-20.

13. Shevchenko O, Ovcharenko I. Analysis of the effectiveness of MDR-TB therapy in patients registered in 2009–2014 in the Kharkiv Region. In: Keystone Symposia. Poster Abstracts New Developments in Our Basic



Understanding of Tuberculosis; 2017 Jan 14–18; Vancouver. Vancouver; 2017. p. 152.

14. Шевченко ОС, Овчаренко ІА, Боровок НМ. Ефективність лікування мультирезистентного туберкульозу у Харківській області за 2014 рік. В: Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах. Матеріали науково-практичної конференції; 2017 Бер 30; Київ. Київ; 2017. с. 124-5. (Український пульмонологічний журнал; № 2 дод.).

15. Овчаренко ІА, Хворостинко РБ. Комплексное лечение больных мультирезистентным туберкулезом. В: Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017. Сборник тезисов докладов 71-ой Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых; 2017 Апр 17–18; Минск. Минск: БГМУ; 2017. с. 1680.

16. Шевченко ОС, Овчаренко ІА. Динаміка факторів фіброзу при туберкульозі легенів з різною чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів. В: Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті акад. Л. В. Громашевського, приуроченої до 130-річчя від дня його народження; 2017 Жовт 12–13; Київ. Київ; 2017. с. 129-31.

17. Овчаренко ІА. Уровни факторов фиброза у больных мультирезистентным туберкулезом легких и их влияние на исход туберкулезного процесса. В: Актуальные вопросы инфекционной патологии. Материалы научно-практической конференции, посвященной 55-летию кафедры инфекционных болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет». Гродно; 2017. с. 551-3. (Клиническая инфектология и паразитология; т. 6, № 4).

18. Ovcharenko IA, Pogorelova OO, Eksarova MA. Change of the aldosterone levels in patients with pulmonary tuberculosis with different sensitivity of the mycobacteria. В: Мечниковські читання – 2018. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, що присвячена 95-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету; 2018 Трав 17–18; Харків. Харків: ХНМУ; 2018. с. 154-5.

### **Відомості про апробацію результатів дисертації**

1. «Епідеміологічні дослідження в клінічній та профілактичній медицині: досягнення та перспективи» (м. Харків, 2015 р.). Доповідь та публікація тез.
2. I науково-практична конференція з міжнародною участю «Проблеми сьогодення у педіатрії» (м. Харків, 2016 р.). Доповідь та публікація тез.
3. III Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів та молодих вчених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки» (м. Чернівці, 2016). Доповідь та публікація тез.
4. V Ежегодная международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины» (м. Баку, 2016 р.). Доповідь.
5. Науково-практична конференція "Втілення ідей М. М. Соловйова в збереження популяційного здоров'я нації" (м. Харків, 2016 р.). Доповідь.
6. Науково-практична конференція «Інфекційний контроль та актуальні проблеми інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги» (м. Харків, 2016 р.). Доповідь та публікація тез.
7. Міжрегіональна науково-практична конференція з міжнародною участю "Проблеми діагностики та лікування захворювань органів дихання та їх коморбідності - реалії сьогодення" (м. Чернівці, 2016 р.). Доповідь та публікація тез.
8. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема» (м. Харків, 2017 р.). Доповідь та публікація тез.
9. V науковий симпозіум з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання та травлення» (м. Тернопіль, 2017 р.). Доповідь та публікація тез.

10. II Міжнародний Конгрес USERN (м. Харків, 2017р.). Доповідь.
11. 28 міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства «International Congress Paris» (м. Париж, 2018). Доповідь та публікація тез.

**Впровадження результатів дослідження у практику**

1. Волинське обласне територіальне медичне протитуберкульозне об'єднання, м. Луцьк;
2. Тернопільський обласний протитуберкульозний диспансер, м. Тернопіль;
3. Чернівецький обласний протитуберкульозний диспансер, м. Чернівці;
4. КУ «Сєвєродонецька міська багатoproфільна лікарня», протитуберкульозне відділення КВПВ №1, м. Сєвєродонецьк;
5. КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №1», м. Харків.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
**Головний лікар**  
**КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №1»**  
**м. Харків**

«6» жовтня 2016 р.

І.М. Кузнецова



## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

### 1. Назва пропозиції для впровадження

Спосіб діагностики можливого перебігу туберкульозу легень.

### 2. Ким та коли запропоновано

Шевченко О.С., Овчаренко І.А. (Харківський національний медичний університет, кафедра фтизіатрії та пульмонології), 2015 рік.

### 3. Джерело інформації

Шевченко О.С., Овчаренко І.А. Спосіб діагностики можливого перебігу туберкульозу легень. Інформаційний лист. – Київ, 2015.- Вип. 2. № 221.- с4.

### 4. Де і коли впроваджено

01.12.2014 р. по 30.11.2017 р. КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №1» м.Харків.

### 5. Результати застосування методу:

загальна кількість досліджень за період з 01.12.2014 р. по 30.11.2017 р. - 49.

позитивні (кількість спостережень) - 44; невизначені (кількість спостережень) – 2; заперечні (кількість спостережень) – 3.

### 6. Ефективність впровадження

Спосіб діагностики можливого перебігу туберкульозу легень, який включає проведення клінічного аналізу крові, за показниками якого розраховують ГП за формулою  $ГП = (П + С) / (Мо + Л + Е) \times К_{л} \times К_{ШЗЕ} \times К_{Ер} \times К_{Тр}$  де: П — паличкоядерні нейтрофіли (%); С — сегментоядерні нейтрофіли (%); Мо — моноцити (%); Л — лімфоцити (%); Е — еозинофіли (%);  $К_{л}$  — поправочний коефіцієнт на рівень лейкоцитів;  $К_{ШЗЕ}$  — поправочний коефіцієнт на рівень ШЗЕ;  $К_{Ер}$  — поправочний коефіцієнт на рівень еритроцитів;  $К_{Тр}$  — поправочний коефіцієнт на рівень тромбоцитів (поправочні коефіцієнти наведені у інформаційному листі). При ефективному лікуванні початковий рівень ГП був підвищений в середньому у 3,8 рази по відношенню до середніх нормальних показників у здорових осіб (< 0,001), достовірно знижувався до 3 місяця і нормалізувався на 6 місяці лікування. При неефективному лікуванні ГП до початку лікування був підвищений в середньому в 7,3 рази по відношенню до середніх нормальних показників у здорових осіб (< 0,001), мав достовірну тенденцію до зниження на 3 та 6 місяців лікування (< 0,02), але не нормалізувався і залишався значно підвищеним у середньому в 4,5 рази на 6 місяці лікування.

### 7. Зауваження та пропозиції

Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Дата 06.10.2016.

Підпис відповідального за впровадження

  
 (підпис)

Шевченко О.С.

Завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології ХНМУ

  
 (підпис)

Овчаренко І.А.

Аспірант кафедри фтизіатрії та пульмонології ХНМУ



## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

### 1. Назва пропозиції для впровадження

Спосіб діагностики можливого перебігу туберкульозу легень.

### 2. Ким та коли запропоновано

Шевченко О.С., Овчаренко І.А. (Харківський національний медичний університет, кафедра фтизіатрії та пульмонології), 2015 рік.

### 3. Джерело інформації

Шевченко О.С., Овчаренко І.А. Спосіб діагностики можливого перебігу туберкульозу легень. Інформаційний лист. – Київ, 2015.- Вип. 2. № 221.- с4.

### 4. Де і коли впроваджено

01.12.2014 р. по 30.11.2017 р. протитуберкульозне відділення КДПВ №1 (клініко-діагностичного поліклінічного відділення №1) КУ «Севродонецька міська багатопрофільна лікарня»

### 5. Результати застосування методу:

загальна кількість досліджень за період з 01.12.2014 р. по 30.11.2017 р. - 49.

позитивні (кількість спостережень) - 44; невизначені (кількість спостережень) - 2; заперечні (кількість спостережень) - 3

### 6. Ефективність впровадження

Спосіб діагностики можливого перебігу туберкульозу легень, який включає проведення клінічного аналізу крові, за показниками якого розраховують ГП за формулою  $ГП = (П + С) / (Мо + Л + Е) \times K_L \times K_{ШЗЕ} \times K_{Ер} \times K_{Тр}$

де: П — паличкоядерні нейтрофіли (%); С — сегментоядерні нейтрофіли (%); Мо — моноцити (%); Л — лімфоцити (%); Е — еозинофіли (%);  $K_L$  — поправочний коефіцієнт на рівень лейкоцитів;  $K_{ШЗЕ}$  — поправочний коефіцієнт на рівень ШЗЕ;  $K_{Ер}$  — поправочний коефіцієнт на рівень еритроцитів;  $K_{Тр}$  — поправочний коефіцієнт на рівень тромбоцитів (поправочні коефіцієнти наведені у інформаційному листі). При ефективному лікуванні початковий рівень ГП був підвищений в середньому у 3,8 рази по відношенню до середніх нормальних показників у здорових осіб (< 0,001), достовірно знижувався до 3 місяця і нормалізувався на 6 місяці лікування. При неефективному лікуванні ГП до початку лікування був підвищений в середньому в 7,3 рази по відношенню до середніх нормальних показників у здорових осіб (< 0,001), мав достовірну тенденцію до зниження на 3 та 6 місяців лікування (< 0,02), але не нормалізувався і залишався значно підвищеним у середньому в 4,5 рази на 6 місяці лікування.

### 7. Зауваження та пропозиції

Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Дата 24.10.2016.

Підпис відповідального за впровадження

(підпис)

Шевченко О.С.

Завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології ХНМУ

(підпис)

Овчаренко І.А.

Аспірант кафедри фтизіатрії та пульмонології ХНМУ

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
**Головний лікар**  
*Григоренко С.І.* (підпис)  
 (підпис головного лікаря)  
 (підпис головного лікаря)  
*Харківський національний медичний університет*  
 (назва закладу охорони здоров'я)  
*проректор з наукової роботи*  
 «23» 11 2016 р.

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

### 1. Назва пропозиції для впровадження

Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легенів.

### 2. Ким та коли запропоновано

Шевченко О.С., Овчаренко І.А. (Харківський національний медичний університет, кафедра фтизіатрії та пульмонології), 2016 рік.

### 3. Джерело інформації

Шевченко О.С., Овчаренко І.А. Анализ эффективности терапии мультирезистентного туберкулеза у больных, зарегистрированных в 2009-2014 годах в Харьковской области. Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016. №4. С.5-10.

### 4. Де і коли впроваджено

З 01.12.2014 по 30.11.2017 у *ХОПХТД*

(назва закладу охорони здоров'я)

### 5. Результати застосування методу:

загальна кількість досліджень за період з 01.12.2014 р. по 30.11.2017 р. - 68.

позитивні (кількість спостережень) - 64; невизначені (кількість спостережень) - 2; заперечні (кількість спостережень) - 2.

### 6. Ефективність впровадження

Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легенів дозволяє прогнозувати можливий результат лікування хворих в залежності від застосовуваних щодо них стандартних схем лікування та дає можливість обирати для лікування таких хворих препарати з найбільшою ефективністю дії щодо збудника туберкульозу.

### 7. Зауваження та пропозиції

Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Дата 23.11.16.

Підпис відповідального за впровадження

*Шевченко О.С.*  
 (підпис)

Шевченко О.С.

Завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології ХНМУ

*Овчаренко І.А.*  
 (підпис)

Овчаренко І.А.

Аспірант кафедри фтизіатрії та пульмонології ХНМУ

*Сиренчикова Н.В.*  
 (підпис)

*Сиренчикова Н.В.*

Завідувач відділенням





Генеральний директор ОТМПО

Ю.Валецький

2017 р.

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження** Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легенів шляхом дослідження рівнів факторів фіброзу.

**2. Ким та коли запропоновано**

Шевченко О.С., Овчаренко І.А. (Харківський національний медичний університет, кафедра фтизіатрії та пульмонології), 2017 рік.

**3. Джерело інформації**

Овчаренко І.А., Шевченко О.С. Дослідження факторів фіброзу у хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легенів. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science» 2017. № 8(16). С. 16-21.

**4. Де і коли впроваджено**

з 01.12.2014 р. по 30.11.2017 р.

у Волинському обласному територіальному медичному протитуберкульозному об'єднанні (ОТМПО).

**5. Результати застосування методу:**

загальна кількість досліджень за період з 01.12.2014 р. по 30.11.2017 р. - 48.

позитивні (кількість спостережень) - 44; невизначені (кількість спостережень) - 2; заперечні (кількість спостережень) - 2.

**6. Ефективність впровадження**

Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легенів дозволяє прогнозувати можливий результат лікування хворих в залежності від показників рівнів тканинних факторів фіброзу у таких пацієнтів та їх кореляційних зв'язків з показниками інших стандартних діагностичних тестів, що застосовуються у таких пацієнтів (клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, бактеріологічне дослідження мокротиння (мікроскопія та засів на рідкі та тверді поживні середовища), рентгенологічні методи дослідження.

**7. Зауваження та пропозиції**

Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Дата 30.11.2017.

Підпис відповідального за впровадження

(підпис)

Шевченко О.С.

Завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології ХНМУ

(підпис)

Овчаренко І.А.

Аспірант кафедри фтизіатрії та пульмонології ХНМУ

(підпис)

Завідувач

відділенням



Тернопільський обласний протитуберкульозний диспансер  
(назва закладу охорони здоров'я)  
« 30 » листопада 2017 р

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

### 1. Назва пропозиції для впровадження

Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легенів шляхом дослідження рівнів факторів фіброзу.

### 2. Ким та коли запропоновано

Шевченко О.С., Овчаренко І.А. (Харківський національний медичний університет, кафедра фтизіатрії та пульмонології), 2017 рік.

### 3. Джерело інформації

Овчаренко І.А., Шевченко О.С. Дослідження факторів фіброзу у хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легенів. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science» 2017. № 8(16).С. 16-21.

### 4. Де і коли впроваджено

з 01.12.2014 р. по 30.11.2017 р. Тернопільський обласний протитуберкульозний диспансер.

### 5. Результати застосування методу:

загальна кількість досліджень за період з 01.12.2014 р. по 30.11.2017 р. - 48.

позитивні (кількість спостережень) - 44; невизначені (кількість спостережень) - 2; заперечні (кількість спостережень) - 2.

### 6. Ефективність впровадження

Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легенів дозволяє прогнозувати можливий результат лікування хворих в залежності від показників рівнів тканинних факторів фіброзу у таких пацієнтів та їх кореляційних зв'язків з показниками інших стандартних діагностичних тестів, що застосовуються у таких пацієнтів (клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, бактеріологічне дослідження мокротиння (мікроскопія та засів на рідкі та тверді поживні середовища), рентгенологічні методи дослідження.

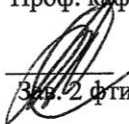
### 7. Зауваження та пропозиції

Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Дата 30.11.2017.

Підпис відповідального за впровадження

(підпис)  проф.. Гришук Л.А.  
Проф. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії

(підпис)  Майовецька Н.С.  
Зав. 2 фтизіо-терапевтичним відділенням