

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

РАЗНАТОВСЬКА ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА

УДК: 616.24-002.5-018:615.018]-085.281.9

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ
ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ДЕСТРУКТИВНИЙ
ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук



Київ – 2015

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті

Науковий консультант

доктор медичних наук, професор

Шальмін Олександр Самуїлович,

Запорізький державний медичний університет,

завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Черенько Світлана Олександрівна

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії

і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського

Національної академії медичних наук України»,

завідувачка відділу хіміорезистентного туберкульозу

доктор медичних наук, професор

Тодоріко Лілія Дмитрівна,

Вищий навчальний державний заклад

«Буковинський державний медичний університет»,

завідувачка кафедри фтизіатрії та пульмонології

доктор медичних наук, професор

Шевченко Ольга Станіславна,

Харківський Національний медичний університет,

завідувачка кафедри фтизіатрії та пульмонології

Захист відбудеться “01” лютого 2016 р. об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Автореферат розісланий “29” грудня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О.О.Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) легень в усьому світі є однією з самих несприятливих форм захворювання з високим рівнем епідемічної небезпеки, причиною зниження ефективності лікування хворих та виникнення рецидивів (Черенько С. О., 2013). Вивчення особливостей перебігу МРТБ легень, на сьогодні, є особливо актуальним, у зв'язку зі зростанням захворюваності на цю форму туберкульозної інфекції в Україні протягом 2009-2013 рр.: з 3329 зареєстрованих випадків у 2009 р. до 9035 – у 2013 р. (Недоспасова О. П. з співавт., 2014). На кінець 2012 р. у світі результату «успішного лікування» досягли 48 % даної категорії хворих (Фещенко Ю. І. з співавт., 2015).

Однією з причин низької ефективності лікування хворих на деструктивний МРТБ легень є пригнічення функціональної активності імунокомпетентних клітин, відповідальних за елімінацію мікобактерій туберкульозу (МБТ), що сприяє розвитку вторинного імунодефіцитного стану (Чернушенко Е. Ф., Процюк Р. Г., 2011). Тривалий такий стан призводить до розвитку хронічного специфічного процесу, що значно ускладнює клінічний перебіг, сприяє виникненню деструкцій, а прогресування МРТБ легень посилює імунону недостатність. Тому вивчення імуного статусу у цих хворих має велике значення для вирішення питання доцільності включення в комплексне лікування патогенетичних засобів, які мають імуномодулюючу дію (Рекалова О. М. з співавт., 2015).

Розвиток специфічного процесу при деструктивному МРТБ легень супроводжується стресорною активацією вегетативної нервової системи (ВНС). При туберкульозі гіпоксія спричиняє прямий вплив на міокард з розвитком дисбалансу між транспортом кисню та його потребами, що призводить до ішемії міокарда, яка реалізується через порушення регуляції ритму серця (Statsenko M. E. et al., 2014). Тканинна гіпоксія сприяє розвитку порушень проміжного метаболізму, серед яких ключову роль відіграють процеси вільнорадикального пероксидного окиснення білків (ПОБ) та накопичення токсинів проміжного обміну, які є причиною розвитку вторинної ендогенної інтоксикації (ЕІ) (Федорова О. А., 2014).

На сьогодні однією з важливих причин низької ефективності лікування хворих на деструктивний МРТБ легень є формування побічних реакцій (ПР) внаслідок дії протитуберкульозних препаратів (ПТП) II ряду (Фещенко Ю. І. з співавт., 2008). Клінічні прояви ПР у значній мірі залежать від стану органів і систем, які відповідають за їх метаболізм (Петренко В. І. з співавт., 2014).

Отже, існує необхідність глибокого комплексного вивчення у хворих на деструктивний МРТБ легень імунологічних змін, процесів пероксидного окиснення білків, рівнів показників ЕІ, вегетативних порушень, зі встановленням взаємозв'язків цих систем та їх впливу на перебіг ПР внаслідок дії ПТП. На підставі встановлених патогенетичних механізмів тяжкого перебігу захворювання розробити додатковий комплекс патогенетичного лікування, спрямованого на корекцію імунологічних, біохімічних та вегетативних змін, а також профілактику та зменшення ПР внаслідок дії ПТП, що підвищить ефективність лікування та покращить переносимість поліхіміотерапії у цих хворих. Важливість вивчення цієї проблеми стало підставою для проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Дисертація є фрагментами науково-дослідних робіт кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету «Покращення ефективності і переносимості поліхіміотерапії у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень» (№ державної реєстрації 0110U00905) та «Дослідження динаміки стану імунітету, встановлення критеріїв його порушення та розробка своєчасної їх корекції у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень в процесі інтенсивної фази лікування» (№ державної реєстрації 0114U000969).

Мета дослідження – підвищити ефективність та покращити переносимість поліхіміотерапії у хворих на деструктивний МРТБ легень шляхом встановлення патогенетичних механізмів тяжкого перебігу захворювання та розробки додаткового комплексу лікування, спрямованого на корекцію імунологічних, біохімічних та вегетативних змін, а також профілактику та зменшення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів.

Задачі дослідження:

1. Вивчити ретроспективно клінічно-анамнестичні особливості перебігу туберкульозу та тривалість життя у пацієнтів, які померли від МРТБ легень, залежно від випадку захворювання.

2. Вивчити клінічно-анамнестичні особливості перебігу деструктивного МРТБ легень за визначенням випадку захворювання на туберкульоз.

3. Вивчити особливості лабораторних показників (імунологічних та біохімічних) у хворих на деструктивний МРТБ легень за визначенням випадку захворювання на туберкульоз.

4. Вивчити особливості функціональних показників (варіабельність серцевого ритму) у хворих на деструктивний МРТБ легень за визначенням випадку захворювання.

5. Визначити кореляційні зв'язки між імунологічними, біохімічними та вегетативними показниками у хворих на деструктивний МРТБ легень.

6. Обґрунтувати доцільність застосування додаткового патогенетичного лікування шляхом вивчення впливу та ефективності імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію спрямованого на корекцію імунологічних змін, анксиолітика мебікару – на корекцію вегетативних порушень та цитопротектору пропіонату дигідрат – на корекцію змін пероксидного окиснення білків з усуненням вторинної ендогенної інтоксикації.

7. Вивчити ефективність розробленого додаткового патогенетичного лікування, спрямованого на корекцію імунологічних змін, вегетативних порушень та змін пероксидного окиснення білків з усуненням вторинної ендогенної інтоксикації, при застосуванні з метою профілактики та зменшення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів.

8. Розробити показання для додаткового застосування у хворих на деструктивний МРТБ легень імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію, анксиолітика мебікару та цитопротектору пропіонату дигідрат.

Об'єкт дослідження: мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень.

Предмет дослідження: клінічно-анамнестичні, лабораторні (імунологічні, біохімічні) та функціональні (варіабельність серцевого ритму) особливості перебігу

захворювання у хворих на деструктивний МРТБ легень; ефективність додаткової патогенетичної терапії для корекції імунологічних, біохімічних та вегетативних змін у цих хворих.

Методи дослідження: загально-клінічні, рентгенологічні, мікробіологічні, біохімічні, імунологічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Доповнено наукові дані щодо особливостей перебігу деструктивного МРТБ легень: при нових та повторних випадках переважають молоді працездатні особи до 41 років, з поширеним однобічним та обмеженим процесом переважно з однією каверною розмірами до 4-х см у діаметрі, а при хронічному процесі – особи старше 41 років, з поширеним двобічним процесом у легенях з численними кавернами понад 4-х см у діаметрі.

У хворих на деструктивний МРТБ легень уточнені наукові дані щодо патогенетичних змін імунологічних, біохімічних та вегетативних показників та зв'язок між ними. Вперше встановлено, що особливостями імунологічних змін є зростання вмісту про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові з вираженим дисбалансом їх співвідношення. Визначено, що вегетативна дисфункція у хворих на деструктивний МРТБ легень проявляється симпатикотонією. Зміни ПОВ проявляються інтенсивним оксидативним стресом, зниженням адаптаційно-компенсаторних можливостей організму та високим рівнем продуктів вторинної ендогенної інтоксикації. Визначено, що підвищення сироваткового рівня цитокінів пов'язано зі зростанням інтенсивності оксидативного стресу, виразністю вторинної ендогенної інтоксикації та зростанням інтенсивності симпатикотонії.

Обґрунтована доцільність застосування у хворих на деструктивний МРТБ легень у комплексному лікуванні імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію для корекції імунологічних змін, анксиолітика мебікару для корекції вегетативних порушень, цитопротектору пропіонату дигідрат для корекції змін пероксидного окиснення білків з усуненням вторинної ендогенної інтоксикації.

Обґрунтована доцільність застосування додаткового патогенетичного лікування, яке спрямоване на корекцію імунологічних змін, вегетативних порушень та змін ПОВ з усуненням ознак вторинної ЕІ при застосуванні з метою профілактики та зменшення ПР внаслідок дії ПТП, що сприяє підвищенню ефективності лікування на 23,1%, покращує переносимість протитуберкульозної хіміотерапії (зменшення кількості побічних реакцій у 2,9 разу).

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено нові способи діагностики та лікування хворих на деструктивний МРТБ легень, прогнозування перебігу захворювання (3 патенти України на корисну модель). Обґрунтована доцільність визначення активності специфічного процесу у цих хворих шляхом дослідження у сироватці крові вмісту показників цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10 та TNF- α), діагностики вегетативних порушень шляхом дослідження показників варіабельності серцевого ритму (ВСР) (частоти серцевих скорочень, варіаційного розмаху, амплітуди моди, моди та індексу напруження), діагностики змін ПОВ шляхом визначення у сироватці крові рівнів маркерів спонтанної та метал-індукованої окисної модифікації білків (ОМБ), діагностики ендогенної інтоксикації

шляхом визначення у сироватці крові рівня показників молекул середніх мас (МСМ) спонтанної ОМБ (2 патенти України на корисну модель).

Обґрунтована доцільність застосування додаткового патогенетичного лікування, спрямованого на корекцію імунологічних, біохімічних та вегетативних змін (2 патенти України на корисну модель), профілактику та зменшення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів. Визначені показання для додаткового призначення у цих хворих імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-глїцин динатрію, анксиолітика мебікар та цитопротектору пропіонату дигідрат. Запропоновані підходи до оптимізації лікування хворих на деструктивний МРТБ легень дозволяють підвищити ефективність лікування на 23,1 % та покращити переносимість поліхіміотерапії (зменшення кількості побічних реакцій у 2,9 разу).

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати роботи впроваджені в практичну роботу відділень Комунальної установи «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» (ЗОПТКД), протитуберкульозних диспансерів міст Запоріжжя, Бердянськ, Мелітополь, у навчальний процес Запорізького державного медичного університету.

За матеріалами дисертації видано монографію «Иммунологические особенности химиорезистентного туберкулеза легких» (Saarbrücken, Deutschland, 2013), 2 методичні рекомендації МОЗ України «Спосіб прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень» (м. Київ, 2014) та «Спосіб діагностики вторинної ендогенної інтоксикації у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень» (м. Київ, 2014), інформаційний лист «Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень» (м. Київ, 2012), 2 нововведення «Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень» (м. Київ, 2012), «Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень» (м. Київ, 2012), навчальний посібник «Побочные реакции противотуберкулезных препаратов» (Київ, 2014).

Особистий внесок здобувача. Дисертанту належить ідея дослідження. Пошукувач проаналізувала наукову літературу та патентну інформацію за темою дисертації, визначила актуальні напрямки досліджень, сформулювала мету та завдання наукової роботи, розробила всі положення дисертаційної роботи, особисто проводила відбір та клінічне обстеження хворих. Автором складена комп'ютерна база даних усіх проведених у роботі досліджень, проведене статистичне опрацювання матеріалу, інтерпретація одержаних результатів, їх зіставлення з літературними даними. Текстова та графічна оформлення результатів досліджень належить автору. Усі наукові результати проведених досліджень, що виносяться на захист, висновки і практичні рекомендації на основі виконаних досліджень отримані та сформульовані автором самостійно. У наукових працях, опублікованих зі співавторами, самостійно зібрано матеріал, здійснено огляд літератури за темою, зроблено узагальнення та сформульовані висновки.

Апробація результатів роботи. Основні положення дисертації оприлюднені на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука-2010» (Полтава, 2010), 64 міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми сучасної медицини» (Київ, 2010), науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання медицини і фармації»

(Запоріжжя, 2010), II науковому симпозиумі «Імунопатологія при респіраторних захворюваннях» (Тернопіль, 2011), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання пульмонології: обмін досвідом та перспективи розвитку» (Чернівці, 2011), научно-практической конференции молодых ученых в рамках первой Всероссийской недели науки с международным участием «Аспирантские и докторантские чтения» (РФ, Саратов, 2012), IX міжнародній медико-фармацевтичній конференції студентів і молодих вчених (Чернівці, 2012), науково-практичній конференції «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» з міжнародною участю (Львів, 2013), международной научной конференции МКМ-2013-011 «Современная клиническая медицина: изучение этиологии и патогенеза заболеваний, разработка методов их профилактики, диагностики и лечения» (Москва, 2013), международной научной конференции МКМ-2013-012 «Современные исследования медико-биологических наук: совершенствование диагностики, разработка средств профилактики и терапии болезней» (Киров, 2013), III науковому симпозиумі «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення (з міжнародною участю)» (Тернопіль, 2013), V з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (Київ, 2013), 69-ой Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2014), XIII конференции молодых ученых и специалистов «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 2014), Первой международной (заочной) научно-практической конференции «Туберкулез – глобальная катастрофа человечества: эпидемиологические, клинико-диагностические и организационно-правовые аспекты противотуберкулезной помощи в странах СНГ» (Ростов-на-Дону, 2014).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 35 наукових праць, з яких 1 монографія, 30 статей (в тому числі 18 у наукових фахових виданнях, 8 – у міжнародних виданнях, 2 – у виданнях, що зареєстровані у міжнародних наукометричних системах, 17 – самостійних), 5 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів та симпозиумів.

Структура дисертації. Дисертація обсягом 323 сторінок, ілюстрована 79 таблицями, 13 рисунками, 9 фотографіями. Складається зі вступу, 6 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій; переліку використаних джерел становить 488 найменувань, із них 345 – кирилицею, 143 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Обстежені в динаміці 250 хворі на деструктивний МРТБ легень, які лікувалися в ЗОПТКД у період з 2007 по 2014 рр.

Дослідження складалося з 4-х фрагментів:

1. Перший фрагмент був присвячений ретроспективному аналізу клінічно-анамнестичних особливостей перебігу туберкульозу та тривалості життя неефективно лікованих хворих на контингенті померлих від МРТБ легень, залежно від випадку захворювання.

Було проведено ретроспективний аналіз 126 історій хвороб хворих, які лікувались у ЗОПТКД протягом 2007-2014 рр. та померли від МРТБ легень. Чоловіків було 114 (90,4 %), жінок – 12 (9,6 %), середній вік склав ($42,3 \pm 1,0$) років. Залежно від випадку захворювання, серед померлих хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) було 16 пацієнтів (12,6 %), рецидивами туберкульозу (РТБ) – 21 (16,7 %), з лікуванням після невдачі хіміотерапії (НЛТБ) – 25 (19,9 %), з лікуванням після перерви (ЛПП) – 17 (13,5 %) та з хронічним процесом (ХТБ) – 47 (37,3 %).

2. Другий фрагмент був присвячений вивченню клінічно-анамнестичних особливостей перебігу деструктивного МРТБ легень, особливостей стану імунітету, ВНС, стану системи ПОБ та виразності вторинної ЕІ у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання.

Для вивчення клінічно-анамнестичних особливостей перебігу деструктивного МРТБ легень в дослідження увійшло 250 хворих. Середній вік хворих становив ($37,1 \pm 0,7$) років, переважали чоловіки – 198 (79,2 %). Залежно від випадку захворювання, хворі були розподілені наступним чином: ВДТБ – 52 особи; 148 пацієнтів мали повторне лікування, із них НЛТБ – 51 хворих, ЛПП – 49 хворих, РТБ – 48 хворих; ХТБ мали 50 хворих. У всіх (100 %) хворих процес у легенях був деструктивний з ураженням однієї чи обох легень.

У 90 хворих на деструктивний МРТБ легень на початку лікування вивчали вміст цитокінів у сироватці крові (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, TNF- α), стан ПОБ за рівнем маркерів ОМБ альдегідфенілгідразонів (АФГ) і кетонфенілгідразонів (КФГ) у сироватці крові та виразність ЕІ за рівнем МСМ, а також вегетативний статус за показниками ВСР. Чоловіків було 71 (78,9 %), середній вік склав ($40,0 \pm 1,3$) років. Залежно від випадку, хворих було: з ВДТБ – 25 осіб; 30 пацієнтів мали повторне лікування, із них НЛТБ – 15 осіб, ЛПП – 15 осіб, РТБ – 18 осіб; ХТБ мали 17 осіб.

3. Третій фрагмент було присвячено вивченню корекції імунологічних, біохімічних та вегетативних змін. З цією метою було призначено відповідне додаткове патогенетичне лікування та проведено три контрольованих дослідження щодо вивчення ефективності різних патогенетичних засобів для корекції вище зазначених порушень (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень на групи, залежно від призначеного додаткового патогенетичного лікування

Вид дослідження	Хворі на МРТБ (n=187)	
	Основна група (n=97)	Контрольна група (n=90)
Вивчення впливу імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію на показники імунної системи	n=30	n=30
Вивчення впливу анксиолітика мебікар на показники ВСР	n=30	n=30
Вивчення впливу цитопротектору пропіонату дигідрат на показники вільнорадикального ПОБ та вторинну ЕІ	n=37	n=30

Для вивчення ефективності впливу імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію на цитокінову систему крові в дослідження було включено 60 хворих на деструктивний МРТБ легень, яких розподілили на 2 групи: 30 хворих, які

отримували на тлі поліхіміотерапії (ПХТ) глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію (основна група) та 30 хворих, які отримували лише ПХТ (контрольна група). Групи були ідентичні між собою за призначеними режимами хіміотерапії, тяжкістю процесу, віком та статтю, випадками. Частота ПР внаслідок дії ПТП встановлена в основній групі у 21 (70 %) випадках та у контрольній – у 16 (53,3 %).

Для вивчення ефективності впливу анксиолітика мебікар на показники ВСР в дослідження включено 60 хворих на деструктивний МРТБ легень, яких розподілили на 2 групи: 30 хворих, які отримували на тлі ПХТ анксиолітика мебікар (основна група) та 30 хворих, які отримували лише ПХТ (контрольна група). Групи були ідентичні між собою за режимами ПХТ, тяжкості процесу, віком та статтю, випадками захворювання. Частота ПР встановлена в основній групі у 17 (56,7 %) випадках та у контрольній – у 15 (50 %).

Для вивчення ефективності впливу цитопротектору пропіонату дигідрат на стан системи ПОБ та показники вторинної ЕІ в дослідження було включено 67 хворих на деструктивний МРТБ легень, яких розподілили на 2 групи: 37 хворих, які отримували на тлі ПХТ цитопротектор пропіонату дигідрат (основна група) та 30 хворих, які отримували лише ПХТ (контрольна група). Групи були ідентичні між собою за режимами ПХТ, тяжкості туберкульозного процесу, віком та статтю, випадками захворювання. Частота ПР в основній групі у 26 (70,3 %) випадках та у контрольній – у 18 (60 %).

3. Четвертий фрагмент дослідження проводився для оцінки впливу розробленого додаткового патогенетичного лікування на ефективність лікування хворих та переносимість хіміотерапії. Ефективність додаткового патогенетичного лікування апробували в контрольованому дослідженні, де основну групу склали 97 пацієнтів, які отримували на тлі ПХТ додаткове патогенетичне лікування, контрольну групу склали 153 пацієнтів, які отримували лише ПХТ. За випадками захворювання хворі у групах порівняння не відрізнялися.

Усім хворим проводилося комплексне обстеження, яке включало: вивчення анамнезу хвороби та життя хворих, попереднього лікування та його ефективності; фізикальне обстеження хворих; рентгенографія і томографія органів грудної клітки; загальний аналіз крові та сечі; мікробіологічні дослідження (визначення МБТ методом мікроскопії та методом посіву, визначення чутливості МБТ до ПТП). Для дослідження функції печінки проводили біохімічні дослідження: визначення рівня білірубіну, активності аланін амінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), тимолової проби. Усі дослідження виконували у терміни передбачені Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги (УКПМД) «Туберкульоз» (Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.).

Стан імунної системи вивчали шляхом дослідження рівнів цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10 та туморнекротичного фактору альфа (TNF- α) у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу на приладді імуноферментний рідер Sirio S із застосуванням наборів “Ani Biotech Oy, Orgenium Laboratories Business Unit” (Finland) та “Bender MedSystems GmbH” (Austria), (пкг/мл).

Для вивчення стану ПОБ визначали у сироватці крові маркери ОМБ ранній – АФГ та пізній – КФГ, спонтанні (АФГсп, КФГсп; опт щільн/г білка) та металіндуковані (АФГін, КФГін; опт щільн/г білка) за методами В. Halliwell (1999). Для

визначення ЕІ в надосадовій рідині визначали продукти фрагментації білків за показниками МСМ, (ум. од.) за методом В. Halliwell (1999).

Дослідження показників ВСР здійснювалося за допомогою системи комп'ютерної кардіографії "КардиоЛаб ВСР" комплектації НТЦ "ХАИ-МЕДИКА". Оцінку стану вегетативної регуляції серцево-судинної системи проводили за показниками: ВАР – варіаційний розмах RR інтервалів (мс); АМо – амплітуда моди (%); Мо – мода (сек); ІН – індекс напруження регуляторних систем (ум. од.).

У всіх хворих проводили індивідуалізовану хіміотерапію у відповідності до профілю медикаментозної резистентності згідно УКПМД «Туберкульоз». Всі хворі підписали інформовану письмову згоду пацієнта на участь у дослідженні.

Додаткове патогенетичне лікування полягало у тому, що у комплексному лікуванні на тлі протитуберкульозного режиму хіміотерапії проводили корекцію імунологічних, біохімічних та вегетативних змін:

- для корекції імунологічних змін при наявності показань (підвищення рівня цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10 та TNF- α у сироватці крові) застосували глутаміл-цистеїніл-глїцин динатрію (імуномодулятор): внутрішньом'язово один раз на день по 2 мл 3 % розчину (60 мг) щоденно перші 10 днів, потім по 2 мл 3 % розчину (60 мг) через день ще 10 днів, потім по 2 мл 3 % розчину (60 мг) 1 раз на тиждень 4 ін'єкції; курс лікування – 24 ін'єкції;

- для корекції біохімічних змін (змін ПОБ з усуненням вторинної ЕІ) при наявності показань (підвищення рівня маркерів спонтанної та метал-індукованої ОМБ, МСМ у сироватці крові) застосували пропіонату дигідрат (цитопротектор, антиоксидантний засіб): внутрішньовенно по 500 мг (5,0 мл на 200,0 мл 0,9 % NaCl) 1 раз на добу щоденно протягом 14 діб, а при неможливості провести внутрішньовенне введення – призначали по 250 мг (1 капсула) 3 рази на добу; курс лікування – 14 діб;

- для корекції вегетативних порушень при наявності показань (підвищення ЧСС, АМо, ІН та тлі зниження ВАР, Мо) застосували анксиолітика мебікар (вегетостабілізуючий та антиоксидантний засіб): внутрішньо по 500 мг двічі на добу або по 300 мг тричі на добу щоденно; курс лікування – 4 тижні.

Результати дослідження оброблені сучасними методами аналізу на комп'ютері з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

Результати досліджень та їх обговорення. При ретроспективному аналізі історій хвороб встановлено, що в структурі померлих від МРТБ легень у 2,0 разу частіше переважали померлі з ХТБ (37,3 %), ніж при інших випадках ($p < 0,001$). Погана прихильність до лікування встановлена у 116 (92 %) померлих від МРТБ.

При ВДТБ частота летальності була найменшою (12,6 %), переважали особи старше 41 років (62,5 %) з найкоротшим терміном тривалості захворювання на туберкульоз ($1,1 \pm 0,1$) років. При НЛТБ, при частоті летальності 19,9 %, переважали особи молодого віку до 41 років (64 %) з термінами тривалості захворювання ($5,8 \pm 0,7$) років. При частоті летальності при ЛПП 13,5 %, незалежно від віку, терміни захворювання були на 1 рік довшими, ніж при НЛТБ – ($6,6 \pm 0,9$) років. При РТБ при частоті летальності 16,7 % значно переважали особи старше 41 років (66,7 %) з середнім терміном тривалості захворювання ($9,6 \pm 1,2$) років. При

ХТБ, незалежно від віку, частота летальності була найбільшою (37,3 %) з середньою тривалістю захворювання ($11,1 \pm 0,8$) років.

Отже, серед померлих від МРТБ легень найбільш несприятливий перебіг з найкоротшими термінами тривалості захворювання у осіб молодого працездатного віку визначався при ВДТБ, НЛТБ та ЛПП. Найдовша тривалість захворювання та переважання осіб старше 41 років встановлено при РТБ та ХТБ.

Безпосередньою причиною смерті всіх померлих від МРТБ легень, незалежно від випадку, стало прогресуюче наростання легенево-серцевої недостатності. 78,7 % померлих мали виражену інтоксикацію та 79,4 % - кахексію, з численними кавернами у легенях.

При вивченні результатів другого фрагменту роботи було встановлено, що серед хворих на деструктивний МРТБ легень переважали молоді працездатні особи до 41 років: ВДТБ – у 78,8 %, ЛПП – 77,5 %, НЛТБ – 82,3 % та РТБ – 68,7 %. При цьому, при ВДТБ, ЛПП та НЛТБ переважали особи віком 18-30 років (50 %, 53,1 % і 58,8 %). За клінічними формами при ВДТБ та повторних випадках переважала інфільтративна форма: ВДТБ – у 37 (71,1 %), РТБ – 49 (83,3 %), ЛПП – 34 (69,4 %) та НЛТБ – 40 (78,4 %), а при ХТБ фіброзно-кавернозна – 34 (68 %).

За клінічними симптомами, незалежно від випадку захворювання, достовірно часто визначалися як інтоксикаційні, так й бронхо-легеневі симптоми: при ВДТБ у 42 хворих (80,7 %) і 47 (90,4 %), відповідно, РТБ – 42 (87,5 %) і 46 (95,8 %), ЛПП – 40 (81,6 %) і 45 (91,8 %), НЛТБ – 45 (88,2 %) і 47 (92,2 %) та ХТБ – 44 (88 %) і 49 (98 %). За показниками функції печінки при ХТБ і НЛТБ визначалися підвищення тимолової проби та виражена диспротеїнемія у третини пацієнтів – 21 (42 %) і 18 (35,6 %), відповідно, підвищення рівня АСТ – у 30 осіб (60 %) з ХТБ та у 17 (33,3 %) – з НЛТБ, при ВДТБ – у 10 (19,2 %).

При розподілі хворих за поширеністю процесу в легенях (табл. 2) на початку лікування встановлено, що при ВДТБ, РТБ та ЛПП частіше визначався поширений однобічний процес у легенях (50 %, 50 % і 38,7 %, відповідно) та обмежений (36,5 %, 35,4 % і 34,6 %), а при ХТБ та НЛТБ – поширений процес (100 % та 78,6 %).

Таблиця 2

Розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень за поширеністю туберкульозного процесу в легенях, залежно від випадку захворювання

Випадок захворювання	всього	Поширеність процесу					
		обмежений		поширений однобічний		поширений із двобічною локалізацією	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВДТБ	52	19	36,5	26	50,0 [#]	7	13,5
РТБ	48	17	35,4	24	50,0 [#]	7	14,6
ЛПП	49	17	34,6	19	38,7	13	26,7
НЛТБ	51	11	21,6	21	41,2 [#]	19	37,4 [#]
ХТБ	50	0	0,0	15	30,0	35	70,0 ^{#*}
Всього	250	64	25,6	105	42,0	81	32,4

Примітки:

- [#] – відмінність показника у межах одного випадку ($p < 0,05$).
- * – відмінність показника між випадками ($p < 0,05$).

Розподіл хворих за кількістю та розмірами каверн (табл. 3) дозволив встановити, що при ВДТБ, РТБ, ЛПП та НЛТБ частіше визначалися каверни до 4-х см в діаметрі (92,2 %, 85,4 %, 79,6 % та 78,5 %, відповідно) з переважанням наявності однієї каверни (55,7 %, 58,3 %, 55,1 % і 47,1 %). При ХТБ – каверни розмірами понад 4-х см в діаметрі (56 %).

Таблиця 3

Розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень за кількістю та розмірами каверн, залежно від випадку захворювання

Випадок захворювання	всього	Кількість та розміри каверн							
		одна – до 4 см		одна – понад 4 см		2 та більше – до 4 см		2 та більше – понад 4 см	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВДТБ	52	29	55,7 [#]	1	1,9	19	36,5 [#]	3	5,9
РТБ	48	28	58,3 [#]	7	14,6	13	27,1 [#]	0	0,0
ЛПП	49	27	55,1 [#]	4	8,2	12	24,5 [#]	6	12,2
НЛТБ	51	24	47,1 [#]	6	11,8	16	31,4 [#]	5	9,7
ХТБ	50	9	18,0	16	32,0 ^{*#}	13	26,0	12	24,0*
Всього	250	117	46,8 [#]	34	13,6	73	29,2 [#]	26	10,4

Примітки:

1. [#] – відмінність показника у межах одного випадку ($p < 0,05$).
2. * – відмінність показника між випадками ($p < 0,05$).

На початку лікування у хворих на деструктивний МРТБ показники цитокінів у сироватці крові були у межах норми у 8 хворих (32 %) з ВДТБ, 1 (6,7 %) – з ЛПП та 1 (5,9 %) – з ХТБ. У решти хворих, незалежно від випадку захворювання, визначалось значне зростання вмісту цитокінів у сироватці крові (табл. 4).

Таблиця 4

Вміст цитокінів у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання, на початку лікування ($M \pm m$)

Випадок захворювання	Кількість хворих	Рівні цитокінів у сироватці крові, пкг/мл				
		TNF- α	IL-6	IL-4	IL-2	IL-10
Здорові особи	30	1,2 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1	0,9 \pm 0,1	1,6 \pm 0,2	0,8 \pm 0,1
ВДТБ	25	46,4 \pm 23,0*	28,8 \pm 22,7	2,4 \pm 1,5	4,4 \pm 1,2*	5,4 \pm 4,3
РТБ	18	56,9 \pm 27,3*	30,7 \pm 11,0*	1,2 \pm 0,4	2,4 \pm 0,6	5,0 \pm 1,8*
ЛПП	15	33,3 \pm 7,9*	20,3 \pm 5,8*	1,1 \pm 0,2	4,2 \pm 1,4*	4,7 \pm 2,0*
НЛТБ	15	68,2 \pm 25,6*	68,0 \pm 35,8*	3,7 \pm 2,4	4,1 \pm 0,8*	6,2 \pm 1,0 ^{#*}
ХТБ	17	28,0 \pm 8,5*	16,5 \pm 5,3*	1,2 \pm 0,3	3,5 \pm 0,8*	3,9 \pm 0,6*
Всього	90	45,6 \pm 9,8*	32,8 \pm 9,2*	1,9 \pm 0,6	3,7 \pm 0,5*	5,0 \pm 0,5*

Примітки:

1. [#] – відмінність по вмісту одного цитокіну між випадками ($p < 0,05$),
2. * – відмінність по вмісту одного цитокіну у порівнянні з показником групи здорових осіб ($p < 0,05$).

Вміст TNF- α статистично значимо перевищував нормальні показники: при ВДТБ – у 24,4 разу, РТБ – у 29,9 разу, ЛПП – 17,5 разу, НЛТБ – у 35,9 разу та ХТБ – у 14,7 разу. Вміст IL-6 при всіх випадках, окрім ВДТБ, достовірно перевищував нормальні показники: РТБ – у 23,3 разу, ЛПП – у 15,4 разу, НЛТБ – у 51,1 разу та ХТБ – у 12,5 разу. Вміст IL-4 при НЛТБ та ВДТБ був вищим у 4,2 та 2,7 разу. Вміст IL-2 достовірно перевищував норму у 2 разу при ВДТБ, ЛПП, НЛТБ та ХТБ. Вміст

IL-10 достовірно перевищував норму при РТБ – у 6,3 разу, ЛПП – у 5,8 разу, НЛТБ – у 7,7 разу та ХТБ – у 4,8 разу. Достовірна відмінність між випадками встановлена у хворих з НЛТБ: вміст IL-10 у 1,5 разу перевищував вміст IL-10 у хворих з ХТБ.

Про стан балансу співвідношення про- до протизапальних цитокінів дозволив судити розрахунок коефіцієнтів TNF- α /IL-10 та IL-6/IL-10, які були у хворих на деструктивний МРТБ у порівнянні зі здоровими особами у 5,4 разу вищими (8,1 проти 1,5; $p < 0,05$) і 3,3 разу (5,6 проти 1,7; $p < 0,05$), відповідно, що вказувало на виражений дисбаланс цитокінів з переважанням продукції прозапального цитокіну – TNF- α , який є маркером активності туберкульозного процесу.

Таким чином, у хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання, особливостями імунологічних змін було достовірне зростання вмісту цитокінів у сироватці крові (TNF- α у 38,3 разу, IL-6 у 24,6 разу, IL-2 у 2,5 разу та IL-10 у 7,1 разу) з вираженим дисбалансом їх співвідношення з переважанням продукції прозапального цитокіну TNF- α . Отримані дані свідчили про активність запального специфічного процесу.

Вивчено вегетативний статусу за показниками ВСР у хворих на деструктивний МРТБ легень (табл. 5) на початку лікування.

Таблиця 5

Показники ВСР у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання на туберкульоз, на початку лікування (М \pm m)

Випадок захворювання	Кіл-ть хворих	Показники ВСР				
		ЧСС, с	ВАР, мс	Мо, с	АМо, %	ІН, ум. од.
Здорові особи	30	70,4 \pm 0,4	195,8 \pm 5,2	858,3 \pm 4,1	39,6 \pm 0,5	126,4 \pm 2,7
ВДТБ	25	88,7 \pm 4,0*	135,9 \pm 15,5*	693,6 \pm 47,8*	57,5 \pm 4,4*	454,4 \pm 109,5*
РТБ	18	89,8 \pm 2,8*	117,3 \pm 16,5*	686,8 \pm 27,6	66,1 \pm 6,0*	576,6 \pm 112,5*
ЛПП	15	84,9 \pm 4,7*	133,5 \pm 14,0*	751,9 \pm 37,7*	54,3 \pm 2,6*	318,3 \pm 67,5*
НЛТБ	15	94,8 \pm 4,0*	119,2 \pm 17,2*	667,3 \pm 37,6*	67,3 \pm 6,3*	608,4 \pm 143,4*
ХТБ	17	85,7 \pm 2,9*	125,6 \pm 11,5*	669,0 \pm 47,7*	58,5 \pm 2,4*	388,4 \pm 60,5*
Всього	90	88,7 \pm 1,6*	126,3 \pm 5,5*	693,7 \pm 15,4*	60,7 \pm 1,7*	469,2 \pm 38,6*

Примітка. * - відмінність показника у порівнянні з показником групи здорових осіб ($p < 0,05$).

Встановлено, що незалежно від випадку захворювання, особливостями вегетативного статусу була вегетативна дисфункція, що проявлялася у підвищенні активності симпатичної ланки ВНС (підвищення ЧСС у 1,2 разу та АМо у 1,5 разу) та зниженні активності парасимпатичної ланки (зниження ВАР у 1,5 разу та Мо у 1,2 разу) на тлі підвищення загальної напруги ВНС (підвищення ІН у 3,7 разу).

Особливостями змін ПОБ, незалежно від випадку захворювання, були рання окисна деструкція білка та інтенсивний оксидативний стрес, про що свідчило підвищення рівнів маркерів спонтанної ОМБ – АФГсп та КФГсп у 1,4 разу та зниженням адаптаційно-компенсаторних можливостей організму – підвищення рівня маркеру метал-індукованої ОМБ – АФГін у 1,7 разу (табл. 6).

Незалежно від випадку захворювання, у хворих визначався високий рівень вторинної ЕІ, що проявлялося підвищенням у 1,2 разу рівня МСМ спонтанної ОМБ (МСМсп) та зниження адаптаційно-компенсаторних механізмів організму, що проявлялося зниженням у 1,3 разу рівня МСМ індукованої ОМБ (МСМін) (табл. 7).

Таблиця 6

Рівень маркерів ОМБ у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ легень, в залежності від випадку захворювання, на початку лікування (М ± m)

Випадок захворювання	Кількість хворих	Показники ОМБ			
		АФГсп	КФГсп	АФГін	КФГін
Здорові особи	30	3,7 ± 0,2	2,3 ± 0,1	6,3 ± 0,2	2,8 ± 0,2
ВДТБ	25	5,0 ± 0,1 [#]	3,2 ± 0,1 [#]	11,3 ± 0,8 [#]	2,8 ± 0,2
РТБ	18	5,1 ± 0,2 [#]	3,2 ± 0,2 [#]	10,8 ± 0,6 [#]	2,5 ± 0,2
ЛПП	15	5,1 ± 0,1 [#]	3,3 ± 0,1 [#]	11,3 ± 0,8 [#]	2,8 ± 0,2
НЛТБ	15	5,3 ± 0,2 ^{#*}	3,4 ± 0,2 ^{#*}	10,9 ± 0,6 [#]	2,5 ± 0,2
ХТБ	17	4,7 ± 0,2 [#]	2,9 ± 0,1 [#]	10,4 ± 0,4 [#]	2,2 ± 0,1 ^{#*}
Всього	90	5,0 ± 0,1 [#]	3,2 ± 0,05 [#]	11,0 ± 0,2 [#]	2,6 ± 0,1

Примітки:

- [#] – відмінність показника у порівнянні з показником групи здорових (p<0,05).
- * – відмінність показника між випадками (p<0,05).

Таблиця 7

Показники рівня МСМ у сироватці крові хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання, на початку лікування (М ± m)

Випадок захворювання	Показники МСМ					
	МСМсп, довжина хвилі, нм			МСМін, довжина хвилі, нм		
	254	272	280	254	272	280
Здорові особи, n=30	0,274 ± 0,01	0,164 ± 0,01	0,158 ± 0,01	3,680 ± 0,1	2,676 ± 0,07	2,081 ± 0,06
ВДТБ, n=25	0,314 ± 0,01 [#]	0,229 ± 0,01 [#]	0,242 ± 0,01 [#]	3,723 ± 0,06	2,116 ± 0,07 [#]	1,587 ± 0,05 [#]
РТБ, n=18	0,297 ± 0,02	0,179 ± 0,02	0,192 ± 0,02	3,699 ± 0,07	2,072 ± 0,06 [#]	1,556 ± 0,04 [#]
ЛПП, n=15	0,320 ± 0,01 [#]	0,214 ± 0,01 [#]	0,220 ± 0,02 [#]	3,779 ± 0,05	2,187 ± 0,06 [#]	1,647 ± 0,05 [#]
НЛТБ, n=15	0,318 ± 0,01 [#]	0,239 ± 0,01 [#]	0,252 ± 0,02 [#]	3,738 ± 0,06	2,137 ± 0,09 [#]	1,590 ± 0,05 [#]
ХТБ, n=17	0,263 ± 0,02*	0,177 ± 0,02	0,178 ± 0,02	3,762 ± 0,05	2,138 ± 0,05 [#]	1,606 ± 0,04 [#]
Всього, n=90	0,295 ± 0,01	0,204 ± 0,01 [#]	0,213 ± 0,01 [#]	3,730 ± 0,02	2,114 ± 0,02 [#]	1,586 ± 0,02 [#]

Примітки:

- [#] – відмінність показника у порівнянні з показником групи здорових (p<0,05).
- * – відмінність показника між випадками (p<0,05).

З метою виявлення взаємозв'язків між показниками ВСР та ОМБ у хворих на деструктивний МРТБ легень проведено кореляційний аналіз.

У хворих з новими випадками деструктивного МРТБ (рис. 1) зростання ЧСС було прямо пов'язано із зростанням рівня показників ендогенної інтоксикації – МСМсп272 ($r=0,436$; $p<0,001$) та МСМсп280 ($r=0,393$; $p<0,004$). Зниження ВАР зворотно пов'язано із зростанням показників ендогенної інтоксикації: МСМсп254 ($r=-0,394$; $p<0,004$), МСМсп272 ($r=-0,535$; $p<0,0001$) та МСМсп280 ($r=-0,466$; $p<0,0008$). Зниження Амо було зворотно пов'язано із зростанням інтенсивності оксидативного стресу: КФГсп ($r=-0,280$; $p<0,04$) та рівнем ендогенної інтоксикації: МСМсп254 ($r=-0,297$; $p<0,03$), МСМсп272 ($r=-0,462$; $p<0,001$) та МСМсп280 ($r=-0,421$; $p<0,001$). Зростання Мо було прямо пов'язано із зростання інтенсивності оксидативного стресу: КФГсп ($r=0,297$; $p<0,03$) та рівня ендогенної інтоксикації: МСМсп254 ($r=0,345$; $p<0,01$), МСМсп272 ($r=0,491$; $p<0,0004$) та МСМсп280 ($r=0,421$; $p<0,002$). Зростання показника ІН було зворотно пов'язано із зростанням

інтенсивності окисної деструкції білку: КФГін ($r=-0,276$; $p<0,04$) та прямо із зростанням рівня МСМсп: МСМін 272 ($r=0,338$; $p<0,01$).

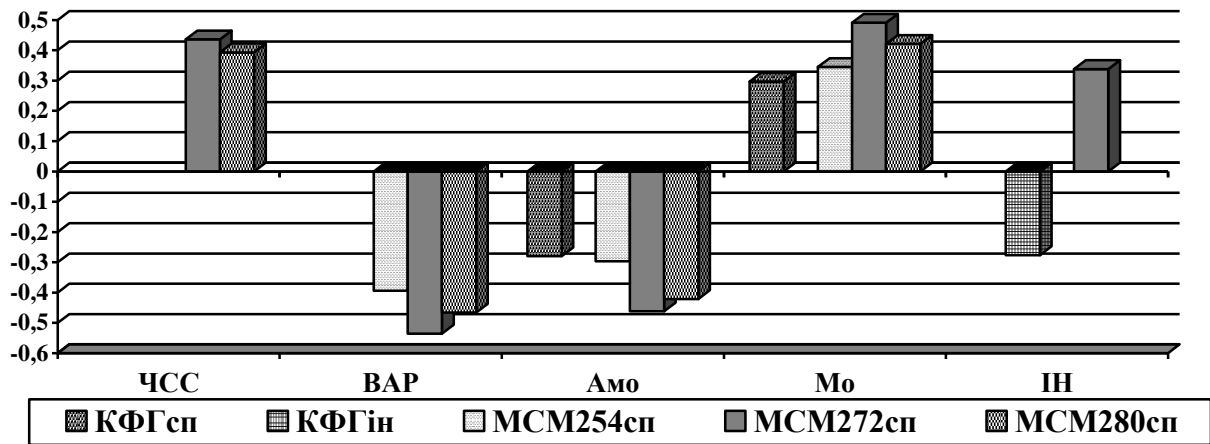


Рис. 1. Взаємозв'язки між показниками ВСР та ОМБ у хворих з новими випадками деструктивного МРТБ легень, ($p<0,05$), вісь ординат – коефіцієнт кореляції (r)

У хворих з повторними випадками (рис. 2) зростання ЧСС було прямо пов'язано при РТБ із інтенсивністю окисної деструкції білка – КФГін ($r=0,347$; $p<0,03$) та зниженням рівня показників, що характеризують адаптаційно-компенсаторні реакції – МСМін254 ($r=0,565$; $p<0,0007$), МСМін272 ($r=0,620$; $p<0,0002$) та МСМін280 ($r=0,354$; $p<0,0002$); при ЛПП та НЛТБ – із зростанням інтенсивності окисного стресу: АФГсп ($r=0,651$; $p<0,001$) і ($r=0,405$; $p<0,02$), відповідно, КФГсп ($r=0,404$; $p<0,02$) і ($r=0,459$; $p<0,01$), при НЛТБ із зниженням показників адаптаційно-компенсаторних реакцій – АФГін ($r=0,369$; $p<0,04$), КФГін ($r=0,495$; $p<0,007$).

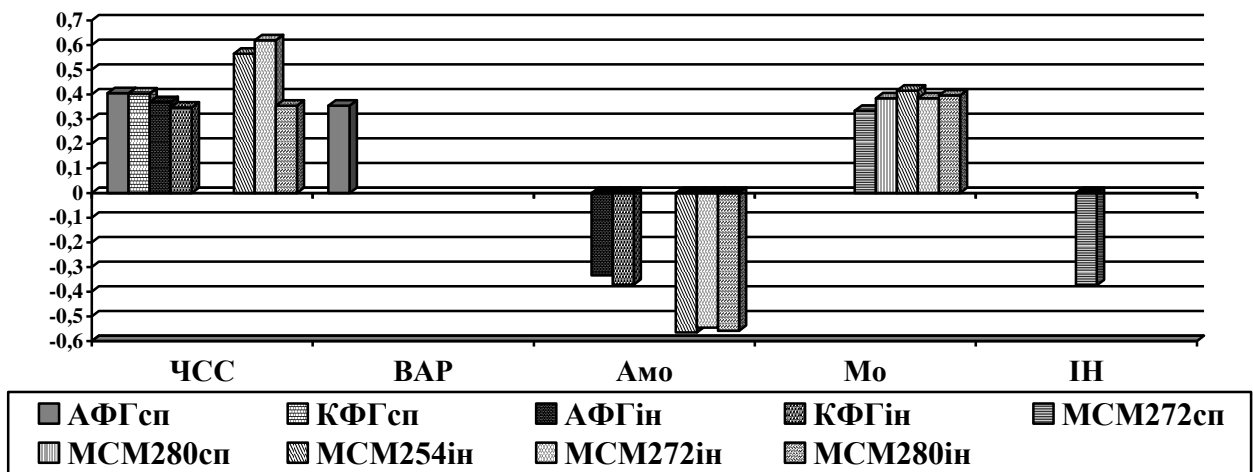


Рис. 2. Взаємозв'язки між показниками ВСР та оОМБ у хворих з повторними випадками деструктивного МРТБ легень, ($p<0,05$), вісь ординат – коефіцієнт кореляції (r)

Зниження ВАР при РТБ було прямо пов'язано із зростанням інтенсивності окисного стресу: АФГсп ($r=0,354$; $p<0,03$). Зниження Амо при РТБ було зворотно пов'язано із зростанням інтенсивності окисної деструкції білку: АФГін

($r=-0,334$; $p<0,04$), КФГін ($r=-0,372$; $p<0,02$) та зниженням показників адаптаційно-компенсаторних реакцій: МСМін254 ($r=-0,565$; $p<0,0007$), МСМін272 ($r=-0,545$; $p<0,001$) та МСМін280 ($r=-0,558$; $p<0,0008$); при НЛТБ – зворотно із зростанням інтенсивності окисної деструкції білка: АФГін ($r=-0,527$; $p<0,004$), КФГін ($r=-0,544$; $p<0,003$). Зростання Мо при РТБ було прямо пов'язано із зростанням показників вторинної ЕІ: МСМсп272 ($r=0,334$; $p<0,04$) та МСМсп280 ($r=0,384$; $p<0,02$) та зниженням показників адаптаційно-компенсаторних реакцій організму: МСМін254 ($r=0,416$; $p<0,01$), МСМін272 ($r=0,384$; $p<0,02$) та МСМін280 ($r=0,396$; $p<0,01$). Зростання показника ІН при НЛТБ було зворотно пов'язано із зростанням показників ЕІ: МСМісп272 ($r=-0,374$; $p<0,04$).

У хворих з хронічним процесом зв'язок встановлено лише між зниженням показників Амо та зниженням рівня показників ОМБін: МСМін254 ($r=0,339$; $p<0,04$), МСМін272 ($r=0,394$; $p<0,02$) та МСМін280 ($r=0,400$; $p<0,02$).

Таким чином, у хворих на деструктивний МРТБ, незалежно від випадку захворювання, існував зв'язок між показниками ВСР та ОМБ. При наростанні інтенсивності оксидативного стресу та рівня ендогенної інтоксикації відбувалося зростання інтенсивності симпатикотонії.

Проведено аналіз взаємозв'язків між показниками цитокінів та ОМБ у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання.

У хворих з новими випадками (рис. 3) зростання вмісту TNF- α було прямо пов'язано зі зростанням рівня ендогенної інтоксикації: МСМсп254 ($r=0,276$; $p<0,04$). Зростання вмісту ІЛ-4 було прямо пов'язано зі зростанням інтенсивності оксидативного стресу: АФГсп ($r=0,288$; $p<0,03$) та КФГсп ($r=0,295$; $p<0,03$). Зростання вмісту ІЛ-2 було прямо пов'язано зі зростанням інтенсивності оксидативного стресу: АФГсп ($r=0,299$; $p<0,03$), КФГсп ($r=0,451$; $p<0,01$).

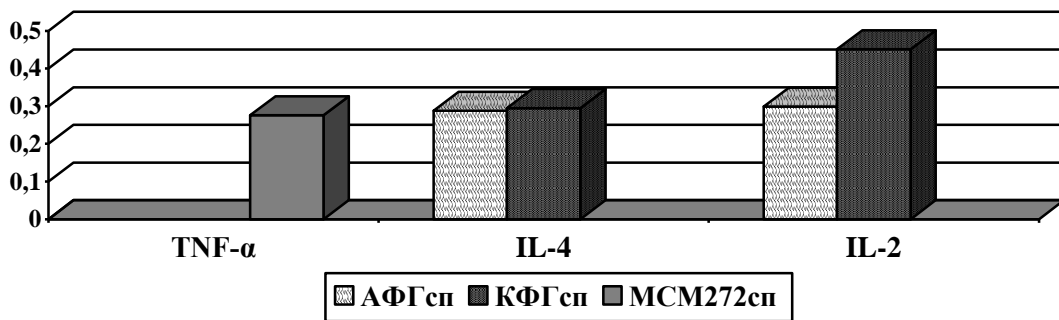


Рис. 3. Взаємозв'язки між показниками цитокінів та ОМБ у хворих з новими випадками деструктивного МРТБ легень, ($p<0,05$), вісь ординат – коефіцієнт кореляції (r)

У хворих з повторними випадками (рис. 4) зростання вмісту TNF- α було прямо пов'язано при НЛТБ зі зростанням рівня ендогенної інтоксикації МСМсп272 ($r=0,276$; $p<0,04$). Зростання вмісту ІЛ-6 при РТБ було прямо пов'язано зі зростанням інтенсивності оксидативного стресу: КФГін ($r=0,456$; $p<0,04$), при НЛТБ – зі зростанням рівня ендогенної інтоксикації: МСМсп254 ($r=0,389$; $p<0,03$). Зростання вмісту ІЛ-4 було прямо пов'язано при НЛТБ зі зростанням інтенсивності оксидативного стресу: КФГсп ($r=0,340$; $p<0,04$), при ЛПП – зі зростанням рівня показників ендогенної інтоксикації: МСМсп272 ($r=0,340$;

$p < 0,04$), МСМсп280 ($r = 0,540$; $p < 0,003$). Зростання вмісту ІЛ-2 при ЛПП та НЛТБ було прямо пов'язано зі зростанням інтенсивності оксидативного стресу: КФГін ($r = 0,365$; $p < 0,04$) та ($r = 0,442$; $p < 0,01$), при НЛТБ зі зростанням рівня ендogenous інтоксикації – МСМсп254 ($r = 0,457$; $p < 0,01$). Зростання вмісту ІЛ-10 при НЛТБ було прямо пов'язано зі зростанням рівня ендogenous інтоксикації: МСМсп254 ($r = 0,397$; $p < 0,03$), МСМсп272 ($r = 0,432$; $p < 0,01$) та МСМсп280 ($r = 0,379$; $p < 0,04$).

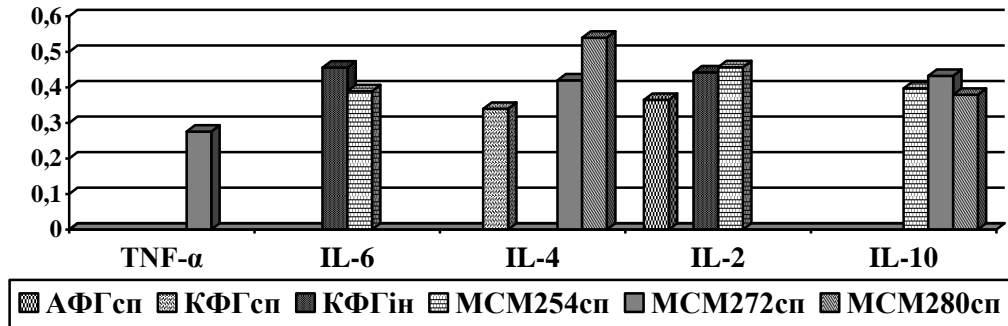


Рис. 4. Взаємозв'язки між показниками цитокінів та ОМБ у хворих з повторними випадками деструктивного МРТБ легень, ($p < 0,05$), вісь ординат – коефіцієнт кореляції (r)

У хворих з хронічним процесом зростання вмісту TNF-α було пов'язано зі зростанням рівня показників ендogenous інтоксикації: МСМсп254 ($r = 0,420$; $p < 0,01$), МСМсп272 ($r = 0,420$; $p < 0,01$) та МСМсп280 ($r = 0,433$; $p < 0,01$).

Таким чином, у хворих на деструктивний МРТБ легень встановлено зв'язок між зростанням вмісту цитокінів (TNF-α, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10) зі зростанням інтенсивності оксидативного стресу (зростання рівня маркерів ОМБ) та виразністю ендogenous інтоксикації (зростання рівнів МСМ).

Проведено аналіз взаємозв'язків між показниками цитокінової активності та вегетативного тону у хворих на деструктивний МРТБ.

Установлено, що у хворих з новими випадками деструктивного МРТБ легень зв'язки між цими показниками не визначалися. У хворих з повторними випадками (рис. 5) зростання ЧСС при ЛПП було прямо пов'язано зі зростанням вмісту TNF-α ($r = 0,489$; $p < 0,008$), ІЛ-6 ($r = 0,478$; $p < 0,009$) та ІЛ-2 ($r = 0,384$; $p < 0,03$). Зниження ВАР було пов'язано зі зростанням вмісту ІЛ-10: при ЛПП – зворотно ($r = -0,428$; $p < 0,02$), при НЛТБ – прямо ($r = 0,432$; $p < 0,01$). Зниження показника АМо при ЛПП було прямо пов'язано зі зростанням вмісту ІЛ-6 ($r = 0,567$; $p < 0,002$) та ІЛ-10 ($r = 0,525$; $p < 0,004$); при НЛТБ – зворотно зі зростанням вмісту ІЛ-10 ($r = -0,365$; $p < 0,04$). Зростання показника Мо було зворотно пов'язано при ЛПП зі зростанням вмісту TNF-α ($r = -0,410$; $p < 0,02$), ІЛ-6 ($r = -0,591$; $p < 0,001$), ІЛ-10 ($r = -0,463$; $p < 0,01$). Зростання показника ІН було зворотно пов'язано зі зростанням при РТБ вмісту TNF-α ($r = -0,414$; $p < 0,01$), при НЛТБ – ІЛ-10 ($r = -0,586$; $p < 0,001$).

При хронічному процесі (рис. 6) зростання ЧСС було прямо пов'язано зі зростанням вмісту ІЛ-2 ($r = 0,343$; $p < 0,04$). Зниження показника АМо було прямо пов'язано зі зростанням вмісту ІЛ-6 ($r = 0,374$; $p < 0,03$), ІЛ-4 ($r = 0,439$; $p < 0,01$), ІЛ-2 ($r = 0,404$; $p < 0,01$) та зворотно – зі зростанням вмісту ІЛ-10 ($r = -0,343$; $p < 0,04$). Зростання показника Мо було зворотно пов'язано зі зростанням вмісту ІЛ-6 ($r = -0,276$; $p < 0,03$) та ІЛ-2 ($r = -0,398$; $p < 0,02$).

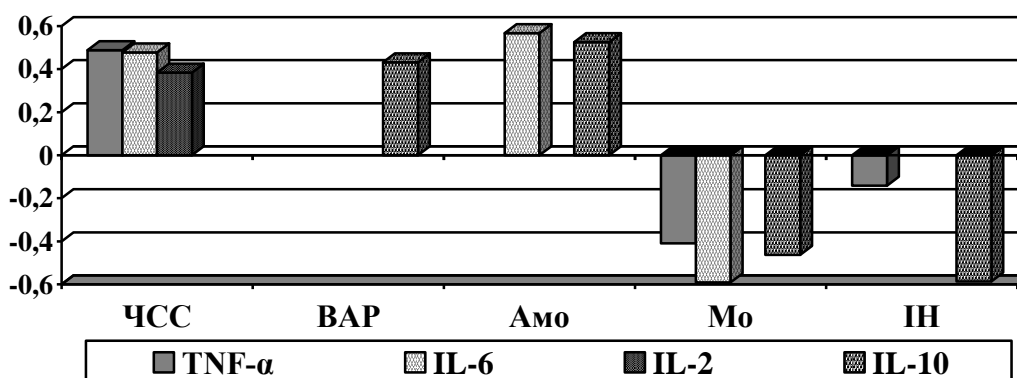


Рис. 5. Взаємозв'язки між показниками ВСР та цитокінів у хворих з повторними випадками деструктивного МРТБ легень, ($p < 0,05$), вісь ординат – коефіцієнт кореляції (r)

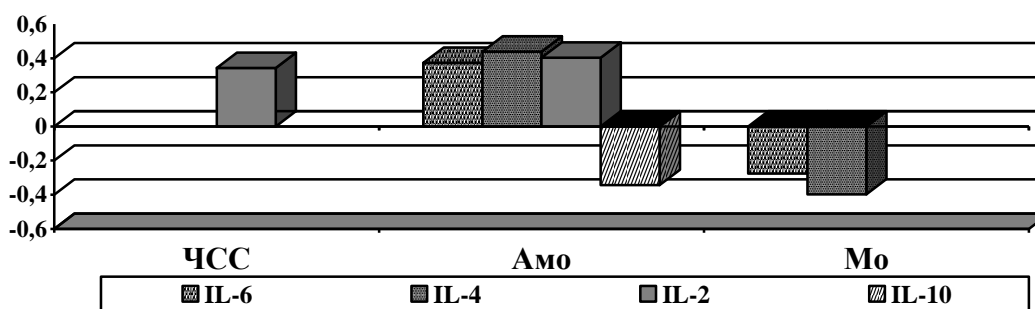


Рис. 6. Взаємозв'язки між показниками ВСР та цитокінів у хворих з хронічним перебігом деструктивного МРТБ легень, ($p < 0,05$), вісь ординат – коефіцієнт кореляції (r)

Отже, у хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання, вегетативні зміни з переважанням симпатикотонії, напруження та виснаження функціонування адаптаційно-компенсаторних механізмів організму було пов'язано із змінами стану цитокінової системи, яка віддзеркалювала виразність запальних процесів.

Таким чином, у хворих на деструктивний МРТБ легень існує тісний зв'язок між імунологічними змінами, виразністю запального процесу, симпатикотонією, інтенсивністю вільнорадикального ПОБ та виразністю ендогенної інтоксикації.

З метою впливу на запальні процеси у якості імуномодулятора був вибраний глутаміл-цистеїніл-глїцин динатрію, який за механізмом дії ще має токсикомодифікуючі властивості.

На тлі застосування у комплексному лікуванні імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-глїцин динатрію (табл. 8) у хворих визначалось зниження вмісту цитокінів у сироватці крові з тенденцією до їх нормалізації. TNF- α у 4,2 разу, що нижче у 4,1 разу, ніж у контрольній групі; IL-6 – у 4,5 разу та у 3,8 разу, відповідно; IL-2 – у 1,7 разу та у 2 разу; IL-10 – у 2,3 разу та у 3,2 разу. У контрольній групі статистично значимої динаміки не встановлено.

Проаналізовано показники цитокінів залежно від наявності деструктивного процесу. Виявлено, що у 14 хворих (46,7 %) основної групи із нормалізацією показників цитокінів [TNF- α ($1,8 \pm 0,5$), IL-6 ($2,0 \pm 0,3$), IL-4 ($1,1 \pm 0,3$), IL-2 ($1,4 \pm 0,2$), IL-10 ($1,0 \pm 0,2$)] визначалось зникнення деструктивних змін у легенях. Коефіцієнти TNF- α /IL-10 та IL-6/IL-10 склали 1,8 та 2,0 у.о., відповідно, що

вказувало на нормалізацію балансу відношення про- та протизапальних цитокінів. У 16 хворих (53,3 %) на тлі вираженої позитивної динаміки визначалося достовірне зниження рівня цитокінів з тенденцією до їх нормалізації деструктивні зміни у легенях зберігалися: TNF- α у 2,5 рази ($13,7 \pm 2,3$), IL-6 – у 3,1 рази ($8,3 \pm 1,5$), IL-10 – у 2,1 рази ($1,6 \pm 0,3$). Коефіцієнти TNF- α /IL-10 та IL-6/IL-10 склали 8,5 та 5,1 у.о., вказуючи на збереження дисбалансу відношення про- і протизапальних цитокінів, що свідчило про активність запального туберкульозного процесу.

Таблиця 8

Динаміка вмісту цитокінів у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ легень в процесі лікування при застосуванні глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію ($M \pm m$), (пкг/мл)

Показник	Основна група (n=30)		p ₁₋₂	Контрольна група (n=30)		p ₃₋₄	p ₂₋₄
	На початку ІФХТ	По завершенню ІФХТ		На початку ІФХТ	По завершенню ІФХТ		
	1	2		3	4		
TNF- α	$35,1 \pm 4,2$	$8,2 \pm 1,5$	<0,05	$34,0 \pm 7,1$	$35,8 \pm 6,4$	>0,05	<0,05
IL-6	$26,4 \pm 3,5$	$5,4 \pm 0,9$	<0,05	$27,4 \pm 7,1$	$20,6 \pm 4,7$	>0,05	<0,05
IL-4	$1,2 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$	>0,05	$1,3 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,3$	>0,05	>0,05
IL-2	$3,4 \pm 0,5$	$1,9 \pm 0,2$	<0,05	$4,5 \pm 1,4$	$3,9 \pm 0,7$	>0,05	<0,05
IL-10	$3,0 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,2$	<0,05	$3,8 \pm 1,4$	$4,2 \pm 1,3$	>0,05	<0,05

Таким чином, у хворих, які отримували комплексне лікування з включенням імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію, визначалось зниження вмісту цитокінів у сироватці крові з тенденцією до їх нормалізації: TNF- α у 4,2 разу, IL-6 – у 4,5 разу, IL-2 – у 1,7 разу, IL-10 – у 2,3 разу. У 46,7 % випадків нормалізація показників цитокінів визначалась на фоні зникнення деструкцій у легенях, у 53,3 % визначалось зниження вмісту цитокінів.

Для корекції вегетативних порушень (симпатикотонії) використовували у комплексному лікуванні анксиолітика мебікар, який має вегетостабілізуючі та антиоксидантні властивості (табл. 9).

Таблиця 9

Динаміка показників ВСР у хворих на деструктивний МРТБ легень в процесі лікування при застосуванні анксиолітика мебікар ($M \pm m$)

Показник	Основна група (n=30)		p ₁₋₂	Контрольна група (n=30)		p ₃₋₄	p ₂₋₄
	На початку ІФХТ	По завершенню ІФХТ		На початку ІФХТ	По завершенню ІФХТ		
	1	2		3	4		
ЧСС, с	$88,8 \pm 3,6$	$77,6 \pm 2,4$	<0,05	$88,3 \pm 2,3$	$86,2 \pm 2,4$	>0,05	<0,05
ВАР, мс	$122,2 \pm 8,6$	$188,3 \pm 4,5$	<0,05	$134,1 \pm 9,0$	$155,5 \pm 8,8$	>0,05	<0,05
Мо, с	$657,7 \pm 20,3$	$826,7 \pm 14,0$	<0,05	$701,5 \pm 27,8$	$724,5 \pm 31,8$	>0,05	<0,05
АМо, %	$61,1 \pm 2,3$	$44,4 \pm 0,8$	<0,05	$59,6 \pm 3,0$	$53,5 \pm 2,5$	>0,05	<0,05
ІН, ум. од.	$472,2 \pm 57,5$	$197,5 \pm 10,6$	<0,05	$473,5 \pm 67,7$	$377,4 \pm 53,5$	>0,05	<0,05

Застосування у комплексному лікуванні цього препарату дозволило знизити інтенсивність симпатикотонії, що проявлялось зниженням ЧСС на 12,6 %, АМо у 1,4 разу, ІН у 2,4 разу та підвищенням ВАР у 1,5 разу і Мо у 1,3 разу. У 27 хворих

(90 %) визначалася позитивна динаміка: у 11 хворих (36,7 %) – нормалізація показників ВСР та у 16 (53,3 %) – тенденція до нормалізації. У контрольній групі нормалізація показників ВСР встановлена у 5 хворих (16,7 %), що менше у 2 разу, ніж в основній ($p < 0,05$), тенденція до нормалізації – у 12 (40 %), а прогресування – у 13 (43,3 %), що частіше у 4,3 разу, ніж в основній ($p < 0,05$).

Таким чином, при включенні до комплексного лікування анксиолітика мебікару визначалось зниження інтенсивності симпатикотонії, що сприяло нормалізації вегетивного статусу у 36,7 % випадків.

Корекцію змін ПООБ (табл. 10) та усунення вторинної ЕІ (табл. 11) у хворих на деструктивний МРТБ легень проводили шляхом призначення у комплексному лікуванні цитопротектору пропіонату дигідрат.

Таблиця 10

Динаміка маркерів ОМБ у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ легень в процесі лікування при застосуванні цитопротектору пропіонату дигідрат ($M \pm m$)

Показник	Основна група (n=37)		p_{1-2}	Контрольна група (n=30)		p_{3-4}	p_{2-4}
	На початку ІФХТ	По завершенню ІФХТ		На початку ІФХТ	По завершенню ІФХТ		
	1	2		3	4		
АФГсп	5,1 ± 0,1	4,0 ± 0,1	<0,05	4,9 ± 0,1	4,5 ± 0,1	<0,05	<0,05
КФГсп	3,2 ± 0,04	2,5 ± 0,1	<0,05	3,1 ± 0,1	2,8 ± 0,1	<0,05	<0,05
АФГін	10,8 ± 0,2	7,9 ± 0,3	<0,05	11,2 ± 0,3	8,9 ± 0,2	<0,05	<0,05
КФГін	2,7 ± 0,1	2,8 ± 0,1	>0,05	2,6 ± 0,1	2,6 ± 0,1	>0,05	>0,05

Таблиця 11

Динаміка показників МСМ у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ легень в процесі лікування при застосуванні цитопротектору пропіонату дигідрат ($M \pm m$)

Показник		Основна група (n=37)		p_{1-2}	Контрольна група (n=30)		p_{3-4}	p_{2-4}
		На початку ІФХТ	По завершенню ІФХТ		На початку ІФХТ	По завершенню ІФХТ		
		1	2		3	4		
МСМсп, довжина хвилі	254	0,286 ± 0,01	0,278 ± 0,01	>0,05	0,290 ± 0,01	0,279 ± 0,01	>0,05	>0,05
	272	0,201 ± 0,01	0,178 ± 0,01	<0,03	0,208 ± 0,01	0,198 ± 0,004	>0,05	<0,05
	280	0,210 ± 0,01	0,172 ± 0,01	<0,05	0,211 ± 0,01	0,185 ± 0,01	<0,05	>0,05
МСМін, довжина хвилі	254	3,777 ± 0,02	3,606 ± 0,1	>0,05	3,765 ± 0,02	3,767 ± 0,02	>0,05	>0,05
	272	2,169 ± 0,02	2,494 ± 0,03	<0,05	2,159 ± 0,02	2,259 ± 0,03	<0,05	<0,05
	280	1,628 ± 0,01	1,920 ± 0,03	<0,01	1,625 ± 0,02	1,712 ± 0,02	>0,05	<0,05

Додаткове призначення цитопротектору пропіонату дигідрат дозволило знизити інтенсивність оксидативного стресу (зниження концентрації АФГсп і КФГсп у 1,2 разу), що сприяло підвищенню адаптаційно-компенсаторних можливостей організму (зниження концентрації АФГін у 1,3 разу та підвищення рівня МСМін у 1,2 разу), і як наслідок, знизити рівень вторинної ЕІ (зниження рівня МСМсп у 1,2 разу) з нормалізацією показників у 51,4 % випадків. Встановлено, що при додатковому застосуванні цитопротектору пропіонату

дигідрат нормалізація показників ОМБ визначалася у 2,2 разу частіше, ніж у контрольній групі (у 19 хворих (51,4 %) проти 7 (23,3 %); $p < 0,05$).

Оцінку ефективності додаткового патогенетичного лікування проводили по завершенню інтенсивної фази хіміотерапії (ІФХТ) (табл. 12).

Таблиця 12

Показники ефективності додаткового патогенетичного лікування у хворих на деструктивний МРТБ легень

Показник	Основна група (n=97)		Контрольна група (n=153)		p
	абс.	%	абс.	%	
Частота припинення бактеріовиділення	89	91,7	105	68,6	<0,01
Бактеріовиділення припинилось до 4-х міс	59	60,8	61	39,8	<0,01
Середні терміни припинення бактеріовиділення, міс	3,9 ± 0,3		4,4 ± 0,2		>0,05
Деструктивні зміни у легенях:					
- зникнення	48	49,5	60	39,2	>0,05
- регресія	45	46,4	50	32,8	<0,01
- збільшення	1	1,0	26	16,9	<0,01
- без змін	3	3,1	17	11,1	<0,05
Середні терміни загоєння деструкцій, міс	4,8 ± 0,2		5,7 ± 0,2		<0,05
Зникнення клініко-лабораторних симптомів:	88	90,7	91	59,4	<0,01
- через 1 міс	49	50,5	40	26,1	<0,05
- через 2 міс	39	40,2	36	23,5	<0,05
- через 3 міс	0	0	15	9,8	<0,05
Середні терміни, міс	1,5 ± 0,1		4,1 ± 0,2		<0,05

Встановлено, що в основній групі припинення бактеріовиділення було досягнуто частіше у 1,3 разу (91,7 % проти 68,6 %). Бактеріовиділення припинилось до 4-х місяців в основній групі частіше у 1,5 разу, ніж у контрольній. Середні терміни припинення бактеріовиділення у групах склали у середньому 4 місяці. Частота загоєння деструкцій в основній групі була у 1,2 разу вищою (49,5 % проти 39,2 %). У контрольній групі у 16,9 % хворих визначалась негативна рентгенологічна динаміка зі збільшенням деструктивних та інфільтративних змін у легенях. Середні терміни загоєння деструкцій в основній групі були достовірно скорочені на 0,9 місяця. Зникнення клініко-лабораторних симптомів в основній групі було досягнуто у 1,9 разу частіше (90,7 % проти 59,4 %) та у перші 2 місяця. Середні терміни їх зникнення в основній групі були скорочені на 2,6 місяця. Все це сприяло підвищенню ефективності лікування на 23,1 %.

Переносимість ПХТ протягом ІФХТ оцінювали за клінічно-лабораторними показниками. На початку ІФХТ незадовільна переносимість ПХТ визначалась у 35 хворих (36,1 %) основної та 49 (32 %) – контрольної групи. Серед хворих основної групи встановлено 64 (65,9 %) випадки ПР внаслідок дії ПТП, у контрольній групі – 92 (60,1 %), із них помірними ПР були у 62 (63,9 %) та 89 (58,2 %) відповідно. За кількістю ПР реєстрували: 1 ПР – у 16 хворих (16,5 %) основної групи та у 19 (12,4 %) контрольної, комбінацію 2 ПР – у 13 (13,4 %) та 23 (15 %), відповідно; комбінацію 3 ПР та більше – у 6 (6,2 %) та 9 (4,6 %).

Вивчено динаміку частоти та характеру ПР внаслідок дії ПТП у хворих на деструктивний МРТБ легень на тлі застосування комплексу патогенетичного лікування (табл. 13).

Таблиця 13

Динаміка частоти та характеру ПР на ПТП у хворих на деструктивний МРТБ легень на тлі застосування комплексу патогенетичного лікування

Клінічні вияви	Основна група (n=97)				Контрольна група (n=153)			
	На початку ІФХТ		По завершенню ІФХТ		На початку ІФХТ		По завершенню ІФХТ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Порушення гепатобіліарної системи	11	11,3	0	0 ^{#*}	13	14,1	9	5,9
Порушення травного каналу	26	26,8	6	6,2 [#]	43	46,7	18	11,7 [#]
Неврологічні розлади	6	6,1	1	1,0	10	10,9	7	4,6
Алергічні розлади	3	3,1	1	1,0	1	1,1	2	1,3
Зміни в ділянці введення	5	5,2	6	6,2	5	5,4	7	4,6
Порушення м'язово-скелетного апарату	4	4,1	4	4,1	4	4,4	5	3,3
Порушення слуху та вестибулярного апарату	2	2,1	3	3,1	4	4,4	6	3,9
Кардіальні розлади	7	7,2	1	1,0 [#]	12	13,0	8	5,2
Всього	64	65,9	22	22,6 ^{#*}	92	60,1	62	40,5

Примітки:

1. [#] – відмінність показника у межах групи ($p < 0,05$).
2. * – відмінність показника по завершенню ІФХТ між групами ($p < 0,05$).

У хворих основної групи по завершенню ІФХТ кількість ПР внаслідок дії ПТП зменшилась у 2,9 разу (22,6 % проти 65,9 %; $p < 0,05$), що у 1,7 разу менше, ніж у контрольній групі (22,6 % проти 40,5 %; $p < 0,05$). В основній групі частота ПР знизилась за рахунок усунення та профілактики порушень гепатобіліарної системи, достовірного зменшення частоти порушень травного каналу у 4,3 разу (6,2 % проти 26,8 %; $p < 0,05$), кардіальних розладів у 7,2 разу (1 % проти 7,2 %; $p < 0,05$) та неврологічних розладів у 6,1 разу (1 % проти 6,1 %).

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове рішення наукової та практичної проблеми фтизіатрії – підвищити ефективність та покращити переносимість поліхіміотерапії у хворих на деструктивний МРТБ легень шляхом встановлення патогенетичних механізмів тяжкого перебігу захворювання та розробки додаткового комплексу лікування, спрямованого на корекцію імунологічних, біохімічних та вегетативних змін, а також профілактику та зменшення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів.

1. Серед контингенту померлих від МРТБ легень несприятливий перебіг мають особи з новими випадками, лікуванням після невдачі хіміотерапії та лікуванням після перерви з термінами тривалості захворювання до 6-ти років. Більш тривалий

перебіг захворювання визначається при рецидивах та хронічному процесі (9,6–11,1 років). Безпосередніми причинами смерті хворих є прогресуюче наростання легенево-серцевої недостатності при поширених двобічних процесах з численними кавернами у легенях.

2. Серед хворих на деструктивний МРТБ легень з новими та повторними випадками переважають молоді працездатні особи до 41 років з поширеним однобічним (до 50 %) та обмеженим процесом (35 %) переважно з однією каверною розмірами до 4-х см у діаметрі (до 55 %), а при хронічному процесі – особи старше 41 років, з поширеним двобічним процесом (100 %) у легенях з численними кавернами розмірами понад 4-х см (56 %).

3. Встановлено зростання вмісту про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові (TNF- α у 38,3 разу, IL-6 у 24,6 разу, IL-2 у 2,5 разу та IL-10 у 7,1 разу) у переважній більшості хворих на деструктивний МРТБ легень, з вираженим дисбалансом їх співвідношення з переважанням продукції прозапального цитокіну – TNF- α , що свідчить про активність туберкульозного запального процесу.

4. Особливостями вегетативного статусу у хворих на деструктивний МРТБ легень є вегетативна дисфункція: підвищення активності симпатичної ланки вегетативної нервової системи (підвищення частоти серцевих скорочень у 1,2 разу та амплітуди моди у 1,5 разу), зниження активності парасимпатичної ланки (зниження варіаційного розмаху у 1,5 разу та моди у 1,2 разу), підвищення напруги вегетативної нервової системи (підвищення індексу напруження у 3,7 разу).

5. У хворих на деструктивний МРТБ легень зміни пероксидного окислення білків проявляються інтенсивним оксидативним стресом у вигляді підвищення у 1,4 разу рівнів маркерів спонтанної окисної модифікації білків у сироватці крові, та зниженням адаптаційно-компенсаторних можливостей організму у вигляді підвищення у 1,7 разу рівня маркерів метал-індукованої окисної модифікації білків.

6. На початку лікування у хворих на деструктивний МРТБ легень визначається високий рівень вторинної ендогенної інтоксикації у вигляді підвищення у 1,2 разу рівня молекул середніх мас спонтанної окисної модифікації білків у сироватці крові, та зниження адаптаційно-компенсаторних механізмів організму у вигляді зниження у 1,3 разу рівня молекул середніх мас метал-індукованої окисної модифікації білків.

7. Визначено кореляційні зв'язки між імунологічними, біохімічними та вегетативними показниками у хворих на деструктивний МРТБ легень: підвищення рівня показників цитокінів (TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10) пов'язано з виразною інтенсивністю оксидативного стресу (підвищення рівня маркерів окисної модифікації білків), виразністю вторинної ендогенної інтоксикації (підвищення рівня молекул середніх мас) та зростанням інтенсивності симпатикотонії (підвищення частоти серцевих скорочень, амплітуди моди та індексу напруження).

8. Проведення у хворих на деструктивний МРТБ легень корекції імунологічних змін шляхом призначення у комплексному лікуванні імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-глїцин динатрію сприяє більш вираженому зниженню вмісту цитокінів у сироватці крові: TNF- α у 4,2 разу, IL-6 – у 4,5 разу, IL-2 – у 1,7 разу, IL-10 – у 2,3 разу. У 46,7 % випадків визначається нормалізація показників цитокінів зі зникненням деструктивних змін у легенях проти 10 % контрольної групи.

9. Проведення у хворих на деструктивний МРТБ легень корекції вегетативних порушень шляхом призначення у комплексному лікуванні анксиолітика мебікар сприяє більш вираженому зниженню інтенсивності симпатикотонії з тенденцією до нормалізації основних показників варіабельності серцевого ритму: зниження частоти серцевих скорочень на 12,6 %, амплітуди моди у 1,4 разу, індексу напруження у 2,4 разу та підвищення варіаційного розмаху у 1,5 разу і моди у 1,3 разу. У 36,7 % випадків визначається нормалізація показників вегетативного статусу порівняно з контрольною групою 16,7 %.

10. Проведення корекції змін пероксидного окиснення білків з усуненням вторинної ендогенної інтоксикації у хворих на деструктивний МРТБ легень шляхом призначення у комплексному лікуванні цитопротектору пропіонату дигідрат дозволяє знизити інтенсивність оксидативного стресу (зниження рівнів маркерів окисної модифікації білків у 1,2 разу), що сприяє зниженню рівня ендогенної інтоксикації (зниження рівня молекул середніх мас спонтанної окисної модифікації білків у 1,2 разу) та підвищенню адаптаційно-компенсаторних можливостей організму (зниження рівня маркерів метал-індукованої окисної модифікації білків у 1,3 разу та підвищення рівня молекул середніх мас у 1,2 разу). У 51,4 % випадків визначається нормалізація показників пероксидного окиснення білків проти 23,3 % контрольної групи.

11. Застосування додаткового патогенетичного лікування спрямованого на корекцію імунологічних змін, вегетативних порушень та змін пероксидного окиснення білків з усуненням вторинної ендогенної інтоксикації призводить до підвищення частоти припинення бактеріовиділення у 1,3 разу у порівнянні з контрольною групою (91,7 % проти 68,6 %), у 1,5 разу частіше у строки до 4-х місяців (60,8 % проти 39,8 %); підвищення частоти загоєння деструкцій у 1,2 рази (49,5 % проти 39,2 %) зі скороченням середніх термінів на 0,9 місяця ($4,8 \pm 0,2$ проти $5,7 \pm 0,2$, місяця); зникнення клініко-лабораторних симптомів частіше у 1,9 разу (90,7 % проти 59,4 %), у перші 2 місяця (90,7 % проти 49,6 %) зі скороченням середніх термінів їх зникнення на 2,6 місяця ($1,5 \pm 0,1$ проти $4,1 \pm 0,2$, місяця), що сприяє підвищенню ефективності лікування на 23,1 % та зменшенню кількості побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів у 2,9 разу (22,6 % проти 65,9 %).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Визначення активності туберкульозного процесу у хворих на деструктивний МРТБ легень доцільно проводити шляхом дослідження у сироватці крові рівня показників про- та протизапальних цитокінів (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 та TNF- α), серед яких найбільш показовим є TNF- α . Підставою для призначення додаткового патогенетичного лікування є підвищення у сироватці крові вмісту IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 та TNF- α .

2. Діагностику вегетативних порушень у хворих на деструктивний МРТБ легень доцільно проводити шляхом дослідження показників варіабельності серцевого ритму: ЧСС – частоти серцевих скорочень, ВАР – варіаційний розмах RR інтервалів, АМо – амплітуда моди, Мо – мода, ІН – індекс напруження

регуляторних систем. Підставою для призначення додаткового патогенетичного лікування є підвищення показників ЧСС, АМо, ІН та зниження ВАР і Мо.

3. Діагностику змін пероксидного окислення білків у хворих на деструктивний МРТБ легень доцільно проводити шляхом визначення у сироватці крові рівнів маркерів спонтанної та метал-індукованої окисної модифікації білків (альдегідфенілгідразонів і кетонфенілгідразонів). Підставою для призначення додаткового патогенетичного лікування є підвищення у сироватці крові рівнів вказаних маркерів.

4. Визначення наявності вторинної ендогенної інтоксикації у хворих на деструктивний МРТБ легень доцільно проводити шляхом визначення у сироватці крові рівня показників молекул середніх мас спонтанної окисної модифікації білків. Підставою для призначення додаткового патогенетичного лікування є підвищення у сироватці крові рівнів показників молекул середніх мас.

5. Доцільно додатково включати в комплексну терапію хворих на деструктивний МРТБ легень на тлі протитуберкульозного режиму хіміотерапії:

- для зменшення специфічного запалення (з підвищенням рівнів цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10 та TNF- α у сироватці крові) імуномодулятор глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію внутрішньом'язово один раз на день по 2 мл 3 % розчина (60 мг) щоденно перші 10 днів, потім по 2 мл 3 % розчина (60 мг) через день ще 10 днів, потім по 2 мл 3 % розчина (60 мг) 1 раз на тиждень 4 ін'єкції (всього 24 ін'єкції);

- для корекції вегетативних порушень (симпатикотонія: підвищенням частоти серцевих скорочень, амплітуди моди, індексу напруження та зниження варіаційного розмаху, моди) анксиолітика мебікар по 500 мг двічі на добу або по 300 мг тричі на добу щоденно протягом 4 тижнів;

- для корекції змін вільнорадикального пероксидного окиснення білків та усунення ендогенної інтоксикації (підвищення рівнів маркерів спонтанної та метал-індукованої окисної модифікації білків, молекул середніх мас) цитопротектор – пропіонату дигідрат внутрішньовенно по 500 мг (5,0 мл на 200,0 мл 0,9 % NaCl) 1 раз на добу щоденно протягом 14 діб, а при неможливості провести внутрішньовенне введення – по 250 мг (1 капсула) 3 рази на добу, курс лікування – 14 діб.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Разнатовская, Е. Н. Иммунологические особенности химиорезистентного туберкулеза легких: монография [Текст] / Е. Н. Разнатовская. – LAP LAMBERT Academic Publishing: Saarbrücken, Deutschland, 2013. – 125 с.

2. Разнатовська, О. М. Особливості патології бронхіального дерева у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень [Текст] / О. М. Разнатовська, О. С. Шальмін, В. М. Хлисту́н, Н. О. Скороходова, А. В. Федорець // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 38–41. (*Дисертант: вибір теми, збір, обробка даних, написання статті*).

3. Разнатовська, О. М. Структура хіміорезистентного туберкульозу серед хворих з раніше неефективно лікованим і хронічним туберкульозом легень [Текст] / О. М. Разнатовська, Р. М. Шевченко, Ю. С. Солодовник, А. Г. Макарович //

Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 55–57. (*Дисертант: вибір теми, збір, обробка даних, написання статті*).

4. Разнатовська, О. М. Стан вегетативної регуляції серцево-судинної системи у хворих на деструктивний хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] / О. М. Разнатовська // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2010. – Т. 10, Вип. 3 (31). – С. 236–239.

5. Разнатовська, О. М. Ефективність поліхіміотерапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] / О. М. Разнатовська, Р. М. Шевченко, Ю. С. Солодовник, А. Г. Макарович // Патологія. – 2010. – Т. 7, № 3. – С. 116–118. (*Дисертант: вибір теми, збір, обробка даних, написання статті*).

6. Разнатовська, О. М. Оцінка біохімічних показників та активності запального процесу у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] / О. М. Разнатовська // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 181–184.

7. Разнатовська, О. М. Корекція вегетативної дисфункції у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] / О. М. Разнатовська // Патологія. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 42–44.

8. Шальмін, О. С. Особливості цитокінового профілю у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] / О. С. Шальмін, О. М. Разнатовська, А. В. Абрамов, Г. О. Жернова // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 68–71. (*Дисертант: збір, обробка даних, написання статті*).

9. Шальмін, О. С. Оцінка рівня інтоксикації та характеру адаптаційних реакцій у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень до та після торакопластики [Текст] / О. С. Шальмін, О. М. Разнатовська, В. О. Євса, В. А. Петров, С. С. Буштрук, С. Г. Гужиловський // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. X, № 2 (36), Ч. 2. – С. 158–160. (*Дисертант: збір, обробка даних, написання статті*).

10. Разнатовська, О. М. Зв'язок вегетативної дисфункції з порушеннями в системі цитокінів у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] / О. М. Разнатовська // Буковинський мед. вісник. – 2011. – Т. 15, № 3 (59). – С. 229–231.

11. Разнатовська, О. М. Роль деяких цитокінів у розвитку хіміорезистентного туберкульозу легень [Текст] / О. М. Разнатовська // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 3 (64). – С. 9–11.

12. Разнатовская, Е. Н. Биохимические и иммунологические аспекты эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких [Текст] / Е. Н. Разнатовская // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 1 (70). – С. 20–23.

13. Разнатовская, Е. Н. Интегральные индексы эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких [Текст] / Е. Н. Разнатовская // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2 (9). – С. 119–120.

14. Разнатовская, Е. Н. Изменение процессов окислительной модификации белков у больных химиорезистентным туберкулезом [Текст] / Е. Н. Разнатовская //

Лабораторная диагностика Восточная Европа. – 2012. – № 2 (02). – С. 39–42. *Міжнародний журнал.*

15. Разнатовская, Е. Н. Изменение уровня молекул средней массы в сыворотке крови у больных химиорезистентным туберкулезом легких [Текст] / Е. Н. Разнатовская // Лабораторная диагностика Восточная Европа. – 2012. - № 3 (03). – С. 99–103. *Міжнародний журнал.*

16. Разнатовська, О. М. Взаємозв'язок деяких цитокінів і функціонального стану печінки у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] / О. М. Разнатовська // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2013. – № 2 (73). – С. 43–45.

17. Разнатовская, Е. Н. Анализ причин смерти больных химиорезистентным туберкулезом легких [Текст] / Е. Н. Разнатовская // Клиническая инфектология и паразитология. – 2013. – № 2 (05). – С. 29–39. *Міжнародний журнал.*

18. Разнатовская, Е. Н. Гематологические лейкоцитарные индексы у больных химиорезистентным туберкулезом легких в зависимости от клинической формы [Текст] / Е. Н. Разнатовская // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 1–2 (442–443). – С. 36–39. *Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Science Index, Google Scholar.*

19. Шальмин, А. С. Химиорезистентный туберкулез легких: состояние иммунитета в зависимости от профиля резистентности микобактерий туберкулеза [Текст] / А. С. Шальмин, Е. Н. Разнатовская // Современная клиническая медицина: изучение этиологии и патогенеза заболеваний, разработка методов их профилактики, диагностики и лечения: сб. мат. международной научной конференции, г. Москва, 26-28 апреля 2013 г. [Электронный ресурс] / под ред. проф. О. Н. Тумшевиц. – Киров: МЦНИП, 2013. – С. 314–322. (*Дисертант: збір, обробка даних, написання статті*). *Міжнародний збірник.*

20. Разнатовская, Е. Н. Анализ причин смерти больных химиорезистентным туберкулезом легких по данным патологоанатомических исследований [Текст] / Е. Н. Разнатовская, А. А. Буралев, А. В. Федорец // Современные исследования медико-биологических наук: совершенствование диагностики, разработка средств профилактики и терапии болезней: сб. мат. международной научной конференции, Россия, г. Киров, 26-28 июня 2013 г. [Электронный ресурс] / под ред. проф. Л. В. Натрус. – Киров: МЦНИП, 2013. – С. 160–166. (*Дисертант: вибір теми, збір, обробка даних, написання статті*). *Міжнародний збірник.*

21. Шальмін, О. С. Методи діагностики стану імунної системи у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень в залежності від типу специфічного процесу [Текст] / О. С. Шальмін, О. М. Разнатовська // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 4 (74). – С. 72–73. (*Дисертант: вибір теми, збір, обробка даних, написання статті*).

22. Разнатовська, О. М. Оцінка стану імунної системи у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень залежно від клінічної форми [Текст] / О. М. Разнатовська // Здоров'є ребенка. – 2013. – № 5 (48). – С. 44–47. *Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Science Index i Google Scholar.*

23. Шальмін, О. С. Роль прозапальних цитокінів та клітин лейкоцитарної формули крові у формуванні імунних реакцій при хіміорезистентному туберкульозі

легень [Текст] / О. С. Шальмін, О. М. Разнатовська // Сучасні медичні технології. – 2014. – № 2 (22). – С. 83–89. (*Дисертант: збір, обробка даних, написання статті*).

24. Разнатовская, Е. Н. Роль противовоспалительных цитокинов в формировании иммунных реакций при химиорезистентном туберкулезе легких [Текст] / Е. Н. Разнатовская // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сб. мат. 69 всеросс. научно-практической конференции молодых ученых и студентов с междунар. участием, Екатеринбург, 9-10 апреля 2014 г. – Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2014. – С. 413–416. *Міжнародний збірник*.

25. Разнатовская, Е. Н. Эффективность и переносимость химиотерапии у больных химиорезистентным туберкулезом легких с применением в комплексном лечении териза [Текст] / Е. Н. Разнатовская // Молодые ученые – медицине: мат. XIII научной конференции молодых ученых и специалистов СОГМА с международным участием / Сев.-Осет. Гос. Ун-т им. К. Л. Хетагурова. – Владикавказ: ИПЦ СОГУ, 2014. – С.251–253. *Міжнародний збірник*.

26. Шальмин, А. С. Иммунологические параметры прогнозирования неблагоприятного течения химиорезистентного туберкулеза [Текст] / А. С. Шальмин, Е. Н. Разнатовская, М. В. Бендус // Туберкулез – глобальная катастрофа человечества: эпидемиологические, клинико-диагностические и организационно-правовые аспекты противотуберкулезной помощи в странах СНГ: сб. мат. Первой междунар. заочной научно-практической конференции, 24 марта 2014 г. (Интернет-чтения 24.03-30.06.2014 г.: www.форумздравэкспо.рф) / Ростов-на-Дону: РостГМУ, 2014. – С. 365–372. (*Дисертант: вибір теми, збір, обробка даних, написання статті*). *Міжнародний збірник*.

27. Разнатовська, О. М. Особливості показників білкових фракцій у хворих на деструктивний хіміорезистентний туберкульоз легень на початку лікування [Текст] / О. М. Разнатовська, В. В. Смірнова, І. О. Костенко, Ю. О. Корольова // Актуальна інфектологія. – 2014. – № 3 (4). – С. 35–38. (*Дисертант: вибір теми, збір, обробка даних, написання статті*). *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Science Index*.

28. Шальмін, О. С. Можливості корекції імунологічних порушень препаратом глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію та світовий досвід його застосування у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень / О. С. Шальмін, О. М. Разнатовська, Р. М. Ясінський // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3 (18). – С. 80–84. (*Дисертант: вибір теми, збір, обробка даних, написання статті*). *Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Science Index, Google Scholar*.

29. Разнатовська, О. М. Хіміорезистентний туберкульоз – актуальна проблема фтизіатрії [Текст] / О. М. Разнатовська // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2010. – Випуск XXIII, № 4. – С. 116–118.

30. Разнатовська, О. М. Роль вегетативної дисфункції в механізмі порушення адаптаційних реакцій організму у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] / О. М. Разнатовська // Актуальні питання медичної науки та практики: зб. наукових праць. – Вип. 77, том 2, кн. 1. – Запоріжжя: Видавн. ЗМАПО, 2010. – С. 185–188.

31. Разнатовська, О. М. Оцінка адаптаційно-приспосувальних реакцій хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] / О. М. Разнатовська // Актуальні проблеми сучасної медицини: мат. 64 Міжнар. науково-практичної конференції студентів і молодих вчених, 3-4 листопада 2010 р. / Український науково-медичний молодіжний журнал. – Київ. – 2010. – Спеціальний випуск № 4. – С. 364.

32. Разнатовская, Е. Н. Окислительная модификация белков и уровень молекул средней массы у больных химиорезистентным туберкулезом легких [Текст] / Е. Н. Разнатовская // Аспирантские и докторантские чтения: мат. научно-практической конференции молодых ученых в рамках первой Всеросс. недели науки с международным участием, февраль 2012 г. – Саратов: Изд. СМУ, 2012. – С. 87–88.

33. Разнатовська, О. М. Взаємозв'язок функціонального стану печінки і окислювальної модифікації білків у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень на початку лікування [Текст] / О. М. Разнатовська // Хист. – Чернівці. – 2012. – Вип. 14. – С. 292.

34. Разнатовська, О. М. Причини смерті хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / О. М. Разнатовська // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та туберкульозу: наукові праці щорічної 10-ї науково-практичної конференції з міжнар. участю приуроченої до Дня науки, травень 2013 р. – Львів. – 2013. – Вип. 10. – С. 258–260.

35. Шальмін, О. С. Особливості цитокинового профілю у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень в залежності від типу специфічного процесу [Текст] / О. С. Шальмін, О. М. Разнатовська // Мат. V З'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3 (Додаток). – С. 239.

АНОТАЦІЯ

Разнатовська О.М. Патогенетичне обґрунтування оптимізації лікування хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2015.

Дисертація присвячена проблемі підвищення ефективності та покращення переносимості поліхіміотерапії у хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень. Вивчення у хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень імунологічних, біохімічних та вегетативних змін дозволило встановити патогенетичні механізми тяжкого перебігу захворювання та визначити обсяг додаткового патогенетичного лікування, спрямованого на корекцію цих змін (імуномодулятор глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію, анксиолітика мебікар, цитопротектор пропіонату дигідрат). Корекція імунологічних змін, вегетативних порушень та змін пероксидного окислення білків з усуненням вторинної ендогенної інтоксикації методами додаткового патогенетичного лікування у хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень дозволяє підвищити ефективність лікування на 23,1 % та покращити переносимість поліхіміотерапії за

рахунок профілактики або зменшення/усунення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів, кількість яких достовірно зменшується у 2,9 разу.

Ключові слова: мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень, імунологічні зміни, біохімічні зміни, вегетативні порушення, лікування.

ABSTRACT

“Pathogenetic rationalization of treatment optimization for patients with multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis” by O. M. Raznatovska – Not for publication.

M. D. dissertation (Course code: 14.01.26 – phthisiology) – “F. G. Yanovskyi National Institute of Phthisiology and Pulmonology of National Academy of the Medical Sciences of Ukraine” state institution, Kyiv, 2015.

The dissertation focuses on the improvement of efficiency and tolerance to multi-agent chemotherapy in patients with multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis. The study of immunologic, biochemical and autonomic changes in patients with multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis has allowed determining the pathogenetic mechanisms of a severe disease progress and defining the extent of the additional pathogenetic treatment seeking to correct these changes (immune response-modulating agent for Glutamyl-Cysteinyl-Glycinum Dinatrium, Mebicar anxiolytic medication, Propionate Dihydrate cytoprotective agent). The correction of immunologic changes, autonomic disorders and modifications of protein peroxide oxidation with a secondary endogenous intoxication eliminated through additional pathogenetic treatment in patients with multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis allows improving the treatment efficiency by 23,1 % and tolerance to multi-agent chemotherapy due to preventive measures or decrease/elimination of the side reactions caused by antituberculous drugs, the number of which has reasonably decreased by 2.9 times.

Key words: multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis, immunologic changes, biochemical changes, autonomic disorders, treatment.

АННОТАЦИЯ

Разнатовская Е. Н. Патогенетическое обоснование оптимизации лечения больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2015.

Диссертация посвящена проблеме повышения эффективности и улучшения переносимости полихимиотерапии у больных деструктивным мультирезистентным туберкулезом легких путем установления патогенетических механизмов тяжелого течения заболевания и разработки дополнительного комплекса лечения, направленного на коррекцию иммунологических, биохимических и вегетативных изменений, а также профилактику и уменьшение побочных реакций вследствие действия противотуберкулезных препаратов.

Обследовано в динамике 250 взрослых больных деструктивным МРТБ легких. Установлено, что специфический процесс у этих больных сопровождается иммунологическими изменениями, обязательными компонентами которых является повышение содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови (TNF- α в 38,3 раза, IL-6 в 24,6 раза, IL-2 в 2,5 раза и IL-10 в 7,1 раза) с выраженным дисбалансом их соотношения.

У больных деструктивным мультирезистентным туберкулезом легких специфический процесс сопровождается вегетативными нарушениями. Обязательными компонентами этих нарушений являются: повышение активности симпатического звена вегетативной нервной системы (повышение частоты сердечных сокращений в 1,2 раза и амплитуды моды в 1,5 раза), снижение активности парасимпатического звена (снижение вариационного размаха в 1,5 раза и моды в 1,2 раза) и повышение напряжения вегетативной нервной системы (повышение индекса напряжения в 3,7 раза).

Туберкулезный процесс у больных деструктивным мультирезистентным туберкулезом легких сопровождается изменениями перекисного окисления белков и высоким уровнем вторичной эндогенной интоксикации: нарастание интенсивного окислительного стресса (повышение в 1,2 раза уровней маркеров спонтанной окислительной модификации белков в сыворотке крови), снижение адаптационно-компенсаторных возможностей организма (повышение в 1,7 раза уровня металл-индуцированной окислительной модификации белков) и повышение в 1,3 раза уровня молекул средних масс спонтанной окислительной модификации белков.

Повышение уровня показателей сывороточных цитокинов у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких связано с выразительной интенсивностью окислительного стресса, выразительностью вторичной эндогенной интоксикации и ростом интенсивности симпатикотонии.

Изучение у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких иммунологических, биохимических и вегетативных изменений позволило установить патогенетические механизмы тяжелого течения заболевания и определить объем дополнительного патогенетического лечения, направленного на коррекцию этих изменений (иммуномодулятор глутамил-цистеинил-глицин динатрия, анксиолитика мебикар, цитопротектор пропионата дигидрат). Коррекция иммунологических изменений, вегетативных нарушений и изменений перекисного окисления белков с устранением вторичной эндогенной интоксикации методами дополнительного патогенетического лечения у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких позволяет повысить эффективность лечения на 23,1%, улучшить переносимость полихимиотерапии за счет профилактики или уменьшения/устранения побочных реакций вследствие действия противотуберкулезных препаратов, количество которых достоверно уменьшилось в 2,9 раза.

Ключевые слова: мультирезистентный деструктивный туберкулезом легких, иммунологические изменения, биохимические изменения, вегетативные нарушения, лечение.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І СКОРОЧЕНЬ

МРТБ	мультирезистентний туберкульоз
РРТБ	туберкульоз із розширеною резистентністю
ВДТБ	хворі з вперше діагностованим випадком туберкульозу (новий випадок)
РТБ	рецидиви туберкульозу
ЛПП	лікування після перерви
НЛТБ	лікування після невдачі хіміотерапії
ХТБ	хронічний туберкульоз
МБТ	мікобактерії туберкульозу
ПТП	протитуберкульозні препарати
ПХТ	протитуберкульозна хіміотерапія
ПР	побічні реакції на протитуберкульозні препарати
ЕІ	ендогенна інтоксикація
ІІ	інтерлейкіни
TNF- α	фактор некрозу пухлин
ВСР	варіабельність серцевого ритму
ОМБ	окисна модифікація білків
АФГ	альдегідфенілгідрозони
КФГ	кетонфенілгідрозони
МСМ	молекули середньої маси