

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук



Науковий консультант
Шальмін Олександр Самуїлович
доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	6
ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	20
1.1 Сучасний стан епідеміологічної ситуації МРТБ легень, фактори ризика, проблеми лікування в світі та України	20
1.2 Частота та характер побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів у хворих на МРТБ легень.....	36
1.3 Імунологічні особливості МРТБ легень	40
1.4 Можливості імунологічної корекції препаратом глутаміл-цистеїніл- гліцин динатрію та світовий досвід його застосування у хворих на МРТБ легень	57
1.5 Значення змін вільнорадикального пероксидного окиснення білків та продуктів їх розпаду у патогенезі туберкульозу легень	64
1.6 Значення визначення варіабельності серцевого ритму у хворих на МРТБ легень.....	73
РОЗДІЛ 2 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	76
2.1 Клінічна характеристика дослідження та груп хворих	76
2.1.1 Клінічна характеристика хворих, що включені в дослідження ..	80
2.2 Обґрунтування кількості пацієнтів в підгрупах, які визначені до вивчення ефективності патогенетичних засобів.....	87
2.3 Методи обстеження хворих	89
2.4 Методики лікування хворих	95
2.4.1 Стандартизована протитуберкульозна хіміотерапія	95

2.4.2 Додаткове патогенетичне лікування	98
2.5 Оцінка ефективності лікування	100
2.6 Статистична обробка результатів дослідження	101
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ДЕСТРУКТИВНОГО МРТБ ЛЕГЕНЬ	103
3.1 Перебіг туберкульозу та тривалість життя на контингенті померлих від МРТБ легень, залежно від випадку захворювання	103
3.2 Особливості перебігу деструктивного МРТБ легень	115
3.2.1 Клінічні особливості перебігу деструктивного МРТБ легень	115
3.2.2 Лабораторні особливості перебігу деструктивного МРТБ легень ...	123
3.2.3 Показники вільнорадикального пероксидного окиснення білків та вторинної ендогенної інтоксикації у хворих на деструктивний МРТБ легень	129
3.2.4 Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на деструктивний МРТБ легень	133
3.2.5. Інтегральні індекси імунологічної толерантності організму за даними лейкограми у хворих на деструктивний МРТБ легень	135
3.2.6. Стан вегетативної нервової системи у хворих на деструктивний МРТБ легень	140
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНИХ, ВЕГЕТАТИВНИХ ЗМІН, СТАНУ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ БІЛКІВ ТА РІВНЯ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ МРТБ ЛЕГЕНЬ, ЗАЛЕЖНО ВІД ВИПАДКУ ЗАХВОРЮВАННЯ	144
4.1 Особливості імунологічних змін у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання	144
4.2 Особливості вегетативних змін у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання	157

4.3 Особливості стану вільнорадикального пероксидного окиснення білків та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання	164
4.4 Кореляційні зв'язки між імунологічними, біохімічними та вегетативними показниками у хворих на деструктивний МРТБ легень ...	168
РОЗДІЛ 5 ВПЛИВ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ІМУНОМОДУЛЯТОРА ГЛУТАМІЛ-ЦИСТЕЇНІЛ-ГЛІЦИН ДИНАТРИЮ СПРЯМОВАНОГО НА КОРЕКЦІЮ ІМУНОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ МРТБ ЛЕГЕНЬ	178
5.1 Динаміка показників стану імунітету у хворих на деструктивний МРТБ легень в процесі лікування з використанням в комплексній терапії імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію	180
5.2 Імунологічні параметри прогнозування несприятливого перебігу та прогресування перебігу деструктивного МРТБ легень за показниками цитокінового профілю та лейкоцитарної формули	193
РОЗДІЛ 6 ЕФЕКТИВНІСТЬ ДОДАТКОВОГО ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ МРТБ ЛЕГЕНЬ	199
6.1 Вплив та ефективність анксиолітика мебікар на вегетативні порушення у хворих на деструктивний МРТБ легень	199
6.2 Вплив та ефективність цитопротектору пропіонату дигідрат на зміни вільнорадикального пероксидного окиснення білків та усунення вторинної ендогенної інтоксикації у хворих на деструктивний МРТБ легень	208
6.3 Ефективність додаткового патогенетичного лікування у хворих на деструктивний МРТБ легень	215
6.4 Частота побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозні препарати та переносимість поліхіміотерапії у хворих на деструктивний МРТБ легень на тлі застосування додаткового патогенетичного	

лікування	222
6.5 Клінічні приклади використання розробленого додаткового патогенетичного лікування у хворих на деструктивний МРТБ легень	227
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	241
ВИСНОВКИ	263
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	267
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	269

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

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
ТМЧ	тест медикаментозної чутливості
ІФХТ	інтенсивна фаза хіміотерапії
ПФХТ	підтримуюча фаза хіміотерапії
ІЗН	індекс зрушення нейтрофілів
ЛШ	лейкоцитарний індекс інтоксикації
ІЗЛК	індекс зрушення лейкоцитів крові
ІСНЛ	індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів
ІЛШОЕ	індекс співвідношення лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів
ІЛГ	лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс
ІСНМ	індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів
ІСЛМ	індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів
ІСЛЕ	індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів
ІРР	індекс імунореактивності
Н	ізоніазид
Р	рифампіцин
Z	піразинамід

E	етамбутол
S	стрептоміцин
Km	канаміцин
Am	амікацин
Cm	капреоміцин
Q	фторхінолони
Ofx	офлоксацин
Lfx	левофлоксацин
Gfx	гатіфлоксацин
Mfx	моксифлоксацин
Et	етіонамід
Pt	протіонамід
Pas	парааміносаліцилова кислота
Cs	циклосерин
Trz	териз
ПР	побічні реакції на протитуберкульозні препарати
EI	ендогенна інтоксикація
СРБ	С-реактивний білок
IL	інтерлейкіни
TNF- α	фактор некрозу пухлин
BCP	варіабельність серцевого ритму
ОМБ	окисна модифікація білків
АФГ	альдегідфенілгідрозони
КФГ	кетонфенілгідрозони
МСМ	молекули середньої маси

ВСТУП

Актуальність теми. Мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) легень є важким і дуже небезпечним інфекційним захворюванням з високим ризиком летального наслідку, високим рівнем епідемічної небезпеки, причиною зниження ефективності лікування хворих та виникнення рецидивів, що негативно позначається на демографічній ситуації та складає проблему, яка до цього часу не має тенденції до покращання [153, 162, 249, 326, 334, 450]. Ці хворі мають більш несприятливий прогноз, лікування викликає великі труднощі, що пов'язано з великими економічними витратами [135, 441, 463, 464, 466, 467]. Вивчення особливостей перебігу МРТБ легень особливо актуально в дійсний час у зв'язку зі зростанням захворюваності на цю форму туберкульозу в Україні протягом 2009-2013 рр.: з 3329 зареєстрованих випадків у 2009 р. до 9035 – у 2013 р. [324]. На кінець 2012 р. у світі результат «успішного лікування» досягли 48 % даної категорії хворих [303].

Основним методом лікування хворих на туберкульоз легень головним та найефективнішим залишається комплексна антимікобактеріальна терапія [151, 165, 203, 436, 446], терапевтичний ефект якої направлений на придушення розмноження МБТ та їх знищення в організмі хворого. Після чого можливий запуск адаптаційних механізмів, направлених на активацію репаративних процесів та створення умов в організмі хворого для клінічного видужання.

Несприятливим фоном у хворих на деструктивний МРТБ легень є розповсюдженим процесом для результатів антимікобактеріального лікування є прогресування процесу, збереження бактеріовиділення, наявність ендогенної інтоксикації [14, 186, 272, 313]. В таких випадках необхідно зупинити прогресування туберкульозного процесу за рахунок посилення поліхіміотерапії та застосування патогенетичних методів лікування [22, 262, 283].

Особливості перебігу туберкульозу тісно пов'язаний з неспецифічною реактивністю організму хворого, комплексна реакція якого зберігає захисну реакцію, доки функціонують процеси саморегуляції [9, 90, 110, 142, 243]. Проте, при значній силі дії або довгій її тривалості вслід за перенапругою окремих систем виникає виснаження механізмів, які її контролюють. Це приводить до метаболічного дисбалансу, який набуває власне патогенетичне значення в прогресуванні запалення і розвиток його ускладнень.

Правильно призначена протитуберкульозна хіміотерапія у хворих на деструктивний МРТБ легень впливає лише на МБТ, але не усуває усіх змін, які відбулися в організмі у результаті хвороби, а виходить, не може забезпечити повноцінного видужання [52, 197]. Однією з причин низької ефективності лікування хворих на МРТБ легень є пригнічення функціональної активності імунокомпетентних клітин, відповідальних за елімінацію мікобактерій туберкульозу, що сприяє розвитку вторинного імунодефіцитного стану [185, 200, 331, 333, 337]. Тривалий такий стан призводить до розвитку хронічного специфічного процесу, що значно ускладнює клінічний перебіг, сприяє виникненню деструкцій, а прогресування деструктивного МРТБ легень і зростання компенсаторних реакцій виснажують метаболічний фон, адаптаційні механізми, що посилює імунну недостатність посилює імунну недостатність.

Головними регуляторами імунітету, через які реалізується дія на імунну систему, виступають цитокіни, визначена кількість яких, необхідна для адекватної відповіді та захисту [20, 22, 100, 158, 320, 430]. На системному рівні цитокіни регулюють взаємодію між імунною та нервовою системами, модулюючи ключові захисні реакції макроорганізму [6, 79, 101, 254, 455]. У чому й полягає взаємодія таких основних регуляторних систем як імунна та вегетативна нервова, яка спрямована на реалізацію захисних реакцій організму. Формування хіміорезистентних штамів мікобактерій туберкульозу і збільшення кількості хворих з імунодефіцитами створюють нові проблеми перед

фтизіатрами. Тому, існує необхідність вивчення цитокінового профілю у хворих на МРТБ легень.

У патогенезі деструктивного МРТБ легень перебудова імунної системи відіграє досить значну роль. У зв'язку із цим, вивчення імунного статусу і окремих його характеристик у цих хворих на різних етапах лікування має велике значення для рішення питання про раціональне лікування, удосконалення методів патогенетичного лікування, а саме диференційованого використання імуномодуляторів [53, 67, 98, 199, 209, 266].

Всі органи і системи нашого організму знаходяться під постійним нервово-гуморальним контролем [36, 39]. Розвиток специфічного процесу в значній мірі супроводжується стресорною активацією основних регуляторних систем організму, до яких відноситься і вегетативна нервова система [168, 172]. 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 [90]. Регуляція серцевого ритму здійснюється вегетативною нервовою системою [453]. 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 [74, 299].

Зміни вегетативного статусу у хворих на туберкульоз є однією з причин розвитку серцевої недостатності, що має негативний вплив на його перебіг. Однією з неспецифічних ланок патогенезу хронічної серцевої недостатності є оксидативний стрес, який різко знижує функціональні можливості серцево-судинної системи [87, 113, 182, 183, 318]. Так, активні форми кисню впливаючи на кардіоміоцити сприяють структурній модифікації їх ліпідної оболонки з наступним ремоделюванням міокарду, що є причиною погіршення скорочувальної його функції. А при прогресуванні серцевої недостатності процеси ремоделювання міокарду приводять до імунної активації [243, 389].

На сьогодні однією з важливих причин низької ефективності лікування хворих на деструктивний МРТБ легень є також побічні реакції внаслідок дії протитуберкульозних препаратів II ряду [136, 161, 201]. Клінічні прояви побічних реакцій значно залежать від стану органів і систем, які відповідають за їх метаболізм [143, 168, 169].

Отже, існує необхідність глибокого комплексного вивчення у хворих на деструктивний МРТБ легень імунологічних змін, процесів пероксидного окиснення білків, рівнів показників ендогенної інтоксикації, вегетативних порушень, з встановленням взаємозв'язків цих систем та їх впливу на перебіг побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів. На підставі встановлених патогенетичних механізмів тяжкого перебігу захворювання розробити додатковий комплекс лікування, спрямованого на корекцію імунологічних, біохімічних та вегетативних змін, а також профілактику та зменшення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів, що підвищить ефективність лікування та покращить переносимість поліхіміотерапії у цих хворих. Важливість і недостатність вивчення цієї проблеми явилось 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: клінічні (анамнестичні дані, історії хвороби і попереднього лікування, огляд і фізикальне обстеження, показники периферичної крові), рентгенологічні (рентгенографія, томографія), мікробіологічні, біохімічні (показники функції печінки: загальний білірубін, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), тимолова проба; показники гострої фази запалення: С-реактивний білок (СРБ), білкові фракції сироватки крові (альбуміни і глобуліни); окисна модифікація білків (ОМБ): альдегідфенілгідразони (АФГ) і кетонфенілгідразони (КФГ); молекули середньої маси (МСМ) у сироватці крові), імунологічні (рівні інтерлейкінів ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10 та туморнекротичного фактору альфа (TNF- α) у сироватці крові), варіабельність серцевого ритму (BCP): VAR – варіаційний розмах RR інтервалів; АМо – амплітуда моди; Мо – мода; ІН – індекс напруження; 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 (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 та TNF- α), діагностики вегетативних порушень шляхом дослідження показників варіабельності серцевого ритму (BCP) (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-гліцин 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 на кафедрі фтизіатрії і пульмонології 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), 4 нововведення «Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень» (м. Київ, 2012), «Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень» (м. Київ, 2012), «Спосіб діагностики ендогенної інтоксикації у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень» (м. Київ, 2015), «Спосіб оцінки адаптаційно-приспосувальних реакцій організму у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень» (м. Київ, 2015) навчальний посібник «Побочные реакции противотуберкулезных препаратов» (Київ, 2014).

Отримано 7 патентів України на корисні моделі:

1. Пат. України 58810. МПК (2011.01) А61Р 31/06 (2006.01) А61К 31/00. Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] / О. М. Разнатовська, В. В. Смірнова, А. В. Федорець. – № u201011761 ; заявл. 04.10.10 ; опубл. 26.04.11, Бюл. № 8. – 2 с.
2. Пат. України 61805. МПК (2011.01) МПК⁷: А61К 31/00. Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень [Текст] / О. М. Разнатовська, О. А. Растворов. – № u201101365 ; заявл. 07.02.11 ; опубл. 25.07.11, Бюл. № 14. – 2 с.
3. Пат. України 62373. МПК (2011.01) МПК⁷: А61К 31/00. Спосіб корекції вегетативної дисфункції у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] / О. М. Разнатовська. – № u201101375 ; заявл. 07.02.11 ; опубл. 25.08.11, Бюл. № 16. – 2 с.
4. Пат. України 74506. МПК (2012.01) G 01N 33/00. Спосіб діагностики ендогенної інтоксикації у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] / О. С. Шальмін, О. М. Разнатовська, Г. О. Жернова. – № u201206373 ; заявл. 28.05.12 ; опубл. 25.10.12, Бюл. № 20. – 2 с.

5. Пат. України 74508. МПК (2012.01) G 01N 33/00. Спосіб оцінки адаптаційно-приспосувальних реакцій організму у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] / О. С. Шальмін, О. М. Разнатовська, Г. О. Жернова. – № u201206377 ; заявл. 28.05.12 ; опубл. 25.10.12, Бюл. № 20. – 2 с.
6. Пат. України 92686. МПК (2014.01) A61K 31/00, A61K 35/30 (2006.01). Спосіб корекції цитокінового профілю крові у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] / О. С. Шальмін, О. М. Разнатовська, Р. М. Ясінський, М. В. Бендус ; заявл. 07.04.14 ; опубл. 26.08.14, Бюл. № 16. – 2 с.
7. Пат. України 92683. МПК (2014.01) G01N 33/00. Спосіб прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень [Текст] / О. С. Шальмін, О. М. Разнатовська, Р. М. Ясінський ; заявл. 07.04.14 ; опубл. 26.08.14, Бюл. № 16. – 2 с.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі (250 хворих на деструктивний МРТБ; 30 здорових осіб). Дизайн дослідження (рандомізоване, контрольоване, проспективне, ретроспективне) та достатня кількість спостережень дозволяють проводити статистичну обробку даних та отримати вірогідні результати. Методи досліджень, застосовані в роботі, є стандартними, інформативними і адекватними щодо поставленої мети та завдань. Бо були застосовані методи параметричної та непараметричної варіаційної статистики залежно від нормальності розподілення хворих у групах. Порівнювальні показники вважалися еквівалентними якщо 95 % довірчої ймовірності знаходилась у межах ± 5 % різниці відношення показників, що порівнювались. Дані результатів обстеження та лікування хворих зберігались, оброблювались та обчислювались сучасними методами аналізу з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

Особистий внесок здобувача. Дисертанту належить ідея дослідження. Пошукач 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 «Імунпатологія 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, клиничко-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; список літературних джерел становить 488 найменувань, із них 345 – кирилицею, 143 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Провідними організаціями в Україні, які займаються вирішенням важливої для сьогодення проблеми покращення ефективності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, є ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Донецький державний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, Центральний науково-дослідний інститут туберкульозу РАМН.

1.1. Сучасний стан епідеміологічної ситуації МРТБ легень, фактори ризику, проблеми лікування в світі та України

Туберкульоз на сьогодні в усьому світі є однією з головних загроз для здоров'я людства серед інфекційних хвороб, та є другою за значимістю причиною смерті від них [35, 40, 133, 247, 251, 270, 356]. Від часу проголошення в Україні епідемії туберкульозу у 1995 р., яка є одним із руйнівних для людини природних явищ, попри всі намагання її подолати, кількість хворих продовжує збільшуватися [66, 135, 302, 304]. Станом на 2013 р. захворюваність на туберкульоз склала 67,9 випадки на 100 тис. населення, смертність від нього – 14,1 на 100 тис. населення. Більшість хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) легень складають соціально незахищені особи [11, 155]: 56,0 % – безробітні особи працездатного віку, 12,9 % – пенсіонери, 3,0 % – особи без постійного місця проживання; 1,0 % – особи, які повернулись з місць позбавлення волі. Таким чином, соціально незахищені верстви населення складають більше 70,0 %.

Україна віднесена до групи країн з високим рівнем захворюваності на туберкульоз і посідає друге місце після Російської Федерації серед країн

Центральної та Східної Європи [84]. В Україні за період 2000-2010 рр. спостерігається зростання захворюваності на туберкульоз в 1,6 рази, а смертності в 1,3 рази [11, 167].

У 2005 р. показник захворюваності на туберкульоз в Україні зріс у 2 рази по відношенню до 1985 р., а показник смертності від цієї недуги – у 2,6 рази. На тлі позитивної динаміки зниження показника захворюваності на туберкульоз в Україні в 1,2 рази у 2011 р. по відношенню до 2005 р., та показника смертності в 1,6 рази, спостерігається тенденція до постійного зниження таких показників, як кількість протитуберкульозних ліжок та кількість фтизіатрів [8]. У 2011 р. в Україні відзначалося скорочення кількості протитуберкульозних ліжок в 1,7 рази і скорочення кількості фтизіатрів у 1,5 рази по відношенню до 1985 р.

Наприкінці минулого століття економічна криза в нашій країні з незадовільним фінансуванням протитуберкульозної служби призвела до неможливості забезпечення повноцінного лікування хворих, що призвело до застосування неповних схем лікування, його переривання, порушення дисципліни лікування та розвиток резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів, а в цілому зумовило виникнення епідемії туберкульозу [301].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі близько 50 млн. людей інфіковано резистентними до протитуберкульозних препаратів штамми МБТ, щороку захворює 7-10 мільйонів, помирає 3 мільйони осіб [48, 49, 340, 351, 459, 481]. Один хворий може інфікувати за рік 10-15 осіб [310, 358, 361, 393, 482, 488]. Щороку збільшується кількість нових випадків туберкульозу з первинною медикаментозною стійкістю [48, 133, 151, 270, 300, 483]. В усіх країнах світу виявляють випадки хіміорезистентного туберкульозу легень, що стало підставою для визнання проблеми резистентності міжнародною [249, 362, 368, 378, 387, 425, 456].

Туберкульоз є серйозною проблемою для Західної Європи [134, 356, 397, 426, 432, 434]. Україна посідає друге місце після Росії в Європі за темпами

зростання мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) легень та четверте місце в світі за його поширеністю серед хворих з новими випадками захворювання [8, 83, 84, 154, 166, 280].

За даними ВООЗ станом на 2012 р. у світі зареєстровано серед населення вперше виявленого МРТБ легень – 3,7 % та з рецидивами (РТБ) – 20 %, з розширеною резистентністю МБТ (РРТБ) – 9,0 % [481]. В Україні серед усіх хворих на туберкульоз зареєстровано мультирезистентного ВДТБ легень – 16,0 % та з РТБ – 44 % [167]. За даними проекту Глобального контролю за туберкульозом у 2012 р., частота вилікуваного специфічного процесу з МРТБ та РРТБ легень в Україні склала 48,0 % та 33,0 % [322]. За даними ВООЗ, із загальної кількості хворих на МРТБ легень 13 % склали хворі із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів. За даними когортного аналізу в Україні станом на 2010 р. відзначався низький відсоток вилікування хворих з новими випадками та рецидивами специфічного процесу (73,0 % та 64,2 %, відповідно), що, можливо, пов'язано з невдалим лікуванням, і, як наслідок, перереєстрацією хворих до категорії 4 (при ВДТБ легень – 42,4 % та при РТБ легень – 58,8 %). Це свідчить про несприятливий прогноз щодо поширення МРТБ легень в Україні [166].

У рамках реалізації Загальнодержавної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2007-2011 рр. в Україні досягнуто суттєвих позитивних зрушень щодо епідемічної ситуації з туберкульозу [300]. З 2006 року відзначається повільне зменшення показників захворюваності та смертності. У 2010 році захворюваність на туберкульоз становила 68,4 випадку на 100 тис. населення (31295 осіб), що на 6,4 % менше, ніж в 2009 році і на 21,0 % менше порівняно з 2005 р., коли відзначали максимальний рівень цього показника. Рівень смертності знизився за 4-х річний період на 29 % з 25,3 до 16,8 випадки на 100 тис. населення у 2010 році (7048 осіб). У 2011 р. захворюваність на туберкульоз становила 67,2 на 100 тис. населення (захворіло 30 659 осіб), що на 1,8 % менше, ніж в 2010 р. і на 19,0 % менше у порівнянні з 2006 р., коли

відзначався максимальний рівень цього показника. Рівень смертності знизився з 2006 р. на 31,0 % з 22,3 до 15,3 на 100 тис. населення у 2011 р.

Незважаючи на тенденцію до зниження показників захворюваності на туберкульоз в Україні за 2011 р. порівняно з 2009 р. 67,2 та 72,7 на 100 тис. населення (-7,5 %), по Запорізькій області відповідно – 65,8 та 71,6 (-8,1 %), епідемічна ситуація залишається складною проблемою [167, 300].

У 2014 р. захворюваність на туберкульоз в Україні, у порівнянні із цим показником у 1995 р., зросла до 59,5 на 100 тис. населення (на 42,6 %); захворюваність на деструктивний туберкульоз у період з 1990 по 2013 рр. збільшилася у 2,3 рази, а бактеріовиділювачів з новими випадками туберкульозу зросла на 25,1 % [303]. У період з 2009 по 2013 рр. зросла кількість хворих на МРТБ легень у 2,4 рази.

В умовах епідемії зменшується питома вага бактеріовиділювачів з медикаментозно чутливими МБТ [278, 300, 313], але відзначається зміна біологічних особливостей МБТ, найважливішою з яких є розвиток резистентності до антимікобактеріальних препаратів [151, 152, 184, 450]. Поширення стійких МБТ до протитуберкульозних препаратів форм туберкульозу зареєстровано у 102 із 109 країн, які були включені у міжнародний епіднагляд [73]. За даними літератури [153], у світі із 100 хворих на туберкульоз легень приблизно 15 мають хіміорезистентний туберкульоз легень. Серед хворих з новими випадками цей показник коливається у межах 5,0-15,0 %.

Як особливу форму, хіміорезистентний туберкульоз почали виділяти з 90-х років минулого століття, коли в усьому світі відбулося зростання частоти резистентності МБТ до найактивніших протитуберкульозних препаратів – ізоніазиду (H) і рифампіцину (R) із значним зниженням результатів лікування та зростанням смертності при застосуванні існуючих методів лікування [452].

Пурьска М. Б. (2008) [233] вважає, що у структурі загальної епідемії туберкульозу варто виділяти епідемію хіміорезистентного туберкульозу.

За статистичними даними [167], в Україні кількість пацієнтів, які були зареєстровані до 4 категорії із підтвердженим випадком МРТБ легень у 2010 р. склала 3263 хворих, за 9 місяців 2011 р. – 3159. Проте, коли в цілому в Україні визначається тенденція до зростання кількості пацієнтів, які були зареєстровані до 4 категорії із підозрою МРТБ легень (780 і 883, відповідно), то в Запорізькій області кількість таких хворих значно знизилась (86 і 18, відповідно). Поширення МРТБ легень є причиною втрати працездатності, здоров'я, інвалідності та смертності населення, в тому числі й населення України, що становить загрозу національній безпеці країн [166, 483-486].

В дійсний час визначається зростання захворюваності на цю форму туберкульозу в Україні протягом 2009-2013 рр.: з 3329 зареєстрованих випадків у 2009 р. до 9035 – у 2013 р. [326]. Отже, за період 2009-2013 рр. кількість хворих на МРТБ зросла в 2,4 разу. На кінець 2012 р. у світі результат «успішного лікування» досягли 48 % даної категорії хворих [303].

В Україні, з урахуванням сучасних особливостей розвитку епідемії для забезпечення ефективного впливу на епідемію туберкульозу розроблено стратегію боротьби з туберкульозом на 2012-2016 рр., яка викладена в документі «Про схвалення концепції Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2012-2016 роки» [290]. До цієї стратегії включено заходи відповідно до Комплексного плану дій щодо профілактики та боротьби з туберкульозом із множинною та широкою медикаментозною стійкістю у Європейському регіоні на 2011-2015 рр., схваленого на 61-й сесії Європейського регіонального комітету ВООЗ у 2011 р. [486]. Метою Програми є поліпшення епідеміологічної ситуації з туберкульозу шляхом реалізації державної політики, що ґрунтується на принципах забезпечення загального і рівного доступу населення до якісних послуг з профілактики, діагностики і лікування туберкульозу.

Високий рівень захворюваності на хіміорезистентний туберкульоз легень на сьогодні зумовлений [10, 68, 83, 153, 154, 225, 366]:

- несвоєчасним та пізнім виявленням хворих на активний туберкульоз, що призводить до пізнього початку лікування;
- помилки діагностики туберкульоз, що призводить до пізнього початку лікування;
- низькою ефективністю лікування хворих на ВДТБ легень – 51,4 % та РТБ легень – 34,1 % [80];
- збільшення частки деструктивного та фіброзно-кавернозного туберкульозу серед хворих з новими випадками;
- недостатнім проведенням на тлі протитуберкульозної хіміотерапії корекції порушень обмінних процесів, імунологічних змін та ін.;
- недостатнім обсягом фінансування заходів протидії туберкульозу (60,0 % від потреби);
- неефективним веденням випадків МРТБ легень;
- необґрунтованим подовженням термінів перебування на ліжку, що призводить до поширення внутрішньолікарняної передачі МРТБ легень;
- недостатнім доступом до паліативної та хоспісної медичної допомоги для хворих на РРТБ легень;
- недостатнім рівнем обізнаності різних верств населення з питань протидії захворюванню на туберкульоз; зростанням вартості лікування загалом та ін.

МРТБ легень є важким і дуже небезпечним інфекційним захворюванням з високим ризиком летального наслідку, високим рівнем епідемічної небезпеки [152, 162, 249, 326, 363, 364]. Хворі на МРТБ легень мають більш несприятливий прогноз, лікування викликає великі труднощі, що пов'язано з великими економічними витратами [135, 369, 441, 461, 463, 464]. МРТБ легень є суттєвою медичною і соціальною проблемою, яка негативно позначається на демографічній ситуації [285, 340, 383, 456, 484]. Частота розвитку МРТБ легень чітко відповідає попередньо проведеній хіміотерапії [166, 362, 413, 446, 477].

Відповідно до теорії адаптації (зміни властивостей мікроорганізму адекватні змінам навколишнього середовища), розвиток резистентності МБТ вважають проявом однієї з форм мінливості бактеріальної клітини під впливом специфічної хіміотерапії. Співвідношення популяцій чутливих і резистентних форм МБТ становить 90 % та 10 % відповідно [164, 300, 470]. В процесі лікування при неправильній схемі протитуберкульозної поліхіміотерапії значна кількість чутливих МБТ гине, порушується співвідношення в мікробній популяції, і кількість резистентних МБТ перевищує кількість чутливих форм [128, 202, 281, 284, 386, 447].

За даними Черенько С. О. [326], при резистентності МБТ до основних протитуберкульозних препаратів виживають за допомогою резервних протитуберкульозних препаратів лише 50,0 % хворих, 10,0 % помирають, у 40,0 % – набуває хронічного перебігу. При цьому, при збереженій чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів виживають 95 % хворих, а тривалість життя хворих на хронічний туберкульоз 2–5 років [83].

За даними літератури [165, 322, 334, 449, 485], у хворих, які раніше отримували антимікобактеріальну хіміотерапію, імовірність наявності хіміорезистентності в чотири рази вище, а при РРТБ легень – у 10 разів вище, ніж у хворих, які отримують лікування вперше. Серед країн з високою поширеністю туберкульозу число хворих, що раніше лікувалися, коливається від 4,4 % до 26,9 % загальної кількості пацієнтів [162, 317].

Хворі, у яких розвилася резистентність до одного препарату, більше піддаються подальшому придбанню послідовної резистентності МБТ до декількох препаратів [18, 19]. Хворі, у яких розвилася хіміорезистентність, можуть стати джерелом поширення резистентних штамів МБТ, у результаті чого у наступних хворих, у свою чергу, буде виявлена вже сформована або «первинна» медикаментозна резистентність [93, 325, 341].

Таким чином, підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ легень є важливим завданням фтизіатрії.

Аналіз літератури показав, що багато фтизіатрів знаходять дані визначення первинної резистентності, початкової резистентності та вторинної або набутої резистентності неадекватними [206–208, 264]. Так, якщо дослідження чутливості МБТ не було зроблено на початку лікування, то в багатьох випадках неможливо відрізнити дійсно придбану стійкість від первинної, що приводить до марності даних визначень. Більше того, часто плутають терміни РРТБ легень і полірезистентний туберкульоз легень.

На 2008 рік в Україні у різних регіонах первинна медикаментозна резистентність МБТ до основних протитуберкульозних препаратів становила до 25,0 %, вторинна – до 56,0 % (що у 2 та 1,5 разу, відповідно, перевищувало дані ВООЗ у інших країнах), вторинна мультирезистентність – до 46,0 % (що перевищувало дані ВООЗ у інших країнах у 3,6 разу) [11, 151, 152, 230]. При цьому, відсоток виникнення нових випадків туберкульозу з первинною медикаментозною стійкістю щорічно зростає, особливо серед осіб молодого віку [173]. Це зумовлено тим, що до 2000 року централізовано не проводилася закупівля протитуберкульозних препаратів, і хворі лікувалися хаотично: 1–2 протитуберкульозних препаратів замість 4–5, що призвело до розвитку резистентності МБТ.

Первинна медикаментозна резистентність МБТ є показником неякісного лікування туберкульозу в минулому, вторинна – на даний момент [206-208, 401]. Первинна резистентність безпосередньо залежить від вторинної резистентності [184, 236, 300].

На сьогодні вивченню епідеміологічним та клініко-лабораторним особливостям хіміорезистентного туберкульозу легень присвячено багато наукових праць: полірезистентний туберкульоз легень [264], МРТБ легень [65, 109, 123, 315] та РРТБ легень [112, 117, 284, 287, 370, 422], що вказує на актуальність обраної теми.

За даними ВООЗ [485], без отриманого лікування 50,0 % хворих з полірезистентним туберкульозом легень помирають протягом 5 років, у 25,0 %

випадків процес переходить у хронічний процес, що є джерелом інфікування для оточення. При хронічному фіброзно-каверозному туберкульозі частота вторинної резистентності МБТ зростає до 95,5 % [18, 116, 119, 310, 390, 421].

З 2006 р. набуває актуального значення РРТБ легень [112, 120, 319, 347, 422, 426]. Вперше термін було запропоновано Американським центром по контролю та попередженню захворювань (US Centers of Disease Control and Prevention – CDC) у березні 2006 р. – «захворювання, спричинене видом МБТ, що є резистентним до ізоніазиду (H) та рифампіцину (R), а також як мінімум до 3-х класів протитуберкульозних препаратів II ряду: аміноглікозиди, поліпептиди, фторхінолони (Q), тіоаміди, циклосерин (Cs), парааміносаліцилова кислота (Pas). Але ВООЗ змінила термін на такий: «захворювання, спричинене видом МБТ, що є резистентним до HR, а також, як мінімум, до Q та одного з 3-х ін'єкційних протитуберкульозних препаратів II ряду: капреоміцину (Cm), Кm, амікацину (Am)».

На сьогодні частота виявлення МРТБ легень в світі у середньому становить 20,0 %, РРТБ легень – 2,0 % [11, 121, 425, 450].

За даними проведених досліджень Циганкової Л. М. (2009) [319], рівень РРТБ легень становив 6,0 % випадків, серед яких у 25,9 % осіб визначали первинну медикаментозну резистентність, що свідчить про передачу туберкульозу здоровій популяції. Результати лікування хворих на РРТБ легень були у 3 рази нижчими за показником вилікування, ніж у хворих на МРТБ легень. 22,2 % пацієнтів померли протягом основного курсу лікування. Показник перерваного лікування був у 2,9 рази вищий, ніж у хворих на МРТБ легень. Проведені дані дослідження вказують на необхідність розробки заходів профілактики виникнення такого туберкульозу та розробки методів лікування.

Оцінюючи соціальні особливості хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, Филинюк О. В. с соавт. (2008) [166] встановили, що:

- 63,3 % хворих – це працездатне населення;
- 26,5 % – в минулому знаходилися у виправних закладах;

- 48,3 % – з синдромом алкогольної залежності;
- 69,4 % злісні курильщики;
- 51,4 % – не мали сім'ї.

Аналіз клінічного матеріалу Соколовим Г. Б. с соавт. (2009) [111] свідчить про перевагу серед хворих на хіміорезистентний туберкульоз соціально дезадаптованих хворих (65,7 %).

Зазначається, що ефективність терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень залежить від кількості препаратів, до яких визначається резистентність [42, 415, 447, 460, 465].

При цьому, Ильина Т. Я. с соавт. (2003) [93] встановили, що лікування рецидивів при всіх варіантах резистентності МБТ призводило до менш сприятливих результатів, ніж у хворих з новими випадками. Найкращі результати отримуються при лікуванні монорезистентного туберкульозу.

Найбільш низька ефективність лікування за темпами припинення бактеріовиділення встановлена у хворих на деструктивний туберкульоз із резистентністю до HR. При цьому, 29,3 % хворих після 6-ти місяців лікування залишалися бактеріовиділювачами. Основною причиною неефективності хіміотерапії в цьому випадку було посилення вторинної резистентності, не лише до основних протитуберкульозних препаратів, але і до резервних [278, 395, 463].

На сьогодні, за даними літератури [7, 93, 298, 300, 310, 323], у світі найбільш розповсюджена резистентність МБТ до S – до 85,2 %; H та R – 64,8 % і 66,7 %, відповідно; до E – 11,1 %. Резистентність МБТ до H та S переважає над резистентністю МБТ до R та E. Одночасна резистентність до 4-х протитуберкульозних препаратів частіше зустрічається у пацієнтів, які отримували лікування раніше. Чим більша масивність бактеріовиділення, то частіша первинна резистентність МБТ.

Вишне夫斯基 Б. И., Стеклова Л. Н. (2008) [40] відзначають швидке зростання резистентності МБТ у хворих на туберкульоз до офлоксацину (Ofx) (31,1 % випадків).

Дослідженнями Ткач О.А. (2004) [278] при вивченні чутливості МБТ до флуоренізіду встановлено перехресну стійкість до Н.

Таким чином, МРТБ легень є причиною зниження ефективності лікування хворих та виникнення рецидивів, що складає проблему, яка до цього часу не має тенденції до покращання. Виникнення резистентності МБТ до препаратів, які використовуються при лікуванні туберкульозу, і особлива поява РРТБ легень у багатьох країнах, стало серйозною проблемою суспільної охорони здоров'я, що перешкоджає ефективній боротьбі із цим захворюванням у світі. У ряді країн світу залишається невідомою ступінь хіміорезистентності, у зв'язку з чим лікування цих хворих нерідко виявляється неадекватним.

Мельник В.М. (2012) [11] вказує ще й на соціальні причини зростання резистентності збудників до антибіотиків: неграмотність суспільства щодо їх застосування, широке використання антибіотиків як стимуляторів росту та харчових добавок у фермерських господарствах, глобальна міграція людей з резистентними бактеріями.

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 [64, 166]. В цьому випадку значно знижується ефективність хіміотерапії, що сприяє формуванню нового резервуару інфекції [162].

Сливка В. І. з співав. (2009) [80] вказують на ризик виникнення високого рівня первинного полірезистентного туберкульозу легень при лікуванні хворих з рецидивами деструктивного специфічного процесу за 4-5-ти компонентними режимами хіміотерапії. При цьому, показник «невдача лікування» становив 33,9 %.

За даними Shin S. S. et al. (2010) [447], 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.

Отримані дані досліджень Литвиненко Н. А. з співав. (2011) [228] дозволили виявити наступні прогностичні критерії розвитку РРТБ легень: застосування у минулому протитуберкульозних препаратів I-II ряду; двобічні інфільтративно-вогнищеві зміни і великі каверни у легенях; виникнення під час інтенсивної фази хіміотерапії виразних побічних ефектів, що призвело до відміни препаратів; встановлення під час інтенсивної фази лікування поганої прихильності до лікування.

Наукові роботи Кононец А. С. з соавт. (2008) [112] вказують, що для хворих МРТБ легень до сполучення основних і резервних протитуберкульозних препаратів більш характерний хронічний перебіг з тяжкою клінічною картиною, більшою розповсюдженістю специфічних змін і великих розмірів каверн у легенях.

За даними багатьох дослідників [18, 86, 89, 117, 119, 240], 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.

Як найбільш широко розповсюдженою причиною придбаной медикаментозної резистентності є недотримання хворим режиму лікування [31, 151, 240, 315, 326]. Найбільш імовірними передумовами виникнення більшості випадків вторинної резистентності МБТ є організаційні недоліки багатьох протитуберкульозних програм, відсутність медикаментів і лікарські помилки.

Таким чином, мультирезистентний туберкульоз легень є несприятливою прогностичною ознакою щодо взяття під контроль епідемії туберкульозу, що обумовлює актуальність вивчення режимів хіміотерапії, які спрямовані на

клінічне подолання феномену резистентності та запобігання виникненню набутої медикаментозної резистентності, особливо появи штаму МБТ резистентного до всіх протитуберкульозних препаратів. До того ж, правильно проведена хіміотерапія у хворих з лікарсько-чутливим туберкульозом та своєчасна ідентифікація хіміорезистентного туберкульозу з призначенням адекватної схеми хіміотерапії на сьогоднішній день є самим вірним способом профілактики розвитку медикаментозної резистентності та попередження первинної передачі інфекції.

Серед сучасних методів лікування хворих на туберкульоз легень головним та найефективнішим є застосування комплексної протитуберкульозної поліхіміотерапії [31, 203, 287, 383, 424, 459], терапевтичний ефект якої направлений на придушення розмноження МБТ та їх знищення в організмі хворого, що сприяє відновленню адаптаційних механізмів, направлених на активацію репаративних процесів та створення умов в організмі хворого для клінічного видужання.

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 [150, 240, 268, 293, 429, 436].

На сьогодні в Україні проходить ряд клінічних випробовувань протитуберкульозних препаратів та лікарських сполук [184]. Також, у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень досліджується дія препаратів та можливість їх використання як протитуберкульозних засобів: фторхінолонів [23, 81, 118, 271, 371, 394, 396, 435, 442], нових антибіотиків широкого спектру дії з антимікобактеріальними властивостями – лінезолід [346, 349, 376, 417, 418, 476, 478] та меропенем [204]. На сьогодні постійно доповнюються дані про можливість застосування вже відомих протитуберкульозних препаратів [214,

241, 242, 273, 324, 384], у підвищених дозах [29, 30, 32, 410], інтермітуючим прийомом [33], у ін'єкційному вигляді та ін. [385].

В теперішній час продовжується дослідження ефективності лікування у хворих з резистентністю МБТ як вітчизняними, так і закордонними науковцями, вона залишається у хворих на МРТБ легень низькою та потребує подальшого дослідження з визначенням найбільш ефективних режимів хіміотерапії [166, 285, 298, 414, 446], з включенням у режими хіміотерапії нових протитуберкульозних препаратів [360, 377, 398, 407, 408, 413] або шляхом впровадження нових патогенетичних методів лікування [52, 129, 235, 272, 327, 336, 362].

У лікуванні хворих з новими випадками та рецидивами туберкульозу, згідно стандартних комбінованих режимів, відображених в Наказах Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, в першу чергу треба призначати 4-5 препаратів основного ряду до отримання лікарської стійкості МБТ до протитуберкульозних препаратів [293]. Проте, раніше фтизіатри застосовували у даній категорії хворих і препарати резервного ряду у погоні за кращою ефективністю і скороченням термінів лікування. При цьому з появою кожного нового антимікобактеріального препарату його починали застосовувати або на рівні, або взамін препаратів основного ряду, часто неконтрольовано, з переривами і часто в малих дозах, що призводить до розвитку резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів.

Таким чином, недодержання фтизіатрами стандартних комбінованих режимів поліхіміотерапії при лікуванні вказаних категорій хворих є грубою лікарською помилкою, що в кінцевому результаті призводить до формування вторинної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів.

У 2012 р. у світі питома вага хворих на МРТБ легень склала 19,2 % від загальної кількості хворих на туберкульоз, вказуючи на те, що значна кількість хворих (близько 6000) потребують коштовного та тривалого лікування. Зростання захворюваності на цю форму туберкульозу в Україні протягом 2009-

2013 рр.: з 3329 зареєстрованих випадків у 2009 р. до 9035 – у 2013 р. Тривалість інтенсивної фази хіміотерапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень до 01.2013 р., згідно Наказу МОЗ України за № 600 від 22.10.2008 (доповнення до цього Наказу – Наказ № 108 від 14.02.2012), була 6 місяців, а з 01 2014 р., відповідно до наказів МОЗ України «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: Туберкульоз» за № 1091 від 21.12.2013 та № 620 від 04.09.2014 р., цей термін складає 8 місяців [293].

На сьогодні в Україні діє наказ МОЗ України від 19.11.2009 р. № 846 «Про організацію надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз та на заразну форму туберкульозу, щодо яких судом ухвалено рішення про обов'язкову госпіталізацію» з метою підвищення ефективності лікування даної категорії хворих [292].

Згідно звіту ВООЗ за 2012 р. [482], індикатор ефективного лікування випадків МРТБ легень в Європейському регіоні, за показником припинення бактеріовиділення, складає 49,0 %. При тому, що індикатор ефективності лікування у хворих на МРТБ легень по закінченню основного курсу хіміотерапії має становити 60,0-65,0 %.

За даними ретроспективного дослідження ефективності лікування хворих на хронічний хіміорезистентний туберкульоз легень Іванкової О.В. (2007) [86], встановлено, що у даної категорії пацієнтів припинення бактеріовиділення досягають у третини хворих, а загоєння каверн – у 12 %. При цьому хіміорезистентний туберкульоз має і економічне значення, оскільки лікування таких хворих резервними протитуберкульозними препаратами виходить набагато дорожче, ніж хворих з чутливими МБТ до основних препаратів.

Основною проблемою нашої країни є зниження ефективності лікування туберкульозу, перерви лікування та висока смертність, що обумовлено низькою прихильністю хворих до лікування [18, 72, 202, 334, 466, 467, 479].

Таким чином, основними факторами розвитку хіміорезистентності в клінічній практиці є:

- низька прихильність хворих до лікування;
- неефективне попереднє лікування, особливо перерване та не закінчене;
- недотримання хворими режиму хіміотерапії;
- неконтрольований прийом препаратів;
- порушення правил прийому антимікобактеріальних препаратів хворими;
- неправильне призначення режимів хіміотерапії;
- застосування занижених добових доз протитуберкульозних препаратів;
- відсутність необхідних асортиментів і кількості протитуберкульозних препаратів у фтизіатричних закладах;
- супутні захворювання, які перешкоджають створенню адекватних концентрацій хіміопрепаратів як у крові, так і у вогнищах специфічного запалення;
- організаційні прорахунки протитуберкульозної програми;
- виникненням мутантних МБТ під впливом специфічної поліхіміотерапії на бактеріальну популяцію.

Таким чином, МРТБ легень є несприятливою прогностичною ознакою епідеміологічного неблагополуччя, причиною розвитку хронічного туберкульозу й смертності від нього. Тому, пошук нових шляхів підвищення ефективності лікування хворих на деструктивний МРТБ легень в інтенсивну фазу хіміотерапії і розробка нових способів та вдосконалення існуючих методів комплексного лікування МРБТ легень є одним з найважливіших і пріоритетних напрямлень сучасної фтизіатрії.

1.2. Частота та характер побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів у хворих на МРТБ легень

Однією із причин неефективного лікування хворих на туберкульоз є відмова хворих від продовження лікування внаслідок розвитку небажаних побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів [13, 179, 226]. Самі хворі при цьому найчастіше мають низький соціальний рівень і нестійку установку на продовження лікування, що дозволяє говорити про роль побічних реакцій у формуванні туберкульозу із множинною лікарською стійкістю МБТ, та робить проблему небажаних реакцій у фтизіатрії соціально-економічною проблемою.

У відповідності до прийнятого ВООЗ визначення, до побічних реакцій відносять: «будь-яку реакцію на лікарський засіб, шкідливу або не бажану для організму, яка виникає при використанні його для лікування, діагностики або профілактики захворювання» [17, 237, 291].

Зростання питомої ваги деструктивних форм туберкульозу легень з резистентністю МБТ потребує використання тривалої інтенсивної хіміотерапії з використанням протитуберкульозних препаратів II ряду, що не рідко призводить до виникнення різного ступеня тяжкості побічних реакцій [85, 177, 210-213, 335], які суттєво обмежують можливості протитуберкульозної поліхіміотерапії і знижують ефективність лікування хворих на МРТБ легень.

Серед причин смертності у світі, за даними ВООЗ, ускладнення лікування перебувають на п'ятому місці. Від ускладнень лікування помирає до 200 тис. чоловік на рік [17]. При цьому встановлено, що 25,0 % випадків екстреної госпіталізації із побічними реакціями у хворих на туберкульоз пов'язані із застосуванням препаратів на тлі алкоголю.

Частота розвитку побічних реакцій, зумовлених дією медикаментозних препаратів, варіює у межах 10–20 % випадків [13, 85]. При застосуванні одночасно більше 5 протитуберкульозних препаратів кількість побічних

реакцій збільшується до 50 %. Побічні реакції різного ступеня тяжкості розвиваються у 10–30 % випадків госпіталізованих, у 40 % амбулаторних хворих і у 6–16 % випадків є причиною госпіталізації [149, 150]. Побічні реакції складають 7–69 %, серед яких переважають токсико-алергічні ураження печінки (9–32 %) [196, 352, 353, 379].

На сьогодні частота побічних реакцій на протитуберкульозні препарати коливається у межах 5–85 % та має тенденцію до підвищення [16, 108, 323]. Групами ризику розвитку побічних реакцій [88, 163, 176, 239] є: хворі з розповсюдженими, полідеструктивними, гостропрогресуючими формами туберкульозу (захворювання часто супроводжується розвитком гіпоксії, вираженого інтоксикаційного синдрому); хворі на первинний і дисемінований туберкульоз (розвиток побічних реакцій може бути обумовлений бактеріємією і гіперергічним станом організму, які сприяють розвитку параспецифічних уражень і гематогенному поширенню туберкульозу); пацієнти літнього і старечого віку внаслідок зниження обмінних процесів; хворі на хронічний алкоголізм та ін.

При туберкульозі можуть виникати всі визначені на сьогодні класифікацією побічні реакції: алергічні та неалергічні, токсичні, токсико-алергічні; [136, 161, 201].

Розвиток алергічних побічних реакцій відбувається на ранніх етапах протягом перших 1–3 місяців від початку лікування, що обумовлено: механізмом самої алергії як реакції негайного типу, особливостями запальної реакції при туберкульозі, що супроводжується сенсibiliзацією і підвищує ризик розвитку алергічних побічних реакцій. На початку лікування хворий адаптується дотерапевтичного режиму, що створює сприятливий фон для розвитку алергічних побічних реакцій, призводячи до алергізації пацієнтів. При цьому, клінічні прояви алергічних побічних реакцій на протитуберкульозні препарати є однотиповими незалежно від хімічної природи ліків.

До груп ризику серед осіб з попередньою алергізацією відносяться: пацієнти на хронічний туберкульоз легень, в яких на фоні дисбалансу імунних реакцій, підвищується ризик розвитку алергічних побічних реакцій, особливо на фоні нерегулярного прийому протитуберкульозних препаратів сприяє, що сприяє сенсibilізації організму і появі антитіл до протитуберкульозних препаратів та ін. [115, 226].

Усі алергічні побічні реакції призводять до активації гуморальної ланки імунної системи (відповідь дії Т-хелперів 2-го типу (Th2)), що гальмує реакції клітинного імунітету та пригнічує дію Т-хелперів 1-го типу (Th1) імунної відповіді [16]. У більшості випадків для розвитку медикаментозної алергії необхідна наявність сенсibilізації після попереднього застосування в терапевтичній дозі того ж препарату або препарату з перехресно-реагуючим складом. Алергічні побічні реакції зменшуються/зникають через кілька днів після відміни прийому препарату (зазвичай через 3-5 днів), але з'являються знову при повторному використанні препарату.

На відміну від медикаментозної алергії, у процесі формування псевдоалергічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів відсутній період сенсibilізації. Тому, такі реакції можуть розвиватися у пацієнтів, що не мали раніше контакту з даним препаратом.

Токсичні побічні реакції, які виникають після 2-3 місяців лікування, оскільки для їхньої появи необхідний «ефект нагромадження». Для розвитку таких реакцій має важливе значення: доза і тривалість приймання протитуберкульозних препаратів; лікарська форма; характер розподілу препарату в організмі, метаболізм, особливості біотрансформації, інактивації і екскреції; а також взаємодія з іншими протитуберкульозними препаратами; функціональний стан органів і систем. Токсичні побічні реакції є органоспецифічними, а клінічні прояви значно залежать від дози препарату та початкового функціонального стану органів і систем, які відповідають за їх метаболізм [16, 210].

При розвитку в організмі алергічної реакції збільшується субтоксичний і токсичний вплив препарату. Токсичні побічні реакції з боку паренхіматозних органів важко відрізнити від самостійних захворювань цих органів. Деякі ускладнення проявляються через роки після приймання ліків. Токсичні побічні реакції внаслідок дії протитуберкульозних препаратів відрізняються різноманітністю і поліморфізмом. Ці реакції можуть бути дуже різноманітними за рахунок комбінації з алергічними проявами і порушеннями, які пов'язані з фармакологічними властивостями препаратів. Токсичні побічні реакції найчастіше набувають затяжний перебіг і важко піддається коригуючій терапії [201, 210-213].

Таким чином, самі побічні реакції можуть стати причиною зниження ефективності антимікобактеріальної терапії у хворих на МРТБ легень.

Лікування туберкульозу вимагає застосування комбінованої терапії, що унеможлиблює оцінку негативної дії кожного препарату окремо. На сьогоднішній час багато наукових робіт присвячено вивченню побічних реакцій на протитуберкульозні препарати [16, 201, 210-213]. Зокрема, встановлено, що протитуберкульозні препарати можуть як поглиблювати вже присутню серцево-судинну патологію у хворого, так і викликати її.

За даними літературних джерел, вивченням кардіотоксичної дії протитуберкульозних препаратів в експериментальних умовах займалися лише дослідники Омської державної медичної академії [143, 168, 169], які встановили, що у крис через 2 місяці лікування ізоніазидом, рифампіцином та протіонамідом виникала виражена депресія скорочувальної функції міокарду, з найбільш вираженими проявами при застосуванні ізоніазиду. Частота кардіотоксичних побічних реакцій була у межах 12,6-17,3 %. Препаратами, які мають побічні реакції на функціональний стан серцево-судинної системи, також є Pas (з боку серцево-судинної системи виникають набряки, що зумовлено порушенням водно-сольової рівноваги внаслідок надлишкового виведення іонів натрію) та фторхінолони.

Токсична дія протитуберкульозних препаратів може як поглиблювати серцево-судинну патологію, так і викликати її [168, 169], а також має негативний вплив на клітинну ланку імунітету, знижуючи її функціональну активність [16]. Патогенетичними факторами пошкоджуючої дії протитуберкульозних препаратів при тривалому їх застосуванні є гіпоксія, активація процесів перекисного окислення ліпідів, ендогенна інтоксикація та симпатикотонія.

1.3. Імунологічні особливості МРТБ легень

У визначенні характеру перебігу туберкульозу ключову роль відіграють МБТ, їх біологічні властивості та масивність інвазії [14, 263, 277, 311, 312]. Проте немаловажне значення в розвитку захворювання мають імунологічні механізми, які спрямовані на знищення та обмеження (ізоляцію) інфекції [58, 103, 180, 185, 428]. При попаданні МБТ в організм людини у реалізації як імунних реакцій гуморальні фактори, які продукуються лімфоцитами, фагоцитами, еозинофілами, базофілами та ін. Характер і інтенсивність імунних реакцій залежать від дози антигену, тривалості впливу і функціонального стану ланок імунної системи [97, 216, 328, 329, 409]. Доведено, що ступінь порушень імунологічної реактивності тісно корелює із клініко-рентгенологічними проявами туберкульозу та відображає тяжкість перебігу. Так [51, 185, 200, 329, 331, 337], зміни в імунологічному статусі хворих на туберкульоз асоційовані зі зниженням ефективності терапевтичних заходів, що призводить до прогресування специфічного процесу. Не виключено, що розмноження хіміорезистентних форм МБТ у процесі стандартної хіміотерапії є наслідком ослаблення імунного статусу організму [229].

Встановлено, що негативну дію на стан імунітету хворих на туберкульоз легень має тривала специфічна поліхіміотерапія [51, 97, 197, 200, 331]. Так, коли протитуберкульозна хіміотерапія неефективна, то, як правило, не

відбувається нормалізації імунних показників, а у хворих із прогресуючим перебігом туберкульозу, стан значно погіршується. І навпаки, прогресуючий перебіг туберкульозного процесу з утворенням множинних порожнин розпаду, що погано піддаються терапії протитуберкульозними препаратами, значною мірою обумовлено станом імунної системи, що визначає розвиток і перебіг захворювання [7, 34, 197, 431].

Результатами дослідження Кононовой Т.Е. (2010) [124] встановлено, що при інкубації мононуклеарних лейкоцитів *in vitro* з резервними протитуберкульозними препаратами відбувається пригноблення антигеніндукованої секреції фактору некрозу пухлин (TNF- α) (при дії офлоксацину) в умовах антиген-опосередкованої гіперпродукції цитокінів із протизапальною активністю – інтерлейкін-4 (IL-4). Встановлено, що мононуклеарні лейкоцити крові у хворих на інфільтративний туберкульоз легень *in vitro* більш чутливі до дії офлоксацину, ніж до Ras і капреоміцину, що проявляється дисбалансом проти- і прозапальних цитокінів (підвищенням секреції IL-4 і зниженням – TNF- α , збільшенням кількості лімфоцитарних клітин з активацією апоптозу лімфоцитів крові). Отримані дані вказують на те, що в розвитку і характері перебігу захворювання велике значення відіграє інтенсивність метаболізму імунокомпетентних клітин, стан їх рецепторного апарату, проліферативна і цитокінсекретуюча активність, апоптоз, що формує основу імунних реакцій. А надлишкова продукція протизапальних цитокінів сприяє зниженню ефективності процесів імунологічного нагляду.

Серебряковым В.А. (2010) [252] проведено комплексне вивчення *in vitro* впливу протитуберкульозних препаратів на реактивність мононуклеарних лейкоцитів, метаболізм і апоптоз лімфоцитів крові у хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень до початку лікування. Встановлено, що протитуберкульозні препарати здатні *in vitro* проявляти модулюючу дію на антиген-індуковану секрецію мононуклеарними лейкоцитами про- і протизапальних цитокінів, що проявляється як її

активацією (IL-2 при дії рифампіцину; IL-12 під впливом ізоніазиду; IL-10 під впливом Ras), так і гнобленням (IL-2 під впливом ізоніазиду, IL-12 і IL-10 під впливом рифампіцину і офлоксацину, TNF- α під впливом офлоксацину). Також встановлено, що імунотропний ефект основних протитуберкульозних препаратів проявляється більш значною апоптоз-індукуючою дією, підвищенням активності кислої фосфатази у лімфоцитах і збільшенням антиген-стимульованої секреції IL-4 *in vitro*, ніж протитуберкульозних препаратів резервного ряду.

Таким чином, розвиток порушення імунної системи у хворих на туберкульоз легень може бути зумовлене з одного боку токсичною дією МБТ на імунокомпетентні клітки та імунодепресивною дією протитуберкульозних препаратів, з другого. При цьому при ефективній поліхіміотерапії відбувається знищення МБТ з відновленням функції імунної системи.

За даними літератури [175, 187, 286, 331, 405], бурхливе прогресування туберкульозу часто супроводжує ексудативний характер запалення, що супроводжується гіперпродукцією антитіл і зниженням показників клітинної відповіді. При переважанні продуктивної (клітинної) відповіді визначається, як правило, позитивна клінічна динаміка, а при гуморальній відповіді – помірна.

Встановлено, що для розповсюджених, прогресуючих форм туберкульозу характерний виражений дефіцит Т-лімфоцитів з пригнобленням їх функціональної активності, а при обмежених – порушення імунітету мінімальні [96, 97, 125]. Меншою мірою вивчені у хворих на туберкульоз зміни продукції цитокінового профілю, які беруть участь у розвитку запалення та імунної відповіді, особливо у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень.

На сьогодні доведено, що патологічні відхилення в реакціях імунітету та, у зв'язку з цим, особливості патогенезу багатьох захворювань можуть бути пов'язані значною мірою з порушенням продукції цитокінів [6, 22, 122, 259]. У нормі цитокіни здійснюють взаємозв'язок між неспецифічною резистентністю організму та специфічним захистом (імунітетом) [6, 101, 244]. Неспецифічна

резистентність спрямована на знищення чужорідного агенту. До неспецифічної резистентності відноситься фагоцитоз, піноцитоз, система комплементу та інших гуморальних факторів захисту

Цитокіни – це ендogenousні медіатори, які регулюють інтенсивність і тривалість імунозапальної відповіді при багатьох захворюваннях [20, 79, 158, 430, 455]. Доведено, що дефіцит цитокінів сприяє розвитку ряду захворювань, а їх нормальний вміст підсилює резистентність організму до інфекцій [57, 69, 100, 254, 320]. Вони забезпечують тісний зв'язок між різними групами клітин. Стимуляторами їх утворення можуть бути різні подразники, а дія самих цитокінів неспецифічна.

У теперішній час описано більше 300 різноманітних цитокінів, які утворюють самостійну систему регуляції імунної системи [6, 101, 254]. Вони забезпечують послідовність та завершеність імунної відповіді. Кожний цитокін має певну спрямованість дії; дефект одного компенсується наявністю інших, які виконують подібну функцію, чим визначається збалансованість цитокінового спектру [372-374, 437].

Важливим є той факт, що більшість цитокінів є не лише ендogenousними регуляторами імунних реакцій, але і ключовими факторами, що індукують запальну реакцію та гострофазну відповідь організму, можуть чинити імунопатологічну дію на клітини та тканини [46, 61].

При цьому, особливістю цитокінів є те, що вони самі не можуть проявляти вплив на чужорідні антигени і служать винятково для передачі інформації від однієї імунної клітки іншим [101, 374]. Тому без участі цитокінів неможливий розвиток нормальної імунної відповіді.

На системному рівні цитокіни регулюють взаємодію між імунною та нервовою системами, модулюючи, таким чином, ключові захисні реакції макроорганізму [279, 400]. У чому полягає взаємодія таких основних регуляторних систем як імунна та нервова, яка спрямована на реалізацію захисних реакцій організму.

Таким чином, цитокіни є тією системою, яка регулює весь комплекс захисних реакцій організму при проникненні патогенів.

На сьогодні вважають, що спеціальних клітин, функціями яких було б лише пригнічення імунної відповіді, не існує. При цьому через продукцію цитокінів з протилежним характером дії Th1 типу пригнічують функції Th2 типу і стримують розвиток гуморальної відповіді, а Th2 пригнічують прояв функції Th1 і підтримку реакцій хронічного запалення [51, 77, 180, 312, 457]. Іншими словами, Th1 є супресорами для Th2 і навпаки. Така динамічна рівновага функцій Th1 і Th2 забезпечує велику гнучкість і пластичність імунної відповіді [181, 332, 333, 427, 437].

З іншого боку, одночасне включення функцій Th1 і Th2 гальмує розвиток будь-якої форми імунної відповіді і приводить до зовнішніх ознак імунологічної недостатності. Імунітет типів 1 і 2 не суворо відповідає клітинно-опосередкованому та гуморальному імунітету, оскільки функції Th1 стимулюють помірний рівень антитілоутворення, а функції Th2 – активно пригнічують фагоцитоз [77, 174, 180, 191, 388]. Встановлено, що розвиток хронічного специфічного процесу захворювання супроводжується активацією Th2 типу, яка сполучається із синтезом антитіл і формуванням імунопатологічних проявів [141, 193, 216, 331, 443].

Переважаю Th1 тип клітинної відповіді асоціюється із захистом та контролем за туберкульозом, в той же час Th2 відповідь переважає у хворих з тяжким перебігом туберкульозного процесу, у тому числі й МРТБ легень, коли визначається Th1-відповідь [182, 192, 392, 409, 439].

На сьогодні існує досить багато підтверджень патогенетичної ролі цитокінів і дисбалансу в їх системі при захворюваннях органів дихання [144, 145, 186, 259]. При цьому найбільш важливим діагностичним і прогностичним критерієм є дисбаланс співвідношення γ -інтерферона (INF- γ) і IL-10: при наростанні ступеня тяжкості стану хворого і поширенні запального процесу у легенях співвідношення їх сироваткового рівня з 1:1 змінюється убік

превалювання відповіді Th2 типу (1:50 – 1:100), що свідчить про розвиток глибокого дефекту клітинного імунного захисту. Це доводить те, що важливою патогенетичною ланкою несприятливого перебігу і прогнозу при пневмоніях є рання гіперактивація продукції TNF- α і IL-10 на тлі депресії маркерів клітинного імунного захисту IL-2, INF- γ [253].

Таким чином, при тяжкому перебігу бронхолегенової патології розвивається імунодефіцит, пов'язаний із секрецією і виділенням великої кількості біологічно активних з'єднань, які підтримують запальну реакцію в легеневій тканини, що приводять до ще більшого ушкодження [354]. Тому, рання і надлишкова продукція антизапальних цитокінів IL-10, IL-4 може стати патогенетичним фактором розвитку нозокоміальної інфекції. В літературі є дані про стимулюючий вплив цитокінів на ріст бактерій. Так, грамнегативні бактерії можуть викликати надмірну активацію і швидке виснаження клітин імунної системи, що в подальшому приводить до шедингу рецепторів з поверхні клітин і розвитку синдрому імунологічного паралізу.

За даними літературних джерел, у хворих на туберкульоз органів дихання нерідко визначаються значно нижчі рівні цитокінів, що синтезуються Th1 типу, та превалюють цитокіни Th2 типу [96, 140, 190, 229, 365].

Туберкульоз відносять до інтерлейкін-залежних імунодефіцитів з вираженими змінами в цитокіновій мережі, у результаті чого порушується кількісний баланс регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів [45, 254, 288, 321, 328, 365]. Встановлено, що основна протективна роль в імунній відповіді, спрямованій проти МБТ, належить клітинним механізмам [147, 216, 332, 373, 431]. На цьому етапі від цитокінів залежить за яким шляхом імунна система реагуватиме на проникнення МБТ [75, 78, 199, 378, 380, 427]: з перевагою антитіл (гуморальної) або з перевагою клітинних реакцій (гіперчутливості вповільненого типу).

При туберкульозній інфекції головна роль належить у першу чергу макрофагам та лімфоцитам [45, 275, 309, 365, 443]. Макрофагам властива

поліфункціональність у регуляції багатьох систем організму [174, 191, 219, 238, 392]. Імунорегуляторні можливості макрофагів реалізуються шляхом продукції і секреції цитокінів, та за допомогою експресії на клітинній мембрані рецепторів для цитокінів.

Тому, цитокіни модулюють властивості і активність макрофагів, а макрофаги контролюють роботу цитокінової мережі. Основними цитокінзалежними функціями макрофагів є імуностимулююча, прозапальна імуносупресивна та протизапальна [75, 246, 365, 378, 420].

До макрофагальних цитокінів відносяться клітини субпопуляції Th1, які продукують прозапальні цитокіни – ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- α та беруть участь в неспецифічному ланцюгу протитуберкульозного захисту організму [75, 98, 175, 216, 445].

Ці цитокіни є медіаторами запалення та деструкції тканин, посилюють клітинний та інгібують гуморальний імунітет [125, 314]:

- сприяють хемотаксису клітин запалення,
- збільшують адгезивність клітин до ендотелія капілярів, які оточують місце проникнення патогенів,
- активують мікробоцидність і цитотоксичність макрофагів і лейкоцитів,
- перешкоджають поширенню збудника інфекцій в організму шляхом тромбування капілярів,
- підвищують температуру тіла,
- зменшують поріг реактивності центральної нервової системи,
- викликають продукцію гострофазних білків,
- активують гормони гіпоталамо-гіпофізарної системи,
- сприяють неоваскуляризації та утворенню рубцевої тканини.

Встановлено, що однієї з головних причин несприятливого перебігу туберкульозу легенів є неконтрольована, висока продукція прозапальних цитокінів, з дією яких пов'язують прогресування специфічного процесу, розвиток бактеріально-токсичного шоку [125, 190, 311].

У літературі існують дані про те, що ІЛ-6 має здібність регулювати проліферацію гладком'язових клітин судин, що може відігравати важливу роль у прогресуванні легеневої гіпертензії [232]. При цьому, цитокіни ІЛ-6, TNF- α здатні підсилювати експресію тканинних факторів, знижувати експресію тромбомодуліна, стимулювати синтез плазміногена, що на тлі вазоконстрикції артеріол призводить до порушення мікроциркуляції, розвитку гіпоксії та недостатності енергозабезпечення тканин, некротичним і апоптотичним процесам у вогнищі запалення.

Отже, цитокіни втягуються у інфекційно-запальний процес на рівні імунних механізмів і ефекторної ланки, запускаючи послідовний ланцюг реакцій, що проявляється у порушенні мікроциркуляції, виникненні гіпоксії, альвеолярного та інтерстиціального набряку, ушкодженні метаболічної функції органів. Попадання цитокінів у велике коло кровообігу призводить до розвитку кахексії.

Таким чином, прогресування легеневої гіпертензії асоціюється з експресією прозапальних цитокінів ІЛ-6 та TNF- α , а системна їх продукція може призвести до розвитку синдрому поліорганного ушкодження, пов'язаного з капілярним запаленням, що є причиною розвитку декомпенсації легеневого серця, прогресування специфічного процесу та зростання летальності серед хворих на туберкульоз легень. Вказані порушення визначають перебіг, тяжкість і результат патологічного процесу.

Прозапальні цитокіни здійснюють активуючий вплив на нові популяції клітин (моноцити, нейтрофіли, природні кілери), залучаючи їх у вогнище запалення [94, 219, 279, 388, 420]. При туберкульозі з одного боку спостерігається активація моноцитів периферичної крові, з іншого виражене порушення їх регуляторної активності, що розглядається у якості однієї з причин дефекту антиген специфічної Т-клітинної відповіді [294, 372, 374].

У протитуберкульозному захисті ІЛ-2 приймає участь у реакціях гіперчутливості вповільненого типу, індукує проліферацію В-лімфоцитів,

активує цитотоксичні Т-клітини, моноцити, макрофаги, які підвищують синтез і секрецію ІЛ-4, ІЛ-6, TNF- α [275, 380, 400, 443, 471].

Основним результатом дії ІЛ-2 на стимульовані антигеном клітини є забезпечення їх проліферації, що визначає даний цитокін в якості типового ростового фактора кліток лімфо-мієлоїдного комплексу. Встановлена пряма залежність між рівнем антитіл до ІЛ-2 і активацією Т-клітин в сироватці хворих на туберкульоз [312, 374, 381, 445].

За даними дослідження Хасанова Р. Р. с соавт. (2009) [238], встановлено, що у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень рівень стимульованої продукції ІЛ-2 нижчий, а резерв ІЛ-2-секретуючої реактивності лімфоцитів крові вищий, ніж у хворих на туберкульоз легень зі збереженою чутливістю МБТ. Також, ними виявлено, що стимуляція продукції ендogenous ІЛ-2 лімфоцитами крові досягається лише при хіміорезистентному туберкульозі легень.

Дані Сахаровой И. А. с соавт. (2006) [187], також свідчать про те, що у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень визначається зниження продукції ІЛ-2, що вказує на пригнічення у цих хворих клітинної імунної відповіді.

За даними Кноринга Б.Е. с соавт. (2002) [218], такі зміни в більшій мірі спостерігаються при дисемінованому туберкульозі легень, що є імунологічним обґрунтуванням частоті реактивації специфічного процесу і відповідає відсутності клініко-рентгенологічної динаміки в умовах інтенсивної хіміотерапії у 40,9 % хворих на дисемінований туберкульоз легень.

За даними Millington К. А. et al. (2007) [381], при туберкульозі визначається слабка активність ІЛ-2 та підвищений синтез ІЛ-6. За даними інших авторів, при розповсюджених легеневиx процесах з вираженими симптомами туберкульозної інтоксикації визначається супресія продукції ІЛ-2 і підвищення ІЛ-6 [98, 359].

По різноманіттю клітинних джерел продукції та мішеней біологічної дії ІЛ-6 є одним з найбільш активних цитокінів, що бере участь у реалізації імунної відповіді й запальної реакції (ІЛ-6 відповідає за синтез таких гострофазних білків, як С-реактивний білок та фібриноген, що створює умови для активації фагоцитозу) [412]. При цьому активний синтез ІЛ-6 починається відразу після впливу на клітки бактерії та різних медіаторів вказуючи на те, що даний цитокін належить до категорії ранніх медіаторів. Така властивість має особливе значення у швидкому формуванні реакції організму на впровадження бактерії або при ушкодження тканини [345].

ІЛ-6 продукується активованими макрофагами, ендотеліальними клітинами, активованими Т-клітинами та рядом клітин, які не є імуніцитами [45, 191, 275]. Він є багатофункціональним цитокіном та впливає на різні органи і системи: кров, печінку, імунну систему, має пірогенний ефект та ін. Підвищення рівня ІЛ-6 в крові спостерігається при багатьох патологічних станах, тяжких запальних процесах. Його використовують в якості маркера для ранньої оцінки тяжкості багатьох захворювань.

ІЛ-6 інгібує продукцію TNF- α та завершує розвиток запального процесу. За даними літератури, спонтанна секреція ІЛ-6 підвищується уже на ранніх етапах розвитку туберкульозу та зберігається на протязі всього його розвитку [374]. Доведено, що однією з причин при туберкульозі легень переважання гуморальної відповіді є підвищена секреція ІЛ-6.

TNF- α проявляє подібну активність як і ІЛ-2 стосовно запальної реакції, імунних і пухлинних процесів [146].

TNF- α (кахектин) – негліколізований білок з молекулярною масою 17-18 кДа [231, 382, 391, 404]. Під його впливом різко збільшується синтез макрофагами та нейтрофілами перекису водню та інших вільних радикалів. TNF- α , являючись хемоатрактантом для гранулоцитів, забезпечує їх міграцію у вогнище запалення з активацією функцій нейтрофільних гранулоцитів: фагоцитоз, окислювальний вибух, де грануляцію лізосомальних ферментів і

бактерицидних факторів. При хронічному запаленні TNF- α активує катаболічні процеси, чим і сприяє розвитку кахексії. Тому, нейтралізація TNF- α призводить до втрати контролю за розвитком хронічної інфекції [279, 400]. Цей цитокін є основним у контролі за внутрішньоклітинно розташованими збудниками.

Секретується TNF- α активованими макрофагами і моноцитами, Т-лімфоцитами, нейтрофілами [146, 306-308, 402, 471]. Активація макрофагів лімфоцитами може сприяти обмеженню інфекції [306].

За даними літератури [355, 402, 471-473], TNF- α зв'язується зі специфічними рецепторами (рецепторами клітинної загибелі), що ініціює апоптоз.

З TNF- α пов'язують розвиток механізмів захисту при туберкульозному процесі [248, 391, 473]. Він стимулює міграцію клітин запалення у місце інфекції, формування специфічної гранульоми.

За даними Lin P.L. et al. (2007) [474], при зниженому рівні TNF- α у людини підвищується чутливість до туберкульозу. Експериментально доведено, що у мишей з генетично відсутнім TNF- α не відбувається міграція запальних клітин у зону інфекції та не утворюється гранульома, а розвивається генералізований туберкульоз, який призводить до швидкої смерті. Також він безпосередньо стимулює макрофаги, які поглинають та вбивають МБТ шляхом продукції оксиду азоту та інших факторів [355].

Тому, TNF- α є критичним цитокіном для контролю за мікобактеріальною інфекцією і його роль не може виконуватися іншими цитокінами. Збільшений його синтез може викликати імунопатологію, але його нейтралізація реактивує латентні та хронічні інфекції.

Високі концентрації TNF- α з одного боку є проявом захисної реакції імунної системи, з іншого – мають негативну дію, що проявляється лихоманкою, тканинними ушкодженнями, лейкоцитозом при туберкульозі [419].

За даними Tracey D. et al. (2008) [472], високі концентрації TNF- α часто викликає мікросудинну гіперкоагуляцію та гемодинамічні порушення.

Існують дані, що TNF- α може бути маркером прогресування активного туберкульозного процесу [454, 480].

Встановлено, що рівень продукції TNF- α корелює з наявністю деструктивного процесу в легенях та асоціюється з переважанням клітинного типу імунної відповіді [248].

Вважається [187], що недостатність TNF- α призводить до розвитку дисемінації.

Доведено, що IL-6 і TNF- α накопичуються в крові при інтенсивних запальних процесах і адекватно відображають їх перебіг [275].

Клітини субпопуляції Т-хелперів 2-го типу (Th2) – протизапальні цитокіни: IL-4, IL-10 посилюють гуморальний та пригнічують клітинний імунітет за рахунок інгібіції продукції прозапальних цитокінів [253, 375]. Також, вони забезпечують послідовність етапів, збалансованість і можливість завершення імунної відповіді. Порушення їх продукції, секреції і рецепції приводить до глибоких дефектів антиінфекційного захисту та посилюють пряму пошкоджуючу дію їх токсинів на легеневу тканину.

IL-4 – це глікопротеїд з молекулярною масою 19-22 кДа і відноситься до групи гемопоетинів. IL-4 синтезується активованими Th2 [254]. Через специфічний рецептор стимулює проліферацію Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів і макрофагів, сприяє синтезу імуноглобулінів М, G, А, Е, знижує протипухлинну активність макрофагів.

Біологічними функціями IL-4 є:

- протизапальна дія, яка проявляється в пригніченні синтезу IL-1, IL-6, IL-8 та TNF- α ;
- інгібує цитотоксичну активність Т-клітин, макрофагів;
- сприяє росту тканинних базофілів;
- стимулює проліферацію В-клітин.

Стосовно В-клітин ІЛ-4 виступає в якості коstimулятора проліферації шляхом посилення мітотичних процесів у комбінації з іншими ростовими факторами: разом із гранулоцитарним колоніестимулюючим фактором, забезпечує більш активне розмноження клітин гранулоцитарного і моноцитарного ростків диференціювання та ін. ІЛ-4 відіграє важливу роль у розвитку алергічних і протизапальних реакцій, підсилює еозинофілію [216, 403, 411, 416, 451]. Прояви еозинофілії у хворих на туберкульоз може бути наслідком домінування цитокінів гуморальної імунної відповіді. Зв'язування ІЛ-4 з відповідним рецептором призводить до подавлення росту пухлини. Терапевтичний потенціал ІЛ-4 пов'язаний з його можливістю відновлювати клітинний і гуморальний імунітет.

ІЛ-10 – це пептид з молекулярною масою 35-40 кДа. Продукується переважно моноцитами/макрофагами, Th2 і В-лімфоцитами; стимулює проліферацію і диференціювання В-лімфоцитів, пригнічує синтез ІЛ-2, потужний інгібітор імунних і запальних реакцій (здатний пригнічувати лихоманку) [375].

ІЛ-10 пригнічує продукцію всіх прозапальних цитокінів, ІNF- γ , проліферативну відповідь Т-клітин на антигени і мітогени, секрецію активованими моноцитами ІЛ-1b, TNF- α і ІЛ-6. У результаті сприяє розвитку гуморальної ланки імунної відповіді, обумовлюючи протиінфекційний захист і алергічну реактивність організму. Надлишок ІЛ-10 приводить до зниження протиінфекційного захисту і розвитку хронічних інфекцій.

За даними досліджень, в результаті альтернативної активації в присутності ІЛ-4 макрофаго-дендритні клітки здатні не лише активувати, але й пригнічувати Т-клітинні імунні реакції. Функціональною особливістю альтернативно активованих макрофагів є посилення продукції ІЛ-10 і зниження антигенпрезентуючої функції [253]. Такий функціональний дефект цих макрофагів може бути зумовлений як прямим впливом МБТ, так і індукованими токсинами МБТ генерацією імуносупресорних макрофагів з моноцитів.

Протизапальна дія ІЛ-4 відбувається за рахунок інгібування секреції ІЛ-6 і TNF- α . Встановлено, що ІЛ-4 сприяє проліферації та диференціації В0-клітин, і коstimуляторної активації [382]. По відношенню до В-клітин ІЛ-4 виступає як коstimулятор проліферації: достатньо подіяти на В-клітини одним із специфічних для них індукторів активації, як визначається різке підвищення проліферації ІЛ-4.

Встановлено достовірний зв'язок рівнів ІЛ-4 і TNF- α в сироватці крові й супернатанті печінки із клінічними показниками, які відображають активність системного запального процесу [255, 471]. ІЛ-4 підвищує токсичність TNF- α , що приводить до фіброзу легень.

Підвищена продукція ІЛ-10 спричиняє зниження антигенспецифічної імунної відповіді при туберкульозі внаслідок зміщення балансу в бік Th2-хелперів [254]. При туберкульозі ІЛ-10 спричиняють супресорну дію на макрофаги.

Доведено, що антитіла до ІЛ-10 посилюють проліферативну відповідь Т-лімфоцитів на антигени МБТ *in vitro*. ІЛ-10 є найважливішим компонентом захисту організму від дії ендотоксину і проявляє свою дію, блокуючи синтез або ефекти ранніх прозапальних медіаторів (TNF- α) [232]. Виявлена зворотна залежність між об'ємом фагоцитарного резерву, ступенем інтоксикації й концентрацією ІЛ-10, вказуючи, що даний цитокін є потужним інгібітором процесу фагоцитозу і функціональної активності лейкоцитів. Тому, прогностично несприятливим у динаміці захворювання є високий вміст ІЛ-10.

За даними досліджень Сахаровой И. А. с соавт. (2006) [187], при зростанні хіміорезистентності МБТ у хворих на дисемінований туберкульоз легень імунна відповідь розвивається переважно за гуморальним типом, тоді як клітинна імунна відповідь пригнічується. При цьому, вони встановили, що максимальне пригнічення клітинної імунної відповіді спостерігається у хворих на МРТБ легень. Такі зміни імунної відповіді і зміни цитокінового профілю при зростанні МРТБ легень відображають тяжкість специфічного процесу.

Доведено, що у протитуберкульозному захисті важливу роль відіграють і нейтрофільні гранулоцити [12, 219, 246, 312, 365, 392], які захищають організм від проникнення в нього МБТ. Запальна специфічна реакція супроводжується нагромадженням нейтрофільних гранулоцитів, проникнення яких у кров'яне русло призводить до активації багатьох механізмів, що сприяє збільшенню клітинної інфільтрації та ушкодженню ендотелію [200, 286, 437]. Відбувається розвиток тромбозу капілярів, який сприяє обмеженню поширення патогенів в організмі. Зараження нейтрофілів МБТ викликає їх швидку загибель внаслідок апоптозу, який є важливим захисним механізмом і призводить до видалення заражених клітин з вогнища запалення та посилює активність тканинних макрофагів. Активовані нейтрофільні гранулоцити здатні синтезувати широкий спектр цитокінів, які беруть участь у взаємодії клітин імунної системи, проявляючи паракринну та аутокринну дію. Встановлено, що вони, під каскадним впливом цитокінів, здатні змінювати свій кількісний і субпопуляційний склад, перебудовувати свою функціональну активність, продукувати численні медіатори запальних реакцій, за допомогою яких вони чинять імунорегуляторний вплив на компетентні імуніцити. Активно втручаючись в роботу системного та місцевого імунітету.

В літературі описані синтез і продукція активованими нейтрофілами TNF- α , IL-4, IL-6 [339, 475].

Оскільки кінетика та кількість продукції цитокінів різні в залежності від мікросередовища, то диференціація їх може впливати на шлях, яким клітини відповідають на проникнення МБТ.

Підсумовуючи вище сказане, можна стверджувати, що у хворих на туберкульоз легень продукція цитокінів тісно пов'язана з особливостями перебігу специфічного процесу. Так, у хворих з найбільш тяжким перебігом туберкульозу відбуваються глибокі цитоморфологічні і функціональні порушення клітинної та гуморальної ланок імунної системи, наслідком чого є значне уповільнення процесів регресії патологічних змін у легенях [95, 185,

229, 331]. Прозапальний макрофагальний цитокін ІЛ-6 забезпечує формування гранульоми та елімінації МБТ. Продукція протизапального цитокіна ІЛ-4 у відповідь на проникнення МБТ може уповільнити імунну відповідь та обмежити ушкодження легеневої тканини внаслідок гальмування надмірної запальної реакції. При цьому надмірна продукція ІЛ-4 викликає прогресування туберкульозу через недостатню імунну запальну відповідь. ІЛ-2 – є важливим прозапальним цитокіном, який стимулює проліферацію та диференціювання активованих Т-лімфоцитів в цитотоксичні клітини, стимулює природні кілери [98]. Гіперпродукція цитокінів служить причиною розвитку ряду патологічних станів, що супроводжуються розвитком масивної деструкції тканин. Тому, баланс між запаленням та протекторною імунною відповіддю визначає прогноз специфічної інфекції [102, 141, 188].

Отже, враховуючи дані літератури, можна зробити висновок, що на сьогодні багато дослідників вивчали цитокінову регуляцію імунної відповіді при туберкульозі. При цьому при інфекційних ураженнях легень основними прозапальними цитокінами, які визначають імунні реакції є TNF- α , ІЛ-2, ІЛ-6, протизапальними цитокінами – ІЛ-4, ІЛ-10 [21, 61, 187, 338]. Рівень цих цитокінів відображає специфічні імунні реакції, що може бути використано із діагностичною (оцінка ступеня тяжкості) та прогностичною (прогресування захворювання) метою у хворих на МРТБ легень [197, 227, 314, 330, 433]. Стан цитокінового профілю у хворих на МРТБ легень у літературі висвітлені недостатньо.

За даними літератури, різні форми розповсюдженого деструктивного туберкульозу легень є самостійними процесами, які розвиваються на тлі початково вираженої імунної недостатності, що створює передумови для швидкого формування великих казеозно-деструктивних змін і бурхливого розмноження високовірулентної бактеріальної популяції [102, 114, 141, 229]. У цей час одним із ключових факторів схильності до розвитку туберкульозної інфекції вважається зниження ефективності імунного нагляду організму. При

цьому провідна роль у формуванні специфічних і неспецифічних реакцій організму, визначенні його резистентності й реактивності належить імунній системі. Використання інтегральних гематологічних показників імунологічної толерантності організму дозволяє на самих ранніх стадіях розвитку захворювання, не прибігаючи до спеціальних складних та коштовних методів (імунограми, дослідження цитокінів), оцінити в динаміці різні ланки імунної системи [171, 195, 215, 217, 246]. Так, про стан регуляторних і імунних функцій організму важливу інформацію дає загальний аналіз крові (показники лейкоцитарної формули).

Таким чином, правильно призначена поліхіміотерапія при МРТБ легень впливає лише на МБТ, але не усуває усіх змін, які відбулися в організмі в результаті хвороби, а виходить, не може забезпечити повноцінного видужання. Тому, треба розуміти, що ефективність лікування МРТБ легень прямо залежить від стану імунної системи. У патогенезі туберкульозу перебудова імунної системи відіграє досить значну роль. У зв'язку із цим, вивчення імунного статусу і окремих його характеристик у цих хворих на різних етапах лікування має велике значення для рішення питання про раціональне лікування, а також для оцінки плин і прогнозування специфічного процесу. Формування хіміорезистентних штамів МБТ і збільшення кількості хворих з імунодефіцитами створюють нові проблеми перед фтизіатрами всього світу. Тому, існує необхідність вивчення цитокінового профілю у хворих на МРТБ.

Вторинна імунологічна недостатність лежить в основі розвитку МРТБ легень і суттєво впливає на його плин і якість лікування. Імунологічна дисрегуляція стає причиною посилення патологічного процесу в легенях. З іншого боку, тривала дія МБТ сприяє формуванню вторинної імунологічної недостатності, яка прогресує у розпал захворювання і посилюється на тлі проведення антимікобактеріальної хіміотерапії. Плин туберкульозу сполучений з розвитком Т-клітинної імуносупресії виразність, якої визначає ризик розвитку несприятливого результату. При цьому, слід урахувати не лише

цитотоксичну дію МБТ, але й аналогічний вплив деяких протитуберкульозних препаратів на імунокомпетентні клітини крові. Тому, включення в комплексну терапію хворих на МРТБ легень імунотропних препаратів сприяє прискоренню нормалізації показників імунітету, стимулюванню захисних сил організму і більш швидкої регресії специфічного процесу [53, 67, 98, 200, 209, 266]. При цьому, призначення імунотропних препаратів доцільно лише при наявності відповідних змін в імунній системі. Необхідно пам'ятати, що застосування кортикостероїдів збільшує імунодефіцит і сповільнює процес відновлення імунного статусу [26, 50].

1.4. Можливості імунологічної корекції препаратом глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію та світовий досвід його застосування у хворих на МРТБ легень

Серйозним завданням для фтизіатрів є вибір методів діагностики імунологічних змін, облік неспецифічних і специфічних реакцій, правильне трактування отриманих результатів і визначення критеріїв виявлених змін, характерних для закономірних захисних реакцій і імунодефіцитних станів. Необхідно пам'ятати, що застосовувати імунотропні препарати необхідно лише після ретельного імунологічного дослідження із з'ясуванням конкретно порушеного ланки імунної системи.

Глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію – єдиний зареєстрований препарат нового класу лікарських засобів (IDR, innate defense regulators – регулятори захисних систем організму), який широко застосовується у фтизіатрії як імуномодулятор, гемостимулятор, токсикомодифікуючий препарат у хворих на туберкульоз як зі збереженою чутливістю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів, так і з резистентними штамми МБТ до протитуберкульозних препаратів [15, 34, 261, 272, 305].

Головними імунофізіологічними властивостями препарату є [54, 222, 257, 316, 406, 462]:

- активація системи фагоцитозу,
- відновлення рівнів нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів в периферичній крові і функціональної можливості тканинних макрофагів,
- посилення кістково-мозкового кровотворення (еритропоез, лейкопоез, гранулоцито-моноцитопоез),
- ініціація дії системи цитокінів (IL-1b, IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α).

Стимулююча дія цього препарату на функції моноцитів/макрофагів здійснюється через [43, 54, 194, 257, 258]:

- процеси зв'язування, розпізнавання і представлення антигенного матеріалу;
- секрецію гуморальних факторів, які нормалізують розвиток локальних і системних нейроімунноендокринних реакцій при хронічному запаленні;
- мобілізацію заліза і усунення дефіциту його перерозподілу.

Нормалізуючий вплив препарату на реакції клітинної регуляції, доставку в клітини кисню, інтенсивність окислювального метаболізму в клітинах і пов'язаних з ним реакцій в поєднанні з притоком пластичного матеріалу (амінокислот) сприяє підвищенню резистентності нормоцитів до ендогенних мікробних токсинів, компонентів хіміотерапії, сприяє кращій її переносимості і більш швидкому досягненні лікувального ефекту в онкологічній практиці [156]. Стимуляція механізму екзоцитозу сприяє звільненню клітин від чужорідних факторів, у тому числі, і внутрішньоклітинних збудників інфекційних хвороб.

Як прямо, так і опосередковано глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію стимулює активність ферментів 2 фази детоксикації ксенобіотиків, дія яких направлена на нормалізацію окисно-відновного балансу і антиоксидантний захист, нейтралізацію ксенобіотиків і активує механізми мембранного транспорту різних сполук, що сприяє звільненню від них клітин [305].

Глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію бере участь у ініціації системи цитокінів. Він впливає на ендогенну продукцію інтерлейкінів та гемопоетичних факторів: IL-1b, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- γ , TNF- α та еритропоетину,

також сприяє ініціації ефектів ІЛ-2 через індукцію експресії рецепторів ІЛ-2R α та ІЛ-2R β [316]. Цей препарат зменшує пошкодження макрофагів та сприяє збереженню їхньої фагоцитарної активності в легеневій тканині. У результаті його прийому відбувається зростання зрілих Т-лімфоцитів, Th, їх функціональної активності, рівня продукції ІЛ-2, індукованого ФГА [15, 43].

Імуномоделююча ефективність глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію експериментально підтверджена у досліджах по вивченню апоптоз-регулюючих механізмів, у моделях радіаційного та хімічного імунодефіцитних станах, а також в процесі досліджень при лікуванні хворих [316].

Механізм протипухлинної активності глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію реалізується через індуковані ним регуляторні сигнали, які взаємодіючі та доповнюють один одного, пригнічують мітотичну активність трансформованих клітин та призводять до їх апоптозу [20]. Цей препарат сприяє диференціюванню пре-Т лімфоцитів кісткового мозку, активує проліферацію та диференціювання CD $_{34+}$ клітин нормальної гемопоетичної тканини та запускає апоптоз-індуковані механізми у активно-проліферуючих клітинах при лейкозах [21, 406, 462].

Таким чином, підсумовуючи вище вказане, можна виділити наступні імунологічні властивості глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію: високу тропність препарату до клітин центральних органів імунітету та системи лімфоїдної тканини та посилення процесів еритропоезу, лімфопоезу і гранулоцито-моноцитопоезу; активацію проліферації та диференціювання переважно Т-лімфоцитів в умовах імуносупресії з відновленням рівнів клітин: CD $_{3+}$, CD $_{4+}$, CD $_{8+}$, CD $_{16+56+}$, та CD $_{25+}$; активацію системи фагоцитозу в умовах набутого імунодефіциту; ініціація дії системи цитокінів.

При дії на генетично непошкоджені клітини в організмі препарату сприяє каскаду внутрішньоклітинних протеїназ, проліферації та відновленню чутливості клітин до впливу гуморальних факторів і мобілізує ферменти, пов'язані з обміном глутатіону [55, 406]. При дії на генетично пошкоджені

клітини запускається механізм апоптозу під дією факторів регуляції клітинного поділу. Апоптоз виникає як за рахунок збільшення періоду напіврозпаду білка p53, так і через дію на каскад фосфопротеїнкіназ у реакціях внутрішньоклітинного фосфорилювання білків [12, 282, 316].

Глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію впливає на Ras-сигнальний шлях (механізм передачі сигналів з цитокінових рецепторів) каскаду внутрішньоклітинних реакцій фосфорилювання білків, які запускають процес проліферації [231, 468, 469]. Особливістю Ras-сигнального шляху є двонаправленність його активації. В нормальних клітинах при цьому активується проліферація та диференціювання, а у злоякісно перетворених – зростає готовність до апоптозної гибелі. Це зумовлено тим, що у кінці шляху каскад Ras-залежних фосфокіназних реакцій розділяється на декілька гілок. При цьому в нормі компоненти гілки проліферації активні, тоді як у генетично пошкоджених клітинах – потенціально активна гілка апоптозу [12, 20, 55, 316, 462].

За рахунок того, що препарат покращує стан генетично здорових клітин і елімінує дефектні, підвищується резистентність організму до екстремальних дій хімічної, фізичної та біологічної природи.

Реалізація ефекту багатьох цитокінів здійснюється саме через активацію Ras-сигнального шляху, а глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію забезпечує функціональну стабільність активації цього шляху, чим забезпечує адекватну імунокорекцію [316, 367, 462, 468, 469]. Здатність препарату збільшувати фракцію рецепторів цитокінів із внутрішньою активністю зумовлює його цитокіноподібну дію.

Цей препарат належить до метаболічних імунокоректорів завдяки вмісту в ньому амінокислот, які транспортуються в уражені клітини. Такий варіант імунокорекції викликає підтримку адаптивних перебудов внутрішньоклітинного обміну лімфоцитів [462].

Тому, багатогранність внутрішньоклітинних регуляторних ефектів препарату визначає доцільність його призначення при гострих та хронічних захворюваннях, головним патогенетичним фактором яких є гіпоксія, цитоліз та порушення співвідношення процесів проліферації та диференціювання клітин [54].

На сьогодні встановлено, що глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію відновлює фізіологічно адекватну функціональну активність [4, 257, 258, 261]: позаклітинних біорегуляторів пептидної природи; мембранних транспортерів (стимулюючи процеси екзоцитозу із везикул макрофагів з внутрішньоклітинно паразитуючими МБТ. Цей препарат робить їх доступними дії протитуберкульозних препаратів, а змінюючи активність мембранних транспортерів лікарської стійкості він сприяє підвищенню ефективності засобів антимікобактеріальної хіміотерапії); поверхнево-клітинних рецепторів; імунокомпетентних клітин, що призводить до нормалізації співвідношення лімфоцитів Th 1 і 2 типів, з усуненням переважання Th 2 типу, одного із провідних факторів хронізації туберкульозного процесу; макрофагів, підвищуючи активність лізосомальних ферментів, утворення активних форм кисню, синтез цитокінів, поглинання та знищення МБТ.

Призначення глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію обмежує розвиток і функціонування механізмів лікарської стійкості МБТ, оскільки препарат є фактором негативної регуляції процесів індукованого мутагенезу, попереджаючи цим зниження здатності утворення і відбору хіміорезистентних штамів МБТ при використанні засобів антимікобактеріальної хіміотерапії. Зазначений препарат пригнічує індукований мутагенез і механізми передачі мутаційних змін дочірнім клітинам [258].

Зменшення токсичності протитуберкульозних препаратів при прийомі глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію пояснюється наступними механізмами [27, 60, 305, 352]:

- здійснює рецептор-опосередковану стимуляцію синтезу ферментів детоксикації (гемооксигенази-1, глутатіон-S-трансферази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази) в гепатоцитах, що сприяє нейтралізації і виведенню токсичних продуктів;
- відновлює редокс-регуляцію метаболічних процесів клітин печінки;
- прискорює репаративні процеси в печінці.

За даними літератури [15, 54, 257, 261, 305], вказані механізми сприяють підвищенню ефективності антимікобактеріальної хіміотерапії, скороченню термінів розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін у легенях, позитивно впливає на динаміку розвитку туберкульозного запалення. Глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію зменшує вираженість ексудативного компонента і розповсюдженість специфічного процесу у легенях, посилює обмежуючі реакції в гранульомах печінки [305].

Науковими дослідженнями Синицына М.В. (2007) [257] встановлено, що застосування глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію для профілактики післяопераційних ускладнень у хворих на хіміорезистентний фіброзно-кавернозний туберкульоз сприяло покращенню загального стану хворих, зменшення частоти післяопераційних ускладнень.

За даними Кноринг Б.Е. с соавт. (2002) [222] використання в комплексному лікуванні фіброзно-кавернозного туберкульозу глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію сприяло збільшенню зрілих Т-лімфоцитів, T_H , підвищувало їх функціональну активність та рівень продукції ІЛ-2. Ефективність лікування прямо залежала від розповсюдженості туберкульозу у легенях: чим менш поширеним був процес, тим кращими були результати.

Встановлено, що глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію зменшує ризик пошкодження макрофагів і сприяє збереженню їх фагоцитарної активності. Встановлено [41, 258], що цей препарат у комбінації із основними протитуберкульозними препаратами у 10 разів підвищував антимікробний ефект ізоніазиду та у 5 раз – рифампіцину. При наявності резистентності до

комбінації HRS при додаванні глютамін-цистеїніл-гліцин динатрію – антимікробний ефект комбінації циклосерін-рифабутін (CsRb) зростав у 3 рази, а Cs-Протіонамід (CsPt) – в 5 раз. Все це сприяло підвищенню ефективності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз, що проявлялось у скороченні термінів лікування, зменшенні виникнення побічних реакцій на протитуберкульозні препарати, та прискоренні термінів припинення бактеріовиділення та загоєння деструкцій у легенях.

Таким чином, глютамін-цистеїніл-гліцин динатрію – це засіб вибору для потенціювання антибактеріального ефекту протитуберкульозних препаратів, подолання лікарської стійкості МБТ, зменшення токсичних ускладнень антимікобактеріально поліхіміотерапії та стимуляції репаративних процесів.

Враховуючи проведений огляд літератури встановлено, що на сьогодні відсутні дані про вплив глютамін-цистеїніл-гліцин динатрію на цитокіновий профіль у хворих на МРТБ легень за визначенням випадку захворювання на туберкульоз, що стало метою наших подальших наукових досліджень.

Таким чином, метою даної роботи було виявити особливості імунітету у хворих на деструктивний МРТБ легень за станом цитокінового профілю, показників лейкоцитарної формули та інтегральних гематологічних індексів імунологічної толерантності організму. Оцінити кореляційні взаємозв'язки показників цитокінового профілю з гематологічними індексами. За даними вказаних методів дослідження стану імунітету провести оцінку ефективності антимікобактеріальної терапії. Визначити імунологічні параметри прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень та розробити оптимальні методи своєчасної та ранньої корекції виявлених порушень, шляхом включення у комплексне лікування імуномодулятора глютамін-цистеїніл-гліцин динатрію.

1.5. Значення змін вільнорадикального пероксидного окиснення білків та продуктів їх розпаду у патогенезі туберкульозу легень

У фтизіатрії біохімічні методи дослідження використовуються в комплексі з іншими методами для вирішення основних клінічних завдань: діагностичної, оцінки активності, тяжкості та характеру плинного процесу, ефективності лікувальних заходів [2, 25, 47, 244, 274, 276]. У клінічній фтизіатрії спектр біохімічних маркерів запалення дуже широкий, інтерпретація яких повинна проводитися з урахуванням сучасних уявлень про запалення [46, 61, 102, 276]. При туберкульозному запаленні взаємозв'язок ефектів медіаторів різних рівнів у динаміці біологічної реакції запалення залежить від його гостроти, поширеності та етапу еволюції [114, 220, 256].

Доведено, що розвиток туберкульозу легень, особливості його плинного в сучасних умовах тісно пов'язані з неспецифічною реактивністю організму хворого, яка забезпечує захисний механізм [314]. При значній силі впливу вслід за порушенням окремих систем настає виснаження контролюючих їх механізмів і виникає метаболічний дисбаланс, який має патогенетичне значення у прогресуванні запалення і розвитку його ускладнень [104, 105, 234]. Даний факт визначає актуальність використання біохімічних аспектів для оцінки реактивності організму у хворих на туберкульоз. Тому, при інтерпретації біохімічних показників, необхідно враховувати одночасність їх функціонування системи, що формують, ушкодження і захист в структурі запальної реакції.

«Первинні» медіатори запалення стимулюють утворення «локальних» і «вторинних» медіаторів. До «вторинних» медіаторів відносять білок гострої фази запалення – С-реактивний білок (СРБ), патологічне значення концентрації якого розцінюється як показник активності тяжкості туберкульозного процесу [106, 347, 348, 438]. Розвиток запального процесу супроводжується також активацією протеолітичних ферментів, інгібіторів протеїназ, тощо [104, 105]. При їх надмірному вмісті та незаблоковано підвищеної активності вони

викликають руйнацію структурних білків та циркулюючих білкових молекул з самостійними фізіологічними функціями. Всі ці білки є реактантами «гострої фази», що вказує на рівень інтоксикації [1, 5, 274, 276, 347, 348]. Спектр цих білків та їх дериватів значний, проте найбільш інформативними та доступними для дослідження є СРБ, α_1 -антітрипсин, сіалові кислоти, серомукоїди, альбумін-глобуліновий коефіцієнт [37, 47, 76, 170, 342].

Поліфункціональність СРБ виражається в стимуляції фагоцитозу, видаленні кліток, що утворюються при деструкції, речовин, активації у зв'язаному стані системи комплементу та подальшому посиленню фагоцитозу. Наростання в крові концентрацій СРБ, у цілому, відносять до захисних реакцій організму і одночасно маркеру тяжкості та характеру процесу [1, 106, 274, 276].

До основних особливостей туберкульозу в сучасних умовах слід віднести негативну динаміку всіх епідеміологічних показників, а також зміну біологічних особливостей МБТ, найважливішою з яких є резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів [10, 18, 72, 82, 202, 225, 366]. Це зумовлює використання інтенсивної хіміотерапії з використанням препаратів II ряду, що не рідко приводить до виникнення різного ступеня тяжкості побічних реакцій [93, 139, 167, 169, 196, 335, 448]. У фтизіатрії актуальність лікарських уражень печінки зумовлена необхідністю поліхіміотерапії туберкульозу, що створює високе медикаментозне навантаження на хворого, і в першу чергу це відзначається на печінці [38, 47, 50, 60, 178, 212, 221, 267, 379, 444, 487].

Біохімічні методи дослідження у фтизіатрії використовують в комплексі з іншими методами для визначення оцінки активності, тяжкості і характеру перебігу процесу, встановлення побічної дії антимікобактеріальних препаратів, ефективності лікування [104, 169, 176, 178, 225].

В клінічній практиці інтерпретація біохімічних маркерів повинна проводитися з урахуванням сучасних уявлень про запалення [46]. В умовах специфічного запалення індивідуальні захисні функції виконують плазменні реактанти гострої фази, до яких відноситься СРБ, який синтезується переважно

в печінці [2, 274, 276, 342, 347, 438]. Стимуляція синтезу СРБ відноситься до самих ранніх реакцій у формуванні системного запального процесу, і його концентрація відображає інтенсивність запалення.

СРБ є α_2 -глобуліном. В умовах запалення, інфекції або ушкодження тканини СРБ синтезується переважно гепатоцитами під контролем прозапальних цитокінів IL-6 і TNF- α [28, 412]. СРБ здійснює одразу декілька функцій: медіаторну, транспортну, імуномодулюючу. Він активує систему комплементу, блокує продукцію медіаторів запалення, регулює запальний каскад [2, 357].

За даними Каминской Г.О. с соавт. (2001) [25], ступінь концентрації СРБ у хворих на туберкульоз має чітку кореляцію з виразністю інтоксикації, наявністю і масивністю бактеріовиділення, розповсюдженістю процесу, наявністю чи відсутністю деструкцій.

Для характеристики туберкульозного процесу широко використовується показник диспротеїнемії (зниження концентрації альбуміну, підвищення α_2 -глобулінів і γ -глобулінів) [170, 343]. Найбільш виражена диспротеїнемія у хворих з ексудативно-некротичним процесом. Для хворих з продуктивною формою з торпідним плином характерно збільшення γ -глобулінів.

Аналіз білкових фракцій дозволяють судити про специфічність змін, характерних для даної патології. За даними літератури [295], для хворих на туберкульоз легень характерно зниження концентрації альбуміну, підвищення α_2 -глобулінів і γ -глобулінів. При токсичних гепатитах спостерігається зниження фракції α_2 -глобулінів, а збільшення їх вмісту відображує інтенсивність стресорної реакції і запального процесу.

Фракція γ -глобулінів містить імуноглобуліни G, A, M, D, E. Тому, підвищення γ -глобулінів визначається при реакції системи імунітету при туберкульозному запаленні та деструкції тканин. При цьому, найбільш виражена диспротеїнемія визначається у хворих з ексудативно-некротичним

процесом, для хворих з продуктивною формою туберкульозу з торпідним перебігом характерно збільшення γ -глобулінів.

За даними Хазанова А.И. (1988), дуже часто поганою прогностичною прикметою є коли γ -глобуліни значно перевищують вміст альбумінів.

Останнім часом вивченню ендогенної інтоксикації при різних патологічних захворюваннях і станах присвячена безліч наукових праць, тому що вона є одним з найбільш важливих критеріїв, який визначає тяжкість стану людини. Ендогенна інтоксикація розвивається при будь-якому патологічному стані.

Механізм розвитку ендогенної інтоксикації при туберкульозі легень полягає в отруєнні організму токсичними продуктами різного походження (ендо- і екзотоксинами МБТ, продуктами деструктивних змін у легеневої тканині), які отруюють органи і фізіологічні системи організму, і, таким чином, викликають функціональні розлади [71]. В одних випадках вони є проявом вегетативних дистоній, в інших – наслідком трофічних, дистрофічних або алергічних змін у тканинах.

Причинами появи ендогенної інтоксикації при туберкульозі найчастіше є токсини МБТ, які потрапляють із легень у лімфатичну та кровоносну системи та чинять пошкоджуючу дію на органи і тканини організму [189]. Доказом цього є наростання ендогенної інтоксикації на початку лікування поширених форм туберкульозу легень, коли хворому призначають комбінацію протитуберкульозних препаратів. При цьому відбувається масове руйнування МБТ, що призводить до збільшення утворення та надходження в кров токсичних речовин, а отже, і до наростання симптомів інтоксикації.

Ендогенна інтоксикація може бути викликана також денатурацією (казеозний некроз) білків, розпадом легеневої тканини [62]. Так відомо, що при інфільтративному туберкульозі виражений інтоксикаційний синдром зберігається до тих пір, доки не відбудеться розпад легеневої тканини. Після відторгнення казеозу і утворення порожнини інтоксикація суттєво зменшується, і

відбувається мнине вилікування. У частини хворих ендогенна інтоксикація розвивається через нервово-рефлекторні імпульси, які виходять із уражених легенів. При туберкульозі легень ендогенна інтоксикація може мати подвійне походження, пов'язане не лише з основними клінічними формами туберкульозу, але і з супутніми інфекціями і тканинними змінами [44].

Внаслідок ендогенної інтоксикації порушуються функції різних органів і систем. Порушення функції центральної нервової системи призводить до підвищення температури тіла, зміни ритму та глибини дихання, появи головного болю. Виникають вегетодистонія, стан колапсу, трофічні зміни міокарду, порушення функцій шлунка, печінки, нирок та інших органів. Через порушення функції ендокринної системи, особливо гіпофізу та надниркових залоз, у хворих виникають гіподинамія, гіпотонія, страта маси тіла. Ознаками дисфункції вегетативної нервової системи є пітливість, переважно вночі або під ранок, тахікардія, зниження апетиту, вазомоторні і диспепсичні розлади. А виражена ендогенна інтоксикація може стати причиною критичного стану, як наприклад, гострої дихальної, серцево-судинної, ендокринної недостатності або психомоторного збудження [24, 87].

Тому, критерієм тяжкості загального стану хворих на туберкульоз легень є ступінь тяжкості ендогенної інтоксикації [62, 195].

Розвиток патологічного процесу в організмі перебігає на тлі утворення активних форм кисню та інтенсифікації вільнорадикального пероксидного окиснення, що призводить до активації антиоксидантної системи організму [4, 87, 156]. У розвитку ендогенної інтоксикації серед біохімічних процесів велика увага приділяється активації протеолізу з порушенням загального ферментативного гомеостазу організму. Одним з важливих патофізіологічних механізмів розвитку ендогенної інтоксикації є активація процесів перекисного окислення ліпідів, що приводить до накопичення токсичних речовин [125, 249].

При цьому, однією з неспецифічних ланок патогенезу хронічної серцевої недостатності є оксидативний стрес, який різко знижує функціональні

можливості серцево-судинної системи [87]. Так, активні форми кисню впливаючи на кардіоміоцити сприяють структурній модифікації їх ліпідної оболонки з наступним ремоделюванням міокарду, що є причиною погіршення скорочувальної його функції. Клінічними проявами тканинного коронарного енергодефіциту можуть бути збільшення частоти серцевих скорочень, задишка та ін. Ці метаболічні порушення сприяють запуску процесу апоптозу [389]. А при прогресуванні хронічної серцевої недостатності процеси ремоделювання міокарду приводять до імунної активації [113].

Неспецифічними тестами ендотоскикозу є підвищення в сироватці крові рівня продуктів пероксидного окиснення ліпідів є збільшення активності ферментів детоксикації активних форм кисню [3].

Чаленко В.В., Кутушев Ф.Х. (1990) виділяють стадії розвитку ендогенної інтоксикації [99]:

- I (початкова стадія) – токсини і метаболіти надходять у біорідини організму і поширюються. При цьому, клінічних проявів може не бути, якщо захисні системи організму в стані їх знешкодити.
- II (стадія накопичення продуктів первинного афекту) – у результаті декомпенсації захисних і регуляторних систем організму починається нагромадження ендогенних токсинів.
- III (стадія декомпенсації регуляторних систем і аутоагресії) – напруга і наступна декомпенсація регуляторних і захисних систем ведуть до накопичення цих продуктів у токсично високих концентраціях і появи патологічних продуктів.
- IV (стадія порушеного метаболізму) – утворені токсичні продукти проникають у клітини, приводячи до порушення внутрішньоклітинного обміну, ушкодженню мембран і цитолізу, що веде до появи метаболітів.
- V (стадія дезінтеграції організму як біологічного цілого) – порушення регуляції та обмінних процесів ведуть до порушення внутрішнього середовища організму.

За даними літератури, окисна модифікація білків (ОМБ) у сироватці крові є одним з ранніх і найбільш надійних індикаторів ураження тканин при вільнорадикальній патології, тому що призводить до пригнічення активності багатьох ферментів і факторів антиоксидантного захисту [70, 250, 282]. При ОМБ виникають зміни фізико-хімічних властивостей білкової молекули і руйнуванню структури мембран кліток. При цьому, основними токсичними субстратами виникнення ендогенної інтоксикації можуть стати продукти клітинної дезорганізації, неповного розпаду – молекули середньої маси (МСМ) [59, 107, 127, 344].

Одним з механізмів ушкодження тканин організму при ОМБ є розвиток оксидативного стресу, до якого приводить різке посилення окисних процесів за недостатності системи антиоксидантного захисту. Інтенсивність ОМБ у сироватці крові залежить від характеру метаболічних процесів у клітині. Кінцевий результат процесу адаптації – пристосування організму до нових умов навколишнього середовища або зрив адаптаційних механізмів [70]. Метод визначення ОМБ заснований на тому, що кінцеві продукти вільнорадикального окиснення білків можуть кількісно реагувати з 2,4-динітрофенілгідразином [399]. АФГ – ранній маркер окисної деструкції білка, КФГ – пізній. Визначення продуктів спонтанної ОМБ у сироватці крові дозволяє оцінити окисний потенціал організму, металоіндукованої ОМБ – ступінь резервно-адаптаційних можливостей організму.

У нормі денатурація макромолекул білка (ендогенних патогенів) відбувається в крові шляхом фагоцитозу їх макрофагами. ОМБ у сироватці крові приводить до утворення токсичних ферментів, у тому числі МСМ, які виходять у кров при деструкції клітин, не є нормальними компонентами сироватки крові і підлягають їхньому видаленню із кровообігу [59].

МСМ у сироватці крові мають виражену високу біологічну активність і мають велике значення в патогенезі різних захворювань. Вони діють як

вторинні ендотоксини, викликаючи порушення різних фізіологічних процесів, в подальшому поглиблюючи плин патологічного процесу [126].

За даними літературних джерел, підвищення рівня МСМ у сироватці крові обумовлене порушенням їх елімінації з організму, посиленням утворення в тканинах [59]. Встановлено, що МСМ мають нейротропні та психотропні властивості, викликають порушення гематоенцефалічного бар'єру, мікроциркуляторного русла, інгібують мітохондріальне окиснення, порушують процеси транспорту амінокислот [344].

МСМ є основними токсичними субстратами, відповідальними за виникнення III стадії розвитку ендогенної інтоксикації (декомпенсації регуляторних систем і аутоагресії), викликають стан вторинної імунодепресії. На думку багатьох авторів, МСМ можуть впливати на життєдіяльність усіх органів і систем, здатні з'єднуватися з рецепторами на будь-якій клітці та блокувати їх, неадекватно впливаючи на їхній метаболізм і функції [3, 126].

Існує концепція сутності синдрому ендогенної інтоксикації: до виникнення системного запалення можуть приводити такі патологічні процеси, як тканинна деструкція, виражена гіпоксія тканин і т.д. Доведено, що ендогенна інтоксикація значно погіршує якість життя хворих [71, 189, 256]. МСМ можуть служити показником ступеня ендогенної інтоксикації, оскільки їх рівень корелює з тяжкістю загального стану хворих [107].

Встановлено, що виникнення ендогенної інтоксикації при різних патологічних станах однотипні. Так, серед джерел ендогенної інтоксикації основна увага приділяється: вогнищам деструкції; ішемізованим тканинам; зонам природньої вегетації мікрофлори в організмі. При легеневій патології МСМ у сироватці крові можуть бути безпосереднім джерелом речовин, які викликають інтоксикацію в організмі та сприяють появі гіпоксемії [59].

У розвитку ендогенної інтоксикації значну роль відіграє порушення імунобіологічного захист, що проявляється зниженням клітинних факторів

імунітету на тлі нормальної, підвищеної або зниженої функції гуморальних факторів системи реактивності зниження гуморальних [145].

Встановлено, що при ендогенній інтоксикації відбувається декомпенсація лімфоїдної системи, зниження кількості лімфоцитів, пригнічення здатності Т-лімфоцитів до бласттрансформації, зниження функції фагоцитозу [312]. У літературі є дані про існування прямої залежності ступеня тяжкості ендогенної інтоксикації від ступеня пригнічення неспецифічної резистентності організму.

За даними літератури, при ендогенній інтоксикації спостерігаються виражені зміни імунного статусу [145]. При цьому, головну роль у розвитку ендогенної інтоксикації відіграють активовані нейтрофіли, деривати активованих поліморфноядерних лейкоцитів і цитокінів, що мають пошкодуючу дію на тканини [12, 246, 312, 365, 392].

На сьогодні у літературі відсутні дані про стан ОМБ у хворих на МРТБ легень. В одиничних роботах показано, що при туберкульозі легенів діагностується вірогідне підвищення рівня продуктів пероксидного окиснення ліпідів, МСМ у сироватці крові. Однак, у літературі відсутні дані про вивчення рівня МСМ у сироватці крові, як продуктів ОМБ, у хворих на МРТБ легень і їх ролі в патогенетичних механізмах ендогенної інтоксикації у даної категорії хворих. Також, відсутні дані про взаємозв'язок рівня МСМ і цитокінової системи у хворих на МРТБ легень; не розроблено методів корекції порушення вільнорадикального пероксидного окиснення білків та усунення вторинної ендогенної інтоксикації.

Цитопротектор пропіонат дигідрат [260, 296, 299, 350, 423]. Фармакологічна дія: антиоксидантні, антигіпоксичні та ангіопротективні властивості. Препарат є синтетичним аналогом g-бутіробетайна. Має здатність знижувати синтез карнітіна. Відновлює нормальний баланс між транспортом кисню і споживанням кисню клітками в ішемізованих тканинах, перешкоджає порушенню транспорту АТФ, активує гліколіз, що проходить без додаткового споживання клітками кисню. Пропіонат дигідрат стабілізує

мікроциркуляторний кровобіг та енергогомеостаз; пригнічує процеси ПОЛ, тим самим сприяє нейтралізації накопичених токсичних продуктів проміжного обміну в клітинах, нормалізації функції ендотелію та підвищення рівня захисних антиоксидантних систем. При введенні препарату внутрішньовенно максимальна концентрація в крові відзначається через 10-15 хвилин після введення. Підвищує працездатність і інтенсивність метаболічних процесів, зменшує виразність симптомів фізичного і психічного навантаження, має кардіопротекторний ефект, активує гуморальний і тканинний імунітет. У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю підвищує скорочувальну здатність міокарда, збільшує толерантність до фізичного навантаження [74, 160, 183, 318, 389].

Застосування пропіонату дигідрат зменшує виразність функціональних порушень соматичної та вегетативної нервової системи. Так, результати проведених досліджень Statsenko M. E. et al. (2014) [453] свідчать про те, що у хворих з хронічною серцевою недостатністю при застосуванні пропіонату дигідрат у складі комбінованої терапії визначаються позитивні зміни в структурних і функціональних параметрах міокарду та показниках варіабельності серцевого ритму.

1.6. Значення визначення варіабельності серцевого ритму у хворих на МРТБ легень

Одним із найважливіших властивостей живих організмів є здатність пристосовуватися до змін, що проявляється в здатності організму відповідати загальними неспецифічними реакціями на різноманітні впливи середовища [36, 458]. Ці реакції проявляються в мобілізації функціональних резервів організму, кінцевим результатом чого є пристосування організму до нових умов зовнішнього і внутрішнього середовища (адаптація), або внаслідок хвороби розвиток порушення системи неспецифічного захисту.

За даними Л.Х. Гаркави с соавт. (1977) розвиваючи в організмі неспецифічні адаптаційні можливості, можливо підвищити його опірність до різних патологічних процесів [90, 142].

Всі органи і системи нашого організму знаходяться під постійним нервово-гуморальним контролем. Розвиток специфічного процесу в значній мірі супроводжується стресорною активацією основних регуляторних систем організму, до яких відноситься і вегетативна нервова система [36, 39].

Гіпоксемія, яка виникає, спричиняє прямий вплив на міокард з розвитком дисбалансу між транспортом кисню та його потребами, призводить до ішемії міокарда, яка реалізується у порушенні регуляції ритму серця. Вегетативна нервова система займає провідне місце у регуляції серцевого ритму, порушення якого є універсальною реакцією організму у відповідь на зміни його зовнішнього та внутрішнього середовища [168, 172]. Тому, оцінка функціонального стану серцево-судинної системи, її вегетативної регуляції у хворих на туберкульоз останнім часом привертає велику увагу.

Варіабельність серцевого ритму (ВРС) є індикатором відхилень в роботі вегетативної нервової системи, і є найбільш інформативним неінвазивним, надійним, прогностично достовірним методом комплексної оцінки стану вегетативної регуляції серцевого ритму [36, 159]. Кардіоінтервалографія дає можливість визначити ступінь напруги регуляторних систем, перевагу впливу симпатичного чи парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи на регуляцію синусового ритму. Це в цілому визначає схему лікування, дозволить прогнозувати перебіг захворювання та надає змогу спостерігати за ефективністю лікування в динаміці [137, 138]. Зміни вегетативного статусу у хворих на туберкульоз легень є однією з причин розвитку серцевої недостатності, що має негативний вплив на перебіг специфічного процесу [39, 91, 92, 168, 169, 198].

В патогенезі туберкульозного процесу важливу роль відіграють такі фактори, як масивна інвазія МБТ та різке зниження опірності організму при

пригніченні клітинного імунітету [14, 22, 262, 263, 275, 412]. Стійкий імунологічний дисбаланс сприяє розвитку хронічного специфічного процесу, що значно ускладнює клінічний перебіг та прогноз [9, 110, 185, 243, 283, 311]. З іншого боку – прогресування туберкульозу і зростання компенсаторних реакцій виснажують метаболічний фон, адаптаційні механізми, що посилює імунну недостатність. В умовах патології апоптоз втрачає свій адаптивний характер та призводить до прогресування захворювання [248, 275, 318, 454, 473, 480].

Оскільки, підвищення ефективності хіміотерапії у хворих на МРТБ легень залишається одним із основних і найскладніших завдань фтизіатрії, важлива своєчасна корекція вегетативної дисфункції у даній категорії хворих патогенетичними засобами, буде сприяти підвищенню ефективності протитуберкульозної хіміотерапії.

Тому, метою стало вивчити стан компенсаторно-адаптаційних механізмів у даного контингенту хворих на основі дослідження показників ВСР; вивчити дію анксиолітика мебікара для корекції порушень вегетативної нервової системи.

Анксиолітик мебікар [260, 297] володіє властивостями ноотропу, антидепресанту, антиоксиданту, біокоректору, адаптогену, гіполіпідемічного і антиангінального засобу. Допомогає нормалізувати самопочуття і здатність до продуктивної роботи. При кардіалгіях різного генезу, полегшує або усуває біль в області серця у 75 % пацієнтів, особливо при болях рефлекторного і функціонального характеру. Поліпшує кисневий баланс у серцевому м'язі за рахунок збільшення коронарного кровообігу і антигіпоксичної дії, зменшення в'язкості крові і внутрішньосудинної агрегації еритроцитів. Не викликає звикання і залежності, не кумулює.

Вищезгадані питання підвищення ефективності лікування хворих на деструктивний МРТБ легень є актуальною проблемою сучасної фтизіатрії, тому потребує детальнішого вивчення. Важливість і недостатність вивчення цієї проблеми явилось підставою для проведення даного дослідження.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика дослідження та груп хворих

З метою вивчення ефективності додаткового патогенетичного лікування спрямованого на корекцію імунологічних, біохімічних та вегетативних змін проводилось рандомізоване контрольоване проспективне дослідження клініко-анамнестичних, лабораторних (імунологічні, біохімічні) та функціональних (варіабельність серцевого ритму) особливостей туберкульозу у 250 хворих на деструктивний МРТБ легень. Рандомізація полягала у включенні усіх без винятку пацієнтів, які поступали до відділення хіміорезистентного туберкульозу Комунальної установи «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» (ЗОПТКД) та відповідали критеріям включення/виключення. До критеріїв виключення пацієнтів із обстеження відносили: відсутність МБТ у харкотинні, чутливість МБТ до протитуберкульозних препаратів, вік старше 70 років, супутня важка патологія з боку інших органів і систем.

Дослідження складалося з 4-х фрагментів:

1. Перший фрагмент був присвячений ретроспективному аналізу клініко-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 ($42,3 \pm 1,0$) років. Серед них було 98 хворих на МРТБ легень і 28 хворих на РРТБ легень.

Залежно від випадку захворювання, серед померлих хворих з новими випадками (ВДТБ) було 16 пацієнтів (12,6 %), рецидивами туберкульозу (РТБ) – 21 (16,7 %), з лікуванням після невдачі хіміотерапії (НЛТБ) – 25 (19,9 %), з лікування після перерви (ЛПП) – 17 (13,5 %) та з хронічним процесом (ХТБ) – 47 (37,3 %).

2. Другий фрагмент був присвячений вивченню клініко-анамнестичних особливостей перебігу деструктивного МРТБ легень, особливостей стану імунітету, вегетативної нервової системи, стану системи перекисного окислення білків (ПОБ) та виразності вторинної ендогенної інтоксикації 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 %). Серед них було 206 хворих на МРТБ легень і 44 хворих на РРТБ легень. Відповідно до анамнезу попереднього лікування, в залежності 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 (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10, TNF- α), стан ПОБ за рівнем маркерів окисної модифікації білків (ОМБ) альдегідфенілгідрозонів (АФГ) та кетонфенілгідрозонів (КФГ) у сироватці крові, виразність вторинної ендогенної інтоксикації за рівнем молекул середніх мас (МСМ), а також вегетативний статус за показниками варіабельності серцевого ритму (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, 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, тяжкості процесу, віком та статтю, випадками: з ВДТБ було (23,3 % і 26,6 %, відповідно), НЛТБ (23,3 % і 20 %), ЛПП (20 % і 16,7 %), РТБ (16,7 % і 16,7 %)

та ХТБ (16,7 % і 20 %). 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: ВДТБ (20 % і 16,7 %, відповідно), РТБ (16,7 % і 16,7 %), НЛТБ (20 % і 23,3 %), ЛПП (20 % і 23,3 %) та ХТБ (23,3 % і 20 %). 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, 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: ВДТБ (18,9 % і 26,6 %, відповідно), РТБ (16,3 % та 16,7 %), НЛТБ (24,3 % і 20 %), ЛПП (18,9 % і 7 %) та ХТБ (21,6 % і 20 %). 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: ВДТБ (20,6 % та 20,9 %, відповідно), РТБ (16,5 % та 20,9 %), НЛТБ (20,6 % і 20,3 %), ЛПП (21,7 % і 18,3 %) та ХТБ (20,6 % і 19,6 %).

2.1.1. Клінічна характеристика хворих, що включені в дослідження

В дослідження було включено 250 хворих, які були розподілені на 2 групи: основна група спостереження – 124 осіб і контрольна група – 126 осіб. В табл. 2.2 наведено характеристику хворих за віком.

Таблиця 2.2

Характеристика хворих за віком

Група хворих	всього	Вік хворих (роки)					
		18 – 30		31 – 40		старше 41	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна група	124	58	46,8	29	23,4	37	29,8
Контрольна група	126	56	44,4	34	26,9	36	28,7
Всього	250	114	45,6	63	25,2	73	29,2

Проведено розподіл хворих за статтю (табл. 2.3). Як свідчать дані табл. 2.3 в обох групах пацієнтів суттєво переважали особи молодого віку від 18 до 40 років (70,2 % – основної групи та 71,3 % – контрольної групи), чоловічої статі (78,2 та 80,1 %, відповідно). В усіх групах хворих питома вага осіб старшого віку складала приблизно $\frac{1}{3}$ від усього контингенту хворих. Міжгрупових відмінностей за віком та статтю не було.

Проведено розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень в обстежених групах хворих, залежно від випадку захворювання на туберкульоз (табл. 2.4). Встановлено, що міжгрупових відмінностей, залежно від випадку захворювання не було. В обох групах переважали раніше ліковані хворі (79,8 % – 78,5 %).

Таблиця 2.3

Розподіл хворих основної та контрольної груп за статтю

Групи хворих	Кількість хворих				
	Всього	стать			
		чоловіки		жінки	
		абс.	%	абс.	%
Основна група	124	97	78,2	27	21,8
Контрольна група	126	101	80,1	25	19,9
Всього	250	198	79,2	53	20,8

Таблиця 2.4

Структура контингенту хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання на туберкульоз

Випадок	Кількість хворих			
	Основна група (n=124)		Контрольна група (n=126)	
	абс.	%	абс.	%
ВДТБ	25	20,2	27	21,5
РТБ	23	18,5	25	19,8
ЛПП	25	20,2	24	19,1
НЛТБ	26	20,9	25	19,8
ХТБ	25	20,2	25	19,8

Проведено розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень за поширеністю процесу в легенях (табл. 2.5) та клінічними формами (табл. 2.6).

Таблиця 2.5

Розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від поширеності туберкульозного процесу в легенях

Групи хворих	Поширеність процесу						
	всього	обмежений		поширений однобічний		поширений двобічний	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна група	124	30	24,2	56	45,2	38	30,6
Контрольна група	126	34	27,0	49	38,9	43	34,1
Всього	250	64	25,6	105	42,0	81	32,4

Примітка. * – статистично значима відмінність у групі ($p < 0,05$).

Таблиця 2.6

Розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від клінічної форми туберкульозу

Клінічна форма	Кількість хворих			
	ОГр		КГр	
	абс.	%	абс.	%
Інфільтративна	83	66,9*	77	61,1*
Дисемінована	21	16,9	24	19,0
Фіброзно-кавернозна	20	16,2	25	19,9
Всього	124	100	126	100

Примітка. * – статистично значима відмінність між клінічними формами у межах однієї групи ($p < 0,05$).

Як свідчать дані таблиць 2.5 і 2.6, міжгрупових відмінностей не встановлено. В обох групах хворих значно переважали пацієнти з поширеним

однобічним (45,2 % в основній групі та 38,9 % в контрольній групі) та двобічним (30,6 % і 34,1 %, відповідно) специфічним процесом із інфільтративною формою захворювання. Однобічний обмежений процес (інфільтративна форма) був у 24,2 % та 27,0 % випадків, відповідно.

У всіх пацієнтів обох груп мав місце деструктивний процес (100 %). Проведено розподіл хворих за кількістю та розмірами каверн (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень за кількістю та розмірами каверн

Кількість та розміри каверн	Кількість хворих			
	Основна група		Контрольна група	
	абс.	%	абс.	%
одна – до 4 см	61	49,2	56	44,4*
одна – понад 4 см	14	11,2	20	15,8
2 та більше – до 4 см	37	29,8	36	28,6*
2 та більше – понад 4 см	12	9,8	14	11,2
Всього	124	100	126	100

Примітка. * – статистично значима відмінність ($p < 0,05$).

Як свідчать дані табл. 2.7, у хворих обох груп статистично значимо переважали каверни розмірами до 4 см в діаметрі ($p < 0,05$): у 98 (79 %) – основної групи і 92 (73 %) – контрольної групи: майже половині випадків визначали одну каверну розміром до 4 см в діаметрі (49,2 % і 44,4 %, відповідно), 2 та більша кількість каверн до 4 см в діаметрі встановлено у третини випадків (29,8 % і 28,6 %). Однаково небагато в обох групах було хворих із великою однією деструкцією понад 4 см було (11,2 % і 16 %), і 2 та більша кількість каверн понад 4 см в діаметрі (9,8 % і 11,2 %).

Отже, в обох групах хворих були пацієнти з численними кавернами різних розмірів, переважно до 4 см в діаметрі. Міжгрупових відмінностей за розмірами та кількістю каверн не встановлено.

Проведено розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень за даними анамнезу хвороби відносно попереднього лікування (табл. 2.8). Міжгрупових відмінностей за попереднім лікуванням не було. В обох групах переважали пацієнти, які раніше лікувались протитуберкульозними препаратами як I, так II ряду (47,5 % і 50,8 %). Раніше не лікованих пацієнтів в обох групах було однаково небагато (20,2 % і 21,4 %). В обох групах з однаковою частотою були пацієнти як без анамнезу попереднього лікування протитуберкульозними препаратами II ряду так і ті, що вже раніше лікувались із застосуванням протитуберкульозних препаратів II ряду.

Таблиця 2.8

Розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень за даними анамнезу хвороби відносно попереднього лікування

Групи хворих	Кількість хворих						
	всього	дані анамнезу хвороби відносно попереднього лікування					
		раніше не лікований		лікований ПТП I ряду		лікований ПТП I та II ряду	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна група	124	25	20,2	40	32,3	59	47,5
Контрольна група	126	27	21,4	35	27,8	64	50,8

Проведено розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від виду медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів (табл. 2.9). Так, в групах порівняння була однакова кількість хворих на

мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю, що означає те, що принцип формування схеми лікування був однаковий та вимагав застосування 6-ти протитуберкульозних препаратів із включенням препаратів 5 групи однакової кількості хворих. У достовірно переважної більшості хворих обох груп визначали мультирезистентність, розширена резистентність визначалась у $\frac{1}{4}$ випадках (18,6 % – в основній групі та 16,7 % – у контрольній групі).

Таблиця 2.9

Розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від виду мультирезистентності

Групи хворих	всього	Вид резистентності			
		мультирезистентність		розширена резистентність	
		абс.	%	абс.	%
Основна група	124	101	81,4	23	18,6
Контрольна група	126	105	83,3	21	16,7

В табл. 2.10 наведено профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I та II ряду у хворих на деструктивний МРТБ легень. Так, до ізоніазиду та рифампіцину в обох групах визначали 100 % резистентність МБТ. У переважної більшості хворих в обох групах визначали резистентність до стрептоміцину (у 97,5 % основної групи і у 93,6 % контрольної групи).

Таблиця 2.10

**Розподіл хворих на деструктивний МРТБ за профілем
медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів
I та II ряду**

Протитуберкульозні препарати, до яких визначали резистентність МБТ з будь-якої комбінації	Кількість хворих			
	Основна група (n=124)		Контрольна група (n=126)	
	абс.	%	абс.	%
Ізоніазид	124	100,0	126	100,0
Рифампіцин	124	100,0	126	100,0
Стрептоміцин	121	97,5	118	93,6
Етамбутол	87	70,2	73	57,9
Піразинамід	34	27,4	28	22,2
Канаміцин/амікацин	40	32,2	48	39,1
Капреоміцин	8	6,4	13	10,3
Етіонамід	71	57,3	64	50,7
Протіонамід	4	3,2	7	5,6
Фторхінолони	25	19,4	30	23,8
ПАСК	5	4,0	7	5,6
Циклосерин	2	1,6	1	0,8

Отже, до комбінації ізоніазид + рифампіцин + стрептоміцин визначалась резистентність МБТ у хворих основної групи у 97,5 %, а у контрольній групі – у 93,6 %. Найчастіше після стрептоміцину медикаментозну резистентність МБТ визначали до етамбутолу (70,2 % і 57,9 %) та етіонаміду (57,3 % і 50,7 %). До аміноглікозидів (канаміцин/амікацин) резистентність встановлена у 32,2 % та 39,1 %, відповідно, а до піразинаміду у 27,4 % і 22,2 %, відповідно.

Резистентність до фторхінолонів визначали з меншою частотою, ніж до інших протитуберкульозних препаратів (19,4 % і 23,8 %). Вірогідно найнижчою частотою порівняно із іншими антимікобактеріальними препаратами була резистентність до: ПАСК (4,0 % і 5,6 %), протіонаміду (3,2 % і 5,6 %) та циклосерину (1,6 % і 0,8 %).

Отже, однаковий профіль резистентності МБТ в обох досліджуваних групах означає, що індивідуалізовані режими лікування були приблизно однаковими в обох групах хворих.

Таким чином, хворі в групах порівняння за даними клінічних характеристик за основними клінічними, рентгенологічними та лабораторними показниками були подібні, а по відношенню до здорових осіб за віком та статтю співставимі, що дозволило проводити коректні порівняння та отримати вірогідні висновки.

2.2. Обґрунтування кількості пацієнтів в підгрупах, які визначені до вивчення ефективності патогенетичних засобів

Розмір вибірки залежить від мети дослідження та його методичного оформлення. Проведене дослідження було паралельним двогруповим з розподіленням пацієнтів в групи порівняння у співвідношенні 1:1.

Зважаючи на мету та методичне оформлення даного дослідження, оцінка розміру вибірки повинна виконуватись по головній змінній [223]. Головною змінною в даному дослідженні є негати́вація мокротиння після інтенсивної фази хіміотерапії (ІФХТ), що являється дихотомічною змінною.

Обґрунтування розміру вибірки для кількості пацієнтів в підгрупах, які визначені до вивчення ефективності патогенетичних засобів виконано за узагальненим критерієм відмінності з урахуванням того, що метою даного дослідження є встановлення відмінності за значеними показниками ефективності лікування між хворими основної групи та групи порівняння.

Узагальнений критерій відмінності є категоріальною змінною з двома категоріями – призначення патогенетичного засобу на тлі ПХТ та призначення лише ПХТ. Враховуючи мету дослідження (доведення різниці між групами порівняння) та обраний розподіл в групах у співвідношенні 1:1, розмір вибірки можна оцінити на підставі наступного виразу [223]:

$$n_{\text{групи}} = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{(\varepsilon - \delta)^2} [p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)],$$

де: α – вірогідність здійснення помилки першого роду (рівень значимості);

β – вірогідність здійснення помилки другого роду, що визначає потужність дослідження;

z_{α} и z_{β} – відповідні верхні відсоткові точки стандартного нормального розподілу (СНР);

p_1 – частка відхилення показника від нормальних значень в основній групі;

p_2 – частка відхилення показника від нормальних значень в групі порівняння;

δ – межа зони міжгрупової різниці показників;

$\varepsilon = p_1 - p_2$ – припустима різниця долі показників в групах, що відхиляються від нормальних значень.

Границя зони міжгрупової різниці показників (δ) може = 7,0 %. Величину вірогідності здійснення помилки першого роду (α) слід вважати = 0,05 (5,0 %), величину вірогідності здійснення помилки другого роду (β) необхідно взяти = 0,2 (20,0 %), що дозволить провести дослідження із статистичною потужністю 80,0 %. Припускається, що частка відхилення показників від норми в основній групі (p_1) буде дорівнювати 95,0 %, а в контрольній (p_2) – 65,0 % [289]. Вихідні дані для розрахунків наведено в табл. 2.11.

Отже, за даними наведених розрахунків в групах дослідження має бути по 30 осіб. Таким чином обрана кількість хворих в підгрупах щодо дослідження ефективності патогенетичних засобів є статистично обґрунтованою, що дозволить отримати вірогідні результати.

Таблиця 2.11

Вихідні дані та результати розрахунку кількості пацієнтів в кожній групі

Статистичний показник	Значення
Припустима частка відхилення показника від нормальних значень в основній групі (p_1), %	95
Припустима частка відхилення показника від нормальних значень в контрольній групі (p_2), %	65
Максимальна приемле частка клінічно важливих відмінностей (δ), %	7
Припустима різниця частки показників в групах, що відхиляються від нормальних значень ($\varepsilon = p_1 - p_2$), %	30
Вірогідність помилки першого роду (α)	0,05
Вірогідність помилки другого роду (β)	0,2
Розрахункова кількість пацієнтів в кожній групі, осіб	27
Коректування вибірки на вибування, осіб	3
Відкоректована кількість пацієнтів в кожній групі, осіб	30

2.3. Методи обстеження хворих

Для обстеження використовувались наступні методи дослідження:

1) вивчення анамнестичних даних, історії хвороби і попереднього лікування у хворих, які знаходились на лікуванні в ЗОПТКД, та ретроспективний аналіз клініко-анамнестичних особливостей перебігу туберкульозу неефективно лікованих хворих на контингенті померлих від МРТБ легень за історіями хвороб;

2) загально-клінічні: вивчення скарг, огляд хворих і фізикальне обстеження;

3) рентгенологічні методи діагностики: рентгенографія легень в прямій (за показаннями в боковій) проекціях; лінійна томографія легень – при вступі та кожні 2 місяці лікування на протязі основного курсу лікування; спіральна комп'ютерна томографія легень – за показаннями;

4) лабораторні методи: загальний аналіз крові методом; визначення швидкості осідання еритроцитів методом Панченкова; визначення вмісту в сироватці крові гамаглутамілтранспептидази, лужної фосфатази та креатиніну фотометричним методом, визначення рівня сечовини крові методом титрування, визначення електролітів крові колориметричним методом визначення загального білку в сечі сульфо-саліциловим методом; загальний аналіз сечі. Біохімічне дослідження крові з визначенням аланінамінотрансферази (АЛТ), і аспартатамінотрансферази (АСТ) методом Райтмана Френкеля, білірубіну по Ван ден Бергу та тимолової проби, визначення загального білку крові методом рефрактометрії; визначення альбумін-глобулінового коефіцієнту ($A/\alpha_1+\alpha_2$) за методом Колба В.Г. (1976) [170], С-реактивного білку (СРБ) за уніфікованим методом (1972), білкових фракцій сироватки крові методом електрофорезу з розподілом на ацетат-целюлозній плівці на фракції; цукру крові, залишкового азоту, сечовини, креатиніну, електролітів (калію і натрію) проводили для контролю за станом хворих і переносимістю хіміотерапії. Дослідження проводились в клінічному та біохімічному відділах клініко-діагностичної лабораторії Комунальна установа «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» – свідоцтво про атестацію № 00052, видане УДСЛ «Охматдит» МОЗ України 17.12.2007 р., чинне до 16.12.2011 р. та свідоцтво про атестацію № 002454, видане НДСЛ «Охматдит» МОЗ України 17.01.2012 р., чинне до 16.01.2016 р. Свідоцтво засвідчує, що лабораторія атестована на підставі Закону України «Про метрологію та метрологічну діяльність», відповідає критеріям атестації вимірювальних лабораторій відповідно до вимог Правил уповноваження та атестації в державній метрологічній системі. Лабораторія атестована на

проведення вимірювань показників об'єктів, згідно із галуззю, що наведена в додатку до свідоцтва і є невід'ємною його складовою частиною;

5) мікробіологічні (виявлення МБТ у мокротинні методом мікроскопії мазка при фарбуванні за Цилем-Нільсеном і культуральним методом) [63-65, 128, 265, 315]. Посів мокротиння хворих на туберкульоз із метою для виділення резистентних штамів МБТ проводили на рідкі живильні середовища в автоматизованій мікробіологічній системі «ВАСТЕК-960» [245, 440] та щільні середовища Левенштейна-Йенсена. Дослідження проводили в клінічному та бактеріологічному відділах клініко-діагностичної лабораторії Комунальна установа «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» – свідоцтво про атестацію № 00052, видане УДСЛ «Охматдит» МОЗ України 17.12.2007 р., чинне до 16.12.2011 р. та свідоцтво про атестацію № 002454, видане НДСЛ «Охматдит» МОЗ України 17.01.2012 р., чинне до 16.01.2016 р. Свідоцтво засвідчує, що лабораторія атестована на підставі Закону України «Про метрологію та метрологічну діяльність», відповідає критеріям атестації вимірювальних лабораторій відповідно до вимог «Правил уповноваження та атестації в державній метрологічній системі». Лабораторія атестована на проведення вимірювань показників об'єктів, згідно із галуззю, що наведена в додатку до свідоцтва і є невід'ємною його складовою частиною;

б) усім хворим проводилася електрокардіографія (ЕКГ).

Усі дослідження виконували в ході та в кінці лікування. Загальні аналізи крові і сечі, біохімічне дослідження крові проводилось 1 раз на місяць. Променева дослідження легень повторювали кожні 2 місяці. Дослідження харкотиння на КСБ та МБТ проводилось у терміни, передбачені УКПМД «Туберкульоз» (Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.) [293].

Ефективність лікування оцінювали на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії за частотою припинення бактеріовиділення методом мікроскопії та засіву.

Використовуючи показники лейкоцитарної формули проводили розрахунок інтегральних гематологічних індексів ендогенної інтоксикації та імунологічної толерантності організму [171, 195, 215, 217, 246]:

1. Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), за В. К. Островским с соавт. (1983) – дозволяє визначити ступінь інтоксикації: $ЛІІ = \frac{мц+пл.кл+ю+п+с}{лф+мц+еф+бф} = y$ нормі 1,0-1,6. При легкому ступені ЕІ ЛІІ рівний 1,7-2,8, при середньому ступені – 4, 3-8,0, при важкої – більш 8,1.

Значення: мц – моноцити, пл.кл – плазматичні клітини, ю – юні клітини крові, п – паличкоядерні нейтрофіли, с – сегментоядерні нейтрофіли, лф – лімфоцити, еф – еозинофіли, бф – базофільні лейкоцити.

2. Індекс зрушення лейкоцитів крові (ІЗЛК) за Н. І. Яблучанським з співавт. (1983) – відображає активність запального процесу і порушення імунологічної реактивності, і не залежить від загальної кількості лейкоцитів крові: $ІЗЛК = \frac{еф+бф+нф \times (с+п+ю+мц)}{мц+лф} = y$ нормі 1,96.

Значення: еф – еозинофіли, бф – базофільні лейкоцити, нф – нейтрофіли, с – сегментоядерні нейтрофіли, ю – юні клітини крові, мц – моноцити, лф – лімфоцити.

3. Індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ) за формулою Угрюмова В. М. (1974) – відображає співвідношення неспецифічного і специфічного захисту: $ІСНЛ = \frac{п+с}{лф} = y$ нормі 2,47.

Значення: п – паличкоядерні нейтрофіли, с – сегментоядерні нейтрофіли, лф – лімфоцити.

4. Індекс співвідношення лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), (ІЛШОЕ) за С. І. Шевченко з співавт. (1986) – відображає наявність інтоксикації, пов'язаної з інфекційним або аутоімунним (підвищення індексу) процесом: $ІЛШОЕ = \frac{л \times ШОЕ}{100} = y$ нормі 1,87.

Значення: лф – лімфоцити, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

5. Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛІГ) за Н. І. Яблучанским з співавт. (1983) – дозволяє диференціювати аутоінтоксикацію та інфекційну інтоксикацію. $ЛІГ = лф \times 10 / мц + ю + п + с + еф + бф = у$ нормі 4,56.

Значення: лф – лімфоцити, мц – моноцити, ю – юні нейтрофіли, п – паличкоядерні нейтрофіли, с – сегментоядерні нейтрофіли, еф – еозинофіли, бф – базофільні лейкоцити.

6. Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ) – відображає співвідношення компонентів мікрофагально-макрофагальної системи (Мустафина Ж. Г. з співавт., 1999). $ІСНМ = п + с / мц = у$ нормі 11,83.

Значення: п – паличкоядерні нейтрофіли, с – сегментоядерні нейтрофіли, мц – моноцити.

7. Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ) – відображає взаємовідношення афекторної і ефекторної ланок імунологічного процесу (Мустафина Ж. Г. з співавт., 1999). $ІСЛМ = лф / мц = у$ нормі 5,34.

Значення: лф – лімфоцити, мц – моноцити.

8. Індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів (ІСЛЕ) – відображає взаємовідношення процесів гіперчутливості негайного і уповільненого типів імунологічного процесу (Мустафина Ж.Г. з співавт., 1999). $ІСЛЕ = лф / еф = у$ нормі 8,73.

Значення: лф – лімфоцити, еф – еозинофіли.

9. Індекс імунореактивності (ІРР) за Д. О. Ивановым (2002) – відображає функціональний стан імунної системи і ефективність проведеної терапії. $ІРР = лф + еф / мц = у$ нормі 13,5.

Значення: лф – лімфоцити, еф – еозинофіли, мц – моноцити.

Для оцінки характеру адаптаційних реакцій (АР) був використаний адаптаційний індекс (АІ), який відбиває рівень неспецифічної адаптації організму, за методом, запропонованим Л. Х. Гаркави с соавт. (1977) та вираховується по співвідношенню процентного вмісту лімфоцитів і

сегментоядерних нейтрофілів. Визначали такі АР: стресу (РС) – від 0,07 до 0,29, тренування (РТ) – від 0,3 до 0,47, спокійної активації (РСА) – від 0,48 до 0,68, підвищеної активації (РПА) – від 0,69 до 1,12. Високі значення АІ – більш сприятливі для прогнозу захворювання в неспецифічній адаптаційній реакції.

Вивчення стану імунної системи проводили 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 приборі імуноферментний рідер Sirio S із застосуванням наборів “Ani Biotech Oy, Orgenium Laboratories Business Unit” (Finland) та “Bender MedSystems GmbH” (Austria) для визначення ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10 та TNF- α , (пкг/мл). Дослідження проводили на базі імунологічного відділу Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету – свідоцтво про атестацію № 03914, видане Головною організацією метрологічної служби ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет МОЗ України» 25.06.2014 р., чинне до 24.06.2019 р.

Математичний аналіз серцевого ритму здійснювався за допомогою системи комп'ютерної кардіографії “КардиоЛаб ВСР” комплектації НТЦ “ХАИ-МЕДИКА” (м. Харків). ЕКГ реєструвалася у 3-х стандартних відведеннях, потім вибиралася активна ЕКГ по одному відведенню. У якості активного вибиралося відведення з максимальною амплітудою R-піка і мінімальним рівнем перешкод. Далі проводили реєстрацію ЕКГ протягом 10 хвилин у розслабленому стані і положенні хворого лежачи після 15-хвилинної адаптації. 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.).

Для вивчення вільнорадикального ПОБ (окисної модифікації білків – ОМБ) визначали у сироватці крові ранній – альдегідфенілгідрозон (АФГ), та пізній – кетонфенілгідрозон (КФГ), спонтанні (АФГсп, КФГсп; опт щільн/г

білка) та метал-індуковані (АФГін, КФГін; опт щільн/г білка) за В. Halliwell (1999).

Для визначення вторинної ендогенної інтоксикації в надосадовій рідині визначали продукти фрагментації білків за показниками молекул середньої маси (МСМ), (ум. од.): спонтанної модифікації білка (МСМсп) і метал-каталізованої (МСМін). Експериментальні роботи проводилися з дотриманням вимог біоетики. Дослідження проводили на базі біохімічного відділу Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету – свідоцтво про атестацію № 03914, видане Головною організацією метрологічної служби ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет МОЗ України» 25.06.2014 р., чинне до 24.06.2019 р.

2.4. Методики лікування хворих

2.4.1. Стандартизована протитуберкульозна хіміотерапія

Всім хворим на деструктивний МРТБ легень проводилося стандартизоване лікування за IV категорією з подальшим переходом на індивідуалізоване лікування залежно від результатів тесту медикаментозної чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів згідно УКПМД «Туберкульоз» (Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.) [293]. Протитуберкульозні препарати, які застосовували у хворих на деструктивний МРТБ легень в індивідуалізованих режимах хіміотерапії за 4 категорією та їх дозування представлено у табл. 2.12.

Таблиця 2.12

Препарати, які застосовували у хворих на деструктивний МРТБ легень в індивідуалізованих режимах хіміотерапії за 4 категорією та їх дозування

Рекомендовані препарати	Тривалість лікування	Дозування препарату залежно від маси тіла хворого до лікування		
		33-50 кг	51-70 кг	>70 кг
Маса хворого		33-50 кг	51-70 кг	>70 кг
Інтенсивна фаза:	8 міс	Щоденно	Щоденно	Щоденно
Піразинамід (Z)	8 міс	1,5 г	2,0 г	25 (20–30) мг/кг
Етамбутол (E)	8 міс	0,8 г	1,2-1,6 г	15 (15–20) мг/кг
Канаміцин (Km) або амікацин (Am) або Капреоміцин (Cm)	8 міс	0,5-0,75 г	1,0 г	1,0 г
Левофлоксацин (Lfx)	8 міс	0,75 г	0,75 г	0,75-1,0 г
Моксифлоксацин (Mfx)	8 міс	0,4 г	0,4 г	0,4 г
ПАСК (PAS)	8 міс	8,0 г	8,0 г	8,0 г
Етіонамід (Et) або протіонамід (Pt)	8 міс	0,5 г	0,75 г	0,75-1,0 г
Циклосерин (Cs)	8 міс	0,5 г	0,75 г	0,75-1,0 г
Теризидон (Tzd)	8 міс	0,6 г	0,6 г	0,9 г
Кларитроміцин (Clar)	8 міс	0,5 г	1,0 г	1,0 г
Клофазимін (Cfz)	8 міс	0,1 г	0,2 г	0,2 г

В інтенсивну фазу лікування на протязі 8-ми місяців були застосовані режими хіміотерапії з 6-ти протитуберкульозних препаратів з включенням препаратів резервного ряду (табл. 2.13).

Таблиця 2.13

Варіанти індивідуалізованих схем лікування згідно даних ТМЧ, які застосовували у хворих на деструктивний МРТБ легень

Профіль медикаментозної резистентності	Варіант індивідуалізованого режиму хіміотерапії схеми
HR (Z)	EZKm(Am)LfxEt(Pt)PAS
HRS (Z)	ZKm(Am)LfxEt(Pt)Cs(Tzd)PAS
HRSE	ZKm(Am)LfxEt(Pt)Cs(Tzd)PAS
HRSEZ	ZKm(Am)LfxEt(Pt)Cs(Tzd)PAS
HRSEKm	ZCmLfxEt(Pt)Cs(Tzd)PAS
HRSEZKm	ZCmLfxEt(Pt)Cs(Tzd)PAS
HRSEKmOfI	ZCmMfxEt(Pt)Cs(Tzd)PAS
HRSEZKmOfx	ZCmMfxEt(Pt)Cs(Tzd)PAS
HRSEZKmOfxEt	ZCmMfxEt(Pt)Cs(Tzd)PASClar(Cfz)

Індивідуалізовані режими хіміотерапії включали 6 протитуберкульозних препаратів I та II ряду протягом ІФХТ згідно даних тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ). У хворих основної і контрольної груп в режими хіміотерапії включались лише ті препарати, до яких визначали чутливість в ТМЧ.

Реєстрація даних обстеження хворих (табл. 2.14) проводилася до початку лікування, у процесі ІФХТ та через 8 місяців.

Таблиця 2.14

Реєстрація даних обстеження хворих на деструктивний МРТБ легень

Вид обстеження	До початку лікування	У процесі лікування	Через 8 міс
Оцінка відповідності пацієнта критеріям включення/виключення	*		
Отримання письмової згоди пацієнта на участь у дослідженні	*		
Реєстрація даних об'єктивного обстеження	*	1 раз на тиждень	*
Оцінка суб'єктивних скарг	*	Двічі на тиждень	*

Вид обстеження	До початку лікування	У процесі лікування	Через 8 міс
Мікроскопічне дослідження мокротиння	*	1 раз на міс	*
Культуральне дослідження мокротиння	*	1 раз на міс	*
ТМЧ	*	1 раз на 4 місяці	*
Аналіз крові	*	1 раз на міс	*
Рентгенологічне обстеження	*	1 раз на 4 місяці	*
Б/х аналіз крові (білірубін. АЛТ АСТ)	*	1 раз на міс	*
Виявлення та реєстрація побічних реакцій		*	*
Контроль дотримання режиму лікування		*	*
Динаміка показників цитокінового профілю (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 та TNF- α)	*	По завершенню застосування імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин	
Динаміка показників ВСР, ОМБ та МСМ	*	По завершенню застосування цитопротектору пропіонат дигідрат та анксиолітика мебікар	
Оцінка ефективності лікування			*
Оцінка переносимості лікування			*

Стаціонарний етап лікування хворих продовжувався протягом інтенсивної фази лікування. Після чого пацієнтів переводили на амбулаторне лікування за місцем проживання.

2.4.2. Додаткове патогенетичне лікування

Додаткове патогенетичне лікування полягало у тому, що у комплексному лікуванні хворих на деструктивний МРТБ легень на тлі протитуберкульозного

режиму хіміотерапії проводили корекцію імунологічних, біохімічних та вегетативних змін:

- для корекції імунологічних порушень при наявності показань (підвищення рівня цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10 та TNF- α у сироватці крові) застосували глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію (імуномодулятор) виробництва ЗАО «ФАРМА ВАМ» (РФ, Москва): внутрішньом'язово один раз на день по 2 мл 3 % розчина (60 мг) щоденно перші 10 діб, потім по 2 мл 3 % розчина (60 мг) через день ще 10 діб, потім по 2 мл 3 % розчина (60 мг) 1 раз на тиждень 4 ін'єкції; курс лікування – 24 ін'єкції;

- для корекції біохімічних змін, а саме, змін вільнорадикального пероксидного окиснення білків з усуненням вторинної ендогенної інтоксикації при наявності показань (підвищення рівня маркерів спонтанної та метал-індукованої ОМБ, МСМ) застосували пропіонату дигідрат (цитопротектор, антиоксидантний засіб) виробництва фармацевтичної фірми «Дарниця» (Україна): 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 (підвищенням ЧСС, АМо, ІН та зниження ВАР, Мо) застосували анксиолітик мебікар (вегетостабілізуючий та антиоксидантний засіб) виробництва компанії АТ «Олайнфарм» (Латвія): внутрішньо по 500 мг двічі на добу або по 300 мг тричі на добу щоденно; курс лікування – 4 тижні.

Показники системи цитокінів, вегетативної нервової системи, вільнорадикального перекисного окислення білків та вторинної ендогенної інтоксикації, оцінювали на початку інтенсивної фази лікування (ІФХТ) та по завершенню ІФХТ.

2.5. Оцінка ефективності лікування

Оцінку ефективності лікування проводили за наступними показниками:

- припинення бактеріовиділення (за мазком/культурою) – частота та середні терміни;
- розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у легенях за даними променевого дослідження органів грудної порожнини;
- деструкції у легенях (зникнення, регресія, збільшення, без змін) за даними променевого дослідження органів грудної порожнини та середні терміни загоєння деструкцій;
- задовільна переносимість протитуберкульозних препаратів;
- зникнення клініко-лабораторних симптомів;
- нормалізація показників цитокінового профілю;
- нормалізація показників електрокардіографії,
- нормалізація показників варіабельності серцевого ритму;
- нормалізація показників окисної модифікації білків та молекул середньої маси;
- нормалізація адаптаційно-приспосувальних механізмів організму;
- зниження частоти розвитку побічних реакцій та загострень туберкульозного процесу у підтримуючій фазі лікування.

Переносимість протитуберкульозних препаратів оцінювали на підставі клініко-лабораторних даних. Переносимість режиму протитуберкульозної хіміотерапії вважали: задовільною (при незначних побічних реакціях, які не потребували відміни протитуберкульозних препаратів) та незадовільною (при виникненні побічних реакцій, що призводило до застосування патогенетичних препаратів для корекції їх усунення та подальшій відміні протитуберкульозних препаратів).

2.6. Статистична обробка результатів дослідження

Результати дослідження оброблені сучасними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712 D833214FAN5) [205, 289].

Отриманий в ході дослідження цифровий матеріал у кожній окремій виборці був перевірений та підтверджений на нормальне розподілення величин (9,7 % відхилень від середнього показника було менше 3-х σ ; $\frac{2}{3}$ відхилень були менше, ніж одна σ та половина їх була менша за $0,625 \sigma$) [130-132, 223].

За отриманими результатами вибір методу подальшої статистичної обробки даних для підтвердження вірогідності результатів [56, 269]. Дані показників оброблялися та обчислювалися за параметричними та непараметричними методами варіаційної статистики за допомогою інтегрованого пакету для статистичного аналізу «Excel».

Обраховувались та визначались: середня арифметична показника, середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірностей відмінностей визначались із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні [205, 223, 224, 289]. Параметричні методи використовувалися при обчисленні даних клінічних досліджень і результатів лікування хворих у разі значної кількості однорідних спостережень, які підлягали закону нормального розподілення Гауса. Критерій Стьюдента застосовували при рівномірному розподіленню варіаційного ряду, Фішера – при нерівномірному. Методи непараметричної рангової статистики застосовували у разі обчислення кількості спостережень, які не підлягали закону нормального розподілення. U-критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні застосовували для перевірки середніх значень. Два показника, що порівнювались, вважали клінічно еквівалентними, якщо 95 % довірчий інтервал

знаходився у межах $\pm 5,0$ % різниці відношення показників, що порівнювались [130-132, 148, 157].

Зв'язок між ефективністю лікування і різними чинниками, прогностичну цінність показників стану імунної та серцево-судинної систем у перебігу деструктивного МРТБ та ін. визначали за допомогою відношення шансів (OR – odds Ratio) за чотирипольною таблицею, побудованою за принципом порівняння двох груп за наявністю та відсутністю ознаки, що вивчається [223]. Показник відношення шансів 1 свідчить про відсутність різниці між порівнюваними групами. Якщо значення відношення шансів для небажаних наслідків становили менше 1, то це вказувало на позитивний вплив згаданого чинника, спрямований на зниження ризику його наслідку. За низької частоти події значення відношення шансів приблизно дорівнює відносному ризику. Якщо показник перевищував 1, це свідчило про високий ризик впливу згаданого чинника на ознаку, що вивчали.

Для перевірки наявності зв'язку між змінними (прогностичними критеріями) та результатами бактеріологічного підтвердження туберкульозу – МБТ виявлені культуральним методом, застосовували аналіз таблиці виду $2 \times K$. Цей метод статистичної обробки даних застосовується, коли змінні, що впливають, мають нечислову природу (шкала найменувань), а залежна змінна показує кількість спостережень (%), для котрих фактор має чи не має місця. Встановлення зв'язку проводилось шляхом порівняння критеріїв χ^2 розрахункового (змінного) та χ^2 критичного (сталого), яке дорівнює 3,84 [223]. З метою виявлення функціональних взаємозв'язків між групами досліджуваних параметрів застосовували кореляційний аналіз шляхом обчислення коефіцієнтів рангової кореляції: між кількісними ознаками – r Спірмена та r Пірсона, між кількісними і якісними ознаками – Кендал Тау (τ -Кендала).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ДЕСТРУКТИВНОГО МРТБ ЛЕГЕНЬ

3.1. Перебіг туберкульозу та тривалість життя на контингенті померлих від МРТБ легень, залежно від випадку захворювання

Проведено ретроспективний аналіз 126 історій хвороб хворих, які лікувались у ЗОПТКД протягом 2007-2014 рр. та померли від МРТБ легень. Серед них було 98 хворих на МРТБ легень і 28 хворих на РРТБ легень. Чоловіків було 114 (90,4 %), жінок – 12 (9,6 %), середній вік склав $(42,3 \pm 1,0)$ років. Розподіл померлих від МРТБ легень, залежно від випадку захворювання на туберкульоз, наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Структура контингенту хворих, померлих від МРТБ легень, залежно від випадку захворювання на туберкульоз

Випадок захворювання на туберкульоз, із якого діагностовано МРТБ легень	Кількість хворих	
	абс.	%
ВДТБ	16	12,6
РТБ	21	16,7
ЛПП	17	13,5
НЛТБ:	25	19,9
ХТБ	47	37,3*
Всього	126	100,0

Примітка. * – статистично значима відмінність по відношенню до інших випадків захворювання (χ^2 ; $p < 0,05$).

Як свідчать дані табл. 3.1 серед хворих, померлих від МРТБ легень, статистично значимо переважав хронічний процес ($p < 0,001$). Найменша кількість хворих на МРТБ легень померли від ВДТБ та ЛПП (12,6 % і 13,5 %). РТБ та НЛТБ встановлено у 16,7 % і 19,9 %, відповідно.

Таким чином, в структурі померлих від МРТБ легень, за визначенням випадку захворювання, у 2 рази частіше переважали померлі з ХТБ (37,3 %), ніж при інших випадках ($\chi^2 = 20,46$; $p < 0,001$). На другому місці були померлі від НЛТБ (19,9 %). Найменша кількість хворих померли з ВДТБ, ЛПП та РТБ (12,6 %, 13,5 % та 16,7 %). Незалежно від випадку захворювання на туберкульоз, погана прихильність до лікування встановлена у 116 (92,0 %) померлих від МРТБ легень.

В табл. 3.2 наведено характеристику хворих, померлих від МРТБ легень за віком, залежно від випадку захворювання на туберкульоз.

Таблиця 3.2

Характеристика хворих, померлих від МРТБ легень за віком, залежно від випадку захворювання на туберкульоз

Випадок захворювання	всього	Вік хворих (роки)						середній вік, років
		18 – 30		31 – 40		старше 41		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ВДТБ	16	4	25,0	2	12,5	10	62,5	40,8 ± 2,9
РТБ	21	2	9,5	5	23,8	14	66,7	47,0 ± 2,5*
ЛПП	17	2	11,8	6	35,3	9	52,9	40,8 ± 1,9
НЛТБ	25	6	24,0	10	40,0	9	36,0	38,3 ± 2,1*
ХТБ	47	6	12,8	14	29,8	27	57,4	43,3 ± 2,1
Всього	126	20	15,8	37	29,4	69	54,8	42,3 ± 1,0

Примітка. * – статистично значима різниця показника між випадками захворювання ($p < 0,05$).

Так, серед хворих, померлих від МРТБ легень, за визначенням випадку захворювання на туберкульоз, з ВДТБ та РТБ переважна частина осіб були старше 41 років (62,5 % і 66,7 %, відповідно), з ЛПП та ХТБ кількість осіб до 41 років та старше 41 було майже однаково (47,1 % і 52,9 %) та (42,6 % і 57,4 %), відповідно. Наймолодшими були померлі з НЛТБ, серед яких суттєво переважали особи молодого віку від 18 до 41 років (64,0 %), а середній вік склав ($38,3 \pm 2,1$) років.

Таким чином, наймолодшими були померлі з НЛТБ, серед яких суттєво переважали особи до 41 років (64,0 %), а тривалість життя склала ($38,3 \pm 2,1$) років, що коротше на 8,7 років, ніж при РТБ ($p < 0,01$), на 5 років, ніж при ХТБ ($p < 0,01$) та на 2,5 роки, ніж при ВДТБ та ЛПП.

Найдовшою тривалість життя виявилася серед контингенту з РТБ, яка у середньому склала ($47,0 \pm 2,5$) років, що статистично значимо довше на 8,7 років, ніж при НЛТБ ($p < 0,01$), на 6,2 років, ніж при ВДТБ ($p < 0,05$) і ЛПП ($p < 0,04$), та на 3,7 років, ніж при ХТБ та з статистично значимим переважанням осіб старше 41 року ($\chi^2 = 11,15$; $p < 0,001$).

Серед хворих, померлих від МРТБ 62,5 % осіб з новими випадками були старше 41 років, з лікуванням після перерви та хронічним процесом кількість осіб до 41 років та старше 41 було майже однаково (47,1 % і 52,9 %, відповідно) та (45,2 % і 54,8 %), відповідно. Середня тривалість життя хворих з новими випадками та лікуванням після перерви була однаковою та склала 40,8 років, що на 2,5 роки коротше, ніж при ХТБ.

Проведено розподіл померлих від МРТБ легень за статтю, залежно від випадку захворювання на туберкульоз (табл. 3.3). встановлено, що незалежно від випадку захворювання серед контингенту померлих від МРТБ легень суттєво переважали особи чоловічої статі. При цьому, кількість жіночої статі була найвищою серед померлих з новими випадками (18,7 %), а найменшою – з рецидивами МРТБ легень (4,8 %).

Таблиця 3.3

**Розподіл померлих від МРТБ легень за статтю, залежно від випадку
захворювання на туберкульоз**

Випадок захворювання	Кількість хворих				
	Всього	стать			
		чоловіки		жінки	
		абс.	%	абс.	%
ВДТБ	16	13	81,3	3	18,7*
РТБ	21	20	95,2	1	4,8*
ЛПП	17	15	88,2	2	11,8
НЛТБ	25	23	92,0	2	8,0
ХТБ	47	43	91,5	4	8,5
Всього	126	114	90,4	12	9,6

Примітка. * – статистично значима різниця показника між випадками захворювання у межах однієї статті ($p < 0,05$).

У табл. 3.4 представлено термін тривалості захворювання на туберкульоз з моменту його встановлення у контингенту померлих від МРТБ легень, залежно від випадку захворювання. Встановлено, що у померлих з новими випадками ці терміни були статистично значимо найкоротші у порівнянні з іншими випадками ($p < 0,05$): на 4,7 роки, ніж при НЛТБ, на 5,5 років, ніж при ЛПП, на 8,5, ніж при РТБ та на 9 років, ніж при ХТБ. У померлих з ЛПП та НЛТБ терміни тривалості захворювання на туберкульоз статистично значимо не відрізнялися, проте при НЛТБ – ці терміни були майже на 1 рік коротшими. Найдовшими терміни тривалості захворювання на туберкульоз були у померлих з ХТБ та РТБ (11,1 і 9,6 років, відповідно).

Таблиця 3.4

Розподіл померлих від МРТБ легень за визначенням випадку захворювання за терміном тривалості захворювання на туберкульоз

Випадок захворювання	всього	Терміни тривалості захворювання, років
ВДТБ	16	1,1 ± 0,1*
РТБ	21	9,6 ± 1,2
ЛПП	17	6,6 ± 0,9
НЛТБ	25	5,8 ± 0,7*
ХТБ	47	11,1 ± 0,8*

Примітка. * – достовірна різниця показника між випадками ($p < 0,05$).

Отже, найкоротшими терміни захворювання при ВДТБ (1,1 років), на другому – НЛТБ та ЛПП (5,8 і 6,6 років), найдовшими ці терміни були при РТБ та ХТБ (9,6 і 11,1 років).

В табл. 3.5 наведено розподіл померлих від МРТБ легень за поширеністю специфічного процесу в легенях.

Таблиця 3.5

Розподіл померлих від МРТБ легень, за визначенням випадку захворювання, за поширеністю специфічного процесу в легенях

Випадок захворювання	всього	Поширеність процесу			
		поширений однобічний		поширений двобічний	
		абс.	%	абс.	%
ВДТБ	16	1	6,3	15	93,7*
РТБ	21	3	14,3	18	85,7*
ЛПП	17	0	0	17	100,0*
НЛТБ	25	0	0	25	100,0*
ХТБ	47	5	10,6	43	89,4*
Всього	126	8	6,3	118	93,7*

Примітка. * – статистично значима різниця показника ($p < 0,05$).

Як бачимо, серед померлих від МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання, переважали пацієнти з поширеним двобічним процесом, який при ЛПП та НЛТБ визначався у 100 %.

В табл. 3.6 наведений розподіл померлих від МРТБ легень, залежно від випадку захворювання, за клінічними формами туберкульозу.

Таблиця 3.6

**Розподіл померлих від МРТБ легень за визначенням випадку
захворювання на туберкульоз за клінічними формами**

Випадок	всього	Клінічна форма							
		Інфільтративна		Дисемінована		Казеозна пневмонія		Фіброзно-кавернозна	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВДТБ	16	4	25,0	5	31,3	3	18,7	4	25,0
РТБ	21	4	19,0	3	14,3	0	0	14	66,7*
ЛПП	17	3	17,6	6	35,3	0	0	8	47,1
НЛТБ	25	2	8,0	3	12,0	0	0	20	80,0*
ХТБ	47	2	4,3	2	4,3	0	0	43	91,4*
Всього	126	15	11,9	19	15,1	3	2,4	89	70,6

Примітка. * – статистично значима різниця показника між клінічними формами у межах одного випадку ($p < 0,05$).

Як свідчать отримані дані у померлих з новими випадками у 18,7 % встановлена казеозна пневмонія, інші форми діагностувалися майже з однаковою частотою. У померлих із випадків ХТБ, НЛТБ та РТБ достовірно переважала фіброзно-кавернозна форма (91,4 %, 80,0 % та 66,7 %, відповідно), а при ЛПП – фіброзно-кавернозна та дисемінована (47,1 % – 35,3 %).

Проведено розподіл померлих від МРТБ легень, за визначенням випадку захворювання, за кількістю та розмірами каверн (табл. 3.7). Виявлено, що у

контингенту померлих від МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання на туберкульоз, статистично значимо ($p < 0,05$) переважав полікаверноз у легенях різних розмірів: ВДТБ – у 81,3 %, РТБ – у 85,7 %, ЛПП – у 76,5 %, НЛТБ – у 84,0 % та ХТБ – у 89,0 %. При цьому, при ВДТБ, РТБ та ЛПП кількість каверн, як до 4 см, так і більше 4 см у діаметрі встановлена з однаковою частотою. А при ХТБ та НЛТБ статистично значимо переважали каверни розмірами більше 4 см у діаметрі (72,4 % і 52,0 %, відповідно; $p < 0,05$).

Таблиця 3.7

Розподіл контингенту померлих від МРТБ легень за визначенням випадку захворювання за кількістю та розмірами каверн

Випадок	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	16	1	6,3	2	12,5	7	43,8	6	37,4
РТБ	21	0	0	3	14,3	10	47,6	8	38,1
ЛПП	17	1	5,9	3	17,6	6	35,3	7	41,2
НЛТБ	25	0	0	4	16,0	8	32,0	13	52,0*
ХТБ	47	0	0	5	10,6	8	17,0	34	72,4*
Всього	126	2	1,6	15	11,9	39	30,9	70	55,5*

Примітка. * – статистично значима різниця показника у межах одного випадку ($p < 0,05$).

Отже, серед контингенту померлих від МРТБ легень, за визначенням випадку захворювання на туберкульоз, при ВДТБ значно переважали пацієнти з поширеним двобічним процесом (93,7 %), з різними клінічними формами (інфільтративна, дисемінована, фіброзно-кавернозна та казеозна пневмонія, які діагностувалися майже з однаковою частотою), полікавернозом (81,2 %) з

розмірами каверн до 4 см (43,8 %) та понад 4 см (37,4 %). При РТБ – з поширеним двобічним процесом (85,7 %), з фіброзно-кавернозною формою (66,7 %), полікавернозом (85,7 %) з розмірами каверн до 4 см (47,6 %) та понад 4 см (38,1 %). При ЛПП та НЛТБ з поширеним двобічним процесом (100 %), з фіброзно-кавернозною формою (47,1 % – 80 %, відповідно) та дисемінованою при ЛПП (35,3 %), полікавернозом (76,5 % – 84 %) з розмірами каверн до 4 см (35,3 % – 32 %) та понад 4 см (41,2 % – 52 %). При ХТБ – з поширеним двобічним процесом (89,4 %), з фіброзно-кавернозною формою (91,4 %), полікавернозом (89,4 %) з розмірами каверн до понад 4 см (72,4 %).

Таким чином, незалежно від випадку захворювання на туберкульоз, у переважної частини померлих від МРТБ легень визначався тяжкий процес у легенях: поширений двобічний фіброзно-кавернозний з полікавернозом з різними розмірами деструкцій.

Проведено розподіл померлих від МРТБ легень за визначенням випадку захворювання на туберкульоз за видом мультирезистентності МБТ (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Розподіл померлих від МРТБ легень за визначенням випадку захворювання на туберкульоз за видом мультирезистентності МБТ

Випадок захворювання	всього	Вид резистентності			
		мультирезистентність		розширена резистентність	
		абс.	%	абс.	%
ВДТБ	16	15	93,7*	1	6,3
РТБ	21	17	80,9*	4	19,1
ЛПП	17	12	70,6*	5	29,4
НЛТБ	25	20	80,0*	5	20,0
ХТБ	47	34	72,3*	13	27,7
Всього	126	98	77,8*	28	22,2

Примітка. * – статистично значима різниця показника ($p < 0,05$).

У переважної більшості всього контингенту померлих визначали мультирезистентність. Розширена резистентність визначалась майже у $\frac{1}{3}$ випадків при ЛПП і ХТБ (29,4 % – 27,7 %, відповідно), у $\frac{1}{4}$ випадків – при РТБ і НЛТБ (19,1 % – 20,0 %), а контингенту з новими випадками – цей показник був найменшим та склав лише 6,3 %.

В табл. 3.9 наведено профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I та II ряду у контингенту померлих від МРТБ легень.

Таблиця 3.9

**Розподіл померлих від МРТБ легень, залежно від профілю
медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів
I та II ряду**

ПТП, до яких визначали резистентність МБТ з будь-якої комбінації	Хворі на МРТБ (n=126)	
	абс.	%
Стрептоміцин	112	88,9*
Етамбутол	87	69,0*
Піразинамід	24	19,0
Канаміцин/амікацин	83	65,8*
Етіонамід	75	59,5*
Протіонамід	4	3,2
Фторхінолони	49	38,9*
ПАСК	6	4,7

Примітка. * – статистично значима різниця показника ($p < 0,05$).

Так, до ізоніазиду та рифампіцину визначали 100 % резистентність МБТ. У переважної більшості померлих визначали резистентність до стрептоміцину (88,9 %). Отже, до комбінації ізоніазид + рифампіцин + стрептоміцин визначалась резистентність МБТ у контингенту померлих від МРТБ у 96,3 %.

Найчастіше після стрептоміцину медикаментозну резистентність МБТ визначали до етамбутолу (69,0 %), аміноглікозидів (65,8 %) та етіонаміду (59,5%). Резистентність до фторхінолонів та піразинаміду визначали з меншою частотою, ніж до інших ПТП (38,9 % – 19,0 %). Вірогідно найнижчою частотою порівняно із іншими ПТП була резистентність до: протіонаміду та ПАСК (3,2 % – 4,7 %, відповідно).

При аналізі даних розтину встановлено, що у всіх померлих від МРТБ легень, незалежно від випадку, визначалася фаза прогресування специфічного процесу, множинні двосторонні, місцями зливні казеозні вогнища з розпадом, легеневе серце, застійне венозне повнокрів'я, дистрофія паренхіматозних органів.

У табл. 3.10 представлено розподіл померлих від МРТБ легень за визначенням випадку за частотою встановлення кахексії та інтоксикації при розтині.

Таблиця 3.10

Розподіл померлих від МРТБ легень, залежно від випадку захворювання, за частотою встановлення кахексії та інтоксикації при розтині

Випадок захворювання	всього	кахексія		інтоксикація	
		абс.	%	абс.	%
ВДТБ	16	9	56,3	15	93,8*
РТБ	21	15	71,4	13	61,9
ЛПП	17	13	76,5	14	82,3
НЛТБ	25	19	76,0	25	100,0
ХТБ	47	44	93,6*	32	68,1
Всього	126	100	79,4	99	78,7

Примітка. * – статистично значима відмінність між показниками у межах одного випадку ($p < 0,05$).

Як свідчать дані, 78,7 % померлих хворих на МРТБ легень знаходились у стані важкої інтоксикації та 79,4 % - кахексії. У померлих з новими випадками статистично значимо у 1,6 рази переважала інтоксикація, ніж кахексія ($\chi^2=9,36$; $p<0,005$), при хронічному процесі навпаки ($\chi^2=4,02$; $p<0,05$). У контингенту померлих з випадками РТБ, ЛПП та НЛТБ – статистично значимо майже з однаковою частотою переважали, як кахексія, так й туберкульозна інтоксикація. При цьому, найчастіше інтоксикація встановлена при ВДТБ, ЛПП та НЛТБ (93,8 %, 82,3 % та 100,0 %, відповідно).

При аналізі патолоанатомічних висновків встановлено, що безпосередньою причиною смерті померлих від МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання на туберкульоз, стало прогресуюче наростання легенево-серцевої недостатності, яка встановлена у всіх осіб (100 %).

Висновки

Погана прихильність до лікування визначалась у 92,0 % випадків серед контингенту померлих від МРТБ легень.

При нових випадках МРТБ легень 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 МРТБ легень з лікуванням після невдачі хіміотерапії, при частоті летальності 19,9 %, переважали особи молодого віку до 41 років (64,0 %) з термінами тривалості захворювання ($5,8 \pm 0,7$) років. При частоті летальності при МРТБ легень з лікуванням після перерви 13,5 %, незалежно від віку, терміни захворювання були майже на 1 рік довшими, ніж при НЛТБ – ($6,6 \pm 0,9$) років. При рецидивах МРТБ легень 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 хронічному МРТБ легень, незалежно від віку пацієнта, частота летальності була найбільшою (37,3 %) з середньою тривалістю захворювання ($11,1 \pm 0,8$) років.

Отже, серед контингенту померлих від МРТБ легень найнесприятливіший перебіг з найкоротшими термінами тривалості захворювання та переважанням молодого працездатного віку мали особи з новими випадками, лікуванням після невдачі хіміотерапії та лікуванням після перерви. Найсприятливіший перебіг визначався при рецидивах та хронічному МРТБ легень з найдовшою тривалістю захворювання та переважанням осіб старше 41 років.

Незалежно від випадку захворювання на туберкульоз, у переважній частині померлих від МРТБ легень визначався тяжкий процес у легенях: поширений двобічний з полікавернозом з різними розмірами деструкцій. У контингенту померлих, які раніше отримували лікування, незалежно від випадку захворювання, переважала фіброзно-кавернозна форма (70,6 %), а при нових випадках – інфільтративна та дисемінована (25,0 % і 31,3 %, відповідно).

Розширена резистентність визначалась у $\frac{1}{3}$ випадків МРТБ легень при лікуванні після перерви і хронічному процесі (29,4 % – 27,7 %), що у 1,5 разу більше, ніж при рецидивах та лікуванні після невдачі хіміотерапії (19 % – 20 %). У контингенту з новими випадками – РРТБ легень мали лише 6,3 %.

Висока частота ендогенної інтоксикації у померлих з ВДТБ, ЛПП та НЛТБ (93,8 %, 82,3 % та 100 %) непрямо вказувала на більш виражені зміни у стані імунної системи та визначає тяжкість процесу.

Оскільки безпосередніми причинами смерті хворих на МРТБ легень стали прогресуюче наростання легенево-серцевої недостатності (100 %) та інтоксикації (78,7 %), то виникає необхідність додаткового дослідження змін стану імунної, вегетативної систем, вільнорадикального перекисного окислення білків та показників ендогенної інтоксикації, з розробкою додаткового патогенетичного лікування спрямованого на корекцію імунологічних змін, вегетативних порушень та змін вільнорадикального перекисного окиснення білків з усуненням вторинної ендогенної інтоксикації.

3.2. Особливості перебігу деструктивного МРТБ легень

3.2.1. Клінічні особливості перебігу деструктивного МРТБ легень

В дослідження було включено 250 хворих на деструктивний МРТБ легень. Середній вік хворих становив $(37,1 \pm 0,7)$ років, чоловіків було 198 (79,2 %), жінок – 52 (20,8 %).

В табл. 3.11 наведено характеристику хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання на туберкульоз, за віком.

Таблиця 3.11

Розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень за віком, залежно від випадку захворювання на туберкульоз

Випадок	всього	Вік хворих (роки)						середній вік, років
		18 – 30		31 – 40		старше 41		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ВДТБ	52	26	50,0 ^{#*}	15	28,8	11	21,2	$34,5 \pm 1,4$
РТБ	48	18	37,4	15	31,3	15	31,3	$37,8 \pm 1,4$
ЛПП	49	26	53,1 ^{#*}	12	24,4	11	22,5	$35,7 \pm 1,2$
НЛТБ	51	30	58,8 ^{#*}	12	23,5	9	17,7	$34,6 \pm 1,5$
ХТБ	50	14	28,0	9	18,0	27	54,0 ^{**}	$42,3 \pm 1,6$
Всього	250	114	45,6 [#]	63	25,2	73	29,2	$37,1 \pm 0,7$

Примітки:

1. [#] – статистично значима різниця показника у межах випадку ($p < 0,05$).
2. ^{*} – статистично значима різниця показника між випадками ($p < 0,05$).

Так, залежно від випадку захворювання, серед хворих на деструктивний МРТБ легень майже при всіх випадках захворювання на туберкульоз, окрім

хронічного туберкульозу, статистично значимо переважали молоді особи до 41 років ($p < 0,05$): з новими випадками – у 78,8 %, лікуванню після перерви – 77,5 %, лікуванню після невдачі хіміотерапії – 82,3 % та рецидивами процесу – 68,7 %. При цьому, при нових випадках, лікуванні після перерви та лікуванні після невдачі хіміотерапії статистично значимо переважали особи віком 18-30 років (50 %, 53,1 % і 58,8 %, відповідно) з середнім віком 34-35 років. У хворих з хронічним процесом майже з однаковою частотою були особи, як до 41 років, так й старше 41 років, з переважанням осіб віком старше 41 років (54 %; $p < 0,05$). Найбільшим середнім вік був у хворих з ХТБ та склав ($42,3 \pm 1,6$) років, що статистично значимо ($p < 0,05$) більше майже на 8 років, ніж при нових випадках, лікуванні після перерви та лікуванні після невдачі хіміотерапії, і на 4,5 роки, ніж при рецидивах МРТБ легень.

У табл. 3.12 представлено розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень за клінічними формами за визначенням випадку захворювання на туберкульоз. Встановлено, що серед хворих на деструктивний МРТБ легень переважала інфільтративна форма (64,0 %; $p < 0,05$), а дисемінована і фіброзно-кавернозна діагностувалися з однаковою частотою (18,0 % і 18,0 %, відповідно). Залежно від випадку захворювання, серед хворих на деструктивний МРТБ легень майже при всіх випадках, окрім ХТБ, переважала інфільтративна форма ($p < 0,05$): при нових випадках – у 71,1 %, лікуванні після перерви – 69,4 %, лікуванні після невдачі хіміотерапії – 78,4 % та рецидивах процесу – 83,3 %, а хронічному МРТБ легень – фіброзно-кавернозна (68,0 %; $p < 0,05$). При нових випадках не було хворих з фіброзно-кавернозною формою, а при РТБ, ЛПП та НЛТБ ця клінічна форма діагностовано у незначній кількості (4,2 %, 10,2 % і 7,9 %, відповідно).

Таблиця 3.12

**Розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень за клінічними формами,
залежно від випадку захворювання на туберкульоз**

Випадок захворювання	всього	Клінічна форма					
		Інфільтративна		Дисемінована		Фіброзно-кавернозна	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВДТБ	52	37	71,1 [#]	15	28,9		
РТБ	48	40	83,3 [#]	6	12,5	2	4,2
ЛПП	49	34	69,4 [#]	10	20,4	5	10,2
НЛТБ	51	40	78,4 [#]	7	13,7	4	7,9
ХТБ	50	9	18,0	7	14,0	34	68,0 ^{**}
Всього	250	160	64,0 [*]	45	18,0	45	18,0

Примітки:

1. [#] – статистично значима різниця показника у межах випадку ($p < 0,05$).
2. ^{*} – статистично значима різниця показника між випадками ($p < 0,05$).

Проведено розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання, за поширеністю туберкульозного процесу в легенях (табл. 3.13) та за кількістю та розмірами каверн (табл. 3.14). Як свідчать дані табл. 3.13, серед контингенту хворих з такими випадками, як ВДТБ, РТБ та ЛПП на початку лікування значно частіше визначався поширений однобічний процес у легенях (50 %, 50 % і 38,7 %, відповідно; $p < 0,05$) та обмежений (36,5 %, 35,4 % і 34,6 %, відповідно). Серед хворих на ХТБ та НЛТБ визначалося статистично значиме переважання поширеного процесу (100 % та 78,6 %, відповідно; $p < 0,05$). При ХТБ значно переважав поширений процес із двобічною локалізацією (70,0 % проти 30,0 % з однобічним поширеним

процесом; $p < 0,05$), а при НЛТБ частота одно- та двобічної локалізації була майже однаковою (41,2 % і 37,4 %, відповідно).

Таблиця 3.13

Розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень за поширеністю туберкульозного процесу в легенях за визначенням 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	15	30,0	35	70,0 ^{#*}
Всього	250	64	25,6	105	42,0	81	32,4

Примітки:

- [#] – статистично значима різниця показника у межах випадку ($p < 0,05$).
- ^{*} – статистично значима різниця показника між випадками ($p < 0,05$).

За даними табл. 3.14 при ВДТБ, РТБ, ЛПП та НЛТБ статистично значимо частіше визначалися каверни до 4-х см в діаметрі (92,2 %, 85,4 %, 79,6 % і 78,5 %, відповідно; $p < 0,05$) з переважанням наявності однієї каверни (55,7 %, 58,3 %, 55,1 % і 47,1%, відповідно; $p < 0,05$). При ХТБ статистично значимо переважали каверни розмірами понад 4-х см в діаметрі (56,0 %; $p < 0,05$). При цьому, частота 2-х та більше каверн як до 4-х см, так і понад 4-х см в діаметрі була майже однаковою (26,0 % і 24,0 %, відповідно).

Таблиця 3.14

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

Випадок	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
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. [#] – статистично значима різниця показника у межах випадку ($p < 0,05$).
2. ^{*} – статистично значима різниця показника між випадками ($p < 0,05$).

У табл. 3.15 наведено розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень за визначенням випадку захворювання за видом мультирезистентності МБТ. Як свідчать дані, на початку лікування у статистично значимо ($p < 0,05$) переважної більшості хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання на туберкульоз, визначали мультирезистентність. При цьому, серед хворих на деструктивний МРТБ легень з ВДТБ розширеної резистентності МТБ не було, а у контингенту пацієнтів з ХТБ та НЛТБ статистично значимо по відношенню до інших випадків частіше реєструвалася розширена резистентність МТБ (34,0 % і 25,5 %, відповідно; $p < 0,05$).

Таблиця 3.15

Розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень, за визначенням випадку захворювання на туберкульоз, за видом мультирезистентності МБТ

Випадок захворювання	всього	Вид резистентності			
		МРТБ		РРТБ	
		абс.	%	абс.	%
ВДТБ	52	52	100	0	0
РТБ	48	42	87,5 [#]	6	12,5
ЛПП	49	41	83,7 [#]	8	16,3
НЛТБ	51	38	74,5 [#]	13	25,5*
ХТБ	50	33	66,0 [#]	17	34,0*
Всього	250	206	82,4 [#]	44	17,6

Примітки:

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

При вивченні клінічних симптомів у хворих на деструктивний МРТБ легень за визначенням випадку захворювання до початку лікування (табл. 3.16) встановлено, що незалежно від випадку захворювання, у хворих на деструктивний МРТБ легень ($p < 0,05$) часто визначалися як інтоксикаційні, так й бронхолегеневі симптоми: при ВДТБ у 84,0 % і 94,0 % випадків, відповідно, РТБ – 84,0 % і 69,0 %, ЛПП – 80,0 % і 90,0 %, НЛТБ – 90,0 % і 94,0 % та ХТБ – 88,0 % і 98,0 %. При цьому, задовільним загальний стан залишався у переважної кількості пацієнтів при всіх випадках захворювання. при ХТБ статистично значимо частіше зареєстровано середньої тяжкості загальний стан (26,0 %; $p < 0,05$).

Таблиця 3.16

Клінічні симптоми у хворих на деструктивний МРТБ легень за визначенням випадку захворювання на туберкульоз до початку лікування

Клінічні симптоми	ВДТБ (n=52)		РТБ (n=48)		ЛПП (n=49)		НЛТБ (n=51)		ХТБ (n=50)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Інтоксикація	42	80,7	42	87,5	40	81,6	45	88,2	44	88,0
Бронхо-легеневі	47	90,4	46	95,8	45	91,8	47	92,2	49	98,0
Загальний стан:										
- задовільний	49	94,2	39	81,3	45	91,8	44	86,3	35	70,0
- середньої тяжкості	1	1,9	8	16,7	5	10,2	5	9,8	13	26,0*
- тяжкий	0	0	3	6,3	0	0	1	1,9	2	4,0
Кашель	47	90,4	46	95,8	45	91,8	47	92,2	49	98,0
Задишка:	20	38,5	36	75,0*	29	59,2	30	58,8	43	86,0*
- при фізичному навантаженні	18	34,6	35	72,9	29	59,2	29	56,8	40	80,0
- у стані спокою	2	3,9	1	2,1	0	0	1	1,9	3	6,0
Біль у грудній клітці	1	1,9	10	20,8	2	4,1	2	3,9	2	4,0
Температура:	42	80,7	42	87,5	40	81,6	45	88,2	44	88,0
- фебрильна	40	76,9	33	68,7	32	65,3	38	74,5	34	68,0
- субфебрильна	2	3,9	9	18,8	8	16,3	7	13,7	10	20,0
Втрата маси	9	17,3	17	35,4*	13	26,5	14	27,4	17	34,0*
Потіння вночі	4	7,7	16	33,3*	8	16,3	17	33,3*	10	20,0
Слабкість	12	23,1	30	62,5*	22	44,8	28	54,9*	34	68,0*

Примітка. * – статистично значима різниця показника ($p < 0,05$).

Бронхо-легеневі симптоми у 90,0 % та більше (незалежно від випадку захворювання) проявлялися високою статистично значимою частотою кашлем ($p < 0,05$). Задишка (переважно при фізичному навантаженні) статистично значимо переважала у пацієнтів з ХТБ та РТБ (86,0 % – 75,0 %; $p < 0,05$), з меншою та однаковою частотою діагностувалася при ЛПП та НЛТБ (58,8 % – 59,2 %, відповідно). Інтоксикаційний синдром клінічно, незалежно від випадку захворювання, статистично значимо частіше ($p < 0,05$) проявлявся підвищенням температури тіла з переважанням фебрильної: при ВДТБ – у 80,7 % (76,9 % - фебрильна), РТБ – 87,5 % (68,7 %), ЛПП – 81,6 % (65,3 %), НЛТБ – 88,2 % (74,5 %) та ХТБ – 88,0 % (68,0 %). Втрата ваги тіла, переважала при РТБ та ХТБ (35,4 % та 34 %, відповідно; $p < 0,05$), на другому місці були пацієнти з ЛПП та НЛТБ (26,5 % і 27,4 %). Потіння вночі переважало при РТБ і НЛТБ (33,3 %; $p < 0,05$), а загальна слабкість – при РТБ, НЛТБ та ХТБ (62,5 % – 54,9 % – 68 %, відповідно; $p < 0,05$).

Висновки

Серед хворих на деструктивний МРТБ легень переважали молоді працездатні особи віком до 41 років: з новими випадками – у 78,8 %, лікуванням після перерви – 77,5 %, лікуванням після невдачі хіміотерапії – 82,3 % та рецидивами – 68,7 %. При цьому, при ВДТБ, ЛПП та НЛТБ переважали особи віком 18-30 років (50,0 %, 53,1 % і 58,8 %, відповідно). Характер специфічного процесу у легенях у залежав від випадку захворювання на туберкульоз, при ВДТБ, ЛПП та РТБ переважали пацієнти інфільтративним поширеним однобічним та обмеженим процесом у легенях з численними кавернами переважно розмірами до 4 см у діаметрі. При МРТБ легень з лікуванням після невдачі хіміотерапії – з інфільтративним поширеним процесом у легенях (як одно-, так й двобічної локалізації) з численними кавернами переважно розмірами до 4 см у діаметрі. При ХТБ – з фіброзно-кавернозним поширеним процесом (переважно двобічної локалізації) з численними кавернами переважно розмірами понад 4-х см у діаметрі. Не

залежно від випадку захворювання, за профілем резистентності МБТ переважала мультирезистентність.

За клінічними симптомами, незалежно від випадку захворювання, у переважної кількості хворих визначалися як інтоксикаційні (80-90 %), так й бронхо-легеневі симптоми (90 %).

3.2.2 Лабораторні особливості перебігу деструктивного МРТБ легень

Вивчено інтегральні гематологічні індекси ендогенної інтоксикації (ГІ ЕІ) у хворих на деструктивний МРТБ легень, за визначенням випадку захворювання на туберкульоз, до початку лікування (табл. 3.17): лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) та індекс співвідношення лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів (ІЛШОЕ).

Таблиця 3.17

Інтегральні гематологічні індекси ендогенної інтоксикації у хворих на деструктивний МРТБ легень до початку лікування

ГІ ЕІ	ВДТБ (n=52)		РТБ (n=48)		ЛІІ (n=49)		ІЛТБ (n=51)		ХТБ (n=50)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЛІІ	35	67,3*	23	47,9	35	71,4*	37	72,5*	38	76,0*
1 ступеня	28	53,8	18	37,5	27	55,1	33	64,7	31	62,0
2 ступеня	2	3,9	4	8,3	7	14,3	4	7,8	3	6,0
3 ступеня	5	9,6	1	2,1	1	2,0			4	8,0
	1,3 ± 0,1		1,3 ± 0,1		1,3 ± 0,1		2,5 ± 0,1*		3,5 ± 0,6*	
ІЛШОЕ	2,5 ± 0,4		1,8 ± 0,2		1,7 ± 0,2		2,0 ± 0,3		2,9 ± 0,7	
підвищено	19	36,5	17	35,4	17	34,7	22	43,2	22	44,0
знижено	32	63,5*	31	64,6*	32	65,3*	29	56,8	28	56,0

Примітка. * – статистично значима різниця показника (p<0,05).

Так, при поступленні до стаціонару у хворих на деструктивний МРТБ легень майже з усіма випадками захворювання, окрім РТБ, інтоксикація за даними лейкоцитарної формули статистично значимо частіше проявлялась підвищенням ЛШ (переважно 1 ступеня): при ВДТБ у 35 хворих (67,3 %), ЛПП – 35 (71,4 %), НЛТБ – 37 (72,5 %) та ХТБ – 38 (76 %), ($p < 0,05$). На більш виражену інтоксикацію при ХТБ і НЛТБ вказувало статистично значиме підвищення ЛШ у 2,6 та 1,9 рази, відповідно ($p < 0,05$), ніж при ВДТБ, ЛПП та РТБ. Індекс ІЛШОЕ дозволив судити про похідність інтоксикації у хворих: пов'язана з інфекційним чи аутоімунним процесом. Встановлено, що при ВДТБ, РТБ та ЛПП інтоксикація у хворих була пов'язана з інфекційним процесом, що проявлялося у значно більшій кількості пацієнтів із зниженим ІЛШОЕ (63,2 %, 64,6 % і 65,3 %, відповідно; $p < 0,05$), а при НЛТБ та ХТБ майже з однаковою частотою інтоксикація була пов'язана як з інфекційним (56,8 % і 56,0 %), так й аутоімунним (43,2 % і 44,0 %) процесами.

З метою виявлення функціональних взаємозв'язків між ГІ ЕІ застосовували кореляційний аналіз шляхом обчислення коефіцієнту рангової кореляції τ -Кендала. Так, встановлено корелятивний зв'язок між ЛШ і ІЛШОЕ ($\tau = 0,234$; $p < 0,000001$). Із скарг, які вказували на інтоксикаційний синдром, корелятивний зв'язок встановлено між субфебрильною температурою та зростанням ЛШ ($\tau = -0,106$; $p < 0,004$). Встановлено, що ЛШ і ІЛШОЕ корелювали з клінічними формами: при переважанні інфільтративної форми визначалось зростання ЛШ ($\tau = 0,165$; $p < 0,00001$) та зниження ІЛШОЕ ($\tau = 0,118$; $p < 0,001$), що свідчило про більш виражений запальний процес.

Підвищення рівня показників функції печінки вказує на медикаментозне ураження печінки: синдром цитоліза та ураження міокарда – підвищення рівня АЛТ та АСТ, синдром холестазу – підвищення рівня білірубіну, ураження паренхіми печінки та диспротеїнемію – підвищення тимолової проби [27, 50].

Вивчено показники функції печінки у хворих на деструктивний МРТБ легень, за визначенням випадку захворювання (табл. 3.18). Аналізуючи

отримані результати досліджень, встановлено, що до початку лікування у хворих деструктивний МРТБ рівень білірубину в середньому був у межах норми. На тлі нормальних середніх показників підвищення рівнів тимолової проби та АЛТ статистично значимо визначалося у хворих з ХТБ – у 36 % і 34 %, відповідно, та НЛТБ – 35,6 % і 33,3 %, відповідно. Статистично значиме підвищення рівня АСТ до 0,6 ммоль/(год•л) встановлено при ХТБ та НЛТБ, що у 2 рази вище, ніж при інших випадках ($p < 0,05$). Підвищення рівня АСТ визначалося у переважної кількості пацієнтів з ХТБ (60 %; $p < 0,05$) та у $\frac{1}{3}$ ($p < 0,05$) – з НЛТБ, при ВДТБ – у 19,2 %, при ЛПП – 14,3 % хворих, що свідчило про наявність у цих хворих синдрому цитоліза та ураження міокарда.

Таблиця 3.18

Показники функції печінки у хворих на деструктивний МРТБ легень за визначенням випадку захворювання на туберкульоз до початку лікування

Показники	ВДТБ (n=52)		РТБ (n=48)		ЛПП (n=49)		НЛТБ (n=51)		ХТБ (n=50)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Білірубін, мкмоль/л	2	3,8	2	4,2	1	2,0	2	4,0	3	6,0
	12,1 ± 0,5		12,4 ± 0,5		11,9 ± 0,3		12,3 ± 0,5		12,2 ± 0,5	
Тимолова проба, од.	9	17,3	8	16,7	5	10,2	18	35,6*	21	42,0*
	2,9 ± 0,4		2,6 ± 0,3		2,2 ± 0,2		2,9 ± 0,3		3,2 ± 0,3	
АЛТ, ммоль/(год•л)	9	17,3	8	16,7	9	18,4	17	33,3*	12	24,0*
	0,4 ± 0,1		0,4 ± 0,05		0,4 ± 0,1		0,5 ± 0,1		0,43 ± 0,1	
АСТ, ммоль/(год•л)	10	19,2	4	8,3	7	14,3	17	33,3*	30	60,0*
	0,3 ± 0,05		0,24 ± 0,02		0,3 ± 0,1		0,6 ± 0,1*		0,6 ± 0,06*	

Примітка. * – статистично значима відмінність ($p < 0,05$).

В клінічній практиці інтерпретація біохімічних маркерів має проводитися з урахуванням сучасних уявлень про запалення. В умовах специфічного

запалення індивідуальні захисні функції виконують плазменні реактанти гострої фази, до яких відноситься С-реактивний білок (СРБ), який синтезується переважно в печінці. Стимуляція синтезу СРБ відноситься до самих ранніх реакцій запального процесу, і зростання в крові його концентрації відображає інтенсивність запалення. Аналіз показників білкових фракцій дозволяє непрямо судити про активність запального процесу. Для хворих на туберкульоз легень характерно зниження концентрації альбуміну, підвищення α_2 -глобулінів і γ -глобулінів. При токсичних гепатитах спостерігається зниження фракції α_2 -глобулінів, а збільшення їх вмісту відображає інтенсивність стресорної реакції і запального процесу. Фракція γ -глобулінів містить імуноглобуліни IgG, IgA, IgM, IgE, які забезпечують гуморальний захист організму [295]. Тому, підвищення γ -глобулінів визначається при реакції системи імунітету при специфічному запаленні з деструкцією тканин та майже всіх інших хронічних запальних захворюваннях. Найбільш виражена диспротеїнемія визначається у хворих з ексудативно-некротичним процесом, для хворих з продуктивною формою туберкульозу з торпідним перебігом характерно збільшення γ -глобулінів. За даними Хазанова А.И. (1988), дуже часто поганою прогностичною прикметою є коли γ -глобуліни значно перевищують вміст альбумінів. Диспротеїнемія може характеризувати тривалість захворювання та ефективність проведеного лікування.

Дослідження біохімічних показників активності запального процесу проведено у 60 хворих на деструктивний МРТБ легень. залежно від випадку захворювання, хворих було: з ВДТБ – 12 осіб; 24 хворих мали повторне лікування, із них НЛТБ – 12 хворих, ЛПП – 12 хворих, РТБ – 12 хворих; ХТБ мали 14 хворих.

Проведено вивчення біохімічних показників активності запального процесу у хворих на деструктивний МРТБ легень за визначенням випадку захворювання на туберкульоз до початку лікування (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

**Біохімічні показники активності запального процесу у хворих на
деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку, до початку лікування**

Показники	ВДТБ (n=12)	РТБ (n=12)	ЛПП (n=12)	НЛТБ (n=10)	ХТБ (n=14)
СРБ, мг/л:					
- підвищення	4 (33,3 %)	7 (58,3 %)	6 (50,0 %)	3 (30,0 %)	13 (92,9 %)*
- негативний	8 (66,7)*	5 (41,7 %)	6 (50,0 %)	7 (70,0 %)*	1 (7,1 %)
- в середньому	33,0 ± 4,5*	6,8 ± 0,6	24,0 ± 5,2	42,0 ± 12,3*	16,6 ± 2,2
А/Г коефіцієнт:					
- зниження	12 (100 %)	12 (100 %)	11 (91,7)	10 (100 %)	14 (100 %)
- в середньому	1,0 ± 0,1	1,9 ± 0,9	1,8 ± 0,6	1,0 ± 0,1	0,9 ± 1,1
А, %:					
- зниження	7 (58,3 %)	7 (58,3 %)	8 (66,7 %)	9 (90,0 %)*	9 (64,3 %)
- в середньому	48,9 ± 2,9	48,9 ± 2,8	49,9 ± 2,4	49,0 ± 3,0	44,6 ± 3,5
α ₁ -глобуліни, %					
- підвищення	4 (33,3 %)	4 (33,3 %)	5 (41,7 %)	4 (40,0 %)	2 (14,3)
- в середньому	5,0 ± 0,6	5,3 ± 0,7	6,9 ± 1,3*	5,3 ± 0,8	4,3 ± 0,4
α ₂ -глобуліни, %					
- підвищення	0	0	1 (8,3 %)	0	4 (28,6 %)*
- зниження	1 (8,3 %)	4 (33,3 %)*	4 (33,3 %)*	3 (30,0 %)*	1 (7,1 %)
- в середньому	9,2 ± 0,5	6,8 ± 0,7	8,0 ± 0,9	8,1 ± 0,7	8,6 ± 0,6
β-глобуліни, %					
- підвищення	4 (33,3 %)*	4 (33,3 %)*	5 (41,7 %)*	0	3 (21,4 %)
- зниження		1 (8,3 %)	1 (8,3 %)	1 (10,0 %)	4 (28,6 %)
- в середньому	13,1 ± 1,1	12,3 ± 1,2	12,8 ± 1,0	10,5 ± 0,8	10,0 ± 0,9
γ-глобуліни, %					
- підвищення	7 (58,3 %)	7 (58,3 %)	6 (50,0 %)	6 (60,0 %)*	14 (100 %)*
- в середньому	24,1 ± 3,0	26,4 ± 2,6	23,8 ± 1,9	26,1 ± 2,9	30,6 ± 1,6*

Примітка. * – статистично значима різниця показника (p<0,05).

Встановлено, за біохімічними показниками у хворих на деструктивний МРТБ легень до початку лікування, незалежно від випадку захворювання на туберкульоз, у переважної кількості пацієнтів визначався активний запальний процес з вираженою диспротеїнемією у бік глобулінової фракції. Найчастішою та більш вираженою активність запального процесу з диспротеїнемією у бік глобулінової фракції діагностувалась при ХТБ – з високою частотою підвищення рівня СРБ (92,9 %) та 100 % підвищенням рівня γ -глобулінів до $(30,6 \pm 1,6)$ %. При інших випадках захворювання диспротеїнемія у бік глобулінової фракції проявлялась на тлі зниження альбумінів за рахунок зростання α_1 - , β - та γ -глобулінів.

Високий рівень γ -глобулінів у хворих на деструктивний МРТБ легень до початку лікування, не залежно від випадку захворювання, вказував на підвищення активності гуморальної ланки імунітету, ексудативно-некротичний процес з продуктивною формою туберкульозу та торпідним перебігом, що є несприятливим фактором для перебігу специфічного процесу. Збільшення вмісту α_2 -глобулінів у $\frac{1}{3}$ хворих на деструктивний МРТБ легень з рецидивами процесу, лікуванням після перерви та лікуванням після невдачі хіміотерапії вказувало на інтенсивність стресорної реакції і запального процесу.

Висновки

У хворих на деструктивний МРТБ легень при ХТБ і лікуванні після невдачі хіміотерапії визначалися ураження паренхіми печінки та виражена диспротеїнемія (підвищення тимолової проби) у $\frac{1}{3}$ пацієнтів – 21 (42 %) і 18 (35,6 %), відповідно, синдром цитоліза та ураження міокарда (підвищення рівня АСТ) – у 30 пацієнтів (60,0 %) з ХТБ та у 17 (33,3 %) – з лікуванням після невдачі хіміотерапії, при нових випадках – у 10 (19,2 %).

У переважної кількості пацієнтів визначався активний запальний процес з вираженою диспротеїнемією у бік глобулінової фракції. Найчастіші та більш виражені ці зміни були при ХТБ – з високою частотою підвищення рівня СРБ (92,9 %) та 100 % підвищенням рівня γ -глобулінів до $(30,6 \pm 1,6)$ %.

3.2.3. Показники вільнорадикального пероксидного окиснення білків та вторинної ендогенної інтоксикації у хворих на деструктивний МРТБ легень

Стан вільнорадикального пероксидного окиснення білків (ПОБ) за рівнем маркерів ОМБ альдегідфенілгідрозонів (АФГ) і кетонфенілгідрозонів (КФГ) у сироватці крові та виразність вторинної ендогенної інтоксикації за рівнем МСМ у сироватці крові, стан імунітету за вмістом цитокінів у сироватці крові (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, TNF- α), вегетативної нервової системи за показниками ВСР вивчали у 90 хворих на деструктивний МРТБ легень на початку лікування. В залежності від випадку захворювання на туберкульоз хворих було: з ВДТБ – 25 осіб; 30 пацієнтів мали повторне лікування, із них НЛТБ – 15 хворих, ЛПП – 15 хворих, РТБ – 18 хворих; ХТБ мали 17 хворих. Чоловіків було 71 (78,9 %), жінок – 19 (21,1 %), середній вік склав $(40,0 \pm 1,3)$ років.

Дослідження маркерів ОМБ у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ до початку лікування (табл. 3.20) дозволило встановити, що у хворих на деструктивний МРТБ легень маркери як спонтанної (АФГ, КФГ), так і індукованої (АФГ) ОМБ були статистично значимо вищими, ніж у здорових донорів ($p < 0,0005$).

Таблиця 3.20

Показники маркерів окисної модифікації білків у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ легень до початку лікування

Показники ОМБ, опт. щільн/г білка	Здорові донори (n=30)	Хворі на МРТБ легень (n=90)	p
АФГ _{сп}	$3,7 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,1^*$	$<0,0005$
КФГ _{сп}	$2,3 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,05^*$	$<0,0005$
АФГ _{ін}	$6,3 \pm 0,2$	$11,0 \pm 0,2^*$	$<0,0005$
КФГ _{ін}	$2,8 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,1$	$>0,05$

Так, при оцінці окисного потенціалу організму за маркерами ОМБсп у сироватці крові встановлено, що у хворих на деструктивний МРТБ концентрація АФГсп та КФГсп були статистично значимо ($p < 0,0005$) вищими у 1,4 рази, ніж у здорових донорів, що вказувало на ранню окисну деструкцію білка та інтенсивний оксидативний стрес. При оцінці ступеня резервно-адаптаційних можливостей за маркерами ОМБін у сироватці крові встановлено, що концентрація АФГін була підвищена у 1,7 рази ($p < 0,0005$), вказуючи на значне зниження резервно-адаптаційних можливостей.

Проведено кореляційний аналіз між концентрацією та маркерами ОМБ у сироватці крові (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Кореляційні зв'язки між концентрацією ОМБ та маркерами ОМБ у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ легень

Маркери ОМБ	Довжина хвилі, нм			
	ОМБсп		ОМБін	
	270	363	270	363
АФГсп	$r=0,591$; $p < 0,000001$	$r=0,591$; $p < 0,000001$		$r=-0,265$; $p < 0,04$
КФГсп	$r=0,595$; $p < 0,000001$	$r=0,715$; $p < 0,00000000$		
АФГін			$r=0,821$; $p < 0,00000000$	
КФГін				$r=0,808$; $p < 0,00000000$

Встановлено, що у хворих на деструктивний МРТБ зростання концентрації як АФГсп, так і КФГсп у сироватці крові статистично значимо ($p < 0,000001$) залежало від зростання концентрації ОМБсп при довжині хвиль реєстрації 270 нм та 363 нм, а АФГін – від ОМБін при довжині хвиль реєстрації 270 нм, КФГін - від ОМБін при довжині хвиль реєстрації 363 нм. Також виявлено вірогідний зворотний зв'язок зростання ранньої окисної деструкції

білка зі зниженням резервно-адаптаційних можливостей організму: АФГсп і ОМБін при довжині хвиль реєстрації 363 нм ($r=-0,265$; $p<0,04$).

Таким чином, у хворих на МРТБ легень на початку лікування відбувається рання окисна деструкція білка та інтенсивний оксидативний стрес, що свідчило про значне зниження резервно-адаптаційних можливостей організму. Встановлено вірогідний зворотний зв'язок зростання ранньої окисної деструкції білка зі зниженням резервно-адаптаційних можливостей організму.

Показники рівня вмісту МСМ у сироватці крові хворих на деструктивний МРТБ до початку лікування представлено в табл. 3.22. Так, у хворих на деструктивний МРТБ до початку лікування вміст МСМсп у сироватці крові при довжині хвиль 272 та 280 нм був статистично значимо вищим, ніж у здорових донорів: у 1,2 рази ($p<0,04$) та у 1,3 рази ($p<0,0005$), відповідно, що свідчило про наявність ендогенної інтоксикації у даної категорії хворих. А вміст МСМін при довжині цих хвиль був нижчим: у 1,2 рази ($p<0,0005$) та у 1,3 рази ($p<0,0005$), відповідно, що вказувало на зниження адаптаційно-компенсаторних механізмів організму з початком зриву компенсаторних резервів організму.

Таблиця 3.22

Показники рівня вмісту МСМ у сироватці крові хворих на деструктивний МРТБ легень до початку лікування

Показники МСМ, нм		Здорові донори (n=30)	Хворі на МРТБ (n=90)	p
МСМсп, довжина хвилі	254	0,274 ± 0,01	0,295 ± 0,01	>0,05
	272	0,164 ± 0,01	0,204 ± 0,01	<0,04
	280	0,158 ± 0,01	0,213 ± 0,01	<0,0005
МСМін, довжина хвилі	254	3,680 ± 0,1	3,730 ± 0,02	>0,05
	272	2,676 ± 0,07	2,114 ± 0,02	<0,05
	280	2,081 ± 0,06	1,586 ± 0,02	<0,0005

Таким чином, у хворих на деструктивний МРТБ легень до початку лікування на тлі статистично значимого зростання маркерів спонтанної ОМБ визначалось значне зростання рівня МСМсп у сироватці крові, що, можливо, пов'язано з тим, що на тлі окисної деструкції білка та інтенсивного окисного стресу окислені олігопептиди взаємодіють між собою та утворюють агрегати молекул, які підлягають швидкому протеолізу, що підвищує рівень ендотоксикозу. При цьому, на тлі статистично значимого зростання АФГін та незначного зниження КФГін у сироватці крові визначалось значне зниження рівня МСМін у сироватці крові, що було обумовлено зниженням адаптаційно-компенсаторних механізмів організму.

Висновки

У хворих на деструктивний МРТБ легень на тлі ранньої окисної деструкції білка та інтенсивного окисного стресу зі значним зниженням резервно-адаптаційних можливостей організму (зростання у 1,4 разу маркерів як спонтанної (АФГ, КФГ), так і індукованої (АФГ) окисної модифікації білків у сироватці крові) визначалось зростання у 1,2 разу рівня МСМсп та зниження у 1,2 разу МСМін у сироватці крові. Можливо це пов'язано з тим, що на тлі окисної деструкції білка та інтенсивного окисного стресу окислені олігопептиди взаємодіють між собою та утворюють агрегати молекул, які підлягають швидкому протеолізу, що підвищує рівень ендотоксикозу. Отримані дані свідчать про необхідність застосування у хворих на деструктивний МРТБ легень додаткового патогенетичного лікування, спрямованого на корекцію адаптаційно-компенсаторних механізмів організму.

3.2.4. Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на деструктивний МРТБ легень

Проведено аналіз представлено показників цитокінового профілю у хворих на деструктивний МРТБ легень до початку лікування (3.23).

Таблиця 3.23

Вміст цитокінів у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ легень до початку лікування

Показники	Здорові особи (n=30)	Хворі на МРТБ (n=90)	p
TNF- α	1,2 \pm 0,1	45,6 \pm 9,8	<0,0005
IL-6	1,3 \pm 0,1	32,8 \pm 9,2	<0,005
IL-4	0,9 \pm 0,1	1,9 \pm 0,6	>0,05
IL-2	1,6 \pm 0,2	3,7 \pm 0,5	<0,0005
IL-10	0,8 \pm 0,1	5,0 \pm 0,5	<0,005

Як свідчать отримані дані, у хворих на деструктивний МРТБ легень до початку лікування визначалось статистично значиме підвищення вмісту цитокінів у сироватці крові: у 38,3 рази ($p < 0,0005$) рівня TNF- α , у 24,6 рази ($p < 0,005$) IL-6, у 2,5 рази ($p < 0,0005$) IL-2 та у 7,1 рази ($p < 0,005$) IL-10, що свідчило про активність запального процесу та прогресування специфічного процесу.

Дослідженнями кореляційних взаємозв'язків між показниками цитокінового профілю у хворих на деструктивний МРТБ легень встановлено пряму статистично значиму кореляцію між: TNF- α і IL-6 ($r=0,682$; $p < 0,001$), TNF- α і IL-4 ($r=0,592$; $p < 0,001$), TNF- α і IL-10 ($r=0,668$; $p < 0,001$), IL-6 і IL-4 ($r=0,951$; $p < 0,001$), IL-6 і IL-10 ($r=0,973$; $p < 0,001$), IL-4 і IL-10 ($r=0,940$; $p < 0,001$), що свідчило про зв'язок між про- та протизапальними цитокінами.

Дисбаланс співвідношення та надмірне підвищення рівнів TNF- α , IL-6 та IL-10 є одними з чинниками розвитку імуносупресії на тлі дефіциту Th1-лімфоцитів, активації гуморальної ланки імунітету, що поглиблює запалення, яке прогресивно наростає, та впливає на виразність клініко-лабораторних даних. Проведеними дослідженнями Воронкової О. В. с соавт. (2010) [186] встановлено, що про стан балансу прозапальних цитокінів до протизапального медіатора дозволяє судити розрахунок коефіцієнтів TNF- α /IL-10 та IL-6/IL-10 (рис. 3.1).

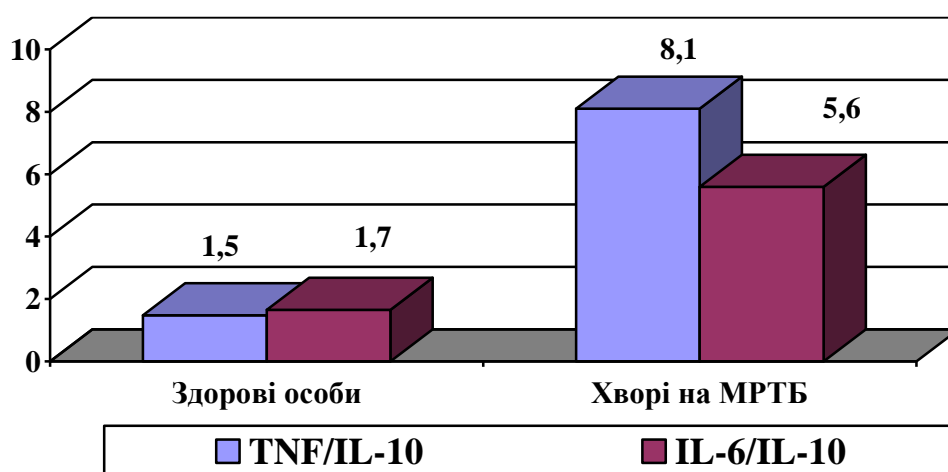


Рис. 3.1. Співвідношення про- і протизапальних цитокінів у хворих на деструктивний МРТБ

Провівши розрахунок цих коефіцієнтів встановлено, що у хворих на деструктивний МРТБ легень до початку лікування коефіцієнти TNF- α /IL-10 і IL-6/IL-10 були у 5,4 рази і 3,3 рази вищими по відношенню до аналогічних коефіцієнтів здорових осіб, що вказувало на виражений дисбаланс вказаних цитокінів, з переважанням продукції прозапального цитокіну – TNF- α , який є маркером прогресування активного туберкульозного процесу [454, 479].

Таким чином, у хворих на деструктивний МРТБ легень відбувається порушення цитокінової системи, наслідком чого є активний запальний процес та прогресування специфічного процесу.

3.2.5. Інтегральні індекси імунологічної толерантності організму за даними лейкограми у хворих на деструктивний МРТБ легень

При МРТБ легень основними прозапальними цитокінами, які визначають імунні реакції є TNF- α , IL-2, IL-6. Між цими цитокінами та клітинами лейкоцитарної формули існує тісний у взаємозв'язок, який відіграє важливу роль у формуванні імунних реакцій у протитуберкульозному захисті цих хворих.

Вивчено інтегральні індекси імунологічної толерантності організму (ГІ ІТО) у хворих на деструктивний МРТБ легень (табл. 3.24). При оцінці імунологічної толерантності організму у хворих на деструктивний МРТБ при поступленні до стаціонару встановлено наступні особливості. У переважній кількості хворих (82,4 %; $p < 0,05$) Індекс зрушення лейкоцитів крові (ІЗЛК) був вищим у 3,3 разу по відношенню до здорових осіб ($p < 0,0005$).

Підвищення ІЗЛК вказувало на активність запального процесу та зміни імунологічної реактивності у хворих. Прогностично підвищення ІЗЛК є несприятливою зміною реактивності організму та може вказувати на затяжний перебіг туберкульозу з можливим переходом у хронічну форму. Індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ) відображає співвідношення неспецифічного і специфічного захисту організму.

У половини хворих на деструктивний МРТБ легень ІСНЛ був у 1,3 разу вищим ($p < 0,0005$), ніж у здорових осіб, що свідчило про активність запального процесу та напруження неспецифічної ланки імунітету.

Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛГІ) дозволив диференціювати аутоімунну та інфекційну інтоксикацію. У переважній кількості хворих (70,8 %; $p < 0,05$) був нижчим у 1,2 разу, що вказувало на переважання аутоімунної інтоксикації.

Таблиця 3.24

ГІ ІТО у хворих на деструктивний МРТБ легень до початку лікування

Зміни гематологічних індексів ІТО	Кількість хворих на МРТБ (n=250)		Показники у групі здорових осіб (n=30), (M ± m), ум. од.
	абс.	%	
ІЗЛК (M ± m), ум. од.	6,4 ± 0,4*		1,96 ± 0,03
підвищено	206	82,4*	
знижено	44	17,6	
ІСНЛ (M ± m), ум. од.	3,1 ± 0,1*		2,47 ± 0,02
підвищено	129	51,6	
знижено	121	48,4	
ІЛГ (M ± m), ум. од.	3,9 ± 0,1*		4,56 ± 0,02
підвищено	73	29,2	
знижено	177	70,8*	
ІСНМ (M ± m), ум. од.	16,3 ± 0,8*		11,83 ± 0,03
підвищено	135	54,0	
знижено	115	46,0	
ІСЛМ (M ± m), ум. од.	6,9 ± 0,4*		5,34 ± 0,02
підвищено	107	42,8	
знижено	143	57,2	
ІСЛЕ (M ± m), ум. од.	10,9 ± 0,7*		8,73 ± 0,03
підвищено	111	44,4	
знижено	139	55,6	
ІРР (M ± m), ум. од.	7,6 ± 0,5*		13,1 ± 0,2
підвищено	32	12,8	
знижено	218	87,2*	

Примітка. * – статистично значима різниця показника групи хворих відносно групи здорових осіб (p<0,05).

Про співвідношення компонентів мікрофагально-макрофагальної системи у хворих на деструктивний МРТБ дозволив зробити висновок індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ) У половини хворих він був у 1,4 разу вищим ($p < 0,05$), що вказувало на посилення макрофагальної системи.

За даними індексу співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ) оцінювали взаємовідношення афекторної (зниження) і ефекторної (підвищення) ланок імунологічного процесу, який 42,8 % хворих був підвищений у 1,3 рази ($p < 0,05$) та у 57,2 % - зниженим.

За індексом співвідношення лімфоцитів і еозинофілів (ІСЛЕ) оцінювали взаємовідношення процесів гіперчутливості негайного і уповільненого типів імунологічного процесу у хворих на деструктивний МРТБ. У 44,4 % хворих ІСЛЕ був підвищеним у 1,2 рази ($p < 0,05$), а у 55,6 % - зниженим.

Таким чином, у хворих на деструктивний МРТБ до початку лікування переважала майже з однаковою частотою визначалась як гіперчутливість негайного, так й уповільненого типів імунологічного процесу.

Функціональний стан імуної системи оцінювали за індексом імунореактивності (ІРР). Так, у переважній кількості хворих на деструктивний МРТБ (87,2 %; $p < 0,05$) до початку лікування визначалось зниження даного індексу у 1,7 разу ($p < 0,05$), що вказувало на напруження стану імуної системи.

З метою виявлення функціональних взаємозв'язків між інтегральними гематологічними індексами ендогенної інтоксикації (ГІ ЕІ) та імунологічної толерантності організму (ІТО) у хворих на деструктивний МРТБ легень застосовували кореляційний аналіз шляхом обчислення коефіцієнтів рангової кореляції Кендал Тау (τ - Кендала), (табл. 3.25). Встановлено, що між всіма досліджуваними гематологічними індексами визначалась статистично значима кореляція. Так, наростання ендогенної інтоксикації (підвищення ЛІІ та ІЛШОЕ) у хворих на деструктивний МРТБ легень було прямо пов'язано зі зростанням ІЗЛК, ІСНЛ та ІСНЛ, а зворотно – від зниження ІЛГ, ІСЛМ, ІСЛЕ та ІРР.

Таблиця 3.25

**Кореляційні зв'язки між інтегральними гематологічними індексами
ендогенної інтоксикації та імунологічної толерантності організму у хворих
деструктивний МРТБ легень**

ГІ ІТО \ ГІ ЕІ	ЛІ	ІЛШОЕ
ІЗЛК	$r=0,286; p<0,0000001$	
ІСНЛ	$r=0,713; p<0,000001$	$r=0,194; p<0,0000001$
ІЛГ	$r=-0,624; p<0,0000001$	$r=-0,195; p<0,0000001$
ІСНМ	$r=0,180; p<0,000002$	
ІСЛМ	$r=-0,227; p<0,0000001$	$r=-0,163; p<0,00002$
ІСЛЕ	$r=-0,139; p<0,0002$	
ІРР	$r=-0,227; p<0,0000001$	$r=-0,157; p<0,00003$

Таким чином, у хворих на деструктивний МРТБ легень наростання ендогенної інтоксикації, яка була вірогідно переважно аутоімунного генезу (зниження ІЛГ), прямо залежало від зростання активності запального процесу та порушення імунологічної реактивності (підвищення ІЗЛК), напруги неспецифічної ланки імунітету (підвищення ІСНЛ) та посилення макрофагальної системи (підвищення ІСНМ), і зворотно – від наростання аутоімунної інтоксикації (зниження ІЛГ), переважання ефекторної ланки імунологічного процесу (підвищення ІСЛМ) та гіперчутливості уповільненого типу імунологічного процесу (зниження ІСЛЕ), напруження функціонального стану імунної системи (зниження ІРР).

Таким чином, правильно призначена протитуберкульозна хіміотерапія при деструктивному МРТБ легень впливає лише на МБТ, але не усуває усіх змін, які відбулися в організмі в результаті хвороби, а тому, не може забезпечити повноцінного видужання. Тому треба розуміти, що ефективність

лікування цієї категорії хворих прямо залежить від стану імунної системи. У патогенезі МРТБ перебудова імунної системи відіграє досить значну роль.

Отже, вивчення стану імунної системи за показники цитокінового профілю та інтегральними гематологічними індексами імунологічної толерантності у хворих на деструктивний МРТБ легень до початку лікування дозволить одержати інформацію про ступінь тяжкості запального процесу, його перехід на системний рівень і прогноз плину МРТБ легень, що дозволить повному підійти до вивчення стану імунної системи організму у цих хворих і вірно підібрати комплекс патогенетичного лікування, що спрямований на корекцію цих змін.

На сьогодні в існуючій літературі відсутні дані про вплив імуномодулятора глютамін-цистиніл-гліцин динатрію на стан імунної системи у хворих на деструктивний МРТБ легень.

Висновки

У хворих на деструктивний МРТБ легень до початку лікування виявлено статистично значиме виражене підвищення рівнів 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. Встановлені кореляційні взаємозв'язки та виражений дисбаланс відношення раннього і пізнього прозапальних цитокінів до протизапального медіатора (TNF- α /IL-10 – 8,1 та IL-6/L-10 – 5,6), з переважанням продукції раннього прозапального цитокіну – TNF- α . Отримані дані свідчили про активність запального процесу та прогресування специфічного процесу.

За гематологічними індексами виявлено наступні зміни імунологічної толерантності організму: підвищена активність запального процесу та порушення імунологічної реактивності (підвищення ІЗЛК у 3,3 рази), напруга неспецифічної ланки імунітету (підвищення ІСНЛ у 1,3 рази), інтоксикація аутоімунного генезу (зниження ІЛГ у 1,2 рази), посилення макрофагальної системи (підвищення ІСНМ у 1,4 рази), та напруження функціонального стану імунної системи (зниження ІРР у 1,7 рази). Виявлені зміни за гематологічними

індексами імунологічної толерантності організму доповнюють отримані дані порушення стану імунної системи у хворих на деструктивний МРТБ легень за показниками цитокінового профілю.

3.2.6. Стан вегетативної нервової системи у хворих на деструктивний МРТБ легень

Проведено аналіз ЕКГ у хворих на деструктивний МРТБ легень, за визначенням випадку захворювання на туберкульоз до початку лікування (табл. 3.26). Порушення автоматизму виявлено у 135 хворих (54,0 %) на деструктивний МРТБ легень, із них у переважно більшій кількості пацієнтів з ХТБ (68,0 %; $p < 0,05$) та ВДТБ (59,6 %; $p < 0,05$), у половини з РТБ та ЛПП (52,1 % та 51,0 %; $p < 0,05$). Порушення процесів реполяризації у 219 (87,6 %) та незалежно від випадку захворювання у переважно більшій кількості хворих ($p < 0,05$): ХТБ – у 96,0 %, ЛПП – 91,8 %, НЛТБ – 86,3 %, РТБ – 89,5 % та ВДТБ – 75,0 %. Порушення провідності у 94 (37,6 %), з них у 50,0 % хворих з ХТБ, у 38,5 % - ВДТБ, 41,7 % – РТБ, 32,7 % – ЛПП та 25,5 % – НЛТБ. Гіпертрофія правого шлуночка статистично значимо частіше діагностувалась у хворих з ЛПП та ХТБ (12,8 % і 22,0 %, відповідно; $p < 0,05$), ніж при ВДТБ, РТБ та НЛТБ (1,9 %, 2 % і 5,9 %, відповідно). Середня частота серцевих скорочень у хворих на деструктивний МРТБ склала ($84,1 \pm 1,2$), за хв. та, незалежно від випадку захворювання, не відрізнялась. Статистично значимо у всіх хворих, незалежно від випадку захворювання на туберкульоз, переважала тахікардія.

Одними з електрокардіографічних критеріїв легеневого серця за Widimsky [182] є порушення провідності (прямі – неповний та повний блок правої ніжки пучка Гіса, перенавантаження правого шлуночка, непрямі – відхилення електричної осі вправо та ін.).

Таблиця 3.26

Частота різних змін ЕКГ у хворих на деструктивний МРТБ легень, за визначенням випадку захворювання на туберкульоз, до початку лікування

Показники ЕКГ	Випадок захворювання									
	ВДТБ (n=52)		РТБ (n=48)		ЛПП (n=49)		НЛТБ (n=51)		ХТБ (n=50)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Порушення автоматизму	31	59,6*	25	52,1	25	51,0	20	39,2	34	68,0*
Порушення процесів реполяризації	39	75,0	43	89,5	45	91,8	44	86,3	48	96,0
Порушення провідності	20	38,5	20	41,7	16	32,7	13	25,5	25	50,0
Гіпертрофія правого шлуночка міокарда	1	1,9	1	2,0	6	12,2*	3	5,9	11	22,0*
ЧСС, за хв.	83,8 ± 2,4		83,6 ± 2,5		83,3 ± 3,0		81,6 ± 2,3		88,5 ± 2,6	

Примітка. * - статистично значима різниця показника між випадками ($p < 0,05$).

У нормі вегетативна нервова система проявляє модулюючу дію на серцевий ритм: симпатична ланка стимулює діяльність серця, парасимпатична – пригнічує. У стані спокою вплив обох відділів вегетативної нервової системи урівноважений – вегетативний баланс, а у стані стресу та фізичного навантаження – зростає активність симпатичної ланки і знижується активність парасимпатичної. При цьому, по мірі зростання тривалості стресу на організм

компенсаторно зростає активність парасимпатичної нервової системи. Зміни вегетативного статусу у хворих на туберкульоз легень є однією з причин розвитку серцевої недостатності, що має негативний вплив на перебіг туберкульозного процесу. А визначення ролі вегетативної дисфункції в розвитку адаптаційних порушень організму хворих на деструктивний МРТБ легень з розробкою методів їх своєчасної корекції буде сприяти підвищенню ефективності антимікобактеріальної терапії.

Проведено вивчення показників варіабельності серцевого ритму (ВСР) у хворих на деструктивний МРТБ легень до початку лікування (табл. 3.27).

Таблиця 3.27

Показники ВСР у хворих на деструктивний МРТБ легень (М ± m)

Показник	Здорові особи (n=30)	Хворі на МРТБ легень (n=90)	p
ЧСС, с	70,4 ± 0,4	88,7 ± 1,6	<0,0005
ВАР, мс	195,8 ± 5,2	126,3 ± 5,5	<0,0005
Мо, с	858,3 ± 4,1	693,7 ± 15,4	<0,0005
АМо, %	39,6 ± 0,5	60,7 ± 1,7	<0,0005
ІН, ум. од.	126,4 ± 2,7	469,2 ± 38,6	<0,0005

Як свідчать дані табл. 3.27 у хворих на деструктивний МРТБ легень визначалось статистично значиме ($p < 0,0005$) підвищення ЧСС у 1,2 разу, АМо у 1,5 разу та ІН у 3,7 разу на тлі статистично значимого ($p < 0,0005$) зниження ВАР у 1,5 разу та Мо у 1,2 разу. Отримані дані свідчать про те, що у хворих на деструктивний МРТБ легень на початку лікування визначалась симпатикотонія зі зниженням вагусної і гуморальної регуляції серцевого ритму та перенапруга компенсаторних механізмів організму.

Висновки

У хворих на деструктивний МРТБ легень ЕКГ характеризувалась значними патологічними змінами, які є підґрунтям для розвитку легеневого серця с наступним розвитком легенево-серцевої недостатності: порушення процесів реполяризації у 87,6 % хворих, порушення провідності у 37,6 %, гіпертрофія правого шлуночка міокарда – у 8,8 %, тахікардія ($84,1 \pm 1,2$). Отримані дані показників ЕКГ у хворих на деструктивний МРТБ легень на початку лікування, проведений аналіз причин смерті хворих на деструктивний МРТБ легень (однією з безпосередніх причин смерті цього контингенту хворих послужив розвиток легеневого серця і прогресуюче наростання легенево-серцевої недостатності) та загальна характеристика хворих вказують на необхідність вивчення стану серцево-судинної системи, частоти побічних реакцій на протитуберкульозні препарати та розробку комплексу патогенетичного лікування, спрямованого на корекцію цих порушень, профілактику та усунення побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів.

У хворих на деструктивний МРТБ легень порушення ВСР проявлялися вегетативною дисфункцією, що проявлялося у підвищенні активності симпатичної ланки ВНС (підвищення ЧСС у 1,2 разу та АМо у 1,5 разу; $p < 0,05$) та зниженні активності парасимпатичної ланки (зниження ВАР у 1,5 разу та Мо у 1,2 разу; $p < 0,05$) на тлі підвищення загальної напруги ВНС (підвищення ІН у 3,7 разу; $p < 0,05$). Внаслідок підвищення активності симпатичної ланки ВНС визначалося збільшення ЧСС у 1,2 разу ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНИХ, ВЕГЕТАТИВНИХ ЗМІН, СТАНУ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ БІЛКІВ ТА РІВНЯ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ МРТБ ЛЕГЕНЬ, ЗАЛЕЖНО ВІД ВИПАДКУ ЗАХВОРЮВАННЯ

4.1. Особливості імунологічних змін у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання

Залежно від випадку захворювання на туберкульоз хворих було: з ВДТБ – 25 осіб; 48 пацієнтів мали повторне лікування, із них НЛТБ – 15 хворих, ЛПП – 15 хворих, РТБ – 18 хворих; ХТБ мали 17 хворих. Чоловіків було 71 (78,9 %), жінок – 19 (21,1 %), середній вік склав ($40,0 \pm 1,3$) років. Значення аналогічних показників порівнювали з такими у 30 здорових добровольців.

Проведено розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень за визначенням випадку захворювання на туберкульоз за клінічними формами (табл. 4.1). Встановлено, що серед хворих на деструктивний МРТБ легень, у яких проводилось дослідження стану імунної системи, переважала інфільтративна форма (62,2 %; $p < 0,05$), а дисемінована і фіброзно-кавернозна діагностувалися з однаковою частотою (21,1 % і 16,7 %, відповідно). Майже при всіх випадках захворювання на туберкульоз, окрім ХТБ, статистично значимо переважала інфільтративна форма ($p < 0,05$): ВДТБ – у 84,0 %, ЛПП – 60,0 %, НЛТБ – 73,3 % та РТБ – 66,7 %, а при ХТБ – фіброзно-кавернозна (64,8 %; $p < 0,05$). При ВДТБ не було хворих з фіброзно-кавернозною формою, а при РТБ, ЛПП та НЛТБ ця клінічна форма діагностовано у незначній кількості осіб (5,5 % – 6,7 % – 6,7 %, відповідно).

Таблиця 4.1

Розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень, за визначенням випадку захворювання на туберкульоз, за клінічними формами

Випадок захворювання	Всього	Клінічна форма					
		Інфільтративна		Дисемінована		Фіброзно-кавернозна	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВДТБ	25	21	84,0 [#]	4	16,0	0	0
РТБ	18	12	66,7 [#]	5	27,8	1	5,5
ЛПП	15	9	60,0 [#]	5	33,3	1	6,7
НЛТБ	15	11	73,3 [#]	3	20,0	1	6,7
ХТБ	17	3	17,6	3	17,6	11	64,8 ^{#*}
Всього	90	56	62,2 [#]	19	21,1	15	16,7

Примітки:

- [#] – статистично значима різниця показника у межах випадку ($p < 0,05$).
- * – статистично значима різниця показника між групами хворих ($p < 0,05$).

Проведено розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень за поширеністю туберкульозного процесу в легенях, залежно від випадку захворювання (табл. 4.2). Встановлено, що серед контингенту хворих на деструктивний МРТБ легень, у яких проводилось дослідження стану імунної системи, з новими випадками, рецидивами процесу, лікуванням після перерви та лікуванням після невдачі хіміотерапії на початку лікування значно частіше визначався поширений однобічний процес у легенях (у половини хворих; $p < 0,05$) та обмежений (у $\frac{1}{3}$ хворих). При хронічному МРТБ легень значно переважав поширений процес із двобічною локалізацією (64,7 %; $p < 0,05$).

Таблиця 4.2

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

Випадок захворювання	всього	Поширеність процесу					
		обмежений		поширений однобічний		поширений із двобічною локалізацією	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВДТБ	25	9	36,0*	12	48,0*	4	16,0
РТБ	18	6	33,3*	9	50,0*	3	16,7
ЛПП	15	5	33,3	6	40,0	4	26,7
НЛТБ	15	5	33,3	7	46,7*	3	20,0
ХТБ	17	0	0	6	35,3	11	*64,7
Всього	90	25	27,8	40	44,4*	25	27,8

Примітка. * - статистично значима різниця показника ($p < 0,05$).

Проведено розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень за кількістю та розмірами каверн у легенях, залежно від випадку захворювання (табл. 4.3). Встановлено, що при ВДТБ, РТБ, ЛПП та НЛТБ статистично значимо частіше визначалися каверни до 4-х см в діаметрі (92 %, 88,9 %, 80,0 % і 80,0 %, відповідно; $p < 0,05$) зі значним переважанням наявності однієї каверни (52 %, 55,6 %, 53,3 % і 46,7 %, відповідно; $p < 0,05$). При ХТБ каверни за кількістю та розмірами визначалися з однаковою частотою, але по відношенню до інших випадків статистично значимо частіше визначалися каверни розмірами більше 4-х см у діаметрі (58,8 %; $p < 0,05$).

Таблиця 4.3

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

Випадок	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	25	13	52,0 [#]	1	4,0	10	40,0 [#]	1	4,0
РТБ	18	10	55,6 [#]	2	11,1	6	33,3 [#]	0	0
ЛПП	15	8	53,3 [#]	1	6,7	4	26,7 [#]	2	13,3
НЛТБ	15	7	46,7 [#]	1	6,7	5	33,3 [#]	2	13,3
ХТБ	17	3	17,6	5	29,4*	4	23,6	5	29,4*
Всього	90	41	45,6*	10	11,1	29	32,2*	10	11,1

Примітки:

- [#] – статистично значима різниця показника у межах випадку ($p < 0,05$).
- * – статистично значима різниця показника між групами хворих ($p < 0,05$).

При аналізі показників цитокінового профілю у хворих на деструктивний МРТБ легень, за визначенням випадку захворювання на туберкульоз, до початку лікування встановлено, що стан імунітету був у межах норми лише у 8 (32,0 %) хворих з ВДТБ, 1 (6,7 %) – з ЛПП та 1 (5,9 %) – з ХТБ. У решти хворих не залежно від випадку захворювання визначалось значне зростання всіх показників досліджуваних цитокінів по відношенню до показників донорів.

При вивченні вмісту цитокінів у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання на туберкульоз, на початку лікування (табл. 4.4) встановлено, що показник TNF- α незалежно від випадку захворювання, статистично значимо ($p < 0,05$)

перевищував нормальні показники: при ВДТБ – у 24,4 рази, РТБ – у 29,9 рази, ЛПП – 17,5 рази, НЛТБ – у 35,9 рази та ХТБ – у 14,7 рази. ІЛ-6 при всіх випадках, окрім ВДТБ, статистично значимо ($p < 0,05$) перевищував нормальні показники: РТБ – у 23,3 рази, ЛПП – у 15,4 рази, НЛТБ – у 51,1 рази та ХТБ – у 12,5 рази. ІЛ-4 статистично значимо не відрізнявся від норми, проте, при НЛТБ та ВДТБ він був вищим у 4,2 та 2,7 рази. ІЛ-2, окрім РТБ, при інших випадках статистично значимо ($p < 0,05$) перевищував норму: при ВДТБ – у 2,7 рази, при ЛПП та НЛТБ – у 2,5 рази та при ХТБ – у 2,2 рази. ІЛ-10, окрім ВДТБ, при інших випадках статистично значимо ($p < 0,05$) перевищував норму: при РТБ – у 6,3 рази, при ЛПП – у 5,8 рази, НЛТБ – у 7,7 рази та при ХТБ – у 4,8 рази.

Таблиця 4.4

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

Випадок захворювання	Кількість хворих	Рівні цитокінів у сироватці крові, пкг/мл				
		TNF- α	ІЛ-6	ІЛ-4	ІЛ-2	ІЛ-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. [#] – статистично значима різниця по вмісту одного цитокіна між випадками ($p < 0,05$).

2. * – статистично значима різниця по вмісту одного цитокіна у порівнянні з показником групи здорових осіб ($p < 0,05$).

За даними коефіцієнтів $TNF-\alpha/IL-10$ і $IL-6/IL-10$ у всіх хворих на деструктивний МРТБ легень (рис.4.1), незалежно від випадку захворювання на туберкульоз, спостерігався дисбаланс відношення цитокінів з переважанням продукції раннього прозапального цитокіну – $TNF-\alpha$.

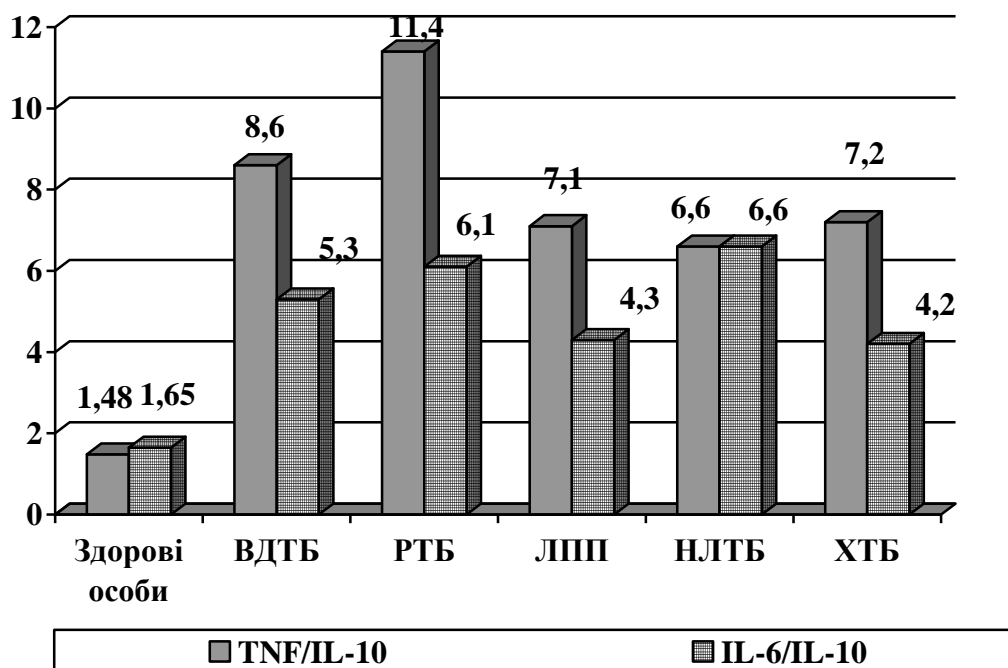


Рис. 4.1. Співвідношення про- і протизапальних цитокінів у хворих на деструктивний МРТБ в залежності від випадку захворювання

Таким чином, у всіх хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання на туберкульоз, спостерігався виражений дисбаланс відношення в системі цитокінів, з переважанням продукції прозапального цитокіну – $TNF-\alpha$ (а при НЛТБ й $IL-6$), що вказувало на зв'язок прогресування активності специфічного процесу з високим рівнем прозапальних цитокінів.

Підтвердженням вище вказаного став аналіз кореляційних зв'язків між показниками цитокінового профілю у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно випадку захворювання. Встановлено прямі кореляційні зв'язки при ВДТБ між $TNF-\alpha$ і $IL-6$ ($r=0,48$; $p<0,01$) та $IL-10$ ($r=0,543$; $p<0,004$); $IL-4$ і $IL-2$ ($r=0,627$; $p<0,0005$). При РТБ між: $TNF-\alpha$ і $IL-6$ ($r=0,645$; $p<0,002$) та $IL-10$ ($r=0,591$; $p<0,007$); $IL-6$ і $IL-10$ ($r=0,700$; $p<0,0008$);

IL-4 і IL-10 ($r=0,577$; $p<0,009$). При ЛПП між: TNF- α і IL-6 ($r=0,718$; $p<0,001$) та IL-10 ($r=0,768$; $p<0,0003$); IL-6 і IL-10 ($r=0,800$; $p<0,0001$); IL-4 і IL-2 ($r=0,589$; $p<0,01$). При НЛТБ між: TNF- α і IL-6 ($r=0,988$; $p<0,0001$). При ХТБ між: TNF- α і IL-6 ($r=0,494$; $p<0,03$); IL-6 і IL-4 ($r=0,500$; $p<0,03$); IL-4 і IL-2 ($r=0,645$; $p<0,03$); IL-2 і IL-10 ($r=0,513$; $p<0,02$). Як бачимо, при всіх випадках визначалась статистично значима пряма корелятивна залежність між раннім і пізнім прозапальними цитокінами (TNF- α і IL-6) і протизапальними цитокінами (IL-4 і IL-10).

За даними літератури [171, 195, 215, 217, 246], використання інтегральних гематологічних індексів дозволяє на самих ранніх стадіях розвитку захворювання, не прибігаючи до спеціальних складних та коштовних методів (імунограми, дослідження цитокінів), оцінити в динаміці різні ланки імунної системи. Так, про стан регуляторних і імунних функцій організму важливу інформацію дає загальний аналіз крові (показники лейкоформули), який необхідно інтерпретувати як імунограму. Тому проведено аналіз лейкоцитарної формули з розрахунком інтегральних гематологічних індексів імунологічної толерантності організму (ГІ ІТО) у хворих на деструктивний МРТБ.

За даними табл. 3.24 (ГІ ІТО) на високу активність запального процесу та зміни імунологічної реактивності (напруження неспецифічної ланки імунітету) у хворих на деструктивний МРТБ легень вказувало статистично значиме підвищення ІЗЛК у 3,3 разу ($p<0,0005$) та ІСНЛ – у 1,3 разу ($p<0,0005$). У $\frac{1}{2}$ хворих відбувалося посилення мікрофагальної системи, а іншої половини – макрофагальної (ІСНМ). ІЛГ у хворих був значно знижений ($p<0,05$), що вказувало на розвиток аутоімунних змін. Про дисбаланс функціонального стану імунної системи (напруження функціонального стану імунної системи) у переважної кількості хворих на деструктивний МРТБ легень вказувало значне зниження ІРР ($p<0,05$).

Таким чином, у хворих на деструктивний МРТБ легень спостерігалось значне зростання ІЗЛК, ІСНЛ та ІСНМ на тлі значного зниження ІЛГ та ІРР.

Гранулоцити відіграють важливу визначальну роль у реалізації імунної відповіді на інфекційні агенти. Відставання у реагуванні на попадання мікроорганізмів з боку моноцитів і лімфоцитів призводить до запізнення фази завершеного фагоцитозу з одного боку та до пізньої активації лімфоцитів як ефекторної ланки імунної відповіді з іншого. При цьому активовані нейтрофільні гранулоцити продукують ферменти та агресивні форми кисню, які не лише знищують мікроорганізми, але і пошкоджують тканини хазяїна при імунному запаленні. Тому, підвищення ІЗЛК віддзеркалює несприятливий фактор у відношенні адекватності і своєчасності реагування системи імунітету в цілому. Прогностично підвищення ІЗЛК є несприятливою зміною реактивності організму у хворих на ХРТБ та може вказувати на затяжний перебіг туберкульозу з можливим переходом у хронічну форму.

Як відомо, моноцити – це клітини з високою метаболічною активністю та високим вмістом ліпази, завдяки якій вони активно діють на мікроорганізми з ліпідною оболонкою (МБТ), здійснюючи їх фагоцитоз. Покинувши судинне русло, моноцити диференціюються у тканинні макрофаги, приймаючи участь у включенні і регуляції механізмів імунітету. Макрофаги розпізнають антиген та представляють його лімфоцитам у такій формі, яка дозволяє останнім диференціюватися та розвивати специфічну реакцію на даний антиген. Ці макрофаги та дендритні клітини приймають участь у активації клітинної і гуморальної ланок специфічного імунної системи, секретують прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-2).

Проведено вивчення ГІ ІТО у хворих на деструктивний МРТБ легень, за визначенням випадку захворювання на туберкульоз, до початку лікування (табл. 4.5). Встановлено, що у хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання, ІЗЛК у переважної кількості хворих був статистично значимо підвищеним ($p < 0,05$), що вказувало на високу активність запального процесу. А у хворих з ХТБ він був вищим у 1,2 разу, ніж при інших випадках.

Таблиця 4.5

ГІ ІТО у хворих на деструктивний МРТБ, за визначенням випадку ($M \pm m$)

Зміни ГІ ІТО	ВДТБ (n=50)		РТБ (n=50)		ЛППІ (n=50)		НЛТБ (n=50)		ХТБ (n=50)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ІЗЛК	$6,2 \pm 0,8^{\#}$		$6,3 \pm 0,8^{\#}$		$6,0 \pm 0,9^{\#}$		$5,9 \pm 0,6^{\#}$		$7,5 \pm 1,0^{\#}$	
підвищено	43	86,0*	37	74,0*	42	84,0*	42	84,0*	42	84,0*
знижено	7	14,0	13	26,0	8	16,0	8	16,0	8	16,0
ІСНЛ	$2,7 \pm 0,2^{\bullet}$		$2,6 \pm 0,2^{\bullet}$		$3,3 \pm 0,3^{\#}$		$3,3 \pm 0,3^{\#}$		$3,5 \pm 0,4^{\#}$	
підвищено	22	44,0	19	38,0	26	52,0	31	62,0*	31	62,0*
знижено	28	56,0	31	62,0*	24	48,0	19	38,0	19	38,0
ІЛГ	$4,0 \pm 0,3^{\#}$		$4,2 \pm 0,3$		$3,9 \pm 0,3^{\#}$		$3,7 \pm 0,3^{\#}$		$3,6 \pm 0,3^{\#}$	
підвищено	14	28,0	20	40,0	14	28,0	14	28,0	11	22,0
знижено	36	72,0*	30	60,0*	36	72,0*	36	72,0*	39	78,0*
ІСНМ	$13,1 \pm 1,5$		$15,7 \pm 1,6^{\#}$		$16,3 \pm 1,5^{\#}$		$18,1 \pm 1,7^{\bullet}$		$18,4 \pm 2,3^{\bullet}$	
підвищено	25	50,0	25	50,0	27	54,0	35	70,0*	23	46,0
знижено	25	50,0	25	50,0	23	46,0	15	30,0	27	54,0
ІСЛМ	$6,0 \pm 0,9$		$6,7 \pm 0,6^{\#}$		$7,0 \pm 1,1^{\#}$		$7,5 \pm 1,1^{\#}$		$7,2 \pm 1,0^{\#}$	
підвищено	15	30,0	25	50,0	23	46,0	24	48,0	20	40,0
знижено	35	70,0*	25	50,0	27	54,0	26	52,0	30	60,0*
ІСЛЕ	$12,3 \pm 1,7^{\#}$		$10,2 \pm 1,5$		$12,1 \pm 1,7^{\#}$		$9,5 \pm 1,4$		$10,6 \pm 1,6$	
підвищено	27	54,0	18	36,0	26	52,0	20	40,0	20	40,0
знижено	23	46,0	32	64,0*	24	48,0	30	60,0*	30	60,0*
ІРР	$6,4 \pm 0,9^{\#}$		$7,4 \pm 0,7^{\#}$		$7,4 \pm 1,1^{\#}$		$8,2 \pm 1,1^{\#}$		$8,5 \pm 1,2^{\#}$	
підвищено	5	10,0	6	12,0	6	12,0	7	14,0	8	16,0
знижено	45	90,0*	44	88,0*	44	88,0*	43	86,0*	42	84,0*

Примітки:

1. [#] – статистично значима різниця відносно здорових осіб (табл. 3.24), ($p < 0,05$).
2. * – статистично значима різниця показника у межах випадку ($p < 0,05$).
3. [•] – статистично значима різниця показника між групами хворих ($p < 0,05$).

При аналізі показника ІСНЛ, залежно від випадку захворювання встановлено, що: при ВДТБ та ЛПП він майже з однаковою частотою був як підвищений, так і знижений; при РТБ у переважній кількості осіб він був знижений ($\chi^2=5,76$; $p < 0,025$), при НЛТБ та ХТБ у переважній кількості осіб ($\chi^2=5,76$; $p < 0,025$) він був статистично значимо підвищеним ($p < 0,01$). Отже, за показником ІСНЛ найбільш виражена активність запального процесу та напруження неспецифічного імунітету визначалась у хворих з НЛТБ та ХТБ. Показник ІЛГ був значно зниженим у переважній кількості хворих не залежно від випадку захворювання, а статистично значимо зниженим ($p < 0,05$) – при ХТБ, НЛТБ, ЛПП та ВДТБ, з найнижчим його значенням при ХТБ, вказуючи на переважання аутоімунних процесів. Показник ІРР не залежно від випадку захворювання у статистично значимо переважній кількості хворих на деструктивний МРТБ був зниженим ($p < 0,001$), що вказувало на напруження функціонального стану імунітету.

Показник ІСНМ майже при всіх випадках (окрім ВДТБ) статистично значимо був підвищеним ($p < 0,05$), що вказувало на посилення макрофагальної системи. При цьому, майже при всіх випадках (окрім НЛТБ) його підвищення і зниження визначалося майже з однаковою частотою. При НЛТБ у значній кількості хворих ($\chi^2=16,0$; $p < 0,001$) ІСНМ був підвищеним, а при ХТБ та НЛТБ – вищим у 1,4 разу, ніж при ВДТБ ($p < 0,04$).

Показник ІСЛМ майже при всіх випадках (окрім ВДТБ) статистично значимо був підвищеним ($p < 0,05$), що вказувало на переважання ефекторної ланки імунологічного процесу. При ВДТБ та ХТБ цей показник був статистично значимо знижений ($\chi^2=16,0$; $p < 0,001$ та $\chi^2=4,0$; $p < 0,05$, відповідно). При всіх повторних випадках підвищення та зниження ІСЛМ визначалося майже з однаковою частотою.

Показник ІСЛЕ був підвищений при всіх випадках захворювання, а статистично значимо у 1,4 разу ($p < 0,05$) при ВДТБ та ЛПП, що вказувало на переважання гіперчутливості негайного типу імунологічного процесу. ІСЛЕ був

значно зниженим у переважній кількості хворих при РТБ ($\chi^2=4,0$; $p<0,05$), НЛТБ та ХТБ ($\chi^2=7,84$; $p<0,01$), вказуючи на переважання у хворих гіперчутливості уповільненого типу імунологічного процесу.

Проведення кореляційного аналізу дозволило встановити статистично значимі зв'язки між показниками цитокінів та гематологічними індексами імунологічної толерантності організму хворих на деструктивний МРТБ легень. Так, встановлено статистично значимі прямі кореляційні зв'язки при ВДТБ між ІЛ-4 та ІСНЛ ($r=0,441$, $p<0,02$); між TNF- α та ІСНМ ($r=0,440$, $p<0,02$), ІСЛМ ($r=0,418$, $p<0,03$) та ІРР ($r=0,568$, $p<0,002$); між ІЛ-10 та ІСЛМ ($r=0,574$, $p<0,002$) та ІРР ($r=0,525$, $p<0,005$). При РТБ між TNF- α та ІЗЛК ($r=0,570$, $p<0,01$) та ІСНЛ ($r=0,506$, $p<0,02$); між ІЛ-6 та ІЗЛК ($r=0,516$, $p<0,02$) та ІСНЛ ($r=0,479$, $p<0,03$); між ІЛ-10 та ІЗЛК ($r=0,514$, $p<0,02$). При ЛПП між ІЛ-6 та ІЗЛК ($r=0,526$, $p<0,03$); між ІЛ-2 та ІСЛЕ ($r=0,732$, $p<0,001$). При ХТБ між ІЛ-10 та ІСЛМ ($r=0,511$, $p<0,03$), ІСЛЕ ($r=0,742$, $p<0,0004$) та ІРР ($r=0,696$, $p<0,001$); між ІЛ-2 та ІСЛЕ ($r=0,500$, $p<0,03$).

За показниками цитокінового профілю встановлено, що у хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання на туберкульоз, визначалось прогресування активності та тяжкість запального процесу, з виразними Th-2 реакціями. А за даними кореляційного аналізу найбільша залежність практично всіх ГІ ІТО встановлена з протизапальними цитокінами (ІЛ-10 та ІЛ-4), що підтвердило переважання Th-2 реакції на тлі пригнічення Th-1. За даними гематологічних індексів імунологічної толерантності у хворих на деструктивний МРТБ, не залежно від випадку захворювання, встановлена висока активність запального процесу та напруга неспецифічної ланки імунітету (особливо при НЛТБ та ХТБ); переважання аутоімунних процесів (частіше при ХТБ); посилення макрофагальної системи (особливо при ХТБ та НЛТБ); переважання ефektorної ланки імунологічного процесу; переважання гіперчутливості негайного типу імунологічного процесу

при ВДТБ та ЛПП, а при РТБ, НЛТБ та ХТБ – уповільненого типу; напруження функціонального стану імунної системи.

Таким чином, у хворих на деструктивний МРТБ легень між встановленими змінами за інтегральними гематологічними індексами імунологічної толерантності організму та досліджуваними показниками цитокінового профілю існує тісний взаємозв'язок, який відіграє важливу роль у формуванні імунних реакцій у протитуберкульозному захисті у хворих на деструктивний МРТБ. У хворих на деструктивний МРТБ легень з найбільш важким перебігом відбуваються глибокі цитоморфологічні та функціональні порушення імунної системи, що зв'язано з значним уповільненням процесів регресії патологічних змін у легенях. Продукція ІЛ-4 у відповідь на проникнення МБТ може сповільнити імунну відповідь і обмежити ушкодження легеневої тканини внаслідок гальмування надмірної запальної реакції, на яку вказує значне зростання прозапальних цитокінів (TNF- α , ІЛ-6). При цьому підвищена продукція ІЛ-4 викликає прогресування деструктивного МРТБ. Надлишок ІЛ-10 призводить до розвитку хронізації процесу, сприяє активізації гуморальної ланки імунної відповіді. Баланс між запаленням і протекторною імунною відповіддю визначає прогноз специфічної інфекції. Рівень ІЛ-4, ІЛ-10 відбиває специфічні імунні реакції у хворих на деструктивний МРТБ. Тому, вивчення рівнів ІЛ-4, ІЛ-10 дозволить одержати інформацію про ступінь тяжкості запального процесу, його перехід на системний рівень і прогноз перебігу деструктивного МРТБ, що дозволить вчасно діагностувати імунологічні порушення у хворих на деструктивний МРТБ легень і правильно підібрати засобу імунокорекції.

Висновки

У хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання, визначалось прогресування активності та тяжкість запального процесу, з виразними Th-2 реакціями імунної системи, що проявлялось зростанням всіх досліджуваних показників цитокінового профілю. Найбільш

глибокі порушення у цитокиновій системі у бік Th-2 типу імунної відповіді визначалися серед хворих з повторними випадками (НЛТБ, ЛПП, РТБ) з найвищими показниками TNF- α , IL-6 та IL-10, вираженим дисбалансом відношення про- та протизапальних цитокінів з переважанням продукції TNF- α , вказуючи не лише на інтенсивність запального процесу та прогресування активності специфічного процесу. Зниження TNF- α у хворих на ХТБ було зв'язаним з на утворенням фокального некрозу та поширенням інтерстиціального фіброзу.

За гематологічними індексами імунологічної толерантності організму у хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання, встановлена висока активність запального процесу та напруга неспецифічної ланки імунітету (підвищення ІЗЛК та ІСНЛ), особливо при НЛТБ та ХТБ; переважання аутоімунних процесів (зниження ІЛГ), частіше при ХТБ; посилення макрофагальної системи (підвищення ІСНМ), особливо при ХТБ та НЛТБ; переважання ефektorної ланки імунологічного процесу (підвищення ІСЛМ); переважання гіперчутливості негайного типу імунологічного процесу при ВДТБ та ЛПП (підвищення ІСЛЕ), а при РТБ, НЛТБ та ХТБ – уповільненого типу (зниження ІСЛЕ); напруження функціонального стану імунної системи (зниження ІРР).

За даними кореляційного аналізу найбільша залежність практично всіх ГІ ІТО встановлена з протизапальними цитокінами (IL-10 та IL-4), що підтвердило переважання Th-2 типу імунної відповіді.

У хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання доцільним є застосування імуномодулятора імуномодулятора глютаміл-цистеїніл-глїцин динатрію.

4.2. Особливості вегетативних змін у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання

Встановлено, що на початку лікування у статистично значимо переважної кількості хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання, реєструвалися зміни на ЕКГ: у 39 хворих (78 %) з ВДТБ, 45 (90 %) – з повторними випадками (РТБ, ЛПП та НЛТБ) та ХТБ – у 48 (98 %). При цьому, статистично значимо у більшій кількості показники ЕКГ були у межах норми при ВДТБ ($\chi^2 = 18,93$; $p < 0,005$).

У табл. 4.6 представлена частота різних змін ЕКГ у хворих на деструктивний МРТБ легень, за визначенням випадку захворювання на туберкульоз. ЕКГ характеризувалась наступними змінами: незалежно від випадку захворювання ЧСС була підвищена та проявлялась переважно синусовою тахікардією ($p < 0,05$): при ХТБ у 32 хворих (64,0 %), ВДТБ – 29 (58,0 %), РТБ та ЛПП – 24 (48,0 %) та НЛТБ – 18 (36,0 %). Порушення процесів реполяризації також незалежно від випадку захворювання визначалося у переважній кількості хворих ($p < 0,05$): при ХТБ у 48 хворих (96,0 %), ЛПП – 45 (90,0 %), НЛТБ – 44 (88,0 %), РТБ – 43 (86,0 %) та ВДТБ – 39 (78,0 %). При цьому, частота помірних та дифузних порушень процесів реполяризації була майже однаковою та статистично значимо не відрізнялась. Порушення провідності статистично значимо ($p < 0,05$) частіше при всіх випадках проявлялося неповною блокадою ПНПГ: при ХТБ у 19 хворих (38,0 %), ВДТБ та РТБ – 17 (34,0 %), ЛПП – 13 (26,0 %) та НЛТБ – 12 (24,0 %). Гіпертрофія міокарда правого шлуночка частіше встановлена при ХТБ – у 11 (22,0 %), ніж при інших випадках ($p < 0,05$).

У табл. 4.7 представлена характеристика показників ВСР у хворих на деструктивний МРТБ легень, за визначенням випадку захворювання на туберкульоз, до початку лікування.

Таблиця 4.6

**Частота різних змін ЕКГ у хворих на деструктивний МРТБ легень,
залежно від випадку захворювання на туберкульоз**

Показники ЕКГ	Випадок захворювання									
	ВДТБ (n=50)		РТБ (n=50)		ЛПП (n=50)		НЛТБ (n=50)		ХТБ (n=50)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Норма	11	22,0*	5	10,0	5	10,0	5	10,0	1	2,0
Порушення автоматизму:	31	62,0	25	50,0	25	50,0	20	40,0	34	68,0
синусова аритмія	1	2,0	1	2,0	0	0	1	2,0	1	2,0
синусова брадікардія	1	2,0	0	0	0	0	0	0	0	0
синусова тахікардія	29	58,0*	24	48,0*	24	48,0*	18	36,0*	32	64,0*
екстрасистолія	0	0	0	0	1	2,0	1	2,0	1	2,0
Порушення процесів реполяризації:	39	78,0*	43	86,0*	45	90,0*	44	88,0*	48	96,0*
помірні	23	46,0	20	40,0	24	48,0	25	50,0	26	52,0
дифузні	16	32,0	23	46,0	21	42,0	19	38,0	22	44,0
Порушення провідності:	20	40,0	20	40,0	16	32,0	13	26,0	25	50,0
вповільнення провідності по ПНПГ	0	0	1	2,0	3	6,0	0	0	1	2,0
прикмети неповної блокади ПНПГ	2	4,0	3	6,0	0	0	1	2,0	5	10,0
неповна блокада ПНПГ	17	34,0*	17	34,0*	13	26,0*	12	24,0*	19	38,0*
блокада ПНПГ	1	2,0	0	0	0	0	0	0	0	0
Гіпертрофія правого шлуночка міокарда	1	2,0	1	2,0	6	12,0*	3	6,0	11	22,0*
ЧСС, за хв.	83,8 ± 2,4		83,6 ± 2,5		83,3 ± 3,0		81,6 ± 2,3		88,5 ± 2,6	

Примітка. * - статистично значима різниця показника між групами (p<0,05).

Таблиця 4.7

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

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

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

Проведений аналіз показників ВСР у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання на туберкульоз, дозволив встановити статистично значиму різницю лише при НЛТБ – показники АМо та ІН були вищими у 1,2 та 1,9 разу, відповідно, ніж при ЛПП ($p < 0,05$). В цілому статистично значимої різниці у показниках ВСР між випадками не виявлено, що вказувало на те, що у хворих на деструктивний МРТБ не залежно від випадку захворювання на туберкульоз визначалась симпатикотонія зі зниженням вагусної і гуморальної регуляції серцевого ритму та перенапруга компенсаторних механізмів організму.

Для оцінки характеру адаптаційних реакцій був використаний адаптаційний індекс, який відбиває рівень неспецифічної адаптації організму, за методом, запропонованим Л.Х. Гаркави с соавт. (1977).

Оцінка характеру адаптаційних реакцій організму (рис. 4.2) дозволила встановити, що у хворих на деструктивний МРТБ на початку лікування

статистично значимо переважали ($\chi = 9,73$; $p < 0,005$) наступні адаптаційні реакції: підвищеної активації (РПА) – у 27 (30,0 %) та спокійної активації (РСА) – у 32 (35,6 %).

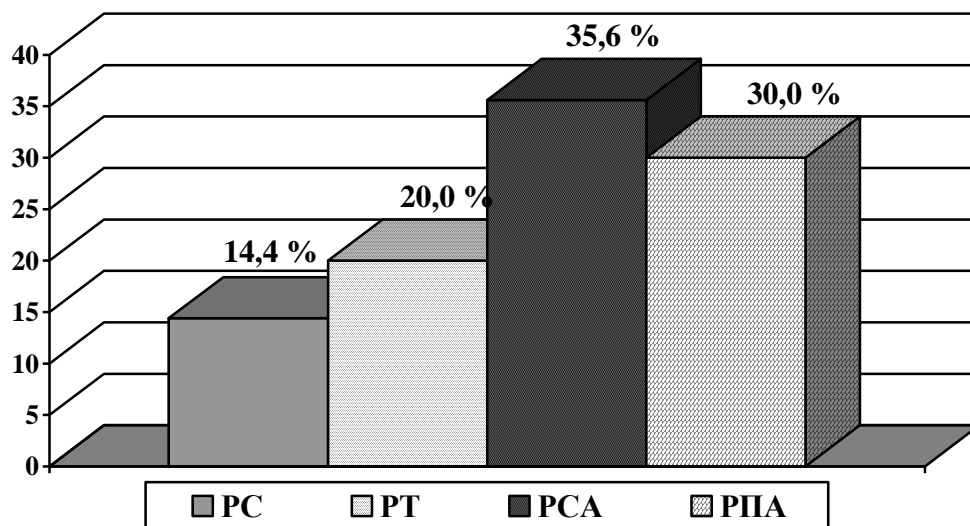


Рис. 4.2. Характер адаптаційних реакцій організму у хворих на деструктивний МРТБ на початку лікування

Показник РПА вказував на включення фізіологічних складових в активацію адаптаційних процесів, і як наслідок, високі адаптаційні можливості і високу стресову стійкість організму. Показник РСА – на стабілізацію серцевого ритму з переходом його регуляції на більш низький гуморально-метаболічний, не здатний швидко забезпечувати гомеостаз, що вказувало на знижені функціональні можливості міокарда. Крайні варіанти реакцій пристосування – стресу (PC) і тренування (PT) встановлено у 13 (14,4 %) і 18 (20,0 %). Показник PT вказував на явне напруження компенсаторно-приспосувальних механізмів організму, а показник PC – на виснаження їх функціонування та зрив вегетативної регуляції серцевого ритму, що вказувало на різко знижені функціональні можливості міокарда. AI в середньому склав ($0,39 \pm 0,02$), що вказувало на загальне напруження компенсаторно-приспосувальних механізмів організму хворих на деструктивний МРТБ легень.

У табл. 4.8 представлено характер адаптаційних реакцій організму у хворих на деструктивний МРТБ легень, за визначенням випадку захворювання на туберкульоз, на початку лікування.

Таблиця 4.8

Показники адаптаційних реакцій організму у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання, на початку лікування

Показник	Випадок захворювання									
	ВДТБ (n=25)		РТБ (n=18)		ЛПП (n=15)		НЛТБ (n=15)		ХТБ (n=17)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
РС	1	4,0	0	0,0	3	20,0 [#]	4	26,7 [#]	5	29,4 [#]
РТ	1	4,0	8	44,4 ^{#*}	3	20,0	0	0,0	6	35,3 [#]
РСА	9	36,0*	7	38,9 ^{#*}	3	20,0	8	53,3*	5	29,4
РПА	14	56,0 ^{#*}	3	16,7	6	40,0 ^{#*}	3	20,0	1	5,9
AI (M ± m)	0,39 ± 0,1		0,39 ± 0,1		0,36 ± 0,1		0,38 ± 0,1		0,44 ± 0,1	

Примітки:

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

Як свідчать отримані дані, при ВДТБ статистично значимо переважали РСА та РПА, ніж критичні адаптаційні реакції (92,0 % проти 8,0 %, відповідно; $p < 0,05$), при РТБ – РСА та РПА (60,0 % проти 40,0 %; $p < 0,05$), ЛПП – між критичними адаптаційними реакціями та РСА і РПА статистично значимої різниці не встановлено (44,4 % проти 55,6 %), НЛТБ – РСА та РПА (73,3 % проти 26,7 %; $p < 0,05$), при ХТБ – критичні адаптаційні реакції (64,7 % проти 35,3 %; $p < 0,05$). При цьому, при ВДТБ статистично значимо частіше визначалися РСА ($\chi^2=17,81$; $p < 0,001$) та РПА ($\chi^2=32,0$; $p < 0,001$), ніж критичні адаптаційні реакції (РС та РТ); при РТБ – РТ ($\chi^2=12,55$; $p < 0,001$) та РСА

($\chi^2=8,86$; $p<0,025$); при ЛПП – РС, РТ та РСА визначалися з однаковою частотою (20,0 %), з переважанням РПА ($\chi^2=6,67$; $p<0,05$); при НЛТБ статистично значимо частіше визначався РСА ($\chi^2=18,62$; $p<0,001$), при ХТБ переважали РС, РТ та РСА ($p<0,05$) та визначалися майже з однаковою частотою.

Таким чином, при ВДТБ, РТБ та НЛТБ статистично значимо переважали РСА, що вказувало на напруження компенсаторно-приспосувальних механізмів організму, стабілізацію серцевого ритму з переходом його регуляції на більш низький гуморально-метаболічний, не здатний швидко забезпечувати гомеостаз та знижені функціональні можливості міокарда. При ЛПП – між критичними адаптаційними реакціями та РСА і РПА статистично значимої різниці не встановлено, що вказувало на наростання у цієї категорії хворих напруження компенсаторно- компенсаторних механізмів організму. При ХТБ переважання критичних адаптаційних реакцій (РС та РТ) вказувало на напруження та виснаження функціонування адаптаційно-компенсаторних механізмів, зрив вегетативної регуляції серцевого ритму, та різко знижені функціональні можливості міокарда.

Виявлені вегетативні порушення та зміни адаптаційно-приспосувальних реакцій організму можуть сприяти зниженню ефективності антимікобактеріального лікування хворих на деструктивний МРТБ легень, тому потребують відповідної до виявлених змін медикаментозної корекції. Застосування засобів, що потенціюють дію антимікобактеріальних препаратів та нормалізують реактивність організму і плин туберкульозного процесу, передбачає рішення цієї клінічної проблеми.

Висновки

У хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання, на початку лікування за даними ЕКГ визначаються порушення функціонального стану серцево-судинної системи переважно у вигляді синусової тахікардії, порушення процесів реполяризації, неповної блокади

ПНПГ та ін., що є електрокардіографічними критеріями легеневого серця. Найменшими ці прояви були при ВДТБ (за рахунок більшої частоти норми показників ЕКГ), а найбільшими при ХТБ (з гіпертрофією правого шлуночка міокарда).

У 65,6 % хворих на деструктивний МРТБ легень на початку лікування визначались адаптаційні реакції РПА та РСА, що вказувало на напруження компенсаторно-приспосувальних механізмів організму та проявлялось: у 35,6 % - стабілізацією серцевого ритму з переходом його регуляції на більш низький гуморально-метаболический, не здатний швидко забезпечувати гомеостаз, що вказувало на знижені функціональні можливості міокарда, у 14,4 % (РС) – напруженням компенсаторно-приспосувальних механізмів організму та у 20,0 % (РТ) – виснаженням функціонування компенсаторно-приспосувальних механізмів та зривом вегетативної регуляції серцевого ритму, що вказувало на різко знижені функціональні можливості міокарда. При ВДТБ, РТБ, ЛПП та НЛТБ переважали РСА та РПА, при ХТБ – РС та РТ.

У хворих на деструктивний МРТБ легень порушення вільнорадикального перекисного окислення білків, незалежно від випадку захворювання, проявлялися ранньою окисною деструкцією білка та інтенсивним оксидативним стресом, про що свідчило підвищення концентрації АФГсп та КФГсп у 1,4 разу ($p < 0,05$), та зниженням адаптаційно-компенсаторних можливостей організму – підвищення концентрації АФГін у 1,7 разу ($p < 0,05$). При ВДТБ, ЛПП та НЛТБ визначався високий рівень вторинної ЕІ, що проявлялося підвищенням рівня МСМсп у 1,2 разу ($p < 0,05$). Незалежно від випадку захворювання у всіх хворих визначалося значне зниження адаптаційно-компенсаторних механізмів організму, що проявлялося зниженням рівня МСМін у 1,3 разу ($p < 0,05$).

При ВДТБ, РТБ та НЛТБ переважало напруження компенсаторно-приспосувальних механізмів організму, стабілізація серцевого ритму з переходом його регуляції на більш низький гуморально-метаболический, не

здатний швидко забезпечувати гомеостаз та зниження функціональних можливостей міокарда; при ЛПП – наростання напруження адаптаційно-компенсаторних механізмів організму; при ХТБ переважання – напруження та виснаження функціонування адаптаційно-компенсаторних механізмів, зрив вегетативної регуляції серцевого ритму та різко знижені функціональні можливості міокарда. Порушення вегетативної регуляції серцевого ритму проявлялися статистично значимим підвищенням тонуусу симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

У хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання, доцільним для корекції вегетативної дисфункції є застосування анксиолітика мебікар (має вегетостабілізуючі та антиоксидантні властивості), а змін вільнорадикального пероксидного окиснення білків та усунення вторинної ендогенної інтоксикації – цитопротектор пропіонату дигідрат (має антиоксидантні властивості).

4.3 Особливості стану вільнорадикального пероксидного окиснення білків та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання

Вивчено показники маркерів ОМБ у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ легень, за визначенням випадку захворювання на туберкульоз, на початку лікування (табл. 4.9). При оцінці окисного потенціалу організму у хворих на деструктивний МРТБ легень за маркерами спонтанної ОМБ (ОМБсп) у сироватці крові встановлено, що незалежно від випадку захворювання на туберкульоз, концентрація АФГсп та КФГсп у сироватці крові була статистично значимо ($p < 0,05$) вищою, ніж у здорових донорів, що вказувало на ранню окисну деструкцію білка та інтенсивний оксидативний стрес. При цьому, при НЛТБ показники АФГсп та КФГсп у сироватці крові були статистично значимо вищими у 1,2 рази, ніж при ХТБ ($p < 0,025$). При

оцінці ступеня резервно-адаптаційних можливостей за маркерами індукованої ОМБ (ОМБін) у сироватці крові встановлено, що концентрація АФГін була підвищена ($p < 0,05$) незалежно від випадку захворювання та без статистично значимої різниці між випадками, вказуючи на значне зниження резервно-адаптаційних можливостей. При цьому, статистично значимо маркер КФГін у сироватці крові відрізнявся лише при ХТБ, що проявлялось його зниженням у 1,3 рази ($p < 0,01$), як по відношенню до здорових донорів, так й ВДТБ і ЛПП. Незначне його зниження на 11,0 % визначалось при РТБ та НЛТБ.

Таблиця 4.9

Рівень маркерів ОМБ у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання на туберкульоз, на початку лікування ($M \pm m$)

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

Примітки:

1. $\#$ – статистично значима різниця показника у порівнянні з показником групи здорових осіб ($p < 0,05$).

2. $*$ – статистично значима різниця показника між випадками ($p < 0,05$).

Таким чином, порушення вільнорадикального пероксидного окиснення білків у хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку

захворювання, проявлялися ранньою окисною деструкцією білка та інтенсивним окисним стресом, про що свідчило підвищення концентрації АФГсп та КФГсп у сироватці крові у 1,4 разу ($p < 0,05$), та зниженням адаптаційно-компенсаторних можливостей організму – підвищення концентрації АФГін у 1,7 разу ($p < 0,05$).

Показники рівня вмісту МСМ у сироватці крові хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання на туберкульоз, на початку лікування (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Показники рівня МСМ у сироватці крові хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання на туберкульоз, на початку лікування ($M \pm m$)

Випадок захворювання	Показники МСМ					
	МСМ _{сп} , довжина хвилі, нм			МСМ _{ін} , 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:

1. [#] – статистично значима різниця показника у порівнянні з показником групи здорових осіб ($p < 0,05$).

2. * – статистично значима різниця показника між випадками ($p < 0,05$).

Аналіз показників рівня МСМ у сироватці крові хворих на деструктивний МРТБ легень, за визначенням випадку захворювання, дозволив встановити, що

статистично значимо показники МСМ спонтанної ОМБ (МСМсп) були вищими, ніж у здорових донорів лише при ВДТБ, ЛПП та НЛТБ, що вказувало на високий рівень вторинної ендогенної інтоксикації у цих хворих. При цьому, при ХТБ показник МСМсп₂₅₄ був статистично значимо у 1,2 рази нижчим, ніж при ВДТБ ($p < 0,05$). Статистично значимо показники МСМ індукованої ОМБ (МСМін) при довжині хвиль 272 та 280 були зниженими у 1,3 рази ($p < 0,05$) при всіх випадках захворювання, що вказувало на зниження адаптаційно-компенсаторних реакцій організму з початком зриву компенсаторних резервів.

Встановлено, що показники МСМ спонтанної ОМБ (МСМсп) у сироватці крові при довжині усіх досліджуваних хвиль були підвищеними у 1,2 разу ($p < 0,05$) при ВДТБ, ЛПП та НЛТБ, що вказувало на високий рівень вторинної ендогенної інтоксикації. При ХТБ показник МСМсп₂₅₄ був у 1,2 разу нижчим, ніж при ВДТБ ($p < 0,05$). Рівень МСМ індукованої ОМБ (МСМін) при довжині хвиль 272 і 280 були зниженими у 1,3 разу ($p < 0,05$) при всіх випадках захворювання, що вказувало на зниження адаптаційно-компенсаторних механізмів організму з початком зриву компенсаторних резервів.

Висновки

У хворих на деструктивний МРТБ легень при ВДТБ, ЛПП та НЛТБ визначався найбільш високий рівень вторинної ендогенної інтоксикації, що проявлялося підвищенням у 1,2 разу ($p < 0,05$) МСМсп у сироватці крові. Незалежно від випадку захворювання, у всіх хворих визначалося значне зниження адаптаційно-компенсаторних механізмів організму, що проявлялося зниженням МСМін при довжині хвиль 272 та 280 у 1,3 рази ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про можливу ефективність застосування у хворих на деструктивний МРТБ легень (особливо при ВДТБ, ЛПП та НЛТБ) комплексу патогенетичного лікування, що спрямоване на зниження рівня вторинної ендогенної інтоксикації та корекцію адаптаційно-компенсаторних механізмів організму.

4.4 Кореляційні зв'язки між імунологічними, біохімічними та вегетативними показниками у хворих на деструктивний МРТБ легень

З метою виявлення взаємозв'язків між показниками ВСР та ОМБ у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання на туберкульоз, проведено кореляційний аналіз (табл. 4.11).

У хворих з новими випадками деструктивного МРТБ (рис. 4.3) зростання ЧСС було прямо зв'язано із зростанням рівня показників, що характеризують вторинну ендогенну інтоксикацію – МСМсп272 ($r=0,436$; $p<0,001$) та МСМсп280 ($r=0,393$; $p<0,004$). Зниження ВАР зворотно зв'язано із зростанням показників вторинної 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 зв'язано із зростанням інтенсивності оксидативного стресу: КФГсп ($r=-0,280$; $p<0,04$) та рівнем вторинної ендогенної інтоксикації: МСМсп254 ($r=-0,297$; $p<0,03$), МСМсп272 ($r=-0,462$; $p<0,001$) та МСМсп280 ($r=-0,421$; $p<0,001$).

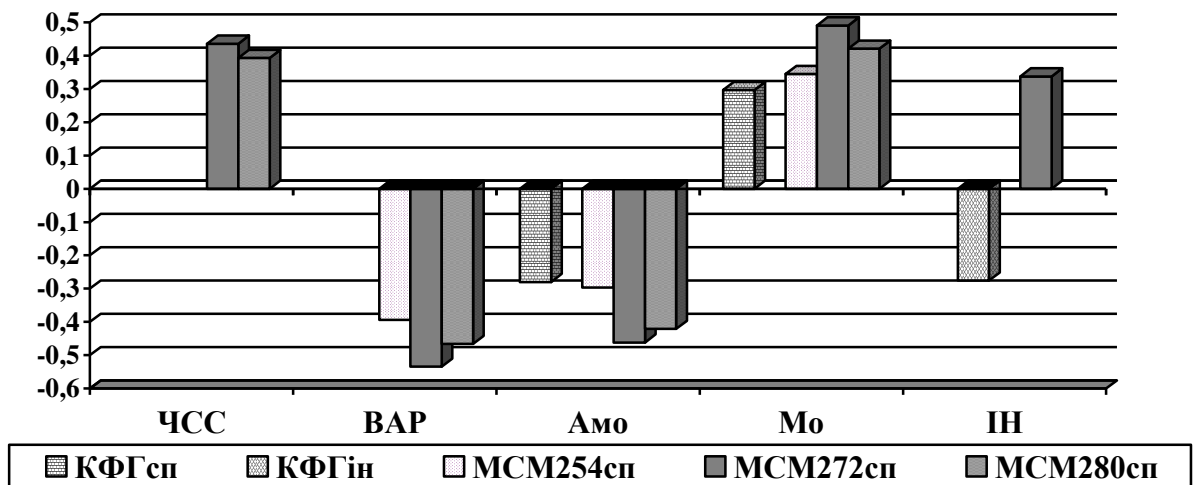


Рис. 4.3. Взаємозв'язки між показниками ВСР та окисної модифікації білків у хворих на деструктивний МРТБ з новими випадками захворювання, ($p<0,05$), вісь ординат – коефіцієнт кореляції (r)

Таблиця 4.11

Взаємозв'язки між показниками ВСР та окисної модифікації білків у хворих на деструктивний МРТБ

Показники ОМБ	Показники ВСР						ІН
	ЧСС	ВАР	АМО <small>xxxxxx</small>	Мо <small>xxxxxx</small>			
АФГсп <small>xxxxxx</small>	ЛПП ($r=0,651; p<0,001$) НЛТБ ($r=0,405; p<0,02$)	РТБ ($r=0,354; p<0,03$)					
КФГсп <small>xxxxxx</small>	ЛПП ($r=0,404; p<0,02$) НЛТБ ($r=0,459; p<0,01$)		ВДТБ ($r=-0,280; p<0,04$)	ВДТБ ($r=0,297; p<0,03$)			
АФГін <small>xxxxxx</small>	НЛТБ ($r=0,369; p<0,04$)		РТБ ($r=-0,334; p<0,04$) НЛТБ ($r=-0,527; p<0,004$)				
КФГін <small>xxxxxx</small>	РТБ ($r=0,347; p<0,03$) НЛТБ ($r=0,495; p<0,007$)		РТБ ($r=-0,372; p<0,02$) НЛТБ ($r=-0,544; p<0,003$)			ВДТБ ($r=-0,276; p<0,04$)	
МСМ254сп		ВДТБ ($r=-0,394; p<0,004$)	ВДТБ ($r=-0,297; p<0,03$)	ВДТБ ($r=0,345; p<0,01$)			
МСМ272сп	ВДТБ ($r=0,436; p<0,001$)	ВДТБ ($r=-0,535; p<0,0001$)	ВДТБ ($r=-0,462; p<0,001$)	ВДТБ ($r=0,491; p<0,0004$) РТБ ($r=0,334; p<0,04$)	ВДТБ ($r=0,338; p<0,01$) НЛТБ ($r=0,374; p<0,04$)		
МСМ280сп	ВДТБ ($r=0,393; p<0,004$)	ВДТБ ($r=-0,466; p<0,0008$)	ВДТБ ($r=-0,421; p<0,001$)	ВДТБ ($r=0,421; p<0,002$) РТБ ($r=0,384; p<0,02$)			
МСМ254ін	РТБ ($r=0,565; p<0,0007$)		РТБ ($r=-0,565; p<0,0007$) ХТБ ($r=0,339; p<0,04$)	РТБ ($r=0,416; p<0,01$)			
МСМ272ін	РТБ ($r=0,620; p<0,0002$)		РТБ ($r=-0,545; p<0,001$) ХТБ ($r=0,394; p<0,02$)	РТБ ($r=0,384; p<0,02$)			
МСМ280ін	РТБ ($r=0,354; p<0,0002$)		РТБ ($r=-0,558; p<0,0008$) ХТБ ($r=0,400; p<0,02$)	РТБ ($r=0,396; p<0,01$)			

Зростання Mo було прямо зв'язано із зростання інтенсивності оксидативного стресу: $K\Phi Г_{сп}$ ($r=0,297$; $p<0,03$) та показників рівня вторинної ендогенної інтоксикації: $MCM_{сп254}$ ($r=0,345$; $p<0,01$), $MCM_{сп272}$ ($r=0,491$; $p<0,0004$) та $MCM_{сп280}$ ($r=0,421$; $p<0,002$). Зростання показника $ІН$ було зворотно зв'язано із зростанням інтенсивності окисної деструкції білка: $K\Phi Г_{ін}$ ($r=-0,276$; $p<0,04$) та прямо із зростанням показників рівня вторинної ендогенної інтоксикації: $MCM_{ін 272}$ ($r=0,338$; $p<0,01$).

У хворих з повторними випадками деструктивного МРТБ легень (рис. 4.4) зростання ЧСС було прямо зв'язано при РТБ із інтенсивністю окисної деструкції білка – $K\Phi Г_{ін}$ ($r=0,347$; $p<0,03$) та зниженням рівня показників, що характеризують адаптаційно-компенсаторні реакції – $MCM_{ін254}$ ($r=0,565$; $p<0,0007$), $MCM_{ін272}$ ($r=0,620$; $p<0,0002$) та $MCM_{ін280}$ ($r=0,354$; $p<0,0002$); при ЛПП та НЛТБ – із зростанням інтенсивності оксидативного стресу: $A\Phi Г_{сп}$ ($r=0,651$; $p<0,001$) і ($r=0,405$; $p<0,02$), відповідно, $K\Phi Г_{сп}$ ($r=0,404$; $p < 0,02$) і ($r=0,459$; $p<0,01$), при НЛТБ із зниженням показників адаптаційно-компенсаторних реакцій – $A\Phi Г_{ін}$ ($r=0,369$; $p<0,04$), $K\Phi Г_{ін}$ ($r=0,495$; $p<0,007$).

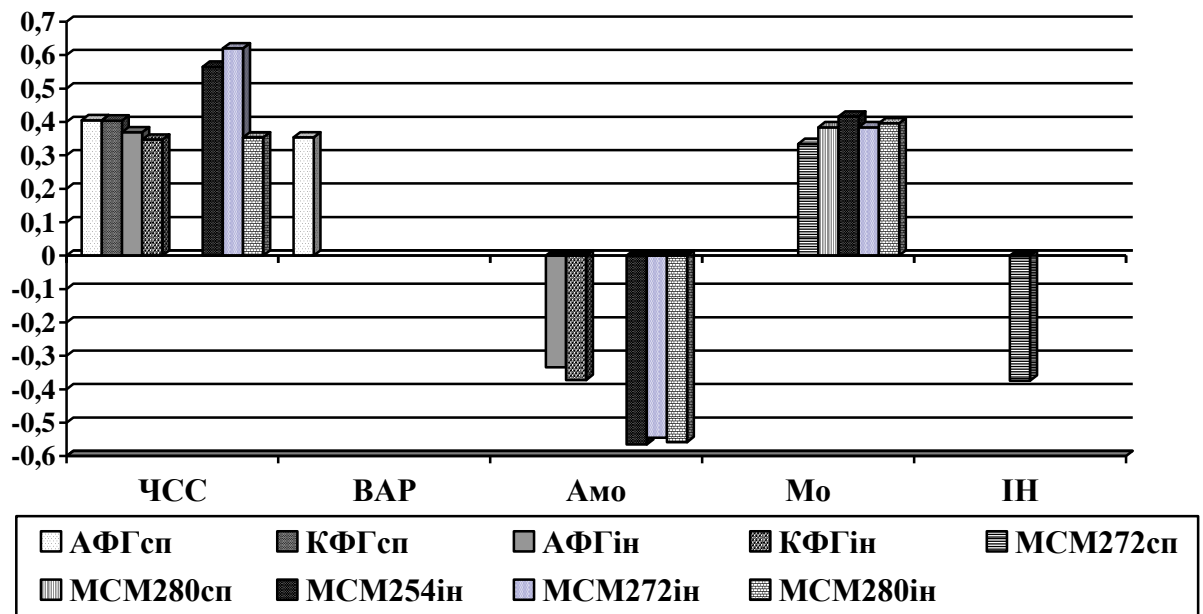


Рис. 4.4. Взаємозв'язки між показниками ВСР та окисної модифікації білків у хворих на деструктивний МРТБ з повторними випадками захворювання, ($p<0,05$), вісь ординат – коефіцієнт кореляції (r)

Зниження ВАР при РТБ було прямо зв'язано із зростанням інтенсивності оксидативного стресу: АФГсп ($r=0,354$; $p<0,03$). Зниження Амо при РТБ було зворотно зв'язано із зростанням інтенсивності окисної деструкції білка: 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 зв'язано із зростанням показників вторинної ендогенної інтоксикації: 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 зв'язано із зростанням показників ендогенної інтоксикації: МСМісп272 ($r=-0,374$; $p<0,04$).

У хворих з хронічним перебігом деструктивного МРТБ легень зв'язок встановлено лише між зниженням показників Амо та зниженням рівня показників МСМ метал-індукованої ОМБ: 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 легень, незалежно від випадку захворювання, існує зв'язок між показниками ВСР та ОМБ. При наростанні інтенсивності оксидативного стресу та рівня вторинної ендогенної інтоксикації відбувалося зростання інтенсивності симпатикотонії.

Проведено аналіз взаємозв'язків між показниками цитокінової системи та ОМБ у хворих на деструктивний МРТБ легень (табл. 4.12).

Між показниками МСМ індукованої ОМБ та цитокінового профілю статистично значимих кореляційних зв'язків не встановлено. У хворих з новими випадками деструктивного МРТБ легень (рис. 4.5) зростання вмісту TNF- α було прямо зв'язано зі зростанням рівня показників вторинної ендогенної інтоксикації: МСМсп254 ($r=0,276$; $p<0,04$).

Таблиця 4.12

Взаємозв'язки між показниками цитокінів та ОМБ у хворих на деструктивний МРТБ

Показники	Показники цитокінового профілю			
	TNF- α	IL-6	IL-4	IL-2
ОМБ				IL-10
АФГ сп			ВДТБ ($r=0,288$; $p<0,03$)	ВДТБ ($r=0,299$; $p<0,03$) ЛПП ($r=0,365$; $p<0,04$)
КФГ сп			ВДТБ ($r=0,295$; $p<0,03$) НЛТБ ($r=0,340$; $p<0,04$)	ВДТБ ($r=0,451$; $p<0,01$)
КФГ ін		РТБ ($r=0,456$; $p<0,04$)		НЛТБ ($r=0,442$; $p<0,01$)
МСМ254сп	ХТБ ($r=0,446$; $p<0,009$)	НЛТБ ($r=0,389$; $p<0,03$)		НЛТБ ($r=0,457$; $p<0,01$)
МСМ272сп	ВДТБ ($r=0,276$; $p<0,04$) НЛТБ ($r=0,276$; $p<0,04$) ХТБ ($r=0,420$; $p<0,01$)		ЛПП ($r=0,420$; $p<0,02$)	НЛТБ ($r=0,432$; $p<0,01$)
МСМ280сп	ХТБ ($r=0,433$; $p<0,01$)		ЛПП ($r=0,540$; $p<0,003$)	НЛТБ ($r=0,379$; $p<0,04$)

Таблиця 4.13

Взаємозв'язки між показниками ВСР та цитокінів у хворих на деструктивний МРТБ

Цитокіни	Показники ВСР			
	ЧСС	ВАР	Амо	Мо
TNF- α	ЛПП ($r=0,489$; $p<0,008$)			ЛПП ($r=-0,410$; $p<0,02$) РТБ ($r=-0,414$; $p<0,01$)
IL-6	ЛПП ($r=0,478$; $p<0,009$)		ЛПП ($r=0,567$; $p<0,002$) ХТБ ($r=0,374$; $p<0,03$)	ЛПП ($r=-0,591$; $p<0,001$) ХТБ ($r=-0,276$; $p<0,03$)
IL-4			ХТБ ($r=0,439$; $p<0,01$)	
IL-2	ЛПП ($r=0,384$; $p<0,03$) ХТБ ($r=0,343$; $p<0,04$)		ХТБ ($r=0,404$; $p<0,01$)	ХТБ ($r=-0,398$; $p<0,02$)
IL-10	ЛПП ($r=-0,428$; $p<0,02$) НЛТБ ($r=0,432$; $p<0,01$)		ЛПП ($r=0,525$; $p<0,004$) НЛТБ ($r=-0,365$; $p<0,04$) ХТБ ($r=-0,343$; $p<0,04$)	ЛПП ($r=-0,463$; $p<0,01$) НЛТБ ($r=-0,586$; $p<0,001$)

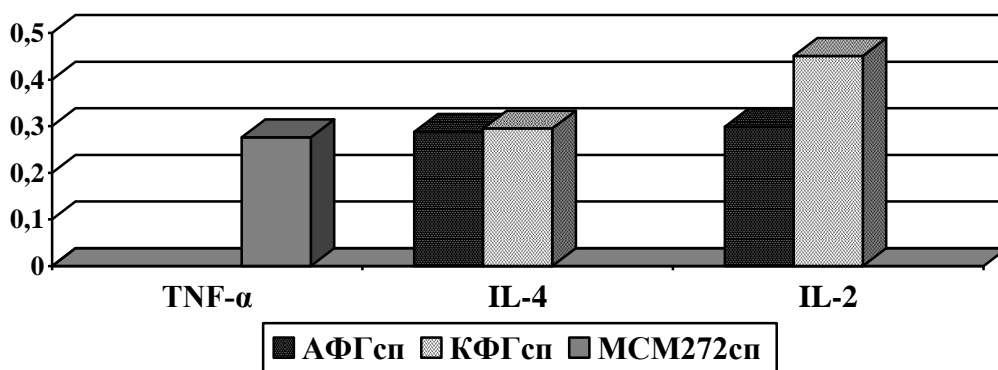


Рис. 4.5. Взаємозв'язки між показниками цитокінів та ОМБ у хворих з новими випадками деструктивного МРТБ, ($p < 0,05$), вісь ординат – коефіцієнт кореляції (r)

Зростання вмісту IL-4 було прямо зв'язано зі зростанням інтенсивності оксидативного стресу: АФГсп ($r=0,288$; $p < 0,03$) та КФГсп ($r=0,295$; $p < 0,03$). Зростання вмісту IL-2 було прямо зв'язано зі зростанням інтенсивності оксидативного стресу: АФГсп ($r=0,299$; $p < 0,03$), КФГсп ($r=0,451$; $p < 0,01$).

У хворих з повторними випадками деструктивного МРТБ легень (рис. 4.6) зростання вмісту TNF-α було прямо зв'язано при НЛТБ зі зростанням рівня показників вторинної ендогенної інтоксикації ($r=0,276$; $p < 0,04$). Зростання рівня вмісту IL-6 при РТБ було прямо зв'язано зі зростанням інтенсивності оксидативного стресу: КФГін ($r=0,456$; $p < 0,04$), при НЛТБ – зі зростанням рівня показників вторинної ендогенної інтоксикації: МСМсп254 ($r=0,389$; $p < 0,03$). Зростання вмісту IL-4 було прямо зв'язано при НЛТБ зі зростанням інтенсивності оксидативного стресу: КФГсп ($r=0,340$; $p < 0,04$), при ЛПП – зі зростанням рівня показників вторинної ендогенної інтоксикації: МСМсп272 ($r=0,340$; $p < 0,04$), МСМсп280 ($r=0,540$; $p < 0,003$). Зростання вмісту IL-2 при ЛПП та НЛТБ було прямо зв'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 показників вторинної ЕІ – МСМсп254 ($r=0,457$; $p < 0,01$). Зростання вмісту IL-10 при НЛТБ було прямо зв'язано зі зростанням рівня показників вторинної ендогенної інтоксикації: МСМсп254 ($r=0,397$; $p < 0,03$), МСМсп272 ($r=0,432$; $p < 0,01$) та МСМсп280 ($r=0,379$; $p < 0,04$).

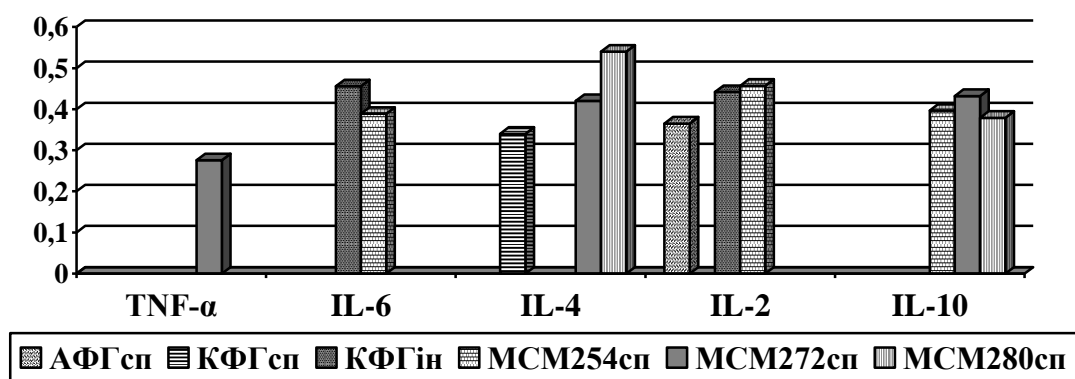


Рис. 4.6. Взаємозв'язки між показниками цитокінів та ОМБ у хворих з повторними випадками деструктивного МРТБ, ($p < 0,05$), вісь ординат – коефіцієнт кореляції (r)

У хворих з хронічним перебігом деструктивного МРТБ легень зростання вмісту TNF- α було прямо зв'язано зі зростанням рівня показників вторинної ендогенної 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 рівня показників цитокінів (TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10) бік переважання Th-2 типу імунної відповіді зі зростанням інтенсивності оксидативного стресу (зростання рівня маркерів ОМБ) та рівня вторинної ендогенної інтоксикації (зростання рівня МСМ).

Проведено аналіз взаємозв'язків між показниками цитокінового профілю та ВСР у хворих на деструктивний МРТБ легень (табл. 4.13). Встановлено, що у хворих з новими випадками деструктивного МРТБ зв'язки між цими показниками не визначалися.

У хворих з повторними випадками деструктивного МРТБ легень (рис. 4.7) зростання ЧСС при ЛПП було прямо зв'язано зі зростанням вмісту TNF- α ($r=0,489$; $p < 0,008$), IL-6 ($r=0,478$; $p < 0,009$) та IL-2 ($r=0,384$; $p < 0,03$). Зниження ВАР було зв'язано зі зростанням вмісту IL-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 зв'язано зі зростанням вмісту IL-6 ($r=0,567$; $p < 0,002$) та IL-10 ($r=0,525$; $p < 0,004$); при НЛТБ – зворотно зі зростанням вмісту IL-10 ($r=-0,365$;

$p < 0,04$). Зростання показника Мо було зворотно зв'язано при ЛПП зі зростанням вмісту TNF- α ($r = -0,410$; $p < 0,02$), IL-6 ($r = -0,591$; $p < 0,001$), IL-10 ($r = -0,463$; $p < 0,01$). Зростання показника ІН було зворотно зв'язано зі зростанням при РТБ вмісту TNF- α ($r = -0,414$; $p < 0,01$), при НЛТБ – IL-10 ($r = -0,586$; $p < 0,001$).

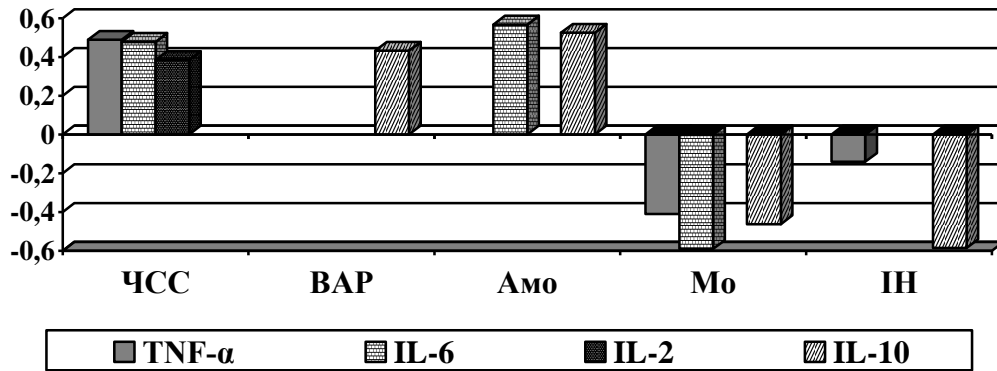


Рис. 4.7. Взаємозв'язки між показниками ВСР та цитокинів у хворих з повторними випадками деструктивного МРТБ, ($p < 0,05$), вісь ординат – коефіцієнт кореляції (r)

У хворих з хронічним перебігом деструктивного МРТБ легень (рис. 4.8) зростання ЧСС було прямо зв'язано зі зростанням вмісту IL-2 ($r = 0,343$; $p < 0,04$). Зниження показника АМо було прямо зв'язано зі зростанням вмісту IL-6 ($r = 0,374$; $p < 0,03$), IL-4 ($r = 0,439$; $p < 0,01$), IL-2 ($r = 0,404$; $p < 0,01$) та зворотно – зі зростанням вмісту IL-10 ($r = -0,343$; $p < 0,04$). Зростання показника Мо було зворотно зв'язано зі зростанням вмісту IL-6 ($r = -0,3550,276$; $p < 0,03$) та IL-2 ($r = -0,398$; $p < 0,02$).

Отже, у хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання на туберкульоз, зміни вегетативної регуляції серцевого ритму у бік переважання симпатикотонії, напруження та виснаження функціонування компенсаторно-приспосувальних механізмів залежало від порушення стану імунної системи – зростання рівня показників цитокінового профілю, що свідчить про виражену активність запального процесу.

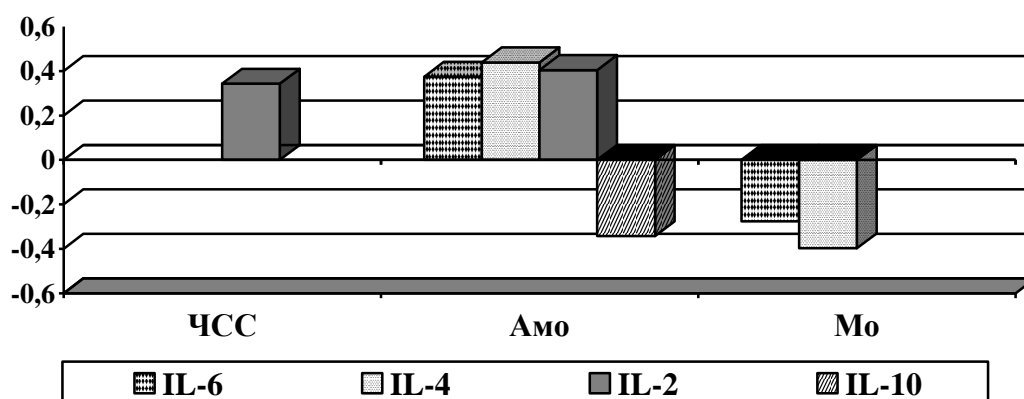


Рис. 4.8. Взаємозв'язки між показниками ВСР та цитокінів у хворих з хронічним перебігом деструктивного МРТБ, ($p < 0,05$), вісь ординат – коефіцієнт кореляції (r)

У хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання, вегетативні зміни з переважанням симпатикотонії, напруження та виснаження функціонування адаптаційно-компенсаторних механізмів організму було зв'язано із змінами стану цитокінової системи, а саме зростання вмісту $TNF-\alpha$, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10.

Таким чином, проведений аналіз взаємозв'язків у хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання, дозволив встановити тісний зв'язок між змінами стану імунної системи, виразністю запального процесу, симпатикотонією, активацією вільнорадикального перекисного окислення білків та виразністю вторинної ендогенної інтоксикації.

Оскільки, підвищення ефективності хіміотерапії у хворих на деструктивний МРТБ легень залишається одним із основних і найскладніших завдань фтизіатрії, своєчасна корекція вегетативної дисфункції, інтенсивністю вільнорадикального перекисного окислення білків, виразністю вторинної ендогенної інтоксикації у даної категорії хворих патогенетичними засобами, може сприяти підвищенню ефективності протитуберкульозної хіміотерапії.

Висновки

Проведений аналіз взаємозв'язків у хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку, дозволив встановити тісний зв'язок між імунологічними змінами, виразністю запального процесу, симпатикотонією, інтенсивністю вільнорадикального пероксидного окиснення білків та виразністю вторинної ендогенної інтоксикації.

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ІМУНОМОДУЛЯТОРА ГЛУТАМІЛ-ЦИСТЕЇНІЛ-ГЛІЦИН ДИНАТРІЮ СПРЯМОВАНОГО НА КОРЕКЦІЮ ІМУНОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ МРТБ ЛЕГЕНЬ

Виявлені зміни стану імунітету (зростання вмісту TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 у сироватці крові) потребували корекції. Для цього у якості імуномодулятора був вибраний глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію, який за механізмом дії ще має такі властивості як, токсикомодифікуючі (нейтралізації і виведення токсичних продуктів). Застосовували 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. Курс лікування – 24 ін'єкції.

Для вивчення впливу імуномодулятора глутамін-цистиніл-гліцин динатрію на стан імунної системи в дослідження було включено 60 хворих на деструктивний МРТБ легень, яких розподілили на 2 групи. Групи порівняння відрізнялись за комплексом лікування: 30 хворих, які отримували на тлі поліхіміотерапії (ПХТ) імуномодулятор глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію (основна група) та 30 хворих, які отримували лише ПХТ (контрольна група). Групи порівняння (основна та контрольна) були ідентичні між собою за призначеними режимами хіміотерапії, оскільки група порівняння підбиралась до основної групи згідно профілю медикаментозної резистентності МБТ, давності та тяжкості туберкульозного процесу.

Хворі основної та контрольної груп були ідентичні за віком, переважали чоловіки молодого та середнього віку (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Розподіл хворих основної та контрольної груп за статтю та віком

Показник	Основна група, n=30		Контрольна група, n=30	
	абс.	%	абс.	%
чоловіки	24	80,1	25	83,3
жінки	6	19,9	5	16,7
Середній вік	37,8 ± 2,0		36,7 ± 2,0	

У табл. 5.2 представлено розподіл хворих груп порівняння за визначенням випадку захворювання на туберкульоз.

Таблиця 5.2

Структура хворих груп порівняння за визначенням випадку захворювання на туберкульоз

Випадок захворювання	Кількість хворих				p
	Основна група		Контрольна група		
	абс.	%	абс.	%	
ВДТБ	7	23,3	8	26,6	>0,05
РТБ	5	16,7	5	16,7	>0,05
ЛПП	6	20,0	5	16,7	>0,05
НЛТБ	7	23,3	6	20,0	>0,05
ХТБ	5	16,7	6	20,0	>0,05
Всього	30	100	30	100	

Як свідчать дані табл. 5.2 групи порівняння були ідентичні відповідно до випадку захворювання за кількістю хворих в основній і контрольній групах із новими випадками захворювання було (23,3 % та 26,6 %, відповідно), невдачею

попереднього лікування (23,3 % та 20,0 %), перервою попереднього лікування (20,0 % та 16,7 %), рецидивом захворювання (16,7 % та 16,7 %) та хронічним процесом (16,7 % та 20,0 %).

Усі хворі мали поширений деструктивний процес у легенях. Серед клінічних форм були інфільтративна та дисемінована, зі статистично значимим переважанням інфільтративної – в основній групі 20 (66,7 %) проти 10 (33,3 %), відповідно ($\chi^2=11,15$; $p<0,005$) та в контрольній – 22 (73,3 %) проти (26,7 %), ($\chi^2=21,71$; $p<0,005$).

Усі хворі мали однаковий профіль медикаментозної резистентності МБТ. Розширеної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів в групах спостереження не було. За даними анамнезу захворювання (аналіз попереднього лікування), серед хворих основної та контрольної груп, лікування протитуберкульозними препаратами тільки I ряду було проведено у 8 (26,7 %) проти 8 (26,7 %) хворих, протитуберкульозними препаратами I та II ряду – у 22 (73,3 %) проти у 22 (73,3 %) хворих, відповідно.

Отже, більшість пацієнтів в групах порівняння на попередніх етапах лікувались протитуберкульозними препаратами II ряду, що могло здійснювати додатковий негативний вплив на стан імунної системи у хворих на деструктивний МРТБ легень, та, як наслідок, на ефективність лікування.

5.1. Динаміка показників стану імунітету у хворих на деструктивний МРТБ легень в процесі лікування з використанням в комплексній терапії імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію

У табл. 5.3 представлено рівень показників цитокінів у крові у хворих на деструктивний МРТБ легень за групами порівняння на початку комплексної терапії. Як свідчать дані таблиці значення показників цитокінового профілю у хворих на деструктивний МРТБ легень в обох групах на початку комплексної терапії статистично значимо не відрізнялись.

Таблиця 5.3

Вміст цитокінів у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ легень на початку комплексної терапії (M ± m), (пкг/мл)

Показник	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)	p
TNF- α	35,1 ± 4,2	34,0 ± 7,1	>0,05
IL-6	26,4 ± 3,5	27,4 ± 7,1	>0,05
IL-4	1,2 ± 0,1	1,3 ± 0,3	>0,05
IL-2	3,4 ± 0,5	4,5 ± 1,4	>0,05
IL-10	3,0 ± 0,3	3,8 ± 1,4	>0,05

Оцінку ефективності комплексного лікування хворих на деструктивний МРТБ легень з додатковим включенням до протитуберкульозної хіміотерапії імуномодулятора глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію проводили за наступними показниками (табл. 5.9):

- нормалізація показників цитокінового профілю у сироватці крові;
- нормалізація показників окисної модифікації білків та молекул середньої маси у сироватці крові;
- нормалізація адаптаційно-компенсаторних механізмів організму;
- припинення бактеріовиділення (за мазком/культурою) – частота та середні терміни;
- розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у легенях за даними променевого дослідження органів грудної порожнини;
- деструкції у легенях (зникнення, регресія, збільшення, без змін) за даними променевого дослідження органів грудної порожнини та середні терміни загоєння деструкцій;
- зникнення клініко-лабораторних симптомів;
- частота побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів.

Показники стану імунітету оцінювали на початку інтенсивної фази лікування (ІФХТ) та по завершенню ІФХТ (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Динаміка вмісту цитокінів у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ легень в процесі лікування при застосуванні імуномодулятора глютаміл-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 ± 4,2	8,2 ± 1,5	<0,05	34,0 ± 7,1	35,8 ± 6,4	>0,05	<0,05
IL-6	26,4 ± 3,5	5,4 ± 0,9	<0,05	27,4 ± 7,1	20,6 ± 4,7	>0,05	<0,05
IL-4	1,2 ± 0,1	1,0 ± 0,1	>0,05	1,3 ± 0,3	1,5 ± 0,3	>0,05	>0,05
IL-2	3,4 ± 0,5	1,9 ± 0,2	<0,05	4,5 ± 1,4	3,9 ± 0,7	>0,05	<0,05
IL-10	3,0 ± 0,3	1,3 ± 0,2	<0,05	3,8 ± 1,4	4,2 ± 1,3	>0,05	<0,05

Як свідчать дані табл. 5.4 у хворих на деструктивний МРТБ легень на тлі застосування у комплексному лікуванні імуномодулятора глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію визначалось зниження усіх показників цитокінів у сироватці крові з тенденцією до їх нормалізації. TNF-α у 4,2 разу ($p < 0,05$), що нижче у 4,1 разу ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі; IL-6 – у 4,5 разу ($p < 0,05$) та у 3,8 разу ($p < 0,05$), відповідно; IL-2 – у 1,7 разу ($p < 0,05$) та у 2 разу ($p < 0,05$); IL-10 – у 2,3 разу ($p < 0,05$) та у 3,2 разу ($p < 0,05$). У контрольній групі статистично значимої динаміки не встановлено.

Тому проведено аналіз показників цитокінового профілю, залежно від наявності деструктивного процесу.

Виявлено, що у 14 хворих (46,7 %) основної групи із нормалізацією показників цитокінового профілю у сироватці крові: 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. Співвідношення раннього і пізнього прозапальних цитокінів до протизапального медіатора вказували на практично нормалізацію балансу між ними: коефіцієнти TNF- α /IL-10 та IL-6/IL-10 склали 1,8 та 2,0, відповідно (рис. 5.1).

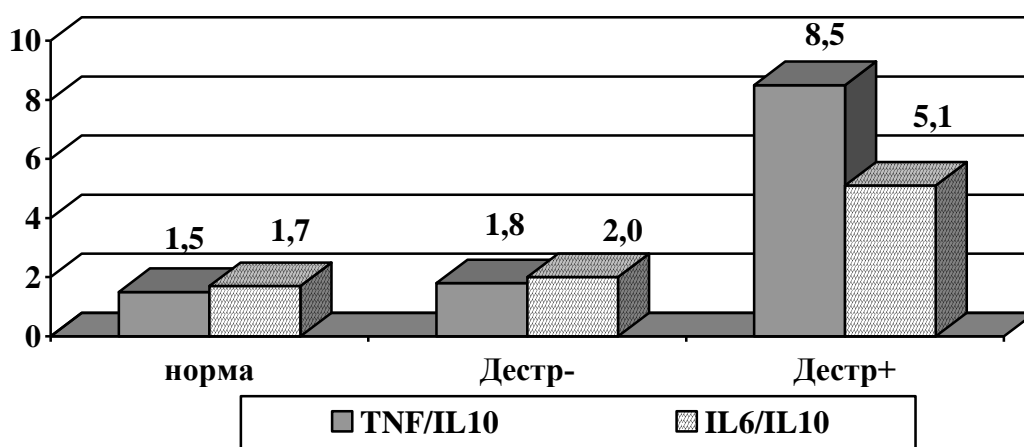


Рис. 5.1. Співвідношення раннього і пізнього прозапальних цитокінів до протизапального медіатора в залежності від наявності деструктивного процесу в процесі лікування у хворих основної групи

У 16 хворих (53,3 %) на тлі вираженої позитивної динаміки зниження рівнів показників цитокінів у сироватці крові з тенденцією до їх нормалізації деструктивні зміни у легенях зберігалися: TNF- α у 2,5 разу ($13,7 \pm 2,3$; $p < 0,05$), IL-6 – у 3,1 разу ($8,3 \pm 1,5$; $p < 0,05$), IL-10 – у 2,1 разу ($1,6 \pm 0,3$; $p < 0,05$), та не статистично значимо ($p > 0,05$) – IL-2 у 1,4 разу ($2,4 \pm 0,4$) і IL-4 у 1,3 разу ($0,9 \pm 0,2$). Співвідношення прозапальних цитокінів до протизапального медіатора вказували на збереження прозапальних змін з переважанням продукції раннього прозапального цитокіну – TNF- α : коефіцієнти TNF- α /IL-10 та IL-6/IL-10 склали 8,5 та 5,1, відповідно.

В табл. 5.5 наведено рівень цитокінів у сироватці крові, залежно від результатів рентгенологічної динаміки, у контрольній групі.

Таблиця 5.5

**Вміст цитокінів у сироватці крові, залежної від напрямку
рентгенологічних змін легеневого процесу, у хворих контрольної групи
після курсу інтенсивної фази хіміотерапії (M ± m), (пкг/мл)**

Показник, пкг/мл	Променева динаміка			p
	позитивна (n=11)	слабкопозитивна (n=12)	негативна (n=7)	
	1	2	3	
TNF- α	14,0 ± 4,4	31,7 ± 9,7	77,1 ± 8,2	p ₁₋₂ < 0,05; p ₁₋₃ < 0,0005; p ₂₋₃ < 0,02
IL-6	8,8 ± 2,8	14,6 ± 5,1	49,4 ± 12,1	p ₁₋₃ < 0,01; p ₂₋₃ < 0,01
IL-4	0,8 ± 0,2	1,5 ± 0,5	2,4 ± 0,7	p ₁₋₃ < 0,025
IL-2	1,9 ± 0,2	3,6 ± 1,0	7,4 ± 1,4	p ₁₋₃ < 0,005; p ₂₋₃ < 0,025
IL-10	1,6 ± 0,3	3,2 ± 1,9	9,9 ± 3,9	p ₁₋₃ < 0,05

Як свідчать дані табл. 5.5 серед контингенту контрольної групи статистично значиме зниження рівнів показників цитокінового профілю у сироватці крові, в залежності від результатів рентгенологічної динаміки, визначалося у 11 (36,7 %). Рентгенологічно у цих хворих визначалась позитивна динаміка деструктивних змін у легенях, але загоєння деструкцій визначалось лише у 3 пацієнтів (10,0 %). Співвідношення прозапальних цитокінів до протизапального медіатора вказували на збереження дисбалансу вказаних цитокінів з переважанням продукції прозапального цитокіну – TNF- α : коефіцієнти TNF- α /IL-10 та IL-6/IL-10 склали 8,6 та 5,5, відповідно. У 12 хворих (40,0 %) на тлі незначного зниження показників цитокінового профілю

визначалась слабкопозитивна (без динаміки) рентгенологічна динаміка без загоєння деструкцій.

Співвідношення прозапальних цитокінів до протизапального медіатора вказували на збереження дисбалансу відношення вказаних цитокінів у сироватці крові з переважанням продукції прозапального цитокіну – TNF- α : коефіцієнти TNF- α /IL-10 та IL-6/IL-10 склали 9,9 та 4,5, відповідно. У 7 (23,3 %) – встановлено, що на фоні достовірного зростання усіх досліджуваних показників цитокінової системи у сироватці крові визначалась негативна рентгенологічна динаміка з прогресуванням специфічного процесу у легенях. Співвідношення прозапальних цитокінів до протизапального медіатора вказували на збереження дисбалансу відношення вказаних цитокінів з переважанням продукції прозапального цитокіну – TNF- α : коефіцієнти TNF- α /IL-10 та IL-6/IL-10 склали 7,8 та 4,9, відповідно.

Проведено аналіз динаміки рівня показників цитокінового профілю за визначенням випадку захворювання у хворих основної групи (табл. 5.6) та контрольної групи (табл. 5.7).

В основній групі (табл. 5.6) на тлі проведення комплексного лікування із додатковим застосуванням імуномодулятора глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію по завершенню інтенсивної фази лікування нормалізація показників цитокінового профілю у сироватці крові визначалася статистично значимо частіше у хворих на деструктивний МРТБ легень з лікуванням після перерви – у 4 (66,6 %) у порівнянні з новими випадками – у 3 (42,8 %), рецидивами – у 2 (40,0 %) та лікуванням після невдачі хіміотерапії – у 4 (57,1 %), ($\chi^2=9,04$; $p<0,05$).

У хворих на хронічний деструктивний МРТБ легень нормалізації показників цитокінового профілю у сироватці крові не встановлено. Проте, у переважної частити пацієнтів (у 4 (80,0 %); $p<0,05$) визначалося їх значне зниження.

Таблиця 5.6

Динаміка вмісту цитокінів у сироватці крові у хворих основної групи за визначенням випадку (M ± m), (пкг/мл)

Показник	ВДТБ (n=7)		РТБ (n=5)		ЛПП (n=6)		НЛТБ (n=7)		ХТБ (n=5)	
	До ІФХТ	Після ІФХТ	До ІФХТ	Після ІФХТ	До ІФХТ	Після ІФХТ	До ІФХТ	Після ІФХТ	До ІФХТ	Після ІФХТ
TNF-α	36,2 ± 8,0	8,3 ± 2,4*	38,0 ± 11,9	3,7 ± 1,0*	28,9 ± 12,3	2,2 ± 0,4*	41,6 ± 11,0	6,8 ± 2,6*	28,9 ± 8,3	21,3 ± 5,8
IL-6	26,9 ± 6,5	5,4 ± 1,4*	30,4 ± 9,9	3,5 ± 0,7*	17,2 ± 7,9	2,6 ± 0,4*	34,1 ± 10,5	4,9 ± 1,4*	21,6 ± 6,0	11,3 ± 4,3*
IL-4	1,5 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,4	1,5 ± 0,4	1,0 ± 0,4	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,3	1,3 ± 0,4	1,1 ± 0,4
IL-2	2,5 ± 0,3	3,2 ± 0,8	2,1 ± 0,4	1,1 ± 0,3*	3,6 ± 1,4	1,4 ± 0,3	5,5 ± 1,8	1,6 ± 0,3*	2,5 ± 0,8	2,1 ± 0,4
IL-10	3,6 ± 0,5	1,4 ± 0,4*	2,6 ± 0,9	1,5 ± 0,1	2,4 ± 0,9	0,6 ± 0,2	3,5 ± 0,4	1,6 ± 0,5*	2,3 ± 0,7	1,3 ± 0,5

Примітка: * – статистично значима різниця показника між випадками (p<0,05).

Таблиця 5.7

Динаміка вмісту цитокінів у сироватці крові у хворих контрольної групи за визначенням випадку (M ± m), (пкг/мл)

Показник	ВДТБ (n=8)		РТБ (n=5)		ЛПП (n=5)		НЛТБ (n=6)		ХТБ (n=6)	
	До ІФХТ	Після ІФХТ	До ІФХТ	Після ІФХТ	До ІФХТ	Після ІФХТ	До ІФХТ	Після ІФХТ	До ІФХТ	Після ІФХТ
TNF-α	63,5 ± 39,5	17,9 ± 5,4*	42,3 ± 21,1	29,6 ± 14,3	18,9 ± 9,7	37,5 ± 17,2	23,3 ± 14,8	73,4 ± 14,1*	11,3 ± 4,3	25,9 ± 9,2
IL-6	21,9 ± 14,5	9,3 ± 3,2	27,9 ± 13,7	8,7 ± 3,1	16,5 ± 4,0	20,9 ± 10,7	41,2 ± 23,2	53,9 ± 13,4	29,7 ± 12,1	12,0 ± 3,5
IL-4	1,5 ± 0,6	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,6 ± 0,1	1,0 ± 0,2	2,6 ± 1,0	1,5 ± 0,8	1,9 ± 0,6	1,3 ± 0,7	1,5 ± 0,6
IL-2	3,1 ± 0,9	2,1 ± 0,2	1,7 ± 0,3	3,7 ± 1,9	8,6 ± 3,7	2,1 ± 0,3	7,5 ± 5,5	8,0 ± 1,5	2,0 ± 0,4	3,7 ± 1,4
IL-10	3,0 ± 1,9	1,5 ± 0,4	8,2 ± 5,6	1,5 ± 0,4	0,9 ± 0,5	5,9 ± 4,2	5,5 ± 3,5	11,1 ± 4,3	1,8 ± 0,4	1,6 ± 0,5

Примітка: * – статистично значима різниця показника між випадками (p<0,05).

Незалежно від випадку захворювання, у всіх хворих на деструктивний МРТБ легень визначалося статистично значиме зниження з тенденцією до нормалізації рівнів показників цитокінів у сироватці крові: TNF- α та IL-6 ($p < 0,05$) при ВДТБ у 4,3 та 4,9 разу, відповідно, при РТБ – у 10,3 і 8,6 разу, при ЛПП – у 13,2 і 6,6 разу та НЛТБ – у 6,1 і 6,9 разу. При ХТБ рівень TNF- α знизився у 1,3 разу, а рівень IL-6 статистично значимо знизився у 1,9 разу ($p < 0,05$). Рівень IL-4 первісно був не значно підвищеним, а по завершенню лікування у всіх хворих був практично у межах норми. Рівень IL-2 статистично значимо знизився у хворих з НЛТБ – у 3,4 разу ($p < 0,05$) та при РТБ – на 47,0 % ($p < 0,05$). Зниження рівня IL-10 з тенденцією до нормалізації встановлено при всіх випадках захворювання, проте, статистично значимо при ВДТБ – у 2,6 разу ($p < 0,05$) та НЛТБ – у 2,2 разу ($p < 0,05$).

В контрольній групі (табл. 5.7) нормалізація показників цитокінового профілю у сироватці крові визначалася у 2 хворих (25,0 %) з ВДТБ, 1 (20 %) – з РТБ, у 2 (40,0 %) – з ЛПП та у 1 (16,7 %) – з ХТБ. Статистично значимі зміни встановлено у динаміці рівня TNF- α , який у хворих з ВДТБ знизився у 3,5 рази ($p < 0,05$) та підвищився у 3,1 разу – при НЛТБ ($p < 0,05$). Підвищення рівня показників цитокінового профілю по завершенню ІФХТ визначалося у 2 хворих (25,0 %) з ВДТБ, у 3 (60,0 %) – з ЛПП, у 4 (66,7 %) – з НЛТБ та у 3 (50,0 %) – з ХТБ.

Враховуючи отримані дані функціональних взаємозв'язків між показниками цитокінового профілю та окисної модифікації білків у хворих на деструктивний МРТБ (табл. 4.13), що між зростанням рівня показників цитокінового профілю існує пряма залежність зі зростанням інтенсивності оксидативного стресу, вторинної ендогенної інтоксикації та зниженням резервно-адаптаційних можливостей, проведено аналіз динаміки показників ОМБ та рівня вмісту МСМ у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ легень в процесі ІФХТ з використанням у комплексній терапії імуномодулятора глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Динаміка маркерів ОМБ у сироватці крові хворих на деструктивний МРТБ легень по завершенню ІФХТ з використанням в комплексній терапії імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію

Показники ОМБ		На початку ІФХТ	По завершенню ІФХТ	p
АФГсп		5,0 ± 0,1	4,2 ± 0,1	<0,0005
КФГсп		3,2 ± 0,07	2,7 ± 0,1	<0,0005
АФГін		10,8 ± 0,3	7,8 ± 0,2	<0,0005
КФГін		2,7 ± 0,1	2,7 ± 0,1	>0,05
МСМсп,	254	0,284 ± 0,01	0,278 ± 0,01	>0,05
довжина	272	0,206 ± 0,01	0,178 ± 0,01	<0,03
хвилі	280	0,215 ± 0,01	0,172 ± 0,01	<0,005
МСМін,	254	3,786 ± 0,03	3,716 ± 0,05	>0,05
довжина	272	2,183 ± 0,03	2,483 ± 0,1	<0,005
хвилі	280	1,639 ± 0,02	1,905 ± 0,1	<0,01

Встановлено, що у хворих основної групи визначалось статистично значиме зниження рівнів маркерів у сироватці крові, як спонтанної ОМБ (АФГсп та КФГсп) у 1,2 разу ($p < 0,0005$), так і метал-індукованої (АФГін) – у 1,4 разу ($p < 0,0005$). Що вказувало на зниження інтенсивності оксидативного стресу та зростання резервно-адаптаційних можливостей організму. При цьому, визначалось зниження рівня вмісту МСМсп: при довжині хвиль 272 нм у 1,2 разу ($p < 0,03$) та 280 нм у 1,3 разу ($p < 0,005$), вказуючи на зниження рівня ендотоксикозу; зниження рівня вмісту МСМін: при довжині хвиль 272 нм у на 12,0 % ($p < 0,005$) та 280 нм у 1,2 разу ($p < 0,01$), вказуючи на підвищення адаптаційно-компенсаторних реакцій організму зі зростанням компенсаторних резервів організму.

Таким чином, у хворих на деструктивний МРТБ легень, які отримували комплексне лікування з включенням до протитуберкульозної хіміотерапії імуномодулятора глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію, визначалось статистично значиме зниження рівня майже усіх досліджуваних показників цитокінового профілю 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.

При цьому, у 46,7 % випадків визначалась нормалізація рівнів цитокінів у сироватці крові зі зникненням деструктивних змін у легенях, у 53,3 % визначалось статистично значиме ($p < 0,05$) зниження: TNF- α у 2,5 разу, IL-6 – у 3,1 разу та IL-10 – у 2,3 разу з тенденцією до їх нормалізації, збереженням незначного дисбалансу співвідношення прозапальних цитокінів до протизапального медіатора з переважанням продукції прозапального цитокіну – TNF- α , виражена позитивна динаміка деструктивних змін у легенях, що вказувало як на зв'язок прогресування активності специфічного процесу та рівня цитокінів у крові, так і на зниження активності та тяжкості специфічного процесу у цих хворих. У хворих, які отримували лише протитуберкульозну хіміотерапію статистично значимої динаміки показників цитокінового профілю по завершенню ІФХТ не встановлено.

На тлі застосування імуномодулятора глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію по завершенню інтенсивної фази лікування визначалась тенденція до нормалізації показників ОМБ у сироватці крові – АФГсп та КФГсп у 1,2 разу та АФГін у 1,4 разу ($p < 0,0005$), та молекул середньої маси: МСМсп 272 нм у 1,2 разу та 280 нм у 1,3 разу, МСМін272 нм у на 12 % та 280 нм у 1,2 разу, що вказувало на зниження інтенсивності оксидативного стресу, зниження рівня вторинної ендогенної інтоксикації та зростання резервно-адаптаційних можливостей організму.

Проведено вивчення ефективності лікування хворих на деструктивний МРТБ легень з включенням до хіміотерапії імуномодулятора глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

**Показники ефективності лікування хворих на деструктивний МРТБ
легень з включенням до хіміотерапії імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-
гліцин динатрію**

Показник	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)		Відношення шансів	Довірчий інтервал	p
	абс.	%	абс.	%			
Частота припинення бактеріовиділення	29	96,6	19	63,3	0,06	0,007-0,50	<0,05
Бактеріовиділення припинилось до 4-х міс	18	60,0	11	36,6	0,44	0,13-1,44	>0,05
Середні терміни припинення бактеріовиділення, міс	4,0 ± 0,3		4,4 ± 0,2				>0,05
Деструктивні зміни у легенях:							
зникнення	14	46,7	3	10,0	0,12	0,03-0,51	<0,05
регресія	16	53,3	15	50,0	0,87	0,31-2,41	>0,05
збільшення	0	0	7	23,3	0,09	0,01-0,86	<0,05
без змін	0	0	5	16,7	0,008	0,001-0,72	<0,05
Середні терміни загоєння деструкцій, міс	4,4 ± 0,1		5,3 ± 0,3				<0,05
Зникнення клініко-лабораторних симптомів ендогенної інтоксикації:							
через 1 міс	26	86,7	13	43,3	0,11	0,03-0,42	<0,05
через 2 міс	15	50,0	5	16,7	0,45	0,11-1,78	>0,05
через 3 міс	11	36,7	6	20,0	3,3	0,24-45,1	>0,05
через 3 міс	0	0	2	6,6			>0,05
Середні терміни, міс	1,4 ± 0,1		1,8 ± 0,2				<0,05

Як свідчать дані табл. 5.9 по завершенню інтенсивної фази хіміотерапії в основній групі припинення бактеріовиділення було досягнуто у 96,6 %, що статистично значимо частіше у 1,5 разу, ніж у контрольній групі ($\chi^2=6,93$; $p<0,01$). Бактеріовиділення припинилось до 4-х місяців інтенсивної хіміотерапії в основній групі частіше у 1,6 разу, ніж у контрольній групі (60,0 % проти 36,6 %). Середні терміни його були скорочені на 0,4 місяці. Загоєння деструкцій в основній групі вдалося підвищити у 4,6 разу ($\chi^2=23,75$; $p<0,001$) зі скороченням їх термінів на 1 місяць ($p<0,05$), а у решти хворих (53,3 %) визначалась позитивна рентгенологічна динаміка з регресією деструктивних та інфільтративних змін у легенях.

У контрольній групі у 23,3 % хворих визначалась негативна рентгенологічна динаміка зі збільшенням деструктивних та інфільтративних змін у легенях та у 16,7 % – рентгенологічна динаміка була «без змін». Зникнення клініко-лабораторних симптомів інтоксикації в основній групі було досягнуто у 86,7 % хворих, що у 2 разу частіше, ніж у контрольній групі ($\chi^2=14,48$; $p<0,001$), та з коротшими термінами їх зникнення на 0,4 місяці ($p<0,05$). При цьому, майже у $\frac{2}{3}$ у хворих основної групи зникнення ендогенної інтоксикації відбулося через 1 місяць комплексного лікування, у останніх – через 2 місяці, що статистично значимо частіше, ніж у хворих контрольної групи ($p<0,05$).

Висновки

Додаткове призначення на тлі протитуберкульозної хіміотерапії імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію у комплексному лікуванні хворих на деструктивний МРТБ легень дозволило:

1. нормалізувати показники цитокінів у сироватці крові у 66,6 % хворих з лікуванням після перерви, у 42,8 % – з новими випадками, у 40,0 % – з рецидивами процесу та у 57,1 % – з лікування після невдачі хіміотерапії, а у інших хворих, незалежно від випадку захворювання, визначалося статистично значиме зниження з тенденцією до нормалізації рівня

показників, у тому числі й у 80,0 % хворих з хронічним деструктивним МРТБ легень. Незалежно від випадку захворювання, визначалось зниження рівня майже усіх 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 визначалась нормалізація стану імунітету зі зникненням деструктивних змін у легенях, у 53,3 % визначалось статистично значиме ($p < 0,05$) зниження рівнів цитокінів у сироватці крові: TNF- α у 2,5 разу, IL-6 – у 3,1 разу та IL-10 з тенденцією до їх нормалізації;

2. знизити інтенсивність оксидативного стресу, виразність вторинної ендогенної інтоксикації та підвищити резервно-адаптаційні можливості організму, що проявлялось тенденцією до нормалізації показників окисної модифікації білків у сироватці крові – АФГсп та КФГсп у 1,2 разу та АФГін у 1,4 разу, та молекул середньої маси: МСМсп 272 нм у 1,2 разу та 280 нм у 1,3 разу, МСМін272 нм у на 12 % та 280 нм у 1,2 разу;
3. підвищити частоту припинення бактеріовиділення у 1,6 разу (96,6 % проти 63,3 %) переважно до 4-х місяців інтенсивної фази поліхіміотерапії (60,0 % проти 36,6 %);
4. підвищити частоту загоєння деструкцій у 4,6 разу ($p < 0,001$) зі скороченням їх термінів на 1 місяць ($p < 0,05$);
5. частішому у 2 рази ($p < 0,001$) зникненню клініко-лабораторних симптомів ендогенної інтоксикації у перші 2 місяці лікування зі скороченням термінів їх зникнення на 0,4 місяці ($p < 0,05$).

У хворих основної групи визначався статистично значимий зв'язок між отриманим лікуванням та показниками ефективності лікування ($p < 0,05$): відношення шансів становило менше 1 при підвищенні частоти припинення бактеріовиділення – 0,06 (0,007–0,50) до 4-х місяців – 0,44 (0,13–1,44), зникненням деструктивних змін – 0,12 (0,03–0,51). Отримані дані свідчать про

позитивний вплив отриманого комплексного лікування з додатковим включенням до протитуберкульозної хіміотерапії імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію у хворих на МРТБ легень.

Все це сприяло підвищенню ефективності лікування на 33,3 % (відношення шансів 0,06 (0,007-0,50); $p < 0,05$) та досягти 100 % відсутності розвитку загострень МРТБ легень у підтримуючій фазі лікування.

У хворих контрольної групи нормалізація показників цитокінового профілю у сироватці крові визначалася лише у 25,0 % – з новими випадками, 20,0 % – з рецидивами, у 40,0 % – з лікуванням після перерви та у 16,7 % – з хронічним процесом, а підвищення їх рівня – у 25,0 % – з новими випадками, у 60,0 % – з лікуванням після перерви, у 66,7% – з лікуванням після невдачі хіміотерапії та у 50,0 % – з хронічним процесом, що сприяло зниженню ефективності лікування.

Отже у хворих контрольної групи було менше хворих з позитивною динамікою процесу, що супроводжувалося збереженням високого рівня у сироватці крові про- та протизапальних цитокінів.

5.2. Імунологічні параметри прогнозування несприятливого перебігу та прогресування перебігу деструктивного МРТБ легень за показниками цитокінового профілю та лейкоцитарної формули

За даними розділу 3 (підрозділ 3.2) встановлено, що у хворих на деструктивний МРТБ легень визначалось більш високі рівні всіх показників цитокінів у сироватці крові по відношенню до показників здорових донорів з виразним переважанням Th-2 відповіді імунної системи: у 38,3 разу ($p < 0,0005$) рівня TNF- α , у 24,6 разу ($p < 0,005$) IL-6, у 2,5 разу ($p < 0,0005$) IL-2 та у 7,1 разу ($p < 0,005$) IL-10.

Про стан балансу прозапальних цитокінів до протизапального медіатора у сироватці крові дозволив нам судити розрахунок коефіцієнтів TNF- α /IL-10 та

IL-6/IL-10. Встановлено, що у хворих на деструктивний МРТБ коефіцієнти TNF- α /IL-10 і IL-6/ L-10 були у 5,4 разу і 3,3 разу вищими по відношенню до здорових осіб, що вказувало на активні запальні процеси, з переважанням продукції прозапального цитокіну – TNF- α . Що вказувало на зв'язок прогресування активності специфічного процесу з високим рівнем прозапальних цитокінів.

При аналізі гематологічних індексів імунологічної толерантності організму виявлено, що у хворих на деструктивний МРТБ легень при поступленні до стаціонару визначалось статистично значиме підвищення у 3,3 разу ІЗЛК ($p < 0,0005$) що свідчило переважання гранулоцитів. Як відомо, активовані нейтрофільні гранулоцити продукують ферменти та агресивні форми кисню, які не лише знищують мікроорганізми, але і пошкоджують тканини хазяїна при імунному запаленні.

Таким чином, підвищення ІЗЛК можна розглядати як несприятливий фактор на фоні тривалого перебігу туберкульозного процесу. Прогностично підвищення ІЗЛК є несприятливою зміною реактивності організму у хворих на деструктивний МРТБ легень та може бути маркером затяжного перебігу туберкульозу з можливим переходом у хронічну форму. ІСНЛ був підвищений у 1,3 разу ($p < 0,0005$), що свідчило про активність запального процесу та напруження неспецифічної ланки імунітету. ІЛГ був знижений у 1,2 разу ($p < 0,05$), що вказувало на розвиток аутоімунних порушень. Про напруження функціонального стану імунної системи зі зміщенням балансу у бік монокінів вказувало зниження у 1,7 разу ($p < 0,05$).

Проаналізовано перебіг деструктивного МРТБ легень за даними вивчаємих показників на початку інтенсивної фази хіміотерапії (табл. 5.10). Встановлено, що у хворих на деструктивний МРТБ легень з показниками на початку лікування TNF- α ($67,9 \pm 52,9$) пкг/мл, IL-6 ($50,3 \pm 20,7$) пкг/мл, IL-4 ($1,46 \pm 0,7$) пкг/мл, IL-2 ($6,72 \pm 4,8$) пкг/мл та IL-10 ($5,3 \pm 3,0$) пкг/мл по завершенню інтенсивної фази лікування визначалась негативна динаміка.

Таблиця 5.10

Вміст цитокінів у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ легень на початку лікування в залежності від характеру клініко-рентгенологічної динаміки по завершенню ІФХТ ($M \pm m$)

Показник, пкг/мл	Здорові особи (n=30)	Клініко-рентгенологічна динаміка		
		позитивна (40)	слабкопозитивна (n=13)	негативна (n=7)
TNF- α	1,19 \pm 0,12	38,6 \pm 14,6	53,5 \pm 27,8	67,9 \pm 52,9 ^{#*}
IL-6	1,32 \pm 0,08	25,2 \pm 14,6	23,0 \pm 6,0	50,3 \pm 20,7 ^{#*}
IL-4	0,87 \pm 0,08	1,03 \pm 1,0	1,2 \pm 0,3	1,46 \pm 0,7 ^{#*}
IL-2	1,59 \pm 0,15	2,95 \pm 0,4	4,7 \pm 1,8	6,72 \pm 4,8 ^{#*}
IL-10	0,80 \pm 0,06	2,11 \pm 0,7	4,1 \pm 2,6	5,3 \pm 3,0 ^{#*}

Примітки:

1. [#] – статистично значима різниця показника хворих у порівнянні з показником здорових осіб ($p < 0,05$).

2. * – статистично значима різниця показника хворих з негативною динамікою у порівнянні з позитивною та слабкопозитивною динамікою ($p < 0,05$).

Припинення бактеріовиділення досягнуто лише у 2 хворих (28,5 %), рентгенологічно – негативна динаміка (полікаверноз у легенях, формування фіброзно-кавернозного процесу та ін.). При показниках – TNF- α (53,5 \pm 27,8) пкг/мл, IL-6 (23,0 \pm 6,0) пкг/мл, IL-4 (1,2 \pm 0,3) пкг/мл, IL-2 (4,7 \pm 1,8) пкг/мл та IL-10 (4,1 \pm 2,6) пкг/мл по завершенню інтенсивної фази хіміотерапії клініко-рентгенологічна динаміка була слабкопозитивною або зовсім не визначалось: припинення бактеріовиділення досягнуто у 8 (61,5 %) хворих, рентгенологічно – слабкопозитивна динаміка встановлена у 8 (61,5 %) хворих (зменшення розмірів та кількості порожнин розпаду, часткове розсмоктування інфільтрації),

у 5 (38,5 %) – рентгенологічна динаміка залишалась як на початку лікування. При показниках на початку лікування TNF- α ($38,6 \pm 14,6$) пкг/мл, IL-6 ($25,2 \pm 14,6$) пкг/мл, IL-4 ($1,03 \pm 1,0$) пкг/мл, IL-2 ($2,95 \pm 0,4$) пкг/мл та IL-10 ($2,11 \pm 0,7$) пкг/мл по завершенню ІФХТ клініко-рентгенологічна динаміка була позитивною: припинення бактеріовиділення досягнуто у 37 (92,5 %) хворих, рентгенологічно – у всіх хворих було досягнуто загоєння порожнин розпаду.

Отже, якщо на початку лікування рівні цитокінів у сироватці крові є дуже високими: TNF- α складає 67,9 пг/мл, IL-6 – 50,3 пг/мл, IL-4 – 1,5 пг/мл, IL-2 – 6,7 пг/мл, IL-10 – 5,3 пг/мл, то можна прогнозувати несприятливий перебіг та прогресування МРТБ.

Таким чином, імунологічними параметрами прогнозування несприятливого перебігу та прогресування деструктивного МРТБ легень за показниками цитокінового профілю і лейкоцитарної формули є наступні фактори:

- перевага Th-2 реакції імунної відповіді;
- високий вміст, як прозапальних, так і протизапальних цитокінів;
- якщо на початку лікування рівні цитокінів у сироватці крові є дуже високими: TNF- α становить 67,9 пг/мл, IL-6 – 50,3 пг/мл, IL-4 – 1,5 пг/мл, IL-2 – 6,7 пг/мл, IL-10 – 5,3 пг/мл, то можна прогнозувати прогресування захворювання;
- високий рівень TNF- α у крові відповідає несприятливої динаміки туберкульозу, поширеності ураженості легеневої тканини і наявності порожнин розпаду, корелює з тяжкістю запального процесу, і тому може служити маркером активності захворювання;
- прогностично несприятливим у динаміці перебігу туберкульозу є збереження початково високого вмісту IL-4 і IL-10, оскільки призводить до глибоких дефектів антиінфекційного захисту і підсилює пряму пошкоджуючу дію їх токсинів на легеневу тканину;

- у якості маркерів стану імунної системи можна використовувати показники лейкограми. Так, підвищення ІЗЛК може вказувати на затяжний перебіг деструктивного МРТБ легень з можливим переходом у хронічну форму; підвищення ІСНМ може вказувати на активність запалення і напруження неспецифічної ланки імунітету; зниження ІЛГ – на розвиток аутоімунних порушень; А комплексно за даними гематологічних індексів можна судити про стан імунологічної толерантності організму і переважання ланок імунітету: при підвищенні ІСНЛ, ІСЛМ, ІСНМ, ІСЛЕ і зниженні ІЛГ, можна припустити, що у хворого відзначається пригніблення клітинної ланки імунітету і активацію гуморального, що є прогностично несприятливим фактором.

Висновки

Вивчення цитокінового профілю у сироватці крові хворих дозволяє прогнозувати несприятливий перебіг та прогресування деструктивного МРТБ легень, теоретично обґрунтувати необхідність і раціональність включення в комплекс стандартної протитуберкульозної хіміотерапії імунотропних препаратів.

Проте, діагностика стану імунної системи шляхом дослідження рівня цитокінів у крові занадто коштовна. За даними літератури, різні форми розповсюдженого деструктивного туберкульозу легенів є самостійними процесами, які розвиваються на тлі початково вираженої імунної недостатності, що створює передумови для швидкого формування великих казеозно-деструктивних змін і бурхливого розмноження високовірулентної бактеріальної популяції. У цей час одним із ключових факторів схильності до розвитку туберкульозної інфекції вважається зниження ефективності імунного нагляду організму. При цьому, провідна роль у формуванні специфічних і неспецифічних реакцій організму, визначенні його резистентності й реактивності належить системі крові.

Тому, за проведеними дослідженнями даної роботи, комплексно за даними лейкоцитарної формули і гематологічними індексами імунологічної толерантності організму можна судити про стан імунологічної толерантності організму та перевагу ланок імунітету – клітинної або гуморальної, що дозволить своєчасно, швидко та не затратно провести оцінку імунітету з призначенням вірно визначених імуотропних препаратів.

Так, при підвищенні ІЗЛК, ІСНЛ, ІСЛМ, ІСНМ, ІСЛЕ і зниженні ІЛГ, можна припустити, що у хворого відзначається активація Th-2 типу імунної відповіді. А на тлі нормального ІСНЛ і зниженні ІСНМ, ІСЛМ, ІСЛЕ – перевага Th-1 реакції імунної відповіді.

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ ДОДАТКОВОГО ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ МРТБ ЛЕГЕНЬ

6.1. Вплив та ефективність анксиолітика мебікар на вегетативні порушення у хворих на деструктивний МРТБ легень

Для корекції вегетативних порушень (симпатикотонія) використовували у комплексному лікуванні анксиолітик мебікар, який має вегетостабілізуючі та антиоксидантні властивості. Анксиолітик мебікар застосовували внутрішньо по 500 мг двічі на добу або по 300 мг тричі на добу щоденно. Курс лікування – 4 тижні.

Для вивчення ефективності патогенетичного лікування направлено на корекцію вегетативних порушень адаптаційно-компенсаторні механізми організму шляхом призначення на тлі протитуберкульозної хіміотерапії анксиолітика мебікар в дослідження включено 60 хворих на деструктивний МРТБ легень. Хворі розподілили на 2 групи: 30 хворих, які отримували на тлі протитуберкульозної хіміотерапії анксиолітика мебікар (основна група) та 30 хворих, які отримували лише протитуберкульозну хіміотерапію. Групи спостереження були ідентичні за віком та статтю. Групи порівняння (основна та контрольна) були ідентичні між собою за призначеними режимами хіміотерапії, оскільки група порівняння підбиралась до основної групи згідно профілю медикаментозної резистентності МБТ, давності та тяжкості туберкульозного процесу. Хворі основної та контрольної груп були ідентичні за віком та статтю.

Проведено розподіл хворих груп порівняння, залежно від випадку захворювання на туберкульоз. Як свідчать дані табл. 6.1 групи порівняння були ідентичні відповідно до випадку захворювання за кількістю хворих в основній і

контрольній групах: ВДТБ (20,0 % – 16,7 %, відповідно), РТБ (16,7 % і 16,7 %), НЛТБ (20,0 % і 23,3 %), ЛПП (20,0 % і 23,3 %) та ХТБ (23,3 % і 20,0 %).

Таблиця 6.1

**Структура хворих груп порівняння хворих на деструктивний МРТБ
легень, залежно від випадку захворювання на туберкульоз**

Випадок	Кількість хворих				p
	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)		
	абс.	%	абс.	%	
ВДТБ	6	20,0	5	16,7	>0,05
РТБ	5	16,7	5	16,7	>0,05
ЛПП	6	20,0	7	23,3	>0,05
НЛТБ	6	20,0	7	23,3	>0,05
ХТБ	7	23,3	6	20,0	>0,05

Хворі в групах порівняння за даними клінічної характеристики не відрізнялись за основними клінічними, рентгенологічними та лабораторними показниками.

Оцінку ефективності комплексного лікування хворих на деструктивний МРТБ легень з включенням до протитуберкульозної хіміотерапії анксиолітика мебікар проводили за наступними показниками:

- нормалізація показників ВСР;
- нормалізація адаптаційно-приспосувальних механізмів організму;
- припинення бактеріовиділення (за мазком/культурою) – частота та середні терміни;
- розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у легенях за даними променевого дослідження органів грудної порожнини;

- деструкції у легенях (зникнення, регресія, збільшення, без змін) за даними променевого дослідження органів грудної порожнини та середні терміни загоєння деструкцій.

При застосуванні у комплексному лікуванні на тлі протитуберкульозної хіміотерапії анксиолітика мебікар (рис. 6.1) у 27 хворих (90,0 %) визначалася позитивна динаміка: у 11 хворих (36,7 %) – нормалізація показників ВСР та у 16 (53,3 %) – тенденція до нормалізації (проти 3 (10,0 %) – з прогресуванням змін ВСР; $p < 0,05$). У контрольній групі нормалізація показників ВСР встановлена у 5 хворих (16,7 %), що менше у 2 разу, ніж в основній групі ($p < 0,05$), тенденція до нормалізації – у 12 (40,0 %), а прогресування – у 13 (43,3 %), що частіше у 4,3 рази, ніж в основній групі ($p < 0,05$).

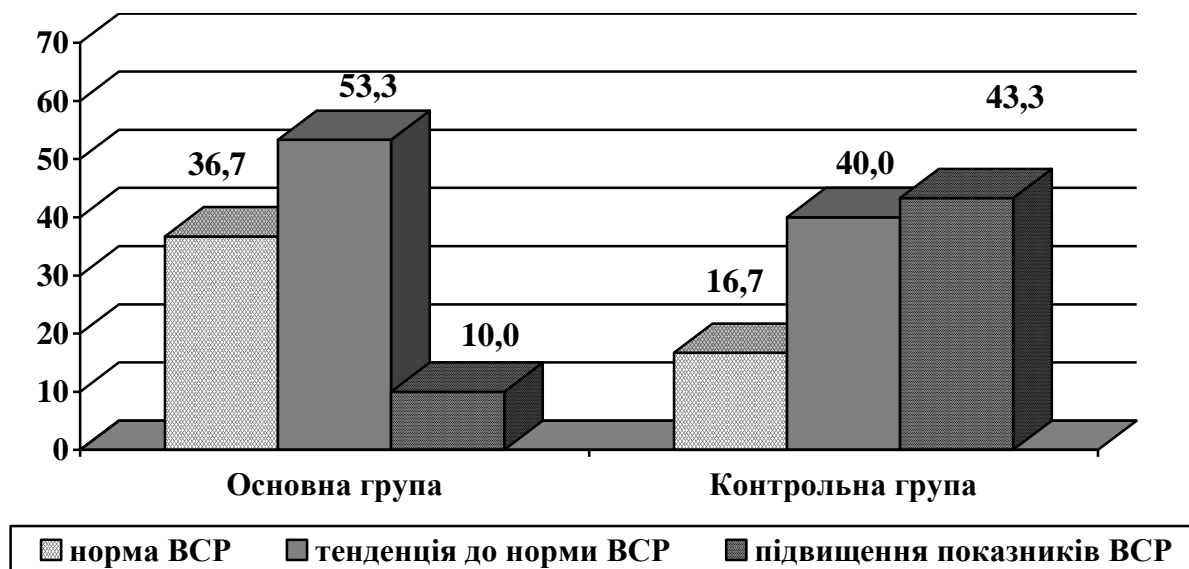


Рис. 6.1. Динаміка показників варіабельності серцевого ритму у хворих на деструктивний МРТБ легень в процесі комплексної терапії, %

Проведення корекції вегетативних порушень шляхом призначення на тлі протитуберкульозної поліхіміотерапії анксиолітика мебікар у комплексному лікуванні хворих на деструктивний МРТБ легень (табл. 6.2) дозволило знизити інтенсивність симпатикотонії з тенденцією до нормалізації основних

показників ВСР: зниження ЧСС на 12,6 %, АМо у 1,4 разу, ІН у 2,4 разу ($p < 0,05$) та підвищення ВАР у 1,5 разу і Мо у 1,3 разу. У 36,7 % випадків визначалась нормалізація показників ВСР. При цьому, у хворих контрольної групи статистично значимої динаміки в процесі лікування у показниках ВСР не визначалось, що вказувало на збереження вираженої симпатикотонії та напругу з виснаженням адаптаційно-компенсаторних реакцій організму.

Таблиця 6.2

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

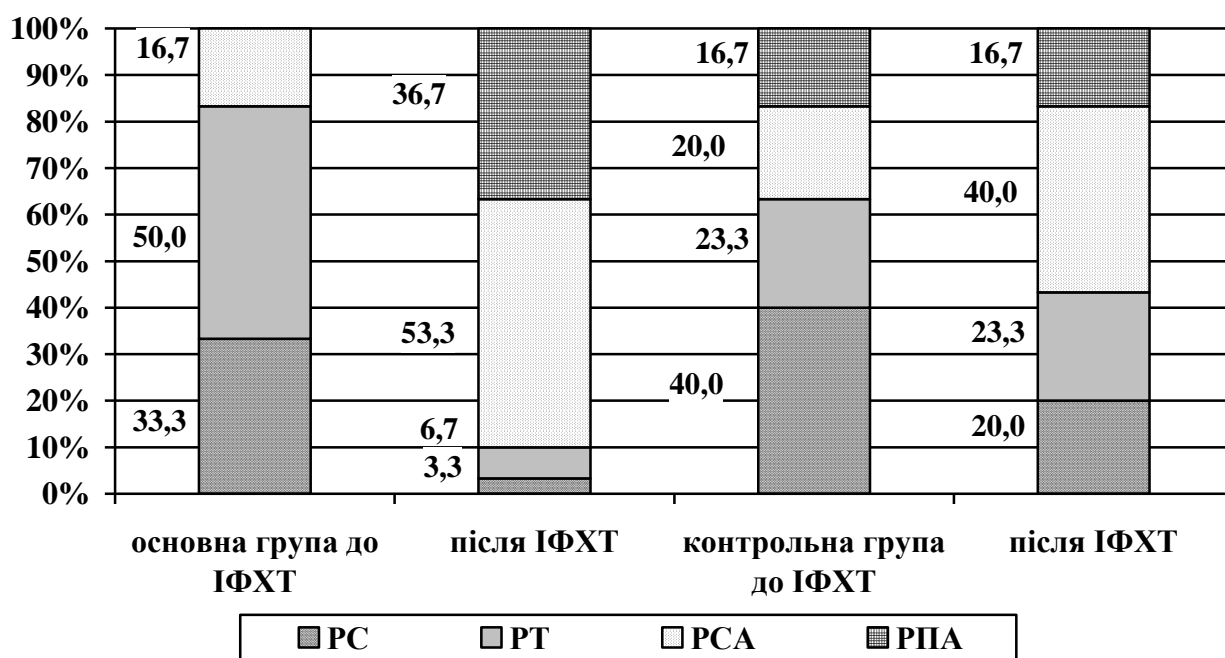
Показник	Основна група (n=30)		p ₁₋₂	Контрольна група (n=30)		p ₃₋₄	p ₂₋₄
	На початку ІФХТ	По завершенню ІФХТ		На початку ІФХТ	По завершенню ІФХТ		
	1	2		3	4		
ЧСС, с	88,8 ± 3,6	77,6 ± 2,4	<0,05	88,3 ± 2,3	86,2 ± 2,4	>0,05	<0,05
ВАР, мс	122,2 ± 8,6	188,3 ± 4,5	<0,05	134,1 ± 9,0	155,5 ± 8,8	>0,05	<0,05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

Проведено оцінку характеру адаптаційних реакцій (АР) організму у хворих на деструктивний МРТБ легень в процесі комплексної терапії з включенням до протитуберкульозної хіміотерапії анксиолітика мебікар (табл.6.3, рис. 6.2). Так, в процесі комплексного лікування у хворих основної групи на тлі статистично значимого зменшення у 8 разів кількості критичних адаптаційних реакцій (10,0 % проти 83,3 %; $p < 0,05$) визначалось зростання кількості пацієнтів з реакцією спокійної активації (РСА) у 3,2 разу (53,3 % проти 16,7 %; $p < 0,05$) та у 36,7 % – реакція підвищеної активації (РПА).

Таблиця 6.3

**Динаміка показників адаптаційних реакцій організму у хворих на
деструктивний МРТБ легень в процесі комплексної терапії**

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			
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%		
РС	10	33,3	1	3,3	<0,05	12	40,0	6	20,0	<0,05	<0,05
РТ	15	50,0	2	6,7	<0,05	7	23,3	7	23,3	>0,05	<0,05
РСА	5	16,7	16	53,3	<0,05	6	20,0	12	40,0	<0,05	<0,05
РПА	0	0	11	36,7	<0,05	5	16,7	5	16,7	>0,05	<0,05



**Рси. 6.2. Динаміка показників адаптаційних реакцій у
хворих на деструктивний МРТБ легень в процесі
лікування**

У хворих контрольної групи визначалось достовірне зменшення кількості критичних адаптаційних реакцій у 1,4 разу (63,3 % проти 43,3 %; $p < 0,05$), що було у частіше у 4,3 разу, ніж у основній групі ($p < 0,05$), частота РСА зросла у 2 разу ($p < 0,05$) та не відрізнялась від кількості в основній групі (40,0 % проти 53,3 %, відповідно), а кількість РПА була у 2,2 разу меншою, ніж у основній (16,7 % проти 36,7 %; $p < 0,05$).

Проведено вивчення впливу комплексного лікування на адаптаційні реакції організму у хворих на деструктивний МРТБ легень. Як свідчать дані табл. 6.4, у хворих основної групи, які отримували комплексне лікування, визначався статистично значимий зв'язок між отриманим лікуванням та адаптаційними реакціями: при зменшенні кількості критичних адаптаційних реакцій відношення шансів становило менше 1 – 0,14 (0,03–0,58), ($p < 0,05$), що вказувало на позитивний вплив отриманого лікування, спрямований на зниження ризику його наслідку.

Таблиця 6.4

Вплив комплексного лікування на адаптаційні реакції у хворих на деструктивний МРТБ легень

Показник	По завершенню ІФХТ		Відношення шансів	Довірчий інтервал	p
	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)			
Критичні АР	3	13	0,14	0,03-0,58	<0,05
РСА	16	12	1,71	0,61-4,77	>0,05
РПА	11	5	0,34	0,10-1,16	>0,05

При вивченні показників ефективності комплексного лікування хворих на деструктивний МРТБ легень з включенням до протитуберкульозної хіміотерапії анксиолітика мебікар (табл. 6.5) встановлено, що по завершенню інтенсивної фази хіміотерапії (ІФХТ) в основній групі припинення бактеріовиділення було

досягнуто у 86,7 %, що статистично значимо частіше у 1,3 разу, ніж у контрольній групі ($\chi^2=5,27$; $p<0,025$). Бактеріовиділення припинилось до 4-х місяців ІФХТ в основній групі частіше у 1,7 разу, як серед хворих цієї групи, так й по відношенню до контрольної (56,7 % проти 30,0 % і 33,4 %, відповідно; $p<0,05$). Середні терміни його були скорочені на 0,9 місяці ($p<0,05$).

Таблиця 6.5

**Показники ефективності лікування хворих на деструктивний МРТБ
легень з включенням до хіміотерапії анксиолітика мебікар**

Показник	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)		Відношення шансів	Довірчий інтервал	p
	абс.	%	абс.	%			
Частота припинення бактеріовиділення	26	86,7	20	66,6	0,30	0,08-1,12	<0,05
Бактеріовиділення припинилось до 4-х міс	17	56,7	10	33,4	0,52	0,16-1,74	<0,05
Середні терміни припинення бактеріовиділення, міс	4,0 ± 0,2		4,9 ± 0,3				<0,05
Деструктивні зміни у легенях:							
- зникнення	15	50,0	10	33,4	0,50	0,17-1,41	<0,05
- регресія	15	50,0	12	40,0	0,1	0,01-0,91	>0,05
- збільшення	0	0	5	16,7			<0,05
- без змін	0	0	3	10,0			<0,05
Середні терміни загоєння деструкцій, міс	5,9 ± 0,3		5,7 ± 0,3				>0,05

Встановлено статистично значимий зв'язок між припиненням бактеріовиділення, у тому числі до 4-х місяців від початку лікування, та

застосуванням комплексного лікування з включенням до протитуберкульозної хіміотерапії анксиолітика мебікар: відношення шансів становило менше 1 – 0,30 (0,08–1,12), ($p < 0,05$) та 0,52 (0,16–1,74), ($p < 0,05$), відповідно, що підтвердило позитивний вплив отриманого додаткового патогенетичного лікування.

При тому, що середні терміни загоєння деструкцій між групами статистично значимо не відрізнялися (до 6-ти місяців), у хворих основної групи частота загоєння деструкцій була вищою у 1,5 разу (50,0 % проти 33,4 %, відповідно; $p < 0,05$), а у решти хворих основної групи (50,0 %) визначалась позитивна променева динаміка з регресією деструктивних та інфільтративних змін у легенях. На позитивний вплив отриманого додаткового патогенетичного лікування вказував статистично значимий його зв'язок з частотою загоєння деструкцій: : відношення шансів становило менше 1 – 0,50 (0,17–1,41), ($p < 0,05$). У контрольній групі у 10,0 % хворих визначалась негативна променева динаміка зі збільшенням деструктивних та інфільтративних змін у легенях та у 16,7 % - променева динаміка була «без змін».

Висновки

Проведення корекції вегетативних порушень та адаптаційно-приспосувальних механізмів організму шляхом додаткового призначення на тлі протитуберкульозної хіміотерапії анксиолітика мебікар у комплексному лікуванні хворих на деструктивний МРТБ легень дозволило:

1. нормалізувати показники ВСР у 90,0 % випадків (у 36,7 % – нормалізація показників та у 53,3 % – тенденція до нормалізації);
2. знизити інтенсивність симпатикотонії з тенденцією до нормалізації основних показників ВСР: зниження ЧСС на 12,6 %, АМо у 1,4 разу, ІН у 2,4 разу ($p < 0,05$) та підвищення ВАР у 1,5 разу і Мо у 1,3 разу. У 36,7 % випадків визначалась нормалізація показників ВСР;
3. у 36,7 % визначались високі адаптаційні можливості і висока стресову стійкість організму (реакція підвищеної активації), чого не було на початку лікування. Зростання кількості хворих з реакцією спокійної

активації у 3,2 разу (53,3 %) вказувало на стабілізацію серцевого ритму з переходом його регуляції на більш низький гуморально-метаболический, та ще знижені функціональні можливості міокарда. Кількість хворих з різко зниженими функціональними можливостями міокарда зменшилась у 8 разу (10,0 %). Встановлено, що при зменшенні кількості критичних адаптаційних реакцій відношення шансів становило менше 1 – 0,14 (0,03-0,58), ($p < 0,05$), що вказувало на позитивний вплив отриманого лікування, який спрямований на зниження ризику його наслідку;

4. підвищити частоту припинення бактеріовиділення у 1,3 разу (86,7 %) переважно до 4-х місяців ІФХТ (56,7 %) зі скороченням середніх його термінів на 0,9 місяці ($p < 0,05$);
5. підвищити частоту загоєння деструкцій у 1,5 рази (50,0 %), ($p < 0,05$).

У хворих основної групи визначався статистично значимий зв'язок між отриманим лікуванням та показниками ефективності лікування ($p < 0,05$): відношення шансів становило менше 1 при підвищенні частоти припинення бактеріовиділення – 0,30 (0,08–1,12) до 4-х місяців – 0,52 (0,16–1,74), зникненню деструктивних змін – 0,50 (0,17–1,41). Отримані дані свідчать про позитивний вплив отриманого комплексного лікування з додатковим включенням до протитуберкульозної хіміотерапії анксиолітика мебікар у хворих на МРТБ легень.

Все це сприяло підвищенню ефективності лікування на 20,1 % (відношення шансів 0,30 (0,08–1,12); $p < 0,05$). Переносимість препарату анксиолітика мебікар була задовільною, побічних реакцій не зареєстровано. У хворих на деструктивний МРТБ легень, які отримували лише протитуберкульозну хіміотерапію, тривалий прийом антимікобактеріальних препаратів та специфічний процес у легенях, призводять до наростання симпатикотонії й напруженню компенсаторно-приспосувальних механізмів організму та структур вегетативної нервової системи.

6.2. Вплив та ефективність цитопротектору пропіонату дигідрат на зміни вільнорадикального пероксидного окиснення білків та усунення вторинної ендогенної інтоксикації у хворих на деструктивний МРТБ легень

У хворих на деструктивний МРТБ легень були виявлені зміни вільнорадикального пероксидного окиснення білків та наявність вторинної ендогенної інтоксикації. З метою їх корекції у якості антиоксиданту був обраний цитопротектор пропіонату дигідрат, оскільки за своїми властивостями він відновлює нормальний баланс між транспортом кисню і споживанням кисню клітками в ішемізованих тканинах, перешкоджає порушенню транспорту АТФ, активує гліколіз, стабілізує мікроциркуляторний кровообіг та енергогомеостаз; пригнічує процеси вільнорадикального перекисного окиснення, тим самим сприяє нейтралізації накопичених токсичних продуктів проміжного обміну в клітинах, нормалізації функції ендотелію та підвищення рівня захисних антиоксидантних систем. Також цитопротектор пропіонату дигідрат має нейро- та кардіопротекторні ефекти.

Застосовували цитопротектор пропіонату дигідрат у комплексному лікуванні 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) тричі на добу, курс лікування – 14 діб. Показники ОМБ та МСМ у сироватці крові оцінювали на початку інтенсивної фази лікування та по її завершенню.

Для вивчення ефективності цитопротектору пропіонату дигідрат на пероксидео окиснення білків та вторинну ендогенну інтоксикацію в дослідження було включено 67 хворих, яких розподілили на 2 групи: 37 хворих, які отримували на тлі протитуберкульозної хіміотерапії цитопротектор пропіонату дигідрат (основна група) та 30 хворих, які отримували лише протитуберкульозну хіміотерапію (контрольна група).

Групи порівняння були ідентичні між собою за призначеними режимами хіміотерапії, оскільки група порівняння підбиралась до основної згідно профілю медикаментозної резистентності МБТ, давності та тяжкості процесу. Хворі в групах порівняння за даними клінічної характеристики не відрізнялись за основними клінічними, рентгенологічними та лабораторними показниками. Хворі обох груп були ідентичні за віком та статтю.

Проведено розподіл хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання на туберкульоз. Як свідчать дані табл. 6.6, групи порівняння були ідентичні відповідно до випадку захворювання на туберкульоз за кількістю хворих в основній і контрольній групах із новими випадками (18,9 % і 26,6 %, відповідно), РТБ (16,3 % і 16,7 %), НЛТБ (24,3 % і 20,0 %), ЛПП (18,9 % і 16,7 %) та ХТБ (21,6 % і 20,0 %).

Таблиця 6.6

Структура хворих груп порівняння, залежно від випадку захворювання на туберкульоз

Випадок	Кількість хворих				p
	Основна група (n=37)		Контрольна група (n=30)		
	абс.	%	абс.	%	
ВДТБ	7	18,9	8	26,6	>0,05
РТБ	6	16,3	5	16,7	>0,05
ЛПП	9	24,3	5	16,7	>0,05
НЛТБ	7	18,9	6	20,0	>0,05
ХТБ	8	21,6	6	20,0	>0,05

Оцінку ефективності комплексного лікування хворих на деструктивний МРТБ легень з включенням до протитуберкульозної хіміотерапії цитопротектору пропіонату дигідрат проводили за наступними показниками:

- нормалізація показників вільнорадикального пероксидного окиснення білків у сироватці крові;
- нормалізація показників вторинної ендогенної інтоксикації (показників МСМ у сироватці крові);
- припинення бактеріовиділення (за мазком/культурою) – частота та середні терміни;
- розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у легенях за даними променевого дослідження органів грудної порожнини;
- деструкції у легенях (зникнення, регресія, збільшення, без змін) за даними променевого дослідження органів грудної порожнини та середні терміни загоєння деструкцій.

Вивчено динаміку маркерів ОМБ у хворих на деструктивний МРТБ легень в процесі лікування при додатковому застосуванні цитопротектору пропіонату дигідрат (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

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		
АФГ _{сп}	5,1 ± 0,1	4,0 ± 0,1	<0,05	4,9 ± 0,1	4,5 ± 0,1	<0,05	<0,05
КФГ _{сп}	3,2 ± 0,04	2,5 ± 0,1	<0,05	3,1 ± 0,1	2,8 ± 0,1	<0,05	<0,05
АФГ _{ін}	10,8 ± 0,2	7,9 ± 0,3	<0,05	11,2 ± 0,3	8,9 ± 0,2	<0,05	<0,05
КФГ _{ін}	2,7 ± 0,1	2,8 ± 0,1	>0,05	2,6 ± 0,1	2,6 ± 0,1	>0,05	>0,05

Як свідчать дані табл. 6.7, у хворих на деструктивний МРТБ легень на тлі додаткового застосування у комплексному лікуванні цитопротектору пропіонату дигідрат визначалося зниження у сироватці концентрації АФГсп та КФГсп у 1,2 разу ($p < 0,05$) та АФГін у 1,3 разу ($p < 0,05$), що нижче, ніж у контрольній групі на 11,1 % ($p < 0,05$), у 9,6 % ($p < 0,05$) та 11,2 % ($p < 0,05$), відповідно. Отримані дані свідчили про зниження інтенсивності оксидативного стресу і підвищення адаптаційно-компенсаторних можливостей організму. У хворих контрольної групи визначалося не значне зниження інтенсивності оксидативного стресу, що проявлялось зниженням концентрації АФГсп на 8,1 % ($p < 0,05$) та КФГсп у 9,6 % ($p < 0,05$) у сироватці крові.

Проведено вивчення динаміки показників МСМ у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ легень в процесі лікування при застосуванні додаткового патогенетичного лікування з включенням до протитуберкульозної хіміотерапії цитопротектору пропіонату дигідрат (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

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

Як свідчать дані табл. 6.8, у хворих на деструктивний МРТБ легень на тлі додаткового застосування цитопротектору пропіонату дигідрат визначалося статистично значиме зниження рівня вторинної ендогенної інтоксикації, на що вказувало зниження у сироватці крові рівнів показників МСМсп при довжині хвиль 272 нм у 1,2 разу ($p < 0,03$) та 280 нм у 1,3 разу ($p < 0,05$), та підвищення адаптаційно-компенсаторних механізмів організму – підвищення у сироватці крові рівнів МСМін при довжині хвиль 272 нм на 12,0 % ($p < 0,05$) та 280 нм у 1,2 разу ($p < 0,01$). У хворих контрольної групи визначалося статистично значиме зниження рівня вторинної ендогенної інтоксикації, що проявлялось зниженням у сироватці крові рівня МСМсп при довжині хвилі 280 нм на 12,3 % ($p < 0,05$) та підвищення адаптаційно-компенсаторних механізмів організму – підвищення у сироватці крові рівня МСМін при довжині хвилі 272 нм на 4,6 % ($p < 0,05$). У порівнянні з контрольною групою по завершенню інтенсивної фази лікування статистично значима відмінність встановлена між показниками МСМсп при довжині хвилі 280 нм, який був нижчим на 11,2 % ($p < 0,05$) і вказував менш виражену ендогенну інтоксикацію, та МСМін при довжині хвиль 272 та 280 нм, які були вищими на 9,0 % та 10,1 %, відповідно ($p < 0,05$), та вказувало на напруження адаптаційно-компенсаторних можливостей організму у хворих контрольної групи.

Встановлено, що при додатковому застосуванні у комплексному лікуванні цитопротектору пропіонату дигідрат нормалізація показників ОМБ у сироватці крові визначалася у 2,2 разу частіше, ніж у контрольній групі (у 19 хворих (51,4 %) проти 7 (23,3 %); $p < 0,05$).

Таким чином, проведення корекції вільнорадикального пероксидного окиснення білків шляхом додаткового призначення цитопротектору пропіонату дигідрат у комплексному лікуванні хворих на деструктивний МРТБ легень 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 1,4

разу та підвищення рівнів МСМін при довжині хвиль 272 нм на 12,0 % та 280 нм у 1,2 разу). Як наслідок, вдалося знизити рівень вторинної ендогенної інтоксикації, зумовленої накопиченням токсичних продуктів проміжного обміну (зниження рівнів МСМсп при довжині хвиль 272 нм у 1,2 разу та 280 нм у 1,3 разу).

Проведено вивчення ефективності лікування хворих на деструктивний МРТБ легень з додатковим включенням до протитуберкульозної хіміотерапії цитопротектору пропіонату дигідрат (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

Показники ефективності лікування хворих на деструктивний МРТБ легень з включенням до хіміотерапії цитопротектору пропіонату дигідрат

Показник	Основна група (n=37)		Контрольна група (n=30)		Відношення шансів	Довірчий інтервал	p
	абс.	%	абс.	%			
Частота припинення бактеріовиділення	34	91,8	20	66,6	0,17	0,04-0,71	<0,05
Бактеріовиділення припинилось до 4-х міс	24	64,8	13	43,3	0,77	0,23-2,51	<0,05
Середні терміни припинення бактеріовиділення, міс	3,9 ± 0,2		4,2 ± 0,3				>0,05
Деструктивні зміни у легенях:							
- зникнення	19	51,3	9	30,0	0,40	0,14-1,11	<0,05
- регресія	14	37,8	11	36,6	0,31	0,07-1,27	>0,05
- збільшення	1	2,8	6	20,0			<0,05
- без змін	3	8,1	4	13,3			>0,05
Середні терміни загоєння деструкцій, міс	4,2 ± 0,2		5,5 ± 0,3				<0,05

Як свідчать дані табл. 6.9, у хворих на деструктивний МРТБ легень при додатковому застосуванні у комплексному лікуванні цитопротектору пропіонату дигідрат, що по завершенню інтенсивної фази лікування припинення бактеріовиділення було досягнуто статистично значимо частіше у 1,3 разу, ніж у контрольній групі (91,8 % проти 66,6 %, відповідно; $p < 0,05$), та у 1,4 разу частіше у перші 4 місяці лікування (64,8 % проти 43,3 %, відповідно; $p < 0,05$). Середні терміни припинення бактеріовиділення та загоєння деструкцій між групами статистично значимо не відрізнялися.

Проте, у хворих основної групи частота загоєння деструкцій була статистично значимо вищою у 1,7 разу (51,3 % проти 30, %, відповідно; $p < 0,05$). При тому, що частота позитивної рентгенологічної динаміки з регресією деструктивних та інфільтративних змін у легенях між групами статистично значимо не відрізнялася (37,8% випадків основної групи та у 36,6 % - контрольної), серед хворих контрольної групи негативна рентгенологічна динаміка зі збільшенням деструктивних та інфільтративних змін у легенях була у 7 разів вищою (20,0 % проти 2,8 %, відповідно; $p < 0,05$).

Висновки

Проведення корекції змін вільнорадикального перекисного окислення білків та усунення вторинної ендогенної інтоксикації у хворих на деструктивний МРТБ легень шляхом додаткового призначення цитопротектору пропіонату дигідрат у комплексному лікуванні дозволило:

- знизити інтенсивність оксидативного стресу (зниження у сироватці крові концентрації АФГсп і КФГсп у 1,2 разу), що сприяло підвищенню адаптаційно-компенсаторних можливостей організму (зниження у сироватці крові концентрації АФГін у 1,3 разу та підвищення рівнів МСМін у 1,2 разу);
- знизити рівень вторинної ендогенної інтоксикації, зумовленої накопиченням токсичних продуктів проміжного обміну (зниження у сироватці крові рівнів МСМсп у 1,2 разу);

- нормалізувати показники окисної модифікації білків у сироватці крові у 51,4 % випадків;
- підвищити частоту припинення бактеріовиділення у 1,3 разу (91,8 % проти 66,6 %; $p < 0,05$) переважно до 4-х місяців інтенсивної фази поліхіміотерапії (64,8 % проти 43,3 %; $p < 0,05$);
- підвищити частоту загоєння деструкцій у 1,7 разу (51,3 % проти 30, %; $p < 0,05$).

У хворих основної групи визначався статистично значимий зв'язок між отриманим лікуванням та показниками ефективності лікування ($p < 0,05$): відношення шансів становило менше 1 при підвищенні частоти припинення бактеріовиділення – 0,17 (0,04–0,71) до 4-х місяців – 0,77 (0,23–2,51), зникненню деструктивних змін – 0,40 (0,14–1,11). Отримані дані свідчать про позитивний вплив отриманого комплексного лікування у хворих на МРТБ легень з додатковим включенням до протитуберкульозної хіміотерапії цитопротектору пропіонату дигідрат.

Все це сприяло підвищенню ефективності лікування на 25,2 % (відношення шансів 0,17 (0,04–0,71); $p < 0,05$). Переносимість препарату цитопротектору пропіонату дигідрат була задовільною, побічних реакцій не зареєстровано. У хворих на деструктивний МРТБ легень, які отримували лише протитуберкульозну хіміотерапію, тривалий прийом антимікобактеріальних препаратів та специфічний процес у легенях, призводять до зберігання та наростання оксидативного стресу та вторинної ендогенної інтоксикації.

6.3. Ефективність додаткового патогенетичного лікування у хворих на деструктивний МРТБ легень

Четвертий фрагмент дисертаційного дослідження проводився для оцінки впливу розробленого патогенетичного лікування на ефективність лікування хворих та переносимість хіміотерапії. Ефективність зазначеного розробленого

комплексу патогенетичного лікування апробували в контрольованому дослідженні, яке включало 250 хворих на деструктивний МРТБ легень: основну групу склали 97 пацієнтів, які отримували на тлі протитуберкульозної поліхіміотерапії патогенетичне лікування, контрольну групу склали 153 пацієнтів, які отримували лише протитуберкульозну поліхіміотерапію. Усі хворі лікувались у відділенні хіміорезистентного туберкульозу Комунальної установи «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» з січня 2010 року по грудень 2014 року.

Хворі в групах порівняння за даними клінічної характеристики не відрізнялись за основними клінічними, рентгенологічними та лабораторними показниками. Хворі обох груп були ідентичні за віком та статтю.

У табл. 6.10 представлено розподіл хворих груп порівняння за визначенням випадку захворювання на туберкульоз. Як свідчать дані групи порівняння були ідентичні відповідно до випадку захворювання за кількістю хворих в основній і контрольній групах із ВДТБ (20,6 % і 20,9 %, відповідно), РТБ (16,5 % і 20,9 %), НЛТБ (20,6 % і 20,3 %), ЛПП (21,7 % і 18,3 %) та ХТБ (20,6 % і 19,6 %).

Таблиця 6.10

Структура хворих груп порівняння, залежно від випадку захворювання

Випадок	Кількість хворих				p
	Основна група (n=97)		Контрольна група (n=153)		
	абс.	%	абс.	%	
ВДТБ	20	20,6	32	20,9	>0,05
РТБ	16	16,5	32	20,9	>0,05
ЛПП	21	21,7	28	18,3	>0,05
НЛТБ	20	20,6	31	20,3	>0,05
ХТБ	20	20,6	30	19,6	>0,05

Додаткове патогенетичного лікування у хворих на деструктивний МРТБ легень полягало у тому, що на тлі протитуберкульозного режиму хіміотерапії проводили корекцію імунологічних змін, вегетативних порушень, змін вільнорадикального перекисного окислення білків з усуненням вторинної ендогенної інтоксикації, профілактику та усунення побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів. Показаннями для застосування додаткового патогенетичного лікування були:

- імунологічні зміни: підвищення рівня цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10 та TNF- α у сироватці крові;

- зміни вільнорадикального пероксидного окиснення білків (підвищення рівнів маркерів спонтанної та метал-індукованої окисної модифікації білків у сироватці крові) та наявність вторинної ендогенної інтоксикації (підвищення рівнів молекул середніх мас у сироватці крові);

- вегетативні порушень: симпатикотонія, яка проявлялась підвищенням ЧСС, АМо, ІН та зниженням ВАР, Мо.

Оцінку ефективності додаткового патогенетичного лікування проводили за наступними показниками (табл. 6.11):

- припинення бактеріовиділення (за мазком/культурою) – частота та середні терміни;
- розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у легенях за даними променевого дослідження органів грудної порожнини;
- деструкції у легенях (зникнення, регресія, збільшення, без змін) за даними променевого дослідження органів грудної порожнини та середні терміни загоєння деструкцій;
- зникнення клініко-лабораторних симптомів;
- частота побічних реакцій на протитуберкульозну поліхіміотерапію;
- зниження частоти загострень туберкульозного процесу в підтримуючій фазі лікування (ПФХТ).

Таблиця 6.11

**Показники ефективності додаткового патогенетичного лікування у хворих
на деструктивний МРТБ легень**

Показник	Основна група (n=97)		Контрольна група (n=153)		Відношення шансів	Довірчий інтервал	p
	абс.	%	абс.	%			
Частота припинення бактеріовиділення	89	91,7	105	68,6	0,19	0,08-0,43	<0,01
Бактеріовиділення припинилось до 4-х міс	59	60,8	61	39,8	0,42	0,25-0,71	<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	0,65	0,39-1,01	<0,05
регресія	45	46,4	50	32,8	0,02	0,003-0,19	<0,01
збільшення	1	1,0	26	16,9	0,04	0,006-0,36	<0,01
без змін	3	3,1	17	11,1	0,27	0,07-0,99	<0,05
Середні терміни загоєння деструкцій, міс	4,8 ± 0,2		5,7 ± 0,2				<0,05
Зникнення клініко-лабораторних симптомів ендогенної інтоксикації:							
через 1 міс	88	90,7	91	59,4	0,65	0,39-0,9	<0,01
через 2 міс	49	50,5	40	26,1	0,62	0,34-1,12	>0,05
через 3 міс	39	40,2	36	23,5	0,06	0,008-0,49	<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

Як свідчать дані табл. 6.11, по завершенню інтенсивної фази лікування в основній групі припинення бактеріовиділення було досягнуто у 91,7 %, що частіше у 1,3 разу ($p < 0,01$), ніж у контрольній групі (68,6 %); відношення шансів 0,19 (0,08-0,43), ($p < 0,01$). Бактеріовиділення припинилось до 4-х місяців в основній групі частіше у 1,5 разу, ніж у контрольній (60,8 % проти 39,8 %; $p < 0,01$); відношення шансів 0,42 (0,25-0,71), ($p < 0,01$). Середні терміни припинення бактеріовиділення статистично значимо між групами не відрізнялися та склали у середньому 4 місяці ($p > 0,05$). Частота загоєння деструкцій в основній групі була вищою у 1,2 разу (49,5 % проти 39,2 %; $p > 0,05$), відношення шансів становило менше 1 – 0,65 (0,39-1,01), що вказувало на позитивний вплив отриманого комплексного лікування.

У 46,4 % випадків основної групи визначалась позитивна променева динаміка з регресією деструктивних та інфільтративних змін у легенях, що у 1,4 разу частіше, ніж у контрольній ($p < 0,01$); відношення шансів 0,02 (0,003-0,19). У контрольній групі у 16,9 % хворих визначалась негативна променева динаміка зі збільшенням деструктивних та інфільтративних змін у легенях. Середні терміни загоєння деструкцій в основній групі спостереження статистично значимо були скорочені на 0,9 місяці ($p < 0,05$).

Зникнення клініко-лабораторних симптомів інтоксикації в основній групі було досягнуто у 90,7 % хворих, що у 1,9 разу частіше, ніж у контрольній групі ($p < 0,01$), та у перші 2 місяці. Середні терміни їх зникнення в основній групі були скорочені на 2,6 місяці ($p < 0,05$). Загострення МРТБ легень у підтримуючій фазі хіміотерапії у хворих основної групи не визначалися, у контрольній групі – встановлено у 28,7 % ($p < 0,05$); відношення шансів 0,02 (0,003-0,2).

Таким чином, у хворих основної групи статистично значимий зв'язок між отриманим комплексним патогенетичним лікуванням та показниками ефективності лікування підтверджено відношенням шансів, яке становило

менше 1 та свідчило про позитивний вплив отриманого додаткового патогенетичного лікування на тлі протитуберкульозної поліхіміотерапії.

Проаналізовано частоту припинення бактеріовиділення та загоєння деструкцій в процесі лікування у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання на туберкульоз (табл. 6.12).

Таблиця 6.12

Частота припинення бактеріовиділення та загоєння деструкцій в процесі лікування хворих на деструктивний МРТБ легень із застосуванням додаткового патогенетичного лікування

Випадок	Основна група (n=97)				Контрольна група (n=153)				p ₁₋₃	p ₂₋₄
	МБТ-		Дестр-		МБТ-		Дестр-			
	1		2		3		4			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
ВДТБ	20	100	16	80,0	26	81,3	17	53,1	>0,05	<0,05
РТБ	15	93,8	10	62,5	28	87,5	18	56,3	>0,05	>0,05
ЛПП	18	85,7	10	47,6	21	75,0	8	28,6	>0,05	<0,05
НЛТБ	19	95,0	11	55,0	20	64,5	14	45,2	<0,05	>0,05
ХТБ	17	85,0	1	5,0	10	33,3	3	10,0	<0,05	>0,05
Всього	89	91,7	48	49,5	105	68,2	60	39,2	<0,05	<0,05

Як свідчать дані табл. 6.12, по завершенню інтенсивної фази лікування в основній групі, залежно від випадку захворювання на туберкульоз, частота припинення бактеріовиділення статистично значимо не відрізнялась, а у хворих з новими випадками воно було досягнуто у 100 %. У контрольній групі частота припинення бактеріовиділення була вищою в 1,2 рази (p<0,05) у хворих з новими випадками та рецидивами МРТБ легень, ніж у хворих з лікування після невдачі хіміотерапії та лікуванням після перерви. Статистично значимо найнижчим цей показник був при хронічному процесі (33,3 %) у порівнянні зі

всіма випадками захворювання. Показник загоєння деструкцій у легенях в основній групі був статистично значимо вищим ($p < 0,05$) у 1,2 рази при нових випадках, ніж при повторних випадках, та у 14,3 рази, ніж при хронічному МРТБ легень.

Таким чином, у хворих основної групи спостереження, залежно від випадку захворювання на туберкульоз, ефективність лікування статистично значимо вдалося підвищити у хворих з лікуванням після невдачі хіміотерапії на 30,5 % (95 % проти 64,5 %; $p < 0,05$) та хронічним процесом деструктивного МРТБ легень у 2,5 рази (85,0 % проти 33,3 %; $p < 0,05$). Частоту загоєння деструкцій, залежно від випадку захворювання на туберкульоз, з вдалося підвищити у хворих з новими випадками деструктивного МРТБ легень у 1,5 рази (80,0 % проти 53,1 %; $p < 0,05$) та у хворих з лікуванням після перерви деструктивного МРТБ легень у 1,6 рази (47,6 % проти 28,6 %; $p < 0,05$).

Висновки

Проведення у хворих на деструктивний МРТБ легень корекції імунологічних змін, вегетативних порушень, змін вільнорадикального перекисного окислення білків з усуненням вторинної ендогенної інтоксикації, профілактику та усунення побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів шляхом застосування додаткового патогенетичного лікування на тлі протитуберкульозної поліхіміотерапії дозволило:

1. підвищити частоту припинення бактеріовиділення у 1,3 рази (91,7 % проти 68,6 %) переважно до 4-х місяців інтенсивної фази лікування (60,8 % проти 39,8 %). Залежно від випадку захворювання на туберкульоз, частоту припинення бактеріовиділення підвищено у хворих на деструктивний МРТБ легень з лікуванням після невдачі хіміотерапії на 30,5 % (95 % проти 64,5 %; $p < 0,05$) та хронічним процесом у 2,5 рази (85 % проти 33,3 %; $p < 0,05$);
2. підвищити частоту загоєння деструкцій у 1,2 рази (49,5 % проти 39,2 %) та скоротити середні терміни їх загоєння на 0,9 місяці. Залежно від

випадку захворювання на туберкульоз, частоту загоєння деструкцій статистично значимо вдалося підвищити при нових випадках деструктивного МРТБ легень у 1,5 разу (80,0 % проти 53,1 %; $p < 0,05$) та з лікуванням після перерви у 1,6 разу (47,6 % проти 28,6 %; $p < 0,05$);

3. підвищити частоту зникнення клініко-лабораторних симптомів інтоксикації у 1,9 разу (90,7 % проти 59,4 %) у перші 2 місяці, та скоротити терміни їх зникнення на 2,6 місяці.

Все це сприяло підвищенню ефективності лікування на 23,1 % ($p < 0,01$). Відношення шансів становило менше 1 – 0,30 (0,08-1,12); ($p < 0,05$), що вказувало на позитивний вплив отриманого лікування, який спрямований на зниження ризику його наслідку. Досягнуто 100 % відсутності розвитку загострень МРТБ легень у підтримуючій фазі протитуберкульозної поліхіміотерапії. Переносимість патогенетичних засобів імуномодулятора глютамін-цистиніл-гліцин динатрію, анксиолітика мебікар та цитопротектору пропіонату дигідрат була задовільною, побічних реакцій не зареєстровано.

6.4. Частота побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозні препарати та переносимість поліхіміотерапії у хворих на деструктивний МРТБ легень на тлі застосування додаткового патогенетичного лікування

Переносимість протитуберкульозних препаратів оцінювали на підставі клініко-лабораторних даних. Переносимість режиму протитуберкульозної хіміотерапії вважали: задовільною (при незначних побічних реакціях, які не потребували відміни протитуберкульозних препаратів) та незадовільною (при виникненні клінічних проявів побічних реакцій, що призводило до застосування патогенетичних препаратів для корекції їх усунення та подальшій відміні протитуберкульозних препаратів).

Переносимість протитуберкульозної поліхіміотерапії протягом інтенсивної фази лікування оцінювали за клініко-лабораторними показниками.

Побічні реакції внаслідок дії протитуберкульозних препаратів на системи організму мали наступні прояви:

- порушення гепатобіліарної системи: підвищення активності АЛТ;
- порушення травного каналу – нудота, блювота, зниження/втрата апетиту, діарея;
- порушення м'язово-скелетного апарату – біль у суглобах;
- порушення слуху та вестибулярного апарату – зниження слуху, порушення координації рухів;
- неврологічні розлади – запаморочення, головний біль, депресії; алергічні – свербіж та висипи на шкірі;
- кардіальні порушення – відчуття серцебиття, кардіальні болі, прогресування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії, раптове падіння артеріального тиску та втрата свідомості (синкопе), периферичні набряки, розширення судин.

У табл. 6.13 представлено переносимість протитуберкульозної хіміотерапії хворими на деструктивний МРТБ в процесі інтенсивної фази хіміотерапії.

Таблиця 6.13

Переносимість протитуберкульозної хіміотерапії хворими на деструктивний МРТБ легень в процесі інтенсивної фази лікування

Переносимість поліміотерапії	Основна група (n=97)		Контрольна група (n=153)	
	абс.	%	абс.	%
Задовільна	62	63,9	104	67,8
Незадовільна	35	36,1	49	32,2

Як свідчать дані табл. 6.13, на початку інтенсивної фази лікування незадовільна переносимість поліхіміотерапії визначалась у 35 хворих (36,1 %) основної групи та 49 (32,0 %) – контрольної.

Встановлено, що в процесі інтенсивної фази лікування серед хворих основної групи встановлено 64 випадки (65,9 %) побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів, у контрольній групі – 92 (60,1 %). Із них помірними побічними реакціями (рис. 6.3) були у 62 (96,8 %) та 89 (96,7 %), відповідно.

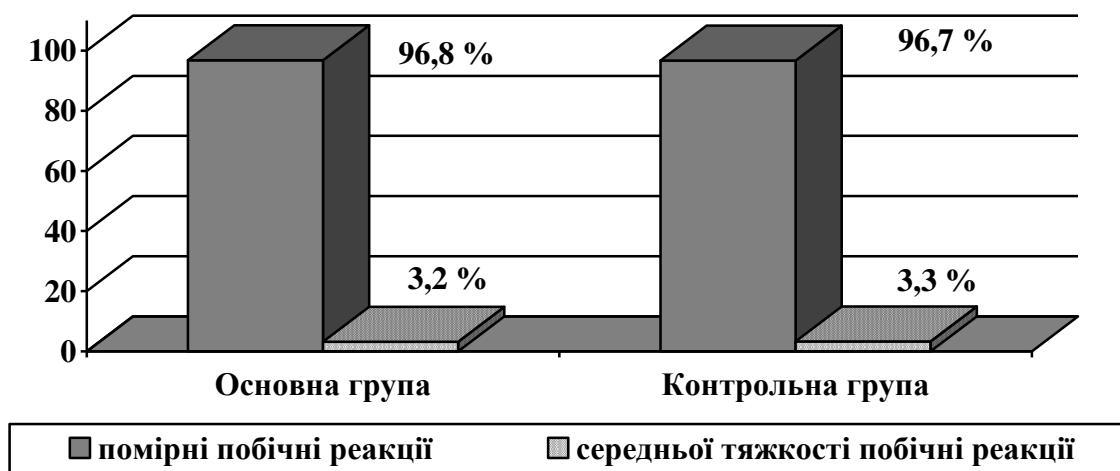


Рис. 6.3. Ступінь тяжкості побічних реакцій у хворих на деструктивний МРТБ легень

Вивчено динаміку частоти та характеру побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів у хворих на деструктивний МРТБ легень на тлі застосування додаткового патогенетичного лікування (табл. 6.14). У хворих на деструктивний МРТБ легень статистично значимо найчастіше ($p < 0,05$) виникали порушення травного каналу (26,8 % в основній групі та 46,7 % - у контрольній), гепатобіліарної системи (11,3 % та 14,1 %, відповідно) та кардіальні розлади (7,2 % та 13,0 %, відповідно). У 1-го хворого реєстрували переважно декілька побічних реакцій (табл. 6.15), найчастішими були комбінації: порушення травного каналу + гепатобіліарної системи, травного каналу + неврологічні розлади, гепатобіліарної системи + алергічні розлади та ін.

Таблиця 6.14

**Динаміка частоти та характеру побічних реакцій внаслідок дії
протитуберкульозних препаратів у хворих на деструктивний МРТБ легень
на тлі застосування додаткового 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

Примітка. * - статистично значима різниця показника між групами (p<0,05).

За кількістю побічних реакцій у 1-го хворого реєстрували: 1 побічна реакція – у 16 хворих (16,5 %) основної групи та у 19 (12,4 %) контрольної,

комбінацію 2 побічних реакції – у 13 (13,4 %) та 23 (15,0 %), відповідно; комбінацію 3 побічних реакції та більше – у 6 (6,2 %) та 9 (4,6 %).

Таблиця 6.15

Кількість побічних реакцій у 1-го хворого на деструктивний МРТБ легень

Кількість побічних реакцій	Основна група (n=64)		Контрольна група (n=92)	
	абс.	%	абс.	%
1	16	16,5	19	12,4
2	13	13,4	23	15,0
3 та більше	6	6,2	7	4,6
Всього	35	36,1	49	32,0

Як свідчать дані табл. 6.14 на тлі застосування комплексу додаткового патогенетичного лікування у хворих на деструктивний МРТБ легень по завершенню інтенсивної фази хіміотерапії кількість побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів 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 побічних реакцій знизилась за рахунок усунення та профілактики порушень гепатобіліарної системи, статистично значимого зменшення частоти порушень травного каналу у 4,3 разу (6,2 % проти 26,8 %; $p < 0,05$), кардіальних розладів у 7,2 разу (1,0 % проти 7,2 %; $p < 0,05$) та неврологічних розладів у 6,1 разу (1,0 % проти 6,1 %).

Враховуючи, що імуномодулятор глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію має властиві токсикомодифікуючі (гепатопротекторні) та антиоксидантні ефекти, у хворих основної групи одночасно проводилась корекція порушень стану імунної системи та профілактика гепатотоксичних побічних реакцій на протитуберкульозну поліхіміотерапію. Застосування анксиолітику мебікар могло сприяти підвищенню адаптаційно-компенсаторні механізмів організму, за рахунок чого покращилась переносимість поліхіміотерапії. Оскільки

цитопротектору пропіонату дигідрат властиві нейро- та кардіопротекторні ефекти, на тлі проведення корекції порушень вільнорадикального перекисного окислення білків та усунення вторинної ендогенної інтоксикації додатково проводилась профілактика нейро- та кардіотоксичних побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів.

Загострення МРТБ легень у підтримуючій фазі лікування у хворих основної групи не визначалися, у контрольній групі – встановлено у 44 хворих (28,0 %), ($p < 0,05$).

6.5. Клінічні приклади використання розробленого додаткового патогенетичного лікування у хворих на деструктивний МРТБ легень

Розроблений нами на підставі наукових досліджень методи лікування з метою підвищення його ефективності ми використали у клінічній практиці в умовах обласного протитуберкульозного клінічного диспансеру. Нижче наводяться клінічні приклади застосування запропонованих методів лікування.

Клінічний випадок 1. Хворий Г, 1988 року народження знаходився на лікуванні у Запорізькому обласному протитуберкульозному клінічному диспансері (ЗОПТКД) з 13.08.2010 р. по 12.05.2011 р. Поступив до відділення легеневого туберкульозу № 2 для проведення основного курсу протитуберкульозної хіміотерапії з діагнозом: ВДТБ (08.2010) нижньої частки правої легені (інфільтративний). Дестр + МБТ + М + К + Резист Категорія 1 Когорта 3 (2010). ПТБ інфільтративний туберкульоз правого нижньо-часткового бронху, обмежений гнійний ендобронхіт правого нижньо-часткового бронху 1 ступеня. При поступленні до стаціонару скаржився на періодичний кашель з виділенням слизово-гнійного харкотиння, підвищення температури тіла до $38,0^{\circ}$ С, загальну слабкість підвищену пітливість в нічний час, зниження апетиту. Загальний стан розцінений як середньої тяжкості.

Анамнез захворювання: раніше на туберкульоз не хворів. Контакт з хворим на туберкульоз заперечує. Погіршення загального самопочуття відмічає з кінця березня 2010 р. Самостійно отримував лікування: симптоматичне, без позитивного ефекту. При появі вище перерахованих скарг звернувся за допомогою до дільничного лікаря. Після дообстеження у хворого у харкотинні виявлені МБТ+ та рентгенологічно зміни у нижній частці правої легені. На основі чого хворий був направлений на стаціонарне лікування до ЗОПТКД. Дані рентгенологічного обстеження органів грудної порожнини (РГОГП) при поступленні до стаціонару представлено на рис. 6.2.

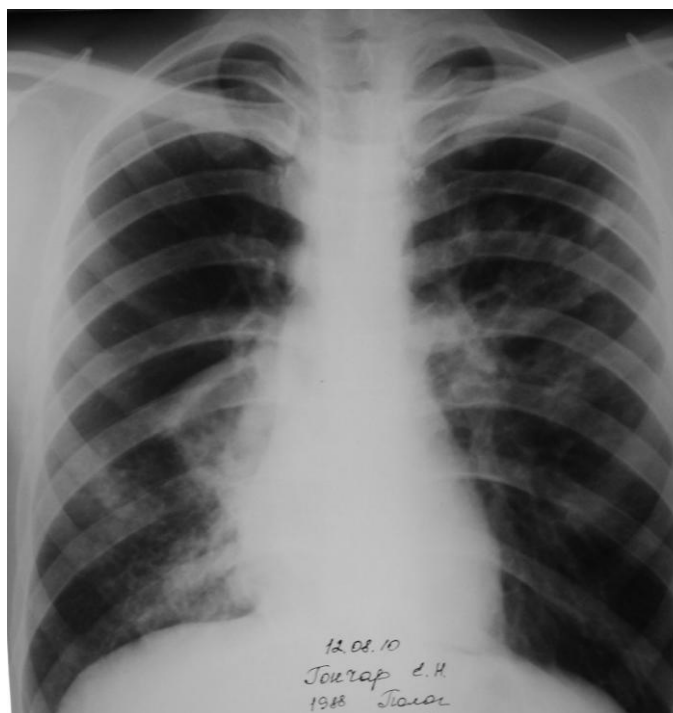


Рис. 6.2. РГОГП при поступленні до стаціонару хворого Г.: В S₆ правої легені інфільтрація з порожнинами розпаду від 1,0 до 6,0 см у діаметрі.
У середній частці лівої легені вогнища відсіву

При поступленні до стаціонару у хворого було взято зразок харкотиння для посіву на середовище Левенштейна-Йєнсена методом абсолютних концентрацій з послідуочим дослідження на чутливість до

протитуберкульозних препаратів. Було призначено стандартний режим хіміотерапії за категорією 1 (2HRZES). На тлі призначеного лікування загальний стан хворого дещо покращився: зменшились прояви інтоксикаційного синдрому та зменшився кашель.

01.11.2010 отримано результат тесту медикаментозної чутливості: Резистентність 1 (HRES) Резистентність 2 (KmOfxEt). Проведено контрольне РГОГП (рис. 6.3): в S₆ правої легені інфільтрація частково розсмокталася, порожнинами розпаду зменшились до 4,0 см у діаметрі. У середній частці лівої легені розміри вогнищ відсіву зменшились.



Рис. 6.3. Контрольна РГОГП через 3 місяці лікування (05.11.2010)

Хворого представлено на МРТБ-консиліум, встановлено діагноз: МРТБ (11.2010) нижньої частки правої легені (інфільтративний). Дестр + МБТ + М + К + Резистентність 1 (HRES) Резистентність 2 (OfxEt) Категорія 4 (неефективність лікування ВДТБ хт1 ряд) Когорта 4 (2010). Після чого хворого було переведено до профільного відділення легеневого туберкульозу № 3 та

призначено лікування з урахуванням даних тесту медикаментозної чутливості за категорією 4: 6 ZKmLfzPtTrzPas.

Показники ВСР від 09.11.2010 – ВАР 455 мс, АМо – 21 %, Мо – 800 сек, ІН – 30 ум. од. Заключення: Характер ритмограми і регуляції ритму серця відображає дуже високі функціональні можливості серця з суттєвим переважанням парасимпатичних впливів.

08.11.2010 за даними біохімічних досліджень плазми крові проведено діагностику ендогенної інтоксикації шляхом визначення рівня МСМ спонтанної окисної модифікації білків (МСМсп) за методикою В.Halliwel (1999): МСМсп при довжині хвиль реєстрації 272 нм склали 0,23 од. опт. щільн., при довжині хвиль реєстрації 280 нм – 0,22 од. опт. щільн, що вказувало на наявність ендогенної інтоксикації у хворої при задовільному загальному стані та без явних клінічних її проявів.

У печінкових пробах встановлено підвищення АСТ до 5,44. При дослідженні цитокінового профілю у сироватці крові (08.11.2010) визначалось зростання $TNF\alpha$ до 41,09 пг/мл, ІЛ-6 до 10,45 пг/мл, ІЛ-2 до 4,19 пг/мл, ІЛ-10 до 3,09 пг/мл; ІЛ-4 знаходився у межах норми – 0,8 пг/мл.

На тлі протитуберкульозної хіміотерапії хворому на підставі виявлених імунологічних змін було призначено імуномодулятор глютаміл-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).

По закінченню застосування імуномодулятора глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію визначалось нормалізація показників цитокінового профілю у сироватці крові (10.01.2011): $TNF\alpha$ – 2,2 пг/мл, ІЛ-6 – 2,56 пг/мл, ІЛ-2 – 2,09 пг/мл, ІЛ-10 – 0,44 пг/мл, ІЛ-4 – 1,4 пг/мл.

Показники ВСР від 11.01.2011 – ВАР 336 мс, АМо – 23 %, Мо – 950 сек, ІН – 36 ум. од. Заключення: характер ритмограми і регуляції ритму серця

відображає дуже високі функціональні можливості серця з суттєвим переважанням парасимпатичних впливів.

Заключення фібробронхоскопії від 15.01.2011 – трахеобронхіальне дерево без патології.

Через 4 місяців лікування (рис. 6.4) – порожнина розпаду загоїлась, інфільтративні явища частково розсмокталися.

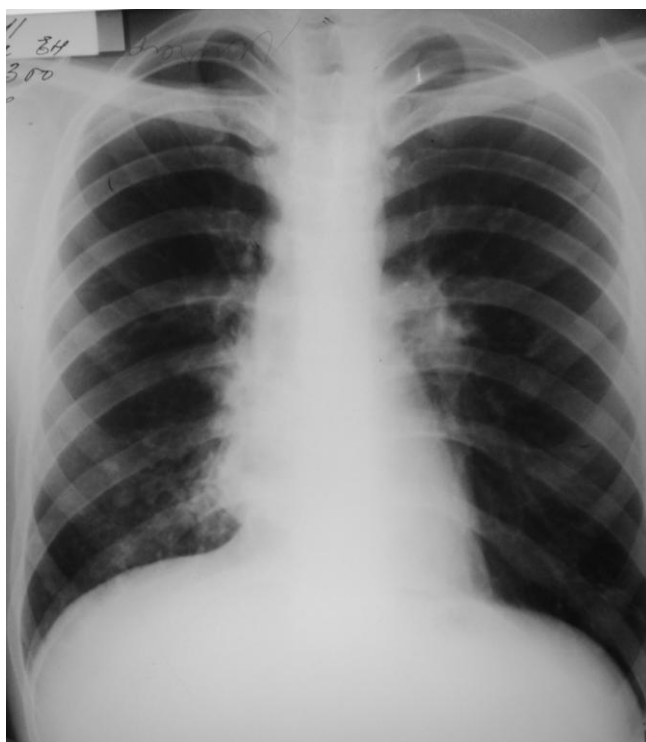


Рис. 6.4. Контрольна РГОГП через 7 місяців лікування (через 4 місяці лікування МРТБ легень від 12.03.2011): В S₆ правої легені зменшення розмірів фокуса, зменшення розмірів і вогнищ в нижній частці правої легені та у середній частці лівої легені.

Припинення бактеріовиділення припинилось через 2 місяці від початку лікування. Переносимість протитуберкульозної поліхіміотерапії задовільна на протязі всієї інтенсивної фази лікування.

Під впливом комплексного лікування за категорією 4 (6-ти компонентний режим протитуберкульозної поліхіміотерапії) та своєчасної додаткової

діагностики (визначення рівня МСМсп та цитокінового профілю у сироватці крові, показники ВСР) була проведена своєчасна корекція виявлених порушень (корекція показників цитокінового профілю та інтоксикаційного синдрому шляхом призначення імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію): інтоксикаційний синдром зник через 1 місяць лікування; нормалізувались показники печінкових проб; нормалізація показників цитокінового профілю через 2 місяці від початку його нормалізації.

Хворий був виписаний з відділення на амбулаторне лікування у зв'язку із завершенням інтенсивної фази хіміотерапії за категорією 4 (отримав 180 доз).

Клінічний випадок 2. Хворий Б, 1965 р. н. знаходився на лікуванні у ЗОПТКД з 30.09.2013 р. по 18.04.2014 р. Поступив до відділення легеневого туберкульозу № 2 для проведення основного курсу протитуберкульозної хіміотерапії в ІФ з діагнозом: ВДТБ (03.10.2013) верхньої частки правої легені (інфільтративний), фаза засіву. Дестр + МБТ + М + Кат 1 Ког 4 (2013).

При поступленні до стаціонару скаржився на періодичний кашель з виділенням слизово-гнійного харкотиння, підвищення температури тіла до 37,0⁰ С. Загальний стан розцінений як задовільний. Анамнез захворювання: раніше на туберкульоз не хворів. Контакт з хворим на туберкульоз заперечує. При появі вище перерахованих скарг звернувся за допомогою до дільничного лікаря. Після дообстеження у хворого у харкотинні виявлені МБТ+ та рентгенологічно зміни у верхній частці правої легені. На основі чого хворий був направлений на стаціонарне лікування до ЗОПТКД.

При поступленні до стаціонару у хворого було взято зразок харкотиння для посіву з послідуочим дослідження на чутливість до протитуберкульозних препаратів. Було призначено стандартний режим протитуберкульозної хіміотерапії за категорією 1 (2HRZE).

Дані РГОГП при поступленні до стаціонару представлено на рис. 6.5: у верхній частці правої легені інфільтрація з деструкцією 3,5 на 3,0 см, відточна

доріжка до кореня легені. Зліва у середньому легеновому полі малочисельні низької інтенсивні вогнища.

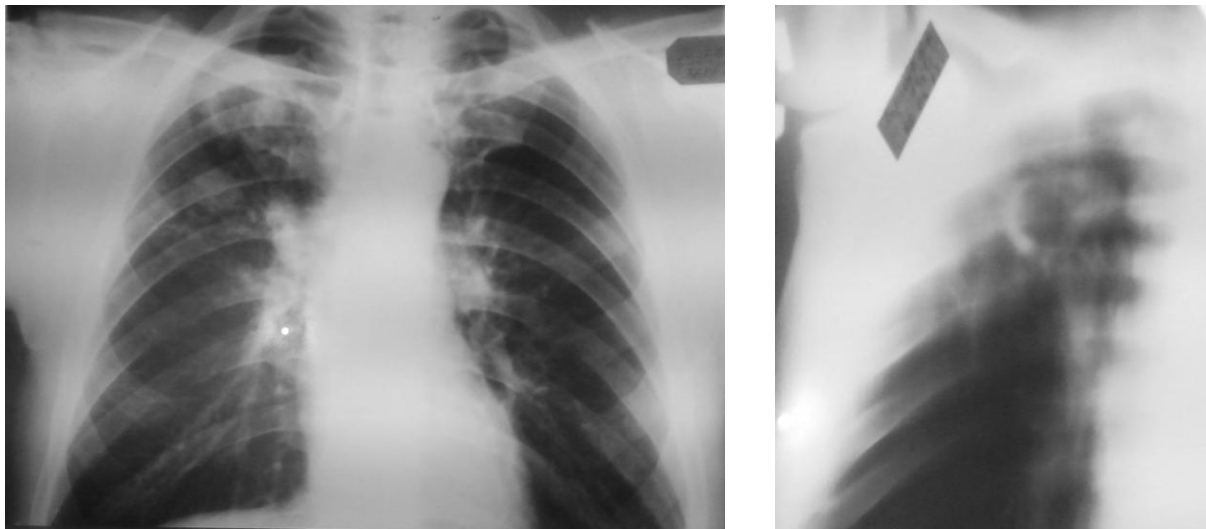


Рис. 6.5. РГОГП + ТГ верхньої частки правої легені при поступленні до стаціонару хворого Б.

Загальний аналіз крові від 01.10.2013: гемоглобін – 160 г/л, еритроцити – 4,83, лейкоцити – 5,7, швидкість осідання еритроцитів – 10 мм/ч, паличкоядерні нейтрофіли – 4, сегментоядерні нейтрофіли – 65, еозинофіли – 2, лімфоцити – 21, моноцити – 8.

18.10.2013 отримано результат ТМЧ: Резистентність 1 (HRZES). Хворого представлено на МРТБ-консиліум, встановлено діагноз: МРТБ (18.10.2013) верхньої частки правої легені (інфільтративний). Дестр + МБТ + М + К + Резистентність 1 (HRZES) Категорія 4 (ВДТБ хт1 ряд) Когорта 4.1.А (2013). Після чого хворого було переведено до профільного відділення легеневого туберкульозу № 3 та призначено лікування з урахуванням даних ТМЧ за категорією 4: 6 ZK_mLfzEtCsPas.

Показники ВСР від 06.11.2013 – ВАР 500 мс, АМо – 22 %, Мо – 798 сек, ІН – 33 ум. од. Заключение: характер ритмограми і регуляції ритму серця

відображає дуже високі функціональні можливості серця з суттєвим переважанням парасимпатичних впливів.

Об'єктивно: субіктеричність склер, капілярити.

Пальпаторно – ліва частка печінки збільшена у розмірі до +3 см.

Хворому проведено ультразвукове дослідження органів гепатобіліарної системи. Заключення: ехоознаки гепатомегалії, дифузних змін печінки та підшлункової залози. Консультований у гепатологічному центра м. Запоріжжя, діагноз: токсичний гепатит.

При дослідженні цитокінового профілю у сироватці крові (23.01.2014) визначалось зростання TNF α до 54,1 пг/мл, IL-6 до 21,8 пг/мл, IL-2 до 3,09 пг/мл, IL-10 до 4,21 пг/мл; IL-4 – 1,2 пг/мл.

Печінкові проби: від 23.01.14 загальний білірубін 66,3 мкмоль/л, прямий білірубін – 34,4 мкмоль/л, тимолова проба – 3,98, АЛТ – 4,04 мкмоль/год*мл, АСТ – 3,0 мкмоль/год*мл, загальний білок – 63,2 г/л, β -ліпопротеїди – 47 од.

Для корекції імунологічних змін (підвищення у сироватці крові рівнів показників TNF α , IL-6, IL-2, IL-10; IL-4) та токсичного гепатиту хворому було призначено глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію внутрішньом'язово один раз на добу 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).

Печінкові проби:

від 03.02.14 загальний білірубін – 59,5 мкмоль/л, прямий білірубін – 29,7 мкмоль/л, тимолова проба – 3,72, АЛТ – 4,11 мкмоль/год*мл, АСТ – 4,42 мкмоль/год*мл, загальний білок – 60,8 г/л, β -ліпопротеїди – 30,8 од;

від 31.03.14: білірубін – 21,6 мкмоль/л, тимолова проба – 5,8, АЛТ – 0,62 мкмоль/год*мл, АСТ – 0,68 мкмоль/год*мл, загальний білок – 65,7 г/л, β -ліпопротеїди – 48 од.

Таким чином, на тлі проведеної коригуючої терапії нормалізація показників печінкових проб відбулося через 2 місяці.

По закінченню застосування глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію визначалось нормалізація показників цитокінового профілю у сироватці крові (31.03.2014): $TNF\alpha$ – 4,2 пг/мл, IL-6 – 2,01 пг/мл, IL-2 – 2,1 пг/мл, IL-10 – 0,78 пг/мл, IL-4 – 0,8 пг/мл.

28.02.2014 отримано результат тесту медикаментозної чутливості від 12.12.2013 отримано результат тесту медикаментозної чутливості: Резистентність 1 (HRES) Резистентність 2 (Et).

Під впливом протитуберкульозної поліміотерапії та своєчасної корекції виявлених порушень, порожнина розпаду загоїлась через 4 місяців лікування. РГОГП + ТГ по закінченню інтенсивної фази лікування на рис. 6.6.

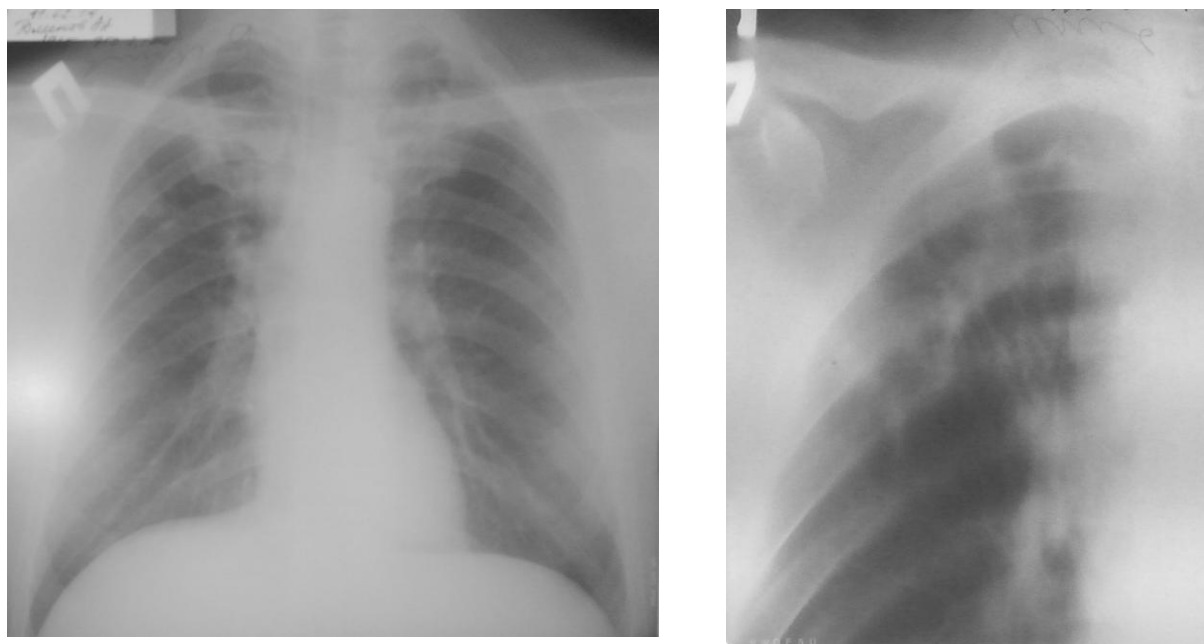


Рис. 6.6. Контрольна РГОГП + ТГ верхньої частки правої легені через 4 місяці лікування хворого Б.: вогнища значно розсмокталися, визначається ущільнення деяких вогнищ на тлі змішаного фіброзу.

Інтоксикаційний синдром зник через 1 місяць лікування; показники печінкових проб нормалізувались через 2 місяці після їх погіршення;

припинення бактеріовиділення припинилось через 3 місяці інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії.

Хворий був виписаний з відділення на амбулаторне лікування у зв'язку із завершенням інтенсивної фази лікування за категорією 4 (отримав 180 доз).

Клінічний випадок 3. Хворий К, 1978 р. н. знаходився на лікуванні у ЗОПТКД з 20.03.12г по 04.12.12 р. Поступив до відділення легеневого туберкульозу № 4 для проведення основного курсу протитуберкульозної хіміотерапії в ІФ з діагнозом: МРТБ (03.2012) правої легені (фіброзно-кавернозний), фаза засіву Дестр+ МБТ+ М+ К+ Резистентність І+ (HRS) Резистентність ІІ+ (EtPas) Категорія 4 Когорта 1 (2012). Анемія. Кахексія.

При поступленні до стаціонару скаржився на загальну слабкість, підвищення t^0 тіла до $38,0^0\text{C}$, підвищену пітливість вночі, запаморочення в голові, сухий кашель. Загальний стан було розцінено як середньої тяжкості. Анамнез захворювання: вперше на туберкульоз захворів у 1997 р., лікування отримував, з 2000 р. – спостерігався у фтизіатра за місцем проживання за категорією 5.1. З 2003 р. – знятий з диспансерного обліку у фтизіатра. Асоціально дезадаптований. Звернувся самостійно до фтизіатра з вище вказаними скаргами. Після дообстеження – у харкотинні виявлені МБТ+ та рентгенологічно зміни у верхній частці правої легені (рис. 6.7)

У зменшеній в/частці правої легені визначаються порожнини розпаду, одна з яких розмірами $15,0 \times 7, \text{см}$ з горизонтальним рівнем рідини, у S_6 деструкція до 2,0 см на тлі масивної інфільтрації легеневої тканини, фіброзних змін. У лівій легені множинні вогнища відсіву. Коріння інфільтровані, правий прикритий інфільтрацією. На основі чого хворий був направлений на стаціонарне лікування до ЗОПТКД.



Рис. 6.7. РГОГП при поступленні до стаціонару хворого К.

Загальний аналіз крові від 23.03.12: еритроцити – $1,4 \cdot 10^{10}/л$; гемоглобін – 52 г/л; лейкоцити – $5,9 \cdot 10^9/л$; еозинофіли – 1, паличкоядерні нейтрофіли – 12, сегментоядерні нейтрофіли – 56, лімфоцити – 29, моноцити – 2, швидкість осідання еритроцитів – 89 мм/годину.

Призначено лікування з урахуванням даних тесту медикаментозної чутливості: 8 REZKmLfzCs.

Показники ВСР від 24.03.2012 – ЧСС 119 на хв, ВАР 153 мс, АМо – 62 %, Мо – 710 сек, ІН – 350 ум. од. Заключення: характер ритмограми і регуляції ритму серця відображає перевагу симпатичних впливів з напруженням стану регуляторних систем, зрив вегетативної регуляції серцевого ритму, що вказувало на різко знижені функціональні можливості міокарда.

Для корекції вегетативних порушень було призначено анксиолітик мебікар по 500 мг двічі на добу або по 300 мг тричі на добу щоденно протягом 4 тижнів. По закінченню прийому анксиолітик мебікар, через тиждень (з 01.04.2012) було призначено кардіопротектор – пропіонат дигідрат по 250 мг (1 капсула) 3 рази на добу, курс лікування – 14 діб.

Показники ВСР від 24.05.2012 (через 2 місяці) – ЧСС 92 на хв, ВАР 180 мс, АМо – 40 %, Мо – 790 сек, ІН – 127 ум. од. Заключення: характер ритмограми і регуляції ритму серця відображає високі функціональні можливості серця з суттєвим переважанням парасимпатичних впливів.

По закінченню інтенсивної фази хіміотерапії у загальному аналізі крові від 02.11.12: ер – $4,4 \cdot 10^9/\text{л}$; гемоглобін – 138 г/л; лейкоцити – $6,0 \cdot 10^9/\text{л}$; еозинофіли – 4, паличкоядерні нейтрофіли – 2, сегментоядерні нейтрофіли – 61, лімфоцити – 30, моноцити – 3, швидкість осідання еритроцитів – 18 мм/год.

Під впливом лікування за категорією 4 (6-ти компонентний режим протитуберкульозної поліхіміотерапії) та своєчасної корекції виявлених вегетативних порушень (за показниками ВСР), порожнина розпаду загоїлась через 8 місяців лікування (рис. 6.8): у в/частках і S₆ на тлі фіброзно-бульозних змін поліморфні вогнищеві тіні. Коріння тяжисті. У в/частці правої легені виражені фіброзно-бульозні зміни, нечисленні вогнища, які продовжують ущільнюватися. Порожнини розпаду не визначаються.

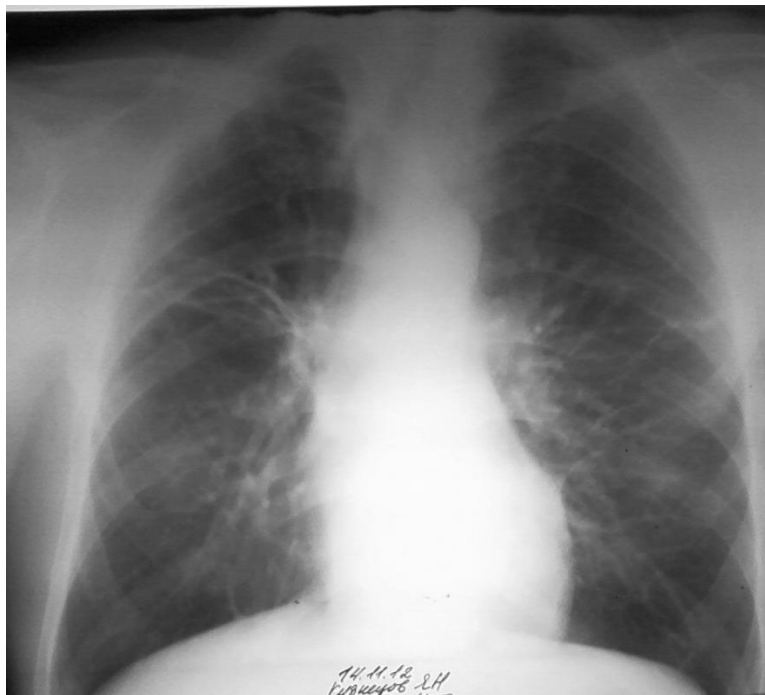


Рис. 6.8. Контрольна РГОГП по закінченню ІФ хворого К.

Інтотоксикаційний синдром зник через 1 місяць лікування; показники ВСР нормалізувались через 2 місяці, бактеріовиділення припинилося через 3 місяці лікування.

Хворий був виписаний з відділення на амбулаторне лікування у зв'язку із завершенням інтенсивної фази лікування за категорією 4 (отримав 254 доз). Діагноз при виписці: МРТБ (03.2012) правої легені (фіброзно-кавернозний), фаза рубцювання. Деструкції МБТ- М- К- Категорія 4 Когорта 1 (2012).

Клінічні демонстрації доводять ефективність запропонованих методів лікування та доцільність їх впровадження в практику. Такий індивідуальний підхід до лікування хворих на деструктивний МРТБ легень дозволить забезпечити підвищення ефективності лікування хворих на деструктивний МРТБ легень на 23,1 %, за рахунок збільшення частоти припинення бактеріовиділення у 1,3 разу, збільшення частоти загоєння деструкцій у легенях у 1,2 разу зі скороченням термінів їх загоєння на 0,9 місяці, зменшення кількості побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів у 2,9 разу.

Запропоновані методи лікування демонструють доцільність та важливість додаткового застосування у хворих на деструктивний МРТБ легень наступних методів дослідження:

1. дослідження цитокінового профілю у сироватці крові – для визначення імунологічних змін;
2. варіабельності серцевого ритму – для визначення вегетативних порушень;
3. дослідження окисної модифікації білків у сироватці крові – для визначення змін вільнорадикального пероксидного окиснення білків;
4. дослідження рівня молекул середньої маси у сироватці крові – для визначення рівня вторинної ендогенної інтоксикації;
5. використовувати більш широкую інтерпретацію загального аналізу крові з розрахунком інтегральних гематологічних індексів, що дозволить

скоротити терміни визначення імунологічних змін та заощадити кошти на їх визначення, оскільки для цього необхідний лише загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, та своєчасно застосувати імунокоригуючі засоби направлених конкретно на порушену ланку імунної системи (Th1-типу імунної відповіді чи Th2-типу імунної відповіді).

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Проводилось рандомізоване контрольоване проспективне дослідження. Рандомізація полягала у включенні усіх без винятку пацієнтів, які поступали до відділення хіміорезистентного туберкульозу Комунальної установи «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» (ЗОПТКД) та відповідали критеріям включення/виключення. До критеріїв виключення пацієнтів із обстеження відносили: відсутність МБТ у харкотинні, чутливість МБТ до протитуберкульозних препаратів, хворі старше 70 років, супутня патологія з боку інших органів і систем. Обстежені в динаміці 250 дорослих хворих на деструктивний МРТБ легень, які отримували курс стаціонарного лікування в ЗОПТКД у період 2007-2014 рр.

Дослідження складалося з 4-х фрагментів:

1. Перший фрагмент був присвячений ретроспективному аналізу клініко-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. Серед них було 98 хворих на МРТБ легень і 28 хворих на РРТБ легень. Залежно від випадку захворювання, серед померлих хворих на МРТБ легень з новими випадками (ВДТБ) було 16 пацієнтів (12,6 %), рецидивами (РТБ) – 21 (16,7 %), лікуванням після невдачі хіміотерапії (НЛТБ) – 25 (19,9 %), лікування після перерви (ЛПП) – 17 (13,5 %) та хронічним процесом (ХТБ) – 47 (37,3 %).

2. Другий фрагмент був присвячений вивченню клініко-анамнестичних особливостей перебігу деструктивного МРТБ легень, особливостей стану імунітету, вегетативної нервової системи, стану системи вільнорадикального

пероксидного окиснення білків та виразності вторинної ендогенної інтоксикації 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 %). Серед них було 206 хворих на МРТБ легень і 44 хворих на РРТБ легень. Відповідно до анамнезу попереднього лікування, в залежності 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.

Стан імунітету за вмістом цитокінів у сироватці крові (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10, TNF- α), вегетативного статусу за показниками ВСР, стан вільнорадикального пероксидного окиснення білків за рівнем маркерів окисної модифікації білків (ОМБ) альдегідфенілгідрозонів (АФГ) і кетонфенілгідрозонів (КФГ) у сироватці крові та виразність вторинної ендогенної інтоксикації за рівнем молекул середніх мас (МСМ) у сироватці крові вивчали у 90 хворих на деструктивний МРТБ легень на початку лікування. Серед них – чоловіків було 71 (78,9 %), середній вік склав $(40,0 \pm 1,3)$ років. Залежно від випадку захворювання на туберкульоз, хворих було: з ВДТБ – 25 осіб; 30 пацієнтів мали повторне лікування, із них НЛТБ – 15 хворих, ЛПП – 15 хворих, РТБ – 18 хворих; ХТБ мали 17 хворих.

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.

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) імуномодулятор глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію (основна група) та 30 хворих, які отримували лише ПХТ (контрольна група). Групи були ідентичні між собою за призначеними режимами хіміотерапії, тяжкості туберкульозного процесу, віком та статтю, випадками захворювання: з ВДТБ було (23,3 % та 26,6 %, відповідно), НЛТБ (23,3 % та 2,0 %), ЛПП (20,0 % та 16,7 %), РТБ (16,7 % та 16,7 %) та ХТБ (16,7 % та 20,0 %). 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: ВДТБ (20,0 % і 16,7 %, відповідно), РТБ (16,7 % і 16,7 %), НЛТБ (20,0 % і 23,3 %), ЛПП (20,0 % і 23,3 %) та ХТБ (23,3 % і 20,0 %). 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 вільнорадикального пероксидного окиснення білків та показники вторинної ендогенної інтоксикації в дослідження було включено 67 хворих, 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: ВДТБ (18,9 % і 26,6 %, відповідно), РТБ (16,3 % і 16,7 %), НЛТБ (24,3 % і 20 %), ЛПП (18,9 % і 16,7 %) та ХТБ (21,6 % і 20,0 %). 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: ВДТБ (20,6 % в основній групі та 20,9 % в контрольній групі), РТБ (16,5 % і 20,9 %, відповідно), НЛТБ (20,6 % і 20,3 %), ЛПП (21,7 % і 18,3 %) та ХТБ (20,6 % і 19,6 %).

При вивченні першого фрагменту встановлено, що в структурі померлих від МРТБ у 2 рази частіше переважали померлі з ХТБ (37,3 %), ніж при інших випадках ($\chi^2 = 20,46$; $p < 0,001$). На другому місці були померлі з НЛТБ (19,9 %). Найменша кількість хворих померли з ВДТБ, ЛПП та РТБ (12,6 %, 13,5 % і 16,7 %, відповідно). Незалежно від випадку захворювання, погана прихильність до лікування встановлена у 116 (92 %) померлих від МРТБ легень.

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 майже 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 контингенту померлих від МРТБ легень найнесприятливіший перебіг з найкоротшими термінами тривалості захворювання та

переважанням молодого працездатного віку мали особи з новими випадками, лікуванням після невдачі хіміотерапії та лікуванням після перерви. Найдовша тривалість захворювання та переважання осіб старше 41 років встановлено при рецидивах та хронічному МРТБ легень.

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.

За даними літератури [9, 316] одними з безпосередніх причин розвитку хронічної серцевої недостатності є імунозапальні порушення, що проявляються підвищенням активності гуморальної й цитокінової ланок імунної системи.

Зміни в імунологічному статусі хворих на туберкульоз асоційовані зі зниженням ефективності лікування, що призводить до прогресування специфічного процесу.

При цьому, необхідно враховувати дані табл. 3.10, що у померлих від МРТБ легень визначається висока частота ендогенної інтоксикації. У розвитку ендогенної інтоксикації значну роль відіграє порушення імунобіологічного захисту, що проявляється зниженням клітинних факторів імунітету на тлі нормальної, підвищеної або зниженої функції гуморальних факторів системи реактивності [144]. При цьому, у хворих на туберкульоз інтоксикаційні ефекти пов'язані з продукцією МБТ різноманітних токсичних субстанцій: токсинів, ферментів та інших факторів патогенності. Останні порушують структуру і функцію тканин та змінюють їх функціональну активність, що сприяє накопиченню продуктів порушеного метаболізму, які стають вторинними ендотоксинами – це лізосомальні ферменти, продукти неферментного протеолізу та олігопептиди, які входять до складу молекул середньої маси [3, 126]. Основним джерелом утворення МСМ у сироватці крові вважаються посилення катаболізму і протеолізу різних компонентів. Токсичний ефект МСМ проявляється на рівні клітин і тканин організму. МСМ мають виражені

властивості порушувати проникність клітинних мембран та трансмембранний транспорт речовин, що призводить до порушення мікроциркуляції і лімфодинаміки у легнях з розвитком прогресуючого ураження легень. МСМ є основними токсичними субстратами розвитку декомпенсації регуляторних систем та викликають стан вторинної імунодепресії [59, 107, 342].

При вивченні 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 (50,0 % – 53,1 % – 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 (68,0 %).

За клінічними симптомами, незалежно від випадку захворювання, статистично значимо ($p < 0,05$) 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 (88,0 %) і 49 (98,0 %). За показниками функції печінки при ХТБ і НЛТБ визначалися підвищення тимолової проби та виражена диспротеїнемія у $\frac{1}{3}$ пацієнтів – 21 (42,0 %) 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 на деструктивний МРТБ легень за поширеністю туберкульозного процесу в легнях на початку лікування встановлено, що при нових випадках, рецидивах та лікуванні після перерви частіше визначався поширений одnobічний процес у легнях (50,0 % – 50,0 % – 38,7 %, відповідно; $p < 0,05$) та обмежений (36,5 % – 35,4 % – 34,6 %), а при хронічному процесі та лікуванні після невдачі хіміотерапії – поширений процес (100 % та 78,6 %; $p < 0,05$).

При розподілі хворих на деструктивний МРТБ легень за кількістю та розмірами каверн на початку лікування встановлено, що при ВДТБ, РТБ, ЛПП та НЛТБ частіше визначалися каверни до 4-х см у діаметрі (92,2 %, 85,4 %, 79,6 % і 78,5 %, відповідно; $p < 0,05$) зі значним переважанням наявності однієї каверни (55,7 %, 58,3 %, 55,1 % і 47,1 %; $p < 0,05$). При ХТБ – каверни розмірами понад 4-х см в діаметрі (56,0 %; $p < 0,05$).

Вторинна імунна недостатність при туберкульозі призводить до маніфестації клінічних ознак захворювання, його хронічному перебігу та виникненню резистентності до протитуберкульозних препаратів [22, 185]. Головними регуляторами імунітету виступають цитокіни, визначена кількість яких, необхідна для адекватної відповіді і захисту при патології легень [6, 20, 79, 100, 101, 157, 252, 318, 428, 453]. Туберкульоз відносять до інтерлейкін-залежних імунодефіцитів з вираженими змінами в цитокіновому балансі, в результаті чого змінюється кількісний баланс регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів [45, 252, 286, 319, 327, 331, 371, 429]. В літературі існують дані, що мікроорганізми та їх токсини можуть прямо чи опосередковано впливати на цитокіновий профіль [14, 261, 275, 311]. Отже, при туберкульозі легень стан цитокінового профілю безпосередньо зв'язаний з розвитком і результатом захворювання.

При вивченні імунологічних особливостей у хворих на деструктивний МРТБ легень на початку лікування встановлено, що показники цитокінів у сироватці крові були у межах норми у 8 хворих (32,0 %) з ВДТБ, 1 (6,7 %) – з ЛПП та 1 (5,9 %) – з ХТБ. У решти хворих, незалежно від випадку захворювання, визначалось значне зростання вмісту про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові.

Вміст TNF- α у сироватці крові статистично значимо ($p < 0,05$) 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, статистично значимо ($p < 0,05$) 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 ІЛ-4 статистично значимо не відрізнявся від норми, проте, при НЛТБ та ВДТБ він був вищим у 4,2 та 2,7 разу. Вміст ІЛ-2, окрім РТБ, при інших випадках статистично значимо ($p < 0,05$) перевищував норму: при ВДТБ – у 2,7 разу, при ЛПП та НЛТБ – у 2,5 разу та при ХТБ – у 2,2 разу. Вміст ІЛ-10, окрім ВДТБ, при всіх випадках статистично значимо ($p < 0,05$) перевищував норму: при РТБ – у 6,3 разу, при ЛПП – у 5,8 разу, НЛТБ – у 7,7 разу та при ХТБ – у 4,8 разу. При цьому, між випадками статистично значима різниця встановлена лише у хворих з НЛТБ, де рівень ІЛ-10 у 1,5 разу перевищував рівень у хворих з ХТБ ($p < 0,05$).

Про стан балансу відношення прозапальних цитокінів до протизапального медіатора у сироватці крові дозволив судити розрахунок коефіцієнтів $TNF-\alpha/IL-10$ та $IL-6/IL-10$. Встановлено, що у хворих на деструктивний МРТБ легень коефіцієнти $TNF-\alpha/IL-10$ і $IL-6/IL-10$ були у 5,4 разу ($p < 0,05$) і 3,3 разу ($p < 0,05$) вищими, що вказувало на виражений дисбаланс цитокінів з переважанням продукції прозапального цитокіну – $TNF-\alpha$, який є маркером прогресування активного туберкульозного процесу.

Таким чином, у хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання, особливостями імунологічних змін було зростання вмісту про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові ($TNF-\alpha$ у 38,3 разу ($p < 0,0005$), $IL-6$ у 24,6 разу ($p < 0,005$), $IL-2$ у 2,5 разу ($p < 0,0005$) та $IL-10$ у 7,1 разу ($p < 0,005$)), з вираженим дисбалансом їх відношення з переважанням продукції прозапального цитокіну – $TNF-\alpha$. Отримані дані свідчили про активність запального процесу та прогресування туберкульозного процесу.

Вторинна імунологічна недостатність лежить в основі розвитку МРТБ легень і суттєво впливає на його перебіг та якість лікування. Імунологічні зміни супроводжуються посиленням патологічного процесу в легенях. З іншого боку, тривала дія МБТ сприяє формуванню вторинної імунологічної недостатності, яка найбільш виражена у розпал захворювання [22, 185]. Перебіг туберкульозу

на фоні Т-клітинної імуносупресії зв'язаний з ризиком розвитку несприятливого результату. При цьому, слід ураховувати не лише гальмуючу дію МБТ, але й аналогічний вплив деяких протитуберкульозних препаратів на стан імунітету [196, 199, 329]. Тому, включення в комплексну терапію хворих на деструктивний МРТБ легень імунотропних препаратів сприятиме прискоренню нормалізації показників імунітету, стимулюванню захисних сил організму і більш швидкої регресії специфічного процесу. При цьому, призначення імунотропних препаратів доцільно лише при наявності відповідних змін в імунній системі.

При вивченні вегетативного статусу за показниками варіабельності серцевого ритму (ВСР) у хворих на деструктивний МРТБ легень встановлено, що вегетативні порушення, не залежно від випадку захворювання, проявлялися зростанням активності симпатикотонії, про що свідчило статистично значиме ($p < 0,05$): підвищенням частоти серцевих скорочень (ЧСС) у 1,2 разу, амплітуди моди (АМо) у 1,5 разу та індексу напруження (ІН) у 3,7 разу на тлі зниження варіаційного розмаху (ВАР) у 1,5 разу та моди (Мо) у 1,2 разу.

Таким чином, у хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання, особливостями вегетативного статусу була вегетативна дисфункція, що проявлялося у підвищенні активності симпатичної ланки вегетативної нервової системи (підвищення АМо у 1,5 разу; $p < 0,05$) та зниженні активності парасимпатичної ланки (зниження ВАР у 1,5 разу та Мо у 1,2 разу; $p < 0,05$) на тлі підвищення загальної напруги вегетативної нервової системи (підвищення ІН у 3,7 разу; $p < 0,05$).

Визначення ОМБ у сироватці крові є одним з ранніх і найбільш надійних індикаторів ураження тканин при вільнорадикальній патології. Метал-індуковане окислення – це місцевий специфічний процес, який протікає в нормально функціонуючому організмі, а тому його рівень є важливим прогностичним критерієм [70, 280].

При вивченні у хворих на деструктивний МРТБ легень стану вільнорадикального пероксидного окиснення білків за маркерами спонтанної окисної модифікації білків (ОМБсп) у сироватці крові встановлено, що при НЛТБ показники АФГсп та КФГсп були вищими у 1,2 разу, ніж при ХТБ ($p < 0,025$). При оцінці ступеня адаптаційно-компенсаторних можливостей організму за маркерами індукованої ОМБ (ОМБін) встановлено, що рівень АФГін була підвищена у 1,7 разу ($p < 0,05$), незалежно від випадку захворювання, вказуючи на значне їх зниження. При цьому, статистично значимо маркер КФГін відрізнявся лише при ХТБ, що проявлялось його зниженням у 1,3 разу ($p < 0,01$), по відношенню до ВДТБ і ЛПП.

Таким чином, у хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання, особливостями змін вільнорадикального пероксидного окиснення білків були рання окисна деструкція білка та інтенсивний оксидативний стрес, про що свідчило підвищення у 1,4 разу ($p < 0,05$) рівнів АФГсп та КФГсп у сироватці крові, та зниженням адаптаційно-компенсаторних можливостей організму – підвищення у 1,7 разу ($p < 0,05$) рівня АФГін у сироватці крові.

Прогресування туберкульозу обумовлює розвиток патогенетичних порушень, одним з яких є інтоксикаційний синдром [188]. Більшість хворих, що страждають на туберкульоз легень, перебувають у стані тяжкої інтоксикації, виснаження функціональних і метаболічних резервів, що ускладнює плин захворювання та вибір адекватної лікувальної тактики [24, 87].

При вивченні у хворих на деструктивний МРТБ наявності вторинної ЕІ за показниками МСМ у сироватці крові встановлено, що, незалежно від випадку захворювання, рівень МСМ спонтанної ОМБ (МСМсп) у сироватці крові був підвищеним у 1,2 разу ($p < 0,05$), що свідчило про виразність вторинної ЕІ. Рівень МСМ індукованої ОМБ (МСМін) у сироватці крові був зниженим у 1,3 разу ($p < 0,05$) при всіх випадках захворювання, що вказувало на зниження

адаптаційно-компенсаторних механізмів організму з початком зриву компенсаторних резервів.

Таким чином, у хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання, визначався високий рівень вторинної ендогенної інтоксикації, що проявлялося підвищенням у 1,2 разу ($p < 0,05$) рівня МСМсп у сироватці крові та зниження адаптаційно-компенсаторних механізмів організму, що проявлялося зниженням у 1,3 разу ($p < 0,05$) рівня МСМін у сироватці крові.

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 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 ($r = 0,338$; $p < 0,01$).

У хворих з повторними випадками деструктивного МРТБ легень 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 оксидативного 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 ($r=0,495$; $p < 0,007$).

Зниження ВАР при РТБ було прямо пов'язано із зростанням інтенсивності оксидативного 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 перебігом деструктивного МРТБ 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 легень, незалежно від випадку захворювання, існує зв'язок між показниками ВСР та ОМБ. При наростанні інтенсивності оксидативного стресу та рівня вторинної ендогенної інтоксикації відбувалося зростання інтенсивності симпатикотонії.

Проведено аналіз взаємозв'язків між показниками цитокінового профілю та ОМБ у сироватці крові у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від

випадку захворювання.

У хворих з новими випадками деструктивного МРТБ легень 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 ($r=0,451$; $p<0,01$).

У хворих з повторними випадками деструктивного МРТБ легень 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 ендогенної інтоксикації – МСМсп254 ($r=0,457$; $p<0,01$). Зростання вмісту ІЛ-10 при НЛТБ було прямо пов'язано зі зростанням рівня ендогенної інтоксикації: МСМсп254 ($r=0,397$; $p<0,03$), МСМсп272 ($r=0,432$; $p<0,01$) та МСМсп280 ($r=0,379$; $p<0,04$).

У хворих з хронічним перебігом деструктивного МРТБ легень зростання вмісту TNF- α було пов'язано зі зростанням рівня показників ендогенної 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 рівня показників цитокінів (TNF- α , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-

10) у сироватці крові зі зростанням інтенсивності оксидативного стресу (зростання рівня маркерів ОМБ у сироватці крові) та виразністю вторинної ендогенної інтоксикації (зростання рівня МСМ у сироватці крові).

Проведено аналіз взаємозв'язків між показниками цитокінової та вегетативної систем у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання. Встановлено, що у хворих з новими випадками деструктивного МРТБ легень зв'язки між цими показниками не визначалися.

У хворих з повторними випадками деструктивного МРТБ легень зростання ЧСС при ЛПП було прямо пов'язано зі зростанням вмісту TNF- α ($r=0,489$; $p<0,008$), IL-6 ($r=0,478$; $p<0,009$) та IL-2 ($r=0,384$; $p<0,03$). Зниження ВАР було пов'язано зі зростанням вмісту IL-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 IL-6 ($r=0,567$; $p<0,002$) та IL-10 ($r=0,525$; $p<0,004$); при НЛТБ – зворотно зі зростанням вмісту IL-10 ($r=-0,365$; $p<0,04$). Зростання показника Мо було зворотно пов'язано при ЛПП зі зростанням вмісту TNF- α ($r=-0,410$; $p<0,02$), IL-6 ($r=-0,591$; $p<0,001$), IL-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 – IL-10 ($r=-0,586$; $p<0,001$).

У хворих з хронічним перебігом деструктивного МРТБ легень зростання ЧСС було прямо пов'язано зі зростанням вмісту IL-2 ($r=0,343$; $p<0,04$). Зниження показника АМо було прямо пов'язано зі зростанням вмісту IL-6 ($r=0,374$; $p<0,03$), IL-4 ($r=0,439$; $p<0,01$), IL-2 ($r=0,404$; $p<0,01$) та зворотно – зі зростанням вмісту IL-10 ($r=-0,343$; $p<0,04$). Зростання показника Мо було зворотно пов'язано зі зростанням вмісту IL-6 ($r=-0,276$; $p<0,03$) та IL-2 ($r=-0,398$; $p<0,02$).

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 зв'язано із змінами стану цитокінової системи.

Таким чином, проведений аналіз взаємозв'язків у хворих на деструктивний МРТБ легень, незалежно від випадку захворювання, дозволив встановити тісний зв'язок між змінами стану імунної системи, виразністю запального процесу, симпатикотонією, інтенсивністю вільнорадикального пероксидного окиснення білків та виразністю вторинної ендогенної інтоксикації.

Виявлені імунологічні зміни (значне зростання вмісту про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові) у хворих на деструктивний МРТБ легень потребували корекції. Для цього у якості імуномодулятора був вибраний глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію. Головними імунофізіологічними властивостями імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію є активація системи фагоцитозу, відновлення рівнів нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів в периферичній крові і функціональної можливості тканинних макрофагів, посилення кістково-мозкового кровотворення (еритропоез, лейкопоез, гранулоцито-моноцитопоез), ініціація дії системи цитокінів (IL-1b, IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α) [15, 43, 193, 221, 256]. Стимулююча дія цього препарату на функції моноцитів/макрофагів здійснюється через: процеси зв'язування, розпізнавання і представлення антигенного матеріалу; секрецію гуморальних факторів, які нормалізують розвиток локальних і системних нейроімунноендокринних реакцій при хронічному запаленні [34, 54, 255, 259, 270, 302]. Цей препарат належить до імунокоректорів завдяки вмісту в ньому амінокислот, які транспортуються в уражені клітини. Такий варіант імунокорекції викликає підтримку адаптивних перебудов внутрішньоклітинного обміну лімфоцитів. Нормалізуючий вплив препарату на реакції клітинної регуляції, доставку в клітини кисню, інтенсивність окислювального метаболізму в клітинах і пов'язаних з ним реакцій, в поєднанні з притоком амінокислот, сприяє підвищенню резистентності нормоцитів до ендогенних мікробних токсинів, компонентів хіміотерапії, сприяє кращій її переносимості і більш швидкому досягненні лікувального ефекту. Тому,

багатогранність внутрішньоклітинних регуляторних ефектів препарату визначає доцільність його призначення при захворюваннях, головним патогенетичним фактором яких є гіпоксія, цитоліз та порушення співвідношення процесів проліферації та диференціювання клітин.

У хворих на деструктивний МРТБ легень на тлі застосування у комплексному лікуванні імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію визначалось зниження вмісту цитокінів у сироватці крові з тенденцією до їх нормалізації. TNF- α у 4,2 разу ($p < 0,05$), що нижче у 4,1 разу ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі; IL-6 – у 4,5 разу ($p < 0,05$) та у 3,8 разу ($p < 0,05$), відповідно; IL-2 – у 1,7 разу ($p < 0,05$) та у 2 разу ($p < 0,05$); IL-10 – у 2,3 разу ($p < 0,05$) та у 3,2 разу ($p < 0,05$). У контрольній групі статистично значимої динаміки не встановлено.

При тяжкому перебігу туберкульозу спостерігається виділення великої кількості біологічно активних з'єднань, які підтримують запальну реакцію в легеневій тканини. При цьому, гіперпродукція цитокінів може служити причиною розвитку ряду патологічних станів, що супроводжуються розвитком масивної деструкції тканин. Баланс між запаленням та протекторною імунною відповіддю визначає прогноз специфічної інфекції. А різке і тривале пригнічення імунної системи є несприятливою прогностичною ознакою.

Проаналізовано показники цитокінів, залежно від наявності деструктивного процесу. Виявлено, що у 14 хворих (46,7 %) основної групи із нормалізацією показників цитокінового профілю у сироватці крові: 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, відповідно, що вказувало на нормалізацію балансу відношення про- та протизапальних цитокінів. У 16 хворих (53,3 %) на тлі вираженої позитивної динаміки зниження рівня цитокінів з тенденцією до їх нормалізації деструктивні зміни у легенях зберігалися: TNF- α у 2,5 разу ($13,7 \pm 2,3$; $p < 0,05$), IL-6 – у 3,1 разу ($8,3 \pm 1,5$; $p < 0,05$), IL-10 – у 2,1 разу ($1,6 \pm 0,3$;

$p < 0,05$). Коефіцієнти TNF- α /IL-10 та IL-6/IL-10 склали 8,5 та 5,1, вказуючи на збереження дисбалансу відношення про- і протизапальних цитокінів, що свідчило про активність запального процесу та прогресування туберкульозного процесу.

Таким чином, у хворих на деструктивний МРТБ легень, які отримували комплексне лікування з включенням до протитуберкульозної хіміотерапії 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. При цьому, у 46,7 % випадків визначалась нормалізація стану цитокінової системи зі зникненням деструктивних змін у легенях, у 53,3 % визначалось статистично значиме ($p < 0,05$) зниження рівня показників з тенденцією до їх нормалізації: TNF- α у 2,5 разу, IL-6 – у 3,1 разу та IL-10 – у 2,3 разу.

Для корекції вегетативних порушень (симпатикотонія) використовували у комплексному лікуванні анксиолітика мебікару, який має властивості ноотропу, антидепресанту, антиоксиданту, біокоректору, адаптогену, гіполіпідемічного і антиангінального засобу. При кардіалгіях різного генезу, полегшує або знімає біль в області серця у 75,0 % пацієнтів, особливо при болі рефлекторного і функціонального характеру. Поліпшує кисневий баланс у серцевому м'язі за рахунок збільшення коронарного кровообігу і антигіпоксичної дії, зменшення в'язкості крові і внутрішньосудинної агрегації еритроцитів.

Застосування у комплексному лікуванні анксиолітика мебікару дозволило статистично значимо ($p < 0,05$) знизити інтенсивність симпатикотонії з тенденцією до нормалізації основних показників ВСР: зниження ЧСС на 12,6 %, АМо у 1,4 разу, ІН у 2,4 разу та підвищення ВАР у 1,5 разу і Мо у 1,3 разу. При цьому, у 27 хворих (90,0 %) 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, у хворих на деструктивний МРТБ легень, які отримували комплексне лікування з включенням до протитуберкульозної хіміотерапії анксиолітика мебікару, визначалось зниження інтенсивності симпатикотонії (зниження ЧСС на 12,6 %, АМо у 1,4 разу, ІН у 2,4 разу та підвищення ВАР у 1,5 разу і Мо у 1,3 разу), що сприяло нормалізації вегетивного тону у 36,7 % випадків.

У хворих на деструктивний МРТБ легень були виявлені зміни вільнорадикального пероксидного окислення білків та наявність вторинної ендогенної інтоксикації. З метою їх корекції у якості антиоксиданту був обраний цитопротектор пропіонату дигідрат, оскільки за своїми властивостями він відновлює нормальний баланс між транспортом кисню і споживанням кисню клітками в ішемізованих тканинах, перешкоджає порушенню транспорту АТФ, активує гліколіз, стабілізує мікроциркуляторний кровообіг та енергогомеостаз; пригнічує процеси вільнорадикального перекисного окислення, тим самим сприяє нейтралізації накопичених токсичних продуктів проміжного обміну в клітинах, нормалізації функції ендотелію та підвищення рівня захисних антиоксидантних систем. Цитопротектор пропіонату дигідрат має нейро- та кардіопротекторні ефекти.

На тлі застосування у комплексному лікуванні цитопротектору пропіонату дигідрат у хворих на деструктивний МРТБ легень визначалося зниження у сироватці крові концентрації АФГсп та КФГсп у 1,2 разу ($p < 0,05$) та АФГін у 1,3 разу ($p < 0,05$), що нижче, ніж у контрольній групі на 11,1 % ($p < 0,05$), у 9,6 % ($p < 0,05$) та 11,2 % ($p < 0,05$), відповідно, та свідчило про зниження інтенсивності окисного стресу і підвищення адаптаційно-компенсаторних можливостей організму. У хворих контрольної групи визначалося не значне зниження інтенсивності оксидативного стресу, що

проявлялось зниженням у сироватці крові концентрації АФГсп на 8,1 % ($p < 0,05$) та КФГсп у 9,6 % ($p < 0,05$).

На тлі застосування у комплексному лікуванні цитопротектору пропіонату дигідрат у хворих на деструктивний МРТБ легень визначалося зниження рівня вторинної ендогенної інтоксикації, на що вказувало зниження рівнів у сироватці крові показників МСМсп у 1,2 разу ($p < 0,05$), та підвищення адаптаційно-компенсаторних механізмів організму – підвищення рівнів МСМін у 1,2 рази ($p < 0,05$). У хворих контрольної групи визначалося зниження рівня вторинної ендогенної інтоксикації, що проявлялось зниженням рівня МСМсп 12,3 % ($p < 0,05$) та підвищення адаптаційно-компенсаторних механізмів організму – підвищення рівня МСМін 4,6 % ($p < 0,05$).

Таким чином, проведення корекції змін вільнорадикального пероксидного окиснення білків та усунення вторинної ендогенної інтоксикації у хворих на деструктивний МРТБ легень шляхом призначення цитопротектору пропіонату дигідрат у комплексному лікуванні дозволило: знизити інтенсивність оксидативного стресу (зниження концентрації АФГсп і КФГсп у сироватці крові 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 у сироватці крові), і як наслідок, знизити рівень вторинної ендогенної інтоксикації, зумовленої накопиченням токсичних продуктів проміжного обміну (зниження рівня МСМсп у сироватці крові у 1,2 разу).

Переносимість патогенетичних засобів: імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію, анксиолітика мебікару та цитопротектору пропіонату дигідрат була задовільною, побічних реакцій не зареєстровано.

Оцінку ефективності додаткового патогенетичного лікування проводили за показниками: припинення бактеріовиділення; розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у легенях; деструкції у легенях (зникнення, регресія, збільшення, без змін) за даними променевого дослідження органів грудної

порожнини та середні терміни загоєння деструкцій; зникнення клініко-лабораторних симптомів; частота побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів; зниження частоти загострень процесу в підтримуючій фазі лікування.

Встановлено, що по завершенню інтенсивної фази хіміотерапії в основній групі припинення бактеріовиділення було досягнуто у 91,7 %, що частіше у 1,3 разу ($p < 0,01$), ніж у контрольній (68,6 %). Бактеріовиділення припинилось до 4-х місяців в основній групі частіше у 1,5 разу, ніж у контрольній (60,8 % проти 39,8 %; $p < 0,01$). Середні терміни припинення бактеріовиділення статистично значимо між групами не відрізнялися та склали у середньому 4 місяці ($p > 0,05$). Частота загоєння деструкцій в основній групі була не статистично значимо, проте у 1,2 разу вищою (49,5 % проти 39,2 %; $p > 0,05$). У контрольній групі у 16,9 % хворих визначалась негативна променева динаміка зі збільшенням деструктивних та інфільтративних змін у легенях. Середні терміни загоєння деструкцій в основній групі спостереження статистично значимо були скорочені на 0,9 місяця ($p < 0,05$). Зникнення клініко-лабораторних симптомів в основній групі було досягнуто у 90,7 % хворих, що у 1,9 разу частіше, ніж у контрольній групі ($p < 0,01$) та у перші 2 місяця. Середні терміни їх зникнення в основній групі були скорочені на 2,6 місяця ($p < 0,05$).

Переносимість поліхіміотерапії протягом інтенсивної фази лікування оцінювали за клініко-лабораторними показниками. На початку інтенсивної фази незадовільна переносимість поліхіміотерапії визначалась у 35 хворих (36,1 %) основної групи та 49 (32,0 %) – контрольної. Серед хворих основної групи встановлено 64 випадки (65,9 %) побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів, у контрольній групі – 92 (60,1 %), із них помірними побічні реакції були у 62 (63,9 %) та 89 (58,2 %), відповідно. За кількістю побічних реакцій у 1-го хворого реєстрували: 1 побічна реакція – у 16 хворих (16,5 %) основної групи та у 19 (12,4 %) контрольної, комбінацію 2

побічні реакції – у 13 (13,4 %) та 23 (15,0 %), відповідно; комбінацію 3 побічні реакції та більше – у 6 (6,2 %) та 9 (4,6 %).

Зростання питомої ваги МРТБ легень потребує застосування інтенсивної хіміотерапії з використанням протитуберкульозних препаратів II ряду, які не рідко приводять до виникнення різного ступеня тяжкості побічних реакцій, частота яких у фтизіатричній клініці коливається до 87,0 % і має тенденцію до зростання [85, 209-212, 333]. При цьому, медикаментозне навантаження на хворого у першу чергу відбивається на стані печінки та міокарда. Тому, оцінка функціонального стану цих систем у фтизіатричній практиці має приділятися особлива увага.

На сьогодні встановлено, що протитуберкульозні препарати, пригноблюючи життєдіяльність МБТ, можуть мати несприятливий вплив на організм хворого (у тому числі на серцево-судинну та вегетативну нервову системи), що може мати тривалий час безсимптомний характер і потребує додаткових спеціальних методів дослідження [135, 160, 200]. Тривалий прийом протитуберкульозних препаратів у різних комбінаціях може викликати алергічні реакції у організмі хворого, які є причиною розвитку порушення імунних процесів.

Так, Шмелев Н.А., Степанян Э.С. (1977) вказують на те, що при туберкульозі та непереносимості ПТП відбуваються імуноалергічні порушення в організмі хворого.

Механізм виникнення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів зумовлений фармакодинамікою та хімічною структурою препарату. Деякі протитуберкульозні препарати блокують багато ферментних систем МБТ і організму хворого, знижують вміст сульфгідрильних груп, послаблюють гістамін-пов'язуючі властивості сироватки крові та ін., що призводить до порушення окисно-відновлювальних процесів.

На тлі застосування комплексу додаткового патогенетичного лікування у хворих на деструктивний МРТБ легень по завершенню інтенсивної фази

хіміотерапії кількість побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів 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 побічних реакцій знизилась за рахунок усунення та профілактики порушень гепатобіліарної системи, статистично значимого зменшення частоти порушень травного каналу у 4,3 разу (6,2 % проти 26,8 %; $p < 0,05$), кардіальних розладів у 7,2 разу (1,0 % проти 7,2 %; $p < 0,05$) та неврологічних розладів у 6,1 разу (1,0 % проти 6,1 %).

Загострення МРТБ легень у підтримуючій фазі хіміотерапії у хворих основної групи не визначалися, у контрольній групі – встановлено у 44 хворих (28,7 %), ($p < 0,05$).

У хворих основної групи визначався статистично значимий зв'язок між отриманим лікуванням та показниками ефективності лікування ($p < 0,05$): відношення шансів становило менше 1 при підвищенні частоти припинення бактеріовиділення – 0,19 (0,08–0,43) до 4-х місяців – 0,42 (0,25–0,71), зникненням деструктивних змін – 0,965 (0,39–1,01). Отримані дані свідчать про позитивний вплив отриманого комплексного лікування у хворих на МРТБ легень з додатковим включенням до протитуберкульозної хіміотерапії засобів корекції імунологічних змін (імуномодулятора глутамін-цистиніл-гліцин динатрію), вегетативних порушень (анксіолітика мебікару), змін вільнорадикального перекисного окислення білків з усуненням вторинної ендогенної інтоксикації (цитопротектору пропіонату дигідрат). Все це сприяло підвищенню ефективності лікування на 23,1 % ($p < 0,01$).

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-гліцин 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

окислення 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 IL-2, IL-6, IL-4, IL-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.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеев, С. Н. С-реактивный белок – новый или старый маркер бронхолегочных инфекций [Текст] / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 4. – С. 26–32.
2. Абдуллаев, Р. Ю. Колебания уровней С-реактивного белка в сыворотке крови у больных с лекарственно устойчивым туберкулезом легких в процессе лечения [Текст] / Р. Ю. Абдуллаев, Г. О. Каминская, О. Г. Комиссарова // XVII нац. конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса. – Казань, 2007. – С. 178.
3. Активированные кислородные метаболиты при туберкулезе [Текст] / В. А. Краснов, Н. К. Зенков, А. Р. Колпаков, Е. Б. Меньщикова // Пробл. туберкулеза. – 2005. – № 9. – С. 3–6.
4. Активность аденозиндеаминазы и ее изоферментов у больных с различными формами туберкулёза [Текст] / О. Т. Титаренко, М. Е. Дьякова, Т. Л. Перова, Т. Б. Ряснянская // Пробл. туб. и бол. легких. – 2002. – № 3. – С. 43–45.
5. Александрова, Е. Н. Высокочувствительные методы определения С-реактивного белка [Текст] / Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, Е. Л. Насонов // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 11. – С. 16–18.
6. Александрова, Ю. Н. О системе цитокинов [Текст] / Ю. Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 3. – С. 124–128.
7. Александрова, Е. А. Цитотоксический эффект рифампицина на клетки эпителиального и моноцитарного происхождения [Текст] / Е. А. Александрова, А. В. Прокопенко, М. В. Ерохина // Туберкулёз в России: мат. VIII Росс. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 87.

8. Александріна, Т. А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні [Текст] / Т. А. Александріна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 7–12.
9. Алексеєнко, Н. О. Стан цитокинової, клітинної і гуморальної ланок імунної системи при хронічній серцевій недостатності та їх корекція [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.11 «Кардіологія» / Алексеєнко Наталія Олександрівна; Харківський державний медичний університет. – Харків: [Б. в.], 2006. – 18 с.
10. Анализ факторов риска возникновения лекарственной устойчивости у больных туберкулёзом гражданского и пенитенциарного секторов в Самарской области России [Текст] / Я. М. Балабанова [и др.] // Пробл. туб. и бол. легких. – 2005. – № 5. – С. 25–30.
11. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання [Текст] / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич, М. І. Линник // Укр. пульмонол. журн. – 2012. - № 1. – С. 5–7.
12. Апоптоз нейтрофілоцитів та його роль в патогенезі запальних процесів в легенях туберкульозного та неспецифічного генезу [Текст] / І. Ф. Ільїнська [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 2. – С. 32–38.
13. Астахова, А. В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: руководство по фармаконадзору [Текст] / А. В. Астахова. – М., 2004. – 250 с.
14. Аутеншлюс, А. И. Антитела к антигенам микобактерии у больных туберкулезом легких [Текст] / А. И. Аутеншлюс, А. Н. Шкунов // Пробл. туб. и бол. легких. – 2004. – № 11. – С. 37–49.
15. Баласанянц, Г. С. Некоторые аспекты патогенетической терапии при туберкулезе в современных условиях [Текст] / Г. С. Баласанянц, Д. С. Суханов // Тер. архив. – 2011. – № 8. – С. 21–24.

16. Баласанянц, Г. С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения [Текст]: Учебное пособие / Г. С. Баласанянц, Д. С. Суханов, Д. Л. Айзиков. – С. Пб., 2011. – Изд. второе, дополненное. – 88 с.
17. Безопасность лекарственных средств [Текст]: Руководство по фармаконадзору / А. П. Викторов [и др.] – К.: МОРИОН, 2007. – 240 с.
18. Безпосередні та віддалені результати лікування хворих на хронічний туберкульоз легень [Текст] / В. М. Петренко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 4. – С. 9–13
19. Белянин, И. И. Снижение устойчивости микобактерии к противотуберкулезным в эксперименте и клинике (ближайшие и отдаленные результаты) [Текст] / И. И. Белянин, Е. И. Шмелев // Пробл. туб. и бол. легких. – 2007. – № 5. – С. 31–37.
20. Бережная, Н. М. Иммунология злокачественного роста [Текст] / Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун. – К.: Наукова думка. – 2005. – 791 с.
21. Бережная, Н. М. Иммунологические исследования в клинике: состояния вопроса [Текст] / Н. М. Бережная // Иммунология. – 2006. – № 1. – С. 18–23.
22. Бережная, Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы [Текст] / Н. М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 26–34.
23. Березняков, И. Г. Фторхинолоны – уникальный класс антибактериальных средств [Текст] / И. Г. Березняков // Клиническая антимикробная терапия. – 2001. – № 4. – С. 14–17.
24. Бількевич, Н. А. Клінічні симптоми ендогенної інтоксикації: діагностичне значення для оцінки її виразності при негоспітальній пневмонії [Текст] / Н. А. Бількевич // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 71–75.
25. Биохимические аспекты оценки реактивности туберкулезных изменений у больных туберкулезом лёгких [Текст] / Г. О. Каминская, Г. Ю. Абдулаев,

- Б.А. Серебряная, Е. В. Мартынова // Пробл. туб. и бол. легких. – 2001. – № 7. – С. 62–65.
26. Бойко, М. Г. Вплив глюкокортикостероїдів на динаміку клінічної симптоматики та системні значення про- та протизапальних цитокінів у хворих на саркоїдоз [Текст] / М. Г. Бойко, Д. М. Бойко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 52–56.
27. Буеверов, А. О. Патогенетические подходы к лечению лекарственных поражений печени [Текст] / А. О. Буеверов // Гастроэнтерология. – 2008. – № 1. – С. 43–46.
28. Бутов, Д. О. Динаміка імунологічних гострофазових показників крові у хворих з рецидивом туберкульозу легень у процесі лікування [Текст] / Д. О. Бутов // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 3. – С. 28–32.
29. Бялик, И. Б. Актуальные вопросы химиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких [Текст] / И. Б. Бялик // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 1. – С. 13–19.
30. Бялик, И. Б. Материалы по изучению противотуберкулезного действия доксициклина у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких с расширенной или множественной устойчивостью микобактерий [Текст] / И. Б. Бялик, В. В. Давиденко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 14–20.
31. Бялик, И. Б. Основы, достижения и проблемы современной химиотерапии туберкулеза [Текст] / И. Б. Бялик // Современная медицина. – 2007. – № 2. – С. 2–9.
32. Бялик, И. Б. Результаты полихимиотерапии с использованием изониазида в повышенных дозах у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких с расширенной устойчивостью микобактерий

- туберкулеза [Текст] / И. Б. Бялик // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 3. – С. 38–43.
33. Бялик, Й. Б. Сучасні можливості підвищення результатів хіміотерапії хворих на хіміорезистентний туберкулез легень [Текст] / Й. Б. Бялик, В. М. Петренко, В. В. Давиденко // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 3. – С. 16–17.
34. Васильева, О. А. Особенности иммунотоксического действия противотуберкулезных химиопрепаратов [Текст] / О. А. Васильева, О. И. Уразова, О. В. Воронкова // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9. – № 2-3. – С. 217–218.
35. Васильева, А. М. Туберкулез, как медико-социальная проблема [Текст] / А. М. Васильева, С. С. Меметов, О. В. Назарец // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. – 2003. – № 4. – С. 37–40.
36. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение [Текст] / А. М. Вейн. – М.: Медицина. – 1998. – 740 с.
37. Вельков, В. В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике [Текст] / В. В. Вельков // Лаб. диагностика. – 2010. – №2 (52). – С. 39–76.
38. Вольф, С. Б. Медикаментозные поражения печени при полихимиотерапии туберкулеза [Текст] / С. Б. Вольф, Д. С. Суханов, М. Г. Романцов // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2009. – № 1. – С. 172–176.
39. Выявление и коррекция психовегетативных расстройств у больных туберкулезом [Текст] / А. В. Мордык [и др.] // Пульмонология. – 2007. – № 6. – С. 34–38.
40. Вишневский, Б. И. Частота и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при различных локализациях заболевания [Текст] / Б. И. Вишневский, Л. Н. Стеклова // Пробл. туб. и бол. легких. – 2008. – № 2. – С. 5–7.

41. Влияние глутоксима на рост лекарственно-резистентных микобактерий туберкулеза и на активность основных противотуберкулезных препаратов в культуре легочной ткани [Текст] / А. Д. Куничан [и др.] // Большой целевой журнал о туберкулезе. – 2002. – № 15. – С. 22–24.
42. Влияние лекарственной устойчивости возбудителя на результаты лечения туберкулеза легких в Архангельской области [Текст] / О. С. Тунгусова [и др.] // Пробл. туб. и бол. легких. – 2005. – № 3. – С. 38–43.
43. Возможный механизм устранения антибиотикорезистентности микобактерий туберкулеза препаратом глутоксим [Текст] / А. Е. Антушевич, В. Г. Антонов, К. П. Василенко, Е. Б. Бурова // Первый Всеросс. научный форум «Инновационные технологии в медицине XXI в.»: Сб. тез. – 2005. – С. 405–407.
44. Воробьева, О. А. Взаимосвязь клинических проявлений и уровня эндогенной интоксикации больных туберкулезом легких [Текст] / О. А. Воробьева // Туберкулез в России: Мат. VIII Росс. съезда фтизиатров. – М.: ООО «Идея», 2007. – С. 170.
45. Воронкова, О. В. Цитокинпродуцирующая активность мононуклеарных лейкоцитов периферической крови больных туберкулезом легких до и на фоне химиотерапии [Текст] / О. В. Воронкова, В. А. Сеницына // Вестник РТМУ. – 2005. – № 31421. – С. 159–160.
46. Воспаление: руководство для врачей [Текст] / под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. – М., 1995. – С. 3–29.
47. Вплив антимікобактеріальної терапії на динаміку деяких показників білкового обміну та гепатобіліарної системи у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / І. О. Галан, О. М. Павленко, В. І. Потайчук, І. Ф. Здорик // Укр. пульмон. журн. – 2008. – № 3. – С. 70–72.
48. Гайович, А.І. Поширеність резистентних мікобактерій туберкульозу у хворих на туберкульоз легень та їх вплив на результати лікування [Текст] / А.І. Гайович, В.М. Вайс // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 2. – С.141.

49. Гаєва, Г. В. Ретроспективне дослідження первинної медикаментозної резистентності *M. Tuberculosis* в уперше виявлених хворих на туберкульоз легень по м. Києву за 2002-2003 роки [Текст] / Г. В. Гаєва // Укр. пульмонол. журн. – 2004. – №3. – С. 7–10.
50. Гарбузенко, Д. В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение [Текст] / Д. В. Гарбузенко // Росс. журн. гастроэнтер., гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 6. – С. 14–21.
51. Гергерт, В. Я. Иммунология туберкулеза [Текст] / В. Я. Гергерт – Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. – М., 2000. – С. 18–21.
52. Гергерт, В. Я. Индивидуальные подходы к комплексному лечению распространенных туберкулезных процессов у подростков [Текст] / В. Я. Гергерт, Л. И. Русакова // Пробл. туберкулеза. – 2006. – № 8. – С. 33–35.
53. Гельцер, Г. И. Применение цитокинов в комплексном лечении болезней органов дыхания [Текст] / Г. И. Гельцер, Е. В. Просекова, Н.М. Кондрашова // Клин. медицина. – 2004. – Т. 82, № 9. – С. 13–19.
54. Глутоксим в комплексной химиотерапии лекарственно-резистентного туберкулеза [Текст] / Г. Н. Можокіна, Г. Б. Соколова, Н. А. Елистратова, Л. П. Михайлова // Новые лекарства. – 2003. – № 5. – С. 18–20.
55. Глутоксим как ингибитор фенотипа множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией *Pgp* [Текст] / Т. А. Богуш [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. - № 55 (5–6). – С. 56–61.
56. Гмурман, В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика [Текст]: учебное пособие / В. Е. Гмурман. – Изд. 6-е. – М.: Высш. шк., 1998. – 479 с.
57. Гольдберг, Е. Д. Динамическая теория регуляции кроветворения и роль цитокинов в регуляции гомеостаза [Текст] / Е. Д. Гольдберг, А. М. Дыгай, В. В. Жданов // Мед. иммунология. – 2001. – № 4. – С. 487–497.
58. Гриппи, М. А. Патологическая физиология легких [Текст] / М. А. Гриппи. – Изд. 2-е, исправ. – М.: Бином; Х.: МТК-книга, 2005. – 304 с., ил.

59. Громашевська, Л. Л. «Середні молекули» як один із показників «метаболічної інтоксикації» в організмі [Текст] / Л. Л. Громашевська // Лабор. діагностика. – 2000. – № 1. – С. 11–16.
60. Гурылёва, М. Э. Туберкулёз и заболевания печени [Текст] / М. Э. Гурылёва. – Фтизиатрия (национальное руководство). – М.: Геотар-Медиа, 2007. – С. 349–351.
61. Демьянов, А. В. Диагностическая ценность исследования цитокинов в клинической практике [Текст] / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20–35.
62. Диагностика и коррекция синдрома эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких [Текст]: метод. рекомендации / А. В. Лысов, Э. Г. Потиевский, А. В. Мордык, О. Г. Иванова. – Омск, 2008. – 17 с.
63. Діагностика стійкості мікобактерій туберкульозу до фторхінолонів [Текст] / О. К. Асмолов, Н. А. Левицька, В. В. Ніколаєвський, Ю. І. Бажора // Укр. хіміотер. журн. – 2004. - № 1–2. – С. 44–47.
64. Диагностика, химиотерапия, хирургия лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания [Текст]: практ. руководство / под ред. А. К. Стрелиса, А. А. Стрелиса. – Томск: Красное знамя, 2007. – 110 с.
65. Діагностична ефективність рутинних методів мікробіологічної діагностики туберкульозу [Текст] / О. А. Журило [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 2. – С. 40–41.
66. Дмитриев, В. А. Глобальная проблема туберкулеза и современная стратегия ВОЗ борьбы с ним [Текст] / В. А. Дмитриев // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – № 5–6. – С. 3–6.
67. Досвід застосування бактеріального пептидоглікану в комплексній терапії хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень [Текст] / О. М. Рекалова [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. - № 1. – С. 24–29.

68. Досрочное прекращение лечения в противотуберкулёзных стационарах [Текст] / С. Е. Борисов, Е. М. Белиловский, Ф. Кук, Ш. Шайкевич // Пробл. туберкулеза. – 2007. – № 6. – С. 17–25.
69. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология [Текст] / Г. Н. Дранник. – Киев, 2010. – 547 с.
70. Дубинина, Е. Е. Окислительная модификация протеинов, её роль при патологических состояниях [Текст] / Е. Е. Дубинина, А. В. Пустыгина // Укр. біохім. журн. – 2008. – № 6. – С. 5–18.
71. Дунтау, А. П. Механизмы эндотоксикоза при туберкулезе легких [Текст] / А. П. Дунтау, А. В. Ефремов, В. В. Бакаев // Пробл. туберкулеза. – 2000. – № 1. – С. 37–39.
72. Еволюція й ефективність антимікобактеріальної терапії хворих з рецидивом туберкульозу легень [Текст] / В. М. Петренко [та інш.] // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 3. – С. 14–19.
73. Европейские государства-члены демонстрируют новую решимость в борьбе с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза [Электронный ресурс] / 61-а сесія Європейського регіонального комітету ВООЗ, Лондон-Баку, 14 вересня 2011 р. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/what-we-publish/informationfor-the-media/sections/latest-press-releases/european-memberstates-show-new-resolve-in-tackling-multidrug-resistant-tb>.
74. Евтушенко, С. А. Взаимоотношение кардионеврологии и нейрокардиологии на клинической модели кардиэмболического инсульта [Текст] / С. А. Евтушенко // МНЖ. – 2010. – № 6 (36). – С. 6–7.
75. Еремеев, В. В. Взаимодействие макрофаг-микобактерия в процессе реакции микроорганизма на туберкулезную инфекцию [Текст] / В. В. Еремеев, К. Б. Майоров // Пробл. туберкулеза. – 2002. – № 3. – С. 54–57.
76. Ерохина, М.В. Белки-транспортёры соматических клеток организма и их влияние на эффективность противотуберкулёзной химиотерапии [Текст] / М.В. Ерохина // Пробл. туб. и бол. легких. – 2004. – № 8. – С. 11–14.

77. Ерохин, В. В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза [Текст] / В. В. Ерохин // Пробл. туберкулеза. – 2009. - № 11. – С. 3–8.
78. Ерохин, В. В. Современные представления о туберкулёзном воспалении [Текст] / В. В. Ерохин, З. С. Земскова // Пробл. туб. и бол. легких. – 2003. – № 3. – С. 11–21.
79. Ершов, Ф. И. Цитокины – новое поколение биотерапевтических препаратов [Текст] / Ф. И. Ершов // Вестник Росс. АМН. – 2006. – № 9–10. – С. 45–50.
80. Ефективність лікування хворих з рецидивами деструктивного туберкульозу з невідомою чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів [Текст] / В. І. Сливка, В. П. Шаповалов, В. О. Степаненко, Б. І. Квасницький // Клін. та експеримент. патологія. – 2009. – № 1. – С. 80–84.
81. Ефективність левофлоксацину в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу [Текст] / С. О. Черенько [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2010. – № 3. – С. 22–26.
82. Ефремова, С. Н. Организационная форма лечения больных МЛУ туберкулезом [Текст] / С. Н. Ефремова, Г. С. Баласанянц // Туб. и бол. легких. – 2011. – № 4. – С. 139–140.
83. Загаба, Л. М. Частота выявления мультирезистентного туберкулеза среди больных с впервые выявленным туберкулезом легких [Текст] / Л. М. Загаба // Сб. мат. II междунар. науч.-практ. конф. – Гомель, 2011. – С. 75–76.
84. За рівнем захворюваності на туберкульоз Україна єюма в Європі [Електронний ресурс]. – Режим доступа: http://provolyn.com/news_2011-11-16/12659-za-rivnem-zahvoryuvanosti-na-tuberkulozukrayina-soma-v-ievropi.html.
85. Змушко, Е. И. Медикаментозные осложнения [Текст]: краткий справочник / Е. И. Змушко, Е. С. Белозеров. – С-Пб: Питер, 2001. – 448 с.
86. Іванкова, О. В. Ефективність хіміотерапії у хворих на хронічний туберкульоз легень залежно від профілю резистентності мікобактерій

- туберкулезу [Текст] / О. В. Иванкова // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 1. – С. 40–41.
87. Иванов, С. Г. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции [Текст] / С. Г. Иванов, М. Ю. Ситникова, Е. В. Шляхто // Кардиология СНГ. – 2006. – № 4. – С. 267–270.
88. Иванова, Д. А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом [Текст] / Д. А. Иванова // Пробл. туберкулеза. – 2011. – № 6. – С. 60–69.
89. Иванова, Л. А. Тактика лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких [Текст] / Л. А. Иванова, М. В. Павлова, Л. И. Аракова. // Пробл. туберкулеза. – 2003. – № 5. – С. 14–16.
90. Иванова, О. Г. Клинико-патофизиологические аспекты нарушения адаптивных реакций организма при инфильтративном туберкулезе легких [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук: спец. 14.00.16 «Патологическая физиология», 14.00.26 «Фтизиатрия» / Иванова Ольга Георгиевна; Омская гос. мед. акад. – РФ, Омск: [Б. в.], 2008. – 18 с.
91. Иванова, О. Г. Реактивность организма у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких [Текст] / О. Г. Иванова, А. В. Мордык, А. В. Лысов // Омский науч. вестник. – 2006. – № 3 (37). – С. 24–28.
92. Иванова, Т. Н. Особенности вариабельности сердечного ритма и гемодинамики у больных с сочетанной патологией туберкулеза позвоночника и легких [Текст] / Т. Н. Иванова, Ю. В. Холопова // First Intern. Scientific Teleconf. «New Technology in Medicine». – SPt, Russia, 2004. – С. 21–22.
93. Ильина, Т. Я. Резистентность микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулеза и при рецидивах заболевания [Текст] / Т. Я. Ильина, А. А. Жангиреев, О. А. Сидоренко // Пробл. туб. и бол. легких. – 2003. – № 2. – С. 19–21.

94. Иммуный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии [Текст] / В. В. Новицкий [и др.] // Иммунология. – 2007. – № 1. – С. 27–30.
95. Иммуный статус больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, страдающих частой респираторной вирусной инфекцией [Текст] / Ю. Г. Суховой [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2004. – № 11. – С. 28–31.
96. Иммуитет при туберкулезе и аспергиллезе (обзор) [Текст] / Е. В. Свирщевская [и др.] // Пробл. мед. микологии. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 3–13.
97. Иммунопатология туберкулеза легких [Текст] / О. В. Воронкова, О. И. Уразова, В. В. Новицкий, А. К. Стрелис. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. – 194 с.
98. Интерлейкин-2 в коррекции анергии Т-клеток у больных туберкулезом лёгких [Текст] / Л. В. Сахно [и др.] // Пробл. туб. и бол. легких. – 2006. – № 1. – С. 48–51.
99. Инсанов, А. Б. Оценка степени эндотоксикоза при туберкулезе легких [Текст] / А. Б. Инсанов // Мат. 7 съезда фтизиатров России. – М.; Издательство БИНОМ, 2003. – С. 67.
100. Исследование профиля цитокинов при первичном билиарном циррозе [Текст] / Б. В. Голованова [и др.] // Эксп. и клин. гастроэнтерология. – 2003. – № 3. – С. 133.
101. Кадагидзе, З. Г. Цитокины [Текст] / З. Г. Кадагидзе // Практ. онкология. – 2003. – Т.4, № 3. – С. 131–139.
102. Казак, Т. И. Морфологические различия очагов туберкулезного воспаления, отражающие иммуную реактивность организма [Текст] / Казак Т. И. // Пробл. туберкулеза. – 2003. – № 3. – С. 36–40.
103. Казмірчук, В. Є. Клінічна імунологія і алергологія [Текст] / В. Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. – Вінниця: Нова книга. – 2006. – С. 267–275.

104. Каминская, Г. О. Качественная оценка метаболических сдвигов, сопутствующая остро прогрессирующему течению туберкулёза [Текст] / Г. О. Каминская, Р. Ю. Абдуллаев, Б. А. Серебряная // Пробл. туб. и бол. легких. – 2006. – № 8. – С. 53–57.
105. Каминская, Г. О. Новые аспекты в изучении метаболических процессов, оказывающих влияние на течение туберкулеза легких [Текст] / Г. О. Каминская, Р. Ю. Абдуллаев, О. Г. Комиссарова // VIII Росс. съезд фтизиатров: мат. съезда. – М., 2007. – С. 102.
106. Каминская, Г. О. Оценка показателей С-реактивного белка в сыворотке крови у больных туберкулёзом лёгких [Текст] / Г. О. Каминская, Г. Ю. Абдулаев, О. Г. Комиссарова // Пробл. туб. и бол. легких. – 2008. – № 10. – С. 50–54.
107. Карякина, Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) [Текст] / Е. В. Карякина, С. В. Белова // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3–8.
108. Кашуба, О. В. Побічні реакції, спричинені нестероїдними протизапальними лікарськими засобами диклофенаком і німесулідом в Україні: порівняльне статистичне дослідження та прогноз [Текст] / О. В. Кашуба // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 1 (26). – С. 65–71.
109. Клініко-лабораторні особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень в Україні [Текст] / І. В. Ліскіна [та інш.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2. – С. 5–10.
110. Клинико-морфологическая диагностика хронических воспалительных заболеваний лёгких [Текст] / С. Е. Борисов, И. П. Соловьева, Е. А. Купавцева, Е. В. Гончарова // Пробл. туб. и бол. легких. – 2003. – № 11. – С. 42–55.
111. Клинико-рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно-резистентного туберкулёза [Текст] / Г. Б. Соколова [и др.] // Пробл. туб. и бол. легких. – 2009. – № 2. – С. 50–52.

112. Клинические проявления и эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в противотуберкулезных учреждениях ФСИН России [Текст] / А. С. Кононец [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 67–72.
113. Князева, Л. В. Влияние бета-адреноблокаторов на состояние эндотелиальной функции, оксидативный стресс и цитокиновый механизм воспаления у больных хронической сердечной недостаточностью [Текст]: дис. ... к. мед. наук: спец. 14.01.05 «Кардиология» / Князева Людмила Викторовна; Московская мед. акад. им. И. М. Сеченова. – РФ, Москва: [Б. в.], 2010. – 122 с.
114. Ковальчук, Л. В. Учение о воспалении в свете новых данных: развитие идей И. И. Мечникова [Текст] / Л. В. Ковальчук // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2008. – № 5. – С. 10–15.
115. Колпакова, Т. А. Лекарственные осложнения у больных туберкулезом с хроническими сопутствующими заболеваниями при разных способах введения препаратов [Текст] / Т. А. Колпакова, Ж. Мутайхан, В. А. Краснов // Мат. VIII Росс. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 437–438.
116. Комиссарова, О. Г. Клинико-лабораторная характеристика больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам [Текст] / О. Г. Комиссарова, В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов // XVII нац. конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов конгресса. – Казань, 2007. – С. 178.
117. Комиссарова, О. Г. Динамика индукции (развития) «обширной» лекарственной устойчивости (XDR) МБТ к противотуберкулезным препаратам при неудачах лечения больных туберкулезом с МЛУ [Текст] / О. Г. Комиссарова, В. Ю. Мишин, В. А. Пузанов // VII съезд фтизиатров Республики Беларусь: мат. съезда. – Минск, 2008. – С. 331–333.
118. Комиссарова, О. Г. Левофлоксацин в лечении больных туберкулезом [Текст] / О. Г. Комиссарова, Р. Ю. Абдуллаев // Врач – 2010. – №4. – С.31–33.

119. Комиссарова, О. Г. Обширная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – глобальная угроза для человечества [Текст] / О. Г. Комиссарова, Р. Ю. Абдуллаев, В. В. Ерохин // Врач. – 2010. – №5. – С. 25–27.
120. Комиссарова, О. Г. Особенности течения процесса у больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ устойчивые к основным и резервным противотуберкулезным препаратам (XDR) [Текст] / О. Г. Комиссарова, В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов // Мат. VIII Росс. съезда фтизиатров. – Москва, 2007. – С. 175.
121. Комиссарова, О. Г. Сравнительный анализ эффективности лечения больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ с множественной (МЛУ) и обширной лекарственной устойчивостью (ОЛУ) к противотуберкулезным препаратам [Текст] / О. Г. Комиссарова, В. Ю. Мишин, Р. Ю. Абдуллаев // XIX нац. конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов конгресса. – Москва. – 2009. – С. 318.
122. Комплексная оценка уровня спонтанной продукции цитокинов в культуре мононуклеарных клеток периферической крови здорового человека [Текст] / В. И. Коненков [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 2. – С 33–37.
123. Кононец, А. С. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы [Текст] / А. С. Кононец // Пробл. туб. и бол. легких. – 2008. – № 3. – С. 60–62.
124. Кононова, Т. Е. Реакция мононуклеарных лейкоцитов крови при действии противотуберкулезных препаратов резервного ряда (исследование *in vitro*) [Текст] / Т. Е. Кононова // Автореф. дисс... к. мед. н., 14.03.03 – патологическая физиология. – Томск, 2010. – 14 с.
125. Корж, Е. В. Состояние иммунной системы у больных деструктивным туберкулёзом лёгких в период эпидемии [Текст] / Е. В. Корж, О. А. Трунова, Е. В. Дмитриенко // Укр. пульмон. журн. – 2004. – № 2. – С. 35–38.

126. Коррекция свободнорадикального окисления у больных с расстройствами мозгового кровообращения [Текст] / П. Р. Камчатнов, Н. А. Михайлова, С. В. Жданова // Трудный пациент. – 2010. – № 6–7 (8). – С. 26–30.
127. Корякина, Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) [Текст] / Е. В. Корякина, С. В. Белова // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3–8.
128. Костик, О. Організаційно-мікробіологічні аспекти проблеми мультирезистентного туберкульозу на сучасному етапі [Текст] / О. Костик, М. Пурська, Л. Ільницька // Наук. вісн. нац. ун-ту ім. О.О. Богомольця. – 2008. – № 2. – С. 108–109.
129. Кречиков, В. А. Левофлоксацин: показания расширяются [Текст] / В. А. Кречиков // Клин. микробиол. и антимикр. химиотерапия. – 2004. – № 6 (3). – С. 282–285.
130. Лапач, С. Н. Статистика в науке и бизнесе [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2002. – 640 с.
131. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. М. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
132. Лапач, С. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2002. – 160 с.
133. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза в Баренц-регионе России и Норвегии [Текст] / А. О. Марьяндышев, О. С. Тунгусова, Д. Кауган, П. Сандвен // Пробл. туб. и бол. легких. – 2002. – № 2. – С. 41–43.
134. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом легких [Текст] / Т. А. Худушина [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2005. – № 12. – С. 37–39.

135. Лепшина, С. М. Проблемы химиорезистентного туберкулёза на современном этапе [Текст] / С. М. Лепшина // Архив клин. и эксперимент. мед. – 2008. – № 1. – С. 77–80.
136. Лукьянчук, В. Д. Противотуберкулезные средства: побочные реакции и осложнения фармакотерапии [Текст] / В. Д. Лукьянчук, Внукова М. А. // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, № 3. – С. 205–207.
137. Лысов, А. В. Вариабельность сердечного ритма и общая реактивность организма в процессе основного курса химиотерапии больных инфильтративным туберкулезом легких [Текст] / А. В. Лысов, О. Г. Иванова, А. В. Мордык // Казанский мед. журнал. – 2007. – № 5. – С. 201–203.
138. Лысов А. В. Особенности течения инфильтративного туберкулеза легких в современных условиях (обзор литературы) [Текст] / А. В. Лысов, О. Г. Иванова, А. В. Мордык // Омский науч. вестник. – 2006. – № 10 (50). – С. 37–41.
139. Лысов, А. В. О побочных нейротоксических реакциях при химиотерапии туберкулеза и их лечении [Текст] / А. В. Лысов, А. В. Мордык, В. А. Затворницкий, А. В. Кондря // Пробл. туберкулеза. – 2006. – № 9. – С. 45–48.
140. Лядова, И. В. Реакции Т-клеточного иммунитета при туберкулезе: экспериментальные и клинические исследования [Текст] / И. В. Лядова, В. Я. Гергерт // Пробл. туберкулеза. – 2009. – № 11. – С. 9–18.
141. Макарова, О. В. Иммуноморфология гранулематозного воспаления при Th1- и Th2-типе иммунного ответа [Текст] / О. В. Макарова, Л. П. Михайлова // Арх. патологии. – 2008. – № 6. – С. 48–53.
142. Малкина-Пых, И. Г. Психосоматика: новейший справочник [Текст] / И. Г. Малкина-Пых. – М., 2003. – 928 с.
143. Мальцова, Л. Е. Сравнительная оценка токсического действия противотуберкулезных препаратов на миокард [Текст] / Л. Е. Мальцова, А. В. Мордык // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 2. – С. 54–55.

144. Маркелов, Е. В. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях [Текст] / Е. В. Маркелов, А. В. Костюшко, В. Е. Красников // Тихоокеанский мед. журнал. – 2008. – № 3. – С. 24–29.
145. Марущак, М. І. Особливості патогенетичних механізмів ендогенної інтоксикації та гуморального імунітету при експериментальному гострому ураженні легень [Текст] / М. І. Марущак // Вісник. наук. досліджень. – 2011. – № 3. – С. 108–111.
146. Марущак, М. І. Система фактора некрозу пухлин альфа в патогенезі експериментального гострого ураження легень [Текст] / М. І. Марущак // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 27–31.
147. Маянский, А. Н. Туберкулез (микробиологические и иммунопатогенетические аспекты [Текст] / А. Н. Маянский // Иммунология. – 2001. – № 2. – С. 53–63.
148. Медик, В. А. Статистика в медицине и биологии [Текст] / В. А. Медик, М. С. Токмачев, Б. Б. Фишман. – М.: «Медицина», 2000. – Т. 1. – 454 с.
149. Медикаментозные осложнения при лечении I, IIА и IIБ режимом химиотерапии больных туберкулезом легких [Текст] / Л. И. Голубева [и др.] // Туберкулез и болезни легких: Матер. Научных трудов IX съезда фтизиатров России. – 2011. – № 4. – С. 106.
150. Медикаментозные осложнения при лечении VI режимом химиотерапии больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / В. С. Боровичкий [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 63–64.
151. Медикаментозна резистентність мікобактерій у раніше лікованих хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та з рецидивами захворювання [Текст] / С. О. Черенько [та ін.] // Проф. медицина. – 2008. – № 3. – С. 12–17.
152. Медикаментозна резистентність туберкульозу в Одеській області України та фактори ризику розповсюдження резистентності туберкульозу: дані

- перспективного дворічного дослідження [Текст] / О. К. Асмолов [та інш.] // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 2. – С. 9–15.
153. Медников, Б. Л. Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* [Текст] / Б. Л. Медников // Пульмонология. – 2005. – № 2. – С. 5–8.
154. Мельник, В. М. Історія виникнення і розвитку хіміорезистентного туберкульозу в Україні [Текст] / В. М. Мельник, А. М. Приходько, Л. Ф. Ареф'єва // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – №2. – С. 59–61.
155. Мельник, В. М. Социальные и медицинские проблемы туберкулёза в Украине [Текст] / В. М. Мельник, В. В. Волошина // Пробл. туб. и бол. легких. – 2004. – № 2. – С.22–24.
156. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідях *in vitro* [Текст]: метод. рекомендації / Ю. І. Губский [та ін.]. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.
157. Минцер, О. П. Методы обработки медицинской информации [Текст] / О. П. Минцер, Б. М. Угаров, В. В. Власов. – К.: Вища школа, 1982. – 160 с.
158. Мироджов, Г. К. Цитокины в патогенезе и патогенетической терапии хронического вирусного гепатита С [Текст] / Г. К. Мироджов // В кн: Клинические очерки по гепатологии и гастроэнтерологии. – Душанбе, 2006. – С. 74–84.
159. Михайлов, В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода [Текст] / В. М. Михайлов. – Иваново, 2002. – 290 с.
160. Михин, В. П. Перспективы применения милдроната у больных сердечно-сосудистой патологией [Текст] / В. П. Михин, Ф. Е. Хлебодаров // Рос. кардиол. журнал. – 2010. – № 4 (84). – С. 158–168.
161. Мишин, В. Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулёза лёгких [Текст] / В. Ю. Мишин. – М.: МИА, 2007. – 218 с.

162. Мишин, В. Ю. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулёзом лёгких, выделяющих микобактерии туберкулёза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулёзным препаратам [Текст] / В. Ю. Мишин, О. Г. Комисарова, В. И. Чуканов, А. С. Кононец // Пробл. туберкулеза. – 2009. – № 2. – С. 50–52.
163. Мишин, В. Ю. Побочное действие противотуберкулёзных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии [Текст] / В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов, Ю. Г. Григорьев. – М.: Компьютербург, 2004. – 205 с.
164. Мишин, В. Ю. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / В. Ю. Мишин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 208 с.
165. Мишин, В. Ю. Химиотерапия туберкулеза легких [Текст] / В. Ю. Мишин // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 5–14.
166. Множественно-лекарственно-устойчивый туберкулез легких: медико-социальные особенности и эффективность стационарного этапа лечения [Текст] / О. В. Филинюк [и др.] // Пробл. туб. и бол. легких. – 2008. – № 2. – С. 23–28.
167. МОЗ України. Центр медичної статистики МОЗ України. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 2000-2011 роки) [Текст] / За ред. О. К. Толстогонова. – К., 2012. – 98 с.
168. Мордык, А. В. Патогенез и обоснование способов коррекции кардиотоксического действия противотуберкулёзных препаратов (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.00.16 «Патологическая физиология», 14.00.26 «Фтизиатрия» / Мордык Анна Владимировна; Омская гос. мед. акад. – РФ, Омск: [Б. в.], 2008. – 42 с.
169. Мордык, А. В. Побочные реакции химиотерапии туберкулёза и разработка способов их профилактики [Текст] / А. В. Мордык, А. В. Лысов, О. Г. Иванова // Мат. VIII Росс. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 442-443.

170. Мороз, И. А. Определение белков сыворотки крови у больных туберкулезом [Текст] / И. А. Мороз // Лаб. диагностика туберкулеза. – М., 2001. – С. 150–169.
171. Мустафина, Ж. Г. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией [Текст] / Ж. Г. Мустафина, Ю. С. Крамаренко, В. Ю. Кобцева // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – № 5. – С. 47–48.
172. Мурашко, Н. К. Варіабельність ритму серця та методи лікування синдрому вегетативної дистонії [Текст] / Н. К. Мурашко // Лікарська справа. – 2001. – №4. – С. 81–84.
173. Мякишева, Т. В. Сравнительная характеристика течения лекарственно-устойчивого и лекарственно-чувствительного туберкулёза легких у впервые выявленных больных молодого возраста [Текст] / Т. В. Мякишева, В. Ю. Мишин // Пульмонология. – 2009. – № 3. – С. 96–100.
174. Найда, І. В. Фагоцитуючі клітини та їх роль при туберкульозі [Текст] / І. В. Найда // Укр. пульмонол. журн. – 2001. – № 3. – С. 67–71.
175. Нарушения специфического иммунного ответа у больных туберкулезом легких [Текст] / Т. Е. Кисина [и др.] // Мед. иммунология. – 2006. – № 2–3. – С. 270–271.
176. Нежелательные реакции при химиотерапии туберкулёза лёгких [Текст]: тезисы докладов / А. В. Асмоловский [и др.] // X Нац. конгресс «Человек и лекарство». – 2003. – С. 102.
177. Никитин, А. В. Побочное действие фторхинолонов. Безопасность и переносимость левофлоксацина при клиническом применении [Текст] / А. В. Никитин, К. В. Литовченко // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – № 47 (4). – С. 20–23.
178. Никитин, И. Г. Лекарственные поражения печени [Текст]: рук. для врачей / И. Г. Никитин, Г. И. Сторожаков, А. О. Буеверов; под ред. В. Т. Ивашкина // Бол. печени и желчевыводящих путей. – М.: М-Вести, 2005. – С. 217–224.

179. Николаева, О. Д. Побочное действие химиопрепаратов у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями [Текст] / О. Д. Николаева // Лікарська справа. – 2003. – № 3–4. – С. 74–78.
180. Никонова М. Ф. Пролиферативный статус Th-1 и Th-2-клеток человека [Текст] / М. Ф. Никонова, А. А. Ярилин // Иммунология. – 2006. – № 4. – С. 203–207.
181. Нореико, Б. В. Иммунная система легких. Лекция 1. Физиологический аспект [Текст] / Б. В. Нореико, С. Б. Нореико, Ю. А. Гришун // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 3. – С. 95–101.
182. Нореико, Б. В. Иммунологические аспекты фтизиатрии [Текст]: монография / Б. В. Нореико. – Севастополь: “Вебер”. – 2003. – 231 с.
183. Нореико, Б. В. Хроническое легочное сердце (диагностика, патогенез и лечение) [Текст]: книга / Б. В. Нореико, С. Б. Нореико. – Донецк, 2013. – 114 с.
184. Оптимізація стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкулез легень [Текст] / Л. Д.Тодоріко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 1. – С. 8–12.
185. Особенности иммунитета у больных с различными формами туберкулеза легких [Текст] / Н. А. Хонина [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2000. – № 1. – С. 30–32.
186. Особенности иммунного дисбаланса при различных клинико-патогенетических вариантах остро прогрессирующего туберкулеза легких [Текст] / О. В. Воронкова [и др.] // Бюлл. сиб. медицины. – 2010. – № 4. – С. 42–50.
187. Особенности иммунного ответа при диссеминированном туберкулезе легких с лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий [Текст] / И. Я. Сахарова [и др.] // Мед. иммунология. – 2006. – № 2–3. – С. 287–288.

188. Особенности иммунологических показателей у больных с различными формами туберкулеза легких [Текст] / Е. Э. Комогорова [и др.] // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 45–49.
189. Особенности интоксикационного синдрома у больных остро прогрессирующим туберкулезом легких [Текст] / Л. В. Лебедь, И. В. Киреев, П. И. Потейко, А. А. Ляшенко // Annals of Mechnikov Institute. – 2011. – № 4. – С. 289–292.
190. Особенности специфического иммунного ответа у отдельных больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких [Текст] / Т. Е. Кисина [и др.] // Мед. иммунология. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 501–510.
191. Особенности функциональной активности лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких [Текст] / В. В. Новицкий [и др.] // Иммунология. – 2006. – № 2. – С. 76–79.
192. Особливості імунітету у хворих на туберкульоз легень в сучасних умовах епідемії туберкульозу [Текст] / І. Л. Платонова [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 2. – С. 63–65.
193. Особливості цитокінового профілю у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] / О. С. Шальмін, О. М. Разнатовська, А. В. Абрамов, Г. О. Жернова // Укр. журн. клін. та лаб. медицини. – 2011. – № 2. – С. 68–71.
194. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза [Текст] / Ю. И. Фещенко [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 3. – С. 117–125.
195. Оценка тяжести эндогенной интоксикации и выбор метода детоксикационной терапии у обожженных по данным лейкоцитограммы и биохимического мониторинга [Текст] / В. К. Гусак [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2000. – № 10. – С. 36.
196. Оценка функционального состояния печени у больных с впервые выявленным туберкулезом легких при использовании I и II Б режимов

- химиотерапии [Текст] / Р. Ю. Абдуллаев [и др.] // Пробл. туб. и бол. легких. – 2009. – № 5. – С. 57–61.
197. Оцінка ефективності антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз легень за показниками імунологічних досліджень [Текст] / І. Л. Платонова [та ін.] // Туб., легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2. – С. 21–25.
198. Панкратова, Л. Э. Расстройства психики при туберкулезе [Текст] / Л. Э. Панкратова // Росс. мед. журн. – 2005. – №5. – С. 17–20.
199. Пат. України 47329 А. МПК (2006) А61К 31/00, А61К 35/30. Спосіб корекції цитокінового профілю крові у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, викликаний поліхіміорезистентними штамми мікобактерій туберкульозу / В. М. Фролов, Ю. Г. Пустовий, О. Є. Клочков, В. О. Терьошин // Промислова власність. – 2002. – № 6. – 2 с.
200. Патология иммунитета: причина или следствие туберкулезной инфекции? [Текст] / В. В. Новицкий [и др.] // Бюлл. сиб. медицины. – 2006. – № 2. – С. 70–75.
201. Петренко, В. И. Побочные реакции противотуберкулезных препаратов [Текст]: учебное пособие / В. И. Петренко, Е. Н. Разнатовская, А. В. Радыш. - К.: ООО «ВИТ-А-ПОЛ», ЧП «ИНПОЛ ЛТМ», 2014. – 104 с.
202. Петренко, В. М. Основні клінічні фактори, що впливають на ефективність лікування хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень із бактеріовиділенням [Текст] / В. М. Петренко, Н. А. Литвиненко // Укр. пульмонол. журн. – 2004. – № 3. – С. 11–15.
203. Петренко, В. М. Эффективность применения в клинико краткосрочного контролируемого лечения (DOTS) у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулёзом лёгких [Текст] / В. М. Петренко, М. А. Литвиненко // Пробл. туб. и бол. легких. – 2005. – № 3. – С. 16–20.
204. Петренко, О. О. Обґрунтування застосування меропенему в лікуванні хворих на хіміорезистентний туберкульоз [Текст]: автореф. дис...канд мед. наук: спец. 14.01.26 «Фтизіатрія» / Петренко Олексій Олександрович; ДУ

- «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України». – Київ: [Б. в.], 2012. – 16 с.
205. Петри, А. Наглядная статистика в медицине: пер. с англ. [Текст] / А. Петри, К. Себин. – ГЭОТАР-медицина, Москва, 2003. – 144 с.
206. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза среди больных туберкулезом и ее влияние на стойкую утрату трудоспособности в Волгоградской области [Текст] / А. С. Борзенко, С. Г. Гагарина, И. В. Самойлова, А. А. Калуженина // Пробл. туб. и бол. легких. – 2007. – № 12. – С. 28–30.
207. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких [Текст] / И. П. Зиновьев, Н. А. Эсаулова, В. Г. Новиков, И. А. Коковихина // Пробл. туберкулеза. – 2009. – № 4. – С. 37–38.
208. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у подростков, больных туберкулезом: особенности клинического течения, эффективность лечения [Текст] / В. А. Фирсова [и др.] // Пробл. туб. и бол. легких. – 2008. – № 5. – С. 17–20.
209. Пікас, О. Б. Ефективність застосування препаратів Ліволін-форте та Імунофан у комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень [Текст] / О. Б. Пікас, В. І. Петренко // Клін. медицина. – 2009. – № 2. – С. 130–133.
210. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты (профилактика, мониторинг, купирование) [Текст]: методические рекомендации / С. М. Лепшина [и др.]. – Донецк, 2012. – 28 с.
211. Побочные реакции при химиотерапии препаратами резерва у больных туберкулезом [Текст] / И. С. Гельберг [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 101.
212. Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов на печень при разных режимах химиотерапии больных с впервые выявленным

- туберкулезом легких [Текст] / Р. Ю. Абдуллаев [и др.] // XIX нац. конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса. – Москва, 2009. – С. 320.
213. Побічні явища при лікуванні хворих на туберкульоз [Текст] / О. П. Вікторов, Ю. І. Губський, Л. В. Гайова, Л. С. Бобкова // Сучасні інфекції. – 2004. – № 3. – С. 61–65.
214. Погребна, М. В. Порівняння ефективності лікування стандартних режимів хіміотерапії на основі К_m чи А_m для 4 категорії хворих на туберкульоз [Текст] / М. В. Погребна // Проф. медицина. – 2009. – № 3. – С. 74–77.
215. Показатели гемограммы как критерии оценки тяжести течения ожоговой болезни, ее осложнений и эффективности проводимого лечения [Текст] / В. К. Гринь [и др.] // Мат. II Всеросс. науч.-практ. конф. «Интенсивная медицинская помощь: проблемы и решения», 2004, Ленинск-Кузнецкий. – Новосибирск, 2004. – С. 28–29.
216. Показатели клеточного и гуморального иммунного ответа при туберкулезе легких, сопровождающемся эозинофилией [Текст] / Ю. В. Колобовникова [и др.] // Бюлл. сиб. медицины. – 2012. – № 1. – С. 39–45.
217. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях [Текст] / В. К. Островский, А. В. Мащенко, Д. В. Янголенко, С. В. Макаров // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 6. – С. 50–53.
218. Показатели иммунитета и степень активности аденозиндеаминазы у больных туберкулезом легких [Текст] / Б. Е. Кноринг, О. Т. Титаренко, И. Я. Сахарова, Г. П. Логинова // Пробл. туб. и бол. легких. – 2002. – № 7. – С. 32–35.
219. Показатели приобретенного иммунитета и катионные белки нейтрофильных гранулоцитов при туберкулезе легких [Текст] / И. Я. Сахарова [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2003. – № 10. – С. 50–53.

220. Показатели системного воспалительного ответа у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких [Текст] / Р. Ю. Абдуллаев, О. Г. Комиссарова, Г. О. Каминская, В. В. Ерохин // Вестник ассоциации пульмонологов центр. Азии. – 2010. – № 3–4. – С. 38–39.
221. Полунина, Т. Е. Лекарственные поражения печени [Текст] / Т. Е. Полунина // Лечащий врач. – 2005. – № 3. – С. 69–72.
222. Предоперационная иммунокоррекция Глутоксимом при ФКТ легких [Текст] / Б. Е. Кноринг [и др.] // 12-й нац. конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. – М., 2002. – С. 228.
223. Применение современных статистических методов в практике клинических испытаний. Сообщение первое. Сравнение двух пропорций [Текст] / А. В. Чубенко, П. Н. Бабич, С. Н. Лапач, Т. К. Ефимцева // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 4 (36). – С. 139–143.
224. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств [Текст]: метод. рек. / А. В. Чубенко [и др.]. – К.: Авиценна, 2003. – 60 с.
225. Причины неэффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / И. М. Астахова [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2008. – № 8. – С. 84–87.
226. Проблема лікарської алергії [Текст] / Б. М. Пухлик [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2002. – № 1. – С. 47–51.
227. Прогнозирование риска развития лекарственной устойчивости возбудителя у больных легочным туберкулезом [Текст] / М. Д. Сахарян, Г. Р. Минасян, Д. Г. Хачатрян, Е. П. Стамболцян // Пробл. туб. и бол. легких. – 2006. – № 1. – С. 40–43.
228. Прогностичні критерії розвитку розширеної резистентності мікобактерій туберкульозу у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст] / Н. А. Литвиненко [та інш.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 4. – С. 31–35.

229. Продукция цитокинов у больных прогрессирующим туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью [Текст] / Л. К. Суркова [и др.] // Весці Нац. акадэміі навук Беларусі. – 2007. – № 4. – С. 102–107.
230. Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ залежно від випадку захворювання [Текст] / Н. А. Литвиненко [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 85–91.
231. Пути передачи цитотоксического сигнала рецепторами семейства TNF-Rs (обзор) [Текст] / И. П. Белецкий, И. П. Белецкий, А. Б. Мошникова, О. В. Прусакова // Биохимия. – 2002. – Т. 67, вып. 3. – С. 343–353.
232. Прибылов, С. А. Провоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / С. А. Прибылов // Вестник новых мед. технологий. – 2007. – № 1. – С. 19–23.
233. Пурьска, М. Б. Динаміка мультирезистентності мікобактерій туберкульозу в період епідемії [Текст] / М. Б. Пурьска // Практ. медицина. – 2008. – № 3. – С. 137–141.
234. П'ятночка, І. Т. Біохімічні показники крові у хворих на туберкульоз легень у процесі хіміотерапії [Текст] / І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, В. І. П'ятночка // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 46–49.
235. Радиш, Г. В. Ефективність застосування геміфлоксацину для лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень [Текст] / Г. В. Радиш // Туб, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 27–34.
236. Распространение первичной лекарственной устойчивости при туберкулезе в четырех административных территориях Северо-Западного федерального округа Российской Федерации [Текст] / А. А. Баранов [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2006. – № 12. – С. 9–12.

237. Рахимов, К. Д. Справочник по побочным действиям лекарственных средств [Текст] / К. Д. Рахимов, Л. К. Пальгова, А. Х. Аленова. – Алматы, 2004. – 224 с.
238. Реактивность лимфоцитов крови при туберкулезе легких [Текст] / Р. Р. Хасанова [и др.] // Мед. иммунология. – 2009. – № 1. – С. 26–28.
239. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 4. – С. 8–13.
240. Резерви покращання результатів поліхіміотерапії у хворих з раніш неефективно лікованим і хронічним мультирезистентним туберкульозом легень [Текст] / Й. Б. Бялик [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 1. – С. 43–46.
241. Резонизат и циклосерин в комплексной терапии лекарственно-резистентного туберкулеза (сравнительные исследования) [Текст] / Г. Б. Соколова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – Т. 53, № 11–12. – С. 25–28.
242. Результати застосування ПАСК в комплексній терапії хворих деструктивним, раніш неефективно лікованим, хіміорезистентним туберкульозом легень [Текст] / Й. Б. Бялик, Л. М. Циганкова, В. В. Давиденко, І. В. Случ // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 1. – С. 56–59.
243. Роль иммуновоспалительных механизмов в развитии хронической сердечной недостаточности [Текст] / М. Н. Кочуева, А. С. Шалимова, Г. И. Кочуев, А. П. Браславская // Еспериментальнп і клінічна медицина. – 2010 . – № 3 (48). – С. 88–92.
244. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу [Текст] / Б. М. Ариэль [и др.]; под ред. Ю. Н. Левашева, Ю. М. Репина. – С-Пб.: ЭЛБИ-СП, 2006. – 516 с.
245. Руководство по работе с системой ВАСТЕС MGIT 960 [Текст]: пер. с англ. / под. ред. Н. Salman. – М.: Медицина, 2006. – 74 с.

246. Савоненкова, Л. Н. Показатели периферической крови у больных гастроинтестинальным туберкулезом [Текст] / Л. Н. Савоненкова // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – № 12. – С. 35–38.
247. Сазыкин, В. Л. Характеристика эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России в динамике на основе интегральных оценок [Текст] / В. Л. Сазыкин // Пробл. туб. и бол. легких. – 2005. – № 5. – С. 36–39.
248. Салина Т. Ю. Особенности продукции фактора некроза опухоли а при туберкулезе легких и внелегочных локализаций [Текст] / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова // Цитокины и воспаление. – 2010. – № 1. – С. 45–18.
249. Самойлова, А. Г. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза – актуальная проблема фтизиатрии (обзор литературы) [Текст] / А. Г. Самойлова, А. О. Марьяндышев // Пробл. туб. и бол. легких. – 2005. – № 7. – С. 3–8.
250. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга [Текст] / Э. Ю. Соловьева [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 2008. – № 6. – С. 245-260.
251. Сельцовский, П. П. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Москве в конце XX – начале XXI века [Текст] / П. П. Сельцовский, Е. Я. Кочеткова, И. М. Сон // Пробл. туберкулеза. – 2005. – № 8. – С. 10–14.
252. Серебрякова, В. А. Иммуномодулирующие свойства основных и резервных препаратов стандартной химиотерапии туберкулёза лёгких [Текст] / В. А. Серебрякова // Автореф. дисс. ... д. мед. н., 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, 14.03.03 – патологическая физиология. – Томск, 2010 – 40 с.
253. Середа, В. Г. Системный уровень INF γ и IL-10 при различных формах туберкулеза органов дыхания у больных от 3-х до 17 лет [Текст] / В. Г. Середа, Е. В. Маркелова // Мед. иммунология. – 2006. – № 2 – 3. – С. 288-289.

254. Симбирцев, А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма [Текст] / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9-16.
255. Симбирцев, А. С. Цитокины: классификация и биологические функции [Текст] / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 2. – С. 16–22.
256. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких [Текст] / Г. О. Каминская [и др.] // Пробл. туб. и бол. легких. – 2009. – №11. – С. 40–48.
257. Сеницын, М. В. Глутоксим в хирургическом лечении больных туберкулезом легких [Текст] / М. В. Сеницын, И. В. Богадельникова, М. И. Перельман // Пробл. туберкулеза. – 2007. – № 5. – С. 17–20.
258. Сеницын, М. . Тиопозтины в комплексном лечении туберкулеза [Текст] / М. В. Сеницын, И. В. Богадельникова, Г. Б. Соколова// Пробл. туберкулеза. – 2007. – № 4. – С. 21–25.
259. Система цитокинов и болезни органов дыхания [Текст] / Г.И. Гельцер, Е.В. Маркелова, Е.В. Просекова, Е.А. Кочеткова // Тер. архив. – 2002. – № 11. – С. 94–99.
260. Скакун, М. Н. Фармакологія [Текст]: підручник / М. Н. Скакун, К. А. Посохова. – Укрмедкнига: Тернополь, 2003. – 740 с.
261. Соколова, Г. Б. Глутоксим в комплексной терапии туберкулеза [Текст]: пособие для врачей / Г. Б. Соколова, А. Д. Куничан, М. В. Сеницын // ГОУВПО ММА им. И.М. Сеченова, НИИ фтизиопульмонологии. – М.: Гелла-принт, 2009. – 15 с.
262. Состояние вегетативного гомеостаза у больных с тяжелыми формами туберкулеза в сравнении с неспецифическими заболеваниями легких [Текст] / А. В. Лысов, В. Н. Дементьев, О. Г. Иванова, А. В. Федотов. – Омск, 2003. – С. 65.

263. Спасенко, О. Особливості біологічних властивостей збудника туберкульозу [Текст] / О. Спасенко, Л. Холодна // Вісник НАН України. – 2006. – № 8. – С. 13–16.
264. Спектр лекарственной устойчивости *M. Tuberculosis* у больных туберкулезом легких при полирезистентности, множественной и обширной лекарственной устойчивости [Текст] / И. Г. Комиссарова [и др.] // Туб. и бол. легких. – 2011. – № 4. – С. 202.
265. Стандарти бактеріологічної діагностики туберкульозу в лабораторіях протитуберкульозних закладів України: навчальний посібник для фахівців бактеріологічних лабораторій закладів протитуберкульозної служби України / Журило О. А., Барбова А. І., Глушкевич Т. Г., Третьякова Л. В. – Київ, 2012. – 188 с.
266. Стахеева, В. В. Опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 у детей из группы риска по туберкулезу из ДДУ Астрахани [Текст] / В. В. Стахеева, О. А. Башкина // Intern. J. of Immunorehabilitation. – 2009. – № 1. – С. 123–124.
267. Степанов, Ю. М. Лекарственные поражения печени: патогенез, классификация, диагностика, лечение [Текст] / Ю. М. Степанов, А. Ю. Филиппова, И. Н. Кононов // Провизор. – 2005. – № 5. – С. 34–36.
268. Страчунский, Л. С. Современная антимикробная химиотерапия [Текст] / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. – М.: Боргес, 2002. – 436 с.
269. Сухинин, Д. А. Оценка достоверности данных клинических исследований [Текст] / Д. А. Сухинин // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 1. – С. 6–8.
270. Сучасні тенденції в епідеміології туберкульозу та заходи з її стабілізації [Текст] / О. О. Тарасюк [та інш.] // Практична медицина. – 2007. – №1. – С. 101–109.
271. Тарасенко, О. Р. Ефективність гатифлоксацину в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний та гостро прогресуючий туберкульоз легень [Текст] / О. Р. Тарасенко // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 1. – С. 67–72.

272. Ташпулатова, Ф. К. Профилактика побочных реакций противотуберкулёзных препаратов при туберкулёзе лёгких у больных с различным генетическим фоном [Текст] / Ф. К. Ташпулатова // Пробл. туберкулеза. – 2003. – № 6. – С. 17–20.
273. Тертишний, М. Г. Використання розчину Етамбутолу для внутрішньовенного введення (Інбутол) в комплексі лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Клінічні випадки [Текст] / М. Г. Тертишний // Укр. хіміотер. журн. – 2010. – № 1–2. – С. 116–118.
274. Титов, В. Н. Диагностическое значение повышения уровня С-реактивного белка в «клиническом» и «субклиническом» интервалах [Текст] / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 6. – С. 3–10.
275. Титов, В. Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действия интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы [Текст] / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – № 11. – С. 40–43.
276. Титов, В. Н. С-реактивный белок: фізико-хімічні властивості, методи визначення та діагностичне значення [Текст] / В. Н. Титов, О. П. Близнюков // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 4. – С. 3–9.
277. Титов, В. Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления [Текст] / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 5. – С. 3–10.
278. Ткач, О. А. Чутливість мікобактерій туберкульозу до сучасних антимікобактеріальних препаратів у хворих на деструктивний туберкульоз легень [Текст] / О. А. Ткач // Укр. пульмонол. журн. – 2004. – № 4. – С. 42–46.
279. Т-клеточная анергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулёзе лёгких [Текст] / Л. В. Сахно [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2004. – № 11. – С. 23–28.

280. Тодоріко, Л. Д. Ретроспективний аналіз хіміорезистентного туберкульозу легень на Буковині [Текст] / Л. Д.Тодоріко, І. В. Єременчук // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 3. – С. 24–28.
281. Тодоріко, Л. Д. Особливості епідемії та патогенезу хіміорезистентного туберкульозу на сучасному етапі [Текст] / Л. Д. Тодоріко // Клин. иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2011. – № 4. – С. 38–41.
282. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) [Текст] / Ю. И. Губский [и др.] // Пробл. токсикоза. – 2005. – № 3. – С. 20–27.
283. Труфакин, В. А. Психонейроиммунологические эффекты современных психонейротехнологий в преодолении постстрессорных состояний [Текст]: руководство по реабилитации лиц, подвергшихся стрессорным нагрузкам / В. А. Труфакин, Л. И. Афтанас, Н. Б. Морозова; под ред. акад. В. И. Покровского. – М.: Медицина. – 2004. – С. 121–132.
284. Туберкульоз із розширеною резистентністю до протитуберкульозних препаратів: ситуація в Україні [Текст] / В. М. Петренко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 3. – С. 55–57.
285. Туберкульоз: організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смерністю [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, Л. В. Турченко, С. В. Лірник. – К.: Здоров'я, 2010. – 448 с.
286. Туберкулез. Патогенез, защита, контроль [Текст]: пер. с англ. / под ред. Б. Р. Блума. – М., 2002. – 186 с.
287. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью [Текст]: пер. с англ. / под ред. И. Бастиана, Ф. Порталс. – М.: Медицина и жизнь, 2003. – 368 с.
288. Тюлькова, Т. Е. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции [Текст] / Т. Е. Тюлькова, Ю. П. Чугаев, Э. А. Кашуба // Пробл. туберкулеза. – 2008. – № 11. – С. 48–54.

289. Тюрин, Ю. Н. Статистический анализ данных на компьютере [Текст] / Ю. Н. Тюрин, А. А. Макаров. – ИНФРА-М, Москва, 1998. – 528 с.
290. Україна. Кабінет Міністрів. Про схвалення концепції Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2012-2016 роки [Текст]: розпорядження Кабінету Міністрів України від 30.11.2011 р. № 1341-р.
291. Україна. МОЗ. Порядок здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування [Текст]: наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898. – 48 с.
292. Україна. МОЗ. Про організацію надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз та на заразну форму туберкульозу, щодо яких судом ухвалено рішення про обов'язкову госпіталізацію [Текст]: наказ МОЗ України від 19.11.2009 р. № 846 // Управління закладом охорони здоров'я. – 2010. – № 1. – С. 92–97.
293. Україна. МОЗ. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз» [Текст]: наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620. – 139 с.
294. Эластаза нейтрофилов в сыворотке крови и активность ингибиторов у больных туберкулёзом лёгких [Текст] / С. С. Марданян, Е. Г. Саркисов, М. А. Андреасян, Л. Г. Барамян // Пробл. туберкулёза. – 2002. – № 2. – С. 37–39.
295. Эсмедляева, Д. С. Активность α_2 -макроглобулина и его форм у больных деструктивным туберкулёзом лёгких [Текст] / Д. С. Эсмедляева, О. Т. Титаренко, Л. А. Скворцова. – Пробл. туберкулёза. – 2004. – № 11. – С.40–43.
296. Эффективность использования препарата метаболического действия милдронат в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией у больных с ишемической болезнью сердца, и ее влияние на функциональное состояние эндотелия сосудов,

- уровень инсулина и кортизола [Текст] / А. В. Курята, В. П. Гейченко, Л. В. Мужчиль // Ліки України. – 2010. – № 4 (150). – С. 68–73.
297. Эффекты психофизиологической коррекции в комплексной терапии больных туберкулезом легких: анализ психомоторных функций и нейровегетативной регуляции [Текст] / Л. И. Афтанас [и др.] // Бюлл. СО РАМН. – №3 (121). – 2006. – С. 90–98.
298. Эфферентная терапия в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий [Текст] / Н. Л. Карпина [и др.] // Пробл. туб. и бол. легких. – 2010. – №3. –С. 28–33.
299. Федорова, О. А. Метамакс – универсальный препарат метаболической терапии [Текст] / О. А. Федорова // Укр. медичний часопис. – 2014. – № 4 (102). – С. 60–66.
300. Фещенко, Ю. І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення [Текст] / Ю. І. Фещенко // Укр. хіміотерап. журн. – 2011. – № 4. – С. 41–43.
301. Фещенко, Ю. І. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом [Текст]. Виробниче видання / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. – К.: Здоров'я, 2013. – 704 с.
302. Фещенко, Ю. І. Основи клінічної фтизіатрії [Текст]: керівництво для лікарів в 2-х томах / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, І. Г. Ільницький. – Київ-Львів: Атлас, 2007. – 1168 с.
303. Фещенко, Ю. І. Концептуальні засади оптимізації протитуберкульозних заходів і реформування протитуберкульозної служби в Україні [Електронний ресурс] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, Л.В. Турченко. – Режим доступа: <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/feschenko2015.pdf>.
304. Фещенко, Ю. И. Отечественная фтизиатрия сегодня: по итогам рабочего совещания [Текст] / Ю. И. Фещенко, С. А. Черенько // Здоров'я України. – 2007. – №2/1. – С. 11–12.

305. Фещенко, Ю. И. Терапевтические возможности инновационного иммуномодулятора в пульмонологии и фтизиатрии [Текст] / Ю. И. Фещенко, С. Г. Ищук, Ю. А. Матвиенко // Укр. пульмонол. журнал. – 2012. – № 3. – С. 50–54.
306. Фрейдлин, И. С. Клетки иммунной системы [Текст] / Фрейдлин И. С., Тотолян А. А. – СПб.: Наука, 2001. – 390 с.
307. Фрейдлин, И. С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции [Текст] / И. С. Фрейдлин // Мед. иммунология. – 2005. – № 4. – С. 347–354.
308. Фрейдлин, И. С. Современные представления о фагоцитарной теории [Текст] / Фрейдлин И. С. // Иммунология. – 2008. – № 5. – С. 4–10.
309. Функциональная активность альвеолярных макрофагов при обострении туберкулеза легких [Текст] / О. П. Макарова [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2003. – № 11. – С. 29–32.
310. Ханин, А. Л. Эпидемиологические аспекты наблюдения за больными с хронически-лекарственным туберкулезом [Текст] / А. Л. Ханин, С. А. Долгих // Бюлл. Сиб. медицины. – 2012. – № 3. – С. 171–172.
311. Характеристика механизмов защиты у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом лёгких [Текст] / Б. М. Малиев [и др.] // Пробл. туб. и бол. легких. – 2005. – № 6. – С. 33–35.
312. Характеристика Т-лимфоцитов у больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые *Mycobacterium tuberculosis* [Текст] / С. С. Гнида [и др.] // Мат. VII Росс. съезда фтизиатров «Туберкулез сегодня». – М., 2003. – С. 42.
313. Харрис, Э. Д. Клиническое руководство по туберкулезу [Текст] / Э. Д. Харрис, Д. Махер, С. Грехем. – Женева: ВООЗ, 2004. – 224 с.
314. Хафизов, А. Б. Изучение состояния неспецифической резистентности организма при туберкулезе легких [Текст] / А. Б. Хафизов // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – № 8. – С. 73–74.

315. Хейфец, Л. Б. Микробиологические аспекты выявления больных туберкулёзом с лекарственной устойчивостью (обзор) [Текст] / Л. Б. Хейфец // Пробл. туб. и бол. легких. – 2004.– № 5.– С. 3–6.
316. Химически чистые и синтезированные иммуномодуляторы. Глутоксим [Текст] / А. А. Михайленко, Г. А. Базанов, В. И. Покровский, В. И. Коненков // Проф. иммунология. – Москва-Тверь: ООО «Изд. Триада», 2004. – С. 272–278.
317. Ходашева, М. Л. Отдаленные результаты лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у социально адаптированных больных [Текст] / М. Л. Ходашева, М. В. Юдицкий, О. В. Семенова // Пробл. туб. и бол. легких. – 2004. – № 8. – С. 11–14.
318. Хроническая сердечная недостаточность: Вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза (гемодинамические, нейрогуморальные, иммунные, генетические аспекты), диагностики и лечения [Текст]: учебное пособие / В. В. Кадюжин, О. В. Кадюжин, А. Т. Тепляков, А. В. Караулов. – М.: Мед. информ. Агенство, 2006. – 288 с.
319. Циганкова, Л. М. Туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій до протитуберкульозних препаратів [Текст] / Л. М. Циганкова // Проф. медицина. – 2009.– № 1.– С. 61–64.
320. Цитокиновый профиль при гранулематозных болезнях легких [Текст] / Л. Д. Гунтупова [и др.] // Пробл. туб. и бол. легких. – 2006. – № 6. – С. 10–13.
321. Цитокинпродуцирующая активность мононуклеарных лейкоцитов периферической крови у больных туберкулёзом лёгких до лечения и на фоне химиотерапии [Текст] / В. В. Новицкий [и др.] // Пробл. туб. и бол. легких. – 2005. – № 6. – С. 39–42.
322. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості

- попереднього лікування [Текст] / С. О. Черенько [та ін.] // Туб., легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 2. – С. 19–25.
323. Частота, характер и диагностика побочных реакций у больных туберкулёзом лёгких при химиотерапии основными препаратами [Текст] / В. Ю. Мишин [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2003. – № 7. – С. 24–29.
324. Черенько, С. О. Ефективність циклосерину в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень [Текст] / С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, О. В. Іванкова // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 2. – С. 56–60.
325. Черенько, С. О. Класифікація мультирезистентного туберкульозу, визначення випадку захворювання та сучасні підходи до його лікування [Текст] / С. О. Черенько // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 3. – С. 10–11.
326. Черенько, С. О. Проблема хіміорезистентного туберкульозу [Електронний ресурс] / С. О. Черенько. – Режим доступа: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/people/tubrezist.htm>.
327. Черенько, С. О. Раціональний вибір фторхінолонів для лікування хворих на туберкульоз та порівняльна оцінка їх переносимості при тривалому застосуванні [Текст] / С. О. Черенько, О.В. Іванкова // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 4. – С. 21–26.
328. Чернушенко, Е. Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 2. – С. 90–96.
329. Чернушенко, Е. Ф. Актуальные проблемы фтизиоиммунологии (обзор литературы и собственные наблюдения) [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Журнал АМН України.–2004.–Т.10, № 2. – С.352–367.
330. Чернушенко, Е. . Иммунологические методы в диагностике туберкулеза [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Лаб. диагностика. – 2005. – № 2. – С. 63–66.
331. Чернушенко, Е. Ф. Иммунологические механизмы прогрессирования туберкулёза [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, А. Р. Панасюкова // Екологічні

- пробл. у фтизіатрії і пульмонології: мат. наук.-практ. конф. – Київ, 2004. – С. 222–225.
332. Чернушенко, Е. Ф. Противотуберкулезный иммунитет (Часть I) [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, Р. Г. Процюк // Укр. пульмонол. журн. – 2010. - № 4. – С. 53–58.
333. Чернушенко, Е. Ф. Противотуберкулезный иммунитет (Часть II) [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, Р. Г. Процюк // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 1. – С. 29–32.
334. Чопорова, О. І. Феномен медикаментозної резистентності МБТ на сучасному етапі [Текст] / О. І. Чопорова // Вісн. укр. стомат. академії. – 2004. – № 2. – С. 97–101.
335. Чуканов, В. И. Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулёзом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда [Текст] / В. И. Чуканов, Г. О. Каминская, Э. Ливчане // Пробл. туберкулеза и бол. легких. – 2004. – № 10. – С. 6–10.
336. Чуканов, В. И. Фторхинолоны в лечении больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких [Текст] / В. И. Чуканов, И. А. Васильева, Э. В. Ваниев // Consilium medicum. – 2005. – № 10. – С. 854–856.
337. Чучалин, А. Г. Новые данные иммунных реакций при туберкулезе [Текст] / А. Г. Чучалин // Русс. мед. журн. – 2004. – № 2. – С. 88–93.
338. Шаповалов, В. П. Роль цитокінів у локальній регуляції специфічного запалення у хворих на деструктивний туберкульоз легень [Текст] / В. П. Шаповалов // Укр. пульмон. журн. – 2006. – № 2. – С. 53–55.
339. Швыдченко, И. Н. Цитокинсекретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов [Текст] / И. Н. Швыдченко, И. В. Нестерова, Е. Ю. Синельников // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 31–34.
340. Шилова, М. В. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. [Текст] / М. В. Шилова // Пробл. туберкулеза. – 2010. – № 5. – С. 14–21.

341. Шилова, М. В. Эффективность лечения больных туберкулёзом на современном этапе [Текст] / М. В. Шилова, Т. С. Хрулева // Пробл. туберкулеза. – 2005. – № 3. – С. 3–11.
342. Шостакович-Корецкая, Л. Р. Диагностическое значение определения С-реактивного белка в сыворотке крови [Текст] / Л. Р. Шостакович-Корецкая, В. В. Маврутенков // Укр. мед. часопис. – 2005. – I/II, № 1 (45). – С.125–127.
343. Эсмедляева, Д. С. Активность α_2 -макроглобулина и его форм у больных деструктивным туберкулёзом лёгких [Текст] / Д. С. Эсмедляева, О. Т. Титаренко, Л. А. Скворцова // Пробл. туберкулёза. – 2004. – № 11. – С.40–43.
344. Яворская, В. А. Исследование уровня молекул средней массы и процессов перекисного окисления липидов в крови больных с разными формами инсульта [Текст] / В. А. Яворская, А. М. Белоус, А. Н. Мохамед // Журн. неврологии и психиатрии. – 2000. – № 1. – С.48–51.
345. Якобисяк, М. Імунологія [Текст]: пер. з польської / М. Якобисяк // за ред. проф. В.В. Чоп'як. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.
346. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis [Text] / G. B. Migliori [et al.] // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 34. – P. 387–393.
347. Abdullayev, R. Y. Level of C-reactive protein in blood serum of patients with MDR tuberculosis before and after treatment [Text] / R. Y. Abdullayev, O. G. Komissarova, G. O. Kaminskaya // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 30. – P. 201.
348. Abdullaev, R. Y. The relationship between level of C-reactive protein in blood serum and clinical manifestations of the disease in patients with pulmonary tuberculosis [Text] / R. Y. Abdullaev, O. G. Komissarova, G. O. Kaminskaya // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol. 36. – P. 3051.
349. Action of fluoroquinolones and linezolid on logarithmic- and stationaryphase culture of *Mycobacterium tuberculosis* [Text] / A. Garcia-Tapia, J. C. Rodriguez, M. Ruiz, G. Royo // Chemotherapy. – 2004. – Vol. 50. – P. 211–213.

350. Afanas'ev, V. V. Mildronat – treatment of cardio-neurologic pathology in ischemia and hypoxia [Text] / V. V. Afanas'ev, N. K. Murashko // *Lik. Sprava.* – 2012. – Vol. 7. – P. 68–74.
351. Ahmad, J. Epidemiology of tuberculosis [Text] / J. Ahmad, J. F. Dony, Y. Khen Tiong // *Tuberculosis (Edinb).* – 2004. – Vol. 84, № 1. – P. 8–18.
352. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy / J. J. Saukkonen [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174 (8). – P. 935–952.
353. Anti-tuberculosis drug induced hepatitis – a Sri Lankan experience [Text] / W. V. Senaratne [et al.] // *Ceylon. Med. J.* – 2006. – Vol. 51 (1). – P. 9–14.
354. Attenuation of cytokine responsiveness during T cell development and differentiation [Text] / J. H. Marino [et al.] // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2006. – Vol. 26 (10). – P. 748–759.
355. Autocrine TNFalpha signaling renders human cancer cell susceptible to smac-mimetic-induced apoptosis [Text] / S. L. Petersen [et al.] // *Cancer Cell.* – 2007. – Vol. 12, № 5. – P. 445–456.
356. Borell, S. Infectiousness, reproductive fitness and evolution of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* [Text] / L. Calabrese, S. Gagneus // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2009. – Vol. 13. – P. 2042–2046.
357. Calabrese, L. The yin and yang of tumor necrosis factor inhibitions [Text] / L. Calabrese // *Cleveland Clinic journal of medicine.* – 2006. – Vol. 73 (3). – P. 251–256.
358. Caminero, J. A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding [Text] / J. A. Caminero // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 382–390.
359. Canner, S. S. The relation of serum interleukin-2 and C-reactive protein levels with clinical and radiological findings in patients with pulmonary tuberculosis [Text] / S. S. Canner // *Tuberk. Toraks.* – 2007. – Vol. 55 (3). – P. 238–245.

360. Case series report of a linezolid-containing regimen for extensively drug-resistant tuberculosis [Text] / R. Condos [et al.] // *Chest*. – 2008. – Vol. 134. – P. 187–192.
361. Chakraborty, A. K. Epidemiology of tuberculosis: current status in India [Text] / A. K. Chakraborty // *Indian J. Med. Res.* – 2004. – Vol. 120 (4). – P. 248–276.
362. Chang, K. Ch. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012 [Text] / K. Ch. Chang, W. W. Yew // *Respirology*. – 2013. – Vol. 18. – P. 8–21.
363. Changes in intestinal microflora following levofloxacin administration in laboratory animals [Text] / F. Ianniello [et al.] // *Infez. Med.* – 2005. – Vol. 13 (3). – P. 168–174.
364. [Characteristics of drug-resistant tuberculosis in Abkhazia \(Georgia\), a high-prevalence area in Eastern Europe](#) [Text] / M. Pardini [et al.] // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2009. – Vol. 89 (4). – P. 317–324.
365. Chemokine/cytokine production by mononuclear cells from human lymphoid tissues and their modulation by *Mycobacterium tuberculosis* antigens [Text] / M. A. Arias [et al.] // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2007. – Vol. 49 (2). – P. 272–279.
366. Chiang, C.-Y. Drug-resistant tuberculosis: Past, present, future [Text] / C.-Y. Chiang, R. Centis, G. B. Migliori // *Respirology*. – 2010. – Vol. 15. – P. 413–432.
367. Chung, K. F. Signalling and transcriptional regulation in inflammatory and immune cells: importance in lung biology and disease [Text] / K. F. Chung, I. M. Adcock // *Eur. Respir. J.* – 2005. – № 26. – P. 762–763.
368. Clinical trial of the efficacy of linezolid in XDR pulmonary tuberculosis [Text] / M. Lee [et al.] // *Berlin. Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14. – P. 56.
369. Clinical outcome of individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study [Text] / V. Leimane [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 318–326.
370. Cox, H. XDR tuberculosis can be cured with aggressive treatment [Text] / H. Cox, C. McDermid // *The Lancet*. – 2008. – Vol. 372, Issue 9647. – P. 1363–1365.

371. Cooperation Group for Phase IV Clinical Study of Levofloxacin. The clinical efficacy and safety of intravenous levofloxacin in the treatment of 4888 patients with bacterial infections: a multi-center trial [Text] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* – 2009. – Vol. 48(6). – P. 492–496.
372. Cytokine production in NK and NKT cells from *Mycobacterium tuberculosis* infected patients [Text] / M. Kulpraneet [et al.] // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health.* – 2007. – Vol. 38 (2). – P. 370–375.
373. Cytokine profile during latent and slowly progressive primary tuberculosis: a possible role for interleukin-15 in mediating clinical disease [Text] / F. Abebe [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – Vol. 143 (1). – P. 180–192.
374. Cytokine profile of T lymphocytes from peripheral blood and bronchoalveolar lavage in patients with active pulmonary tuberculosis [Text] / Z. Boras [et al.] // *Scand. J. Immunol.* – 2007. – Vol. 65 (3). – P. 257–264.
375. Correlation between interleukin-10 and in situ necrosis and fibrosis suggests a role for interleukin-10 in the resolution of the granulomatous response of tuberculous pleurisy patients [Text] / T. Barbosa [et al.] // *Microbes. Infect.* – 2006. – Vol. 8 (3). – P. 889–897.
376. Daily 300 mg dose of linezolid for the treatment of intractable multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis [Text] / W. J. Koh [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2009. – Vol. 64. – P. 388–391.
377. Daily halfdose linezolid for the treatment of intractable multidrug-resistant tuberculosis [Text] / H. S. Nam [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2009. – Vol. 33. – P. 92–93.
378. Differential monocyte activation underlies strain-specific *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis [Text] / C. Manca [et al.] // *Infect. Immun.* – 2004. – Vol. 72 (9). – P.5511–5514.
379. Drug-induced hepatotoxicity caused by anti-tuberculosis drugs in tuberculosis patients complicated with chronic hepatitis [Text] / Y. Kaneko [et al.] // *Kekkaku.* – 2008. – Vol. 83 (1). – P. 13–19.

380. Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma-interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment [Text] / E. Sahiratmadja [et al.] // *Infect. Immunol.* – 2007. – Vol. 75 (2). – P. 820-829.
381. Dynamic relationship between IFN-gamma and IL-2 profile of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells and antigen load [Text] / K. A. Millington [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178 (8). – P. 5217–5226.
382. Early Pulmonary Cytokine and Chemokine Responses in Mice Immunized with Three Different Vaccines against Mycobacterium tuberculosis Determined by PCR Array [Text] / J. H. Lim [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 122–126.
383. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study [Text] / K. Dheda [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 1798–1807.
384. [Effect of pyrazinamidase activity on pyrazinamide resistance in Mycobacterium tuberculosis](#) [Text] / P. Sheen [et al.] // *Tuberculosis (Edinb).* – 2009. – Vol. 89 (2). – P. 109–113.
385. Ethionamide activation and susceptibility in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis [Text] / A. E. DeBarber [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97 (17). – P. 9677–9682.
386. Ellis, S. M. The spectrum of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infection [Text] / S. M. Ellis // *Eur. Radiol.* – 2004. – Vol. 14 (3). – P. 34–42.
387. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs-worldwide [Text] // *Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2006. – Vol. 24, № 11. – P. 301–305.
388. Endocrine and cytokine responses in humans with pulmonary tuberculosis [Text] / A. D. Rey [et al.] // *Brain. Behav Immun.* – 2007. – Vol. 21 (2). – P. 321–328.
389. Energy metabolism in heart failure [Text] / R. Ventura-Clapier [et al.] // *J. Physiol.* – 2004. – Vol. 555. – P. 1–13.

390. Espinal, M. A. Global situation of MDR [Text] / M. A. Espinal. – Abstract of the 4th World Congress on tuberculosis. – Washington, 2002. – P. 3.
391. Evidence for A Major Gene influence on Tumor Necrosis Factor-Alpha Expression in Tuberculosis: Path and Segregation Analysis [Text] / C. M. Stein [et al.] // Human Heredity. – 2005. – Vol. 60 (2). – P. 109–118.
392. Functional characteristics of neutrophils and mononuclear cells from tuberculosis patients stimulated in vitro with heat killed *M. tuberculosis* [Text] / G. Fiorenza [et al.] // Arch. Med. Res. – 2007. – Vol. 38 (50). – P. 526–533.
393. Furlow, B. Tuberculosis: a review and update [Text] / B. Furlow // Radiol Technol. – 2010. – Vol. 82, № 1. – P. 33–52.
394. Gatifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infection [Text] / C. M. Perry, D. Ormond, M. Hurst, S. V. Onrust // Drugs. – 2002. – Vol. 62 (1). – P. 169–207.
395. Ginsberg, Ann M. Emerging Drugs for Active Tuberculosis [Text] / Ann M. Ginsberg // Clinical Development, Global Alliance for TB Drug Development, New York, Semin. Respir. Crit. Care Med. – New York. – 2008. – Vol. 29. – P. 552–559.
396. Gosling, R. D. The Bactericidal Activity of Moxifloxacin in Patients with Pulmonary Tuberculosis [Text] / R. D. Gosling, L. O. Uiso, N. E. Sam // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 168. – P. 1342–1345.
397. Grand, A. Managing drug resistant tuberculosis [Text] / A. Grand, Ph. Gothard, G. Thwaites. – BMG, 2008. – P. 564–569.
398. Grossed, J. H. New drug for the treatment of tuberculosis hope and reality [Text] / J. H. Grossed, T. G. Singer, W. R. Bishai // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16, № 8. – P. 1005–1014.
399. Halliwell, B. Free Radicals in Biology and Medicine [Text] / B. Halliwell, J. Gutteridge. – Oxford: Oxford University Press, 2007. – 704 p.

400. Harris, J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity [Text] / J. Harris, J. Keane // *Clin Exp Immunol.* – 2010. – Vol. 161, № 1. – P. 1–9.
401. He, G. X. Availability of second-line drugs and anti-tuberculosis drug susceptibility testing in China: a situational analysis [Text] / G. X. He, S. van den Hof, M. W. Borgdorff // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 7. – P. 884–889.
402. Herbein, G. Tumor necrosis factor (TNF) and TNF receptors in viral pathogenesis [Text] / G. Herbein, W. A. O'Brein // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* – 2000. – Vol. 223. – P. 241–257.
403. Hogan, S. P. Eosinophils: biological properties and role in health and disease [Text] / S. P. Hogan, H. F. Rosenberg // *Clinical & Experimental Allergy.* – 2008. – Vol. 38. – P. 709–750.
404. Ihnatko, R. TNF signaling: early events and phosphorylation [Text] / R. Ihnatko, M. Kubes // *Gen. Physiol. Biophys.* – 2007. – Vol. 27 (3). – P. 159–167.
405. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis [Text] / J. C. Ferraz [et al.] // *Braz. J. Med. Biol.* – 2006. – Vol. 11 (39). – P. 1387–1397.
406. Immunomodulatory effect of glutoxim on some activities of isolated human neutrophils and in whole blood [Text] / V. Fimiani [et al.] // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* – 2002. – Vol. 24, № 4. – P. 627–638.
407. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolated in Taiwan over 10 years [Text] / T. . Huang [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52. – P. 2226–2227.
408. Inge, L. D. Update on the treatment of tuberculosis [Text] / L. D. Inge, J. W. Wilson // *Am Fam Physician.* – 2008. – Vol. 78, № 4. – P. 457–465.
409. Increased Th1 and Th2 type cytokine production in patients with active tuberculosis [Text] / Z. T. Handzel [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2007. – Vol. 9 (6). – P. 479–483.

410. Katiyar, S. K. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis [Text] / S. K. Katiyar // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2008. – Vol. 12 (2). – P. 139–145.
411. Kirman, J. Role of eosinophils in the pathogenesis of *Mycobacterium bovis* BCG infection in gamma interferon receptor-deficient mice [Text] / J. Kirman, Z. Zakaria, K. McCoy // *Infect. Immun.* – 2009. – Vol. 68 (№5). – P. 2976–2978.
412. Koksai, D. The relation of serum interleukin-6 and C-reactive protein to clinical parameters in pulmonary tuberculosis [Text] / D. Koksai // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24. – P. 35 s.
413. Kyle, S. D. *Mycobacterium chelonae* infection successfully treated with oral clarithromycin and linezolid [Text] / S. D. Kyle, W. M. Porter // *Brit. J. of Dermatology.* – 2004. – Vol. 151. – P. 101.
414. Lacerda, A. P. Outcomes of multidrug resistant tuberculosis control in 3-year period in a reference centre in Rio de Janeiro, Brazil [Text] / A. P. Lacerda, K. Andrade, F. Borga // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24 (48). – P. 655.
415. Lalloo, U. G. Drug-resistant tuberculosis: reality and potential threat [Text] / U. G. Lalloo // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14 (3). – P. 255–258.
416. Lasco, T. M. Rapid accumulation of eosinophils in lung lesions in guinea pigs infected with *Mycobacterium tuberculosis* [Text] / T. M. Lasco, O. C. Turner, L. Cassone // *Infect. Immun.* – 2004. – Vol. 72 (2). – P. 1147–1149.
417. Linezolid for MDR-TB treatment: the LiMiT study [Text] / N. Padayatchi [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14. – P. 3.
418. Linezolid use for treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, New York City, 2000-06 [Text] / H. A. Anger [et al.] // *J. Antimicrob Chemother.* – 2010. – Vol. 65. – P. 775–783.
419. MacEwan, D. J. TNF ligand and receptors – a matter of life and death [Text] / D. J. MacEwan // *British J. Of Pharm.* – 2002. – Vol. 135. – P.855–875.

420. Macrophages acquire neutrophil granules for antimicrobial activity against intracellular pathogens [Text] / B. H. Tan [et al.] // J. Immunol. – 2006. – Vol. 177. – P. 1864–1871.
421. Medecins Sans Frontières / International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. DR-TB drugs under the microscope: the sources and prices for drug-resistant tuberculosis medicines [Text]. – Geneva, Switzerland: MSF, 2011.
422. Migliori, G. B. Risk of mortality of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in Italy and Germany [Text] / G. B. Migliori, J. Ortman, E. Girardi // Emerg. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 13 (5). – P. 780–782.
423. Mildronate and its neuroregulatory mechanisms: targeting the mitochondria, neuroinflammation, and protein expression [Text] / V. Klusa [et al.] // Medicina, Kaunas. – 2013. – Vol. 49 (7). – P. 301–309.
424. Mitnick, C. D. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care [Text] / C. D. Mitnick, B. McGee, C. A. Peloquin // Expert Opin Pharmacother. – 2009. – Vol. 10 (3). – P. 381–401.
425. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany [Text] / B. Eker [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 14. – P. 1700–1706.
426. Multidrug-Resistant and extensively drug resistant tuberculosis in Kahsmir, India [Text] / B. S. Datta [et al.] // J. Infect. Dev. Ctries. – 2010. – Vol. 4 (1). – P. 019–023.
427. Multifunctional, high-level cytokine-producing Th1 cells in the lung, but not spleen, correlate with protection against *Mycobacterium tu-berculosis* aerosol challenge in mice [Text] / E. K. Forbes [et al.] // The Journal of Im-munology. – 2008. –Vol. 181. – P. 4955–4964.
428. Mycobacterium tuberculosis subverts innate immunity to evade specific effectors [Text] / C. Loeuillet [et al.] // J Immunol. – 2006. – Vol. 177, № 9. – P. 6245–6255.

429. Naumova, A. N. The efficacy of treatment of patients with drug resistant tuberculosis [Text] / A. N. Naumova, V. Y. Mishin, O. G. Komissarova // *Eur. Respir. J.* – 2007. - Vol. 30. – P. 420.
430. Nirmala, R. Reduced cytokine secretions by LAK cells of pulmonary tuberculosis patients in response to tumor targets in vitro [Text] / R. Nirmala, R. Mathew, P. R. Narayanan // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2002. – Vol. 22, № 6. – P. 617–620.
431. North, R. J. Immunity to tuberculosis [Text] / R. J. North, Y. J. Jung // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol.22. – P. 599–623.
432. Outcomes and follow-up of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis Orel, Russia, 2002-2005 [Text] / J. S. Cavanaugh [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – Vol. 16, № 8. – P. 1069–1074.
433. Peresi, E. Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis [Text] / E. Peresi, S. M. Silva, S. A. Calvi // *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* – 2008. – Vol. 34, № 11. – P. 942–949.
434. Plan to Combat Extensively Drug-Resistant Tuberculosis [Text] / Recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force, 2009 – Vol. 58. – 43 p.
435. Population pharmacokinetics of levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in adults with pulmonary tuberculosis [Text] / C. A. Peloquin [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52, №3. – P. 852–857.
436. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis [Text] / J. Mukherjee [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 474–481.
437. Roitt, I. Immunology [Text] / I. Roitt , D. K. Male, J. Brostoff. – Amsterdam: Elsevier Sci., 2001. – 440 p.
438. Role of the C-reactive protein for the diagnosis of TB among military personnel in South Korea [Text] / C. M. Choi [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2007. – Vol. 11 (2). – P. 233–236.
439. Rook, G. A. Th2 cytokines in susceptibility to tuberculosis [Text] / G. A. Rook // *Curr. Mol. Med.* – 2007. – Vol. 7 (3). – P.327–337.

440. Rush-Gerdes, S. Multi-center laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials [Text] / S. Rush-Gerdes, G. E. Pfiffer, M. Casal // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 688–692.
441. Sacks, L. V. [Developing new drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a regulatory perspective](#) [Text] / L. V. Sacks, R. E. Behrman // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2008. – Vol. 88 (4). – P. S93–S100.
442. Sato, K. Comparative antimicrobial activities of gatifloxacin, sitafloxacin and levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* replicating within Mono Mac 6 human macrophage and A – 549 type II alveolar cell lines [Text] / K. Sato, H. Omioka, C. Sano // *J. of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2003. – Vol. 52. – P. 199–203.
443. Sawant, K. V. Guinea pig neutrophils infected with *Mycobacterium tuberculosis* produce cytokines which activate alveolar macrophages in noncontact cultures [Text] / K. V. Sawant, D. N. McMurray // *Infect. Immun.* – 2007. – Vol. 75 (4). – P. 1870–1877.
444. Secular increase in the incidence rate of drug-induced hepatitis due to anti-tuberculosis chemotherapy including isoniazid and rifampicin [Text] / N. Nagavama [et al.] // *Kekkaku.* – 2003. – Vol. 78 (4). – P. 339–346.
445. Serum interleukin-2 and neopterin levels as useful markers for treatment of active pulmonary tuberculosis [Text] / T. Turgut [et al.] // *Tohoku I. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 209 (4). – P. 321–328.
446. Sharma, S. K. Progress of DOTS in global tuberculosis control [Text] / S. K. Sharma, J. J. Liu // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367.- P. 950–952.
447. Shin, S. S. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment Stimulation [Text] / S. S. Shin // *Am. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. - P. 426–432.
448. Shin, S. S. Hypokaliemia among patients receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis [Text] / S. S. Shin // *Chest.* – 2004. – Vol. 125. – P. 974–980.

449. Side effects of antituberculosis drugs at treatment of patients with newly detected pulmonary tuberculosis [Text] / E. V. Vaniyev, R. Y. Abdullayev, O. G. Komissarova, I. A. Vasilyeva // *Eur. Respir. J.*, 2007. – Vol. 30. – P. 197.
450. Sotgiu, G. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET [Text] / G. Sotgiu // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 871–881.
451. Speirs, R. S. A Role for eosinophils in adaptive humoral immunity [Text] / R. S. Speirs, E. E. Speirs, N. M. Ponzio // *The Open Immunology Journal.* – 2009. – Vol. 2. – P. 168-186.
452. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries [Text] / M. A. Espinal [et al.] // *JAMA.* – 2000. – Vol. 283. – P. 2537–245.
453. Statsenko, M. E. Use of meldonium in the combination treatment of patients with heart failure in the early postinfarction period [Text] / M. E. Statsenko, N. N. Shilina, S. V. Turkina // *Ter. Arkch.* – 2014. – Vol. 86 (4). – P. 30–35.
454. Stenger, S. Immunological control of tuberculosis: role of tumour necrosis factor and more [Text] / S. Stenger // *Ann Rheum Dis.* – 2005. – Vol. 64 (4). – P. 24–28.
455. Strieter, R. M. Cytokine in innate host defence in the lung [Text] / R. M. Strieter // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109. – P. 699–705.
456. Survival and predictors of outcomes in non-HIV-infected patients with extensively drugresistant tuberculosis [Text] / D. S. Jeon [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2009. – Vol.13. – P. 594–600.
457. T lymphocyte phenotypic profile in lung segments A. fumigatusaffected by cavitary and non-cavitary tuberculosis [Text] / G. Mazzarella [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2003. – Vol.132 (2). – P. 283–288.
458. Teplan, M. EEG Responses to Long-term Audio-visual Stimulation [Text] / M. Teplan, A. Krakovska, S. Stolc // *Int. J. Psychophysiol.* – 2006. – Vol. 59. - № 2. – P. 81-90.

459. The prevalence of drug resistance tuberculosis in previously treated patients [Text] / S. A. Cherenko [et al.] // 18th ERS Annual Congress: abstracts. – Berlin, 2008. – P. 147.
460. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey [Text] / K. Tahaoglu [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345(3). – P. 170–174.
461. Tomioka, H. Development of antituberculous drugs: current status and future prospects [Text] / H. Tomioka, K. Namba // Kekkaku. – 2006. – Vol. 81, № 12. – P. 753–774.
462. Townsend, D. M. NOV-002, a glutathione disulfide mimetic, is a pleiotropic modulator of cellular redox balance [Text] / D. M. Townsend // Cancer Res. – 2008. – Vol. 68 (8). – P. 2870–2877.
463. Treatment outcomes among patients with multidrug resistant tuberculosis systematic review and meta-analysis [Text] / E. Orenstein [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 452. – P. 137–153.
464. Treatment outcome and mortality among patients with multidrug-resistant tuberculosis in tuberculosis hospitals of the public sector [Text] / D. S. Jeon [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2011. – Vol. 26. – P. 33–41.
465. Treatment Outcomes and Survival Based on drug Resistance Patterns in Multidrug-resistant Tuberculosis [Text] / D. H. Kim [et al.] // American J. of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2010. – Vol. 182. – P. 113–119.
466. Treatment outcomes among patients with extensively drug resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis [Text] / K. R. Jacobson [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 51. – P. 6–14.
467. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [Text] / J. C. Johnston, N. C. Shahidi, M. Sadatsafavi, J. M. Fitzgerald // PLoS ONE. – 2009. – Vol. 4. – P. 6914.
468. Toll-like receptor 4 expression is required to control chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice [Text] / B. Abel [et al.] // J. Immunol. – 2002. – Vol. 169 (6). – P. 3155–3162.

469. Toll-like receptor pathways in the immune responses to mycobacteria [Text] / V. Quesniaux [et al.] // *Microbes Infect.* – 2004. – Vol. 6, № 10. – P. 946-959.
470. [Tuberculosis ethambutol resistance: Concordance between phenotypic and genotypic test results](#) [Text] / C. Plinke [et al.] // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2009. – Vol. 89 (6). – P. 448–452.
471. Tumor Necrosis Factor Alpha Stimulates Killing of Mycobacterium tuberculosis by Human Neutrophils [Text] / K. Kisich, M. Higgins, G. Diamond, L. Heifets // *Infection and Immunity*. – 2002. – Vol. 70 (8). – P. 4591–4599.
472. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review [Text] / D. Tracey [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 117, № 2. – P. 244–279.
473. Tumor-Necrosis-Factor Blockers: Differential Effects on Mycobacterial Immunity [Text] / O. Y. Saliu [et al.] // *J Infect Dis.* – 2006. –Vol. 194, № 4. – P. 486–492.
474. Tumor necrosis factor and tuberculosis [Text] / P. L. Lin [et al.] // *J. Investig. Dermatol Symp. Proc.* – 2007. – Vol. 1 (12). – P. 22–25.
475. Tumor necrosis factor is critical to control tuberculosis infection [Text] / M. Jacobs [et al.] // *Microbes Infect.* – 2007. – Vol. 9 (5). – P. 623–628.
476. Udawadia, Z. F. Assessment of linezolid efficacy and safety in MDR- and XDR-TB: an Indian perspective [Text] / Z. F. Udawadia, T. Sen, G. Moharil // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 35. – P. 936–938; author reply P. 8–40.
477. Velayati, A. A. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran [Text] / A. A. Velayati // *Chest.* – 2009. – Vol. 136 (2). – P. 420–425.
478. von der Lippe, B. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) – a report of ten cases [Text] / B. von der Lippe, P. Sandven, O. Brubakk // *J. Infect.* – 2006. Vol. 52. – P. 92–96.

479. Wahab, F. Risk factors for multi-drug resistant tuberculosis in patients at tertiary care hospital, Peshawar [Text] / F. Wahab // J. Coll. Physicians Surg. Pak. – 2009. – Vol. 19 (3). – P. 162–164.
480. Wajant, H. Tumor necrosis factor signaling [Text] / H. Wajant, K. Pfizenmaier, P. Scheurich // Cell Death Differ. – 2003. – Vol. 10. – P. 45–65.
481. WHO. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in The World [Text]: report № 4. – Geneva, 2008. – 151 p.
482. WHO. Global Tuberculosis Control report [Text]. – Geneva, Switzerland: WHO, 2012. – 273 p.
483. WHO. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis [Text]. – Geneva: WHO, 2009. – 83 p.
484. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [Text] / WHO/HTM/TB/ 2006.361. – Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
485. WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response [Text] / WHO/HTM/TB/2010.3. – Geneva, Switzerland: WHO, 2010.
486. WHO. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015: WHO progress report 2011 [Text] / WHO/HTM/TB/2011.3. – Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
487. Yew, W. W. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity [Text] / W. W. Yew, C. C. Leung // Respirology. – 2006. – Vol. 6. – P. 699–707.
488. Yew, W. W. Update in tuberculosis 2008 [Text] / W. W. Yew, C. C. Leung // Am J Respir Crit Care Med. – 2009. – Vol. 179, № 5. – P. 337–343.