

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Гнатенко Іван Андрійович

УДК 616.24-002.5+612.398

**ВПЛИВ ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ СИСТЕМИ (НА ПРИКЛАДІ ЕЛАСТАЗИ)
НА ПЕРЕБІГ РІЗНИХ ФОРМ ЛЕГЕНЕВОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____ І.А. Гнатенко

Науковий керівник -

Дужий Ігор Дмитрович

завідувач кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії СумДУ,

професор, доктор медичних наук

Академік АН ВШ України,

Заслужений лікар України

Суми 2022

АНОТАЦІЯ

Гнатенко І.А. Вплив протеолітичної системи (на прикладі еластази) на перебіг різних форм легеневого туберкульозу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Навчально-науковий медичний інститут, Сумський державний університет, Суми, 2022.

За даними ВООЗ в Україні щорічно недовиявляється 25% хворих на туберкульоз. З іншого боку, залишається чимало невизначених питань які стосуються, зокрема, патогенезу туберкульозу, який безперечно впливає на ефективність лікування цієї особливо небезпечної інфекції, а відтак і на епідемічну ситуацію. Незважаючи на певні зусилля закладів охорони здоров'я і деякі успіхи у боротьбі з туберкульозом, в Україні продовжує залишатися складна епідемічна ситуація. Подолати епідемію туберкульозу все ще не вдається. У низці проблем сучасної фтизіатрії є підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз легень, що має не лише клінічне, але й протиепідемічне значення, оскільки може зменшити резервуар туберкульозної інфекції і запобігти поширенню захворюваності на туберкульоз взагалі у тому числі й резистентних форм туберкульозу до протитуберкульозних препаратів, що визначає актуальність проблеми.

Питання протидії ТБ в Україні є одним з пріоритетних напрямів державної політики у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку та предметом міжнародних зобов'язань. Уряд схвалив Концепцію Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на ТБ на 2018–2021 роки (розпорядження від 27 грудня 2017 р. № 1011-р), метою якої є стабілізація рівня захворюваності, зменшення рівня смертності та підвищення ефективності лікування.

Останнім часом спостерігається тенденція до збільшення розповсюджених, прогресуючих, занедбаних форм туберкульозу, ускладнених

хіміорезистентністю. Щорічно набуває поширення поєднаної патології ВІЛ/СНІД-туберкульоз. Ефективність протитуберкульозної терапії таких хворих значно нижча за чутливі вперше діагностовані форми, що не супроводжуються різноманітними соціальними, медичними факторами. У зв'язку з цим не вдається досягти цільових показників ефективності терапії хворих на туберкульоз, визначених у настановах ВООЗ. Вагомим фактором у лікуванні ТБ слугує наявність прихильності до лікування у хворих. При цьому щорічно реєструється багато відривів від лікування, у когорті хворих на туберкульоз є великий прошарок соціально дезадаптованих осіб чи недостатньо мотивованих. Лише запровадження ряду заходів допоможе у подоланні цих проблем. Поміж них забезпечення раціональної та ефективної пацієнт-орієнтованої моделі лікування з постійним моніторингом, робота мультидисциплінарної команди на чолі з фтизіатром. Відсутність контрольованого лікування, низька мотивація хворих на туберкульозу та відсутність соціального супроводу призводять до перерв у лікуванні, що збільшує резервуар туберкульозної інфекції, примножує стійкість МБТ до протитуберкульозних препаратів та сприяє подальшому поширенню туберкульозу.

Отже, незважаючи на розглянуті можливості хіміотерапії та впровадження нових лікарських засобів, досягти бажаного у повному обсязі не вдається. Не виключено, що недостатня ефективність антибактеріальної терапії та збільшення кількості побічних реакцій на неї, пов'язані з деякими ланками патогенезу туберкульозу легень. На нашу думку такими можуть бути зміни протеолітичної системи і ендокринної. А саме коливання рівня нейтрофільної еластази та можливий її вплив на перебіг легеневого туберкульозу. А також кількісні зміни рівня естрадіолу можуть мати вплив на динаміку туберкульозного процесу у легенях. Найбільш значущим, на нашу думку, дослідженням може бути визначення ймовірного взаємозв'язку між рівнем нейтрофільної еластази та рівнем естрадіолу у крові хворих на

легеневий туберкульоз. Та вплив можливої кореляції цих двох складових на динаміку туберкульозного процесу.

Тобто, є нагальна потреба вивчення додаткових факторів, що можуть впливати на перебіг туберкульозу, основним з них вважаємо вивчення протеолітичної системи у хворих на різні форми легеневого туберкульозу.

Дисертація присвячена впливу рівня нейтрофільної еластази на перебіг різних форм туберкульозу залежно від чутливості виявленого збудника.

У дослідженні взяли участь 127 осіб хворих на різні форми туберкульозу легень, які були розподілені на 3 групи досліджених. У основну групу увійшло 66 хворих на туберкульоз легень. Першу групу порівняння склали хворі на туберкульозний плеврит – 29 осіб. У другій групі порівняння були вивчені хворі на туберкульоз легень, поєднаний із туберкульозним плевритом – 32 особи. Обстеження хворих проводилося за загальноприйнятими клінічними методами дослідження. Загально-клінічні (анамнез, огляд пацієнта), променеві (оглядова рентгенографія ОГК в прямій та боковій проекціях, комп'ютерна томографія легень, УЗД), молекулярно-генетичний, мікроскопічний та культуральний методи визначення мікобактерій туберкульозу у мокроті та чутливості мікобактерія туберкульозу до протитуберкульозних препаратів, імунологічні, лабораторні (загальний та біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі). Визначення стану протеолітичної системи визначали за активністю нейтрофільної еластази. Дослідження стану ендокринної системи за активністю естрадіолу. Статистичні (параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера).

Встановлено, що збільшення рівня еластази у крові хворих на туберкульоз легень та плеврит туберкульозного генезу, свідчить за стимуляцію протеолітичної системи при туберкульозному процесі. Виявлено, що підвищений рівень еластази може бути диференційно-діагностичним маркером туберкульозного плевриту. Разом з тим, не виключено, що збільшення активності протеолітичної системи є ознакою активації імунітету,

як однієї з його ланок, у хворих на легеневий і плевральний туберкульоз, чутливий до антибактеріальної терапії. Встановлено, що рівень еластази у цих хворих суттєво перевищував нормальний показник у осіб, які не мали на час обстеження і у минулому захворювань легень і плеври (контрольна група 75 нмоль/хв•мл). При легеновому туберкульозі рівень НЕ був вищим у 1,6 разу, а у хворих на туберкульозний плеврит у 3,4 разу, ніж у контрольній групі. У той же час при поєднанні легеневого туберкульозу з плевральним туберкульозом рівень еластази порівняно з контрольною групою був дещо меншим і перевищував його у 2,4 разу. Отже, найбільш активною протеолітична система була при ізольованому туберкульозі плеври, а легеневий процес цю активність значно зменшував. При ізольованому легеновому туберкульозі активність протеолітичної системи була іще меншою. Резистентність мікобактерій туберкульозу у хворих на мультирезистентний туберкульоз впливала на протеолітичну активність гальмуючим чином у обстежених хворих усіх груп.

У осіб чоловічої статі, хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю МБТ до антибактеріальних препаратів, мало місце збільшення рівня естрадіолу крові до 0,27 нмоль/л, що перевершує норму у 2,5 разу. При МРТБ встановлено збільшення естрадіолу до 0,44 нмоль/л, що перевищує норму у 3,5 разу і свідчить про залучення додаткових резервів організму у боротьбі з туберкульозною інфекцією, оскільки відомо, що естрадіол стимулює імунітет.

У осіб жіночої статі поміж хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю МБТ, мало місце зменшення рівня естрадіолу до 0,2 нмоль, тобто у 2,1 разу, що може свідчити за гальмування захисних сил організму, а при МРТБ було збільшення рівня естрадіолу у 1,4 разу – до 0,6 нмоль/л, що є наслідком напруги захисних сил організму з метою подолання туберкульозної інфекції. Отже, зменшення естрадіолу провокує захворювання у осіб чоловічої і жіночої статі. Проте при тяжких формах туберкульозу якими є МРТБ рівень естрадіолу збільшується.

Наведені дані поглиблюють розуміння патогенезу легеневого туберкульозу.

Результати дослідження демонструють, що високі цифри рівня нейтрофільної еластази (більше 75,0 нмоль\хв*мл) є маркером туберкульозного процесу у легенях і плевральній порожнині, що може застосовуватися при проведенні диференціальної діагностики етіології плеврального випоту.

Низький рівень еластази та естрадіолу може бути прогностичним критерієм, щодо трансформації чутливого туберкульозу легень у резистентні його форми. Високі цифри нейтрофільної еластази і естрадіолу можуть бути маркерами резистентності мікобактерій туберкульозу ще до отримання результатів бактеріологічних досліджень.

Визначення рівня еластази та естрадіолу у крові може використовуватися для оцінки перебігу специфічного процесу, а саме його подальшого позитивного чи негативного перебігу.

Ключові слова: легеневий туберкульоз, нейтрофільна еластаза, плеврит, мікобактерія туберкульозу, естрадіол.

SUMMARY

Hnatenko I.A. The influence of the proteolytic system (on the example of elastase) on the course of various pulmonary tuberculosis forms. – Qualifying scientific work on manuscript rights. Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 "Medicine". – Educational and Scientific Medical Institute, Sumy State University, Sumy, 2022.

According to WHO data, 25% of tuberculosis patients in Ukraine go undiagnosed annually. On the other hand, there are still a lot of undetermined questions concerning, in particular, the pathogenesis of tuberculosis, which undoubtedly affects the effectiveness of the treatment of this particularly dangerous infection, and therefore the epidemic situation. Despite certain efforts of health care institutions and some successes in the fight against tuberculosis, Ukraine continues to have a difficult epidemic situation. The tuberculosis epidemic still cannot be

overcome. One of the problems of modern phthisiology is increasing the effectiveness of the treatment patients with pulmonary tuberculosis, which has not only clinical, but also anti-epidemic significance, since it can reduce the reservoir of tuberculosis infection and prevent the spread of tuberculosis in general, including resistant forms of tuberculosis to antituberculosis drugs, which determines the urgency of the problem. There is an urgent need to study additional factors that can affect the course of tuberculosis, the main one of which we consider to be researched of the proteolytic system in patients with various forms of pulmonary tuberculosis.

The dissertation is devoted to the influence of the level of neutrophil elastase on the course of various forms of lung tuberculosis, depending on the sensitivity of the identified pathogen. 127 patients with various forms of pulmonary tuberculosis took part in the research, who were divided into 3 groups of subjects. The main group included 66 patients with pulmonary tuberculosis. The first comparison group consisted of patients with tuberculous pleurisy - 29 people. In the second comparison group, 32 patients with pulmonary tuberculosis combined with tuberculous pleurisy. Examination of patients was carried out according to generally accepted clinical research methods. General clinical (anamnesis, patient examination), radiological (examination X-ray of the chest in direct and lateral projections, computed tomography of the lungs, ultrasound), molecular genetics, microscopic and cultural methods for determining mycobacterium tuberculosis in sputum and the sensitivity of mycobacterium tuberculosis to antituberculosis drugs, immunological, laboratory (general and biochemical blood analysis, general urinalysis). Determination the state of the proteolytic system was determined by the activity of neutrophil elastase. Research of the endocrine system by the activity of estradiol. Statistical (parametric and non-parametric methods of varinational statistics using the Student-Fisher t-test).

It was established that an increase in the level of elastase in the blood of patients with pulmonary tuberculosis and pleurisy of tuberculous genesis indicates the stimulation of the proteolytic system during the tuberculosis process. It was found that the increased level of elastase can be a differential diagnostic marker of

tuberculous pleurisy. At the same time, it is possible that an increase in the activity of the proteolytic system is a sign of activation immunity system, as one of its links, in patients with pulmonary and pleural tuberculosis sensitive to antibacterial therapy. It was established that the level of elastase in these patients significantly exceeded the normal level in persons who did not have lung and pleural diseases at the time of the examination and in the past (control group 75 nmol/min•ml). In pulmonary tuberculosis, the level of NE was 1.6 times higher, and in patients with tuberculous pleurisy, it was 3.4 times higher than in the control group. At the same time, when pulmonary tuberculosis was combined with pleural tuberculosis, the level of elastase compared to the control group was slightly lower and exceeded it by 2.4 times. Therefore, the most active proteolytic system was in isolated pleural tuberculosis, and the pulmonary process significantly reduced this activity. In isolated pulmonary tuberculosis, the activity of the proteolytic system was even lower. The resistance of tuberculosis mycobacteria in patients with multidrug-resistant tuberculosis affected the proteolytic activity in an inhibitory way in the examined patients of all groups. In male patients with sensitive TB with preserved MBT sensitivity to antibacterial drugs, there was an increase in blood estradiol level to 0.27 nmol/l, which exceeds the norm by 2.5 times. With MRTB, an increase in estradiol to 0.44 nmol/l was found, which exceeds the norm by 3.5 times and indicates the involvement of additional reserves of the organism in the fight against tuberculosis infection, since it is known that estradiol stimulates immunity. In female subjects among patients with sensitive TB with preserved MBT sensitivity, there was a decrease in the level of estradiol to 0.2 nmol/l, by 2.1 times, which may indicate inhibition of the body's defenses, while in MRTB there was an increase in the level of estradiol by 1, 4 times - up to 0.6 nmol/l, which is a consequence of the tension of the body's protective forces in order to overcome the tuberculosis infection. Therefore, a decrease in estradiol provokes diseases in men and women. However, in severe forms of tuberculosis such as MDR-TB, the level of estradiol increases.

The given data deepen the understanding of the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. The results of the study demonstrate that high levels of neutrophil

elastase (more than 110.0 nmol/min*ml) are a marker of the tuberculosis process in the lungs and pleural cavity, which can be used in the differential diagnosis of the etiology of pleural effusion. A low level of elastase (less than 75,0 nmol/min*ml) and estradiol can be a prognostic criterion for the transformation of sensitive pulmonary tuberculosis into its resistant forms.

Low numbers of neutrophil elastase and estradiol can be markers of resistance mycobacterium tuberculosis even before the results of bacteriological studies are obtained. Determination of the level of elastase and estradiol in the blood can be used to assess the course of a specific process, namely its subsequent positive or negative course.

Key words: pulmonary tuberculosis, neutrophil elastase, pleurisy, mycobacterium tuberculosis, estradiol.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ

Публікації в наукових фахових виданнях України

1. Дужий І. Д., Олещенко Г. П., Гнатенко І. А., Олещенко В.О., Голубничий С.О. Порівняльна характеристика протеолітичної системи (на прикладі еластази) у хворих на туберкульоз легень і туберкульоз плеври. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020. №3 (42). С. 43-47. URL: https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/81229/1/Duzhyi_elastase.pdf
2. Дужий І. Д., Олещенко Г. П., Гнатенко І. А., Глиненко В. В. Порівняння ефективності консервативного та хірургічного методів лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020. №1(40). С.29-34. URL: https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/81224/1/duzhyi_multidrug_resistant_tuberculosis.pdf
3. Дужий І. Д., Олещенко Г. П., Гнатенко І. А. Стан протеолітичної системи у хворих на туберкульоз легень. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-*

інфекція. 2019. №3(38). С. 20-26. URL: https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/81271/1/Duzhyi_neutrophil_elastase.pdf

4. Дужий І. Д., Олещенко Г. П., Гнатенко І. А., Олещенко В. О. Стан протеолітичної системи у хворих на туберкульозний плеврит. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2019. №2(37). С. 41-44. URL: https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/81272/1/Duzhyi_proteolytic_system.pdf

5. Дужий І. Д., Олещенко Г. П., Гнатенко І. А., Міщенко Ю. О. Рівень естрадіолу у хворих на легеневий туберкульоз / І. Д. Дужий, Г. П. Олещенко, І. А. Гнатенко, Ю. О. Міщенко. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2019. №1(36). С. 29-33 URL: https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/74979/1/Duzhyi_Riven_estradioly.pdf

Публікації в зарубіжних виданнях

6. Oleshchenko H.P., Hnatenko I.A. et al. Particular qualities of the proteolytic system in patients with tuberculosis depending on the sensitivity of the pathogen. *Wiadomości Lekarskie (Scopus)*. 2021;74(1):94-97. URL: https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/82558/1/Duzhyi_proteolytic_system.pdf

Тези доповідей на наукових конференціях

7. Oleshchenko HP, Duzhyi ID, Lytvynenko OM et al. Gender and age features of «familial» tuberculosis in the Sumy region. *Wiadomości Lekarskie*. 2021; LXXIV(5):1288. International public health conference «Public health in Ukraine – modern challenges and developing prospects», 22-23 april 2021. Sumy. Ukraine.

8. Duzhyi ID, Oleshchenko HP, Hnatenko IA et al. Impact of clinical forms of pulmonary tuberculosis on the epidemic situation. *Wiadomości Lekarskie*. 2021; LXXIV(5):1285-1286. International public health conference «Public health in Ukraine – modern challenges and developing prospects», 22-23 april 2021. Sumy. Ukraine.

9. Гнатенко І.А. Вплив деяких показників на розвиток туберкульозу в Україні. XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р. с. 46.

10. Oleshchenko G. P., Hnatenko I. A. The problem of tuberculosis in the Sumy region nowadays. Topical issues of theoretical and clinical medicine: abstract book of International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists, Sumy, October 17-19, 2018. Sumy: Sumy State University, 2018. P. 99.

11. Олещенко Г. П., Гнатенко І. А., Дєдкова К. А. Захворюваність на туберкульоз серед осіб із закладів пенітенціарної системи Сумської області за 2012-2014 роки. Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: Збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 21-22 квітня 2016 р., Суми: Сумський державний університет, 2016. С. 337

12. Гнатенко І.А. Сердюк К.Л. Особливості лікування туберкульозу кишківника. Актуальні питання клінічної медицини: матеріали XV всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, м Запоріжжя, 19 листопада 2021. Запоріжжя: Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», 2021. С. 63-64.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	22
1.1 Епідемічні особливості туберкульозу в Україні	22
1.2 Стан протеолітичної системи при захворюванні легень.....	24
1.3 Стан ендокринної системи при захворюванні легень	30
1.4 Особливості лікування туберкульозу в сучасних умовах.....	33
Підсумок.....	38
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	43
2.1. Характеристика об'єктів дослідження	43
2.2. Суб'єктивні методи дослідження хворих.....	44
2.3. Супутні ризики розвитку туберкульозу	44
2.4. Вивчення медичної документації.....	45
2.5. Загальноклінічні обстеження	45
2.6. Вивчення ендогенної інтоксикації	47
2.7. Вивчення протеолітичної системи	49
2.8. Вивчення стану гормонального фону	50
2.9 Спеціальні методи дослідження.....	51
2.10 Променеві методи дослідження.....	53
2.11 Функціональні методи дослідження.....	55
2.12 Статистичні методи дослідження.....	58
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	60
3.1 Епідеміологічне дослідження обстежуваних груп.....	60
3.2 Форми легеневого туберкульозу.....	73
3.3 Результати спеціальних досліджень	75
3.4 Стан протеолітичної системи у досліджених хворих	85
3.5 Стан гормональної системи у досліджених хворих	89
Підсумок.....	91

РОЗДІЛ 4 БЛИЗЬКІ Й ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛЕГЕНЕВИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ.....	93
4.1 Близькі результати лікування хворих залежно від стану протеолітичної системи.....	93
4.2 Вплив ендокринної системи (на прикладі естрадіолу) на близькі результати лікування хворих	102
4.3 Віддалені результати лікування хворих	108
4.4 Порівняльна характеристика стану протеолітичної системи (на прикладі нейтрофільної еластази) та стану ендокринної системи (на прикладі естрадіолу).....	111
Підсумок	112
РОЗДІЛ 5 ВИСНОВКИ ТА АНАЛІЗ З ОБГОВОРЕННЯМ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	114
5.1 Аналіз та обговорення отриманих результатів	114
ВИСНОВКИ.....	129
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	132
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	133
ДОДАТКИ.....	156

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АЛАТ – аланінамінотрансфераза

АМБП – антимікобактеріальні препарати

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АТ – антитрипсин

ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВСД – вегето-судинна дистонія

ГІІ – гематологічний індекс інтоксикації

ГП-1 – група порівняння 1

ГП-2 – група порівняння 2

ДН – дихальна недостатність

ЕКГ – електрокардіографія

ЕСТР – естрадіол

ЖЄЛ – життєва ємність легень

ЗПТ – замісна підтримувальна терапія

ІІ – інтерлейкін

ІІІ – індекс паління

ІФ – інтенсивна фаза лікування

ІФА – імуноферментний аналіз

ІХС – ішемічна хвороба серця

КСБ – кислотостійкі бактерії

КТ – комп'ютерна томографія

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ЛШКК – лейкоцитарний індекс інтоксикації Я. Кальф-Каліфа

ЛПС – ліпополісахариди

ЛТБ – легеневий туберкульоз

МРТБ – мультирезистентний туберкульоз

МБТ – Мікобактерія туберкульозу

НЕ – нейтрофільна еластаза
ОГ – основна група
ОГК – органи грудної клітки
ОФВ – об'єм форсованого видиху
ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція
ПТП – протитуберкульозні препарати
ПФ – підтримуюча фаза лікування
РБ – ригідна бронхоскопія
РРТБ – туберкульоз із широкою резистентністю мікобактерій
СНІД – синдром набутого імунодефіциту
СПВ – синдром плеврального випоту
ССП – синдрому спонтанного пневмотораксу
ТБ – туберкульоз
ТБП – туберкульоз плеври
ТБП-ЛТБ – поєднаний туберкульоз плеври та легень
УЗД – ультразвукова діагностика
ФБС – фібро-бронхоскопія
ФНП – фактор некрозу пухлин
ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
ХЛС – хронічне легеневе серце
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
ЯІІ – ядерний індекс інтоксикації

ВСТУП

Актуальність проблеми. За останні роки показники захворюваності та смертності від туберкульозу поміж дорослого та дитячого населення дещо зменшилися. Так, на 100 тис. населення у 2019 році захворюваність становила 49,2. Разом з цим мусимо наголосити, що наведені цифри не враховують статистичні дані з тимчасово окупованих територій, а вони були завжди найбільш високими у Донецькій та Луганській областях. До цих пір залишаються високими показники захворюваності на деструктивні та бактеріальні форми туберкульозу. Свідченням несприятливого перебігу цієї інфекції залишаються смертність хворих до 1 року спостереження (8,8 на 100 тис. населення), захворюваність на туберкульоз контактних осіб (20,2 на 1000 контактних осіб), збільшення показників захворюваності на резистентні форми туберкульозу (9,8 на 100 тис. населення). Особливо турбує, захворюваність на МРТБ за яким Україна вийшла на перше місце у Європі. За даними ВООЗ в Україні щорічно недовиявляється 25% хворих на туберкульоз. З іншого боку, залишається чимало невизначених питань, які стосуються патогенезу туберкульозу. Цей чинник безперечно впливає на ефективність лікування цієї особливо небезпечної інфекції, а відтак і на епідемічну ситуацію. Незважаючи на певні зусилля закладів охорони здоров'я і деякі успіхи у боротьбі з туберкульозом, в Україні продовжує залишатися складна епідемічна ситуація. Отже подолати епідемію туберкульозу все ще не вдається. У низці задач, що постали перед сучасною фтизіатрією є підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз легень, що має не лише клінічне, але й протиепідемічне значення. Особливо турбує низька ефективність лікування хворих на МРТБ. ВООЗ поставила завдання перед органами охорони здоров'я досягти 85% виліковування цих хворих. На теренах нашої держави перевершити рівень виліковування цього контингенту за 45% - 47% не вдається. Перелічене визначає актуальність проблеми у суто практичній площині. Відомо, що особи жіночої статі хворіють на туберкульоз

менш часто (у 10-15 разів), ніж особи чоловічої статі, у зв'язку з цим виникає нагальна потреба вивчення протеолітичної системи у хворих на різні форми туберкульозу і стан ендокринної системи за рівнем естрадіолу, що доповнює актуальність проблеми к теоретичній площині.

Мета дослідження. Вивчити стан протеолітичної системи на прикладі нейтрофільної еластази та рівень естрогенів (естрадіолу) у хворих на різні форми туберкульозу та уточнити вплив цих показників на ефективність лікувального процесу.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням перебувало 127 хворих на різні форми туберкульозу легень, які були розподілені на 3 групи досліджених. У основну групу увійшло 66 хворих на туберкульоз легень. Першу групу порівняння склали хворі на туберкульозний плеврит – 29 осіб. У другій групі порівняння були вивчені хворі на туберкульоз легень, поєднаний із туберкульозним плевритом – 32 особи. Обстеження хворих проводилося за загальноприйнятими клінічними методами дослідження: збір скарг, анамнезу, огляд хворих. Із спеціальних методів дослідження застосовуються променеві методи (оглядова рентгенографія ОГК у прямій та боковій проекціях, комп'ютерна томографія легень, УЗД) молекулярно-генетичне дослідження за методом ПЛР, мікроскопічний та культуральний методи визначення мікобактерій туберкульозу у мокротинні та чутливості МБТ до ПТП, імунологічні (ІФА), лабораторні (загальний та біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі). Вивчення стану протеолітичної системи проводили за активністю нейтрофільної еластази імунологічним методом. Дослідження стану ендокринної системи – за активністю естрадіолу. Статистичні (параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи медичного інституту Сумського державного університету «Особливості діагностики і лікування туберкульозу легень, плеври, кісток та черевних органів в умовах

епідемії» (державна реєстрація №0115U007130). Тема дисертації затверджена Вченою радою Сумського державного університету 14 грудня 2017 року (витяг із протоколу засідання №4).

Об'єкт дослідження. Вперше діагностований туберкульоз легень та плеври зі збереженою чутливістю та мультирезистентний туберкульоз легень.

Предмет дослідження. Вивчали рівень нейтрофільної еластази та рівень естрадіолу у сироватці крові хворих на чутливий та резистентний туберкульоз легень і їхній вплив на перебіг різних форм туберкульозу.

Завдання дослідження:

- 1) Визначити рівень нейтрофільної еластази у сироватці крові хворих на чутливий туберкульоз легень;
- 2) Дослідити стан протеолітичної системи у хворих на резистентний туберкульоз легень;
- 3) Виявити можливий взаємозв'язок між станом протеолітичної системи (на прикладі еластази) та формування резистентних форм туберкульозу, зокрема МРТБ;
- 4) Вивчити рівень естрадіолу у хворих на чутливий ВДТБ і на резистентні, зокрема МРТБ, форми та дослідити рівень корелятивного зв'язку між протеолітичною і ендокринною системами при цих формах туберкульозу.
- 5) Встановити вплив рівня нейтрофільної еластази на ефективність лікувального процесу у хворих на чутливий і резистентний туберкульоз легень та плеври у інтенсивну фазу лікування.
- 6) Вивчити можливий вплив протеолітичної та ендокринної систем на безпосередній та віддалений результати антибактеріальної терапії.

Наукова новизна.

Поглиблено наукові дані щодо патогенезу туберкульозу, а саме:

- 1) Встановлено активацію протеолітичної системи, а саме збільшення рівня еластази у крові хворих на туберкульоз легень та плеврит туберкульозного генезу, що свідчить за стимуляцію протеолітичної системи при туберкульозному процесі.

2) Встановлено, що підвищений рівень еластази може бути диференційно-діагностичним маркером туберкульозного плевриту. Так у хворих на ВДТБ плеври рівень НЕ більший за нормальний показник у 3 рази.

3) Збільшення активності протеолітичної системи є ознакою активації імунітету, як однієї з його ланок у хворих на легеневий і плевральний туберкульоз, чутливий до антибактеріальної терапії, проявом чого є рівень еластази який суттєво перевищує нормальний показник ніж у контрольній групі – 75 нмоль/хв•мл. При легеновому туберкульозі рівень НЕ був вищий ніж у контрольній групі у 1,6 разу, а у хворих на туберкульозний плеврит– у 3,4 разу. У той же час при поєднанні легенового туберкульозу з плевральним туберкульозом рівень еластази порівняно з контрольною групою був меншим, ніж при плевриті. Найбільш активною протеолітична система була при ізольованому туберкульозі плеври, а легеневий процес цю активність значно зменшує. При ізольованому легеновому туберкульозі активність протеолітичної системи була іще меншою. Резистентність мікобактерій туберкульозу у хворих на мультирезистентний туберкульоз впливала на протеолітичну активність гальмуючим чином у обстежених хворих усіх груп.

У осіб чоловічої статі, хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю МБТ до антибактеріальних препаратів, мало місце збільшення рівня естрадіолу крові до 0,27 нмоль/л, що перевершує норму у 2,5 разу. При МРТБ встановлено збільшення естрадіолу до 0,44 нмоль/л, що перевищує норму у 3,5 разу і свідчить про залучення додаткових резервів організму у боротьбі з туберкульозною інфекцією, оскільки відомо, що естрадіол стимулює імунітет.

У осіб жіночої статі поміж хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю МБТ, мало місце зменшення рівня естрадіолу до 0,2 нмоль, тобто у 2,1 разу, що може бути проявом гальмування захисних сил організму, а при МРТБ було збільшення рівня естрадіолу у 1,4 разу – до 0,6 нмоль/л, і може бути наслідком напруги захисних сил організму з метою подолання туберкульозної інфекції. Отже, зменшення естрадіолу провокує захворювання у осіб чоловічої і жіночої

статі. Проте при тяжких формах туберкульозу якими є МРТБ рівень естрадіолу збільшується.

Особистий внесок дисертанта. Автором самостійно опрацьовані дані літератури з проблеми, що вивчалася, спільно з науковим керівником розроблено дизайн дослідження та методологія. Дисертантом самостійно виконувались клінічні обстеження та ведення хворих, контроль обстеження та лікування, графічне оформлення дисертаційної роботи. Спільно з керівником сформульовані висновки і розроблені практичні рекомендації.

Апробація результатів роботи. Матеріали дисертації доповідалися на щорічних конференціях асоціації фтизіатрів Сумщини (2017, 2018, 2019, 2020 років), IV-VI Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених, Сумського державного університету, (2016, 2017, 2018 р.)

Впровадження результатів дослідження у практику.

Теоретичні положення дисертаційного дослідження впроваджені у навчальний процес на кафедрі хірургії, травматології і ортопедії та фтизіатрії, а також на кафедрі акушерства, гінекології та планування сім'ї Сумського державного університету.

Практичні висновки праці втілені у роботу Сумського, Полтавського та Тернопільського фтизіопульмонологічних центрів.

Практичне значення отриманих результатів. Високі цифри рівня HE є маркером туберкульозного процесу у легенях і плевральній порожнині, що може застосовуватися при проведенні диференціальної діагностики етіології плеврального випоту.

Визначення рівня еластази та естрадіолу у крові може використовуватися для оцінки перебігу специфічного процесу, а саме його подальшого позитивного чи негативного перебігу.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 159 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 33 таблицями, 4 рисунками. Робота складається із вступу, огляду літератури, розділу власних

досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та списку використаних літературних джерел, який нараховує 190 найменування.

Публікації. Основні результати дисертаційної роботи опубліковано в 12 наукових працях, 5 статей у наукових фахових виданнях України, 1 стаття в зарубіжному періодичному виданні, що індексуються міжнародною наукометричною базою Scopus, 6 публікацій у збірниках матеріалів конференцій.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Епідемічні особливості туберкульозу в Україні.

З 1995 року в Україні зафіксована епідемія туберкульозу (ТБ) [161, 162, 163]. Незважаючи на зусилля уряду і медичної спільноти не вдається приборкати хворобу [136, 137, 165]. За рядом показників вона набуває значно більшого поширення [162]. Для цього є ряд причин, лідируюче місце поміж яких займає власне патоморфоз хвороби. Туберкульоз легень протягом останнього десятиліття суттєво змінився [154, 169, 172]. Перш за все зазнав змін сам збудник. Первинна стійкість мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів за даними різних авторів має місце у 15–35 % діагностованих хворих, а вторинна резистентність розвивається протягом 6 місяців лікування хворих на ВДТБ у 45–65 % пацієнтів [65, 77, 78, 115]. Легеневий процес частіше має поширений характер і поєднується з деструкцією легеневої тканини. Левова частка випадків (65–85 %) туберкульозу легень супроводжується параспецифічними, нетиповими чи замінними симптомами і синдромами, а відтак призводить до несвоєчасного його виявлення [82, 174]. Особливо це стосується туберкульозу плеври [76].

Незважаючи на зменшення показників захворюваності та смертності від ТБ поміж дорослих та дітей [163, 166, 182,], досі реєструється висока захворюваність на деструктивні форми туберкульозу легень, туберкульоз легень з бактеріовиділенням, смертність хворих до 1 року спостереження, захворюваність на туберкульоз контактних осіб [162, 173, 175]. З 2014 р. Україна входить до п'ятірки світового антирейтингу через найвищий тягар мультирезистентного туберкульозу (МРТБ). У 2017 році у світі на туберкульоз захворіло біля 10 млн. людей, а 1,6 млн. осіб, у тому числі 0,3 млн. ВІЛ-інфікованих, померли від цього захворювання [106, 171]. Мультирезистентний туберкульоз на даний час являє собою одну з основних

проблем у галузі охорони здоров'я взагалі, оскільки стосується особливостей виживання мікроорганізмів у сучасному, головним чином некерованому, екологічному середовищі [33]. За результатами ВООЗ, питома вага мультирезистентного туберкульозу в Україні становить 16 % поміж хворих на вперше виявлені форми сухот та 44 % – з рецидивом захворювання [85, 132, 160, 170]. З 2017 р. Україна знаходиться на 2-му місці поміж країн Європи за кількістю хворих на 100 тис. населення, а саме, у 2017 році у нашій країні зареєстровано 27 121 хворих на туберкульоз, що становить 63,9 на 100 тис. населення. На даний час у закладах охорони здоров'я на обліку знаходиться 34 966 українців, з-поміж яких біля 8 тис. складають хворі на МРТБ. Більше того, за даними 2017 р. в Україні зареєстровано 1097 хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю [161, 162, 163].

За даними всесвітньої організації охорони здоров'я станом на 2017 рік виявлено 558 000 хворих на ТБ зі стійкістю до рифампіцину – одного з найактивніших препаратів першої ланки терапії ТБ. У 82 % з-поміж цих хворих зареєстровано МРТБ. У період 2000 р. – 2017 р. включно, завдяки своєчасній діагностиці та адекватно підібраному лікуванню, було врятовано 54 млн. людських життів [172]. Високий рівень смертності, причиною якого став туберкульоз є результатом недбалого ставлення хворих до свого здоров'я, запізненого звернення за медичною допомогою, несвоєчасного виявлення ТБ та ко-інфекції ВІЛ/СНІД-туберкульозу [78, 81]. Мультирезистентний туберкульоз став серйозною загрозою для виконання програм лікування та контролю туберкульозу у всьому світі. В період з 2002 по 2006 рр. 81 країна повідомила про випадки МРТБ. У 2006 році було зафіксовано близько 490 000 випадків захворювання у всьому світі. Попри високу захворюваність на ТБ, що реєструється в Україні (63,9 на 100 тис. населення у 2017 році), за даними ВООЗ цей показник мав би становити не менше 84 на 100 тис. населення. Тобто за вказаний період недовиявлення туберкульозу за розрахунками ВООЗ становило щонайменше 24 % випадків.

Така ситуація може бути результатом несвоєчасного звернення до лікаря, недостатнього рівня діагностики за різних обставин. Хоча існують повідомлення про ефективне лікування МРТБ препаратами другого ряду, поліпшене тестування на резистентність показали, що зараз трапляється новий ТБ, який надзвичайно стійкий до ліків проти туберкульозу, такі випадки, зареєстровані у 45 країнах [4, 24]. Поширення мультирезистентних штамів мікобактерій небезпечно тим, що туберкульоз переходить в категорію невиліковних захворювань [8, 59, 77, 181].

1.2 Стан протеолітичної системи при захворюванні легень

В основі розвитку деструктивного процесу у легенях сприяє висока концентрація нейтрофілів їхня наявність у дихальних шляхах порушує функціонування системи «протеоліз-антипротеоліз» та «оксиданти-антиоксиданти» [67, 80, 176]. При цьому розвивається оксидативний стрес, який сприяє значному виділенню вільних радикалів, у зв'язку з чим відбувається виснаження місцевих інгібіторів протеаз, що поруч зі значною концентрацією останніх призводить до руйнування еластичної стромы альвеол та інтерстиціальної тканини. Все це сприяє деструкції паренхіми та розвитку емфіземи легень [105, 148, 176]. У разі непереварювання бактерій усередині фагоциту (незавершеному фагоцитозі), вони виживають і можуть тривалий час залишатися у вторинних лізосомах. При завершеному фагоцитозі утворюється так звана фагосома, або фагоцитарна вакуоль, після чого починається процес перетравлювання поглинутого чужорідного матеріалу, яким є МБТ(мікобактерія туберкульозу) [2, 71, 105].

З огляду на унікальну роль протеолізу як в життєвому циклі МБТ, так і в захисних реакціях макроорганізму при туберкульозній інфекції, слід визнати, що вивчення протеолізу у хворих на туберкульоз в сучасних умовах залишається актуальним завданням [92, 125].

Основними компонентами протеолізу є нейтрофіли, а саме їхні первинні, вторинні та третинні гранули, що знаходяться в самій клітині. Мембрана первинних гранул не має рецепторів, ці гранули упаковані кислими гідролазами, зокрема кислою фосфатазою і антибактеріальними білками. Протибактеріальні білки людей представлені нейтрофільними пептидами – α -дефензинами [92, 103, 125] і сериновими протеазами з антибактеріальною активністю: протеїназа 3, катепсин G, еластаза [110, 133, 139]. Під впливом стимуляторів секреторної активності нейтрофілів відбувається переміщення гранул в нейтрофілах у фагосоми або до плазматичної мембрани, що призводить до їхнього зближення, злиття і вивільнення їхнього вмісту [146]. Вміст гранул нейтрофілів, що вивільняється під дією медіаторів знаходиться під контролем рецептор-спряженого механізму – «регульованого екзоцитозу». Доведено, що екзоцитоз – процес поетапний, що здійснюється в чотири кроки [39, 75]. Перший дискретний крок – накопичення гранул у цитоплазмі та дислокація їх у мембрану. Процес залежить від ремоделювання актина цитоскелету і мікротубулярного ансамблю. Другий крок – об'єднання гранул і стикування їх з внутрішнім боком подвійного ліпідного шару плазматичної мембрани нейтрофіла. У результаті цього, гранули праймуються. Третій крок – злиття мембрани гранул з мембраною нейтрофіла, при цьому між ними утворюється щілина. Стикування і прикріплення мембран знаходиться в залежності від дії білків SNARE. SNARE (від англ. soluble NSF attachment receptor) – група пептидів, що здійснює об'єднання мембрани клітин з внутрішньоклітинними транспортними везикулами [2, 44]. Фінальний четвертий крок – повне злиття мембрани гранул із плазматичною мембраною нейтрофіла в місці прикріплення гранул, викид на зовнішній бік вмісту гранул клітини. При цьому збільшується спільна поверхня клітини шляхом приєднання внутрішньої мембрани гранул до плазматичної мембрани нейтрофіла., Збільшення внутрішньоклітинного рівня Ca^{2+} , GTP, гідролізу АТФ, окрім роботи інших білків, призводить до переміщення і екзоцитозу гранул в нейтрофілах [146]. Екзоцитоз завершується взаємним розпізнаванням

рецепторів секреторних гранул мембрани нейтрофілів. Це можливо за рахунок рецепторів на мембрані секреторних гранул і внутрішньоклітинних рецепторів на зовнішній мембрані нейтрофілів [39, 124, 146,]. Основним явищем в імунній відповіді по завершенню ініціації запалення є мобілізація і екстравазація лейкоцитів, що циркулюють. Після екстравазації нейтрофілів спостерігається друга хвиля переміщення моноцитів [144]. Регулятором вивільнення гранул є подача з навколишнього середовища клітини специфічних сигналів [45]. Більше того, фенотип нейтрофілів змінюється шляхом злиття компонентів, зв'язаних з мембраною гранул та плазматичної мембрани. Така зміна сприяє розширенню та збагаченню взаємодії сусідніх клітин з нейтрофілами. Багато білків володіють імуномодельючими характеристиками разом з протибактеріальною, протеолітичною властивістю, можливістю генерації АФК. Ці білки виступають у ролі ефекторного та регулюючого механізму нейтрофілів, що, у свою чергу, за інфікування утворюють першу серйозну лінію захисту [27, 39, 44].

Еластаза – високоспецифічна до білкових субстратів серинова протеїназа азурофільних гранул нейтрофільних гранулоцитів. Еластаза гідролізує еластин, протеоглікани, гемоглобін, фібриноген та неспіральні ланцюги колагену. Встановлено, що нейтрофільна еластаза (НЕ) приймає активну участь у запаленні ушкоджених тканин [75, 92]. Основними функціями НЕ є: стимуляція інфільтрації лейкоцитів у ділянках запалення, розщеплення складових частин сполучної тканини, накопичення лейкоцитів у мікросудинах. З функціональною активністю еластази пов'язана протимікробна властивість нейтрофілів [61, 148]. У свою чергу активовані нейтрофіли продукують речовини «респіраторного вибуху», простагландини, лейкотрієни, тромбоцит-еозинофілактивуючий фактори, вторинні продукти протеолізу компонентів комплексу, цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α), плазміноген-активуючий білок, опіодні пептиди, імуноглобулінів, кінінів, позаклітинного матриксу, тканинний тромбопластин, [67, 125, 155].

Одним із головних продуцентів еластази у людському організмі є нейтрофіли [92].

Нейтрофільна еластаза розщеплює ліпополісахариди (ЛПС) CD 14, що призводить до зменшення експресії IL-8 і TNF- α у відповідь на стимуляцію ЛПС [98, 133]. ЛПС, у свою чергу, входять до складу бактеріальної стінки, що зменшує запальну відповідь на проникнення мікроорганізмів. Блокування еластазою нейтрофілів рецептора комплементу CR3 має ще один протизапальний ефект, а саме порушує зв'язування з нею фібриногена і молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1). Виступаючи конкурентом цим речовинам, НЕ блокує адгезію нейтрофілів до поверхні ендотелію і міграції в тканини, гальмуючи тим самим розвиток запалення, поряд із цим відомо про запальний ефект, здатність підсилювати запальні реакції. Описано індукуючий вплив НЕ на продукцію IL-6, IL-8, окрім цього еластаза, як і інші серинові протеази, здатні зруйнувати А – кофактор місцевого протизапального і антимікробного захисту [53, 110, 152, 146].

Також відомо, що НЕ входить до основних протеїназ, що зумовлюють патогенез хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Еластаза має відношення не лише до паренхіматозної деструкції, але є й потужним індуктором секреції слизу й гіперплазії слизових залоз [61, 176, 178]. Вона може руйнувати колаген III і IV типу. Тобто здатна порушувати колагенові структури судинної стінки [96].

Доведено, що що 1 млн нейтрофілів виробляє близько 0,32 мкг еластази, тобто 8 мг за рік [103]. Згідно інших авторів кожен 1 000 000 нейтрофілів продукує 6 мкг НЕ. Таким чином, протягом року кількість цього ферменту досягає до 150 мг у здорових осіб [125, 155]. Основним регулятором активності ферменту є плазмовий протеїназний α 1-інгібітор (α 1-ПІ), що забезпечує антипротеолітичну и антиеластазну активність плазми крові [44]. При різних захворюваннях легень та плеври цей баланс може змінюватись у тому числі і під дією інфекційних агентів. Особливу увагу звертає на себе незначна кількість досліджень можливого дисбалансу при специфічному виді запалення, а саме при туберкульозному ураженні легень та плеври [81].

З огляду на перелічене основним ферментом, що ушкоджує еластичні структури бронхолегеневої системи, є нейтрофільна еластаза, яка здатна викликати деградацію не тільки еластину, але і нативного колагену, протеогліканів дихальних шляхів, що робить її учасником процесу склерозування. Важливою є здатність нейтрофільної еластази, як регулятора запалення, залежно від ситуацій вона може виступати як прозапальний, так і протизапальний агент [65, 88, 124]. Відома стимулююча активність нейтрофільної еластази на продукцію бронхіального секрету і здатність пригнічувати циліарну активність епітелію, посилюючи тим самим перебіг легеневого захворювання, що пояснює високі значення цього показника у хворих на силікоз, професійний бронхіт, пневмоніт [80, 177].

Нейтрофільна еластаза є потужним активатором матриксних металопротеїназ, вплив яких сприяє розвитку склеротичних процесів і фіброзу легеневої тканини [56, 184].

Встановлено прямий зв'язок між тютюнопалінням та збільшенням кількості еластази крові і зменшенням кількості її інгібіторів. Це говорить про те, що особи, які палять, мають значний ризик розвитку захворювань легень та плеври, в тому числі і туберкульозного генезу. Окрім накопичення значної кількості альвеолярних макрофагів та нейтрофілів у легеневій тканині, у курців в активній ділянці інгібітору еластази зафіксовано окиснення двох метіонінових основ [96, 176]. Останнє сприяє зростанню активності фермента.

Вивчено, що НЕ має властивість підживлювати запалення шляхом вироблення ІІ - 6, ІІ - 8, таким чином посилювати розповсюдження нейтрофілів до ділянки ураження. Також досліджено, що нейтрофіли – головні виробники еластази, проте не являються монополістами. Вони забезпечують розвиток і підтримку у легенях та бронхах процесів запалення. Так бульозна трансформація легень відбувається внаслідок дисбалансу в системі протеази-антипротеази, що реалізується у недостатній кількості α 1-антитрипсину (α 1-АТ) і руйнівній дії нейтрофільної еластази на сполучнотканинні елементи міжальвеолярних перетинок [17, 41].

Деякі автори встановили, що рівень $\alpha 1$ -АТ при поєднаному цукровому діабеті та туберкульозі легень значно вищий за нормальний показник. З огляду на те, що $\alpha 1$ -АТ є головним інгібітором нейтрофільної еластази (НЕ), це може руйнувати всі структурні елементи легеневої тканини і вести до деструктивних процесів. Накопичення у таких хворих нейтрофілів в ділянці запалення, а також їх місцева активація обов'язково супроводжуються виділенням в позаклітинний простір нейтрофільної еластази. Це сприяє лікуючій дії на клітинний детрит і на навколишню інтактну тканину. Блокування активності НЕ ферментом $\alpha 1$ -АТ служить природнім механізмом захисту оточуючих його тканин від протеолітичного руйнування [126].

У літературі існують повідомлення щодо значення рівня нейтрофільної еластази при етіологічній діагностиці синдрому спонтанного пневмотораксу (ССП) [75]. Авторами розроблено метод неінвазійної скринінгової етіопатогенетичної діагностики спонтанного пневмотораксу, який може використовуватися на вторинному рівні надання медичної допомоги. Практичне його визначення проходить у два етапи. На першому етапі визначається рівень нейтрофільної еластази у сироватці крові. При значенні НЕ від 167,6 до 197,2 нмоль/хв • мл, ймовірною етіологією СПП є місцеві бульозні зміни неспецифічного характеру. За рівня еластази у діапазоні 90,9–124 нмоль/хв • мл, здійснюється наступний етап діагностики, що вимагає визначення рівня індексу ядерного зсуву. При коливанні зазначеного індексу 0,094–0,166 встановлюється метатуберкульозна етіологія, за показника 0,066–0,094 – неспецифічна небульозна етіологія синдрому спонтанного пневмотораксу.

Встановлено, що активована нейтрофільна еластаза (НЕ) може бути виявлена у мокроті пацієнтів, що хворіють на хронічні захворювання легень пов'язані з бронхоектатичною хворобою та кістозним фіброзуванням [61, 84, 176].

При порушенні колагенових структур судинної стінки вона викликає геморагії. Активна нейтрофільна еластаза фагоцитується як моноцитами, так і

макрофагами. Вивільнення нейтрофільної еластази в інтерстиції призводить до деструкції еластину при порівняно низькій активності альфа1 антитрипсина в мікрооточенні і при незмінній активності інгібітора в організмі. Проведені біохімічні дослідження показали, що у дітей з вродженими вадами розвитку бронхолегеневої системи і муковісцидозом має місце підвищення рівня й інших протеаз [31].

1.3. Стан ендокринної системи при захворюванні легень

Відомо що туберкульоз легень та плеври частіше зустрічається у чоловіків аніж у жінок [157, 162]. Останнім часом зросла захворюваність на туберкульоз серед вагітних, що і обумовило необхідність дослідження впливу туберкульозного ураження на стан органів репродукції, імунологічної, гормональної й ендокринної систем у жінок [43, 73]. Особливий інтерес у питанні дослідження ендокринної системи при захворюванні на туберкульоз становлять естрогени, а саме дослідження рівня естрадіолу та його вплив на перебіг тих чи інших процесів.

За біохімічною будовою естрадіол – стероїдний гормон з найбільшою естрогенною активністю. У осіб жіночої статі він виробляється переважно в яєчниках, а також у сітчастій зоні кори надниркових залоз та у підшкірній жировій клітковині. У невеликих кількостях естрадіол утворюється у процесі периферійного перетворення андрогенних гормонів. Контроль секреції естрадіолу здійснюється фолікулоstimулюючим гормоном (ФСГ), лютеїнізуючим гормоном (ЛГ) і пролактином. Під час вагітності активуючий вплив на синтез естрадіолу надає хоріонічний гонадотропін. У жіночому організмі естрадіол забезпечує формування статевої системи за жіночим типом, розвиток жіночих вторинних статевих ознак, становлення і регуляцію менструальної функції, забезпечує формування підшкірної жирової клітковини за жіночим типом, викликає закриття епіфізарних точок зростання. У осіб чоловічої статі естрадіол утворюється в сім'яниках та у корі надниркових залоз.

Значна його кількість продукується у периферійних тканинах, головним чином у жировій, за рахунок перетворення андрогенів [100]. Встановлено, що естрадіол має значний вплив на запалення сприяє запальній міграції клітин шляхом індукції експресії мРНК для молекул адгезії (E-селектин, ICAM-1 та VCAM-1), опосередковані TNF- α в ендотеліальних клітинах [134, 146, 159].

Встановлено вплив, який чинить естрадіол на стан ефektorних клітин, опосередковано через його рецептори (ER). В даний час за локалізацією в клітині розрізняють мембранні і ядерні рецептори, які представлені двома підтипами: ER α і е β . На додаток до двох типовим ER описаний рецептор, присутній на мембрані клітин ендотелію судин, пов'язаний з G-білком (GPR30 або GPER), який також може пов'язувати естрадіол і викликати синтез оксиду азоту, простагліцину або гіперполяризуючого фактора. Рецептори ER α і е β виявляють структурну гомологію в ДНК і ліганд-зв'язуючих доменах, проте існують значні відмінності в їх доменах транскрипційного контролю, які взаємодіють з регуляторними зв'язуючими білками, якщо мова йде про геномні регуляції естрогенів. Рецептори, локалізовані на мембрані клітин, беруть участь в негеномній дії естрадіола і в разі ендотелію судин призводять до синтезу судинорозширювальних факторів, що сприяють зменшенню судинного тиску і артеріального тиску. ER виражені в багатьох системах органів (репродуктивної, серцево-судинної, дихальної, центральної нервової, імунної та кісткової); проте їх функція може відрізнитися виходячи зі співвідношення підтипів ER, присутності ко-активаторів і корепресорів, послідовності генів-мішеней, а також перехрещення між іншими факторами транскрипції, фосфатази і кіназами [32]. Крім того, прояв і активність ER залежать від численних факторів, наприклад, від статі, віку, дієти, зміни рівня ендогенних статевих гормонів і різних стадій захворювання [47, 123].

Експериментально встановлено що ендокринна система, а саме статеві гормони, істотно модифікують активність імунної системи та запальну реакцію, що впливає на перебіг експериментального легеневого туберкульозу. Результатом даного експерименту доведено, що у щурів жіночої статі

туберкульозний процес розвивається уповільнено порівняно з досліджуваними щурами чоловічої статі. Також встановлено, що туберкульозний процес напряду пов'язаний з активністю статевих гормонів у щурів чоловічої статі. Так після видалення яєчок у заражених щурів, туберкульозний процес регресував порівняно з процесом у щурів, що не піддавалися даному оперативному втручанні [87, 146, 159].

Доведено, що у жінок фертильного віку, що страждають на легеневий ТБ гормональний фон зміщений у бік відносної естрогенії. Інтоксикація, спричинена туберкульозом у жінок хворих на вперше виявлений туберкульоз легень сприяє зниженню рівня естрадіолу. Нормалізації рівня естрадіолу у більшості жінок, хворих на туберкульоз легень, можливо досягти шляхом призначення гормонального лікування [73, 87, 159]. Доведена залежність функціональних і морфологічними змін в ендометрії з активністю туберкульозного процесу [146].

Досліджено, що рівень естрадіолу у вагітних хворих на туберкульоз знижується до $16,59 \pm 1,56$, нмоль/л, що майже втричі нижче за нормальні показники [26, 47].

Проведені дослідження вказують також на значне зниження рівня естрадіолу під час важкого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) від 9,01 до 34,96 пг/мл (норма 57–227 пг/мл). Що виражається більш затяжним та важчим перебігом загострення хвороби.

Деякі дослідники вказують на те що туберкульозний процес може провокувати гіпогонадізм у жінок на фоні проведення лікування препаратами першого ряду, шляхом значного зниження рівня естрадіолу та фолікулостимулюючого гормону [186].

Проведені дослідження показують, як естрадіол *in vivo* помітно гальмує міграцію лейкоцитів у запалені ділянки, зокрема нейтрофілів та моноцитів (вроджені імунні клітини). Естрадіол-опосередковане пригнічення міграції лейкоцитів супроводжувалося менш вираженим запаленням. Тобто, естрадіол на високому рівні пригнічує міграцію вроджених імунних клітин

до місця запалення. Це явище, ймовірно, гальмує імунну / запальну реакцію на тканинний аутоантиген у жінок з високим рівнем естрогенів. Естрадіол, ймовірно, має залежний від часу вплив на запальні захворювання. При деяких захворюваннях введення естрадіолу затримує початок захворювання, але не має значного ефекту після виникнення або навпаки. Ця тема не була широко вивчена, і тому чітких висновків на момент проведення дослідження не існує [47, 146, 159].

1.4. Особливості лікування туберкульозу в сучасних умовах

Останнім часом спостерігається тенденція до збільшення розповсюджених, прогресуючих, занедбаних форм туберкульозу, ускладнених хіміорезистентністю. Щорічно набуває поширення поєднаної патології ВІЛ/СНІД-туберкульоз. Ефективність протитуберкульозної терапії таких хворих значно нижча за чутливі вперше діагностовані форми, що не супроводжуються різноманітними соціальними, медичними факторами. У зв'язку з цим не вдається досягти цільових показників ефективності терапії хворих на туберкульоз, визначених у настановах ВООЗ [137, 157]. Вагомим фактором у лікуванні ТБ слугує наявність прихильності до лікування у хворих. При цьому щорічно реєструється багато відривів від лікування, у когорті хворих на туберкульоз є великий прошарок соціально дезадаптованих осіб чи недостатньо мотивованих. Лише запровадження ряду заходів допоможе у подоланні цих проблем. Поміж них забезпечення раціональної та ефективної пацієнт-орієнтованої моделі лікування з постійним моніторингом, робота мультидисциплінарної команди на чолі з фтизіатром. Відсутність контрольованого лікування, низька мотивація хворих на туберкульозу та відсутність соціального супроводу призводять до перерв у лікуванні, що збільшує резервуар туберкульозної інфекції, примножує стійкість МБТ до протитуберкульозних препаратів та сприяє подальшому поширенню туберкульозу. Вважається, що ефективність лікування є задовільною, коли

відсоток перерваного лікування не перевищує 5. Проте поміж хворих на чутливий ТБ рівень відривів від лікування становить 9,4 %, а на мультирезистентний туберкульоз – 14,7 % [156, 166]. Деякі автори повідомляють про перерви у лікуванні до 21,8 % [170]. Недостатнє інформування населення з основних питань щодо туберкульозу, висока стигматизація хворих через низьку обізнаність може бути причиною низької прихильності до лікування [170]. Встановлено, що найбільш часто хворі на вперше діагностований туберкульоз з позитивним результатом мікроскопії мазка харкотиння переривають лікування у термін до 3 місяців [131]. Частково перерване лікування є результатом обмеженого доступу пацієнтів до медико-соціального супроводу [152]. Вкрай низька ефективність лікування хворих на МР ТБ, так у когорті 2012 року в Україні між нових випадків МР ТБ результат «ефективне лікування» досягнуто лише у 34,0 %. Застосування нових схем лікування за міжнародними стандартами, коли терміни лікування скорочуються і не застосовуються ін'єкційні протитуберкульозні препарати, які мають велику кількість побічних реакцій, є запорукою зменшення перерв у лікуванні [157]. Не менш важливим є питання контролю за прийомом препаратів. Застосування комплексного принципу у лікуванні потребують пацієнти з бактеріовиділенням та деструкцією легеневої тканини [123]. Усі вищезгадані автори наголошують на надзвичайній актуальності питання низької ефективності лікування хворих на туберкульоз в Україні, описують певні чинники, що цьому сприяють. Проте проблема ефективності терапії потребує детального розбору та аналізу статистичних даних, отриманих при лікуванні пацієнтів протягом останніх років, що дасть можливість приймати відповідні управлінські рішення [140].

Часто на кінцевий результат лікування впливають помилки та проблеми в результаті хірургічного лікування хворих на ТБ легень. У той же час на результат оперативного лікування впливають фактори, які з'являються ще при виявленні хворого на туберкульоз, вони часто переплітаються між собою у так зване «зачароване коло». Низька ефективність лікування спричиняє розвиток резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів і, навіть коли пацієнт

знову відновить лікування, ефективність його буде низькою. Наявність скарг з боку бронхолегеневого дерева, ознак дихальної й легенево-серцевої недостатності, масивне бактеріовиділення, особливо з хіміорезистентністю, поширені форми ураження легеневої тканини мають насторожити лікаря на можливу низьку ефективність терапії [81]. На ефективність оперативного втручання негативно впливає неефективна етіопатогенетична терапія. Вона не дозволяє проводити операції у хворих до стабілізації специфічного процесу та без ендоскопічної оцінки стану бронхіального дерева. Найбільш часто такі випадки мають місце за мультирезистентності збудника туберкульозу до антибактеріальних препаратів та його розширеній стійкості [77, 82]. Показами до планових оперативних торакальних втручань є тривале бактеріовиділення більше 4-6 місяців у поєднанні з деструктивними формами сухот; мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із широкою резистентністю мікобактерій (РРТБ) до антимікобактеріальних препаратів із невдачею контрольованого антимікобактеріального лікування; ускладнення та посттуберкульозні зміни: спонтанний пневмоторакс і піопневмоторакс, емпієма плеври з і без бронхоплевральної нориці, аспергілома, бронхоліт, панцирний плеврит або перикардит із дихальною або циркуляторною недостатністю, посттуберкульозний стеноз трахеї і великих бронхів, симптоматичні посттуберкульозні бронхоектази [68, 109, 115, 148]. Найбільш вдалим терміном проведення планового оперативного лікування хворих на вперше виявлений ТБ є період між 4 і 6 місяцями неефективної контрольованої АМБТ, застосування хірургічного лікування у більш пізні терміни частіше мають ускладнення і є несвоєчасними [95]. Певна когорта торакальних хірургів рекомендує проводити оперативні втручання за припинення позитивної динаміки у бактеріовиділенні та закритті порожнин розпаду. Ряд чинників може призвести до лікувально-діагностичних помилок, між них організаційні (відсутність співпраці між фтизіохірургами, фтизіатрами, пульмонологами, сімейними лікарями) та недостатня матеріально-технічна база певних лікувально-профілактичних закладів [75, 81]. Частота супутніх захворювань у фтизіохірургії знаходиться у

межах від 47,5 до 90,0 %. Супутні захворювання, їх ускладнення, ускладнення туберкульозного процесу можуть призвести до летальних випадків [72, 111, 134]. У торакальній хірургії можливе застосування усіх сучасних методів знеболення. Їх вибір залежить від патологічного процесу, супутньої патології, їх ускладнень і порушень гомеостазу. У разі неадекватного застосування премедикації, вибору анестезії, варіанту інтубації післяопераційний період може перебігати з різноманітними ускладненнями [73, 142]. Не виключені і тактичні та технічні хиби при фтизіохірургічних втручаннях, вони теж знижують ефективність терапії хворих. Виважено слід ставитися і вибору терміну, методу й об'єму операцій може повністю нівелювати результат операції через високу летальність та частоту ускладнень. Прикладом є проведення економної резекції за наявності масивного засіву чи дисемінованому процесі, або виконання пневмонектомії чи колапсохірургічних втручань тоді, коли краще здійснити резекцію легені, або неврахування при цьому функції зовнішнього дихання, розповсюдженності процесу [105, 115, 163, 180]. Також ускладнення під час операції негативно впливають на ефективність хірургічного лікування, перебіг післяопераційного періоду й, у подальшому можуть погіршити ефективність післяопераційної реабілітації хворих. Адже, непомічене травмування органів і тканин, кровотечі, а також більше, ніж тригодинна тривалість операції, не проведення оперативно-технічних запобіжних заходів ускладнень, дефекти дронування негативно впливають на ефективність лікування хворих. Причинами низької ефективності у післяопераційному періоді хірургічних втручань можуть бути неправильний вибір об'єму операції, недоліки післяопераційного ведення хворого й догляду за ним. Виникнення післяопераційних ускладнень зумовлене неадекватним спостереженням за оперованими, недостатньою інтенсивною терапією в ранньому післяопераційному періоді. Незадовільний моніторинг гемостазу після операції може спричинити внутрішньоплевральні гематоми із подальшим нагноєнням і емпіємою плеври [83]. Недостатнє знеболення в післяопераційному періоді призводить до поверхневого дихання хворим і до

застійних явищ у бронхах, а потім – до застійних пневмоній. Неefективне хірургічне лікування може бути зумовлене тоді, коли в післяопераційному періоді нераціонально проводять корекцію метаболізму, зокрема вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет, або ігнорують лікуванням загострень супутньої патології [79, 111, 142, 182]. Неefективне хірургічне лікування хворих із локальними формами ТБ протягом останнього десятиліття в Україні становило $(1,3 \pm 0,5) \%$, з поширеним ТБ процесом – $(11,4 \pm 3,7)\%$. Віддалені результати хірургічного лікування спричиняють післяопераційні рецидиви, хронічні емпієми плеври, підлопатковий бурсит, остеомієліт кісткового остова грудної клітки та ін. Аналізуючи джерела літератури встановлено такі абсолютні показання до хірургічного лікування пацієнтів з туберкульозом: висока ймовірність невдачі лікування хворих на МР ТБ і РРТБ; напружений пневмоторакс; періодичне бактеріовиділення і прогресування ТБ на тлі контрольованої АМБТ. Також наявність МР ТБ і РРТБ без позитивної клініко-рентгенологічної та бактеріологічної динаміки протягом 3–4–5 місяців АМБТ та при наявності чинників, які перешкоджають ефективній АМБТ (алергічні, токсичні побічні ефекти протитуберкульозних препаратів та їхні комбінації; хронічні захворювання черевної порожнини тощо); каверни з периферійним фіброзом, оскільки до них не проникають АМБП; туберкуломи і фіброзно-кавернозний ТБ; залишкові незворотні фіброзні морфологічні зміни в легенях при тривалому перебігу ТБ; потреба диференціальної діагностики туберкуломи й раку легенів; «зруйнована легеня» через високу ймовірність рецидиву ТБ; деструктивні форми МР ТБ й РРТБ; стани, які безпосередньо загрожують життю хворого на ТБ. Можна виділити чотири групи факторів незадовільних наслідків хірургічного лікування хворих, що зумовили необхідність проведення повторних операцій через неуспішність перших або призвели до летальності. 1. Недоліки при обстеженні й передопераційній підготовці, неправильна інтерпретація показників зовнішнього дихання й помилкова оцінка резервних можливостей функції, проблеми при антимікобактеріальній терапії в передопераційному періоді. 2. Помилки, небезпеки й ускладнення

анестезіологічного супроводу та проведення фтизіохірургічного втручання, що призводять до незадовільних результатів фтизіохірургічного лікування. 3. Хиби післяопераційного ведення хворих – безконтрольна корекція метаболізму і функціональних показників органів і систем, неповноцінне парентеральне харчування й детоксикаційне лікування, що на тлі зниження імунобіологічної резистентності організму погіршує загальний стан оперованих, спричиняє виникненню інфекційно-запальних ускладнень. 4. Недоліки диспансерного спостереження та медико-соціальної реабілітації оперованих у віддалені терміни. Оскільки у виникненні рецидиву туберкульозного процесу найбільшої шкоди завдають залишкові зміни після вилікування й обтяжуючі чинники, то, на наш погляд, слід повернутися і диференційовано підходити до призначення протирецидивного лікування оперованим, яке нині ігнорується клінічними протоколами.

Підсумок

Таким чином проблема туберкульозу залишається актуальною в усьому світі, а в Україні і поготів, оскільки, незважаючи на всі зусилля уряду і органів охорони здоров'я утамувати епідемію туберкульозу не вдається.

У глобальному вимірі ТБ залишається головною причиною смертності поміж дорослого населення в структурі смертності поміж усіх інфекційних захворювань разом узятих, найчастіше туберкульозом хворіють особи у найбільш працездатному та репродуктивному віці (20–45 років). За оцінками ВООЗ, у 2017 році відбулося 1,3 млн випадків смерті від ТБ. Основними джерелами даних для ВООЗ послужили щорічні раунди глобального збору даних щодо ТБ, що проводяться Глобальною програмою ВООЗ по боротьбі. У рамках глобального раунду збору даних, проведеного ВООЗ у 2017 році, були отримані дані від 201 країни і території, на частку яких припадає понад 99 % населення світу і кількості випадків ТБ. З точки зору регіональної динаміки смертність від ТБ швидше за все знижується в Європейському регіоні та

Регіоні Західної частини Тихого океану ВООЗ (з 2010 р. на 6,0% і 4,6 % у рік відповідно). Згідно з глобальними оцінками, частка випадків множинної стійкості до ліків (МСЛ) у 2016 році склала 4,1% (довірчий інтервал 95 %: 2,8–5,3 %) серед нових випадків і 19% серед раніше пролікованих випадків (довірчий інтервал 95%: 9,8–27,0 %). З метою прямого виміру захворюваності та смертності від ТБ у всіх країнах необхідно зміцнювати національні системи реєстрації випадків і записи актів громадянського стану. Національні обстеження поширеності ТБ служать перехідним рішенням на шляху до прямих вимірювань тягара захворюваності ТБ у важливій підгрупі країн з важким тягарем ТБ. Захворюваність на ТБ у світі свідчить про стабільно високі показники в останні майже 30 років (рис. 1.1). За оцінкою захворюваності на ТБ і числа нових випадків і рецидивів захворювання на ТБ у країнах світу (за остаточною оцінкою ВООЗ). У 2015 році на ТБ захворіло 10,4 млн осіб (8,7–12,2 млн), що становить 142 (119–166) на 100 тис. населення. За даними ВООЗ, на планеті в 2017 році біля 10 млн осіб захворіли на ТБ. Слід зазначити, що кількість нових випадків щороку скорочується на 2 %. Швидші темпами – у Європі та Африці, 5 і 4 % відповідно. Проте близько 3,5 млн випадків залишаються не діагностованими або ж незареєстрованими. Однак за прогнозами ВООЗ, якщо система боротьби з ТБ не буде удосконаленою, то до 2020 року в світі може бути зареєстровано понад 2 млрд інфікованих мікобактерією ТБ, з яких близько 200 млн осіб занедужають, а 40 млн помруть від цього захворювання. Серед осіб, хворих на ТБ, близько 11 % (9,1–14,0) є хворі на ВІЛ-інфекцію (1,0–1,3 млн). Більшість хворих на ТБ проживає в країнах Південно-Східної Азії (45,6 %) і Африканського регіону (26,2 %). Суттєво менше випадків захворювання виникло в країнах Східно-Середземноморського (7,2 %), Європейського (3,1 %) і Американського (2,6 %) регіонів ВООЗ. Серед хворих на ТБ, поєднаним з ВІЛ-інфекцією, 72 % – з країн Африканського регіону ВООЗ і 20 % – з країн Південно-Східного Азіатського регіону ВООЗ, які складають 51,6 % усіх осіб, які захворіли на туберкульоз. Найвищий рівень оцінюваної захворюваності з розрахунку на

100 тис. населення був у 2015 році в Африканському регіоні – 275 (239–314) і країнах Південно-Східної Азії – 246, а найнижчий – у країнах Америки – 27. Число країн з вкрай високим рівнем оцінюваної захворюваності на ТБ, що перевищує 300 на 100 тис. населення, входять 26 держав. Серед 25 країн, у яких також має місце високий рівень захворюваності, що перевищує поріг у 100 випадків на 100 тис. населення (від 100 до 199 на 100 тис.), – 13 країн Африки і по кілька країн з інших регіонів WHO, зокрема дві – з Європейського регіону: Республіка Молдова (152) і Киргизстан (144). У результаті зниження значень показника в 2012–2013 роках у групу з 57 країн із середньою захворюваністю 25–99 на 100 тис. перейшли Україна (91), Російська Федерація (80), Казахстан (89) і Узбекистан (79). У цій самій групі знаходяться Республіка Білорусь (55) і Таджикистан (87). В інших 62 країнах світу захворюваність на ТБ не перевищує 25 на 100 тис. населення, серед них 34 країни Європейського регіону WHO, Європейський регіон (3,1%) Американський регіон (2,6 %), Африканський регіон (26,2 %), регіон Південно-Східної Азії (45,6 %), Західний Тихоокеанський регіон (15,3 %), Східно-Середньоземноморський регіон (7,2 %) (рис. 1.3). Дані щодо реєстрації нових випадків і рецидивів з розрахунку на 100 тис. населення публікуються тільки для країн Європейського регіону WHO. Показник включає нові випадки та рецидиви ТБ. У всьому світі в 2015 році, згідно з даними WHO, було зареєстровано 6,4 млн випадків ТБ, з яких 6,1 – новий випадок або рецидив ТБ, що склало 84,07 на 100 тис. населення. Як було вказано вище новий етап протидії ТБ на планетарному рівні започатковано у травні 2014 року, тоді Всесвітня організація охорони здоров'я (м. Женева, Швейцарія) схвалила Глобальну стратегію «Покласти край ТБ» на період 2016–2035 років, що узгоджується із завданнями Цілей сталого розвитку ООН до 2030 року. Ключовим завданням у межах реалізації Глобальної стратегії ВООЗ з протидії ТБ до 2035 року є звільнення світу від ТБ. При цьому родини, де є хворий на туберкульоз не мають нести серйозних фінансових втрат, пов'язаних з ТБ (сім'ї не має витратити більше 50 % сімейного бюджету на лікування хворого

члена родини). Цільовими показниками є зниження рівня захворюваності на ТБ нижче 10 випадків на 100 тис. населення, скорочення числа смертей від ТБ на 95 % (порівняно з 2015 роком), скорочення показника захворюваності на ТБ на 90 % (порівняно з 2015 роком). Реалізація стратегії «Покласти край ТБ» буде відбуватися в декілька етапів. Перший етап – оптимальне застосування вже наявних і нових протитуберкульозних препаратів, забезпечення загального доступу населення до послуг з охорони здоров'я та соціальний захист. Його реалізація дозволить до 2020 року досягнути зниження рівня захворюваності на ТБ в середньому на 10 % щороку. У 2014–2015 роках темпи зниження захворюваності ТБ склали в усьому світі лише 1,5 %, а це означає, що з такими темпами досягнення мети потребуватиме десятиліть, а не 15 років, передбачених Цілями сталого розвитку. Щоб досягти перших проміжних результатів Стратегії ВООЗ темпи скорочення повинні зрости до 2020 року до 4–5 % на рік. Другий етап – впровадження нових засобів профілактики, лікування та проведення діагностики безпосередньо наближено до місця надання медичної допомоги, у тому числі на рівні первинної медико-санітарної допомоги. Завдяки цьому до 2025 року зниження рівня захворюваності має відбуватися в середньому на 17 % у рік. Третій етап – політична воля держави, пацієнт-орієнтована протитуберкульозна допомога, посилення наукових досліджень та інновації. Усе це дозволить досягнути кінцевої мети стратегії до 2035 року – покінчити з глобальною епідемією ТБ у світі. Питання протидії ТБ в Україні є одним з пріоритетних напрямів державної політики у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку та предметом міжнародних зобов'язань. Уряд схвалив Концепцію Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на ТБ на 2018–2021 роки (розпорядження від 27 грудня 2017 р. № 1011-р), метою якої є стабілізація рівня захворюваності, зменшення рівня смертності та підвищення ефективності лікування.

Отже, незважаючи на розглянуті можливості хіміотерапії та впровадження нових лікарських засобів, досягти бажаного у повному обсязі

не вдається. Не виключено, що недостатня ефективність антибактеріальної терапії та збільшення кількості побічних реакцій на неї, пов'язані з деякими ланками патогенезу туберкульозу легень. На нашу думку такими можуть бути зміни протеолітичної системи і ендокринної. А саме коливання рівня нейтрофільної еластази та можливий її вплив на перебіг легеневого туберкульозу. А також кількісні зміни рівня естрадіолу можуть мати вплив на динаміку туберкульозного процесу у легенях. Найбільш значущим, на нашу думку, дослідженням може бути визначення ймовірного взаємозв'язку між рівнем нейтрофільної еластази та рівнем естрадіолу у крові хворих на легеневий туберкульоз. Та вплив можливої кореляції цих двох складових на динаміку туберкульозного процесу.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика об'єктів дослідження

Провідним чинником щодо включення хворих у дослідження були різні форми туберкульозу легень і плеври та їх поєднання без ознак ускладнення за типом нагноєнь плеврального випоту, утворення бронхоплевральних та торакальних норниць і легеневих кровотеч.

Чинниками виключення хворих із дослідження були серцева недостатність у великому і малому колах кровообігу, ниркова та печінкова недостатність і ускладнення наведені вище.

Таким чином у процесі виконання роботи нами проаналізовано дані щодо обстеження і лікування 127 хворих, які були розподілені на три групи: основну групу (ОГ) і дві групи порівняння (ГП-1, ГП-2). В основній групі було 66 хворих у яких діагностовано легеневий туберкульоз (ЛТБ). У першій групі порівняння (ГП-1) було 29 досліджених на верифікований туберкульоз плеври (ТБП). У другій групі порівняння (ГП-2) було 32 особи з верифікованим туберкульозом плеври, поєднаним із туберкульозом легень (ТБП-ЛТБ). Контрольна група складалася з 23 здорових осіб, які не мали захворювань легень та плеври на час обстеження і не хворіли у минулому. Поміж обстежених контрольної групи було 11 осіб жіночої статі та 12 – чоловічої. Ця група була нами вивчена з метою встановити подальші показники для нашого регіону, деяких ферментів і гормонів, які до останнього часу не знайшли постійного застосування у клінічній практиці. До них ми віднесли основний фермент протеолітичної системи – нейтрофільна еластаза і основний гормон жіночої – естрадіол.

2.2 Суб'єктивні методи дослідження хворих

Загальновідомим є той факт, що в основі патогенезу туберкульозу має місце специфічне запалення, яке так чи інакше впливає на стан всього організму, що може виражатися у стійкій слабкості, зниженні чи відсутності апетиту та невмотивованому зниженні маси тіла. Продукти життєдіяльності мікобактерії туберкульозу впливають на температуру тіла хворого, особливо у вечірні часи, що провокує субфебрилітет та виражену нічну пітливість. При локалізації туберкульозного процесу у легенях та плеврі хворі можуть скаржитись на кашель з мокротинням нерідко з кров'ю або без, залежно від стадії ураження. Відмічається також задишка при фізичному навантаженні, а при виражених туберкульозних змінах і в стані спокою. У різному рівні втрачається апетит. Бувають болі у суглобах, м'язах. Нерідко порушення сну.

З огляду на перелічене ми порівняли скарги хворих, отримані на початку основного курсу лікування. Встановлено, що переважали скарги на кашель, втрату маси тіла від 5 до 13 кілограм і підвищену температуру.

2.3 Супутні ризики розвитку туберкульозу

При вивченні анамнезу хвороби і життя звернули увагу на те, що переважна більшість обстежених хворих мала різноманітні шкідливі звички. Поміж яких переважали паління, зловживання алкоголем, вживання наркотичних засобів (перебування на замісній підтримувальній терапії (ЗПТ)).

З огляду на «масовість» паління серед досліджуваних осіб ми дослідили тривалість та інтенсивність паління. Останнє визначали за формулою:

$$ІП = (\text{кількість викурених цигарок за добу} \times \text{стаж паління}) / 20$$

Де ІП – індекс паління (пачко-років);

стаж паління – тривалість куріння у роках;

20 – кількість цигарок у одній пачці.

2.4 Вивчення медичної документації

У процесі обстеження хворих вивчалися така медична документація:

- форми первинної облікової документації № 081/о «Амбулаторна карта хворого на туберкульоз» (127од.);
- форми первинної облікової документації N 027-4/о «Виписка з медичної картки амбулаторного (стаціонарного, санаторного) хворого ТБ 09» (127 од.)
- форми первинної облікової документації № 081-4/о «Медична карта лікування хворого на туберкульоз ТБ 01-МР ТБ (4 категорія)» (64 од.);
- форми первинної облікової документації N 081-2/о «Фактори впливу на перебіг захворювання та на результат лікування ТБ 01-1» (127 од.);
- форми первинної облікової документації N 060-1/о «Журнал реєстрації випадків туберкульозу в певному районі ТБ 03» (3 од.);
- форми первинної облікової документації N 252-1/о «Лабораторний реєстраційний журнал (бактеріоскопічні дослідження) ТБ 04/1» (2 од.);
- форми первинної облікової документації N 252-2/о «Лабораторний реєстраційний журнал (бактеріологічні дослідження) ТБ 04/2» (4 од.);
- форми первинної облікової документації N 081-1/о «Медична картка лікування хворого на туберкульоз ТБ 01» (127 од.).
- Електронна картка пацієнта з електронного реєстру E-TB manager (127 од.).

2.5 Загальноклінічні обстеження

Окрім вивчення наведених вже скарг у хворих вивчали такі стосовно всіх органів та систем, оскільки вони могли мати відношення до туберкульозу та інших супутніх патологічних процесів, що спостерігались протягом останнього року чи більше, оскільки туберкульоз часто перебігає з мало

вираженою клінічною картиною, і може «маскуватися» під інші захворювання. Зважаючи на це, вивчення анамнезу захворювання проводилося особливо прискіпливо, враховуючи те, що перенесені у минулому захворювання, а також хронічні патологічні процеси могли стати тригерними факторами у розвитку даного легеневого процесу. Детально зібрані анамнестичні дані дозволили виявити свідчення про первинне інфікування МБТ, джерело зараження та фактори, що сприяли розвитку туберкульозного процесу. Вивчали соціальний стан хворих: працюючі – не працюючі, місце та характер роботи, професійні та інші шкідливості, сімейний контакт із хворим на туберкульоз.

Загальноклінічне обстеження розпочинали з термометрії, яка виконувалася за загальноприйнятою методикою.

При фізикальному обстеженні хворих звертали більшу увагу на грудну клітку, а саме на її форму, симетричність плечових поясів, втягненні чи вип'ячуванні міжребрових проміжків, стану над- та підключичних ямок, форму ребрових дуг. Опущення плечового пояса, зменшення в об'ємі гемотораксу свідчили за наявність хронічного легеневого чи плеврального процесів, які у більшості випадків, за відсутності емфіземи супроводжуються розвитком фібротораксу. Такі фізикальні дані, як відсутність голосового дрижання, притуплення перкуторного звуку, відсутність дихальних шумів, за наявності змін об'єму гемотораксу свідчили за наявність плеврального випоту чи можливого пневмотораксу.

Загальні аналізи крові і сечі, проводилися, протягом всього курсу лікування. За наявності супутніх патологічних процесів дослідження проводилися згідно показів. Забір капілярної крові проводився вранці, натщесерце. Дослідження проводили за загальноприйнятою методикою (довідник "медицинские лабораторные технологии" під редакцією А.І Карпіщенко, 1999р.). Особливу увагу звертали на характер та зсув лейкоцитарної формули. Прискорення ШОЕ більше 15 мм/год вказувало на білковий дисбаланс, який був максимально вираженим при поєднанні

туберкульозу легень та плеври. Зменшення кількості лімфоцитів до 40% ($1,2 \cdot 10^9/\text{л}$) було свідченням зниження імунного статусу хворого, і можливого негативного перебігу захворювання.

2.6 Вивчення ендогенної інтоксикації

Збільшення кількості нейтрофілів із зсувом вліво відбувається внаслідок збільшення кількості цитокінів (гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора та інших) при впливі таких хемотаксичних факторів, як ендотоксини, компоненти комплементу, комплекси антиген-антитіло, інтерлейкіни, вміст лізосом при розпаді клітин

Одним з показників, що характеризують ступінь вираженості ендогенної інтоксикації, особливо при специфічному запаленні, такому, як при туберкульозному ураженні, вважаються лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), гематологічний індекс інтоксикації та ядерний індекс інтоксикації. Лейкоцитарний індекс розраховується за формулою Кальф-Каліфа і за сучасними уявленнями відображає гостроту запалення в організмі і реакцію на ендогенну інтоксикацію («Сепсис в началe XXI века» В.С. Савельева, 2006 р.).

Нормальні значення ЛІІ коливаються у межах від 0.3 до 1.5. При вірусній інфекції ЛІІ на тлі лімфоцитозу зменшується від норми, а при запальних процесах – збільшується. Підвищення ЛІІ до 4 - 9 свідчить про значний бактеріальний компонент ендогенної інтоксикації. Лейкопенія з високим ЛІІ є тривожною прогностичною ознакою, яка свідчить за несприятливий перебіг захворювання. Підвищення значення ЛІІ пов'язують зі зникненням еозинофілів на тлі збільшення кількості сегментоядерних форм лейкоцитів, плазматичних клітин та зменшенням кількості лімфоцитів. Перелічене вважають показником прогресування патологічного процесу (Медицинская лабораторная диагностика / Программы и алгоритмы. — 2003р.). Лейкоцитарний індекс Кальф-Каліфа враховує ряд передумов, заснованих на

функціональній належності різних груп клітин, що входять до лейкоцитарної формули. Вивчення ЛШ проводили за такою формулою [75]:

$$\text{ЛШ} = \frac{(4 \times \text{мц} + 3 \times \text{ммц} + 2 \times \text{пя} + \text{ся}) \times (\text{п} + 1)}{(\text{м} + \text{лф}) \times (\text{е} + 1)} \quad (2.1)$$

де ЛШ – лейкоцитарний індекс інтоксикації Я. Кальф-Каліфа;

мц – це мієлоцити;

ммц – мета мієлоцити;

пя – паличкоядерні нейтрофіли;

ся – сегментоядерні нейтрофіли;

п – плазматичні клітини;

м – моноцити;

лф – лімфоцити;

е – еозинофіли.

Гематологічний індекс інтоксикації визначали за формулою:

$$\text{ГІ} = \text{ЛШ} \times K_{\text{шое}} \times K_{\text{л}} \quad (2.2)$$

де ЛШ – лейкоцитарний індекс інтоксикації Я. Кальф-Каліфа;

$K_{\text{шое}}$ – поправний коефіцієнт, який визначають за показниками ШОЕ за таблицею;

$K_{\text{л}}$ – поправний коефіцієнт, який визначають за кількістю лейкоцитів в 1 мкл крові за таблицею.

Ядерний індекс інтоксикації визначали за формулою:

$$\text{ЯІ} = \frac{\text{Мо} + \text{Ю} + \text{П}}{\text{С}} \quad (2.3)$$

де Мо – моноцити;

Ю – юні лейкоцити;

П – паличкоядерні лейкоцити;

С – сегментоядерні лейкоцити.

Ядерний індекс інтоксикації (ЯІІ) у здорової людини становить менше 0,1 од. Підвищення у понад 0,1 од. вказує на наявність токсемії (у більшості випадків на її важкий перебіг з грубими порушеннями клітинних структур).

Гематологічний індекс інтоксикації (ГІІ) у здорової людини становить 0,8 од. Підвищення у понад 0,8 од. вказує на наявність токсемії.

При вивченні біохімічного складу крові вивчали:

1) показники, що характеризують загальний обмін речовин (глюкоза крові натще, одиниця виміру – ммоль/л; загальний білок, одиниця виміру – г/л);

2) показники, що характеризують обмін азотовмісних сполук (креатинін, одиниця виміру – мкмоль/л; сечовина, одиниця виміру – ммоль/л);

3) показники метаболізму печінки (аланінамінотрансфераза (АлАТ), одиниця виміру – ОД/л; аспартатамінотрансфераза (АсАТ), одиниця виміру – ОД/л; білірубін загальний, одиниця виміру – мкмоль/л).

З метою біохімічних досліджень забір венозної крові проводився зранку натщесерце з ліктьової вени за допомогою шприца. Три мілілітри крові відбирали у суху центрифужну пробірку для отримання сироватки, ще 3 мл відбирали в центрифужну пробірку, змішуючи з 3,8% розчином цитрату натрію у співвідношенні 9:1, після чого 0,5 мл крові відбирали у гепаринізовану пробірку.

2.7 Вивчення протеолітичної системи

Оскільки нейтрофіли, які вважаються ефекторами та модуляторами гострої фази запалення, їхньому вивченню надавали особливого значення. Окрім вивчення їхньої кількості з огляду на мету та завдання роботи, проводили вивчення стану протеолітичної системи шляхом визначення активності нейтрофільної еластази у сироватці крові хворих. Вивчення еластази проводили спектрофотометричним методом. З цією метою проводили забір венозної крові у пластикову пробірку в об'ємі 3 см³. Після

центрифугування протягом 20 хв. при 1500 об./хв. відсмоктували сироватку і змішували 0,05 мл сироватки, розведеної фізіологічним розчином 1:30 у термостатованій кюветі ($t=+30\text{ }^{\circ}\text{C}$) з 2,8 мл тріс-соляної кислоти (HCl) та 0,15 мл 1,18 % розчину ВОС. Після змішування інгредієнтів 4-разово визначали зміну оптичної щільності проби щохвилини на однопроменевому спектрофотометрі при довжині хвилі 347,5 нм. Аналогічно визначали оптичну щільність контрольної проби, де замість розведеної сироватки хворого брали 0,05 мл фізіологічного розчину. За лінійним ходом реакції вимірювали приріст щільності відносно контрольної проби і вираховували рівень НЕ за формулою (Пат. 2161313 Российская Федерация, С1 (51) 7 G01N33/68 Способ определения активности туберкулезных изменений в легких / Макинский А. И.):

$$(\Delta \cdot 0,652 \cdot 30) / (1 \cdot 0,05) \quad (2.4)$$

де Δ – максимальний приріст оптичної щільності зразка за 1 хвилину;
 0,652 – емпірично виведена константа;
 30 – ступінь розведення досліджуваної сироватки;
 1 – термін, протягом якого вимірюють приріст оптичної щільності у хвилинах;
 0,05 – кількість досліджуваної сироватки у мл. Рівень НЕ вимірювали у нмоль/хв•мл. У відносно здорових людей (контрольної групи) середній рівень нейтрофільної еластази у нашому регіоні дорівнював 75 нмоль/хв • мл.

2.8 Вивчення стану гормонального фону

Враховуючи значну різницю у захворюваності на туберкульоз осіб чоловічої і жіночої статі ми провели вивчення гормонального стану у обстежених нами хворих на прикладі жіночих статевих гормонів, а саме естрадіолу.

У процесі дослідження естрадіолу ми використовували принцип ІФА, а саме конкурентного імуноферментного аналізу. У лунку планшета з іммобілізованим антигеном (специфічні анти-естрадіол-антитіла) вносили досліджуваний зразок та кон'югат (естрадіол, мічений пероксидазою). Естрадіол із зразка конкурує з кон'югатом за зв'язок з антигеном на поверхні лунки. Після відмивки активність ферменту, зв'язаного на поверхні лунки планшета, проявляється додаванням субстрату, та вимірюється при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність кольорової реакції зворотно пропорційна кількості естрадіолу в зразку. У контрольній групі, що складалась з 13 осіб, серед 5 обстежених жіночої статі рівень естрадіолу коливався на рівні 0,14-0,7 нмоль/л, отже середній рівень естрадіолу у нашому регіоні становив 0,42 нмоль/л, що ми і приймали за норму. У 5 осіб чоловічої статі рівень естрадіолу коливався від 0,03 до 0,19 нмоль/л, що у середньому становило 0,11 нмоль/л. Таким чином ця цифра була прийнята за нормальний рівень естрадіолу у осіб чоловічої статі ($P \leq 0,05$).

2.9 Спеціальні методи дослідження

Поміж таких методів насамперед проводили дослідження мокротиння, промивних вод бронхів, та пункт ату плевральної порожнини на предмет виявлення кислотостійких бактерій (КСБ), до яких відносить і МБТ методом мікроскопії мазка за Цілем-Нільсеном. Принцип методу ґрунтується на здатності КСБ та *M.tuberculosis* після забарвлення їх фуксином при прогріванні утримувати барвник навіть після тривалого знебарвлення у сірчаній кислоті та у солянокислому спирті.

Обов'язковим було культуральне дослідження зазначених субстратів за допомогою радіометричної системи ВАСТЕС 460, що сприяє вирощуванню та ідентифікації мікобактерій туберкульозу. Впровадження даної методики дозволило проводити швидко ідентифікацію комплексу *M. Tuberculosis* та визначати їхню чутливість мікобактерій до медикаментозних препаратів.

Останнє проводилося за методикою, регламентованою Наказом МОЗ України від 06.02.2002 р. № 45 «Про затвердження інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції». Принципово важливим було молекулярно-генетичне дослідження за методикою «GeneXpert» GX-XVI, яке являється обов'язковим експрес-методом для верифікації туберкульозного процесу (наказ МОЗ України №620 від 2017р.). В основі молекулярно-генетичного методу діагностики туберкульозу лежить полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР), яка набула поширення в діагностиці різних інфекційних агентів, у тому числі мікобактерій туберкульозу. Принцип методу полімеразно-ланцюгової реакції полягає в багаторазовому збільшенні ділянок специфічної послідовності ДНК мікобактерій туберкульозу в пробірочному мікрооб'ємі при циклічному повторенні трьох стадій реакції, кожна з яких проходить в умовах різного температурного режиму. Внаслідок нагрівання змінюється структура ДНК, з наступним зв'язуванням з денатурованою ДНК синтетичних послідовностей нуклеотидів, що закінчується синтезом або добудовою фрагментів ДНК за допомогою термостабільної ДНК-полімерази. Внаслідок багаторазового подвоєння специфічних фрагментів ДНК їхня кількість збільшується в геометричній прогресії до рівня, який дозволяє здійснити детекцію існуючими методами. Результати полімеразно-ланцюгової реакції оцінюють за допомогою агарозного гелю електрофорезу, або за допомогою різних методів гібридизації продукту зі специфічними комплементарними міченими ДНК-зондами. Система GeneXpert®, є напівкількісною гніздовою полімеразною реакцією ПЛР у реальному часі, що проводиться з метою виявлення ДНК мікобактерій туберкульозу. Даний тест призначений для дослідження зразків матеріалу, взятого у пацієнтів з клінічними ознаками туберкульозу взагалі і легеневого туберкульозу зокрема. При цьому визначається резистентність до рифампіцину. За даними ВООЗ, встановлено, що резистентність до рифампіцину свідчить за резистентність і до ізоніазиду. Резистентність до рифампіцину і ізоніазиду (мультирезистентність) свідчить за необхідність одночасного проведення

повного культурального тестування на чутливість до протитуберкульозних препаратів першого і другого ряду. Культуральний метод дослідження (посів на середовище Левенштейна-Йенсена) до сьогодні залишається "золотим стандартом" в діагностиці туберкульозу. Він дозволяє бактеріологічно верифікувати діагноз "туберкульоз", виділити культуру з діагностичних матеріалів, отриманих від олігобацилярних хворих, у тому числі і від хворих на позалегеневий туберкульоз. Культуральний метод дозволяє виділити культуру збудника і визначити спектр чутливості до протитуберкульозних препаратів. Основний недолік методу – терміни виділення культури мікобактерій. При використанні класичних щільних живильних середовищ на яєчній основі термін позитивного результату складає 3–5 тижнів, проте для окремих культур, особливо виділених від хворих, які раніше отримували лікування, термін отримання результату триває понад перевищує 8 тижнів. Використання рідких живильних середовищ значно скорочує терміни появи росту мікобактерій до (10 – 20 діб).

2.10 Променеві методи дослідження

Променеві методи дослідження включали стандартну оглядову і бокову оглядову рентгенографію органів грудної клітки, лінійну томографію легень і у деяких випадках комп'ютерну томографію (КТ) легень та ультразвукове дослідження (УЗД).

Після виконання рентгенографії Звертали увагу на якість знімка, визначали правильність установки хворого за відстанню ключиць до серединної лінії тіла. Вивчали стінки грудної клітки, приділяли увагу стану м'яких тканин, їх об'єму та структурі. Скелет плечового поясу і грудної клітки обстежували за ключицями, груднині, ребрах, лопатках, грудних та шийних хребцях. Звертали увагу на стан плечового пояса: опущеність, симетричність, розташування і хід ребер, наявність міжребрових проміжків, їх розширення чи звуження. Вивчали положення діафрагми, форму її склепінь, чіткість та висоту

контурів. Належну увагу приділяли реброво-діафрагмальним синусам та кардіо-діафрагмальним кутам. Визначали положення межистіння, ширину та характер його контурів, форму та розташування трахеї. Звертали увагу на наявність її зміщення у той чи інший бік та можливість деформації.

При вивченні легень проводили порівняння лівого та правого гемітораксів: площі та форми легневих полів, згущення чи розрідження легеневого малюнка, «прозорість». Після вивчення рентгенограм у фронтальній проекції, вивчали бокову оглядову рентгенограму. За отримання сумнівних чи незрозумілих даних при рентгенологічному дослідженні, застосовували поздовжню чи комп'ютерну томографію (КТ), що давало змогу більш детально вивчити і оцінити стан органів грудної порожнини. Комп'ютерна томографія дозволяє вивчити стан легень на окремих зрізах і сприяє чітко виділити уражену ділянку, об'єм ураження, та поширеність процесу, що не завжди вдається встановити на оглядовій рентгенограмі у фронтальній проекції. Даний метод вважається ключовим у дослідженні бронхопульмональних лімфатичних вузлів, оскільки при стандартному рентгенологічному дослідженні їх не завжди видно, особливо при поєднанні СПВ та туберкульозу легень.

При вивченні плевральних порожнин найбільш ефективним методом вважається ультразвукопічне дослідження, яке дозволяє не лише встановити наявність випоту чи повітря у плевральних порожнинах, а й визначити їхню кількість навіть у мінімальних об'ємах (5-10 см³) і встановити їхню локалізацію. Більше того, методика дозволяє намітити місце для виконання плевральної пункції чи провести її у процесі УЗД. З метою верифікації патологічного процесу пунктат плевральної порожнини досліджували біохімічними методами. При цьому вивчали наявність глюкози, лактатдегідрогенази, амілази, якісний метод виявлення лімфи. Одночасно з цим проводили цитологічне дослідження на предмет наявності різних клітин крові, змінених клітин мезотелію, клітин злоякісного утвору. Паралельно проводили мікробіологічне дослідження на предмет виявлення

МБТ. Після цього етапу дослідження встановлювали показання до проведення торакоскопії. Останню проводили хворим обох груп порівняння. З цією метою хворим накладали пневмоторакс після чого проводили дослідження.

Окрім торакоскопії у обов'язковому порядку виконували бронхоскопічне дослідження. Особливістю даного методу дослідження було взяття промивних вод бронхів з метою дослідження на МБТ мікроскопічним методом та шляхом медико-генетичного дослідження. Як зазначалося вище обов'язково виконувався посів отриманого матеріалу з метою культурального дослідження. Вивчення трехеобронхіального дерева проводилося комбінованим методом, застосовуючи ригідну бронхоскопію (РБ) та фібро-бронхоскопію (ФБС). Як правило, трахеобронхоскопія виконувалася під загальним знеболенням. Проводилося системне вивчення трахеї, головних бронхів та гілочок дольових бронхів. Вивчення бронхів передбачало встановлення їхнього об'єму, форми, зміщення та наявності прохідності. Вивчали особливості слизової оболонки: наявність набряку, колір, ін'єкцію судин, стан міжхребцевих проміжків та хрящових кілець. При підозрі на метаплазію епітелію чи наявності додаткових утворів виконували щипцеву біопсію.

2.11 Функціональні методи дослідження

Функціональні обстеження виконували з метою вивчення функції зовнішнього дихання та серцево-судинної системи шляхом проведення хворим спірографії та ЕКГ.

Спірографія дозволяє визначити показники, які інтегративно характеризують вентиляцію легень, а саме: статичні дані, які свідчать за еластичні властивості легень та динамічні, які відтворюють стан прохідності дихальних шляхів. Останнє дослідження виконувалося на апараті VTL-08 SPIRO PRO. За допомогою отриманих статичних та динамічних показників встановлювали тип порушень зовнішнього дихання та рівень дихальної

недостатності, що дозволило констатувати поширення туберкульозних змін та їх локалізацію.

Схематично тип порушень зовнішнього дихання визначали за такими критеріями. Рестриктивний тип порушень зовнішнього дихання встановлювали при ЖЄЛ $\leq 80\%$ належних величин; при ОФВ $\geq 70\%$ належних величин та при індексі Тиффно $\geq 70\%$. Останній представляє собою відношення ОФВ: ЖЄЛ \times на 100. Даний тип порушень зумовлюється зменшенням об'єму функціонуючої легеневої паренхіми, що може мати місце при інфільтративному туберкульозі частки (лобіт) чи казеозній пневмонії, при різних типах ателектазу (частки, сегменту, легені), при циротичному процесі легень. Окрім цього даний тип порушення зовнішнього дихання може бути спричинений стисненням легені ззовні. Таким стискуючим агентом може виступати плевральний випіт будь-якого характеру (транссудат, ексудат, хілоторакс, гемоторакс) чи пневмоторакс різної поширеності. Такі ж зміни спричиняє западіння грудної стінки внаслідок травми чи оперативного втручання.

Обструктивний тип порушень зовнішнього дихання встановлювали при ЖЄЛ $\geq 80\%$ належних величин; ОФВ $\leq 70\%$, індексу Тиффно $\leq 70\%$. Даний тип порушень зумовлюється порушеннями прохідності бронхів за рахунок запального процесу, який супроводжується набряком слизової бронхів. Окрім цього такі порушення розвиваються за наявності спазму внаслідок порушень інервації трахеобронхіального дерева, головним чином дрібних його розгалужень.

Змішаний тип вентиляційних порушень встановлювали за ЖЄЛ $\leq 80\%$ належних величин, ОФВ $\leq 70\%$, належних величин та індексу Тиффно $\leq 70\%$.

При встановленні ступеня тяжкості легеневої недостатності використовували критерії, що рекомендовані наказом МОЗ України № 128 від 19.03.07. р «Про затвердження клінічних протоколів надання допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». Відповідно до даного наказу дихальна недостатність поділяється на три ступені: За I ступенем дихальної

недостатності – задишка з’являється вперше при «звичному» для даної особи фізичному навантаженні. II ступінь дихальної недостатності встановлюється, коли задишка з’являється при незначному фізичному навантаженні, скажімо ходьба по рівній місцевості. III ступінь дихальної недостатності реєструється, коли задишка відмічається у стані спокою. Отже, рівень розвитку дихальної недостатності у значній мірі залежить від активності запального легеневого процесу і може бути його діагностичним маркером. Вивчення серцевої діяльності хворих на туберкульоз, особливо на його резистентні форми, є одним із важливих елементів моніторингу перебігу хвороби. Електрокардіографія (ЕКГ) – неінвазійний метод запису електричної активності серця протягом певного періоду часу за допомогою електродів, розміщених на шкірі. Методика виявляє найменші електричні зміни, що виникають при скороченні м’язів серця. ЕКГ дослідження проводилося з метою визначення дистрофічних змін, порушень коронарного кровотоку. виявлення ознак хронічного легеневого серця (ХЛС) та його типів, що залежить від величини м’язової маси правого шлуночка, тиску у легеневій артерії та вираженості супутньої емфіземи легень, яка може мати місце у контралатеральній легені. Залежно від цього можуть бути виявленими три типи ЕКГ змін, характерних для ХЛС: qR, rSR, S типи.

Стан кровотоку у малому колі кровообігу і рівень тиску в ньому визначали за формулою Душаніна таким чином:

$$(Rv1/Rv1 + Sv1 Rv2/Rv2 + Sv2 Rv3R/Rv3R + Sv3R):ATJA = \\ Rv4/Rv4 + Sv4 Rv5/Rv5 + Sv5 Rv6/Rv6 + Sv6 \quad (2.5)$$

де R і S зубці ЕКГ у певних відведеннях що вимірювалися в мм;

САТ – систолічний артеріальний тиск.

Нормальним показником артеріального тиску у легеневій артерії вважали тиск у межах 18-25 мм рт. ст.; гіпертензію I ступеня констатували –

при тиску 26-29 мм рт.ст.; гіпертензію II ступеня – при показниках у 30-34 мм.рт.ст., III – ступеня – при тиску у 35 мм.рт.ст. і більше.

Збільшення тиску у легеневій артерії спостерігається при зменшенні об'єму кров'яного руслу у малому колі кровообігу, що трапляється при первинному ураженні судинного русла (хвороба Аерза), при системних захворюваннях судин і сполучної тканини (Системний червоний вівчак, склеродермія, дерматоміозит, синдром Вегенера, пневмосклероз, емфізема легень, дисемінований туберкульоз легень, вузликівий периартеріт та інші).

2.12 Статистичні методи дослідження

Дані, отримані у процесі обстеження хворих на туберкульоз, оброблялися та обчислювалися за допомогою ліцензійних програм, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2007 (Exel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43439589.

Статистична обробка числових даних проводилася за параметричними й непараметричними методами статистики. Обраховувалися й визначалися частота наявності ознак, стандартне відхилення і середня помилка. При порівнянні відносних значень застосовували t-критерій Стьюдента-Фішера для відносних величин та критерій χ^2 .

Зв'язки між досліджуваними ознаками визначали шляхом вираховання коефіцієнта парної кореляції Пірсона за формулою:

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (2.6)$$

де r_{xy} – коефіцієнт кореляції Пірсона;

x_i, y_i – значення змінних x і y у числового ряду;

\bar{x}, \bar{y} – вибіркові середні; n – обсяг вибірки (кількість пар показників).

За отриманими числовими значеннями r_{xy} визначався напрямок та сила зв'язків. При коефіцієнті кореляції у межах від 0 до +1, визначалася пряма кореляційна залежність, а при його значенні від 0 до -1 констатовувалася зворотна кореляційна залежність.

При інтерпретації отриманої величини коефіцієнта кореляції користувалися шкалою Чеддока, де значення від 0 до $\pm 0,29$ відповідає незначному ступеню кореляції; від $\pm 0,30$ до $\pm 0,49$ – помірному ступеню кореляції; від $\pm 0,50$ до $\pm 0,69$ – значному ступеню кореляції; від $\pm 0,70$ до $\pm 0,89$ – сильному ступеню кореляції; від $\pm 0,90$ до $\pm 1,00$ – дуже сильному ступеню кореляції.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1 Епідеміологічне дослідження обстежуваних груп

У процесі проведеного дослідження нами були всебічно вивчені 127 хворих на різні форми туберкульозу легень. Основна група досліджених хворих 66 (56,4%) складалася з 42 (63,6%) осіб на ВДТБ легень зі збереженою чутливістю до препаратів першого ряду та 24 (36,4%) хворих, що мали резистентний туберкульоз легень (МРТБ) щонайменше до двох основних протитуберкульозних препаратів першого ряду: ізоніазиду та рифампіцину (Таблиця 3.1).

Таблиця 3.1 – Групи досліджених хворих

Групи хворих	Тип туберкульозу			Всього
	ВДТБ		МРТБ абс.(%)	Абсолютна кількість (%)
	Абацилярні абс.(%)	Бацилярні абс.(%)		
Основна група	7 (10,6%)	35 (53,0%)	24 (36,4%)	66 (52,0%)
Перша група порівняння	13 (48,1%)	16 (55,2%)		29 (22,8%)
Друга група порівняння	6 (18,8%)	13 (40,6%)	13 (40,6%)	32 (25,2%)
Всього	26 (20,5%)	64 (50,4%)	37 (29,1%)	127 (100%)

Порівняння досліджених цієї групи проводилося з 51 (43,6%) досліджених, які були розподілені на дві групи: першу групу порівняння (ГП-1) і другу групу порівняння (ГП-2).

У першій групі порівняння (ГП-1) було 29 (22,8%) хворих на вперше діагностований туберкульоз плеври (ВДТБ) зі збереженою чутливістю до препаратів першого ряду.

Поміж хворих другої групи порівняння (ГП-2), що складалася з 32 (25,2%) досліджених осіб, переважали хворі на ВДТБ легень та плеври зі збереженою чутливістю до протибактеріальних препаратів – 19 (59,4%), хворих на МРТБ було 13 (40,6%).

Поміж досліджених усіх трьох груп переважали хворі на бацилярні форми туберкульозу. Так, у основній групі таких хворих було 59 (50,4%), з них хворих на чутливий туберкульоз було 35(53,0%) та 24(36,4%) особи хворих на МРТБ. Хворих, що не виділяли мікобактерій туберкульозу було – 7 (10,6%) осіб. У першій групі порівняння бацилярними були 16 (55,2%) осіб, а не виділяли МБТ – 13 (48,1%) досліджених. У другій групі порівняння бацилярними були 26 (81,2%) осіб, поміж них 13(40,6%) осіб, хворих на ВДТБ, та 13(40,6%) хворих на МРТБ, а не виділяли МБТ – 6 (18,8%) хворих. Таким чином за резистентністю до антибактеріальних препаратів хворі основної групи і групи порівняння(36,4%) були репрезентативними($p \geq 0,05$).

Поміж досліджених хворих усіх трьох груп переважали особи чоловічої статі (Табл.3.2). Так, у основній групі осіб чоловічої статі було 43 (65,2 %). Поміж них хворих на ВДТБ чутливий до а\б препаратів туберкульоз було 26 (39,4%), а хворих на МРТБ – 17(25,8%). Осіб жіночої статі було 23 (34,8%). Поміж досліджених хворих на ВДТБ було 16 (24,2%), а хворих на резистентні штами було – 7 (10,6%). У першій групі порівняння осіб чоловічої статі було 18 (62,1 %), а жіночої – 11 (37,9%). У другій групі порівняння хворих чоловічої статі з чутливими МБТ до протитуберкульозних препаратів було – 13 (40,6%)осіб, а хворих на МРТБ було 8(25,0%). Хворих жіночої статі було 11 (34,4%). З них 6(18,8%) осіб, хворих на ВДТБ, та 5(15,6%) хворих на МРТБ. За цим показником хворі досліджених груп, практично не відрізнялися і ми мали підставу їх порівнювати ($p \geq 0,05$). З даної таблиці видно, що кількісно чутливий до а\б препаратів легеневий туберкульоз у осіб чоловічої статі в

основній групі (39,4%) і у другій групі порівняння (40,6%) достовірно не відрізнявся ($p \geq 0,05$). Те ж саме спостерігалось і поміж осіб жіночої статі (24,2% і 18,8% відповідно), що дає підстави для порівняння отриманих результатів у досліджених основної і другої групи порівняння.

Таблиця 3.2 – Гендерний розподіл хворих та рівень чутливості МБТ до антибактеріальних препаратів першого ряду

Стать	Групи хворих					Всього (абс.%)
	Основна група		Перша група порівняння	Друга група порівняння		
	ВДТБ абс.(%)	МРТБ абс.(%)	ВДТБ абс.(%)	ВДТБ абс.(%)	МРТБ абс.(%)	
Чоловіки	26 (39,4%)	17 (25,8%)	18 (62,1%)	13 (40,6%)	8 (25,0%)	82 (64,6%)
Жінки	16 (24,2%)	7 (10,6%)	11 (37,9%)	6 (18,8%)	5 (15,6%)	45 (35,4%)
Всього	66 (56,4%)		29 (22,8%)	32 (27,4%)		127 (100%)

Разом з тим бачимо суттєву різницю в особливостях бактеріовиділення і чутливості мікобактерій у хворих першої групи порівняння, що на нашу думку цілком зрозуміло, оскільки у цій групі вражається плевра, а не паренхіма легень.

Поміж хворих основної групи переважали мешканці міст – 47 (71,2 %) осіб, а мешканців села було 19 (28,8%). У першій групі порівняння жителів міст було 17 (58,6 %), а села – 12 (41,4%). У другій групі порівняння мешканців міст була 21 (65,6%) особа, а мешканців села – 11 (34,4%). Тобто, в усіх трьох групах переважали містяни, що співпадає з попередніми дослідженнями кафедри. Окрім цього бачимо, що відносна кількість сільських мешканців в

обох групах порівняння достовірно не відрізнялася ($p \geq 0,05$), що дає змогу говорити про порівняння отриманих результатів. Як видно з діаграми 3.1 кількість сільських мешканців у основній групі була дещо меншою проте не достовірно ($p \leq 0,05$). У групах порівняння кількість містян практично не відрізнялася, що робить усі групи досліджених репрезентативними. ($p > 0,05$)

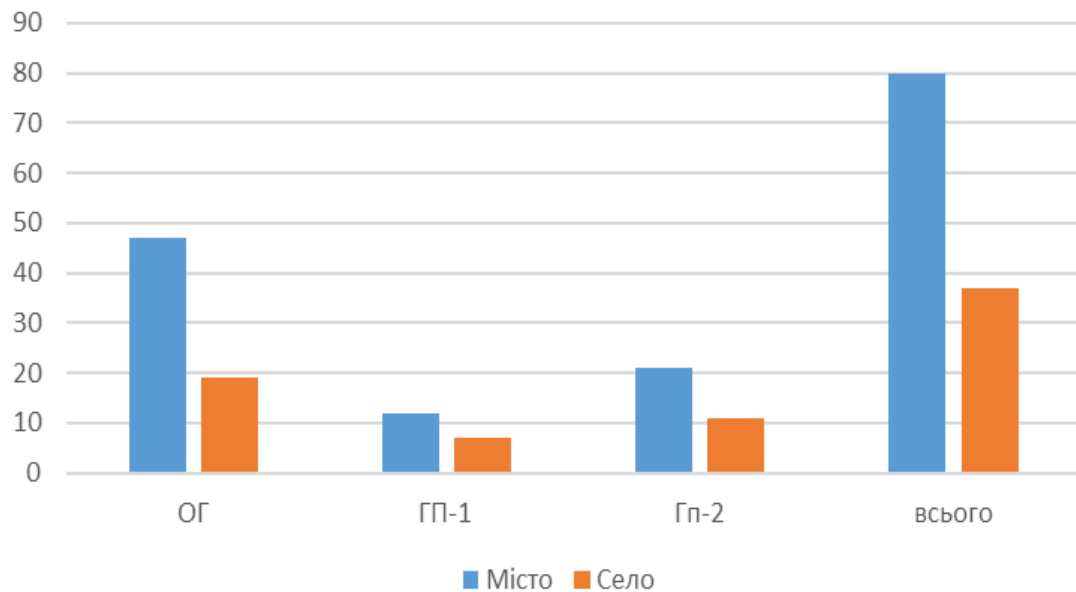


Рисунок 3.1 – Місце проживання досліджених хворих

Таким чином поміж містян хворих на ВДТБ було більше ніж у два рази – 62 (72,9%) осіб, проти 23 (27,1%). Порівняно із хворими, що мали стійкі штами (МРТБ). Подібна тенденція спостерігалася і поміж хворими, що проживали у селі, 28 (66,6%) особи з ВДТБ проти 14 (33,4%) хворих з МРТБ.

За віковим цензом у всіх досліджених групах переважали хворі працездатного віку. Середній вік хворих основної групи на ВДТБ становив 51 рік, а середній вік хворих на МРТБ – 38 років. Загалом середній вік досліджених основної групи був на рівні 45 років. Звертає на себе увагу, що хворі на МРТБ були молодші від хворих на чутливий туберкульоз на 13 років. А це той вік, коли люди можуть і повинні приносити найбільшу економічну користь як суспільству, так і країні в цілому. Оскільки хворі на цей тип туберкульозу за даними різних авторів, виліковуються лише у 46-48%

випадків, збитки для суспільства цілком зрозумілі. Окрім цього не потрібно забувати, що лікування таких хворих є дороговартісним і у порівнянні з лікуванням осіб на чутливий ВДТБ, перевершує його у 20 і більше разів. Більше того, збитки державі, що завдаються при цьому, не будуть ніколи повернуті.

Середній вік хворих першої групи порівняння, у яку входили особи хворі на туберкульоз плеври становив 39 років. У другій групі порівняння, яка складалася з хворих на ТБП і ЛТБ середній вік осіб на чутливий ВДТБ становив 42 роки, а хворих на МРТБ – 43 роки (Табл.3.3).

Отже, середній вік хворих в усіх групах знаходився у межах найбільш активного і досвідчено-працездатного віку, що вимагало значних витрат на лікування. Замість того, щоб приносити суспільству додаткову вартість за типом створених матеріальних цінностей, ці особи лише використовували створені суспільством цінності.

Таблиця 3.3 – Розподіл груп за віковим цензом

Групи хворих	Чутливість МБТ										Всього
	ВДТБ					МРТБ					
	20-29р.	30-39р.	40-49р.	50-59р.	60р. та більше	20-29р.	30-39р.	40-49р.	50-59р.	60р. та більше	
Основна	4	7	25	4	2	6	5	11	1	1	66
Перша група порівняння	5	7	10	4	3						29
Друга група порівняння	4	3	9	1	2	3	2	5	2	1	32
Всього	13	17	44	9	7	9	7	16	3	2	127

Оскільки соціальний статус у більшості хворих може бути своєрідним ризиком розвитку туберкульозного процесу, ми вивчили і його особливості (Табл.3.4). Виявилося, що в основній групі було 7 (10,6 %) пенсіонерів, 26 (39,4 %) осіб працювали, безробітними були 33 (50,0 %) особи. У ГП-1 було 4 (13,8

%) пенсіонери, 15 (51,7 %) хворих не працювали, працевлаштованими були 10 (34,5%) досліджених. У ГП-2 було 4 (12,5%) пенсіонери, працевлаштованими були 11 (34,4%) осіб, безробітними виявилося 17 (53,1%) хворих. Таким чином, за соціальним становищем групи не відрізнялися ($p \geq 0,05$). У всіх трьох групах досліджених переважали безробітні: 50,0%, 51,7% та 53,1 % відповідно в ОГ, ГП-1 і ГП-2. Даний факт підтверджує, що він є ризиком розвитку туберкульозу. Разом з тим він гальмує виліковування будь-якого хворого, а хворих на такий інфекційний процес як туберкульоз – особливо (Таблиця 3.4). Разом з тим мусимо підкреслити, що у першій групі порівняння було більше пенсіонерів (21,1%), що могло впливати на їх одужання.

Таблиця 3.4 – Розподіл хворих за соціальним статусом

Групи	Соціальний статус			Всього
	Працевлаштован і абс.(%)	Пенсіонер и абс.(%)	Безробітн і абс.(%)	
Основна група	26(39,4%)	7(10,6%)	33(50,0%)	66(56,4%)
Перша група порівняння	10(34,5%)	4 (13,8 %)	15(51,7%)	29(22,8%)
Друга група порівняння	11(34,4%)	4(12,5%)	17(53,1%)	32(27,4%)
Всього	47(37,0%)	15(11,8%)	65(51,2%)	127(100%)

Важливими факторами у розвитку інфекційних хвороб є так звані провокуючі фактори, поміж них ми виділили легеневі хвороби, що спостерігалися у досліджених хворих раніше. Такими хворобами є ХОЗЛ, хронічний бронхіт, пневмонії більше 3 випадків в анамнезі, пневмосклероз, емфізему легень, професійну шкідливість, мешкання у промислово забруднених регіонах до яких у нашій області належать місто Суми, Шостка, Охтирка.

Таблиця 3.5 – Провокуючі фактори розвитку туберкульозу легень серед досліджуваних хворих

Групи хворих	Легеневі хвороби в анамнезі абс.(%)	Професійна шкідливість абс.(%)	Мешкання у промислово забруднених районах абс.(%)	Палінняцигарок абс.(%)
Основна група n=66	21 (31,8%)	18 (27,3%)	35 (53,0%)	41 (62,1%)
I група порівняння n=29	9 (31,0%)	8 (27,6%)	16 (55,1%)	14 (52,6%)
II група порівняння n=32	14 (43,8%)	11 (34,4%)	19 (59,4%)	18 (56,3%)
Всього n=127	44 (34,6%)	37 (29,1%)	70 (55,1%)	73 (57,5%)

За даними таблиці 3.5 бачимо, що легеневі хвороби в анамнезі у хворих основної групи були зафіксовані у 21 (31,8%) особи, професійна шкідливість відмічалась у 18 (27,3%) осіб, палили цигарки 41 (62,1%) особа, та проживали у забруднених регіонах 35 (53,0%) особи. З поміж досліджуваних осіб I групи порівняння 9 (31,0%) мали легеневі хвороби в анамнезі, 8 (27,6%) осіб мали професійні шкідливості, 14 (52,6%) палили, 16 (55,1%) проживали в забруднених регіонах області. Поміж хворих II групи порівняння 14 (43,8%) осіб мали в анамнезі легеневі хвороби, 11 (34,4%) осіб мали професійні шкідливості, 18 (56,3%) палили, 19 (59,4%) проживали у забрудненій місцевості. Всього з-поміж обстежених осіб хвороби легень мали 44 (34,6%) осіб, професійні шкідливості мали місце у 37 (29,1%) досліджених, 73 (57,5%) осіб палили, а 70 (55,1%) – проживали на забрудненій території. Особливого значення надавали скаргам хворих, при госпіталізації. Отримані дані подані в таблицях 3.6 та 3.7.

Таблиця 3.6 – Скарги хворих на чутливий ВДТБ при госпіталізації

Групи хворих	Температура абс.(%)	Слабкість абс.(%)	Задишка абс.(%)	Кашель абс.(%)	Втрата маси тіла абс.(%)	Пітливість абс.(%)
Основна група n=66	41 (62,1%)	37 (56,1%)	4 (6,1%)	47 (71,2%)	50 (75,8%)	25 (37,9%)
I група порівняння n=29	7 (24,1%)	4 (13,8%)	15 (51,7%)	13 (44,8%)	11 (37,9%)	13 (44,8%)
II група порівняння n= 32	13 (40,6%)	10 (31,3%)	14 (43,8%)	15 (46,9%)	18 (56,3%)	16 (50,0%)
ВДТБ n= 90	58 (64,4%)	51 (56,6%)	33 (36,6%)	75 (83,3%)	79 (87,7%)	54 (60,0%)

Більшість досліджених в усіх трьох групах, у яких мав місце чутливий туберкульоз скаржилися, на кашель (83,3%), втрату маси тіла (87,7%) та зростання температури тіла (64,4%).

Таблиця 3.7 – Скарги хворих на МРТБ при госпіталізації

Групи хворих	Температура абс.(%)	Слабкість абс.(%)	Задишка абс.(%)	Кашель абс.(%)	Втрата маси тіла абс.(%)	Пітливість абс.(%)
Основна група n=66	21 (31,8%)	18 (27,3%)	8 (12,1%)	20 (30,3%)	27 (40,9%)	13 (19,7%)
I група порівняння n=29	-	-	-	-	-	-
II група порівняння n= 32	11 (34,4%)	9 (28,1%)	10 (31,3%)	11 (34,4%)	8 (25,0%)	14 (43,8%)
МРТБ n=37	32 (86,5%)	27 (73,0%)	18 (48,6%)	31 (83,8%)	35 (94,6%)	24 (64,9%)

Переважає кількість досліджених, що мали МРТБ, скаржилися на втрату маси тіла (94,6%), зростання температури тіла (86,5%) та кашель (83,8%). Порівнювали скарги хворих залежно від чутливості збудника між собою, щоби виявити можливі відмінності між резистентними та чутливими формами туберкульозу.

Згідно з даними цих таблиць скарги на втрату маси тіла були майже тотожні. Так у осіб на чутливий ВДТБ цей показник складав 87,7%, а у хворих на МРТБ був у межах 94,6%. На пітливість хворі скаржилися з рівною частотою, як у хворих на чутливий ВДТБ (60,0%) так і у хворих на МРТБ (64,9%). Спостерігається збільшення частоти скарг на зростання температури тіла (86,5%) та загальну слабкість (73,0%) у хворих на МРТБ, порівняно з цими ж скаргами у хворих на чутливий ВДТБ, у яких загальна слабкість спостерігалася у 56,6% хворих, а підвищена температура тіла у – 64,4%. Це можна пояснити більшою «агресивністю» резистентних мікобактерій туберкульозу по відношенню до організму хворого, що у свою чергу провокує більш виражену компенсаторну відповідь. Тобто, специфічні скарги для притаманні для туберкульозного процесу відмічалися у більшості хворих, незалежно від штаму збудника, «але провідні» скарги, до яких відносимо температуру і виражену слабкість були більш окресленими у хворих на МРТБ.

Оскільки інтоксикаційний синдром, який проявлявся у вигляді підвищення температури тіла, відмічали самі хворі під час звернення за медичною допомогою, важливо було прослідкувати його динаміку у процесі проведення інтенсивної фази лікування (ІФ). Отримані показники наведені у таблиці 3.8.

У більшості хворих температура тіла мала тенденцію до зростання у вечірні часи. У хворих на поєднаний туберкульоз (враження плеври та легень) субфебрильна температура тіла відмічалася як при вранішній термометрії так і при вечірній.

Таблиця 3.8 – Динаміка термометрії у хворих при отриманні ІФ лікування

	Ранкова термометрія			Вечірня термометрія		
	37,0-37,4 ⁰	37,5-37,9 ⁰	≥37,9 ⁰	37,0-37,4 ⁰	37,5-37,9 ⁰	≥37,9 ⁰
Основна група n= 66	26 (39,1%)	14 (21,2%)	-	31 (46,7%)	33 (50,0%)	2 (3,3%)
I група порівняння n= 29	6 (20,1%)	14 (48,3%)	3 (10,3%)	10 (34,5%)	12 (41,4%)	3 (10,3%)
II група порівняння n= 32	21 (65,6%)	7 (21,9%)	4 (12,5%)	13 (40,6%)	13 (40,6%)	6 (18,8%)

Шкідливі звички, які провокують маніфестацію захворювання чи його загострення наведені у таблиці 3.9.

Згідно з даними таблиці у хворих усіх груп поміж шкідливих звичок переважало паління. Так, у основній групі таких хворих була 41 (62,1%) особа, у I групі порівняння – 14 (48,3%), у II групі порівняння – 18 (56,3%). Тобто, у більшості хворих на туберкульоз, незалежно від його локалізації, мала місце ця шкідлива звичка, яка і могла бути далеко не останнім, супутнім фактором у зниженні імунітету та підтримки хронічного бронхіту, який супроводжується зменшенням «очисної» функції бронхів.

У основній групі алкоголем зловживали 13 (19,7%) осіб, у I групі порівняння – 8 (27,6%) особи, у II групі порівняння – 7 (21,9%) ($p \geq 0,05$).

На замісній підтримувальній терапії (ЗПТ) перебувало 2 хворих у II групі порівняння, що склало 1,6 % від загальної кількості обстежених.

Таблиця 3.9 – Шкідливі звички хворих досліджуваних груп

Групи хворих	Шкідливі звички			Всього абс.(%)
	Паління цигарок абс.(%)	Зловживання алкоголем абс.(%)	Замісна підтримувальна терапія абс.(%)	
Основна група (ОГ)	41 (62,1%)	13 (19,7%)	-	54 (81,8%)
Перша група порівняння (ГП-1)	14 (48,3%)	8 (27,6%)	-	22 (75,9%)
Друга група порівняння (ГП-2)	18 (56,3%)	7 (21,9%)	2 (6,3%)	27 (84,4%)
Всього	73 (57,5%)	28 (22,4%)	2 (1,6%)	103 (81,1%)

Таким чином шкідливі звички були виявлені у 103 хворих, що склало 81,1% від загальної кількості хворих. Достовірної різниці у їхній наявності поміж групами хворих не було, що на нашу думку є свідченням вибіркової і специфічної дії цих звичок на розвиток туберкульозу легень.

Оскільки поміж негативних чинників впливу на перебіг легеневого туберкульозного процесу у хворих особливе місце посідає паління тютюнових виробів, ми більш детально дослідили саме цю пагубну звичку у досліджених осіб.

Таблиця 3.10 – Інтенсивність паління поміж досліджуваних хворих

Групи хворих	Індекс паління (пачко-роки)				Всього абс.(%)
	0 абс.(%)	0,1-20 абс.(%)	20,1-40 абс.(%)	Понад 40 абс.(%)	
Основна група n=66	19 (46,3%)	15 (36,6%)	5 (12,2%)	2 (4,8%)	41 (62,1%)
I група порівняння n=29	6 (20,7%)	5 (17,2%)	3 (11,1%)	-	14 (48,3%)
II група порівняння n= 32	8 (44,4%)	6 (33,3%)	3 (16,7%)	1 (5,6%)	18 (56,3%)
Всього n=127	33 (26,0%)	26 (20,5%)	11 (14,5%)	3 (8,7%)	73 (59,0%)

У основній групі було 19 осіб (46,3%) з індексом паління 0; 15(36,6%) осіб з індексом паління 0,1-20 пачко-років; 5 (12,2%) осіб з індексом паління 20,1-40, та 2 (4,8%) особи з індексом паління понад 40. У I групі порівняння було 6 (20,7%) досліджених з індексом паління 0; 5 (17,2%) особи мали індекс паління 0,1-20, та 3 особи (11,1%) з індексом паління 20,1-40; осіб з індексом паління понад 40 виявлено не було. У II групі порівняння було 8 (44,4%) осіб з індексом паління 0; 6 осіб (33,3%) з індексом паління 0,1-20; 3 (16,7%) особи з індексом паління 20,1-40; та 1 (5,6%) особа мала індекс паління більше 40.

Важливим було вивчення супутніх хвороб у досліджених осіб, оскільки відомо що вони мають прямий вплив на реактивність організму, що може так чи інакше вплинути і на перебіг туберкульозного процесу. При вивченні супутніх захворювань у досліджених групах встановлено, що переважали захворювання серцево-судинної системи. Траплялися вони переважно у старших вікових групах. Так, у основній групі подібні захворювання було встановлено у 29 (43,9%) осіб, у I групі порівняння – у 13 (44,8%), у II групі порівняння – 20 (62,5%) досліджених, що достовірно відрізнялося від цього показника у осіб основної групи і I групи порівняння ($p \leq 0,05$). Дану відмінність ми пояснюємо тим, що хворі II групи порівняння були із поєднаними захворюваннями туберкульозу легень і туберкульозу плеври, оскільки серцево-судинні захворювання можуть вести як до розвитку плевральних патологічних процесів, так і розвиватися внаслідок захворювань плевральної порожнини. Відомо що коморбідність негативно впливає на перебіг захворювань. А у осіб цієї групи за наявності мультирезистентності збудника до а\б препаратів і поготів, що буде показано у подальшому наведенні результатів дослідження.

З-поміж хвороб серцево-судинної системи спостерігалася ішемічна хвороба серця (ІХС) та вегето-судинна дистонія (ВСД). Серед хворих основної групи ІХС була діагностовано у 9 (13,6%) хворих, у 4 (13,8%) осіб I групи порівняння та у 4 осіб (12,5%) II групи порівняння ($p \geq 0,05$). ВСД відмічалась

у 20 (30,3%) хворих основної групи, у 8 (27,6%) осіб І групи порівняння та у 15 (46,8%) хворих ІІ групи порівняння.

Таблиця 3.11 – Супутні захворювання хворих досліджених груп

Супутні захворювання	Групи хворих			
	Основна n=66	І група порівняння n=29	ІІ група порівняння n=32	Всього n=127
	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)
Без особливостей	9 (13,6%)	4 (13,8%)	5 (15,6%)	18 (14,2%)
Захворювання шлунково-кишкового тракту	24 (36,4%)	11 (37,9%)	12 (37,5%)	47 (37,0%)
Захворювання серцево-судинної системи	29 (43,9%)	13 (44,8%)	20 (62,5%)	62 (48,8%)
Пієлонефрит	7 (10,6%)	3 (10,3%)	3 (9,4%)	13 (10,2%)
Хронічний гепатит	16 (24,2%)	7 (24,3%)	9 (28,1%)	32 (25,2%)
Цукровий діабет	4 (6,1%)	2 (6,9%)	2 (6,3%)	8 (6,3%)

З-поміж захворювань шлунково-кишкового тракту у хворих усіх груп траплялися: хронічний гастродуоденіт, хронічний холецистит та хронічний панкреатит. Хронічний гастродуоденіт мав місце у 17 (25,8%) хворих основної групи, поміж хворих І групи порівняння – у 6 (20,7%), між 9 (28,1%) осіб хворих ІІ групи порівняння. Хронічний холецистит відмічався у 5 (7,6%) хворих основної групи, у 2 (6,9%) осіб І групи порівняння та у 2 (6,3%) хворих ІІ групи порівняння. Хронічний панкреатит діагностовано у 2 (3,0%) осіб основної групи та у 1 (3,0%) особи ІІ групи порівняння.

Таким чином за таблицями 3.9 та 3.11 бачимо, що без супутніх захворювань та шкідливих звичок з-поміж 127 обстежених у трьох групах було

лише 18 (14,2%) осіб. У основній групі таких хворих виявилося 9 (13,6%). У першій групі порівняння – 4 (13,8%). У другій групі порівняння без супутніх захворювань було 5 (15,6%) осіб.

3.2 Форми легеневого туберкульозу

Оскільки легенева локалізація туберкульозу переважала у хворих основної групи та другої групи порівняння, ми порівняли їх за формою процесу. Виявилося, що поміж хворих на чутливий ВДТБ у основній групі інфільтративний туберкульоз мав місце у 18 (27,4%) осіб, дисемінований – у 13 (19,7%), туберкулому легень – у 7 (10,6%) хворих та фіброзно-кавернозний туберкульоз у 4 (6,1%) осіб. Достовірно частіше ($p \leq 0,05$) мав місце інфільтративний туберкульоз легень.

Поміж хворих на МРТБ інфільтративний туберкульоз було виявлено у 11 (16,7%) осіб, дисемінований туберкульоз – у 10 (15,2%) досліджених, туберкулому легень – у 3 (4,5%) (Таблиця 3.12).

Таблиця 3.12 – Клінічні форми туберкульозу в основній групі дослідження

Групи хворих	Інфільтративний туберкульоз	Дисемінований	Туберкулома легені	Фіброзно-кавернозний
ВДТБ	18 (27,2%)	13 (19,7%)	7 (10,6%)	4 (6,1%)
МРТБ	11 (16,7%)	10 (15,2%)	3 (4,5%)	-
Всього	29 (43,9%)	23 (34,9%)	10 (15,1%)	4 (6,1%)

Тобто, у переважної більшості хворих з ураженням легеневої паренхіми (ОГ), де мали місце різні форми легеневого туберкульозу, відмічався інфільтративний туберкульозний процес легень: у 18 (27,2%) осіб основної групи хворих на чутливий ВДТБ. Цікавим є факт більшої частоти

інфільтративного туберкульозу легень у осіб з чутливими формами захворюваннями до а\б препаратів (27,2%) ніж у хворих на мультирезистентні форми туберкульозу, легень (16,7%). Ця різниця була більшою «на користь» чутливого туберкульозу у 1,6 разу. Оскільки інфільтративний туберкульоз легень відносно до гострих форм перебігу специфічного процесу, можна думати, що при чутливих формах туберкульозу легень відповідь організму на інвазію збудника відбувається із «включенням» у процес прозапальних і запальних факторів, що і зумовлює гострий перебіг запалення саме за цим типом туберкульозу. У той же час мультирезистентні збудники «блокують» зазначені фактори, що обмежує можливість розвитку цього туберкульозного запалення. Разом з тим загальна кількість хворих на інфільтративний туберкульоз легень в основній групі і другій групі порівняння трапилося у 29 (43,9%) осіб, тоді як дисемінований туберкульоз був зареєстрований у 23 (34,9%) хворих, що було частіше у 1,3 разу. Нам здається, що це можна пояснити наведеним вище патофізіологічним ефектом.

Таблиця 3.13 – Клінічні форми туберкульозу у II групі порівняння

Групи	Інфільтративний туберкульоз	Дисемінований	Туберкулома легені	Фіброзно-кавернозний
ВДТБ	8 (25,0%)	6 (18,8%)	3 (9,4%)	2 (6,3%)
МРТБ	5 (15,6%)	3 (9,4%)	4(12,5%)	1 (3,1%)
Всього	13 (40,6%)	9 (28,2%)	7 (21,9%)	3 (9,4%)

У цій групі порівняння поміж усіх хворих на чутливі форми туберкульозу (ВДТБ) інфільтративна форма туберкульозу легень виявлена у 8 (25,0%) досліджених, дисемінована – у 6 (18,8%) осіб, туберкулома легень мала місце у 3 (9,4%) досліджених, фіброзно-кавернозний туберкульоз легень виявлено у 2 (6,3%) хворих. Поміж досліджених осіб з резистентними штамми туберкульозу легень, форми ураження легень розподілялися таким чином: інфільтративний туберкульоз виявлено у 5 (15,6%) обстежених,

дисемінований процес – у 3 (9,4%) хворих, туберкулома легень зареєстрована у 4 (12,5%) осіб, фіброзно-кавернозний туберкульоз спостерігався лише у 1 (3,1%) обстеженого.

Таким чином в обох групах досліджених превалювала інфільтративна форма, що відображає загальну тенденцію розвитку легеневого туберкульозу, наведену вище. А саме: при чутливому до антибактеріальних препаратів інфільтративного туберкульозу превалював у 1,6 разу, як і при поєднаному туберкульозі легень і плеври. Дисемінована форма легеневого процесу була частішою при чутливому туберкульозі, ніж при мультирезистентному у 2 рази. Загалом інфільтративний туберкульоз був зареєстрований частіше у 1,5 разу, ніж дисемінований, але недостовірно ($p \geq 0,05$).

3.3 Результати спеціальних досліджень

Згідно даних таблиці 3.14, залежно від типу враження легень і плеври, відмічались різні порушення зовнішнього дихання. Так у основній групі більшість хворих – 57 (86,4%) не мали дихальної недостатності. Поміж них 24 (36,4%) особи мали інфільтративний туберкульоз легень, 23 (34,9%) хворих – дисемінований процес, а 10 (15,2%) осіб – туберкулому легень. У 5 (7,6%) осіб цієї групи хворих, які мали інфільтративний туберкульоз, порушень зовнішнього дихання не було. У 4 (6,0%) осіб, хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень мала місце дихальна недостатність II ступеня.

Поміж досліджених I групи порівняння у 18 (62,1%) хворих мав місце I ступінь ДН, у 6 (20,7%) досліджених не відмічалось порушення функції дихання, у 5 осіб (17,2%) мала місце ДН II ступеню. Поміж хворих другої групи порівняння 19 (59,4 %) осіб мали ДН I ступеня між них 10 (31,1%) осіб були з інфільтративним туберкульозом а 9 (47,4%) – з дисемінованим туберкульозом легень. У 10 осіб (31,3%) зафіксована ДН II ступеня, між якими 7 (36,8%) осіб мали туберкулому легень, а 3 (15,8%) особи – фіброзно-

кавернозний туберкульоз легень. Порушень зовнішнього дихання у 3 (9,4%) хворих з цієї групи дослідження не спостерігалось.

Таблиця 3.14 – Зміни зовнішнього дихання у досліджених хворих при госпіталізації

Групи хворих	Дихальна недостатність			
	Норма	I ступінь	II ступінь	III ступінь
Основна група n=66	57	5	4	-
%	86,4	7,6	6,0	-
I Група порівняння n=29	6	18	5	-
%	20,7	62,1	17,2	-
II Група порівняння n=32	3	19	10	-
%	9,4	59,4	31,3	-
Всього	66	42	19	
%	52,0%	33,1%	15,0%	

Отже, більшість хворих поміж досліджених трьох груп не мали порушень дихання 66 (52,0%) особи, ДН I ступеня мали 42 (33,1%) хворих, ДНII ступеню мали 19 (15,0%) осіб. З наведеного бачимо, що переважна кількість хворих з дихальною недостатністю I ступеню спостерігалася при враженні плеври (62,1% у ГП-1) поєднаному туберкульозі легень і плеври, (59,4% у ГП-2.) – $p \geq 0,05$. ДН II ступеня була більш суттєвою у досліджених ГП-2, ніж у хворих ГП-1: 31,3% та 17,2% відповідно ($p \leq 0,05$).

Типи порушень функції зовнішнього дихання наведено у таблиці 3.15. Між хворих основної групи переважали особи з нормальною функцією дихання – 23 (36,6%): 18 (27,3%) при інфільтративному туберкульозі легень та 5 (7,6%) при дисемінованому туберкульозі легень. У 15 (22,7%) осіб цієї групи відмічався обструктивний тип дихання: поміж них у 11 досліджених на тлі інфільтративних форм туберкульозу легень, а у 4 – на тлі дисемінованих форм туберкульозу легень. Рестриктивний тип порушень зовнішнього дихання мав місце у 16 (24,2%) осіб, у 10 осіб при дисемінованому туберкульозі легень, у 4 при фіброзно-кавернозному туберкульозі та у 2 осіб при туберкуломі легень. У 12 (18,2%) досліджених був змішаний тип порушень дихання: у 4 осіб при дисемінованому туберкульозі легень, у 8 осіб – на тлі туберкулом легень.

У досліджених I групи спостереження переважав рестриктивний тип порушень дихання – 12 (41,4%) осіб. При цьому у 7 (24,1%) досліджених відмічався змішаний тип порушень дихання, у 5 (17,2%) хворих зафіксовано обструктивний тип порушень дихання. У такій же кількості (5 хворих (17,2%)) – порушень типу дихання не спостерігалось. Це цілком зрозуміло, оскільки майже у половини досліджених хворих цієї групи легень враженого геміторака наявним плеврального випотом стискалася у різній мірі і знаходилася у колапсі, що й виключало її з процесу зовнішнього дихання.

У досліджених осіб II групи порівняння переважали особи зі змішаним типом порушень дихання – 14 (43,8%). У 10 (31,3%) з них мав місце інфільтративний туберкульоз, у 4 (8,0%) осіб – дисеміновані туберкульозні зміни. У 5 (15,6%) досліджених мав місце рестриктивний тип порушень зовнішнього дихання: у 3 (9,4%) з них при фіброзно-кавернозному туберкульозі, у 2 (6,2%) – при туберкуломах легень. У 10 (31,3%) хворих відмічався обструктивний тип порушень дихання:, 5 (15,6%) з них мали дисеміновані легеневі процеси, 5 (15,6%) – туберкуломи легень. У 3 (9,4%) хворих на інфільтративний туберкульоз порушень типу дихання не спостерігалось.

Таблиця 3.15 – Характер порушень функції зовнішнього дихання у хворих досліджених груп

Групи хворих	Типи порушення вентиляції легень			
	Норма	Обструктивний	Рестриктивний	Змішаний
Основна група n=66	23	15	16	12
%	36,6	22,7	24,2	18,2
I Група порівняння n=29	5	5	12	7
%	17,2	17,2	41,4	24,1
II Група порівняння n=32	3	10	5	14
%	9,4	31,3	15,6	43,8
Всього n=127	31	30	33	33
%	24,4%	23,4%	26,0%	26,0%

Отже у хворих основної групи превалював нормальний тип дихання. У хворих II групи порівняння превалював обструктивний тип порушень дихання, а у хворих I групи порівняння – рестриктивний, що залежало від типу враження легеневої паренхіми і, відповідно – бронхів. При колапсі легень, що мало місце при наявності випоту у плевральній порожнині превалював рестриктивний тип.

Особливості порушень роботи серцево-судинної системи наводимо у таблиці 3.16 видно. У переважної більшості хворих усіх трьох груп фіксувалася тахікардія: у основній групі вона спостерігалася у 64 (96,7%) хворих, у досліджених I групи порівняння вона мала місце у 28 (96,6%) осіб, у досліджених II групи порівняння – у 30 (93,8%) хворих ($p > 0,05$). Аритмія спостерігалась у 26 (39,4%) хворих основної групи, у 11 (37,9%) хворих першої групи порівняння та у 14 (43,8%) хворих другої групи порівняння. У хворих обох груп порівняння спостерігалось деяке зміщення межистіння, що веде до перегину вертикальної осі серця і призводить до стиснення великих

артеріальних та венозних стовбурів. Останнє стосується головним чином порожнистих та легеневих вен, оскільки вони не мають у своїй структурі сталого м'язового шару. Особливо це стосується II групи порівняння, оскільки при цьому поєднуються два механічних негативних чинника: стискання, зміщення та перегин. Гіпертрофія правого передсердя спостерігалася частіше порівняно з гіпертрофією правого шлуночка, що можливо пов'язано з найбільшим впливом наведених чинників саме на цей відділ серця. У основній групі вона мала місце у 11 (16,7%) хворих, у I групі порівняння – 9 (31,0%), у II групі порівняння у 18 (56,3%) ($p \leq 0,05$). У осіб II групи порівняння зміни правого шлуночка превалювали, що можна пояснити поєднанням на нього впливу негативних чинників. Дифузні зміни міокарда спостерігались у хворих II групи порівняння у 15 (46,9%) осіб, що значно більше, ніж у хворих – 8 (27,6%) I групи порівняння та 23 (34,9%) хворих основної групи. Даний феномен можна пояснити поєднанням легеневого процесу з плевральним випотом і, як наслідок, суттєвим навантаженням на серцевий м'яз, що і призвело до його дифузних змін. На даному етапі ці зміни носили функціональний характер.

Таблиця 3.16 – Особливості ЕКГ та гемодинаміки у малому колі кровообігу на початку основного курсу лікування у досліджуваних осіб

Тип Змін	Досліджені групи		
	Основна група n=66	I група порівняння n=29	II Група порівняння n=32
Такікардія	64 (96,7%)	28 (96,6%)	30 (93,8%)
Аритмія	26 (39,4%)	11 (37,9%)	14 (43,8%)
Гіпертрофія правого передсердя	11(16,7%)	9 (31,0%)	18 (56,3%)
Дифузні зміни у міокарді	23 (34,8%)	8 (27,6%)	15 (46,9%)
Гіпертрофія правого шлуночка	rSR-тип	4 (6,1%)	4 (13,8%)
	qR-тип	2 (3,0%)	3 (10,3%)
Тиск у легеневій артерії, мм.рт.ст.	Гіпертензія I ступеня	6 (9,1%)	6 (20,6%)
	Гіпертензія II ступеня	3 (4,5%)	7 (24,1%)
	Гіпертензія III ступеня	-	1 (3,4%)
			2(6,3%)

У хворих обох груп порівняння підвищений тиск у легеневій артерії спостерігався частіше ніж у хворих основної групи. Так гіпертензія I ступеня відмічалась у 6 (9,1%) хворих основної групи, у 6 (20,6%) хворих першої групи порівняння, та у 13 (40,6%) хворих другої групи порівняння. Гіпертензія II ступеня відмічалась у 3 (4,5%) хворих основної групи, у 7 (24,1%) I групи порівняння, та у 8 (25,0%) хворих II групи порівняння. Гіпертензія III ступеня відмічалась у 1 (3,4%) хворого I групи порівняння, та у 2 (6,3%) хворих II групи порівняння, серед хворих основної групи підвищення тиску у легеневій артерії не відмічалось.

Рівень інтоксикаційного синдрому ми вивчили у всіх хворих залежно від чутливості збудника туберкульозу до антибактеріальних препаратів. Отримані результати наведено по кожній із груп досліджених у таблиці 3.17.

Таблиця 3.17 – Показники інтоксикації залежно від типу чутливості МБТ у досліджуваних хворих усіх груп

Чутливість туберкульозу	Середні значення					
	ШОЕ (мм/год)	ЯП (ум.од.)	ГП (ум.од.)	ЛП (ум.од.)	Лейкоцити ($10^9/л.$)	Лімфоцити(%)
МРТБ	29,4 ± 2,9	0,13	0,82	0,51	15,4±1,5	12,8±1,1
ВДТБ	32,6 ± 2,3	0,19	0,88	0,57	18,9 ± 1,2	20,3±0,9
Контрольна група	11,3	0,10	0,80	0,50	6,5	28

Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛП) у хворих на чутливий туберкульоз, коливався від 0,22 ум.од. до 0,57 ум.од, середнє значення становило – 0,51 ум.од. Ядерний індекс інтоксикації у цих самих хворих коливався від 0,15 ум.од. до 0,22 ум.од., середнє значення складало – 0,19 ум.од. Гематологічний індекс інтоксикації у досліджених, що мали чутливий туберкульоз коливався від 0,81 до 0,89 ум.од., що у середньому становило – 0,88 ум.од. У хворих на МРТБ, ЛП коливався від 0,19 ум.од до 0,63 ум.од та у середньому складав – 0,57 ум.од. ЯП у хворих, що мали резистентний

туберкульоз коливався у межах 0,11 ум.од. – 0,14 ум.од. що у середньому склало – 0,13 ум.од. ГП у цих самих хворих коливався від 0,81 ум.од. до 0,84 ум.од., що у середньому становило – 0,82 ум.од. Швидкість осідання еритроцитів у хворих на чутливий ВДТБ коливалась від 12 мм/год до 42 мм/год, і у середньому становила $32,6 \pm 2,3$ мм/год, у той час як у хворих на МРТБ цей показник коливався від 10 мм/год до 36 мм/год і у середньому він становив $29,4 \pm 2,9$ мм/год. Відмінності «інтоксикаційних коефіцієнтів», за які ми вважали ЯП, ГП та ЛП, а саме їх підвищення у хворих на чутливі форми туберкульозу, може свідчити про вищий рівень компенсаторних сил організму, які не зазнали виснаження і можуть бути задіяні у хворих на чутливий ВДТБ на відміну від їх значень у хворих на резистентні форми туберкульозу легень, при яких захисні системи організму знаходяться у гальмівному стані і, відповідно, реагувати на туберкульозну інфекцію «належить чином» не здатні. Загалом, що при таких взаєминах первинне, а що вторинне, тобто що від цього залежить сказати важко і на це напевне, дадуть відповідь майбутні дослідження.

Дослідили біохімічні показники крові, залежно від чутливості збудника туберкульозу (Таб. 3.18). Показники альбуміну у хворих на чутливий ВДТБ складала $50 \pm 1,7$ г/л, у хворих на МРТБ був на рівні $49 \pm 1,3$ г/л, тобто відповідали контрольно-визначеному рівню. Рівень α_1 глобуліну у хворих на чутливий туберкульоз складав $2,4 \pm 1,9$ г/л, у хворих на резистентний туберкульоз був на рівні $2,3 \pm 1,2$ г/л, тобто відповідали контрольному показнику. Рівень α_2 глобуліну у хворих з ВДТБ був у межах $6,7 \pm 1,4$ г/л. у хворих з МРТБ – $6,5 \pm 1,5$ г/л, що відповідало контрольному рівню. Показник β глобуліну у хворих на чутливий ВДТБ складав $6,8 \pm 1,8$ г/л, у хворих, що мали МРТБ цей показник був на рівні $6,6 \pm 1,9$ г/л, тобто у межах контрольного показнику. Рівень γ глобуліну у хворих, що мали чутливий ВДТБ був на рівні $7,9 \pm 1,4$ г/л, у хворих, що мали МРТБ цей показник був у межах $7,8 \pm 1,8$ г/л, тобто відповідали контрольному показнику. Рівень сечовини у хворих на чутливий ВДТБ складав $5,65 \pm 1,5$ ммоль/л, тобто був у межах норми, у хворих

з МРТБ даний показник був на рівні $5,67 \pm 1,2$ ммоль/л, тобто більшим за контрольний показник. Показник білірубіну у хворих на чутливий ВДТБ був у межах $19,3 \pm 1,3$ мкмоль/л, у хворих на МРТБ цей показник склав $19,1 \pm 1,4$ мкмоль/л, тобто показники були більшими за контрольний рівень. Показники АлАт у хворих на ВДТБ був у межах $0,32 \pm 1,6$ ммоль/л, у хворих з МРТБ цей показник склав $0,35 \pm 1,3$ ммоль/л, тобто ці показники були більшими за контрольний рівень. Рівень АсАт у хворих з чутливим ВДТБ був на рівні $0,34 \pm 1,2$ ммоль/л, у хворих з МРТБ цей показник був у межах $0,38 \pm 1,4$ ммоль/л, тобто рівень АсАт був більшим за контрольний показник, особливо у хворих з МРТБ.

Таблиця 3.18 – Показники біохімічного складу крові залежно від типу чутливості МБТ у досліджуваних хворих усіх груп

Середні показники	Чутливість туберкульозу		
	ВДТБ	МРТБ	Контрольна група
Альбумін	$50 \pm 1,7$	$49 \pm 1,3$	50
α_1 глобуліни	$2,4 \pm 1,9$	$2,3 \pm 1,2$	2,5
α_2 глобуліни	$6,7 \pm 1,4$	$6,5 \pm 1,5$	6,8
β глобуліни	$6,8 \pm 1,8$	$6,6 \pm 1,9$	7,0
γ глобуліни (г/л)	$7,9 \pm 1,4$	$7,8 \pm 1,8$	8,0
Сечовина (ммоль/л)	$5,65 \pm 1,5$	$5,67 \pm 1,2$	5,64
Білірубін заг. (мкмоль/л)	$19,3 \pm 1,3$	$19,1 \pm 1,4$	18,6
АлАт (ммоль/л)	$0,32 \pm 1,6$	$0,35 \pm 1,3$	0,28
АсАт (ммоль/л)	$0,34 \pm 1,2$	$0,38 \pm 1,4$	0,31

Важливим чинником у верифікації СПВ взагалі, а туберкульозного генезу зокрема є ендоскопічне дослідження. Провідним із них є торакоскопія і бронхоскопія.

Таблиця 3.19 – Ендоскопічні зміни плеври у хворих з СПВ

	Туберкульозні зміни абс.(%)	Неопластичні зміни абс.(%)	Кардіальний гідроторакс абс.(%)	Неспецифічні зміни абс.(%)
I група порівняння n=29	24 (82,8%)	5 (17,2%)	3 (10,3%)	1 (3,4%)
II група порівняння n=32	26 (81,3%)	2 (6,3%)	4 (12,5%)	1 (3,1%)

Дані торакоскопічно-ендоскопічного дослідження, які свідчать за туберкульозний процес спостерігалися у 24 (82,8%) хворих I групи порівняння. Дрібні вогнищеві утвори до 1,5 мм у діаметрі візуалізувалися у задньо-нижніх паравертебральних відділах пристінкового плеврального листка. На тлі вираженого набряку плеври, яка візуально мала воскоподібний характер. Набряк пристінкового листка плеври був на такому рівні, що не було змоги продивитися ребра і міжреброві проміжки. Описані плевральні утвори можна було охарактеризувати, як міліарні висипання. Дещо більшого розміру 2-3 мм, подібні утвори мали місце у 26 (81,3%) хворих II групи порівняння. Кардіальний гідроторакс відмічався у 3 (10,3%) хворих I групи порівняння, та у 4 (12,5%) осіб II групи порівняння. Неспецифічні плевральні зміни мали місце у 1 (3,4%) хворого I групи порівняння, та у 1 (3,1%) хворого II групи порівняння. У 5 (17,2%) хворих I групи порівняння мав місце неопластичний процес, серед хворих II групи порівняння дані зміни спостерігались у 6 (18,8%) осіб. Ці хворі були виключені з дослідження.

Бронхоскопічне дослідження має вирішальне значення у встановленні діагнозу туберкульозу бронхів та диференціальній діагностиці запальних процесів не тільки у бронхіальному дереві, але і у більшості відділів нижніх дихальних шляхів.

Таблиця 3.20 – Результати бронхоскопічного дослідження

Групи хворих	Без патологічних змін абс.(%)	Катаральний ендобронхіт абс.(%)	Гнійний Ендобронхіт абс.(%)	Специфічний ендобронхіт абс.(%)	Деформуючий бронхіт абс.(%)
Основна група	48 (72,7%)	11 (16,7%)	2 (3,0%)	4 (6,1%)	1 (1,5%)
I група порівняння	21 (72,4%)	5 (17,2%)	2 (6,0%)	2 (6,0%)	-
II група порівняння	21 (65,6%)	2 (6,3%)	3 (9,4%)	2 (6,3)	4 (12,5)

За даними таблиці 3.20 встановлено, що трахеобронхіальне дерево було без особливостей у 48 (72,7%) хворих основної групи, у 21 (72,4%) особи I групи порівняння – та у 21 (65,6%) дослідженого II групи порівняння. Катаральний ендобронхіт мав місце у 11 (16,7%) хворих основної групи, у 5 (17,2%) досліджених I групи порівняння, та у 2 (6,3 %) осіб II групи порівняння. Візуально при цих процесах слизова бронхів була набрякла, що заважало простежити хрящові кільця рівномірно гіперемована, у деяких місцях мала місце чітко визначена ін'єкція судин артеріального типу. Гнійний ендобронхіт спостерігався у 2 (3,0%) осіб основної групи, у 2 (6,0%) хворого II групи порівняння, та у 3 (9,4%) досліджених II групи порівняння. При цьому типі ендобронхіту до явищ, які спостерігалися при катаральному ендобронхіті «додавалися» гнійні нашарування з наявністю у деяких місцях гнійних «пробок», які перекривали сегментарні бронхи. Специфічний бронхіт туберкульозного генезу зафіксований у 4 (6,1%) хворих основної групи, у 2 (6,0%) досліджуваних I групи порівняння, та у 2 (6,3%) осіб II групи порівняння. При цьому на тлі набряклої і гіперемованої слизової визначалися дрібні горбкові висипання білувато-жовтого кольору до 1,5мм у діаметрі. Розташовувалися висипи окремими ареалами, місцями зливались.

Деформуючий бронхіт без ознак запалення слизової оболонки відмічався у 1 (1,5%) хворого основної групи та у 4 (12,5%) осіб II групи порівняння. Поміж хворих I групи порівняння подібні зміни виявлено не було.

3.4 Стан протеолітичної системи у досліджених хворих

Вивчення протеолітичної системи у досліджених нами хворих проводили за рівнем нейтрофільної еластази у сироватці крові, показники якої ми порівняли з рівнем НЕ у відносно здорових осіб (контрольна група), які на час дослідження та порівняння не мали легневих патологічних процесів і не мали у минулому захворювань легень (Таблиця 3.21). Встановлено, що у досліджених основної групи, хворих на чутливі форми туберкульозу легень, рівень еластази коливався від 35,2 до 215,1 нмоль/хв•мл, що у середньому становило $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл. При цьому рівень НЕ у хворих ВДТБ ($110,1 \pm 11,8$) перевищував її значення у здорових осіб ($75,08$ нмоль/хв•мл) у 1,5 разу, що достовірно вище за її значення у цих осіб ($p < 0,01$). У хворих цієї групи за наявності мультирезистентних форм туберкульозу (МРТБ) рівень еластази коливався від 34,6 до 163,1 нмоль/хв•мл при середньому значенні – $78,4 \pm 9,2$ ($p < 0,05$). Рівень НЕ у цих хворих перевищував її значення у здорових осіб у 1,1 разу, але ця різниця була недостовірною ($p > 0,05$).

Таблиця 3.21 – Рівень нейтрофільної еластази у хворих основної групи

Показник	Групи хворих				Контрольна група ^{&} (n=23)
	ВДТБ (n=42)		МРТБ (n=24)		
Нейтрофільна еластаза, нмоль/хв•мл	Коливання значень	Середнє значення	Коливання значень	Середнє значення	75,0
		35,2 – 215,1	$110,1 \pm 11,8^{*,\#}$	34,6-163,1	

Примітка: * – статистично підтверджені відмінності між показниками хворих I та II групи ($p < 0,05$); # – статистично підтверджені відмінності між показниками досліджених хворих та контрольної групи ($p < 0,01$); & – за даними попередніх досліджень.

Разом з тим рівень нейтрофільної еластази у хворих на чутливий до антибактеріальних препаратів туберкульоз легень перевершував її рівень у цій групі хворих на мультирезистентні форми туберкульозу на 31,7 нмоль/хв•мл, або у 1,4 разу ($p < 0,05$). Що може свідчити про зменшення опірності організму при МРТБ внаслідок пригнічення захисних систем організму більш «агресивним» збудником порівняно з чутливими до антибактеріальних препаратів штамми.

Таблиця 3.22 – Рівень нейтрофільної еластази у хворих I групи порівняння

Показник	Значення еластази при ізольованому туберкульозному плевриті (n=29)		Контрольна група (n=23)
	Коливання значень	Середнє значення	
Нейтрофільна еластаза, нмоль/хв•мл	144,7 – 350,5	253,2±16,7*	75,0

Примітка: * – статистично підтвержені відмінності між показниками досліджених хворих та контрольної групи ($p < 0,01$).

У першій групі порівняння усі 29 досліджених на чутливий до антибактеріальних препаратів плеврит мали рівень нейтрофільної еластази, який коливався у межах 144,7 – 350,5 нмоль/хв•мл (табл. 3.22). Середнє значення еластази у цих хворих склало 253,2±16,7 нмоль/хв•мл. У порівнянні з контрольною групою даний показник основного ферменту протеолітичної системи був у 3,4 рази більшим за його рівень у здорових осіб. Порівняно з основною групою хворих, де були вражені лише легені, рівень еластази у досліджених першої групи порівняння перевищував такий у 2,3 рази, ніж у хворих на чутливий туберкульоз та більше у 3,2 рази ніж у хворих на резистентні форми туберкульозу. Тобто, активність протеолітичної системи у хворих на туберкульозний плеврит був достовірно більшим, ніж у хворих на

чутливий туберкульоз легень основної групи ($p < 0,01$) та більшим, ніж у осіб основної групи хворих на МРТБ ($p < 0,01$). За цими даними можна зробити припущення, що протеолітична система при резистентності МБТ до антибактеріальних препаратів гальмується більше, ніж при чутливих формах туберкульозу легень. Якщо це так, то деструктивні форми туберкульозу легень при такій чутливості мають превалювати над цими формами при мультирезистентному туберкульозі. Якщо припустити, що при МРТБ стимулюються інгібітори протеолітичної системи, то при цьому деструктивні процеси у легенях мають носити менші прояви.

Отже незалежно від активності антипротеолітичної системи, все залежить від активності саме протеолітичної системи, а відтак – від рівня нейтрофільної еластази.

З-поміж хворих II групи порівняння, у яких був діагностований чутливий туберкульоз рівень НЕ коливався у межах 62,5 – 309,8 нмоль/хв•мл, що в середньому становило $176,9 \pm 17,4$ нмоль/хв•мл, тобто у 2,4 разу більше, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,01$). Поміж досліджених цієї групи, у яких мав місце резистентний туберкульоз до антибактеріальних препаратів рівень НЕ був у межах 62,5 – 291,4 нмоль/хв•мл, а у середньому дорівнював $173,8 \pm 26,9$ нмоль/хв•мл, що у 2,3 рази більше, ніж у осіб з контрольної групи ($p < 0,01$). Отже середній рівень НЕ у хворих з чутливими МБТ до антибактеріальних препаратів цієї підгрупи II групи порівняння – 176,9 нмоль/хв•мл практично не відрізнявся від рівня НЕ у хворих на МРТБ підгрупі II групи порівняння – 173,8 нмоль/хв•мл ($p > 0,05$) – (табл. 3.23). З чого можна зробити висновок, що рівень НЕ у хворих II групи порівняння, тобто при поєднаному туберкульозі легень і туберкульозі плеври, практично не залежав від резистентності МБТ, а рівень НЕ у цих хворих визначався не характером легеневого туберкульозу, а враженням плеври. З метою ілюстрації даної думки ми порівняли рівень НЕ у хворих різних груп на чутливий туберкульоз (табл. 3.23). В осіб II групи порівняння, де мав місце поєднаний туберкульоз легень з враженням плеври рівень НЕ був у 1,6 разу більшим, ніж у хворих на

чутливий ВДТБ основної групи ($p < 0,01$). Разом з тим у хворих I групи порівняння, у якій було враження лише плеври, рівень еластази перевищував цей показник у досліджених основної групи у 2,3 разу ($p < 0,01$).

Таблиця 3.23 – Рівень нейтрофільної еластази у хворих II групи порівняння

Показник	Група хворих				Контрольна група (n=23)
	ВДТБ (n=19)		МРТБ (n=13)		
Нейтрофільна еластаза, нмоль/хв•мл	Коливання значень	Середнє значення	Коливання значень	Середнє значення	75,0
		62,5-309,8	176,9±17,4*	62,5-291,4	

Примітка: * – статистично підтвержені відмінності між показниками досліджених хворих та контрольної групи ($p < 0,01$).

Окрім цього рівень еластази у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень поєднаний з туберкульозом плеври суттєво відрізнявся від досліджених хворих на МРТБ основної групи хворих лише на туберкульозом легень. Рівень НЕ у хворих на МРТБ основної групи становив $78,9 \pm 9,2$ нмоль/хв•мл, а у хворих на МРТБ II групи порівняння становив $173,8 \pm 26,9$, тобто був більшим у 2 разу, що залежало на нашу думку саме від специфічного враження у досліджених цієї групи ($p < 0,01$).

Таблиця 3.24 – Порівняння рівня НЕ залежно від чутливості збудника

Досліджувані групи	Середнє значення НЕ, нмоль/хв•мл	
	ВДТБ	МРТБ
Основна група	110,1±11,8	85,3±10,7
I група порівняння	253,2±16,7	-
II група порівняння	176,9±17,4	173,8±26,9
Разом	155,7±10,4*	109,3±12,4*

Примітка: * – статистично підтвержені відмінності між показниками досліджених хворих ($p < 0,01$).

3.5 Стан гормональної системи у досліджених хворих

Дослідження гормональної системи у обстежених нами хворих проводили за рівнем естрадіолу у сироватці крові. Отримані показники порівнювали з показниками відносно здорових осіб, що були представлені контрольною групою. У цій групі обстежених у осіб жіночої статі рівень естрадіолу, під час фолікулярної стадії циклу, коливався на рівні 0,14-0,7 нмоль/л, отже середній рівень естрадіолу становив 0,42 нмоль/л, що ми і приймали за норму. У осіб чоловічої статі рівень естрадіолу коливався від 0,03 до 0,19 нмоль/л, що у середньому становило 0,11 нмоль/л. Таким чином ця цифра була прийнята за нормальний рівень естрадіолу у осіб чоловічої статі ($P \leq 0,05$).

Таблиця 3.25 – Рівень естрадіолу серед хворих основної групи

Основна група хворих n=66	ВДТБ n=42 (нмоль/л)	МРТБ n=24 (нмоль/л)	Контрольна група n=23 (нмоль/л)
Чоловіки n=43	0,27±0,015	0,44±0,05	0,11
Жінки n=23	0,21±0,013	0,63±0,073	0,42

Визначено, що у чоловіків основної групи хворих на чутливий до антибактеріальних препаратів ВДТБ легень рівень естрадіолу коливався від 0,19 н/моль до 0,34 н/моль, що у середньому становить 0,27±0,015 нмоль/л. У хворих на МРТБ чоловіків цієї ж групи рівень естрадіолу коливався від 0,06 нмоль/л до 0,81 нмоль/л, що у середньому склало 0,44±0,05 нмоль/л.

У осіб жіночої статі основної групи, що мали чутливий ВДТБ легень кількість естрадіолу коливалася від 0,18 нмоль/л до 0,22 нмоль/л, що у середньому становить 0,21±0,013 нмоль/л. У досліджених жіночої статі з цієї ж групи, що мали резистентний МРТБ легень рівень естрадіолу коливався у

межах 0,002 нмоль/л до 1,2 нмоль/л, тобто середній рівень гормону складав $0,63 \pm 0,073$ нмоль/л.

Тобто рівень естрадіолу у хворих основної групи, що мали чутливий до антибактеріальних препаратів ВДТБ легень поміж осіб чоловічої статі був більшим від нормального показника майже у 2,5 разу ($P \leq 0,05$). Також встановлено, що рівень естрадіолу у досліджених чоловічої статі основної групи, хворих на МРТБ, перевищував норму майже у 3,5 разу ($P \leq 0,05$). У осіб жіночої статі з основної групи досліджених, що мали чутливий ВДТБ легень, рівень естрадіолу у порівнянні з нормальним показником був меншим у 2,1 разу ($P \leq 0,05$). А у хворих осіб жіночої статі з цієї ж групи, що мали резистентний МРТБ легень рівень естрадіолу був більше, ніж у нормі у 1,4 разу ($P \geq 0,05$). Тобто, більше від норми, але недостовірно.

Таблиця 3.26 – Рівень естрадіолу у осіб І групи порівняння

І група порівняння n= 29	ВДТБ n= 29 (нмоль/л)	Контрольна група n= 23 (нмоль/л)
Чоловіки n= 18	$0,26 \pm 0,018$	0,11
Жінки n= 11	$0,66 \pm 0,08$	0,42

За даними таблиці 3.26 бачимо, що з-поміж досліджених І групи порівняння, де всі хворі мали чутливий ВДТБ туберкульоз плеври, серед осіб чоловічої статі рівень естрадіолу коливався у межах 0,17 нмоль/л до 0,35 нмоль/л, що у середньому склало $0,26 \pm 0,018$ нмоль/л. У осіб жіночої статі цієї ж групи рівень гормону був у межах 0,31 нмоль/л до 1,2 нмоль/л, що у середньому склало $0,66 \pm 0,08$ нмоль/л. Тобто рівень естрадіолу у осіб чоловічої статі І групи порівняння перевершував норму у 2,4 рази. А у осіб жіночої статі цієї ж групи даний показник був більшим від нормального у 1,6 разу, але не являвся достовірним ($p \geq 0,05$).

Таблиця 3.27 – Рівень естрадіолу у досліджених II групи порівняння

II група порівняння n= 32	ВДТБ n= 19 (нмоль/л)	МРТБ n= 13 (нмоль/л)	Контрольна група n=23 (нмоль/л)
Чоловіки n= 21	0,21±0,013	0,18 ± 0,015	0,11
Жінки n= 11	0,67±0,09	0,64 ± 0,098	0,42

Відповідно до таблиці 3.26 у чоловіків хворих на чутливий ВДТБ II групи порівняння рівень естрадіолу коливався на рівні 0,15 нмоль/л – 0,23 нмоль/л і складав у середньому 0,21±0,013 нмоль/л. У хворих на резистентний МРТБ легень і плеври рівень гормону був у межах 0,13 нмоль/л – 0,21 нмоль/л і у середньому становив 0,18 ± 0,015 нмоль/л.

У жінок II групи порівняння хворих на чутливий ВДТБ показники естрадіолу коливалися на рівні 0,35 нмоль/л – 1,0 нмоль/л, середній показник склав 0,67±0,09 нмоль/л. У жінок хворих на поєднаний резистентний туберкульоз плеври та легень показники естрадіолу були на рівні 0,33 нмоль/л – 0,98 нмоль/л, та у середньому становив 0,64 ± 0,098 нмоль/л.

Отже рівень естрадіолу у хворих на чутливий ВДТБ чоловіків II групи порівняння перевершував нормальний показник у 2 рази ($p \leq 0,05$), а у хворих на МРТБ цей показник був більше у 1,5 рази. У жінок, що мали чутливий ВДТБ з цієї ж групи рівень естрадіолу перевершував нормальний показник у 1,6 рази, а рівень цього ж гормону у хворих на МРТБ осіб жіночої статі у 1,5 рази перевищував нормальний показник, але не являлися достовірними ($p \geq 0,05$).

Підсумок

Отримані результати свідчать, що у хворих на легеневий і плевральний туберкульоз, чутливий до антибактеріальної терапії рівень еластази суттєво перевищував показник у осіб, які не мали на час обстеження і у минулому

захворювання легень і плеври (контрольна група 75 нмоль/хв•мл). При легеневому туберкульозі рівень НЕ був вищим у 1,6 разу, а у хворих на туберкульозний плеврит у 3,4 разу, ніж у контрольній групі. У той же час при поєднанні легеневого туберкульозу з плевральним рівень еластази порівняно з контрольною групою був більшим у 2,4 разу. Отже, найбільш активною протеолітична система була при ізольованому туберкульозі плеври, а легеневий процес цю активність значно зменшував. При легеневому туберкульозі активність протеолітичної системи була іще меншою.

Резистентність мікобактерій туберкульозу у хворих на мультирезистентний туберкульоз впливала на протеолітичну активність гальмуючим чином у обстежених хворих усіх груп.

У осіб чоловічої статі, хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю МБТ до антибактеріальних препаратів, мало місце збільшення рівня естрадіолу крові до 0,27 нмоль/л, що перевершує норму у 2,5 разу. При МРТБ було збільшення естрадіолу до 0,44 нмоль/л, що перевищує норму у 3,5 разу і свідчить про залучання додаткових резервів організму у боротьбі з туберкульозною інфекцією.

У осіб жіночої статі поміж хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю МБТ, мало місце зменшення рівня естрадіолу до 0,2 нмоль, тобто у 2,1 разу, що може свідчити за гальмування захисних сил організму, а при МРТБ було збільшення рівня естрадіолу у 1,4 разу – до 0,6 нмоль/л, що може свідчити про напругу захисних сил організму з метою подолати туберкульозну інфекцію.

4 РОЗДІЛ

БЛИЗЬКІ Й ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛЕГЕНЕВИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

4.1 Близькі результати лікування хворих залежно від стану протеолітичної системи

Близькі результати лікування хворих на туберкульоз легень встановлювались шляхом аналізу виписних епікризів зі стаціонарної карти, порівнюючи наслідки залежно від рівня нейтрофільної еластази, та враховуючи динаміку лікувального процесу.

Ми порівняли скарги хворих на початку лікування у стаціонарі та при завершенні ІФ лікування. Так, при виписці зі стаціонару у 21 (50,0%) хворого на чутливий ВДТБ основної групи відмічали наявність температури тіла у межах 37,0 – 37,5° С, що у 2 рази менше, ніж при госпіталізації. Скарги на слабкість висловлювали 19 (45,2%) осіб з цієї ж групи, що також у 2 рази менше, ніж на початку лікування. Скарги на задишку у хворих на чутливий ВДТБ основної групи не відмічалися. Кашель залишився у 23 (54,8%) досліджених цієї ж групи, що у 2 рази менше, ніж при госпіталізації до стаціонару. Залишалося 19 (45,2%) хворих, які не набрали маси тіла у процесі ІФ лікування. Загалом проблеми з масою тіла спостерігались у 2,6 разу менше, ніж при госпіталізації. Скарги на пітливість залишилися у 4 (9,5%) хворих основної групи лікування, що у 6 разів менше, ніж при госпіталізації до стаціонару.

Температуру тіла на рівні 37,0 – 37,5 °С після завершення ІФ лікування зафіксували у 3 (10,3%) хворих першої групи порівняння, що у 2,3 разу менше, ніж на початку лікування. Слабкість не відмічав жоден хворий при завершенні ІФ лікування. На задишку скаржилися 3 (10,3%) досліджених цієї ж групи, що у 5 разів менше, ніж при госпіталізації. Кашель спостерігався у 6 (20,7%) хворих першої групи порівняння, що у 2,2 разу менше, ніж на початку

лікування. Не спостерігався приріст маси тіла у 4 (13,8%) хворих, що у 2,8 разу менше, ніж при госпіталізації. Пітливість відмічалася у 4 (13,8%) досліджених першої групи порівняння, що у 3,3 разу менше, ніж на початку лікування (Таблиця 4.1).

Таблиця 4.1 – Скарги хворих на чутливий ВДТБ при завершенні ІФ лікування

Групи хворих	Температура (37,0-37,5°C) абс.(%)	Слабкість абс.(%)	Задихка абс.(%)	Кашель абс.(%)	Втрата маси тіла абс.(%)	Пітливість абс.(%)
Основна група n=42	21 (50,0%)	19 (45,2%)	0	23 (54,8%)	19 (45,2%)	4 (9,5%)
I група порівняння n=29	3 (10,3%)	0	3 (10,3%)	6 (20,7%)	4 (13,8%)	4 (13,8%)
II група порівняння n= 19	7 (36,8%)	4 (21,5%)	9 (28,1%)	10 (47,4%)	8 (42,1%)	7 (36,8%)
Всього n= 90	31 (34,4%)	23 (25,5%)	12 (13,3%)	39 (43,3%)	31 (34,4%)	15 (16,7%)

При завершенні ІФ лікування у 7 (36,8%) досліджених другої групи порівняння залишалася температура тіла у межах 37,0 – 37,5 °С, що у 2 разу менше, ніж на початку терапії. На слабкість скаржилося 4 (21,5%) досліджених цієї групи, що у 2,5 разу менше, ніж при госпіталізації. Задихку відмічали 9 (28,1%) хворих другої групи порівняння, що у 1,5 разу менше, ніж на початку лікування. Кашель спостерігався у 10 (47,4%) досліджених, що у 1,5 разу менше, ніж при госпіталізації. Не мав місця приріст маси тіла у 8 (42,1%) хворих цієї групи, що у 2 разу менше, ніж на початку терапії. Скарги на пітливість відмічали 7 (36,8%) осіб даної групи, що у 2 разу менше, ніж при госпіталізації. Отже, кількість скарг у хворих на чутливий ВДТБ наприкінці ІФ лікування була значно меншою, ніж при госпіталізації.

У 12 (50,0%) хворих основної групи, що мали МРТБ легень, наприкінці ІФ відмічалася температура тіла у межах 37,0-37,5°C, що у 1,8 разу менше, ніж

на початку лікування. У 10 (41,7%) осіб цієї групи відмічалася слабкість, що у 1,8 разу менше, ніж на початку терапії. У 2 (8,3%) осіб даної групи спостерігалася задишка, що у 4 разу менше, ніж при госпіталізації. Скаржилися на кашель 11 (45,8%) хворих, що у 4,3 разу менше, ніж на початку лікування. Не відмічався набір маси тіла у 9 (37,5%) осіб цієї групи, що у 3 разу менше, ніж на початку ІФ лікування. Скаржились на пітливість 4 (16,7%) особи даної групи порівняння, що у 3 разу менше, ніж при госпіталізації.

У 4 (30,8%) хворих другої групи порівняння, що мали поєднаний МРТБ легень та туберкульоз плеври спостерігалася температури тіла у межах 37,0-37,5°C при завершенні ІФ, що у 2,7 разу більше, ніж при госпіталізації. У 3 (23,1%) осіб цієї групи залишалася загальна слабкість, що у 3 разу менше, ніж на початку терапії. У 2 (15,4%) хворих другої групи порівняння спостерігалась задишка, але була у 5 разів менш частою, ніж на початку лікування. У 6 (46,2%) хворих цієї ж групи залишався кашель, що майже у 2 разу менше, ніж при госпіталізації. У 3 (23,1%) хворих цієї групи порівняння не відмічалось приросту маси тіла, що у 2,7 разу менш часто, ніж на початку лікування. Пітливість спостерігалася у 8 (61,5%) хворих даної групи, що у 1,7 разу менше ніж при госпіталізації.

Таблиця 4.2 – Скарги хворих на МРТБ при завершенні ІФ лікування

Групи хворих	Температура 37,0-37,5°C абс.(%)	Слабкість абс.(%)	Задишка абс.(%)	Кашель абс.(%)	Втрата маси тіла абс.(%)	Пітливість абс.(%)
Основна група n=24	12 (50,0%)	10 (41,7%)	2 (8,3%)	11 (45,8%)	9 (37,5%)	4 (16,7%)
II група порівняння n= 13	4 (30,8%)	3 (23,1%)	2 (15,4%)	6 (46,2%)	3 (23,1%)	8 (61,5%)
Всього n=37	16 (43,2%)	13 (35,1%)	3 (8,1%)	17 (45,9%)	12 (32,4%)	12 (32,4%)

Загалом поміж хворих на МРТБ в основній групі та II групі порівняння відмічалось зменшення скарг наприкінці ІФ лікування. Хоча їхня кількість порівняно з хворими на ВДТБ була дещо більшою, що ми пов'язуємо з більшою «агресивністю» процесу, а також з тим, що опірні сили організму були більш «виснажені» внаслідок агресивності резистентних збудників, ніж у хворих на чутливий ВДТБ.

Особливо мусимо наголосити, що «залишкові» скарги наприкінці ІФ лікування превалювали у хворих, рівень НЕ у яких був меншим за середні значення, тобто меншим за $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл у хворих, що мали чутливий ВДТБ, та меншим за $85,3 \pm 10,7$ нмоль/хв•мл у хворих на МРТБ.

Враховуючи ці дані можна думати, що більша кількість НЕ позитивно впливає на регрес патологічного процесу і, відповідно – на регрес клінічних проявів, оскільки середній рівень НЕ у хворих на чутливий ВДТБ був більшим, ніж у хворих на МРТБ на $24,8$ нмоль/хв•мл.

Окрім цього, було встановлено, що у хворих на чутливий ВДТБ поміж осіб основної групи, у яких рівень НЕ був більшим за $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл, кількість ліжко-днів у стаціонарі при ІФ лікування не перевищувала 60. У той же час, поміж хворих на МРТБ основної групи, у яких рівень НЕ був $85,3 \pm 10,7$ нмоль/хв•мл тривалість перебування у стаціонарі склала 240 ліжко-днів.

Таблиця 4.3 – Вплив рівня НЕ на кількість проведених ліжко-днів

Групи хворих	Чутливий ВДТБ		МРТБ	
	Кількість НЕ (нмоль/хв•мл)	Кількість ліжко-днів	Кількість НЕ (нмоль/хв•мл)	Кількість ліжко-днів
Основна група	$110,1 \pm 11,8$	60	$85,3 \pm 10,7$	240
I група порівняння	$253,2 \pm 16,7$	60	-	-
II група порівняння	$176,9 \pm 17,4$	74	$85,3 \pm 10,7$	245

Визначено, що у хворих I групи порівняння, які мали чутливий ВДТБ з рівнем еластази понад $253,2 \pm 16,7$ нмоль/хв•мл, спостерігалась позитивна

динаміка внаслідок специфічної антибіотикотерапії, що проявлялося абацилюванням та позитивними рентгенологічними змінами: ліквідація випоту, розкриття синусів, відновлення рухливості діафрагми, відсутність її деформації і плевральних нашарувань. Такі особи перебували у стаціонарі у середньому 60 ліжко-днів.

Поміж хворих II групи порівняння, у яких був чутливий ВДТБ з рівнем еластази $176,9 \pm 17,4$ нмоль/хв•мл і більше, кількість ліжко-днів у середньому склала 74. Поміж хворих на МРТБ цієї групи, рівень НЕ у яких складав $85,3 \pm 10,7$ нмоль/хв•мл і більше, кількість ліжко днів коливалась, у середньому у межах 245. Тобто, при більшій кількості НЕ ($176,9 \pm 17,4$ нмоль/хв•мл) скорочувався термін лікування, тоді як при меншій кількості еластази ($85,3 \pm 10,7$ нмоль/хв•мл) термін лікування збільшувався. Отже, порівнюючи тривалість лікування у стаціонарі хворих ГП-1 і ГП-2, бачимо, що при більшому рівні еластази ($253,2$ нмоль/хв•мл) кількість ліжко-днів була відносно невеликою (60), тоді як при меншій її кількості ($176,9$ нмоль/хв•мл) кількість ліжко-днів також залишалася незначною (74), але була більшою, ніж у попередній (ГП-1) групі. Таким чином при значно меншому рівні НЕ кількість ліжко-днів була значно більшою. Даний факт підтверджує вплив НЕ на тривалість стаціонарного лікування: більший рівень еластази скорочує кількість ліжко-днів.

У разі відсутності абацилювання за встановлений термін перебування в умовах стаціонару подовжувалось ще на 30 ліжко-днів, і контрольна мікроскопія проводилася вже після отримання 90 доз антибактеріальних препаратів. Так, абацилювання у хворих на ВДТБ відбувалося у середньому після 60-90 доз препаратів отриманих у процесі ІФ лікування. З наведеного бачимо, що у хворих на МРТБ при рівні НЕ, який був значно меншим у хворих I та II груп порівняння, тривалість ліжко-днів була більшою, ніж у хворих основної групи при незначному рівні НЕ та у хворих ГП-1. На нашу думку, це залежало від поширеності легеневого процесу і, як наслідок, хворі ОГ та ГП-2

потребували більш тривалого стаціонарного лікування, що і відбилося у значній кількості ліжко-днів.

По завершенні ІФ лікування у хворих основної групи при чутливих формах туберкульозу легень абацильованих було 27 (40,9%) осіб, при рівні НЕ $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл. Поміж осіб І групи порівняння абацильованих було 16 (55,2%) хворих, при рівні НЕ більшому за $253 \pm 16,7$ нмоль/хв•мл. Поміж хворих ІІ групи порівняння, після закінчення ІФ лікування, абацильованими були 13 (40,6%) осіб при рівні НЕ $176,9 \pm 17,4$ нмоль/хв•мл.

У хворих на резистентний тип туберкульозу легень (МРТБ) основної групи з рівнем еластази більшим за $85,3 \pm 10,7$ нмоль/хв•мл спостерігалася позитивна динаміка у вигляді абацилювання після 90 доз протитуберкульозних препаратів. Також абацилювання спостерігалось у 9 (28,1%) осіб ІІ групи порівняння після 90 отриманих доз, при рівні НЕ $173,8 \pm 26,9$ нмоль/хв•мл.

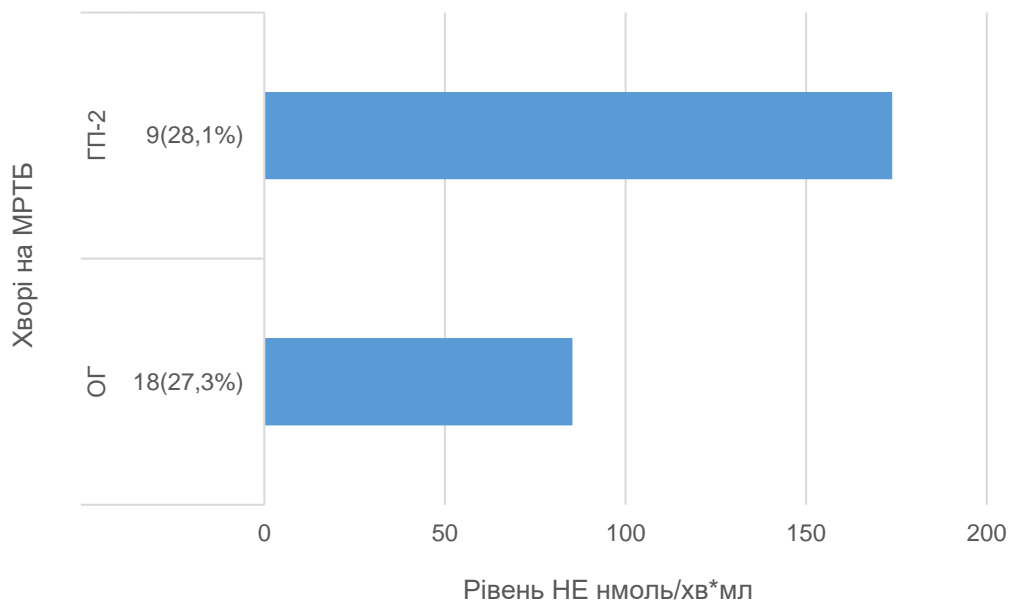


Рисунок 4.1 – Абацилювання у хворих на МРТБ залежно від рівня НЕ

У 32 (48,5%) досліджених основної групи, що мали чутливий ВДТБ, середній рівень НЕ у яких був у межах $132,7$ нмоль/хв•мл мало місце

покращення рентгенологічної динаміки за типом ущільнення вогнищевих утворів. У 2 (3,0%) осіб рівень НЕ у яких у середньому складав 215,2 нмоль/хв•мл відмічалось розсмоктування вогнищ. У 5 (7,6%) хворих цієї ж групи відмічалось фіброзування уражених ділянок легень при рівні НЕ 121,6 нмоль/хв•мл.

Таблиця 4.4 – Вплив НЕ на характер рентгенологічних змін у ІФ лікування у хворих на ВДТБ

Групи хворих	Розсмоктування	Ущільнення	Фіброзування
Основна група	2 (3,0%)	32 (48,5%)	5 (7,6%)
Рівень НЕ нмоль/хв•мл	215,2	132,7	121,6
І група порівняння	10 (34,5%)	8 (27,6%)	-
Рівень НЕ нмоль/хв•мл	253,2	224,1	-
ІІ група порівняння	1 (3,1%)	14 (43,8%)	3 (9,4%)
Рівень НЕ нмоль/хв•мл	291,3	197,9	189,9

Згідно з таблицею 4.4 у 10 (34,5%) хворих І групи порівняння, що мали чутливий ВДТБ, внаслідок антибактеріальної терапії і плевральних пункцій відмічалось розсмоктування. Так у 4 (13,8%) осіб цієї групи порівняння при променевому обстеженні залишків випоту не було, косто-діафрагмальні синуси були вільними, рух діафрагми відновився, контури її не мали деформацій, а плевральні нашарування не визначалися (дані УЗД). Рівень НЕ у цих хворих коливався у межах $278,5 \pm 11,4$ нмоль/хв•мл, тобто більшим за середній показник у даній групі. У інших 6 (20,7%) хворих, при рівні НЕ у межах $253,2 \pm 16,7$ нмоль/хв•мл, також спостерігалася подібна ультрасоноскопічна картина. Після завершення ІФ лікування у 7 (24,1%) осіб цієї групи порівняння відмічалось зменшення плевральних нашарувань при рівні НЕ 243,8 нмоль/хв•мл, що було меншим за середній показник. У 8 (27,6%) осіб відмічалось звільнення синусів від випоту та ущільнення ушкоджених ділянок плеври. Рівень НЕ у цих хворих був у межах 224,1 нмоль/хв•мл, що значно менше, ніж у попередніх хворих (224,1 нмоль/хв•мл

проти 243,8 нмоль/хв•мл). У 4 (13,8%) хворих при рівні НЕ 144,7±2,7 нмоль/хв•мл, що було значно меншим за середній показник, спостерігалася хронізація процесу, яка проявлялася затримкою у ліквідації випоту та фіброзуванням пристінкової плеври, ознаками якої були «стискуючі» болі у відповідному гемітораксі, деформацією діафрагми, деяким зменшенням відповідної половини грудної клітки за рахунок опускання плечового пояса, зменшення рухливості діафрагми, значного ущільнення пристінкового листка плеври, що виявилось при пункції плевральної порожнини. Вважаємо такий наслідок результатом значно меншої кількості НЕ, що супроводжувалося затримкою випоту у плевральній порожнині, випадінням білка, що і було ґрунтом для фіброзування плеври

Рентгенологічні зміни, за типом ущільнення уражених ділянок легень, спостерігалися у 14 (43,8%) досліджених II групи порівняння, рівень НЕ у яких у середньому складав 197,9 нмоль/хв•мл. Фіброзування легеневих утворів спостерігали при рівні НЕ більшому за 189,9 нмоль/хв•мл у 3 (9,4%) осіб II групи порівняння. У 1 (3,1%) хворого цієї ж групи мало місце розсмоктування запальних змін при рівні НЕ 291,3 нмоль/хв•мл.

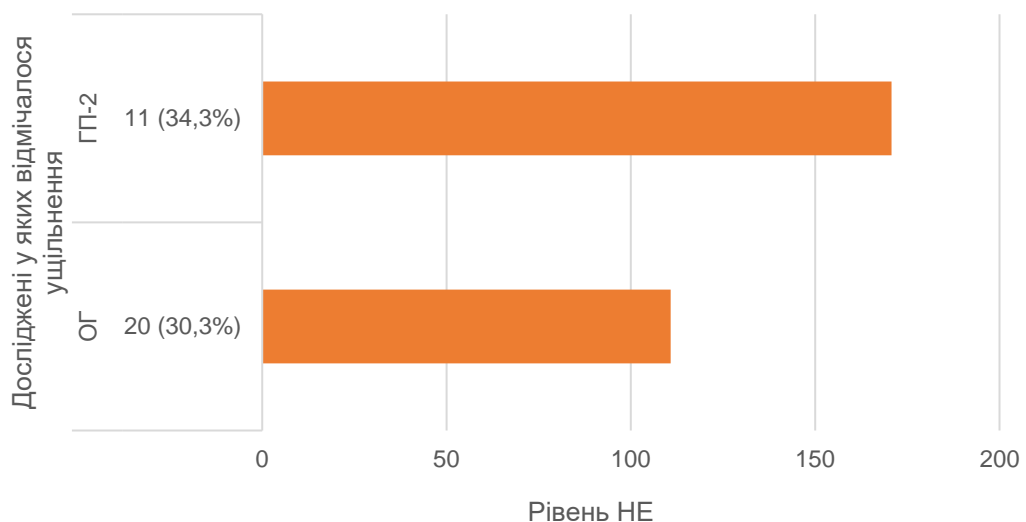


Рисунок 4.2 – Ущільнення вогнищ у хворих на МРТБ після завершення ІФ лікування

За даними діаграми 4.2, поміж хворих, що мали МРТБ легень основної групи у 20 (30,3%) осіб рівень НЕ у яких був у межах 110,8 нмоль/хв•мл спостерігалось ущільнення вогнищ. У 11 (34,3%) осіб II групи порівняння, у яких рівень НЕ був на рівні 170,7 нмоль/хв•мл, також спостерігалася подібна рентгенологічна картина (ущільнення вогнищ).

Таким чином у хворих на чутливий туберкульоз усіх трьох груп рентгенологічні зміни залежали від рівня НЕ крові й у інтенсивну фазу лікування мали такі прояви. А саме, у хворих основної групи при рівні НЕ $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл і більше розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін спостерігали у 2 (3,0%) осіб, ущільнення – у 32 (48,5%) хворих, а фіброзування – у 5 (7,6%) досліджених.

У хворих ГП-1, що мали чутливий ВДТБ при високому рівні НЕ більшим за 253,2 нмоль/хв•мл, розсмоктування вогнищ спостерігали у 10 (34,5%) осіб, ущільнення відмічалось у 8 (27,6%) хворих при рівні НЕ 224,1 нмоль/хв•мл.

У 1 (3,1%) хворого ГП-2, який мав чутливий ВДТБ при рівні НЕ 291,3 нмоль/хв•мл, відмічалось розсмоктування інфільтративно-вогнищевих утворів спостерігалось, ущільнення спостерігалось – у 14 (43,8%) осіб при рівні НЕ 197,9 нмоль/ хв•мл, а фіброзування трапилося у 3 (9,4%) досліджених при рівні НЕ 189,9 нмоль/ хв•мл.

У 7 (10,6%) осіб ОГ при рівні НЕ меншим за 110,1 нмоль/хв•мл, не відмічалось позитивної рентгенологічної динаміки, у 2 (3,1%) з них спостерігалось збільшення кількості інфільтративно-вогнищевих змін.

У 4 (13,8%) осіб ГП-1 у яких рівень НЕ був на рівні $144,7 \pm 2,7$ нмоль/хв•мл спостерігалася хронізація плеврального туберкульозного процесу.

Загалом з наведеного бачимо, що рентгенологічні зміни різного напрямку мали залежність від кількості нейтрофільної еластази крові. Так, у хворих на чутливий ВДТБ з рівнем НЕ більше 121,6 нмоль/хв•мл процес ущільнення зони ураженої легеневої тканини при завершенні інтенсивної фази лікування переважав, що особливо помітно у хворих I групи порівняння. У хворих на

МРТБ при рівні НЕ більшому за 110,8 нмоль/хв•мл також відмічалась позитивна рентгенологічна динаміка.

4.2 Вплив ендокринної системи (на прикладі естрадіолу) на близькі результати лікування хворих

Блиькі результати лікування хворих на туберкульоз легень залежно від стану ендокринної системи на прикладі естрадіолу встановлювали шляхом аналізу та порівняння результатів стаціонарного лікування у всіх групах досліджених. Протягом інтенсивної фази лікування було встановлено, що у хворих чоловічої статі основної групи, які мали чутливий ВДТБ легень, при рівні естрадіолу у плазмі крові 0,21 н/моль кількість ліжко-днів склала 62. У той же час поміж осіб жіночої статі цієї ж групи рівень естрадіолу у яких був на рівні 0,42 н/моль, кількість ліжко-днів склала 60. Дане порівняння показує, що рівень естрадіолу у плазмі крові в осіб чоловічої статі і в осіб жіночої статі незалежно від значної між ними різниці, на тривалість перебування хворих на стаціонарному лікуванні не впливали (62 і 60 ліжко-днів відповідно) $p \geq 0,05$.

У осіб чоловічої статі хворих на МРТБ, кількість естрадіолу у яких складала 0,44 н/моль, тобто були удвічі більшою, ніж у попередній групі, кількість ліжко-днів, у яких була потреба, склала 242, що було більше у 4 разу ($p \leq 0,05$). У осіб жіночої статі цієї ж групи, що мали МРТБ, при рівні естрадіолу 0,72 н/моль, кількість ліжко-днів теж становила 240, що також було більше, ніж у хворих на ВДТБ у 4 разу ($p \leq 0,05$).

Таким чином, у осіб чоловічої і осіб жіночої статі при МРТБ легень тривалість ліжко-днів (240 і 242 відповідно) не відрізнялася, хоча кількість естрадіолу у хворих жіночої статі превалювала над такою у осіб чоловічої статі у 1,6 разу. З огляду на це можна думати, що естрадіол на тривалість стаціонарного лікування у наших хворих (кількість ліжко-днів) не впливав, що підтверджується однаковою кількістю ліжко-днів при суттєвій різниці у

кількості гормону у осіб чоловічої і жіночої статі. Напевне тривалість лікування зумовлювалася саме мультирезистентністю.

Наведене, на нашу думку, є додатковим аргументом на користь того, що тривалість лікування зумовлюється не рівнем естрадіолу удосліджених, а чутливістю МБТ у хворих на різні форми туберкульозу. У хворих чоловічої статі першої групи порівняння, які мали чутливий ВДТБ, рівень естрадіолу у яких був у межах 0,21 н/моль кількість ліжко-днів у стаціонарі становила 66. Разом з тим, у осіб жіночої статі при рівні естрадіолу 0,48 н/моль, цієї ж групи порівняння, кількість ліжко-днів була у межах 62 ($p \geq 0,05$), тобто, практично не відрізнялося, тоді як рівень ЕСТР у осіб жіночої статі був більшим у 2,3 рази.

У осіб чоловічої статі хворих на чутливий ВДТБ II групи порівняння, у яких рівень естрадіолу був у межах 0,17 н/моль кількість використаних ліжко-днів становила у середньому 73, що суттєво більше, ніж у хворих основної групи. У осіб жіночої статі цієї ж групи, що мали чутливий ВДТБ, у яких рівень естрадіолу знаходився у межах 0,57 н/моль, кількість ліжко-днів не перевищувала 67 ($p \geq 0,05$). Отже, різниці у кількості ліжко-днів у хворих цієї групи порівняння не було, проте рівень ЕСТР відрізнявся суттєво – його кількість у осіб жіночої статі перевищувала таку у хворих чоловічої статі у 3,4 рази, що аргументує нашу попередню думку: вміст у плазмі крові естрадіолу на тривалість стаціонарного лікування на пряму не впливає.

У хворих чоловічої статі цієї групи порівняння, хворих на МРТБ, рівень естрадіолу яких був на рівні 0,25 н/моль кількість ліжко-днів складала 242. У хворих жіночої статі, цієї ж групи дослідження, які мали резистентний туберкульоз, при кількості естрадіолу 0,53 н/моль кількість ліжко-днів становила 240 ($p \geq 0,05$). Тобто, незалежно від значної розбіжності у кількості естрадіолу у осіб чоловічої і жіночої статі на користь останніх (у 2,1 рази), кількість ліжко-днів практично не відрізнялася (242 і 240 відповідно). Наведене додатково підтверджує висловлене нами припущення стосовно тривалості стаціонарного лікування, яке визначається не рівнем естрадіолу у

плазмі крові, а характером чутливості МБТ до антимікобактеріальних препаратів.

Після завершення ІФ лікування у хворих чоловічої статі, які належали до основної групи і мали чутливий ВДТБ легень, абацилювання відбулося у 19 (28,8%) осіб, при рівні ЕСТР більшому за 0,20 н/моль. Між осіб жіночої статі, цієї ж групи, абацилювання спостерігалось у 8 (12,1%) осіб, а рівень естрадіолу у них складав 0,44 н/моль. Таким чином, активність абацилювання у осіб чоловічої статі при чутливому туберкульозі була більшою у 2,4 разу, порівняно з хворими жіночої статі цієї групи ($p \leq 0,05$) (Діаграма 4.3). Це при різниці естрадіолу у 2,2 разу на користь осіб жіночої статі. Наведене свідчить за відсутність впливу естрадіолу на рівень абацилювання.

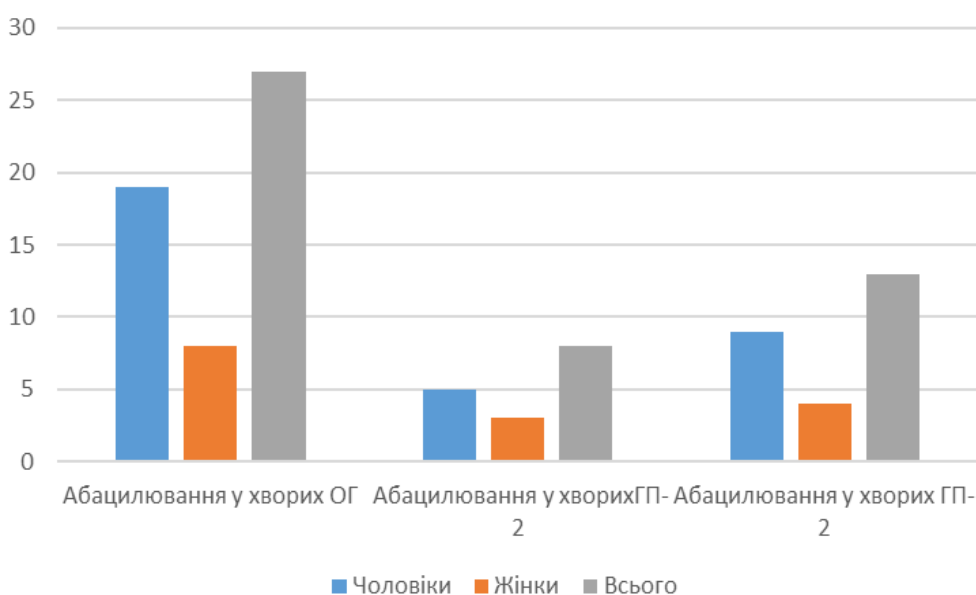


Рисунок 4.3 – Абацилювання у хворих на ВДТБ після ІФ лікування

Поміж хворих чоловічої статі I групи порівняння при рівні естрадіолу 0,21 н/моль, у яких був чутливий ВДТБ легень, абацилювання спостерігалось у 9 (31,0%) осіб. У 7 (24,1%) осіб жіночої статі цієї ж групи рівень естрадіолу у яких був у межах 0,66 н/моль, також відбулося абацилювання у процесі ІФ лікування. Таким чином у осіб чоловічої статі ефективність абацилювання досліджених цієї групи (ГП-1) не відрізнялася від такої у хворих жіночої статі

цієї групи (24,1%;31% відповідно) при значній різниці у показнику естрадіолу (0,21 н/моль і 0,66 н/моль відповідно), що підтверджує відсутність впливу ЕСТР на процес абацилювання.

У 7 (21,9%) хворих чоловічої статі, що мали чутливий туберкульоз у II групи порівняння, відмічалось припинення бактеріовиділення після завершення ІФ при рівні естрадіолу у них 0,24 н/моль. Поміж хворих жіночої статі цієї ж групи (ГП-2) у 2 (6,3%) осіб, при рівні естрадіолу 0,63 н/моль також відмічалось припинення бактеріовиділення. Проте у осіб чоловічої статі абацилювання настало частіше у 3,5 разу, хоча рівень ЕСТР був більшим у осіб жіночої статі, ніж у хворих чоловічої статі у 2,5 разу. З огляду на це можна думати, що естрадіол гальмує процес абацилювання.

Між хворих основної групи чоловічої статі, що мали МРТБ легень, при рівні естрадіолу 0,55 н/моль абацилювання відбулося у 12 (18,2%) осіб. У 6 (9,1%) осіб жіночої статі цієї ж групи при рівні естрадіолу у межах 0,72 н/моль також відмічалось абацилювання. Отже у осіб чоловічої статі абацилювання було частішим у 2 разу. Поміж хворих II групи порівняння спостерігалось абацилювання у 6 (18,8%) осіб чоловічої статі, рівень естрадіолу у яких у середньому складав 0,19 н/моль. поміж осіб жіночої статі цієї ж групи абацилювання відбулося у 3 (9,4%) хворих при середньому рівні естрадіолу 0,74 н/моль. Отже, у осіб чоловічої статі абацилювання було частішим у 2 разу при рівні ЕСТР меншому у 3,9 разу. Наведене свідчить за вплив на абацилювання рівня естрадіолу, а саме з більшим рівнем ЕСТР гальмування бактеріовиділення було меншим у 2 разу у хворих. Наведене підтверджується різницею вмісту цього гормону у осіб чоловічої і жіночої статі, у 3,9 разу ($p \leq 0,05$) на користь хворих жіночої статі.

Позитивна динаміка рентгенологічної картини за типом ущільнення вогнищ у досліджених осіб чоловічої статі основної групи, на тлі чутливого ВДТБ легень, рівень естрадіолу у яких коливався у межах 0,25 н/моль відмічалось у 23 (34,8%) осіб. Поміж хворих жіночої статі, цієї групи, що мали чутливий ВДТБ, а середній рівень естрадіолу був на рівні 0,68 н/моль, подібні

рентгенологічні зміни зафіксовано у 9 (13,6%) осіб, що більше на рахунок чоловічої статі у 2.6 разу ($p \leq 0,05$). Розсмоктування вогнищ у легеневій паренхімі спостерігалось у 2 (3,0%) осіб чоловічої статі основної групи, при рівні естрадіолу 0,27 н/моль. Фіброзування уражених ділянок легень спостерігалось у 4 (6,1%) осіб чоловічої статі і 1 (1,5%) особи жіночої статі основної групи, при чутливому ВДТБ, при рівні естрадіолу 0,29 н/моль, та 0,78 н/моль відповідно. Тобто, при рівні естрадіолу, більшому у 2,5 разу поміж осіб жіночої статі порівняно з його кількістю у хворих чоловічої статі основної групи, ущільнення легеневих вогнищево-інфільтративних утворів трапилося менш часто майже у 3 рази, що на нашу думку, свідчить за гальмівний вплив естрадіолу на динаміку рентгенологічних змін, що проявилось гальмуванням ущільнень і фіброзуванням вогнищ під впливом естрадіолу.

Позитивна динаміка у вигляді розсмоктування плеврального випоту спостерігалася у 10 (34,5%) осіб чоловічої статі I групи порівняння, що мали чутливий ВДТБ, при рівні естрадіолу у межах 0,28 н/моль. Розсмоктування плевральних нашарувань відмічалось у 8 (27,6%) досліджених поміж осіб жіночої статі цієї ж групи, при рівні естрадіолу 0,60 н/моль. У 4 (13,8%) осіб чоловічої статі відмічалось фіброзування плеври при рівні ЕСТР 0,23 н/моль. У 3 (10,3%) досліджених поміж осіб жіночої статі відмічалось фіброзування плеври при рівні ЕСТР 0,53 н/моль. У 4 (13,8%) осіб чоловічої статі спостерігалася хронізація плеврального випоту при рівні ЕСТР нижчому за 0,21 н/моль.

Ущільнення вогнищ у хворих на чутливий ВДТБ другої групи порівняння спостерігалось у 10 (31,3%) осіб чоловічої статі при рівні естрадіолу – 0,34 н/моль. У 4 (12,5%) осіб жіночої статі цієї ж групи, що мали чутливий ВДТБ, спостерігалися зміни за типом ущільнення вогнищ, при рівні естрадіолу у межах – 0,71 н/моль. Що більше на користь хворих чоловічої статі у 2,5 разу ($p \leq 0,05$), що підтверджує гальмування цього процесу (ущільнення вогнищ) більшим вмістом ЕСТР. Розсмоктування спостерігалось у 1 (3,1%) особи чоловічої статі з цієї групи, при рівні естрадіолу 0,20 н/моль. Між осіб

чоловічої статі другої групи порівняння, що мали чутливий ВДТБ легень та плеври, фіброзування мало місце у 3 (9,4%) осіб, при рівні естрадіолу у межах 0,25 н/моль. У осіб жіночої статі дані рентгенологічні зміни не відмічалися. У 8 (25,0%) осіб чоловічої статі цієї групи (ГП-2) спостерігалось ущільнення уражених ділянок, при рівні естрадіолу 0,51 н/моль. Такого ж типу зміни спостерігалися у 3 (9,4%) осіб жіночої статі цієї групи, при рівні естрадіолу 0,67 н/моль. Отже, ущільнення уражених ділянок було частішим у осіб чоловічої статі у 2,7 разу ($p \leq 0,05$). Таким чином можна припустити, що естрадіол у збільшеній кількості гальмував ущільнення вогнищ у досліджених осіб жіночої статі основної групи. Наведене підтверджене тим, що незважаючи на те, що рівень естрадіолу у осіб жіночої статі був більшим у 2 разу, ніж у осіб чоловічої статі основної групи ефективність ущільнень патологічних змін спостерігали менш часто у 3 рази. У осіб чоловічої статі першої групи порівняння при рівні ЕСТР меншому у 2 рази ніж у осіб жіночої статі (0,28 н/моль проти 0,60 н/моль) відмічалось розсмоктування вогнищ у 1,25 разу частіше. Ущільнення вогнищ у осіб чоловічої статі другої групи порівняння відбувалось у 2,5 разу більше аніж у осіб жіночої статі цієї групи, при цьому рівень ЕСТР у останніх перевищував рівень гормону у осіб чоловічої статі у 2 рази. Наведене підтверджує нашу думку щодо гальмування ущільнення вогнищевих утворів гормонами цього типу (естрадіолу) та відповідний вплив естрадіолу на динаміку рентгенологічних змін.

Між хворих на МРТБ легень основної групи у 11 (16,6%) осіб чоловічої статі, спостерігалось ущільнення вогнищ при рівні естрадіолу 0,39 н/моль. У 9 (13,6%) осіб жіночої статі, що мали МРТБ цієї ж групи, також спостерігалось ущільнення уражених ділянок легень, при рівні естрадіолу 0,59 н/моль ($p \geq 0,05$).

4.3 Віддалені результати лікування хворих

Віддалені результати лікування досліджених хворих встановлювались шляхом аналізу проведеного у системі E-tbmanager, при якій досліджували насамперед прихильність до лікування на стаціонарному та амбулаторному етапах завершення основного курсу терапії у повному обсязі та динаміку процесу у підтримуючій фазі лікування. У процесі вивчення наслідків лікування ми намагалися прослідкувати взаємозв'язок між станом протеолітичної системи (на прикладі нейтрофільної еластази) та перебігом туберкульозного процесу у підтримуючій фазі лікування.

Таблиця 4.5 – Наслідки лікування хворих у інтенсивну фазу

Групи хворих	Виліковано (абс.%)	Перервали лікування (абс.%)	Померли (абс.%)
ОГ n=66	51 (77,3%)	13 (19,7%)	2 (3,0%)
ГП-1 n=29	25 (86,4%)	4 (13,6%)	-
ГП-2 n=32	19 (59,4%)	8 (25,0%)	5 (15,6%)
Всього n=127	95 (74,8%)	25 (19,9%)	7 (5,5%)*

Примітка: *- рівень НЕ був менший за 110,1 нмоль/хв•мл

Встановлено, що вдало завершили основний курс лікування у повному обсязі 51 (77,3%) особа основної групи досліджених. У ГП-1 таке завершення було зафіксовано у 25 (86,2%) осіб. Позитивний результат лікування мав місце у 19 (59,4%) осіб ГП-2. Перервали основний курс лікування 13 (19,7%) осіб ОГ. Між досліджених груп порівняння перервали лікування 4 (13,6%) особи першої групи та 8 (25,0%) осіб II групи порівняння. При цьому померло 2 (3,0%) хворих основної групи та 5 (15,6%) хворих другої групи порівняння. Кількість осіб, що перервала лікування після завершення стаціонарного

лікування (ІФ) корелювало з кількістю осіб, що зловживали алкоголем у досліджених групах. Так, в ОГ алкоголем зловживало 13 (19,7%) досліджених. Вони й перервали лікування у підтримуючій фазі на амбулаторному етапі. У ГП-1 зловживали алкоголем 8 (27,8%) досліджених, а 4 (13,6%) з них перервали лікування у ПФ. У ГП-2 7 (21,9%) осіб мали проблеми з алкоголем та 2 (1,7%) знаходились на замісній терапії, 8 (25,0%) з цих осіб перервали лікування.

Таблиця 4.6 – Динаміка рентгенологічних змін у підтримуючій фазі лікування

Групи хворих	Розсмоктування вогнищ (абс.%)	Фіброзування (абс.%)	Негативна динаміка (абс.%)
ОГ n=66	47 (71,2%)	9 (13,6%)	10 (15,2%)
ГП-1 n=29	18 (62,1%)	7 (24,1%)	4 (13,6%)
ГП-2 n=32	6 (18,8%)	18 (56,3%)	8 (25,5%)
Всього n=127	71 (55,9%)	34 (26,8%)	24 (20,5%)

Ці особи не лише перервали лікування, а й відірвалися від спостереження за місцем виявлення захворювання.

Після завершення основного курсу лікування рентгеноморфологічні зміни туберкульозного процесу мала такий характер. У 47 (71,2%) осіб основної групи відмічалось повне розсмоктування вогнищ. У 9 (13,6%) хворих цієї групи спостерігалось фіброзування вогнищ. У 10 (15,2%) досліджених мала місце негативна динаміка. А саме, у 3 (4,5%) досліджених, що мали чутливий ВДТБ відмічалось збільшення вогнищ ураження у розмірах у цих хворих рівень НЕ був нижчим за $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл та рівень ЕСТР нижчий за $0,21 \pm 0,013$ нмоль/л. У 5 (7,6%) осіб, що мали МРТБ спостерігалось

поширення процесу за типом дисемінації на раніше неушкоджені ділянки легень. У 2 (3,0%) досліджених на МРТБ виникли ознаки деструкції раніше ураженої вогнищевим процесом легеневої тканини. У цих хворих рівень НЕ був меншим за $85,3 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл, а рівень ЕСТР – був менший за $0,44 \pm 0,05$ нмоль/л. У 7 (24,1%) осіб I групи порівняння спостерігалось фіброзування плевральних нашарувань.

У 18 (62,1%) відмічалось розсмоктування плевральних нашарувань при рівні НЕ у межах $252,7 \pm 15,8$ нмоль/хв•мл та рівні ЕСТР більшому за $0,26 \pm 0,018$ нмоль/л. У 4 (13,6%) осіб мала місце негативна рентгенологічна динаміка, яка проявилася у 3 (10,3%) осіб трансформацією запального плеврального процесу у хронічний плеврит. У 1 (3,4%) хворого відмічався розвиток емпієми плеври. Рівень НЕ у цих хворих був меншим за $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл, а рівень ЕСТР був меншим за $0,21 \pm 0,013$ нмоль/л.

Поміж хворих 2 групи порівняння у 6 (18,8%) відмічалось розсмоктування вогнищ, у 18 (56,3%) – спостерігалось фіброзування уражених ділянок. У 8 (25,5%) хворих на МРТБ мала місце негативна динаміка процесу за типом утворення вогнищ деструкції, рівень НЕ у цих хворих був меншим за $85,3 \pm 10,7$ нмоль/хв•мл Рівень ЕСТР меншим за $0,21 \pm 0,013$ нмоль/л.

Таким чином у хворих основної групи, 1 групи порівняння та 2 групи порівняння, що мали чутливий ВДТБ, при рівні НЕ нижчому за $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл, а рівні ЕСТР меншому за $0,21 \pm 0,013$ нмоль/л відмічалась негативна динаміка у ПФ лікування. Між досліджених хворих усіх груп, що мали МРТБ та рівень НЕ менший за $85,3 \pm 10,7$ нмоль/хв•мл, при рівні ЕСТР меншим за $0,21 \pm 0,013$ нмоль/л також відмічалась негативна динаміка процесу при лікуванні у ПФ терапії.

4.4 Порівняльна характеристика стану протеолітичної системи (на прикладі нейтрофільної еластази) та стану ендокринної системи (на прикладі естрадіолу)

Ми порівняли рівень НЕ та ЕСТР у хворих всіх досліджених груп з огляду на результати проведеного лікування. Згідно з діючими протоколами лікування легеневого туберкульозу рівень абацилювання хворих є індикатором позитивної динаміки специфічних легневих змін і, як наслідок, відсутність мікобактерій туберкульозу при контрольному мікроскопічному дослідженні наприкінці курсу лікування є маркеромвилікування.

У всіх групах досліджених позитивна динаміка лікування у вигляді абацилювання та покращення рентгенологічної картини спостерігалася при підвищених значеннях НЕ та ЕСТР. Порівнявши їх значення можна встановити прогностичні мінімуми при яких вже на старті антибактеріальної терапії варто очікувати сприятливого завершення протитуберкульозної терапії. Так, при рівні НЕ більшим за $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл та рівні ЕСТР більшому за $0,21 \pm 0,013$ нмоль/л на початку лікування у 39 (59,1%) хворих ОГ мало місцевиліковування після завершення повного курсу лікування. У 17 (25,8%) хворих на МРТБ ОГ дослідження при рівні НЕ $85,3 \pm 10,7$ нмоль/хв•мл при рівні ЕСТР вищому за $0,44 \pm 0,05$ нмоль/л також відмічаласявиліковування. У 25 (86,4%) хворих на чутливий ВДТБ I групи порівняння при рівні НЕ $252,7 \pm 15,8$ нмоль/хв•мл та рівні ЕСТР більшому за $0,26 \pm 0,018$ нмоль/л на початку терапії відмічаласявиліковування після завершення основного курсу лікування. У 19 (59,4%) хворих на чутливий ВДТБ II групи порівняння при рівні НЕ більшому за $176,9 \pm 17,4$ нмоль/хв•мл та рівні ЕСТР більшому за $0,21 \pm 0,013$ нмоль/л на початку лікування, також відмічаласявиліковування після завершення повного курсу лікування.

З огляду на наведене бачимо, що більшість досліджених в усіх групах 95 (74,8%), які мали рівень НЕ і ЕСТР більшим за контрольні середні показники ($75,0$ нмоль/хв•мл НЕ та $0,11$ нмоль/л ЕСТР) по завершенню

повного курсу терапії вилікувалися від туберкульозу. У той же час, бачимо, що рівень НЕ та рівень ЕСТР не впливає на швидкість абацилювання досліджених хворих. Тобто підвищені рівні НЕ і ЕСТР можуть вказувати на позитивний результат лікування у майбутньому, по завершенню лікування, але при дотриманні режиму встановленого курсу анбибактеріальної терапії.

Підсумок

Таким чином у хворих на чутливий ВДТБ кількість проведених днів у стаціонарі в процесі ІФ лікування коливалась у межах 60 – 90 ліжко-днів, а у середньому склала 67. Хворі на МРТБ протягом інтенсивної фази лікування перебували в стаціонарі від 240 до 270 ліжко днів. Тобто, середні показники тривалості стаціонарного лікування були значно більшими за встановлені нормативи лікування, саме при МРТБ.

Так, у хворих на ВДТБ усіх трьох груп дослідження, у яких рівень НЕ був вищим за $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл, а рівень ЕСТР був $0,21 \pm 0,013$ нмоль/л абацилювання наставало у встановлені протоколом лікування терміни, - тобто 60 ліжко-днів. У досліджених хворих усіх трьох груп, у яких рівень НЕ становив $85,3 \pm 10,7$ нмоль/хв•мл, а рівень ЕСТР складав $0,44 \pm 0,05$ нмоль/л і вони мали МРТБ, абацилювання спостерігалось після 240 отриманих доз лікування.

У хворих на чутливий ВДТБ при рівні НЕ більшому за $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл фіброзування ураженої легеневої тканини переважало при завершенні інтенсивної фази лікування, що особливо було помітно у хворих основної та другої групи порівняння. Те ж саме можна відмітити і у досліджених хворих, що мали МРТБ, а саме у хворих при рівні НЕ більшим за $85,3 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл превалювало ущільнення вогнищ ураження.

З наведеного бачимо, що рівень НЕ вищий за $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл, може бути прогностичним рівнем, який свідчитиме за можливу позитивну динаміку при лікуванні чутливого ВДТБ . Подібний висновок можна зробити

й стосовно рівня естрадіолу, особливо це стосується осіб чоловічої статі. Так, у хворих, що мали рівень естрадіолу більший за $0,21 \pm 0,013$ н/моль спостерігалася позитивна динаміка лікування у вигляді абацилювання та покращення рентгенологічної динаміки. Зловживання алкоголем було найбільш обтяжуючим фактором при якому терапія хворих переривалась або ж закінчувалась невдачею лікування. Рівень еластази у таких хворих був нижче «прогностичного» позитивного рівня.

5 РОЗДІЛ

ВИСНОВКИ ТА АНАЛІЗ З ОБГОВОРЕННЯМ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

5.1 Аналіз та обговорення отриманих результатів

Однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем в Україні у XXI столітті продовжує залишатися ТБ. Так, з початку 90-х років XX століття до 2017 року захворюваність на ТБ та смертність від нього у нашій країні збільшилися майже втричі. Проте, внаслідок реалізації кількох національних програм, починаючи з 2017 року, ніби вдалося домогтися стабілізації і поступового зменшення цих показників, але досягнуті вони були на недостатньо високому рівні [78, 109, 142, 156].

В останні декілька років ситуація з епідемією ТБ в Україні згідно зі статистичними даними почала поступово поліпшуватися, показник захворюваності знизився із 60,1 на 100 тис. населення у 2019 році до 42,2 у 2020 році. Проте потрібно зазначити, що ці цифри не враховують статистичні дані щодо туберкульозу у тимчасово окупованих територіях (Донецької та Луганської областей) і Кримській автономній республіці. З огляду на це існує низка причин, які можуть призвести до нового різкого спалаху захворюваності. До цих причин потрібно віднести перш за все реорганізацію фтизіатричної служби України, за якою виявлення і діагностика туберкульозу покладена на працівників первинної ланки охорони здоров'я, зокрема, на сімейних лікарів. Викликає побоювання відсутність обов'язкової госпіталізації уперше виявлених хворих на туберкульоз легень, які, як відомо залишаються головним джерелом туберкульозу [93, 142, 156, 174]. Особливо, серйозне занепокоєння викликає поширення мультирезистентного (МРТБ) туберкульозу, ко-інфекції – ТБ/ВІЛ та прогресуючих, ускладнених і за давних форм туберкульозу, результати лікування яких закономірно значно гірші, ніж вперше виявлених хворих з чутливими МБТ до

антимікобактеріальних препаратів. Значне занепокоєння викликає соціальна дезадаптація населення, економічні негаразди, тощо [72, 78, 87, 105]. Залишається гострою проблема перерваного лікування хворих на туберкульоз легень, яке, за даними різних авторів, досягає 9,4 % між хворих на чутливий та 14,7% поміж хворих на хіміорезистентний ТБ [174]. Існують дані, за якими більш, ніж 1/2 вперше зареєстрованих хворих з позитивним результатом мікроскопії мокротиння переривають лікування до 3 місяців від його початку [81, 85, 103]. До причин, які призводять до переривання лікування зазначають тривалість інтенсивної фази протитуберкульозної терапії із включенням ін'єкційних препаратів 2-ої групи та збільшення кількості побічних реакцій (нейротоксичність, гепатотоксичність) у кінці основного курсу хіміотерапії [122, 168]. Недостатня ефективність лікування хворих на ТБ та відсутність позитивних тенденцій щодо її покращення свідчить за суттєві проблеми чинної системи надання протитуберкульозної допомоги.

Що ж гальмує підвищення ефективності лікування легеневого туберкульозу? На нашу думку відповідь на поставлене питання у певній мірі може визначатися патогенезом туберкульозного процесу. Зокрема, стан і вплив протеолітичної системи при туберкульозі залишається недостатньо вивченим, хоча її роль у фазі інфільтрації і особливо розпаду, а відтак і у розсмоктуванні – рубцюванні не викликає сумнівів, хоча породжує ряд питань. Поміж яких не вивчений стан протеолітичної системи при різних формах туберкульозу (легеневого, позалегеневого), особливості рівня еластази, як провідного елемента протеолітичної системи, лейкоцитів та нейтрофілів. Останнім часом з'явилися праці щодо взаємозв'язку між станом імунітету, гормональної системи і туберкульозного процесу [67, 70]. Враховуючи те, що особи жіночої статі менш часто хворіють на туберкульоз, ніж особи чоловічої статі, ми вирішили вивчити особливості головного жіночого гормону естрадіолу у хворих на туберкульоз легень і плеври. Уточнення ролі наведених ланок патогенезу, на нашу думку, може розширити як діагностичні можливості, так і можливості патогенетичного лікування різних форм

туберкульозу, що, відповідно, дозволить збільшити його ефективність [72, 109, 120]. Наведене підкреслює актуальність проблеми.

У проведеному дисертаційному дослідженні нами вирішувались такі завдання:

- 1) визначити рівень нейтрофільної еластази у сироватці крові хворих на чутливий туберкульоз легень;
- 2) дослідити стан протеолітичної системи у хворих на резистентний туберкульоз легень;
- 3) виявити можливий взаємозв'язок між станом протеолітичної системи (на прикладі еластази) та формуванням резистентних форм туберкульозу, у тому числі й МРТБ;
- 4) вивчити рівень естрадіолу у хворих на чутливий ВДТБ і на резистентні форми туберкульозу, зокрема МРТБ, та дослідити стан корелятивного зв'язку між протеолітичною і ендокринною системами при цих формах туберкульозу;
- 5) встановити вплив рівня нейтрофільної еластази на ефективність лікувального процесу у хворих на чутливий і резистентний туберкульоз легень та плеври у інтенсивну фазу лікування;
- 6) встановити можливий вплив протеолітичної та ендокринної систем на безпосередній та віддалений результати антибактеріальної терапії.

Поставлені задачі вирішувались шляхом застосування клінічних, рентгенологічних, біохімічних, мікробіологічних та статистичних методів дослідження.

У процесі виконання роботи нами були всебічно обстежені 127 хворих на різні форми туберкульозу легень. Основна група досліджених хворих (ОГ) – 66 (52,0%) складалася з 42 (63,6%) осіб на ВДТБ легень зі збереженою чутливістю до препаратів першого ряду та 24 (36,4%) хворих, що мали мультирезистентний туберкульоз легень (МРТБ) як мінімум до двох основних протитуберкульозних препаратів першого ряду: ізоніазиду та рифампіцину. Вивчення досліджених цієї групи проводилося у порівнянні з двома іншими

групами хворих: першою групою порівняння (ГП-1) та другою групою порівняння (ГП-2) У першій групі порівняння було 29 (22,8%) хворих на вперше діагностований туберкульоз плеври зі збереженою чутливістю до препаратів першого ряду. Хворі другої групи порівняння мали поєднаний легенево-плевральний туберкульоз. Група складалася з 32 (25,2%) досліджених. Поміж них хворих на ВДТБ легень та плеври зі збереженою чутливістю до протибактеріальних препаратів було 19 (59,4%), а хворих на МРТБ – 13 (40,6%).

У основній групі осіб чоловічої статі було 43 (65,2 %). Поміж них хворих на ВДТБ, чутливий до антибактеріальних препаратів, було 26 (39,4%), а хворих на МРТБ – 17 (25,8%). Осіб жіночої статі у цій групі було 23 (34,8%). Поміж них хворих на чутливий ВДТБ було 16 (24,2%), а хворих на мультирезистентний туберкульоз – 7 (10,6%). У першій групі порівняння осіб чоловічої статі було 18 (62,1%), а жіночої – 11 (37,9%). У другій групі порівняння хворих чоловічої статі з чутливими МБТ до протитуберкульозних препаратів було – 13 (40,6%), а хворих на МРТБ – 8 (25,0%). Хворих жіночої статі у цій групі було 11 (34,4%). Поміж них було 6 (18,8%) осіб, хворих на чутливий ВДТБ, та 5 (15,6%) осіб – хворих на МРТБ.

Поміж хворих основної групи переважали мешканці міст – 47 (71,2 %) осіб, а мешканців села було 19 (28,8%). У першій групі порівняння жителів міст було 17 (58,6 %), а мешканців села – 12 (41,4%). У другій групі порівняння мешканців міст була 21 особа (65,6%), а мешканців села – 11 (34,4%). Тобто, в усіх трьох групах переважали містяни, що співпадає з попередніми нашими дослідженнями та даними інших авторів. Окрім цього бачимо, що відносна кількість сільських мешканців в обох групах порівняння достовірно не відрізнялася ($p \geq 0,05$), що дає змогу говорити про репрезентативність порівняння отриманих результатів.

За віковим цензом у всіх досліджених групах переважали хворі працездатного віку. Середній вік досліджених основної групи на чутливий ВДТБ становив 51 рік, а середній вік хворих на МРТБ – 38 років. Загалом

середній вік досліджених основної групи був на рівні 45 років. Звертає на себе увагу, що хворі на МРТБ були молодші від хворих на чутливий туберкульоз на 13 років. Середній вік хворих першої групи порівняння, у яку входили особи хворі на туберкульоз плеври становив 39 років. У другій групі порівняння, яка складалася з хворих на ТБП і ЛТБ середній вік осіб на чутливий ВДТБ становив 42 роки, а хворих на МРТБ – 43 роки ($p \geq 0,05$).

Отже, середній вік хворих в усіх групах знаходився у межах найбільш активного і професійно-придатного віку, що вимагало значних витрат на лікування.

Встановлено, що в основній групі було 7 (10,6 %) пенсіонерів, 26 (39,4%) осіб працювали, безробітними були 33 (50,0 %) особи, хоча за віком були працездатні. У ГП-1 було 4 (13,8 %) пенсіонери, 15 (51,7 %) хворих не працювали, а працевлаштованими були лише 10 (34,5%) досліджених. У ГП-2 було 4 (12,5%) пенсіонери, працевлаштованими були 11 (34,4%) осіб, безробітними виявилось 17 (53,1%) досліджених. Таким чином, за соціальним становищем групи не відрізнялися ($p \geq 0,05$). У всіх трьох групах досліджених переважали безробітні: 50,0%, 51,7% та 53,1 % відповідно в ОГ, ГП-1 і ГП-2. Цей аргумент є дуже вагомим стосовно нашої попередньої тези відносно соціальної дезадаптації як одного з чинників захворюваності на туберкульоз.

Легеневі хвороби в анамнезі у хворих основної групи були зафіксовані у 21 (31,8%) особи, професійна шкідливість відмічалась у 18 (27,3%) осіб, палили цигарки 41 (62,1%) особа, а проживали у забруднених регіонах області 35 (53,0%) осіб. З-поміж досліджуваних осіб I групи порівняння 9 (31,0%) мали легеневі хвороби в анамнезі, 8 (27,6%) осіб мали професійні шкідливості, 14 (52,6%) палили, 16 (55,1%) проживали в забруднених регіонах області. Поміж хворих II групи порівняння 14 (43,8%) осіб мали в анамнезі легеневі хвороби, 11 (34,4%) осіб мали професійні шкідливості, 18 (56,3%) – палили, 19 (59,4%) проживали у забруднених регіонах області. Всього з-поміж обстежених осіб хвороби легень мали 44 (34,6%), професійні шкідливості мали місце у 37

(29,1%) досліджених, 73 (57,5%) осіб палили, а 70 (55,1%) – проживали на шкідливо забрудненій території.

Поміж хворих усіх груп серед шкідливих звичок переважало паління. Так, у основній групі таких хворих була 41 (62,1%) особа, у I групі порівняння – 14 (48,3%), у II групі порівняння – 18 (56,3%). Тобто, у більшості хворих на туберкульоз, незалежно від його локалізації, мала місце ця шкідлива звичка, яка і могла бути далеко не останнім супутнім фактором у зниженні імунітету та підтримки хронічного бронхіту, який супроводжується зменшенням «очисної» функції бронхів.

У основній групі алкоголем зловживали 13 (19,7%) осіб, у I групі порівняння – 8 (27,6%) особи, у II групі порівняння – 7 (21,9%) ($p \geq 0,05$).

Таким чином шкідливі звички були виявлені у 103 хворих, що склало 81,1% від загальної кількості хворих. Достовірної різниці у їхній кількості поміж групами хворих не було, що, на нашу думку, є свідченням вибіркової і специфічної дії цих звичок на розвиток туберкульозу легень.

Супутні захворювання в основній групі були виявлені у 29 (43,9%) осіб, у I групі порівняння – у 13 (44,8%), у II групі порівняння – 20 (62,5%) досліджених, що достовірно відрізнялося від цього показника у осіб основної групи і I групи порівняння ($p \leq 0,05$). Наслідком цього було те, що у цій групі, як побачимо далі був значно тяжчий поєднаний туберкульоз (легень і плеври).

З-поміж хвороб серцево-судинної системи переважала ішемічна хвороба серця (ІХС) та вегето-судинна дистонія (ВСД). А саме, між хворих основної групи ІХС була діагностована у 9 (13,6%) хворих, у 4 (13,8%) осіб I групи порівняння та у 4 осіб (12,5%) II групи порівняння. ВСД відмічалась у 20 (30,3%) хворих основної групи, у 8 (27,6%) осіб I групи порівняння та у 15 (46,8%) хворих II групи порівняння ($p \geq 0,05$). З-поміж захворювань шлунково-кишкового тракту хронічний гастродуоденіт мав місце у 17 (25,8%) хворих основної групи, поміж хворих I групи порівняння – у 6 (20,7%), і у 9 (28,1%) хворих II групи порівняння. Хронічний холецистит відмічався у 5 (7,6%) хворих основної групи, у 2 (6,9%) осіб I групи порівняння та у 2 (6,3%) – II

групи порівняння. Хронічний панкреатит діагностовано у 2 (3,0%) осіб основної групи та у 1 (3,0%) особи II групи порівняння.

Таким чином бачимо, що без супутніх захворювань та шкідливих звичок поміж 127 обстежених у трьох групах було лише 18 (14,2%) осіб. У основній групі таких хворих виявилось 9 (13,6%), у першій групі порівняння – 4 (13,8%), у другій групі порівняння без супутніх захворювань було 5 (15,6%) осіб.

У основній групі більшість хворих – 57 (86,4%) – не мали дихальної недостатності. Поміж них 24 (36,4%) хворих на інфільтративний туберкульоз легень, 23 (34,9%) хворих – на дисемінований туберкульоз, а 10 (15,2%) хворих – на туберкулому легень. У 5 (7,6%) осіб цієї групи хворих, які мали інфільтративний туберкульоз, відмічалась ДН I ступеня. У 4 (6,0%) осіб, хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень мала місце дихальна недостатність II ступеня. Поміж досліджених I групи порівняння у 18 (62,1%) хворих мав місце I ступінь ДН, у 6 (20,7%) досліджених не відмічалось порушення функції дихання, у 5 (17,2%) осіб мала місце ДН II ступеня. Поміж хворих другої групи порівняння 19 (59,4 %) мали ДН I ступеня. Між них 10 (31,1%) хворих на інфільтративний туберкульоз, а 9 (47,4%) – на дисемінований туберкульозом легень. У 10 осіб (31,3%) зафіксована ДН II ступеня. Між ними 7 (36,8%) осіб мали туберкулому легень, а 3 (15,8%) особи – фіброзно-кавернозний туберкульоз легень. Порушень зовнішнього дихання у 3 (9,4%) хворих цієї групи досліджених не спостерігалось.

Встановлено, що між хворих основної групи у 5 (7,6%) досліджених відмічався обструктивний тип дихання. Рестриктивний тип порушень зовнішнього дихання мав місце у 4 (6,0%) осіб. У 57 (86,4%) осіб змін зовнішнього дихання не спостерігалось.

Поміж досліджених I групи спостереження переважав рестриктивний тип порушень дихання у 12 (41,4%) осіб. У 10 (34,5%) досліджених відмічався змішаний тип порушень дихання, у 7 (24,1%) хворих зафіксовано обструктивний тип порушень дихання.

У досліджених осіб II групи порівняння переважали хворі зі змішаним типом порушень дихання – 14 (43,8%). У 5 (15,6%) осіб мав місце рестриктивний тип порушень зовнішнього дихання. У 13 хворих (40,6%) відмічався обструктивний тип порушень дихання.

У переважної більшості хворих усіх трьох груп фіксувалася тахікардія: у основній групі вона спостерігалася у 64 (96,7%) хворих, у досліджених I групи порівняння вона мала місце у 28 (96,6%) осіб, у досліджених II групи порівняння – у 30 (93,8%) хворих ($p \geq 0,05$). Аритмія спостерігалась у 26 (39,4%) хворих основної групи, у 11 (37,9%) хворих першої групи порівняння та у 14 (43,8%) хворих другої групи порівняння. У хворих обох груп порівняння спостерігалось деяке зміщення межистіння, що веде до перегину вертикальної осі серця і призводить до стиснення великих артеріальних та венозних стовбурів. Останнє стосується головним чином порожнистих та легеневих вен, оскільки вони не мають у своїй структурі сталого м'язового шару. Гіпертрофія правого передсердя спостерігалася частіше порівняно з гіпертрофією правого шлуночка, що можливо пов'язано з найбільшим впливом наведених чинників саме на цей відділ серця. У основній групі гіпертрофія правого передсердя мала місце у 11 (16,7%) хворих, у I групі порівняння – у 9 (31,0%), у II групі порівняння – у 18 (56,3%) ($p \leq 0,05$). Дифузні зміни міокарда у хворих II групи порівняння траплялися у 15 (46,9%) осіб, що значно більше, ніж у хворих – 8 (27,6%) – I групи порівняння та 23 (34,9%) хворих основної групи. Даний феномен можна пояснити поєднанням легеневого процесу з плевральним випотом і, як наслідок, більш значним навантаженням на серцевий м'яз, що і призвело до його дифузних змін. На даному етапі ці зміни носили функціональний характер.

При вивченні протеолітичної системи нами було визначено рівень НЕ у хворих на ВДТБ усіх трьох груп дослідження. Так, у 42 (63,6%) хворих на чутливий ВДТБ легень основної групи, середній рівень нейтрофільної еластази становив $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл, коливаючись у межах від 34,6 нмоль/хв•мл до 163,1 нмоль/хв•мл. У 29 (100,0%) хворих I групи порівняння

середній рівень НЕ був у межах $253,2 \pm 16,7$ нмоль/хв•мл, коливаючись у межах від 144,7 нмоль/хв•мл до 350,5 нмоль/хв•мл. У 19 (59,4%) досліджених II групи порівняння, що мали чутливий ВДТБ плеври та легень середній рівень НЕ складав $176,9 \pm 17,4$ нмоль/хв•мл, коливаючись у межах від 62,5 нмоль/хв•мл до 309,8 нмоль/хв•мл.

Середній рівень НЕ у хворих на чутливий ВДТБ легень перевищував його значення у здорових осіб (75,0 нмоль/хв•мл) у 1,5 разу, що достовірно більше ($p < 0,01$). Поряд із цим середній показник НЕ у хворих на чутливий ВДТБ плеври (ГП-1) був у 3,4 разу більшим за його рівень у здорових осіб. Порівняно з основною групою хворих, де були вражені лише легені, рівень еластази у досліджених I групи порівняння перевищував його у 2,3 разу ($p \leq 0,05$).

Середнє значення НЕ у хворих на поєднаний туберкульоз легень та плеври (ГП-2) на ВДТБ було у 2,4 рази більшим, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,01$). Середній рівень нейтрофільної еластази у хворих цієї групи був більшим, ніж у хворих основної групи на чутливий ВДТБ легень, але меншим, ніж у хворих I групи порівняння на ВДТБ плеври, проте різниця не була достовірною ($p \geq 0,05$). Відсутність достовірної різниці за рівнем НЕ у хворих I і II груп порівняння можна пояснити враженням плеври в обох групах. А меншу кількість еластази у хворих II групи можемо пояснити наявністю легеневого туберкульозу, при якому рівень НЕ не такий високий, як при ізольованому туберкульозному плевриті.

Порівнюючи вміст еластази у хворих на МРТБ основної групи та II групи порівняння, бачимо, що у 24 (20,5%) хворих на МРТБ основної групи середнє значення НЕ було на рівні $78,4 \pm 9,2$ нмоль/хв•мл, що суттєво не відрізнялось від контрольного показника. У 13 (11,1%) хворих на МРТБ ГП-2, де мало місце поєднання легеневого і плеврального процесу рівень НЕ складав $173,8 \pm 26,9$ нмоль/хв•мл. Отже, у хворих основної групи, що мали МРТБ легень рівень НЕ майже не відрізнявся від середнього показника контрольної групи. У той же час середній рівень НЕ у осіб що мали поєднаний МРТБ легень та

плеври був більшим за показник контрольної групи у 2,5 разу, та у 2,2 разу більшим, ніж у осіб основної групи, що мали МРТБ легень. Отже бачимо, що рівень НЕ був високим при туберкульозі плеври і туберкульозі плеври поєднаному з враженням легень. Проте у хворих із поєднаним процесом рівень НЕ був дещо меншим, думаємо на це вплинув легеневий процес (МРТБ). Саме цей процес (МРТБ) і зменшив кількість НЕ у хворих основної групи порівняно з чутливим туберкульозом.

При порівняльному аналізі рівень НЕ у хворих на чутливий ВДТБ усіх трьох груп дослідження з відповідними показниками НЕ у хворих на МРТБ, виявлено що, у 14 (21,2%) хворих на чутливий ВДТБ основної групи рівень НЕ був нижчим за нормальний показник (75,0 нмоль/хв•мл), а у 4 (6,1%) з них рівень НЕ не перевищував 35,2 нмоль/хв•мл. Встановлено, що саме ці 4 (6,1%) особи зловживали алкоголем. У 2 (3,0%) хворих на МРТБ основної групи, рівень НЕ був у межах 34,6 нмоль/хв•мл, ці хворі також мали проблеми з алкоголем. З-поміж 7 (21,9%) хворих на ВДТБ II групи порівняння рівень НЕ був меншим за контрольний показник, у 3 (9,4%) з них рівень НЕ був найменшим, у межах 62,5 нмоль/хв•мл, ці хворі також зловживали алкоголем. У 2 (6,3%) хворих на поєднаний МРТБ легень та плеври рівень НЕ був найменшим: у межах 62,5 нмоль/хв•мл. Ці хворі також зловживали алкоголем. Таким чином, група хворих (4 із ОГ при чутливому туберкульозі 2 із цієї ж групи при МРТБ та 7 хворих із ГП-2) мали проблеми з алкоголем. Може виникнути два питання: Чи мав алкоголь вплив на зменшення рівня НЕ, – це з одного боку. А з іншого, чи не мав низький рівень НЕ вплив на алкогольну залежність.

Після завершення ІФ лікування у 10 (15,1%) хворих основної групи що мали чутливий ВДТБ легень, абацилування не відбулося, у 6 (9,1%) з них рівень НЕ був 34,6 нмоль/хв•мл тобто, меншим ніж у 2 рази за контрольний показник (75,0 нмоль/хв•мл), під час проведення ІФ, відмічався розвиток резистентності до двох основних препаратів першого ряду лікування, ізоніазиду та рифампіцину, рентгенологічна динаміка за основним

захворюванням була негативною. Під час проходження ПФ лікування на амбулаторному етапі ці самі хворі перервали лікування. Бачимо, що зменшення рівня НЕ у хворих на ВДТБ легень більше, ніж у 2 рази від контрольного показника може свідчити за розвиток резистентності МБТ у майбутньому. Окрім цього, рівень НЕ нижчий за контрольний показник може бути прогностичним маркером відсутності абацилювання у хворих, що мають МРТБ легень після завершення ІФ лікування.

Зловживання алкоголем мало пригнічувальний ефект на протеолітичну систему у хворих на туберкульоз легень незалежно від чутливості збудника.

Встановлено, що у осіб чоловічої статі основної групи хворих на чутливий ВДТБ рівень естрадіолу у середньому становив $0,27 \pm 0,015$ нмоль/л, коливаючись від 0,19 н/моль до 0,34 н/моль. У хворих на МРТБ цієї ж групи середній рівень естрадіолу складав $0,44 \pm 0,05$ нмоль/л, коливаючись від 0,06 нмоль/л до 0,81 нмоль/л. У осіб жіночої статі основної групи, що мали чутливий ВДТБ легень рівень гормону був на рівні $0,21 \pm 0,013$ нмоль/л, коливаючись від 0,18 нмоль/л до 0,22 нмоль/л. Поміж осіб жіночої статі, які мали МРТБ легень цієї ж групи, середній рівень ЕСТР був у межах $0,63 \pm 0,073$ нмоль/л, коливаючись від 0,002 нмоль/л до 1,2 нмоль/л.

З-поміж осіб чоловічої статі I групи порівняння, що мали чутливий ВДТБ плеври середній рівень естрадіолу був у межах $0,26 \pm 0,018$ нмоль/л, коливаючись від 0,17 нмоль/л до 0,35 нмоль/л. У осіб жіночої статі цієї ж групи порівняння рівень гормону становив $0,66 \pm 0,08$ нмоль/л, коливаючись у межах 0,31 нмоль/л до 1,2 нмоль/л. У хворих чоловічої статі на чутливий ВДТБ II групи порівняння рівень естрадіолу у середньому становив $0,21 \pm 0,013$ нмоль/л, коливаючись на рівні 0,15 нмоль/л – 0,23 нмоль/л. У хворих на МРТБ легень і плеври поміж осіб чоловічої статі рівень ЕСТР був у межах $0,18 \pm 0,015$ нмоль/л, коливаючись у межах 0,13 нмоль/л – 0,21 нмоль/л. Поміж осіб жіночої статі цієї ж групи порівняння (ГП-2), хворих на чутливий ВДТБ, показники естрадіолу у середньому були на рівні $0,67 \pm 0,09$ нмоль/л, коливаючись у межах 0,35 нмоль/л – 1,0 нмоль/л. У осіб жіночої статі хворих

на поєднаний резистентний туберкульоз плеври та легень показники естрадіолу були у межах $0,64 \pm 0,098$ нмоль/л, коливаючись у межах $0,33$ нмоль/л – $0,98$ нмоль/л.

У хворих на чутливий ВДТБ кореляційний коефіцієнт між рівнем НЕ та ЕСТР складав $0,6$; у досліджених осіб, що мали МРТБ цей показник був у межах $0,4$.

Таким чином рівень естрадіолу у хворих основної групи, що мали чутливий до антибактеріальних препаратів ВДТБ легень поміж осіб чоловічої статі був більшим від контрольного показника майже у $2,5$ разу ($P \leq 0,05$). У досліджених чоловічої статі цієї групи, хворих на МРТБ, рівень естрадіолу перевищував норму майже у $3,5$ разу ($P \leq 0,05$). Тобто, у осіб чоловічої статі рівень естрадіолу перевершував достовірно контрольний показник при чутливому туберкульозі і резистентному, що на нашу думку мало захисне значення. У осіб жіночої статі основної групи, що мали чутливий ВДТБ легень, рівень естрадіолу у порівнянні з нормальним (контрольним) показником був меншим у $2,1$ разу ($p \leq 0,05$), а у хворих цієї статі і цієї групи, що мали МРТБ легень рівень естрадіолу був більшим, ніж у нормі у $1,4$ разу ($P \geq 0,05$). Тобто, рівень даного гормону у осіб жіночої статі, хворих на МРТБ, перевершував контрольний показник, але недостовірно. У осіб чоловічої статі I групи порівняння рівень естрадіолу перевершував контрольний показник у $2,4$ разу ($p \leq 0,05$), а у осіб жіночої статі цієї групи даний показник був більшим від контрольного у $1,6$ разу, що є недостовірним ($p \geq 0,05$). Рівень естрадіолу у хворих на чутливий ВДТБ осіб чоловічої статі II групи порівняння перевершував «нормальний» показник у 2 разу ($p \leq 0,05$), а у хворих на МРТБ цей показник був більшим у $1,5$ разу ($p \geq 0,05$). У осіб жіночої статі, що мали чутливий туберкульоз у цій групі порівняння рівень естрадіолу перевершував «нормальний» показник у $1,6$ разу, а рівень цього ж гормону у осіб жіночої статі, хворих на МРТБ, перевищував «нормальний» показник у $1,5$ разу, що не був достовірним ($p \geq 0,05$). Отже, коливання естрадіолу у хворих чоловічої статі мало більші параметри, ніж серед хворих жіночої статі.

Нами було проаналізовано взаємозв'язок між рівнем НЕ та перебігом туберкульозного легеневого процесу після завершення ІФ лікування. У 32 (48,5%) досліджених основної групи, що мали чутливий ВДТБ, середній рівень НЕ у яких був у межах 121,6 нмоль /хв•мл, мала місце позитивна рентгенологічна динаміка за типом ущільнення вогнищевих утворів. Подібні ж позитивні рентгенологічні зміни, за типом ущільнення уражених ділянок легень, спостерігалися у 14 (43,8%) досліджених ІІ групи порівняння, рівень НЕ у яких у середньому складав 189,9 нмоль/хв•мл. Фіброзування спостерігали у 5 (7,6%) досліджених хворих основної групи, рівень НЕ у них у середньому складав 132,7 нмоль/хв•мл. У 3 (9,4%) осіб ІІ групи порівняння відмічалось фіброзування вогнищ при рівні НЕ більшому за 197,9 нмоль/хв•мл. Поміж хворих основної групи, рівень НЕ у яких у середньому складав 215,2 нмоль/хв•мл відмічалось розсмоктування вогнищ у 2 (3,0%) осіб. У 1 (3,1%) хворого ІІ групи порівняння, також було розсмоктування запальних змін при рівні НЕ 291,3 нмоль/хв•мл. Отже, розсмоктування вогнищевих утворів у хворих ОГ і ГП-2 спостерігали при високих значеннях НЕ (215,2-291,3 нмоль/хв•мл відповідно).

У 10 (34,5%) осіб І групи порівняння відмічалось розсмоктування фіброзних плевральних нашарувань при рівні НЕ у них був більшому за $253,2 \pm 16,7$ нмоль/хв•мл, у 8 (27,6%) осіб відмічалось ущільнення ушкоджених ділянок плеври, при рівні НЕ у межах $278,5 \pm 11,4$ нмоль/хв•мл. У 4 (13,8%) осіб у яких рівень НЕ був на рівні $144,7 \pm 2,7$ нмоль/хв•мл спостерігалася хронізація процесу. Таким чином при високому рівні НЕ спостерігали і розсмоктування і ущільнення плевральних нашарувань. З цього можна зробити висновок, що високий рівень НЕ не впливав на характер плевральних змін, хоча помірні величини НЕ сприяли хронізації плеврального процесу. Підкреслимо це стосувалося чутливого ВДТБ.

При МРТБ зміни в легенях рентгенологічно проявлялися ущільненням вогнищ у 20 (30,3%) досліджених осіб основної групи. У 11 (34,3%) осіб ІІ

групи порівняння, у яких рівень НЕ був на рівні 170,7 нмоль/хв•мл, також спостерігалось ущільнення вогнищ ураження.

При аналізі абацилювання досліджених хворих, що являється маркером позитивного перебігу лікування встановили таке. Абацильованих хворих основної групи виявилось 27 (40,9%) осіб при рівні НЕ у межах $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл. Поміж осіб I групи порівняння абацильованих хворих було 16 (55,2%), а рівень НЕ у них був більшим за $253 \pm 16,7$ нмоль/хв•мл. Поміж хворих II групи порівняння абацильованими виявилися 13 (40,6%) осіб при рівні НЕ $176,9 \pm 17,4$ нмоль/хв•мл.

У хворих основної групи при МРТБ легень абацилювання мало місце у 18 (27,3%) хворих, при рівні НЕ $85,3 \pm 10,7$ нмоль/хв•мл. У 9 (28,1%) осіб II групи порівняння, хворих на МРТБ, абацилювання відбулося при рівні НЕ $173,8 \pm 26,9$ нмоль/хв•мл. Тобто особливості абацилювання у хворих на МРТБ легень залежало від резистентності МБТ, а не від рівня НЕ. Оскільки абацилювання спостерігали і при $85,3$ нмоль/хв•мл і при $173,8 \pm 26,9$ нмоль/хв•мл.

Абацилювання за вивчені терміни (протягом ІФ лікування) відповідно до протоколу лікування, відмічалось інтенсивніше у хворих на чутливий ВДТБ, рівень НЕ яких був більшим за контрольний показник.

При аналізі електронних карток хворих, було встановлено, що після завершення підтримуючої фази лікування рентгенологічна динаміка туберкульозного процесу у хворих вивчених груп відрізнялася.

У 47 (71,2%) осіб основної групи відмічалось повне розсмоктування вогнищ. У 9 (13,6%) хворих цієї групи на чутливий туберкульоз спостерігалось фіброзування вогнищ. У 10 (15,2%) досліджених мала місце негативна динаміка. А саме, у 3 (4,5%) досліджених що мали чутливий ВДТБ відмічалось збільшення вогнищ ураження у розмірах у цих хворих рівень НЕ був нижчим за $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл та рівень ЕСТР нижчий за $0,21 \pm 0,013$ нмоль/л; у 5 (7,6%) осіб, що мали МРТБ спостерігалось поширення процесу за типом дисемінації на раніше неушкоджені ділянки легень; у 2 (3,0%) досліджених,

хворих на МРТБ відмічалися ознаки деструкції раніше ураженої вогнищевим процесом легеневої тканини.. У цих хворих на МРТБ рівень НЕ був нижчим за $85,3 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл, а рівень ЕСТР був нижчим за $0,44 \pm 0,05$ нмоль/л. У 7 (24,1%) осіб I групи порівняння спостерігалось фіброзування плевральних нашарувань. У 18 (62,1%) відмічалось розсмоктування плевральних нашарувань при рівні НЕ у межах $252,7 \pm 15,8$ нмоль/хв•мл та рівні ЕСТР більшому за $0,26 \pm 0,018$ нмоль/л. У 4 (13,6%) осіб мала місце негативна рентгенологічна динаміка. А саме, у 3 (10,3%) осіб спостерігалася трансформація запального плеврального процесу у хронічний плеврит, та у 1 (3,4%) хворого відмічався розвиток емпієми плеври. Рівень НЕ у цих хворих був меншим за $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл, а рівень ЕСТР був меншим за $0,21 \pm 0,013$ нмоль/л. Поміж хворих 2 групи порівняння у 6 (18,8%) відмічалось розсмоктування вогнищ, у 18 (56,3%) осіб спостерігалось фіброзування уражених ділянок, у 8 (25,5%) хворих на МРТБ мала місце негативна динаміка процесу за типом утворення вогнищ деструкції, рівень НЕ у цих хворих був меншим за $85,3 \pm 10,7$ нмоль/хв•мл, а рівень ЕСТР меншим за $0,21 \pm 0,013$ нмоль/л.

Тобто, при рівні НЕ вищому за $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл у хворих на ВДТБ спостерігалася позитивна динаміка у ПФ лікування і ці хворі одужали. При рівні ЕСТР вищому за $0,21 \pm 0,015$ нмоль/л у досліджених всіх трьох груп, що мали ВДТБ після завершеного курсу лікування відмічалосьвилікування. При рівні НЕ вищому за $85,3 \pm 10,7$ нмоль/хв•мл у хворих на МРТБ основної групи та другої групи порівняння відмічалось одужання після проведеного основного курсу лікування. При рівні ЕСТР вищим за $0,21 \pm 0,013$ нмоль/л спостерігалосьвилікування у хворих на МРТБ всіх груп дослідження. Тобто, чим більший рівень НЕ у хворих на чутливий ВДТБ та МРТБ, тим швидше відмічалася позитивна динаміка у всіх досліджених. Виявлено також, що зловживання алкоголем було найбільш обтяжливим фактором при якому терапія хворих переривалася або закінчувалася невдачею лікування. У цих хворих рівень нейтрофільної еластази, як правило, був нижчим середні

показники. І знаходився на рівні $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл у хворих на чутливий ВДТБ, та $85,3 \pm 10,7$ нмоль/хв•мл у хворих на МРТБ.

ВИСНОВКИ

У науково-дослідній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове теоретичне вирішення актуальної задачі фтизіатрії – вплив протеолітичної системи (на прикладі нейтрофільної еластази) на різні форми легеневого туберкульозу.

1) Встановлено, що середній рівень НЕ у хворих на чутливий ВДТБ легень основної групи становив $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл, що було більше у 1,5 разу ($p < 0,01$), ніж у здорових осіб ($75,08$ нмоль/хв•мл). Середній показник НЕ у хворих І групи порівняння на чутливий ВДТБ плеври становив $253,2 \pm 16,7$ нмоль/хв•мл, що було більшим у 3,4 разу за його рівень у здорових осіб ($p < 0,01$). Порівняно з основною групою хворих, де були вражені лише легені, рівень еластази у досліджених І групи порівняння перевищував такий у 2,3 разу ($p \leq 0,01$). Середнє значення НЕ у хворих на ВДТБ легень та плеври (ГП-2) становило $176,9 \pm 17,4$ нмоль/хв•мл, що було у 2,4 рази більшим, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,01$). Рівень НЕ у хворих ІІ групи порівняння був більшим за середній рівень нейтрофільної еластази у хворих на ВДТБ легень основної групи, але меншим ніж у хворих на ВДТБ плеври І групи порівняння ($p \geq 0,05$), проте не достовірно.

2) Визначено, що рівень НЕ у хворих на МРТБ поміж осіб основної групи становив $78,4 \pm 9,2$ нмоль/хв•мл, що було більшим від середнього показника у здорових осіб у 1,3 разу, та було меншим у 1,4 разу ($p \leq 0,05$), ніж при чутливих формах туберкульозу у цій групі, що свідчить за пригнічення захисних систем організму більш «агресивним» збудником. У хворих на МРТБ ГП-2 середній рівень НЕ становив $173,8 \pm 26,9$ нмоль/хв•мл, що було більшим за показник у здорових осіб у 2 рази, та у 2 рази більшим, ніж у осіб основної групи, які мали МРТБ легень та практично не відрізнялося від хворих

на чутливий туберкульоз у ОГ, що можна пояснити поєднанням легеневого туберкульозу у цій групі з враженням плеври при якому рівень НЕ у наших хворих був найбільшим.

3) Рівень НЕ у хворих ОГ при чутливому туберкульозі (42 особи) був більшим ($110 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл) у 1,4 разу, ніж у хворих при МРТБ (24 особи) – $p \leq 0,05$. Поміж хворих ГП-2 на чутливий і МРТБ різниці у рівні НЕ ($176,9 \pm 26,9$ нмоль/хв•мл та $173,8 \pm 26,9$ нмоль/хв•мл відповідно) не було. З чого можна вважати, що існує вплив резистентності МБТ на рівень НЕ. Останнє підтверджується високим вмістом НЕ при туберкульозі плеври, при якому резистентність МБТ не виявлена, а середній рівень НЕ перевершує такий у ОГ у 2,3 разу ($p \leq 0,01$), а у ГП-2 – у 1,4 разу ($p \leq 0,05$)

4) Рівень естрадіолу у хворих основної групи, які мали чутливий до антибактеріальних препаратів ВДТБ легень поміж осіб чоловічої статі становив $0,27 \pm 0,015$ нмоль/л і був більшим від нормального показника майже у 2,5 разу ($p \leq 0,05$). Рівень естрадіолу у досліджених чоловічої статі основної групи, хворих на МРТБ, становив $0,44 \pm 0,05$ нмоль/л і перевищував норму майже у 3,5 разу ($p \leq 0,05$). У осіб жіночої статі основної групи дослідження, що мали чутливий ВДТБ легень, рівень естрадіолу становив $0,21 \pm 0,013$ нмоль/л і у порівнянні з нормальним показником був меншим у 2,1 разу ($p \leq 0,05$). У хворих осіб жіночої статі цієї ж групи, що мали резистентний МРТБ легень рівень естрадіолу становив $0,63 \pm 0,073$ нмоль/л був більшим, ніж у контролі у 1,4 разу проте недостовірно ($p \geq 0,05$). Рівень естрадіолу у осіб чоловічої статі I групи порівняння перевершував контрольний показник у 2,4 разу і становив $0,26 \pm 0,018$ нмоль/л ($p \leq 0,05$). У осіб жіночої статі цієї ж групи даний показник був більшим від нормального у 1,6 разу і становив $0,66 \pm 0,08$ нмоль/л ($p \geq 0,05$). Рівень естрадіолу у хворих осіб чоловічої статі на чутливий ВДТБ II групи порівняння становив $0,21 \pm 0,013$ нмоль/л і перевершував контрольний показник у 2 разу ($p \leq 0,05$), а у хворих на МРТБ цей показник був більшим у 1,5 разу і становив $0,18 \pm 0,015$ нмоль/л. У осіб жіночої статі, що мали чутливий ВДТБ з цієї ж групи рівень естрадіолу перевершував нормальний

показник у 1,6 рази і становив $0,67 \pm 0,09$ нмоль/хв•мл, а рівень цього ж гормону у хворих на МРТБ осіб жіночої статі становив $0,64 \pm 0,098$ нмоль/л і у 1,5 рази перевищував контрольний показник ($p \geq 0,05$). Наведене свідчить за намагання організму хворих збільшити захисний потенціал. Кореляційний зв'язок між станом протеолітичної системи (на прикладі нейтрофільної еластази) і станом ендокринної системи (на прикладі естрадіолу) має прямий взаємозв'язок при чутливому ВДТБ, та слабкий прямий взаємозв'язок при МРТБ.

5) При високих рівнях НЕ (поміж хворих ОГ – $121,6$ нмоль/хв•мл та більше, у хворих ГП-2 понад $189,9$ нмоль/хв•мл) спостерігалось розсмоктування, ущільнення і фіброзування вогнищевих та інфільтративних утворів. Чим вищий рівень НЕ, тим ефективнішою була динаміка рентгенологічних змін. У хворих ГП-1 відмічалось розсмоктування плевральних нашарувань, або їх ущільнення, відновлювалася рухливість діафрагми при рівні НЕ між $253,2 \pm 16,7$ нмоль/хв•мл та $278,5 \pm 11,4$ нмоль/хв•мл. При рівні НЕ меншому за $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл у 4 (13,8%) осіб при ВДТБ плеври відбулася хронізація процесу, яка потребувала оперативного втручання. Поміж хворих основної групи абацилювання відбувалося при рівні НЕ від $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл, а поміж хворих ГП-2 при рівні $176,9 \pm 17,4$ нмоль/хв•мл. При рівні НЕ меншому за $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл померло 2 (3,0%) хворих ОГ і 5 (15,6%) хворих ГП-2 при рівні НЕ меншому за $176,9 \pm 17,4$ нмоль/хв•мл.

б) Рівень НЕ, який перевершує $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл сприяє більш позитивному перебігу захворювання і може бути маркером повного одужання після завершення основного курсу лікування. Рівень естрадіолу понад $0,21 \pm 0,013$ нмоль/л сприяє досягненню основних показників, які враховуються при завершенні курсу терапії. Проте, рівень НЕ і естрадіолу не впливає на швидкість абацилювання і якість рентгенологічних змін. Мали негативну рентгенологічну динаміку 24 (20,5%) особи. Поміж них 10 (15,2%) із ОГ; 6 із яких мали рівень НЕ менший за $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл, 4 (13,6%) із ГП-1 при рівні Неменшому за $144,7$ нмоль/хв•мл, 8 (25,5%) хворих із ГП-2 при рівні

НЕ меншому за 197,9 нмоль/хв•мл. Рівень естрадіолу у всіх цих 24 (18,9%) хворих був меншим за контрольний показник. Із чого можна зробити висновок за позитивний вплив високого рівня НЕ і ЕСТР на імунітет і реактивну систему хворих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Оскільки у хворих на алкогольну залежність спостерігався низький рівень НЕ (менший за 110,1 нмоль/хв•мл) ці цифри можна вважати за маркери такого стану. Рекомендується визначення рівня еластази, що дасть змогу провести консультації з наркологом для корекції лікувального процесу.

2. Низький рівень НЕ є показником несприятливого перебігу туберкульозного легеневого процесу (менше 110,1 нмоль/хв•мл).

3. Низький рівень НЕ при поєднаному легеневому і плевральному процесі (197,9 нмоль/хв•мл) є показником несприятливого перебігу захворювання.

4. Низький рівень НЕ (менший за 147,7 нмоль/хв•мл) є показником несприятливого перебігу туберкульозу плеври.

5. При низьких показниках НЕ у перелічених групах хворих доцільно застосовувати більш інтенсивну антибактеріальну терапію, додати до неї імуномодулятори, а можливо і імуностимулятори.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Actor J.K., Hunter R., Jagannath C. Immunopathology of tuberculosis. *Molecular pathology of lung diseases*. 2008. P. 419-428.
2. Almeida M.L.D., Barbieri M.A., Gurgel R.Q., Abdurrahman S.T., Baba U.T., Hart C.A., Shenkin A., Silva A.M., de Souza L., Cuevas L.E., α 1-acid glycoprotein and α 1-antitrypsin as early markers of treatment response in patients receiving the intensive phase of tuberculosis therapy. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2009. №103(6). P.575-580.
3. Arcos J., Diangelo L.E., Scordo J.M., Sasindran S.J., Moliva J.I., Turner J., Torrelles J.B. Lung Mucosa Lining Fluid Modification of Mycobacterium tuberculosis to Reprogram Human Neutrophil Killing Mechanisms. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015. №6(212). P. 948–958.
4. Balabanova Y., Radiulyte B., Davidaviciene E., Hooper R., Ignatyeva O., Nikolayevskyy V., Drobniowski F.A. Survival of drug resistant tuberculosis patients in Lithuania: retrospective national cohort study. *BMJ Open*. 2011. №1(2). DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000351.
5. Bini E.I., Mata Espinosa D., Marquina Castillo B., Barrios Payán J., Colucci D., Cruz A.F., et al. The Influence of Sex Steroid Hormones in the Immunopathology of Experimental Pulmonary Tuberculosis. *PLoS ONE*. 2014. №9(4). DOI: 10.1371/journal.pone.0093831.
6. Boisson-Dupuis S. The monogenic basis of human tuberculosis. *Human Genetics*. 2020. №139(6-7). P. 1001-1009. DOI: 10.1007/s00439-020-02126-6.
7. Cai Y., Dai Y., Wang Y., Yang Q., Guo J., Wei C., Chen W., Huang H., Zhu J., Zhang C., Zheng W., Wen Z., Liu H., Zhang M., Xing S., Jin Q., Feng CG, Chen X. Single-cell transcriptomics of blood reveals a natural killer cell subset depletion in tuberculosis. *EBioMedicine*. 2020. №53. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102686.

8. Caminero J. A., et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infection Diseases*. 2010. №10. P. 621-629.
9. Caramori G., Lasagna L., Casalini A.G., Adcock I.M., Casolari P., Contoli M., Tafuro F., Padovani A., Chung K.F., Barnes P.J., Papi A., Rindi G., Bertorelli G. Immune Response to Mycobacterium tuberculosis Infection in the Parietal Pleura of Patients with Tuberculous Pleurisy. *PLoS One*. 2011. №6(7). DOI: 10.1371/journal.pone.0022637.
10. Chang K. Ch., Yew W.W. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012. *Respirology*. 2013. №18. P. 8-21.
11. Erbay G., Senol G., Anar C., Meral A.R., Tuzel O. Relationship between tuberculosis and female hormone levels in post-menopausal women. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2016. №47(1). P. 78-83.
12. Eribo O.A., du Plessis N., Ozturk M., Guler R., Walzl G., Chegou N.N. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020. №8(77). P. 1497-1509. DOI: 10.1007/s00018-019-03370-4.
13. Fares A. Seasonality of tuberculosis. *Global Infectious Diseases*. 2011. №3. P. 46-55.
14. Ferrara G. Need for combined interventions and operation research to tackle tuberculous meningitis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2016. №20(11). P. 1423-1427.
15. Ferraz J.C., Melo F.B., Alluquerque M.F., et al. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis. *The Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2006. №11. P. 1387-1397.
16. Fontanilla J-M., Barnes A., Fordham von Reyn C. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2011. №53. P. 555-562.

17. Forssbohm M., Zwahlen M., Loddenkemper R., Rieder H. L. Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany. *European Respiratory Journal*. 2008. №1(31). P. 99-105.
18. Grassi C., Travis J., Casali L., Luisetti M. Biochemistry of Pulmonary Emphysema. 2013. P. 58.
19. Grosset J. H., Singer T. G., Bishai W. R. New drugs for the treatment of tuberculosis: hope and reality. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2012. №8(16). P. 1005-1014.
20. Hilda J.N., Narasimhan M., Das S.D.. Mycobacterium tuberculosis strains modify granular enzyme secretion and apoptosis of human neutrophils. *Molecular Immunology*. №2(68) Part A. P. 325-332.
21. Hunter R.L. Pathology of post primary tuberculosis of the lung: An illustrated critical review. *Tuberculosis*. 2011. №6(91). P. 497-509.
22. Ibrahim L., Salah M., El Rahman A.A., et al. Crucial role of CD4+ CD25+ FOXP3+ T regulatory cell, interferon- γ and interleukin-16 in malignant and tuberculous pleural effusions. *Immunological Investigations*. 2013. №42. P. 122-136.
23. Idh J., Mekonnen M., Abate E., Wedajo W., Werngren J., Ängeby K., Lerm M., Elias D., Sundqvist T., Aseffa A., Stendahl O., Schön T. Resistance to First-Line Anti-TB Drugs Is Associated with Reduced Nitric Oxide Susceptibility in Mycobacterium tuberculosis. *PLoSOne*. 2012. №7(6). P. 398.
24. Jacobson K.R., Tierney D.B., Jeon C.Y., Mitnick C.D., Murray M.B. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2010. №51(1). P. 6-14.
25. Jaiswal R.K., Prabha T.S., Manjeera G., Gopal B. Mycobacterium tuberculosis RsdA provides a conformational rationale for selective regulation of σ -factor activity by proteolysis. *Nucleic Acids Research*. №5(41). P. 3414–3423.
26. Kiryukhina L., Esmedlyaeva D., Titarenko O., Dyakova M., Pavlova M., Zhuravlev V. System of matrix metalloproteinases in infiltrative pulmonary

tuberculosis (with and without lung tissue destruction). *European Respiratory Journal*. 2015. P. 46.

27. Kuwahara I., Lillehoj E. P., Luetal W. J. Neutrophil elastase induces IL-8 gene transcription and protein release through p38/NF- κ B activation via EGFR trans activation in a lung epithelial cellline. *The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2006. №291. P. 407-416.

28. Lee J.M., Yeo C.D., Lee S.H., Kim J.W. Neutrophil Elastase Inhibition Contributes to Attenuation of Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury During Neutropenia Recovery in Mice. *Lung Cancer*. 2014. P. 440.

29. MacLachlan J.H. Lavender C.J., Cowie B.C. Effect of Latitude on Seasonality of Tuberculosis, Australia, 2002-2011. *Emerging Infectious Disease*. 2012. №18. P. 1879-1881.

30. Madansein R., Parida S., Padayatchi N., Singh N., Master I., Naidu K., Zumla A., Maeurer M.. Surgical treatment of complications of pulmonary tuberculosis, including drug-resistant tuberculosis. *International journal of infectious diseases*: 2015. №32. P. 61-67.

31. Maqsoudlou A., Assadpour E., Mohebodini H., Jafari S.M. Improving the efficiency of natural antioxidant compounds via different nanocarriers. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2020. №278. DOI: 10.1016/j.cis.2020.102122.

32. Migliori G.B., Metzger B.S, Tapia J.R., et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 2009. №34. P. 383–393.

33. Migliori G.B., Richardson M.D., Sotgiu G., Lange Ch. Multi-drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in the West Europe and United States: epidemiology, surveillance, and control. *Clinics in Chest Medicine*. 2009. №30. P. 637-665.

34. Misra A., Hickey A.J., Rossi C., Borchard G., Terada H., Makino K., Fourie P.B., Colombo P. Inhaled drug therapy for treatment of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2011. №91(1). P. 71-81. DOI: 10.1016/j.tube.2010.08.009.

35. Müller I., Cobbold S.P., Waldmann H., Kaufmann S.H. Impaired resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection after selective in vivo depletion of L3T4+ and Lyt-2+ T cells. *Infection and Immunity*. 1987. №55. P. 2037-2041 DOI: 10.1128/iai.55.9.2037-2041.1987.

36. Naffin-Olivos J.L., Georgieva M., Goldfarb N., Madan-Lala R., Dong L., Bizzell E., et al. *Mycobacterium tuberculosis* Hip1 Modulates Macrophage Responses through Proteolysis of GroEL2. *PLoS Pathog*. 2014. №10(5). DOI: 10.1371/journal.ppat.1004132.

37. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, Gandhi NR, Galvani AP. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2009. №9. P. 153-161.

38. Osei Sekyere J., Maningi N.E., Fourie P.B. *Mycobacterium tuberculosis*, antimicrobials, immunity, and lung-gut microbiota crosstalk: current updates and emerging advances. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020. №1(1467). P. 21–47. DOI: 10.1111/nyas.14300.

39. Papayannopoulos V., Metzler K.D., Hakkim A., Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *Journal of Cell Biology*. 2010. №191(3). P. 677-691.

40. Phillips M, Basa-Dalay V, Bothamley G, Cataneo R.N., Lam P.K., Natividad M.P., Schmitt P., Wai J. Breath biomarkers of active pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2010. №2(90). P. 145-51. DOI: 10.1016/j.tube.2010.01.003.

41. Pires D. Role of Cathepsins in *Mycobacterium tuberculosis* Survival in Human Macrophages. *Scientific Reports*. 2016. №32247.

42. Regulation of *Mycobacterium tuberculosis* cell envelope composition and virulence by intramembrane proteolysis Immunology Program. *Sloan-Kettering Institute, New York, New York 10021, USA*. 2005.

43. Repasy T., Lee J., Marino S., Martinez N., Kirschner D.E., Hendricks G., Baker S., Wilson A.A., Kotton D.N., Kornfeld H. Intracellular bacillary burden

reflects a burst size for *Mycobacterium tuberculosis* in vivo. *PLoS Pathog.* 2013. №9(2). DOI: 10.1371/journal.ppat.1003190.

44. Riley D.J., Thakker-Varia S., Wilson F.J., Poiani G.J., Tozzi C.A. Role of proteolysis and apoptosis in regression of pulmonary vascular remodeling. *Physiological Research.* 2000. №49(5). P. 577-585.

45. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell.* 2008. №33(1). P. 775-787.

46. Samiaa H Sadek, Shereen Farghaly MD, Madleen A.A. Abdou2, Mona H.M. Abdel-Rahim. Bedside inflammatory mediators in pulmonary tuberculosis. *The Egyptian Journal of Bronchology.* 2017. №2(11). P. 260-267.

47. Slim-Saidi L., Mehiri-Zeghal E., Ghariani A., Tritar F. New methods of diagnosis in tuberculosis. *Revue de Pneumologie Clinique.* 2015. № 71(2-3). P. 110-121.

48. Solomonson M.M. Structure, proteolysis, and evolution of secreted tuberculosis virulence factors. *University of British Columbia, Vancouver, Canada.* 2015. 150 p.

49. Straub R.H. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocrine Reviews.* 2007. №28(5). P. 521-574.

50. Titarenko O.T., Dyako M.E., Esmedlyaeva D.S., Pavlova M.V., Yelkin A.V., Alekseeva N.P., Bondarenko B.B. Peculiarities of functional activity of circulating phagocytes in patients with different forms of drug-resistant pulmonary tuberculosis». *Biomedical Chemistry.* 2011. №58(4). P. 467-474.

51. Ukibe N.R., Onyenekwe C.C., Ahaneku J.E., Ukibe S.N., Meludu S.C., Emelumadu O., Ifeadike C.O., Ilika A., Ifeanyichukwu M.O., Igwegbe A.O., Nnadozie O. Evaluation of hormonal changes in menstrual cycle of women infected with pulmonary tuberculosis in Nnewi, south eastern Nigeria. *The Indian Journal of Tuberculosis.* 2014. №2(61). P. 152-158.

52. Valdes E., San Jose J. M., Alvarez Dobano L., et al. Diagnostic value of interleukin-12 p40 in tuberculous pleural effusions. *European Respiratory Journal.* 2009. №33. P. 816-820.

53. Velayati A.A., et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. *Chest*. 2009. №2(136). P. 420-425.

54. Verma P., Jain A., Patra S. K., et al. Evaluation of polymerase chain reaction (PCR) using hupB gene in diagnosis of tuberculous lymphadenitis in fine needle aspirates. *The Indian Journal of Tuberculosis*. 2010. №57. P. 128-133.

55. Wang Y-X. Pulmonary vasculature redox Signaling in Health and Disease. *Springer*. 2017. 429 p.

56. Winiarski Ł. Oleksyszyn J. Sieńczyk M. Human Neutrophil Elastase Phosphonic Inhibitors with Improved Potency of Action. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2012. №14(55). P. 6541–6553.

57. Wong K.W., Jacobs W.R. Jr. Mycobacterium tuberculosis exploits human interferon γ to stimulate macrophage extracellular trap formation and necrosis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013. №1(208). P. 109–119.

58. Yakovleva A.A., Mordyk A.V. Specific immunological tests in diagnostics of tuberculosis of genitals. *Infekciâ i Immunitet*. 2014. №3(4). P. 207-212.

59. Абашев И.М., Козлова А.И., Иванова Л.Н. Результаты лечения больных деструктивным туберкулезом легких без учета лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008. № 1. С. 33–35.

60. Абилдаев Т.Ш., Бекембаева Г.С., Кастыкпаева Л.З. Основные факторы риска заболевания в очагах туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2014. № 3. С. 33-35.

61. Агапова Ю.Р., Гулин А.В., Малышева Е.В. Аутоиммунный генез дисбаланса системы протеолиза при бронхолегочной патологии. *Вестник Тамбовского университета*. 2012. №3(17). С. 925-929.

62. Ан А.Р., Рудко А.А., Брагина Е.Ю., Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов цитокиновых сигналов с туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2013. № 8. С. 34-39.

63. Антоненко П. Б. Зв'язок між фармакокінетикою рифампіцину і станом перекисного окислення ліпідів у хворих на туберкульоз. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2013. №3(13). С. 87–91.

64. Афанасьев М.В. и др. Выявление мутаций в кодоне 306 EMBV гена для молекулярно–генетической характеристики клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2009. №5. С. 48-53.

65. Барбова Г.І., Журило О.А., Трофімова П.С. та ін. Сучасні підходи щодо проведення бактеріологічної ідентифікації мікобактерій. *Український пульмонологічний журнал*. 2013. № 3. С. 28-32.

66. Біловол О.М., Кравчун П.Г., Бабаджан В.Д. Клінічна імунологія та алергологія: навч. Посіб. Харків: Гриф, 2011. 550 с. URL: <https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/660/1/Навчальний%20посібник%20Клінічна%20імунологія%20та%20алергологія.pdf>

67. Бутов Д. О. Вплив поліморфізму генів IL-2, IL-4 та IL-10 на синтез цитокінів венозної крові у хворих при рецидиві туберкульозу легень на фоні стандартної хіміотерапії. *Український пульмонологічний журнал*. 2015. №1. С. 15-17.

68. Бялик И.Б. Эффективность и переносимость интенсивной химиотерапии у больных мультирезистентные деструктивным туберкулезом легких при одновременном и равномерном в течение дня приеме. *Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2014. № 3 (8). С. 11-16.

69. Бялик Й.Б., Черенько С.О., Петренко В.М. та ін. Резерви покращання результатів поліхіміотерапії у хворих з раніш неефективно лікованим і хронічним деструктивним мульти-резистентним туберкульозом легень. *Український пульмонологічний журнал*. 2010. № 1. С. 43-46.

70. Варченко, Ю. А. Вплив інтерферону на динаміку закриття порожнин розпаду у хворих з інфільтративним вперше діагностованим туберкульозом легень. *Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2013. №1. С. 26-29.

71. Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Дударова Т.П. Особенности аффективного статуса больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2013. № 5. С. 56-60.

72. Высоцкий А.Г. Буллезная эмфизема легких. Донецк: Східний видавничий дім, 2007. 277 с

73. Глазкова И.В. Волкова Е.Н., Молчанова Л.Ф. Факторы риска развития туберкулеза у женщин ре-продуктивного возраста. *Туберкулез и болезни легких*. 2010. № 4. С. 14-17.

74. Гойко О.В., Мохначов С.І. Аналіз сучасного програмного забезпечення для статистичного оброблення й аналізу біомедичних досліджень. *Медична інформатика та інженерія*. 2012. №4. С. 49-52.

75. Голубничий С.О. Диагностика та лікування спонтанного пневмотораксу: дис. канд. мед. наук: 14.01.03. Харків, 2016. 181 с.

76. Дауров Р. Б., Васильева И. А., Перфильев А. В., Черноусова Л. Н., Кузьмин А. В., Глазкова Н. А. Клинико-рентгенологическая динамика у впервые выявленных больных туберкулезом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий при раннем назначении резервной схемы химиотерапии по данным тест-системы «ТБ-Биочип». *Туберкулез и болезни легких*. 2010. №4. С. 10-13.

77. Добин В. П. Множественная (смешанная) туберкулезная инфекция. *Туберкулез и болезни легких*. 2014. № 4. С. 5-8.

78. Дорожная карта по профилактике и борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом. *Всемирная организация здравоохранения*, 2011. 107 с. URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/169704/e95786r.pdf

79. Доценко В.Л., Спирина А.Я., Макинский А.И. и др. Эластаза лейкоцитов в плазме крови больных туберкулезом и ее роль в нарушении регуляции процессов свертывания крови. *Вопросы медицинской химии*. 2000. №2. С. 176-183.

80. Доценко В.Л., Спирина А.Я., Макинский А.И., Нешкова Е.А., Ёршикова Ю.Е., Яровая Г.А. Эластаза лейкоцитов в плазме крови больных туберкулезом и её роль в нарушении регуляции процессов свертывания крови. *Вопросы медицинской химии*. 2000. №2(46). С. 176-183.

81. Дужий І.Д., Кравець О.В., Гресько І.Я. Можливості хірургічного лікування відносно поширеного мультизистентного туберкульозу легень. *Клінічна хірургія*. 2014. № 3. С. 34-36.

82. Дужий І.Д., Кравець О.В., Гресько І.Я., Шевченко Ю.О. Зміни в системі згортання крові у хворих оперованих з приводу туберкульозу легень. *Харківська хірургічна школа*. 2016. № 5. С. 23-27

83. Дужий І.Д., Хижня Я.В. Альтернатива консервативному лікуванню сучасного туберкульозу. *Перспективи розвит-ку медичної науки і освіти: збірник тез доповідей Всеукр. наук.-метод. конф., присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, 16-17 листопада 2017 р.* Суми: СумДУ, 2017. С. 91.

84. Дьякова М.Е., Титаренко О.Т., Эсмедляева Д.С., Елькин А.В., Алексеева Н.П., Перова Т.Л. Активность фагоцитирующих клеток бронхоальвеолярной жидкости при инфильтративном и фибрознокавернозном туберкулезе легких. *Биомедицинская химия*. 2007. №5(53). С. 585-592.

85. Европейские государства-члены демонстрируют новую решимость в борьбе с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза. *61-а сесія Європейського регіонального комітету ВООЗ, Лондон–Баку, 14 вересня 2011 р.* URL: <http://www.euro.who.int/ru/about-us/governance/regional-committee-for-europe/past-sessions/sixty-first-session/press-and-media/press-material/european-member-states-show-new-resolve-in-tackling-multidrug-resistant-tb>

86. Ершова Н. Г. Особенности системного воспалительного ответа у подростков с впервые выявленным туберкулезом. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008. № 1. С. 4-6.

87. Журило О.А., Барбова А.І., Клименко М. Т. та ін. Ретроспективне дослідження первинної медикаментозної резистентності *M. Tuberculosis* у вперше виявлених хворих на туберкульоз легень по м. Києву за 2002–2003 рр. *Український пульмонологічний журнал*. 2004. № 3. С. 8-10.

88. Журило О.А., Барбова А.І., Миронченко С.В. та ін. Сучасні методи бактеріологічної діагностики туберкульозу і визначення медикаментозної стійкості збудника до антимікобактеріальних препаратів. *Український пульмонологічний журнал*. 2009. № 1. С. 8-13.

89. Зайков С.В., Пликанчук О.В. Результати лікування хворих з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень при застосуванні імуномодулятора мурамілпептидного ряду. *Український пульмонологічний журнал*. 2010. № 3. С. 30-32.

90. Захурдаева Д. Эстрогены: биологические и фармакологические эффекты. *Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика*. URL: http://healthua.com/journal/mazg_pdf_for_site/2010/mazg_08_2010.pdf#page=39

91. Ільїнська І.Ф. Система гамма інтерферонута її місце у патогенезі туберкульозу. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2012. №3(10). С. 79-85.

92. Ільницька Л.І. Стан протеолітичної активності сироватки крові при хіміотерапії туберкульозу органів дихання у підлітків. *Український пульмонологічний журнал*. 2004. №4. С. 29-30.

93. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Туберкулез и обмен липидов. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2016. №6(94). С. 53-61.

94. Капков Л. П. Почему больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя становится больше? *Туберкулез и болезни легких*. 2014. №11. С. 11-17.

95. Клічук Р.В., Польова С.П., Дубініна В.Г., Волянська А.Г. Особливості гормональної контрацепції у жінок репродуктивного віку, хворих на туберкульоз легень. *Буковинський медичний вісник*. 2011. №4(60). С. 24-26.

96. Колесник Н.В., Качанова Ж.С. Біологія нейтрофілів, сучасний погляд. Огляд. Вісник Запорізького національного університету. 2009. №1. С. 81-92. URL: <http://web.znu.edu.ua/herald/issues/2009/2009-bio-1.pdf#page=81>

97. Коломиец В. М., Рачина Н. В., Вольф С. В. и др. Эффективность патогенетической терапии при туберкулезе лёгких с использованием иммуномодуляторов. *Туберкулез и болезни легких*. 2013. № 8. С. 45-49.

98. Коломиец В.М., Рублева Н.В., Рачина Н.В. Эффективность иммуномодулирующей терапии больных с деструктивными формами туберкулеза легких. *Аллергология и иммунология*. 2013. №3(14). С. 225.

99. Колосова А.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Особенности продукции цитокинов и α 2-макроглобулина у больных с различными клиническими формами туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2011. № 1. С. 48-52.

100. Кононец А.С., Мишин В.Ю. Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с высокой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Инфекционные болезни*. 2008. №4(6). С. 68-71.

101. Коржов В.І., Жадан В.М., Лоза Т.В., Касьян Н.А. Стан оксидантно-антиоксидантної системи крові щурів в умовах експериментального легеневого набряку. *Туберкульоз, легенві хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2014. №4(19). С. 72-77.

102. Корнилова З.Х., Рахматуллин Р.Р., Батыров Ф.А., Сигаев А.Т. Особенности течения и диагностики нефротуберкулеза в сочетании с туберкулезом органов дыхания. *Туберкулез и болезни легких*. 2013. № 2. С. 23-28.

103. Кубишкін А.В., Фомочкіна І. І. Еластолітична активність бронхоальвеолярного лаважу за моделювання запального процесу в легенях *Український біохімічний журнал*. 2008. №1(80). С. 89-95.

104. Кужко М.М. Бутов Д.О. Вплив стандартної протитуберкульозної терапії на імунологічні показники хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. *Інфекційні хвороби*. 2013. №3(73). С. 87-90.

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

106. Кужко М.М., Гульчук Н.М., Линник Н.И. Химиорезистентный туберкулез: перспективы предупреждения и лечения. *Украинский пульмонологический журнал*. 2014. № 3. С. 12-16.

107. Кужко М.М., Гульчук Н.М., Лінник М.І. Хіміорезистентний туберкульоз: перспективи попередження та лікування. *Український пульмонологічний журнал*. 2014. № 3. С. 12-17.

108. Кужко М.М., Клименко М.Т. Гульчук Н.М., Линник М.І., Аврамчук О.В., Процик Л.М. Возможности фармакотерапии туберкулеза легень. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2012. №4(12). С. 57-64.

109. Лаврова О. И., Альварес Фигероа М. В., Творогова М. Г. HRM – новый молекулярный метод определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014. №7. С. 62-64.

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

111. Лепшина С.М., Тищенко Е.В., Старичкова И.Д., Сердюк О.В., Задорова Н.К. Исходы лечения больных мультирезистентным туберкулезом легких. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2013. №2(14). С. 167-169.

112. Ліскіна І.В., Кузовкова С.Д., Журило О.А., Барбова А.І., Вишневіська Г.М., Загаба Л.М. Клініко-лабораторні особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень в Україні. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2011. №2(05). С. 5-11.

113. Маркелов Ю.М. Драчева М.С., Дородная И.А. Спектр лекарственной устойчивости возбудителя у разных категорий больных

туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (по данным Республики Карелия 2008-2011 гг.). *Туберкулез и болезни легких*. 2013. №11. С. 41-45.

114. Маркелов Ю.М., Марьяндышев А.О. Роль амплификации лекарственной устойчивости в формировании приобретенной множественной лекарственной устойчивости. *Туберкулез и болезни легких*. 2013. № 7. С. 22-27.

115. Мельник В. М., Матусевич В. Г., Новожилова І. О., Бушура І. В. Причини неефективного хірургічного лікування хворих на туберкульоз легень. *Матеріали науково-практичної конференції, ДУ «національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України, 2019*. С. 65-66. URL: http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/19_dop2/65.pdf

116. Мельник В.М. Приходько А.М., Ареф'єва Л.В. Історія виникнення і розвитку хіміорезистентного туберкульозу. *Український пульмонологічний журнал*. 2012. № 2. С. 59-61.

117. Мельник В.М., Новожилова І.О., Матусевич В.Г. Причини неефективного лікування хворих на туберкульоз легень. *Український пульмонологічний журнал*. 2020. №1. С. 5-9. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-107-1-5-9

118. Мельник В.М., Новожилова І.О., Матусевич В.Г., Линник М.І. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання. *Український пульмонологічний журнал*. 2012. №1. С. 5-7.

119. Мельник В.М., Новожилова І.О., Матусевич В.Г., Приходько А.М., Бушура І.В. Хіміорезистентний туберкульоз: поширеність та профіль стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів актуальні питання фтизіатрії. *Український пульмонологічний журнал*. 2013. №3. С. 19-23.

120. Мельник М., Новожилова І., Матусевич В. Оцінка результатів лікування хворих на туберкульоз. *Український пульмонологічний журнал*. 2018. №4. С. 34-38.

121. Москаленко В.Ф., Петренко В.І., Радиш Г.В. Досягнення та перспективи розвитку фтизіатрії. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2013. № 1. С. 5-13.
122. Нагорна А.М., Варивончик Д.В., Соколова М.П., Кононова І.Г. Професія і туберкульоз. Український вимір: Монографія. Київ: Видавничий дім «Авіцена», 2019. 304 с.
123. Никонова М.Ф. Ярилин А.А. Пролиферативный статус Th-1 и Th-2 – клеток человека. *Иммунология*. 2006. № 4. С. 203-208.
124. Нікітін Є.В., Чабан Т.В., Сервецький С.К. Роль цитокінів у патогенезі інфекційних захворювань. *Інфекційні хвороби*. 2007. №1. С. 51-57.
125. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Серебряков В.А. и др. Иммуный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии. *Клиническая иммунология*. 2008. №6. С. 27–31.
126. Окусок О.М., Грищук Л.А., Малий Ю.М. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від токсичного ураження печінки. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2017. №2(72). С. 21-25.
127. Опанасенко М., Терешкович О. Обґрунтування строків проведення хірургічного лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень і туберкульоз легень із розширеною медикаментозною резистентністю. *Infusion & Chemotherapy*. 2021. №2.1. С. 25-26. DOI: 10.32902/2663-0338-2021-2.1-22.
128. П'ятночка І.Т., Корнага С.І., П'ятночка В.І. Біохімічні показники крові у хворих на туберкульоз легень у процесі хіміотерапії. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція*. 2012. №2(09). С. 46.
129. Патогенетическое лечение. URL: <https://ftiza.su/patogeneticheskoe-lechenie-tuberkuleza>
130. Петренко В. І. Методи виявлення туберкульозу: минуле та сучасне. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2012. №1(08). С. 18-22.

131. Петренко В.І., Биченко О.В., Бабко О.І., Малиновська Т.В. Особливості гуморального імунітету у дітей при інфікуванні мікобактеріями туберкульозу. *Український пульмонологічний журнал*. 2006. № 4. С. 51–54.

132. Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Балита Т.М. та ін. Оцінка ефективності антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз легень за показниками імунологічних досліджень. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2011. № 2 (05). С. 21-15.

133. Подгаєвський С.Г. Клініко-біохімічна оцінка застосування препарату контрикал в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень з супутнім хронічним бронхітом: дис. к-та мед. наук: 14.01.2026. Київ, 2006. 139 с.

134. Польова С.П. Морфофункціональні зміни фетоплацентраного комплексу хворих на туберкульоз. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2007. №1(6). С. 33-36.

135. Полякова С.О. Використання лімфологічних методів лікування у фтизіатричній та пульмонологічній практиці. *Журнал Медичні перспективи*. 2011. №3(16). С. 51-56.

136. Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06.02.2002 р. № 45.

137. Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25.02.2020 №530.

138. Процюк Р. Г. Рентгенологічні особливості туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД. *Український пульмонологічний журнал*. 2009. № 2. С. 22-26.

139. Разнатовская Е.Н. Интегральные индексы эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. №2(9). С.119-120.

140. Разнатовська О. М. Оцінка стану імунної системи у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень залежно від клінічної форми. *Здоровье ребенка*. 2013. №5(48). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36713>.

141. Разнатовська О., Мирончук Ю. (2021). Моніторинг активності специфічного процесу в дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз на тлі застосування імунокорегувальної терапії в комплексному лікуванні. *Infusion & Chemotherapy*. 2021. №2.1. С. 27-28. DOI: 10.32902/2663-0338-2021-2.1-23.

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

143. Романюк О. В. Функціональний і морфологічний стан ендометрія у жінок, що хворіють на туберкульоз легень. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2015. №4(14). С. 84-86. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch_2015_14_4_20

144. Campbell E.J., Campbell M.A., Boukedes S.S., Owen C.A. Quantum proteolysis by neutrophils: implications for pulmonary emphysema in alpha 1-antitrypsin deficiency. *The Journal of Clinical Investigation*. 1999. №104(3). P. 337-344. DOI: 10.1172/JCI6092

145. Семкович Я. В. Ускладнена пневмонія у дітей. *Архів клінічної медицини*. 2014. №1. С. 7-11. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/akm_2014_1_4.

146. Серебрякова В.А., Васильева О.А., Уразова О.И., Новицкий В.В., Воронкова О.В., Стрелис А.-Я.К., Будкина Т.Е., Хасанова Р.Р., Наследникова И.О. Пролиферативный и секреторный ответ мононуклеарных лейкоцитов на комбинированное воздействие этамбутола и микобактериального антигена. *Журнал Медицинская иммунология*. 2009. С. 153-160.

147. Скопин М.С., Корнилова З.Х., Батыров Ф.А., Матросов М.В. Особенности клинической картины и диагностики осложненных форм

туберкулеза органов брюшной полости. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008. № 9. С. 32-40.

148. Скорняков С.Н., Сабадаш Е.В., Медвинский И.Д., Новиков Б.И., Павлов В.А. Аминокислотный баланс плазмы крови и моноцитов у больных туберкулезом как фактор, отражающий тяжесть течения туберкулезного процесса. *Медицинская иммунология*. 2015. №1(17). С. 75-80.

149. Скороходова Н.О. Диференційна діагностика інфільтративного туберкульозу легень та негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом за допомогою визначення цитокінового профілю периферичної крові та бронхоальвеолярного лаважу. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2009. С. 149-152.

150. Скрыгина Е.М., Гуревич Г.Л., Залуцкая О.М., Скрыгин А.Е., Дюсьмикеева М.И., Астровко А.П., Солодовникова В.В. Современные принципы диагностики и лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. *Лечебное дело*. 2014. №3. С. 27-32.

151. Cox H., McDermid C. XDR tuberculosis can be cured with aggressive treatment. *The Lancet*. 2008. №9647(372). P. 1363–1365.

152. Степанова Н.А., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Определение TNF- α , IL-1 β у впервые выявленных пациентов с различными клиническими формами туберкулеза легких в Астраханской области. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2016. №2. С. 74-77.

153. Стерликов С.А., Тестов В.В. Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2010 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2014. №3. С. 12-17.

154. Суханов Д.С., Иванова А.К., Романцов М.Г. и др. Возможности коррекции нарушений иммунитета при туберкулезной инфекции. *Клиническая медицина*. 2010. № 6. С. 14-19.

155. Сухомлин Т. А. Експериментальна корекція препаратом «Ліпін» протеолітичної активності в легеневій тканині щурів в умовах опікової

хвороби. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2012. №4(40). С. 181-183.

156. Ткаченко В.І., Кухарук Х.М. Хронічне обструктивне захворювання легень – підходи до фармакотерапії загострення. *Семейная медицина* №1 (57) 2015р. с. 126-129.

157. Тодоріко Л. Д., Єременчук І. В. Особливості цитокінової регуляції при мультирезистентному туберкульозі залежно від ступеня ендогенної інтоксикації. *Актуальна інсектологія*. 2016. №1(10). С. 59-65.

158. Тодоріко Л.Д., Єременчук І.В., Черноус В.О., Грозав А.М., Корпан Н.М., Демидовська С.А. Оптимізація стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. *Український пульмонологічний журнал*. 2012. № 1. С. 8-12.

159. Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Гришин М.М. Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи та реальність. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2014. №1(16). С. 60-67.

160. Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Шевченко О.С. Перспективи подолання туберкульозу в Україні. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛінфекція*. 2016. №1(24). С. 72-78.

161. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник. Київ, 2017. С. 11-12

162. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник. Київ, 2019. С. 18-20.

163. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник. Київ, 2020. С. 14-17.

164. Тюлькова Т.Е., Корначёв А.С., Чугаев Ю.П. и др. Изменения иммунной системы детей старшей возрастной группы при первичных и вторичных формах туберкулезной инфекции. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2009. № 1. С. 51-53.

165. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 04.09.2014 № 620.

166. Устінов О.В. Загальнодержавна програма протидії туберкульозу винесена на громадське обговорення. *Український медичний часопис, Видавництво «МОПІОН»*. URL: <http://www.umj.com.ua/article/119901>

167. Фесенко О. В., Синопальников А. И. Современные подходы к оценке степени тяжести внебольничной пневмонии. *Клиническая медицина*. 2011. №6(89). С. 26-33.

168. Фещенко Ю.И., Лискина И.В., Рекалова Е.М. Морфологические особенности поражения легких при хроническом фиброзно-кавернозном мультирезистентном туберкулезе легких: современные представления об иммуноморфогенезе этого заболевания. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2013. №3(19). С. 320-330.

169. Фещенко Ю.І., В. М. Мельник, С. В. Зайков, Л. В. Веселовський, М. І. Линник Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні *Український пульмонологічний журнал*. 2016. №1. С.5-9.

170. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Матусевич В.Г. та ін. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006– 2010 роки. *Український пульмонологічний журнал*. 2011. № 4. С. 5-10.

171. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турченко Л.В. Концепція реформування протитуберкульозної служби та оптимізація протитуберкульозних заходів в Україні (проект). *Український пульмонологічний журнал*. 2015. №1. С. 5-9.

172. Фещенко Ю.І., Черенько С.О. Міжнародні стандарти ведення хворих на мультирезистентний туберкульоз: огляд рекомендацій ВООЗ. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2012. №1(08). С. 8-17.

173. Филинюк О. В., Фелькер И. Г., Янова Г. В. и др. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2014. №1. С. 20-26.

174. Філатова О.В. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень залежно від термінів його діагностики, стану імунної та антиоксидантної систем. *Медична наука в практику охорони здоров'я*, Полтава, 2012.

175. Філатова О.В., М.Г. Бойко Актуальність та вирішення проблем лікування хіміорезистентного туберкульозу. *Світ медицини та біології*. 2012. №4. С. 126-128.

176. Фомина Д.С., Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Нешкова Е.А. Активность нейтрофильной эластазы сыворотки крови у больных атопической бронхиальной астмой. *Научно-практический журнал «Пульмонология»*. 2010. №2. С. 82-87.

177. Харьков А.А., Элинсон Ф.Л. Электрокардиография в клинике туберкулеза. *Блокнот фтизиатра*. 2014. URL: <http://ftiza.su/elektrokardiografiya-v-klinike-tuberkuleza>.

178. Христич Т.М., Шестакова К.Г., Телекі Я.М., Гонцарюк Д.О., Кушнір Л.Д., Крайс І.Н Коморбідність хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця: особливості патогенезу й ведення хворих (огляд літератури та власні дослідження). *Український терапевтичний журнал*. 2013. №2. С. 101-108.

179. Циганкова Т.І. Рецепторна функція нейтрофільний гранулоцитів при хронічному обструктивному захворюванні легень. *Буковинський медичний вісник*. 2009. №3(13). С. 97-99.

180. Чегодарь Д.В. Стан процесів протеолізу у пацієнтів з експериментальною пневмонією при ендотрахеальному введенні наносрібла. *Вісник морфології*. 2014. №2(20). С. 285-288.

181. Чередник Ю.О., Анопрієнко О.В., Горовенко Н. Г. Генотипові та клініко-епідеміологічні характеристики ізолятів MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, що циркулюють в м. Києві. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. №4(1). С. 220-225.

182. Черенько С.О., Гранкіна Н.В., Литвиненко Н.А. та ін. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з новими випадками туберкульозу із розширеною резистентністю. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2014. № 2(17). С. 13–15.

183. Черенько, С.О. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульозі туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2013. №2(13). С. 11-15.

184. Чернушенко Е.Ф., Кадан Л.П., Панасюкова О.Р. и др. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких. *Український пульмонологічний журнал*. 2010. №2. С. 39-43.

185. Чернушенко Е.Ф., Процюк Р.Г. Противотуберкулезный иммунитет (часть I). *Український пульмонологічний журнал*. 2010. № 4. С. 53-58.

186. Чернушенко К.Ф., Копосова І.В., Дворянець О.В., Черенько С.О. Застосування швидких тестів для визначення антитіл до мікобактерій туберкульозу: методичні рекомендації. Київ: Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України, 2005. 17 с.

187. Чурина Е.Г., Новицкий В.В., Уразова О.И., Филинюк О.В., Теплова Н.В., Есимова И.Е. Показатели Апоптоза и пролиферативной активности лимфоцитов у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью к М. Tuberculosis. *Медицинская иммунология*. 2012. №1-2(14). С. 119-126.

188. Шальмін О.С., Разнатовська О.М. Ефективність застосування імуномодулятора глутамін – цистиніл-гліцин динатрію в комплексному лікуванні хворих на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень. *Експериментальна клінічна Фармакологія*. 2015. С. 71-74.

189. Шаповалов В.М. Інтенсивність плазмового фібринолізу та протеолізу у хворих на деструктивний туберкульоз легень залежно від фази

тканинної специфічної запальної реакції. *Буковинський медичний вісник*. 2006. №2(10). С.79-80.

190. Школа І.В., Гайова Л.В., Деміхов А.О. Туберкульоз легенів: бібліометричний аналіз. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. №3. С. 108-113. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.3.12576

ДОДАТКИ

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ

Публікації в наукових фахових виданнях України

1. Дужий І. Д., Олещенко Г. П., Гнатенко І. А., Олещенко В.О., Голубничий С.О. Порівняльна характеристика протеолітичної системи (на прикладі еластази) у хворих на туберкульоз легень і туберкульоз плеври. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020. №3 (42). С. 43-47. URL: https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/81229/1/Duzhyi_elastase.pdf
2. Дужий І. Д., Олещенко Г. П., Гнатенко І. А., Глиненко В. В. Порівняння ефективності консервативного та хірургічного методів лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020. №1(40). С.29-34. URL: https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/81224/1/duzhyi_multidrug_resistant_tuberculosis.pdf
3. Дужий І. Д., Олещенко Г. П., Гнатенко І. А. Стан протеолітичної системи у хворих на туберкульоз легень. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2019. №3(38). С. 20-26. URL: https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/81271/1/Duzhyi_neutrophil_elastase.pdf
4. Дужий І. Д., Олещенко Г. П., Гнатенко І. А., Олещенко В. О. Стан протеолітичної системи у хворих на туберкульозний плеврит. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2019. №2(37). С. 41-44. URL: https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/81272/1/Duzhyi_proteolytic_system.pdf
5. Дужий І. Д., Олещенко Г. П., Гнатенко І. А., Міщенко Ю. О. Рівень естрадіолу у хворих на легеневий туберкульоз / І. Д. Дужий, Г. П. Олещенко, І. А. Гнатенко, Ю. О. Міщенко. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2019. №1(36). С. 29-33 URL: https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/74979/1/Duzhyi_Riven_estradioly.pdf

Публікації в зарубіжних виданнях

6. Oleshchenko H.P., Hnatenko I.A. et al. Particular qualities of the proteolytic system in patients with tuberculosis depending on the sensitivity of the pathogen. *Wiadomości Lekarskie (Scopus)*. 2021;74(1):94-97. URL: https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/82558/1/Duzhyi_proteolytic_system.pdf

Тези доповідей на наукових конференціях

7. Oleshchenko HP, Duzhyi ID, Lytvynenko OM et al. Gender and age features of «familial» tuberculosis in the Sumy region. *Wiadomości Lekarskie*. 2021; LXXIV(5):1288. International public health conference «Public health in Ukraine – modern challenges and developing prospects», 22-23 april 2021. Sumy. Ukraine.

8. Duzhyi ID, Oleshchenko HP, Hnatenko IA et al. Impact of clinical forms of pulmonary tuberculosis on the epidemic situation. *Wiadomości Lekarskie*. 2021; LXXIV(5):1285-1286. International public health conference «Public health in Ukraine – modern challenges and developing prospects», 22-23 april 2021. Sumy. Ukraine.

9. Гнатенко І.А. Вплив деяких показників на розвиток туберкульозу в Україні. XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р. с. 46.

10. Oleshchenko G. P., Hnatenko I. A. The problem of tuberculosis in the Sumy region nowadays. Topical issues of theoretical and clinical medicine: abstract book of International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists, Sumy, October 17-19, 2018. Sumy: Sumy State University, 2018. P. 99.

11. Олещенко Г. П., Гнатенко І. А., Дєдкова К. А. Захворюваність на туберкульоз серед осіб із закладів пенітенціарної системи Сумської області за 2012-2014 роки. Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: Збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції

студентів та молодих вчених, м. Суми, 21-22 квітня 2016 р., Суми: Сумський державний університет, 2016. С. 337

12. Гнатенко І.А. Сердюк К.Л. Особливості лікування туберкульозу кишківника. Актуальні питання клінічної медицини: матеріали XV всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, м Запоріжжя, 19 листопада 2021. Запоріжжя: Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної