 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**Державна Установа**

**“Національний Інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського**

**Академії медичних наук України”**

**Бойко АннА ВікторівнА**

УДК 616.24.-002.5.036-085:615.37.001.5

**Ефективність комплексного лікування із застосуванням інтерферону альфа-2β у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із бактеріовиділенням**

14.01.26 — фтизіатрія

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2009

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Академії медичних наук України”

|  |
| --- |
| **Науковий керівник**  доктор медичних наук, професор  **Черенько Світлана Олександрівна,**  Комітет з питань протидії ВІЛ/СНІДу та іншим соціально небезпечним хворобам,  голова |
| **Офіційні опоненти:**  доктор медичних наук, професор  **Мельник Василь Павлович,**  Медичний інститут Української асоціації народної медицини, завідувач кафедри інфекційних захворювань, фтизіатрії і пульмонології  доктор медичних наук, професор  **M’ясніков Віктор Георгійович,**  Національна медична академія післядипломної освіти  ім. П.Л. Шупика МОЗ України,  професор кафедри фтизіатрії і пульмонології. |
|  |

Захист дисертації відбудеться “ ”\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р. \_\_\_\_\_ год.

на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Академії медичних наук України” (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Академії медичних наук України” (м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий „\_\_\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Бегоулева Ж.Б.

**Загальна характеристика роботи**

**Актуальність теми.** На сьогодні існує велика кількість патогенетичних методів лікування для підвищення ефективності протитуберкульозної хіміотерапії хворих на туберкульоз. Доцільність застосування тих чи інших патогенетичних препаратів має бути обґрунтована вивченням функціональних та органічних порушень в органах та системах організму хворого на туберкульоз. Кожний патогенетичний метод впливає на певну ланку патологічного процесу, яка має бути діагностованою. Найбільш поширена патологія імунітету при туберкульозі – це порушення міжклональних взаємозв’язків за рахунок розладів Т-регуляторної цитокінової регуляції. Туберкульоз відносять до інтерлейкінзалежних імунодефіцитів із значними змінами в цитокіновій системі та кількісним дисбалансом регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів. У хворих із поширеним деструктивним туберкульозом легень відбуваються глибокі цитоморфологічні і функціональні порушення клітинної та гуморальної ланок імунної системи, наслідком чого є значне уповільнення процесів регресії патологічних змін у легенях. Баланс між запаленням та протективною імунною відповіддю визначає прогноз туберкульозної інфекції. В цьому контексті підвищення рівня інтерферону гама (IFN-γ) для утримання достатнього рівня фактору некрозу пухлин альфа (TNF-α) визначає кращий прогноз захворювання. Лікування препаратами інтерферону альфа (IFN-α) направлено на досягнення оптимального балансу між Th1 і Th2 – відповіддю [T. Mustafa et al., 2005]. Імуномодулююча активність інтерферону α-2β пов'язана з підвищенням фагоцитарної активності макрофагів, природних та антитілозалежних кілерів, активацією Т-хелперів та цитотоксичних лімфоцитів, посиленням експресії рецепторів до гормонів та цитокінів.

Дане дисертаційне дослідження присвячено вивченню впливу інтерферону α-2β на ефективність лікування хворих на туберкульоз, у яких уповільнена динаміка патологічних змін в легенях при встановленому дисбалансі клітинної та гуморальної ланок імунної системи.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України „Вивчити ефективність стандартних та емпіричних режимів хіміотерапії у хворих із повторним лікуванням та високим ризиком мультирезистентного туберкульозу легень” (№ державної реєстрації 0101U000387).

**Мета дослідження** — підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із бактеріовиділенням шляхом розробки та призначення схеми застосування інтерферону альфа-2β на підставі вивчення стану імунної системи в процесі протитуберкульозної терапії.

1. **Задачі дослідження:**
2. 1. Вивчити безпосередні результати лікування у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням, які лікувались стандартними режимами хіміотерапії без застосування імуномодуляторів.
3. 2. Вивчити стан системного та місцевого, клітинного та гуморального імунітету у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень залежно від результатів лікування – у хворих з ефективним та невдалим лікуванням на початку 5 місяця основного курсу хіміотерапії.

3. Визначити рівень основних прозапальних та антизапальних цитокінів (інтерлейкінів 2, 4, 6, фактору некрозу пухлин та інтерферону-γ) в крові та бронхоальвеолярному лаважі (БАЛ) у хворих на туберкульоз легень залежно від результатів лікування на початку 5 місяця основного курсу хіміотерапії;

4. Розробити схему застосування інтерферону альфа-2β та вивчити його вплив на показники клітинного та гуморального імунітету у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням початку 5 місяця основного курсу хіміотерапії.

5. Вивчити вплив інтерферону альфа-2β на результати комплексного лікування у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням на початку 5 місяця основного курсу хіміотерапії.

6. Дослідити переносимість інтерферону альфа-2β хворими на деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням та вивчити його вплив на переносимість протитуберкульозної хіміотерапії.

7. Розробити показання до застосування інтерферону альфа-2β у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням.

**Об’єкт дослідження:** вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням.

**Предмет дослідження: в**плив інтерферону альфа-2β на показникисистемного та місцевого клітинного та гуморального імунітету та результати лікування у хворих на деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням, показники ефективності лікування туберкульозу.

**Методи дослідження:** клінічні (опитування, огляд пацієнтів, анамнез, загальні аналізи крові, сечі, біохімічне дослідження крові); рентгенологічні (оглядова та бокова рентгенографія органів грудної клітини, томографія уражених ділянок легень, комп’ютерна томографія органів грудної порожнини); мікробіологічні (визначення МБТ методом мікроскопії й посіву); імунологічні (визначення концентрації основних класів імуноглобулінів Ig G, M, A, рівня циркулюючих імунних комплексів, титрів комплементу та природних антитіл, оцінка активності фагоцитуючих клітин, стану Т-клітинного імунітету за кількістю CD3, CD4, CD8 клітин; вмісту в сироватці крові та бронхоальвеолярному змиві інтерлейкінів 2, 4, 6, фактору некрозу пухлин, інтерферону-γ); статистичні (параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики, застосування t-критерію Стьюдента-Фішера, Уілкоксона-Уітні).

**Наукова новизна одержаних результатів**

1. Вивчені безпосередні результати лікування у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням, які лікувались стандартними режимами хіміотерапії без застосування імуномодуляторів. Встановлено, що у 48,2% хворих з ефективним лікуванням відбувається уповільнена бактеріологічна та рентгенологічна динаміка туберкульозного процесу. Припинення бактеріовиділення після завершення інтенсивної фази стандартної тривалості (2-3 міс) досягається лише у 48,9 % хворих.
2. Вивчений стан системного та місцевого, клітинного та гуморального імунітету у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень залежно від результатів лікування – у хворих з ефективним та невдалим лікуванням на початку 5 місяця основного курсу хіміотерапії.

Вперше вивчено та порівняно стан системного ы місцевого клітинного імунітету та цитокінової регуляції у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень залежно від результатів лікування. Встановлено, що у хворих на деструктивний туберкульоз з невдачею лікування на початку 5 місяця визначається зменшення загальної кількості CD3+ лімфоцитів, CD4+ лімфоцитів хелперів, CD8+ лімфоцитів супресорів на фоні підвищення відносної кількості В-лімфоцитів, вмісту циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові, концентрації імуноглобулінів G та А, рівня кисневозалежного метаболізму фагоцитів та зниження їх функціональної активності. При цьому визначений дисбаланс цитокінів, який полягає в активації цитокінів Th2 лімфоцитів інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-4 (IL-6 та IL-4) при відсутності або низькій концентрації IFN- γ, IL-2.

Вперше вивчений рівень основних прозапальних та антизапальних цитокінів IL-2, IL-4, IL-6, фактору некрозу пухлин та інтерферону-γ в крові та бронхоальвеолярному лаважі (БАЛ) у хворих на туберкульоз легень залежно від результатів лікування на початку 5 місяця основного курсу хіміотерапії. Встановлено, що у хворих з неефективним лікуванням на початку 5 місяця хіміотерапії в крові та бронхоальвеолярному змиві не визначають IFN-γ, визначають низьку концентрацію IL-2 і високу концентрацію IL-6 та IL-4. Це свідчить про активацію Th2 лімфоцитів та пригнічення Th1 лімфоцитів, що потребує імунокорекції.

Вперше застосовано інтерферон альфа-2β в якості імуномодулятора у хворих на деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням та вивчений його вплив на клітинний та гуморальний імунітет. Під дією інтерферону альфа-2β збільшується абсолютна та відносна кількість Т-лімфоцитів, відносна кількість СD4+лімфоцитів та СD8+лімфоцитів, знижується відносна кількість В-лімфоцитів, знижується концентрація сироваткового імуноглобуліну А та G, концентрація загальних циркулюючих імунних комплексів, підвищується фагоцитарна активність та резерв бактерицидної активності фагоцитуючих клітин за НСТ-тестом, поглинаюча здатність поліморфноядерних лейкоцитів та моноцитів.

Вперше вивчено вплив інтерферону альфа-2 на результати комплексного лікування у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень з невдачею лікування на початку 5 місяця основного курсу хіміотерапії. Застосування інтерферону альфа-2β в комплексному лікуванні хворих на деструктивний туберкульоз легень з невдачею лікування дозволяє підвищити ефективність протитуберкульозної хіміотерапії за частотою припинення бактеріовиділення на 26,7 %, за темпами загоєння каверн на 21,5 %, які на 1,2 місяці випереджають терміни загоєння каверн у пацієнтів, які отримували стандартне лікування.

Досліджено переносимість інтерферону альфа-2 хворими на деструктивний туберкульоз легень та вивчено його вплив на переносимість протитуберкульозної хіміотерапії. Встановлено, що інтерферон альфа-2β в дозі 3,0 млн. при внутрішньом’язевому введенні добре та задовільно переноситься хворими на деструктивний туберкульоз легень, в яких відсутні ознаки прогресування захворювання і не впливає на переносимість протитуберкульозної хіміотерапії.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропонований імуномодулятор інтерферон альфа-2β для застосування в комплексному лікуванні хворих на деструктивний туберкульоз легень із невдачею лікування та пригніченням функції Th-1 лімфоцитів сприяє підвищенню ефективності лікування та нормалізації стану імунної системи. Розроблені показання до застосування інтерферону альфа-2β у хворих на туберкульоз легень та запропонована схема його застосування.

Основні результати роботи впроваджені в Чернівецькому обласному протитуберкульозному диспансері, в ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України”, матеріали дисертаційного дослідження використовуються в лекціях та практичних заняттях по фтизіатрії у студентів на кафедрі дерматовенерології та фтизіатрії Буковинського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто здійснено розробку основних практичних положень роботи, проведено аналіз літературних джерел, організацію імунологічних досліджень, клінічні дослідження. Дисертант особисто виконала набір і обробку фактичного матеріалу, написала усі розділи дисертації, сформулювала та узгодила із науковим керівником висновки й практичні рекомендації. Наукові публікації виконувались у співавторстві із науковим керівником.

У наукових працях, опублікованих зі співавтором, самостійно зібрано матеріал, здійснено огляд літератури за темою, зроблено узагальнення та сформульовані висновки.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюднені на науково-практичної конференції із міжнародною участю (Чернівці, 2005), на ІІ міжнародній медико-фармацевтичної конференції студентів та молодих вчених (Чернівці, 2005), на Європейському конгресі із респіраторних захворювань (Мюнхен, 2006), на науково-практичній конференції ДУ “Національний Інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Академії медичних наук України” (Київ, 2007).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 5 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (із них 2 самостійні), опубліковані 4 тез доповідей на науково-практичних конференціях та міжнародних конгресах, отриманий 1 патент України.

**Структура дисертації.** Дисертація обсягом 167сторінок, ілюстрована 25 таблицями, 5 рисунками. Складається із вступу, п’яти розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 285 найменувань.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Об’єкт та методи дослідження.** Дослідження заплановано як рандомізоване контрольоване, проспективне та включало 482 хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз і складалося з наступних 3 фрагментів:

1. Вивчення ефективності стандартних режимів хіміотерапії (ХТ) у хворих із деструктивним вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТБЛ) із бактеріовиділенням в Чернівецькій області. Цей фрагмент спирався на рандомізованийаналіз ретроспективних даних 354 хворих 1 клінічної категорії із деструктивним ВДТБЛ та з наявністю бактеріовиділення, які перебували на стаціонарному лікуванні у Чернівецькому клінічному обласному протитуберкульозному диспансері протягом 2002-2003 рр. Рандомізація здійснювалась шляхом включення всіх без винятку пацієнтів з деструктивним ВДТБЛ із бактеріовиділенням, які лікувались в Чернівецькому обласному диспансері у зазначений період. Середній вік хворих становив (43,3±5,2) року, більшість складали чоловіки – 270 (76,3%). У 107 (30,2%) хворих туберкульозний процес характеризувався наявністю декількох деструкцій (більше 2), масивними інфільтративними й вогнищевими змінами в обох легенях, які виходили за межі 1 долі; вираженим інтоксикаційним синдромом. В іншої частини хворих (69,8%) був обмежений туберкульозний процес із наявністю невеликих деструкцій та помірно вираженого інтоксикаційного синдрому. В усіх хворих лікування розпочинали за стандартною схемою для 1 категорії, як правило, комбінацію 4 протитуберкульозних препаратів (ПТП) для щоденного прийому: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, стрептоміцин або етамбутол. У разі визначення резистентності МБТ до ПТП або за наявності у хворих непереносимості деяких з них переходили до індивідуалізованого лікування ПТП І, ІІ ряду та резервними. Корекцію лікування проводили після отримання нових даних щодо чутливості МБТ, через 2, 4 та 6 міс.

2. Вивчення показників системного та місцевого імунітету та цитокінового профілю Т-лімфоцитів периферичної крові та бронхоальвеолярного змиву (БАЗ) хворих на деструктивний ВДТБЛ залежно від результатів лікування. Цей фрагмент спирався на контрольовані рандомізовані дослідження показників імунітету у 90 хворих на деструктивний ВДТБЛ та 25 здорових волонтерів. Хворі на туберкульоз поділені на 3 групи залежно від результатів лікування: основна – хворі з неефективним лікуванням на початку 5 місяця основного курсу ХТ (30 осіб), 1 контрольна – хворі на початку лікування (30 осіб); 2 контрольна – хворі з ефективним лікуванням на початку 5 місяця основного курсу ХТ (30 осіб). Зарахування пацієнтів з деструктивним ВДТБЛ в групи порівняння здійснювалось рандомізовано методом випадкових чисел. Хворі в групах не відрізнялись за віком – переважали особи молодого віку від 18 до 40 років. З однаковою частотою зустрічались інфільтративна та дисемінована форми — відповідно у 17 та 13 хворих 1 групи, у 17 та 13 хворих — 2 групи, у 18 та 12 хворих 3 групи. В усіх хворих був деструктивний процес із бактеріовиділенням, у т.ч. у третини з крупними кавернами та 2-3 кавернами.

3. Вивчення впливу інтерферону альфа-2β на показники імунологічної реактивності, ефективність та переносимість хіміотерапії у хворих на деструктивний ВДТБЛ легень із неефективним лікуванням на початку 5 місяця основного курсу ХТ. Цей фрагмент виконували на підставі контрольованих рандомізованих дослідженьпоказників стану системного імунітету та результатів лікування 60 хворих на деструктивний ВДТБЛ. Хворі поділені на 2 групи порівняння: основну групу А та контрольну групу Б. Основну групу А становили пацієнти 1 клінічної категорії з деструктивним ВДТБЛ із неефективним лікуванням на початку 5 місяця основного курсу хіміотерапії та імунодефіцитом ІІ-ІІІ ступеня, який потребує імунокорекції (30 осіб), яким додатково до стандартної протитуберкульозної ХТ призначали інтерферон альфа-2β, контрольну групу Б (30 осіб) становили пацієнти 1 клінічної категорії з деструктивним ВДТБЛ із неефективним лікуванням на початку 5 місяця основного курсу хіміотерапії та імунодефіцитом ІІ-ІІІ ступеня, який потребує імунокорекції, яким під час стандартної протитуберкульозної ХТ не призначали імуномодулятори. Рандомізація здійснювалась шляхом підбору пари за статтю, віком, поширеністю туберкульозного процесу та аналогічними змінами з боку показників системного імунітету. З однаковою частотою зустрічалась інфільтративна та дисемінована форма туберкульозу — відповідно у 17 та 13 хворих групи А та у 18 та 12 пацієнтів — групи Б. В усіх хворих був поширений деструктивний процес із бактеріовиділенням, у половини хворих із наявністю крупних каверн та більше ніж однієї каверни в легенях із імунодефіцитом ІІ-ІІІ ступеня в клітинній або/та гуморальній та/або фагоцитарній ланках імунітету.

Оскільки в даному дослідженні були пацієнти з новими випадками туберкульозу із невдачею лікування, їх терапію проводили стандартними режимами хіміотерапії для 2 категорії диспансерного спостереження. Застосовували стандартний режим хіміотерапії: 2HRSEZ1HREZ5HRЕ.

У хворих основної групи А застосовували стандартну технологію ведення випадку туберкульозу із 5 - компонентними режимами хіміотерапії для 2 клінічної категорії [WHO] та проводили імунокорегуючу терапію за допомогою інтерферону альфа-2β: 3 млн. од. протягом 10 днів на початку повторного курсу хіміотерапії. Вплив інтерферону альфа-2β на показники імунної системи вивчали у хворих основної групи через 2 місяці від початку 10 денного курсу застосування інтерферону альфа-2β в комплексному лікуванні хворих на деструктивний ВДТБЛ.

1. Дані результатів дослідження, оброблювалися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2000 (Exel), ліценція Russian Academic OPEN No Level № 17016297. Порівняння значень та оцінка достовірності відмінностей вивчались за параметричними та непараметричними методами статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, U-критерію Уілкоксона-Mанна-Уїтні [Лапач С.М, 2000].

**Результати досліджень та їх обговорення.** При вивченні ефективності стандартних режимів хіміотерапії у 354 хворих на деструктивний ВДТБЛ на момент завершення або припинення основного курсу хіміотерапії за показниками

когортного аналізу ми встановили, що в цілому були досягнуті невисокі результати: ефективним лікування із припиненням бактеріовиділення було лише у 66,7 % хворих, що вірогідно нижче встановленого ВООЗ критерію – 85 %, невдача лікування була у 1,9 % пацієнтів та 31 % хворих перервали лікування до припинення бактеріовиділення, 0,6 % – померли. Рівень показника виліковування (припинення бактеріовиділення та загоєння каверн) був низьким – лише 48,8 %. Суттєве зниження ефективності лікування відбулося через велику кількість пацієнтів, які перервали лікування. Якщо не враховувати пацієнтів, які перервали лікування та померли (111 осіб), то ефективність лікування на кінець року була суттєво вищою – ефективне лікування досягнуте у 236 з 243 хворих, що становило 97,1 %, при цьому загоєння каверн спостерігали у 173 осіб, що становило 71,2 %.

Вивчення динаміки припинення бактеріовиділення та загоєння каверн у 243 пацієнтів, які завершили основний курс хіміотерапії, показало, що впродовж інтенсивної фази стандартної тривалості (2 міс) бактеріовиділення припинилось менш, ніж у половини хворих – у 65 (26,7 %) пацієнтів. Впродовж інтенсивної фази подовженої тривалості (3 міс) бактеріовиділення припинилось у 119 (48,9 %) хворих. У 117 хворих (48,2 %) бактеріовиділення припинилось у більш пізні терміни, ніж триває інтенсивна фаза хіміотерапії – через 4-10 місяців. За 4 місяці проведення інтенсивної фази бактеріовиділення припинилось у 175 хворих, що становило 72,0 % від числа хворих, які не переривали основний курс хіміотерапії. Отже, згідно з „Клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на туберкульоз” на початку 5 місяця невдачу лікування слід визначати у 68 хворих, у яких продовжувалось бактеріовиділення, що становить 28 %. Подовження інтенсивної фази (понад 3 місяці) у 124 (51,0 %) хворих призвело до збільшення тривалості основного курсу (на відповідний припиненню бактеріовиділенню термін). З числа 124 пацієнтів, яким продовжили інтенсивну фазу та основний курс хіміотерапії, ефективне лікування на кінець року від початку основного курсу хіміотерапії (припинення бактеріовиділення) було в 117 (94,4 % хворих).

Загоєння каверн розпочиналось з 2 місяця впродовж 6 та більше місяців лікування (у 23 % хворих – після 6 міс). У переважної більшості хворих каверни загоювались через 5 міс, 6 міс та більше 6 міс (до 12 міс) – відповідно у 13,2%, 20,2%, 23%. Одночасно із загоєнням каверн відбувалось розсмоктування та ущільнення інфільтративних та вогнищевих змін у легенях. Підтримуючу фазу хіміотерапії продовжували до повного розсмоктування та ущільнення запальних явищ у легенях. Отже, у більшості хворих (у 124 – 51,0 %) спостерігали уповільнену бактеріологічну та рентгенологічну позитивну динаміку туберкульозного процесу.

Були проаналізовані причини недостатньої ефективності лікування 124 хворих на ВДТБЛ та подовження інтенсивної фази та основного курсу хіміотерапії. З урахуванням результатів лікування та чутливості МБТ до ПТП у 54 (43,5 %) пацієнтів із первинною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів І ряду інтенсивну фазу подовжили через те, що бактеріовиділення припинилось пізніше ніж через 3 міс, у 2 (0,8 % ) – була невдача лікування. Впродовж основного курсу хіміотерапії на 5 міс та 6 міс лікування у 18 (14,5 %) хворих визначали вторинну медикаментозну резистентність МБТ. Таким чином, медикаментозну резистентність МБТ (первинну та вторинну) визначали в 72 (58,1 %) хворих. Серед 117 хворих із ефективним лікуванням та уповільненою клініко-рентгенологічною динамікою медикаментозну резистентність МБТ визначали у 65 осіб (55,6 %). У 52 осіб уповільнену бактеріологічну та рентгенологічну позитивну динаміку туберкульозного процесу визначали при збереженій чутливості МБТ до ПТП І ряду. Серед цих 52 хворих у 22 осіб туберкульозний процес був локалізований в межах 1–2 сегментів з наявністю 1–2 деструкцій середніх розмірів, а в 30 – був поширений процес з наявністю декількох деструкцій середніх та крупних розмірів. Тобто у цих хворих причиною подовження інтенсивної фази хіміотерапії була уповільнена бактеріологічна та рентгенологічна динаміка у пацієнтів як з обмеженим, так і з поширеним туберкульозним процесом. В усіх випадках (100,0 %) досягли ефективного лікування (припинення бактеріовиділення) на кінець основного курсу ХТ подовженої тривалості.

1. Наступним фрагментом дослідження було вивчення показників імунітету та цитокінового профілю Т-лімфоцитів периферичної крові та бронхоальвеолярного змиву хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень залежно від результатів лікування. З боку Т-ланки імунітету у хворих основної групи виявлено вірогідне зменшення в периферичній крові загальної кількості CD3+ лімфоцитів (відносних і абсолютних показників) – (50,17 ± 0,94) % проти (62,15± 3,62) % у здорових, p < 0,05; невірогідне зменшення кількості CD4+ лімфоцитів хелперів – (32,0 ± 1,8) % проти (32,2 ± 1,9) % у здорових, p > 0,05; кількість CD8+ лімфоцитів супресорів у порівнянні із здоровими особами була однаковою – відповідно (23,8 ± 2,4) % проти (22,1 ± 1,2) %, p < 0,05.
2. Аналогічні зміни Т-ланки імунітету спостерігались у хворих на деструктивний туберкульоз на початку лікування (1 контрольна група). У хворих 1 контрольної групи з деструктивним туберкульозом на початку лікування спостерігалось більше зниження кількості CD4+ лімфоцитів, порівняно з пацієнтами з неефективним лікуванням на початку 5 місяця лікування – відповідно (25,5 ± 1,3) % проти (32,0 ± 1,8) %, p < 0,05.
3. У хворих на деструктивний туберкульоз легень із ефективним лікуванням загальна кількість Т-лімфоцитів, так і їх субпопуляцій не відрізнялись від контрольних рівнів у здорових. Рівні цитокінів в периферичній крові та БАЛ у хворих на туберкульоз та здорових волонтерів наведено в табл.1.

У хворих основної групи з неефективним лікуванням та 1 контрольної групи на початку лікування рівень TNF-α в крові в 10,5 раза та 10 разів перевищує рівні цього цитокіну у здорових волонтерів. У пацієнтів 2 групи з ефективним лікуванням на початку 5-го міс ХТ вміст цього цитокіну у крові нижчий порівняно з хворими основної та 1 контрольної груп, однак його рівень зберігається високим порівняно зі здоровими. Кількість цього цитокіну в БАЛ у хворих 1 та 2 контрольних груп в 4 рази вища, ніж у крові, але у хворих основної групи рівень TNF-α в БАЛ в 2 рази нижчий, ніж у крові, що свідчить про зниження синтезу цього цитокіну альвеолярними макрофагами.

***Таблиця 1***

**Рівні цитокінів в периферичній крові та БАЛ у хворих на туберкульоз та здорових волонтерів, пг/мл**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи хворих | | | Здорові  n = 10 |
| Основна  (з неефективним лікуванням на початку 5 міс ХТ)  n = 15 | 1 контрольна  (на початку лікування)  n = 15 | 2 контрольна  (з ефективним лікуванням на початку 5 міс ХТ)  n = 15 |
| TNF-α кров | 111,6 ± 19,2 | 109,5 ± 12,8 | 64,7 ± 1,7\*\* | 10,6 ± 1,9 |
| TNF-α БАЛ | 51,5 ± 4,6\* | 443,4 ± 54,5 | 284,1 ±18,3 \*\* | 28,5 ± 5,4 |
| IFN-γ кров | 0\* | 2,3 ± 0,7 | 1,5 ± 0,2\*\* | 2,1 ± 0,4 |
| IFN-γ БАЛ | 11,1 ± 2,3\* | 23,8 ± 1,8 | 11,9 ± 2,4\* | 4,2 ± 1,3 |
| IL-6 кров | 32,6 ± 5,1 | 37,6 ± 3,8 | 23,5 ± 2,3\*\* | 0,08 ± 0,02 |
| IL-6 БАЛ | 100,6 ± 23,2 | 126,4 ± 20,8\* | 17,3 ± 4,8\*\* | 0,9 ± 0,3 |
| IL-4 кров | 136,5 ± 6,7\* | 4,1 ± 1,0 | 5,6 ± 0,7\*\* | 0,1 ± 0,01 |
| IL-4 БАЛ | 21,8 ± 5,5\* | 4,1 ± 2,1 | 1,7 ± 0,4\*\* | 0,4 ± 0,01 |
| IL-2 кров | 21,3 ± 5,0\* | 35,8 ± 4,8 | 20,5 ± 1,4 | 1,3 ± 0,3 |
| IL-2 БАЛ | 64,4 ± 11,6\* | 131,4 ± 9,4\* | 38,9 ± 7,9\*\* | 1,6 ± 0,2 |

**Примітки:**

1. \* – значення показника вірогідно відрізняється від такого у порівнянні з хворими 1 контрольної групи;
2. \*\* – значення показника вірогідно відрізняється у порівнянні з хворими основної групи.

В крові хворих основної групи з неефективним лікуванням не визначається IFN-γ, в БАЛ його рівень в 2 рази нижчий, ніж у хворих 1 контрольної групи. Несприятливим в цьому контексті є значне підвищення кількості IL-4 як в крові, так і у БАЛ в пацієнтів основної групи. Рівень цього цитокіну в крові в 33 рази перевищує його кількість у хворих 1 та 2 контрольних груп. У хворих основної групи визначається дисбаланс синтезу IL-6 та IL-2 порівняно з хворими 1 та 2 контрольних груп. Кількість IL-6 в крові та БАЛ хворих з неефективним лікуванням така, як і у хворих 1 контрольної групи, а рівень IL-2 вірогідно нижчий. У хворих 2 контрольної групи з ефективним лікуванням кількість IL-6 в крові вірогідно нижча, ніж у хворих основної групи, а рівень IL-2 не відрізняється. Дисбаланс цитокінів Th1/Th2, які синтезуються як Т-лімфоцитами периферичної крові, так і альвеолярними макрофагами, потребує імунокорекції з призначенням препаратів IFN, або IL-2.

1. Комплексне лікування із застосуванням інтерферону альфа-2β позитивно вплинуло на стан Т-клітинної ланки імунітету, призводячи до вірогідного збільшення абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів з (51,7 ± 1,6) % до (62,7 ± 1,5) % після лікування (p < 0,05), Т-лімфоцитів хелперів з (30,3 ± 1,3) % до (37,7 ± 1,7) % до лікування (p < 0,05), що свідчить про підсилення формування адекватної клітинної та гуморальної імунної відповіді. В контрольній групі Б зрушені показники Т-ланки імунітету суттєво не змінились і не набули контрольного значення здорових – відносна кількість Т-лімфоцитів становила (49,8 ± 2,7) % до лікування та (52,4 ± 1,8) % після лікування (p > 0,05), Т-лімфоцитів хелперів – (29,7 ± 2,9) % до лікування та (30,4 ± 1,8) % після лікування (p > 0,05).

У хворих на деструктивний туберкульоз легень з неефективним лікуванням спостерігалось збільшення абсолютної та відносної кількості В-лімфоцитів – (20,7 ± 3,1) % проти (9,3 ± 1,2) % у здорових (p < 0,05), вмісту сироваткового IgG (18,0 ± 0,4) % проти (11,4 ± 0,9) % у здорових (p < 0,05), циркулюючих імунних комплексів (165,0 ± 4,6) % проти (89,3 ± 0,7) % у здорових (p < 0,05), що свідчило про напружені гуморальні реакції з інтенсивним антитілоутворенням. Комплексне лікування із застосуванням інтерферону альфа-2β позитивно вплинуло на стан імунітету – вірогідно знизилась абсолютна та відносна кількість CD22+ лімфоцитів з (20,7 ± 3,1) % до (10,5 ± 1,2) %, так що значення цього показника не відрізнялось від нормального рівня у здорових, p <0,05. Лікування із застосуванням інтерферону альфа-2β сприяло вірогідному зниженню рівня Ig G з (18,0 ± 1,6) % до (12,8 ± 0,2) % після лікування (p < 0,05). Рівень циркулюючих імунних комплексів хоча й вірогідно знизився з (165,0 ± 4,6) у.о. до (138,2 ± 6,8) у.о., але перевищував контрольні значення у здорових (96,4 ± 8,5) у.о., p <0,05.

Ефективність лікування хворих основної А та контрольної Б груп через 2 міс на наведено в табл. 2.

***Таблиця 2***

**Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз через 2 місяця повторного курсу хіміотерапії**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники  ефективності лікування | Групи хворих | | | |
| Основна А  n = 30 | | Контрольна Б  n = 30 | |
| Абс. число | % | Абс. число | % |
| Повне розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін у легенях | 18 | 60,0 | 6 | 20,0\* |
| Припинення бактеріовиділення | 14 | 46,7 | 6 | 20,0\* |
| Загоєння каверн | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |

Примітка. \* —міжгрупові значення показника вірогідно відрізняються, р < 0,05.

Через 2 місяці від початку повторного курсу хіміотерапії за 2 клінічною категорією у 46,7 % хворих основної групи припинилось бактеріовиділення, тоді як в контрольній групі – тільки у 20,0 %, що удвічі рідше (p <0,05). Розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у легенях було також частіше в пацієнтів основної групи А ніж Б. В контрольній групі в жодному випадку не було повного розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін у легенях, каверни за цей період не загоїлись в жодного хворого. Ефективність лікування хворих основної та контрольної груп через 8 міс на кінець повторного курсу хіміотерапії стандартної тривалості наведено в табл. 3.

***Таблиця 3***

**Ефективність лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз на кінець повторного курсу хіміотерапії через 8 міс**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники  ефективності лікування | Групи хворих | | | |
| Основна А  n = 30 | | Контрольна Б  n = 30 | |
| Абс. число | % | Абс. число | % |
| Повне розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін у легенях | 26 | 86,7 | 18 | 60,0\* |
| Припинення бактеріовиділення | 26 | 86,7 | 18 | 60,0\* |
| Загоєння каверн | 21 | 70,0 | 12,0 | 40,0\* |

**Примітка.** \* —міжгрупові значення показника вірогідно відрізняються,

р < 0,05.

На кінець 8 міс повторного курсу хіміотерапії в основній групі А досягли у вірогідно більшої кількості хворих припинення бактеріовиділення, ніж у пацієнтів контрольної Б групи – на 26,7 %. За показниками повного розсмоктуванням вогнищевих та інфільтративних змін у легенях та загоєння каверн також відзначалась вірогідна міжгрупова різниця. Середній термін припинення бактеріовиділення у хворих групи А складав (2,2 ± 0,4) міс, у групі порівняння Б – (3,2 ± 0,7) міс, що вірогідно не відрізнялось, p > 0,05. Однак в групі порівняння Б було більше пацієнтів, в яких бактеріовиділення припинилось після 2-х місяців – 46,7 % проти 20,6 %, р < 0,05. Порожнини деструкції загоювались відповідно впродовж (4,4±0,5) міс та (5,6±0,3) міс, що вірогідно відрізнялось, p < 0,05. Таким чином, у пацієнтів, які лікувались із залученням інтерферону альфа-2β, темпи загоєння каверн були швидшими, ніж у групі порівняння Б. Якщо прийняти середні терміни загоєння каверн в пацієнтів групи порівняння Б – 5,6 міс за 100 %, то термін загоєння каверн в групі А, які лікувались із застосуванням інтерферону альфа-2β, – 4,4 міс буде складати 78,6 % від терміну загоєння каверн в групі порівняння Б. Це означає, що застосування інтерферону альфа-2β дозволило на 21,5 % підвищити ефективність лікування за темпами загоєння каверн.

Оцінювалась окремо переносимість досліджуємого препарату та переносимість комплексного лікування із застосуванням стандартної поліхіміотерапії та інтерферону альфа-2β**.** У хворих на деструктивний туберкульоз легень переносимість інтерферону альфа- 2β була хорошою або задовільною. Не спостерігалось жодного випадку небажаних побічних реакцій, які б незадовільно впливали б на стан хворого, та призводили до відміни препарату та застосування додаткових медичних призначень. У 23,3 % хворих була хороша переносимість препарату, коли не відмічали будь-які побічні явища. У решти 76,7 % хворих була задовільна переносимість препарату, коли спостерігались незначні побічні прояви, які не спричиняли серйозних проблем пацієнту і не вимагали відміни препарату. Цими явищами були короткотривалі (до 2 годин) підйоми температури тіла переважно до субфебрильних, рідше – до фебрильних значень, яка нормалізувалася самостійно без додаткових призначень жарознижуючих препаратів.

Оцінюючи загальну переносимість протитуберкульозної хіміотерапії у хворих групи А та контрольної групи Б, можна відзначити, що у пацієнтів з однаковою частотою були несерйозні побічні реакції, які не вимагали відміни терапії та додаткових медикаментозних призначень – відповідно у 20,0 % та 26,7 % хворих, що вірогідно не відрізнялось, p > 0,05. Серед серйозних реакцій, які вимагали відміни хіміотерапії були наступні: у 1 хворого основної групи розвинувся медикаментозний гепатит, у 1 хворого контрольної групи – кропив’янка та в іншого – вестибуло-ототоксична реакція. Отже інтерферон альфа-2β не вплинув на переносимість протитуберкульозної хіміотерапії і не сприяв збільшенню побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів.

Висновки

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової та практичної задачі — підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із бактеріовиділенням шляхом розробки та призначення схеми застосування інтерферону альфа-2β, що дозволить підвищити ефективність протитуберкульозної хіміотерапії за частотою припинення бактеріовиділення на 26,7 %, на 21,5 % – за темпами загоєння каверн, які на 1,2 місяці випереджають терміни загоєння каверн у пацієнтів, які отримують стандартне лікування.

1. 4-х та 5-ти компонентні режими хіміотерапії для лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень 1 клінічної категорії не дозволяють у значної частини хворих досягти високих результатів лікування в стандартні терміни (6-8 міс). Припинення бактеріовиділення після завершення інтенсивної фази стандартної тривалості (2-3 міс) досягається лише у 48,9 %. Бактеріовиділення припиняється впродовж 4-10 міс проведення стандартної хіміотерапії в режимі інтенсивної фази у 48,2 % хворих, загоєння каверн впродовж 12 місяців – у 71,2 %. У 48,2 % хворих з ефективним лікуванням спостерігається уповільнена бактеріологічна та рентгенологічна динаміка туберкульозного процесу, з яких тільки у половини визначається медикаментозна резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів І ряду.

2. У хворих на деструктивний туберкульоз відбуваються характерні для туберкульозу зміни з боку Т-, В-, та фагоцитарної ланок системного та місцевого імунітету, які полягають у зменшенні загальної кількості CD3+ лімфоцитів, CD4+ лімфоцитів хелперів, у підвищенні концентрації сироваткового та секреторного імуноглобулінів G та А, у підвищенні рівня кисненьзалежного метаболізму фагоцитів та їх функціональної активності.

3. У хворих на туберкульоз з неефективним лікуванням продовжують визначатись аналогічні зміни в системному та місцевому імунітеті, однак співвідношення виявлених порушень змінюється. Лишається зменшеною загальна кількість CD3+ лімфоцитів, кількість CD4+ лімфоцитів. Спостерігається подальша активація В-ланки імунітету зі збільшенням відносної кількості CD22+ лімфоцитів та антитілоутрворення в крові і зниженням синтезу секреторного імуноглобуліну А в бронхоальвеолярному змиві. Виснажуються компенсаторні механізми активації фагоцитозу, що проявляється зниженням їх функціональної активності в НСТ-тесті. Ступінь пригнічення цих показників, в порівнянні з нормальними рівнями, потребує імунокорекції. У хворих на туберкульоз з ефективним лікуванням відбувається нормалізація змінених показників системного імунітету.

4. У хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з неефективним лікуванням на початку 5 місяця хіміотерапії при збереженій чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів визначається дисбаланс цитокінів, які синтезуються як Т-лімфоцитами периферичної крові, так і альвеолярними макрофагами. Дисбаланс полягає в активації цитокінів Th2 лімфоцитів у хворих з неефективним лікуванням порівняно з хворими на початку лікування та пацієнтами з ефективним лікуванням: відсутність або низький рівень IFN-γ, нижчий рівень IL-2 при великій кількості IL-6 та значно більшій кількості IL-4. Дисбаланс цитокінів Th1/Th2, які синтезуються як Т-лімфоцитами периферичної крові, так і альвеолярними макрофагами, потребує імунокорекції з призначенням препаратів IFN, або IL-2.

5. У хворих на деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням, в комплексному лікуванні яких використовували інтерферон альфа-2β, відбуваються позитивні зміни в клітинній та гуморальній ланках імунної системи: збільшується абсолютна та відносна кількість Т-лімфоцитів, відносна кількість Т-СД4, нормалізується імунорегуляторний індекс; знижується відносна кількість В-лімфоцитів, при незмінній кількості їх абсолютного числа, знижується концентрація сироваткового імуноглобуліну А та G, концентрація загальних неспецифічних циркулюючих імунних комплексів; підвищується фагоцитарна активність та резерв бактерицидної активності фагоцитуючих клітин за НСТ-тестом, поглинаюча здатність поліморфноядерних лейкоцитів та моноцитів.

6. Застосування інтерферону альфа-2β в комплексному лікуванні хворих на деструктивний туберкульоз легень за 2 клінічною категорією (з невдачею лікування) дозволяє підвищити ефективність протитуберкульозної хіміотерапії за

частотою припинення бактеріовиділення на 26,7 %, за темпами загоєння каверн на 21,5 %, які на 1,2 місяці випереджають терміни загоєння каверн в пацієнтів, які отримують стандартне лікування, що сприяє виліковуванню вірогідно більшої кількості хворих в межах стандартної тривалості повторного курсу хіміотерапії – 70,0 % проти 40,0 %.

7. Інтерферон альфа-2β в дозі 3,0 млн. при внутрішньом’язевому введенні добре або задовільно переноситься хворими на деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням, в яких відсутні ознаки прогресування захворювання. Препарат не викликав будь-яких побічних реакцій у 23,3 % хворих, у 76,7 % пацієнтів спостерігались несерйозні побічні реакції у вигляді тимчасового підвищення (до 2 годин) температури тіла, яка нормалізувалась без призначення додаткових препаратів і не вимагала відміни інтерферону альфа-2β. Інтерферон альфа-2β не впливає на переносимість протитуберкульозної хіміотерапії.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У пацієнтів на вперше діагностований туберкульоз легень із бактеріовиділенням, яке не припинилось протягом інтенсивної фази хіміотерапії, слід досліджувати стан системного імунітету для визначення подальшої тактики лікування.

2. У хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із бактеріовиділенням, яке не припинилось протягом інтенсивної фази хіміотерапії, без ознак прогресування хвороби при виявленні змін з боку Т-, В-, та фагоцитарної ланок системного та місцевого імунітету, які полягають у зменшенні загальної кількості CD3+ лімфоцитів, CD4+ лімфоцитів хелперів, у підвищенні концентрації сироваткового та секреторного імуноглобулінів G та А, у підвищенні рівня кисеньзалежного метаболізму фагоцитів та їх функціональної активності, слід призначати імунокорегуючу терапію із застосуванням інтерферону альфа-2β.

3. Інтерферон альфа-2β в комплексному лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень застосовують внутрішньом’язево по 3 млн. од. протягом 10 днів.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Бойко, А.В. Ефективність стандартних режимів хіміотерапії у хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень в Чернівецькій області [Текст] / А.В. Бойко // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2005. – № 3-4. – С. 14-18.

2. Бойко, А.В. Стан функції зовнішнього дихання у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень при комплексному лікуванні із застосуванням лаферону [Текст] / А.В. Бойко // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 7-11.

3. Бойко, А.В. Стан неспецифічного та специфічного імунного протиінфекційного захисту організму у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень при при комплексному лікуванні із застосуванням лаферону [Текст] / А.В. Бойко // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 3-15.

4. Черенько, С.О. Стан системного імунітету у хворих на туберкульоз 1 категорії із невдачею лікування [Текст] / С.О. Черенько, А.В. Бойко // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.А. Шупика. – 2007. – Вип. 16., кн. 2. – С. 458-467.

*Дисертантом здійснено підбір хворих, їх клініко-лабораторне обстеження,, статистичну обробку даних, написання тексту статті.*

5. Черенько, С.О. Цитокіновий профіль Т-лімфоцитів периферичної крові та бронхоальвеолярного змиву у хворих на туберкульоз легень залежно від результатів лікування [Текст] / С.О. Черенько, А.В. Бойко // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 1. – С. 23-25.

*Дисертантом здійснено підбір хворих, організацію імунологічного обстеження, статистичну обробку даних, написання тексту статті.*

6. Бойко, А.В. Функція зовнішнього дихання та імунний статус у вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень [Текст] / А.В. Бойко // Матеріали ІІ міжнародної медико-фармацевтичної конференції студентів та молодих вчених. – Чернівці, 2005. – С. 15.

7. Cherenko S. A., Boyko A.V. Efficacy of standard 1-st category regimentnof chemotherapy in patients with smear positive destructive pulmonary tuberculosis in Chernovetskaya Oblast, Ukraine // Eur. Respir. J. – 2006. – V. 28., Suppl. 50. – Р. 379.

*Дисертантом здійснено підбір хворих, статистичну обробку даних, написання тексту тез.*

8. Бойко, А.В. Комплексне лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із використанням лаферону [Текст] / А.В. Бойко // Матеріали науково-практичної конференції із міжнародною участю “ Сучасні методи діагностики та лікування дерматозів й захворювань, що передаються переважно статевим шляхом”. – Чернівці, 2005. – С. 31.

9. Бойко, А.В. Характеристика бронхо-пульмональної дисфункції у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень під впливом лаферону [Текст] / А.В. Бойко // Матеріали науково-практичної конференції із міжнародною участю “ Сучасні методи діагностики та лікування дерматозів й захворювань, що передаються переважно статевим шляхом”. – Чернівці, 2005. – С. 32-34.

10. Бойко, А.В. Пат. Україна, МПК 51 А 61 Р 31/06, А 61 К 38/21, А 61 Р 11/00. Спосіб лікування деструктивного туберкульозу легень [Текст] / А.В. Бойко. – № 18787, Заявл. 05.06.2006., Опубл. 15.11.2006; Бюл. № 11. – С. 3.

# Анотація

**Бойко А.В. “Ефективність комплексного лікування із застосуванням інтерферону альфа-2β у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із бактеріовиділенням” – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – ДУ „Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Академії медичних наук України”, Київ, 2009.

Дисертацію присвячено актуальній задачі фтизіатрії — підвищенню ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із бактеріовиділенням шляхом розробки та призначення схеми застосування інтерферону альфа-2β на підставі вивчення стану імунної системи в процесі протитуберкульозної терапії. Встановлено, що у 51 % хворих на вперше діагнгостований туберкульоз легень відмічається уповільнена бактеріологічна та рентгенологічна динаміка туберкульозного процесу, що обумовлено імунологічними порушеннями в Т-, В- та фагоцитарній ланках імунітету дисбалансом цитокінів Th1/Th2, що потребує імунокорекції з призначенням препаратів IFN, або IL-2. Застосування інтерферону альфа-2β в комплексному лікуванні хворих на деструктивний туберкульоз легень із невдачею лікування призвело до покращення стану імунної системи та підвищення ефективності протитуберкульозної хіміотерапії за частотою припинення бактеріовиділення на 26,7 %, за темпами загоєння каверн на 21,5 %, які на 1-2 місяці випереджають терміни загоєння каверн в пацієнтів, які отримують стандартне лікування, що сприяє виліковуванню вірогідно більшої кількості хворих в межах стандартної тривалості повторного курсу хіміотерапії – 70,0 % проти 40,0 %.

**Ключові слова:** вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням, інтерферон альфа-2β, ефективність лікування.

##### ABSTRACT

**Boyko A.V. Efficacy of complex treatment with interferon alfa-2b of patients with newly detected smear positive pulmonary tuberculosis. - Manuscript.**

Thesis for conferring the scientific degree of candidate of medical science on specialty 14.01.26 — phthysiology. – SO “National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky Academy of medical science of Ukraine”, Kyiv, 2009.

The dissertation deals with the current task of phthysiology — improvement of efficacy of treatment of patients with newly detected smear positive pulmonary tuberculosis by development and assigning of the scheme of application of an interferon alpha - 2β on the bases of analyses of an immune system status during of antituberculosis therapy. It was established, that 51 % patients with newly detected pulmonary tuberculosis had delay bacteriological and radiological dynamics of tubercular process due to immunological disturbance in Т-, B- and

phagocytogous links and misbalance of cytokines Th1/Th2, that requires the immune therapy with application of IFN, or IL-2. The application of an interferon alpha - 2β in complex treatment of the patients with failure of treatment with destructive pulmonary tuberculosis has resulted to improvement of a condition of an immune system and increase of efficiency of tuberculosis chemotherapy with shorten of tern of sputum conversion on 26,7 %, and increase of rate of adhesion of caverns on 21,5 %, which one for 1-2 months advance terms of an adhesion of caverns for the patients, which one receive standard treatment. The complex antituberculosis treatment with application of interferon alpha- 2β in patients with failure of treatment with destructive pulmonary tuberculosis and misbalance of cytokines Th1/Th2 allows to increase the cure rate in standard terms of retreatment to 70,0 % against 40,0 %.

**Key words:** newly detected sputum positive destructive pulmonary tuberculosis, interferon α -2β, efficacy of treatment.

**АННОТАЦИЯ**

**Бойко А.В. “Эффективность комплексного лечения с применением интерферона альфа-2β у больных с впервые диагностированным туберкульозом легких с бактериовыделением”.**  **- Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 - фтизиатрия. – ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского Академии медицинских наук Украины», Киев, 2009.

Диссертация посвящена актуальной задаче фтизиатрии – повышению эффективности лечения больных с впервые диагностированным туберкульозом легких с бактериовыделением путем разработки и назначения схемы применения интерферона альфа-2β, что позволит повысить эффективность противотуберкулезной химиотерапии по частоте прекращения бактериовиделения на 26,7 %, на 21,5 % – по темпам заживления каверн, которые на 1-2 месяца опережают сроки заживления каверн у пациентов, которые получают стандартное лечение.

1. 4-х и 5-ти компонентные режимы химиотерапии для лечения больных с впервые диагностированным деструктивным туберкульозом легких 1 категории не позволяют достичь высоких результатов лечения в стандартные сроки (6-8 міс). У 48,1 % больных с эффективным лечением наблюдается замедленная бактериологическая и рентгенологическая динамика туберкулезного процесса, из которых только у 27,6 % пациентов определяется медикаментозная резистентность МБТ к противотуберкулезным препаратам І ряда. Замедленная бактериологическая и рентгенологическая динамика туберкулезного процесса наблюдается с одинаковой частотой у пациентов с ограниченным и распространенным деструктивными процессами и чувствительными МБТ и сопровождается изменениями со стороны Т-, В-, и фагоцитарной звеньев системного и местного иммунитета, которые состоят в уменьшении общего количества CD3+ лимфоцитов, CD4+ лимфоцитов хелперов, в повышении концентрации сывороточного иммуноглобулина G и секреторного иммуноглобулина А, в повышении уровня кислородзависомого метаболизма фагоцитов и их функциональной активности. Степень угнетения этих показателей, в сравнении с нормальными уровнями, нуждается в иммунокоррекции. У больных туберкулезом с эффективным лечением происходит нормализация измененных в начале лечения показателей системного иммунитета. У больных с впервые диагностированным деструктивным туберкульозом с неэффективным лечением в начале 5 месяца химиотерапии при сохраненной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам определяется дисбаланс цитокинов, которые синтезируются как Т-лимфоцитами периферической крови, так и альвеолярными макрофагами. Дисбаланс проявляется в активации цитокинов Th2 лимфоцитов у больных с неэффективным лечением по-сравнению с больными в начале лечения и пациентами с эффективным лечением: отсутствие или низкий уровень IFN-γ, низкий уровень IL-2 при большом количестве IL-6 и значительно большем количестве IL-4. Дисбаланс цитокинов Th1/Th2, которые синтезируются как Т-лимфоцитами периферической крови, так и альвеолярными макрофагами, надлежит в иммунокоррекции с назначением препаратов IFN, или IL-2.

У больных с деструктивным туберкулезом легких, в комплексном лечении которых использовали интерферон альфа-2β, происходят положительные изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы: снижается абсолютное количество лейкоцитов, относительное количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, возрастает относительное количество эозинофилов и относительное количество моноцитов, абсолютное и относительное количество лимфоцитов, уменьшается лейкоцитарный индекс интоксикации, нормализуется лейкоцитарная формула крови; увеличивается абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов, относительное количество СD4+лимфоцитов, нормализуется имунорегуляторний индекс; снижается относительное количество В-лимфоцитов, при неизменном количестве их абсолютного числа, снижается концентрация сывороточного иммуноглобулина А и G, концентрация общих неспецифичных циркулирующих иммунных комплексов; повышается фагоцитарная активность и резерв бактерицидной активности фагоцитирующих клеток в НСТ-тесте, поглотительная способность полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов. Применение интерферона альфа-2β в комплексном лечении больных с деструктивным туберкулезом легких 2 клинической категории (с неудачей лечения) позволяет повысить эффективность противотуберкулезной химиотерапии за частотой прекращения бактериовыделения на 26,7 %, по темпам заживления каверн на 21,5 %, которые на 1-2 месяца опережают сроки заживления каверн у пациентов, которые получают стандартное лечение, и содействует излечению достоверно большего количества больных в пределах стандартной продолжительности повторного курса химиотерапии – 70,0 % против 40,0 %.

Интерферон альфа-2β в дозе 3,0 млн. при внутримышечном введении хорошо и удовлетворительно переносится больными с деструктивным туберкулезом легких, у которых отсутствуют признаки прогрессирования заболевания. Препарат не вызывает любых нежелательных побочных реакций у 23,3 % больных, у 76,7 % пациентов наблюдаются несерьезные побочные реакции в виде временного повышения (до 2 часов) температуры тела преимущественно до субфебрильных значений, которая хорошо переносится больными, самостоятельно нормализуется. Ни в одном случае не наблюдается серьезных побочных реакций, которые бы требовали отмены препарата или дополнительных медикаментозных назначений. Интерферон альфа-2β не влияет на переносимость противотуберкулезной химиотерапии и не приводит к увеличению нежелательных побочных реакций. У 20,0 % пациентов, которые получали интерферон альфа-2β в комплексном лечении, наблюдаются преимущественно несерьезные побочные реакции, которые не требуют коррекции химиотерапии и назначений патогенетических препаратов.

**Ключевые слова:** впервые диагностованный деструктивный туберкулез легких с бактериовыделением, интерферон альфа-2β, эффективность лечения.

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>