

УДК. 616.24-002.5-021.3-002.17-078:57.083.185.185:57.088.6

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.111009

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАКТОРІВ ФІБРОЗУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ

© І. А. Овчаренко, О. С. Шевченко

У хворих на вперше діагностований мультимультирезистентний туберкульоз легенів дослідили рівні оксипроліну та його фракцій, альдостерону, ММП-9 та ТІМП-1 на початку лікування. У ефективно пролікованих пацієнтів, рівні оксипролінів та ММП-9 мали середні значення, та найвищі рівні альдостерону та ТІМП-1; при неефективному лікуванні – дисбаланс фракцій оксипроліну та ММП-9/ТІМП-1, та знижений рівень альдостерону

Ключові слова: мультимультирезистентний туберкульоз легенів, фіброз, оксипролін, альдостерон, металопротеїназа-9, тканинний інгібітори металопротеїнази-1

1. Вступ

В Україні та світі щорічно відмічається збільшення кількості хворих на мультимультирезистентний туберкульоз (МРТБ). Так, за даними першого національного епідеміологічного дослідження щодо хіміорезистентного туберкульозу (ТБ) в Україні рівень МРТБ, серед усіх хворих на вперше діагностований ТБ (ВДТБ), складає 24,3 %, а серед хворих на рецидиви ТБ – 58,2 % [1]. Одним з дієвих механізмів впливу на зростання кількості хворих на цю патологію є підвищення ефективності лікування таких пацієнтів. За даними Центру медичної статистики МОЗ України серед хворих, що у 2013 році розпочали своє лікування з приводу вперше діагностованого МРТБ кількість ефективно пролікованих пацієнтів складає 40,6 % [1]. Існує чимало факторів, що впливають на перебіг туберкульозного процесу. Одним з таких факторів є загоєння порожнин розпаду, що є критерієм встановлення ефективного чи неефективного завершення лікування у хворих [2, 3].

Порушення цілісності легеневої тканини – основний патоморфологічний компонент, що у подальшому впливає на тяжкість перебігу туберкульозного процесу та на прогноз якості подальшого життя. Через погане загоєння порожнин розпаду та формування товстостінних каверн збудник туберкульозу здатний зберігатись в організмі тривалий час у недосяжності від дії протитуберкульозних препаратів, мутувати, виробляючи стійкість до ліків, а у подальшому, слугувати джерелом реінфекції чи розповсюдження збудника у популяції [2].

В основі процесу фіброзоутворення лежить механізм розпаду та наступної реорганізації сполучної тканини легенів, а саме колагенових волокон міжклітинного матриксу, про інтенсивність якого можна судити шляхом дослідження продуктів його розпаду – оксипроліну та його фракцій. Так, вільна фракція оксипроліну вважається маркером деструкції, а білковозв'язана – маркером репарації сполучної тканини [4, 5].

Крім того, про інтенсивність цього процесу свідчать і речовини, що безпосередньо регулюють цей процес – металопротеїнази (ММП) та їх інгібі-

тори – тканинні інгібітори металопротеїнази (ТІМП). ММП діляться на кілька класів: колагенази, желатинази, стромелезини, матрелізини, мембранні ММП та ММП, що не віднесені до попередньо перерахованих класів [6, 7]. Існує ряд досліджень, що вказують на важливу роль у туберкульозному запаленні показників рівнів ММП-9, або желатинази В, що відноситься до 2-го класу ММП – желатинази, та її інгібітора ТІМП-1. Продукція ММП обумовлена дією багатьох факторів (IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-12, TNF- α , IFN- γ та інших), роль яких у запальній відповіді при туберкульозі доволі широко вивчена [8]. Крім того, є дані, що МБТ здатна стимулювати продукцію ММП імункомпетентними клітинами. Джерелом ММП-9 та ТІМП-1 є макрофаги, епітеліоїдні та гігантські клітини демаркаційного валу. Про важливість впливу цих факторів на фіброз у патологічно змінених легенях вказують ряд закордонних досліджень [9, 10].

2. Обґрунтування дослідження

Високі рівні ММП-9 обумовлюють більш тяжкий перебіг туберкульозного процесу, а зниження активності ТІМП-1 сприяє наростанню деструктивних змін у легеневій тканині. Тобто, зсув у системі ММП-9/ ТІМП-1 у сторону збільшення рівня ММП, впливає на тяжкість перебігу туберкульозу. Однак ці процеси у хворих на ТБ, особливо МРТБ, залишаються досі мало вивченими [9], та потребує подальшого вивчення.

Також, важливою ланкою регуляції гомеостазу організму є нормальна функція кори надниркових залоз, що через продукцію гормонів регулюють адаптативні механізми організму. Так, існує думка, що альдостерон може виступати як прозапальний агент при туберкульозному процесі [11]. Однак досліджень, що б повною мірою розкривали потенціал його впливу на перебіг туберкульозного процесу вкрай мало, тому це є актуальним питанням для подальшого вивчення його ролі у перебігу туберкульозного процесу.

3. Мета дослідження

Вивчення рівнів тканинних факторів фіброзу та маркерів інтенсивності деструкції легеневої

тканини у хворих на вперше діагностований МРТБ легенів, за для встановлення їх впливу на перебіг туберкульозного процесу.

4. Матеріали та методи

Обстежено 48 хворих на вперше діагностований МРТБ легенів, що лікувались у Харківському обласному протитуберкульозному диспансері № 1 у 2014–2016 рр. (період дії наказу МОЗ № 620 від 14.09.2014 р.) та отримували стандартне лікування, передбачене цим протоколом [3]. Всі хворі були старші за 18 років та не мали тяжкої супутньої патології, що могла б вплинути на результати дослідження. Усі хворі мали інфільтративну форму туберкульозу з деструкцією легеневої тканини та були бактеріовидлювачами. Третина мали розповсюдженість процесу у межах однієї частки легенів, третина мали односторонній процес, та ще третина мали двосторонній туберкульозний процес. Розподіл хворих за статтю та віком наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за віком та статтю

Стать, вік	Кількість пацієнтів (n=48)	
	Абс.	%
Ч	29	59,7±5,78
Ж	19	40,3±5,78
Середній вік (роки)	35,2±2,8	

У подальшому з дослідження було вилучено групу пацієнтів (6 осіб), що перервали своє лікування до завершення основного курсу хіміотерапії, через те, що результати лікування у цій групі були невідомі.

Хворі, у яких було встановлено остаточний діагноз після отриманого лікування (42 особи), були розподілені на 3 групи за ефективністю лікування. Так до групи I (27 осіб (64,3 %)) увійшли пацієнти, що ефективно завершили своє лікування; до групи II (3 особи (7,1 %)), пацієнти, що померли до завершення основного курсу хіміотерапії; до групи III – ще 12 осіб (28,6 %), які завершили своє лікування невдачею.

Усім хворим було проведено загальний клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (білірубін загальний та його фракції досліджено колориметричним методом Єндрашика з діазореагентом; рівень сечовини досліджено діацетилмонооксимним методом; рівень глюкози крові – глюкозооксидазним методом; рівні Алт та Аст досліджено колориметричним методом Райтмана-Френкеля), бактеріологічні (мікроскопічне дослідження мокротиння, культуральне дослідження мокротиння на середовищі Левенштейн-Йенсена та на рідких середовищах у автоматизованій діагностичній системі ВАСТЕСМГІТ 960), та рентгенологічні дослідження (оглядова рентгенограма органів грудної клітки у прямій та боковій проекціях), що передбачені протоколом, згідно якого хворі отримували лікування.

Крім того, в усіх хворих на початку лікування було досліджено рівні оксипроліну загальною, та його фракцій – оксипроліну білковозв'язаного та оксипроліну вільного у сироватці крові; рівень альдостерону, ММП-9 та ТІМР-1 були досліджені у плазмі крові.

Розрахунок концентрації оксипроліну та його фракцій було проведено за методикою Шараєва П. Н. [12] в перерахунку на мг/л.

Рівні альдостерону було досліджено методом ІФА за допомогою стандартних тест систем Direct ELISA Kit...TheEiAsy™Way ALDOSTERON, DiagnosticsBiochemCanadaInc. Рівні ММП-9 досліджено методом ІФА за допомогою тест системи Human MMP-9 Platinum ELISA, affymetrixBiocscience, Austria. Рівні ТІМР-1 було досліджено методом ІФА за допомогою тест системи Human TIMP-1 Platinum ELISA, affymetrixBiocscience, Austria. Гемолітичний індекс інтоксикації (ГІІ) = $(\text{П} + \text{С}) / (\text{Мо} + \text{Л} + \text{Е}) \times \text{K}_{\text{Л}} \times \text{K}_{\text{ШЗЕ}} \times \text{K}_{\text{Ер}} \times \text{K}_{\text{Тр}}$ де: П – паличкоядерні нейтрофіли (%); С – сегментоядерні нейтрофіли (%); Мо – моноцити (%); Л – лімфоцити (%); Е – еозинофіли (%); $\text{K}_{\text{Л}}$ – поправочний коефіцієнт на рівень лейкоцитів; $\text{K}_{\text{ШЗЕ}}$ – поправочний коефіцієнт на рівень ШЗЕ; $\text{K}_{\text{Ер}}$ – поправочний коефіцієнт на рівень еритроцитів; $\text{K}_{\text{Тр}}$ – поправочний коефіцієнт на рівень тромбоцитів [13].

Статистична обробка отриманих результатів була проведена методом аналізу таблиць сполученості за допомогою пакета програм StatisticaBasicAcademic 13 for Windows, (LicenseNumber: 139-956-866). Статистичну значущість результату якісних ознак оцінювали за допомогою χ^2 Пірсона та точного методу Фішера. Для кількісних показників використовували медіану (Me), інтерквартильних розмахів (Lower – нижній квартиль, Upper – верхній квартиль), та розмаху вибірки (min – мінімальне, та max – максимальне значення). Для дослідження незалежної змінної на залежну використовували непараметричні критерії Краскела-Уолліса. Коефіцієнт кореляції R Спірмана розраховували для встановлення існування функціональних зв'язків між параметрами, зі статистичною значущістю при $p < 0,05$. Помилку долі Δ розраховували за формулою, $\Delta = \sqrt{n1/n(1 - n1/n)/n} \cdot 100\%$, де n – об'єм вибірки, n1 – кількість пацієнтів з піддослідною ознакою.

5. Результати дослідження

Так як до пацієнтів, що ефективно завершили своє лікування відносяться хворі із залишковими змінами перенесеного ТБ (ЗЗТБ), рівні досліджуваних показників було порівняно з показниками у групі I, до якої входили саме пацієнти, що мали діагноз ЗЗТБ після завершення лікування.

Було отримано наступні достовірні результати. У групі I показник оксипроліну білковозв'язаного варіював у діапазоні від 1,12 мг/л до 5,26 мг/л з медіаною у 2,5 мг/л та інтерквартильним розмахом 1,52÷3,95 мг/л; у групі II цей показник мав мінімальні та максимальні рівні, що співпадали з медіаною та складав 2,98 мг/л; у групі III його рівень складав від 0,97 мг/л до 2,25 мг/л з медіаною 1,15 мг/л та інтерквартильним

розмахом $0,97 \div 2,25$ мг/л. Тобто, найвищий показник оксипроліну білково зв'язаного мали пацієнти з групи II, що у 1,2 рази вище аніж у групі I. Натомість, найнижчим цей показник був у групі III, що у 2,2 рази був нижчим аніж у групі I (рис. 1).

Рівень альдостерону у групі I коливався у діапазоні від 27,81 пг/мл до 134,42 пг/мл з медіаною 93,64 пг/мл та інтерквартильним розмахом $74,64 \div 1,05$ пг/мл; у групі II цей показник мав медіану у 91,35 пг/мл; для групи III діапазон цього показника мав межі від 42 пг/мл до 116,04 пг/мл з медіаною 44,985 пг/мл та інтерквартильним розмахом $42,205 \div 81,8$ пг/мл. Таким чином, найвищий рівень альдостерону мали хворі з групи I, а найменший з групи III, що був менше 2,1 рази аніж у групі I. Показники рівнів альдостерону у групі I та II суттєво не відрізнялись (рис. 2).

Показник рівня ММП-9 у групі I був у межах від 320,7 нг/мл до 385,39 нг/л з медіаною 359,545 нг/мл

та інтерквартильним розмахом $342,09 \div 372,63$ г/мл; у групі II медіана цього показника складала 372,12 нг/мл та співпадала з межами діапазону; у групі III діапазон коливань показника був від 341,22 нг/мл до 359,61 нг/мл з медіаною 359,48 нг/мл та інтерквартильним розмахом $341,22 \div 359,61$ нг/мл. Найбільшим рівень ММП-9 був у групі II, та перевищував цей показник у групі I у 1,04 рази (рис. 2).

Рівні ТІМП-1 у групі I коливались у діапазоні від 106,7 нг/мл до 153,78 нг/мл з медіаною 128,965 нг/мл та інтерквартильним розмахом $121,38 \div 147,11$ нг/мл; у групі II він складав 124,49 нг/мл та співпадав з межами діапазону; у групі III його рівень був від 113,15 нг/мл до 128,16 нг/мл з медіаною 117,15 нг/мл та інтерквартильним розмахом $113,15 \div 128,16$ нг/мл. Тобто у групі I рівень ТІМП-1 був найвищим, а у групах II і III був меншим аніж у групі I у 1,04 та 1,1 рази відповідно (рис. 2).

Усі результати дослідження наведено у табл. 2.

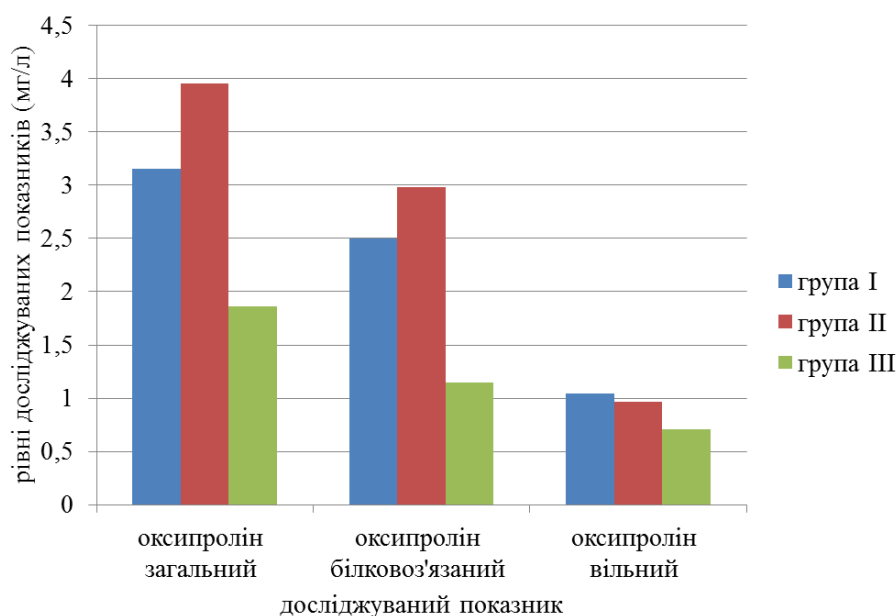


Рис. 1. Рівень оксипроліну загального та його фракцій

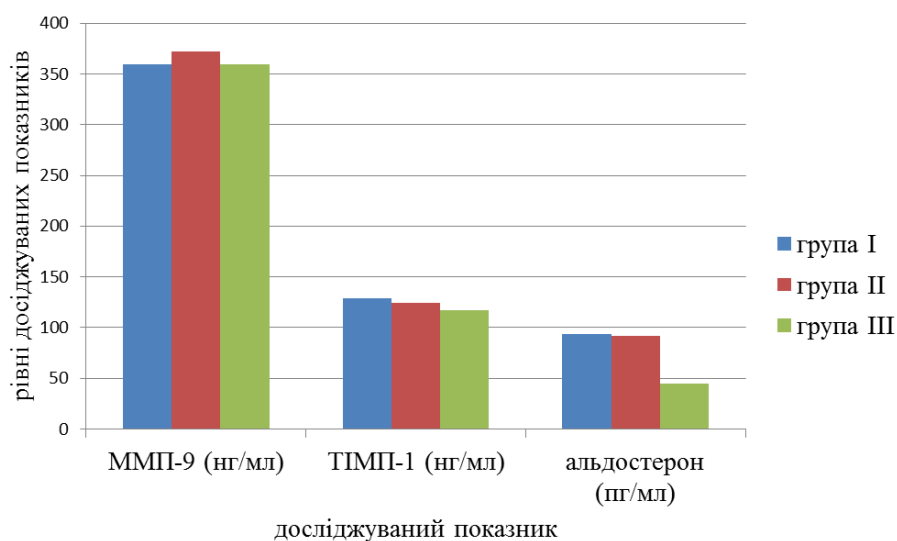


Рис. 2. Рівні ММП-9, ТІМП-1 та альдостерону

Таблиця 2

Біохімічні показники тканинних факторів фіброзу в залежності від результату лікування

Критерій	Група	Показник					
		Окс. заг	Окс. білковозв.	Окс. віль.	Альд.	ММП-9	ТІМП-1
Середнє	I	3,7078	2,7711	0,9367	89,2456	356,719	130,975
	II	3,95	2,98	0,97	91,35	372,12	124,49
	III	2,54	1,4567	0,98	62,0025	353,4367	119,4867
Медіана	I	3,15	2,5*	1,04	93,64*	359,545*	128,965*
	II	3,95	2,98*	0,97	91,35*	372,12*	124,49*
	III	1,86	1,15*	0,71	44,985*	359,48*	117,15*
Мін.	I	1,57	1,12	0,45	27,81	320,7	106,7
	II	3,95	2,98	0,97	91,35	372,12	124,49
	III	1,58	0,97	0,61	42,0	341,22	113,15
Макс.	I	6,3	5,26	1,63	134,42	385,39	153,78
	II	3,95	2,98	0,97	91,35	372,12	124,49
	III	4,2	2,25	1,63	116,04	359,61	128,16
Нижній кuartиль	I	3,15	1,52	0,65	74,64	342,09	121,38
	II	3,95	2,98	0,97	91,35	372,12	124,49
	III	1,58	0,97	0,61	42,205	341,22	113,15
Верхній кuartиль	I	4,71	3,95	1,04	105,56	372,62	147,11
	II	3,95	2,98	0,97	91,35	372,12	124,49
	III	4,2	2,25	1,63	81,8	359,61	128,16
Стандартне відхилення	I	1,4932	1,37714	0,36974	33,4772	19,18288	16,05135
	II	0	0	0	0	0	0
	III	1,24591	0,6	0,48693	32,6661	9,16267	6,73164

Примітка: * – достовірна різниця між групами ($p < 0,05$)

Крім того, були встановлені кореляційні зв'язки між рівнями наступних показників. Так прямий кореляційний зв'язок ($r=0,59$, $p=0,049$) був встановлений між рівнем оксиполіну загального та оксипролінубілковозв'язаного, оксипроліну загального та оксипроліну вільного. Тобто підвищення рівня загального оксипроліну на пряму зв'язане з підвищення рівня його фракцій у сироватці крові.

Також, був встановлений прямий кореляційний зв'язок ($r=0,5$, $p=0,05$) між рівнями оксипроліну загального та рівнями лейкоцитів ($r=0,49$, $p=0,48$), загального білірубіну ($r=0,87$, $p=0,0025$), а також сечовини ($r=0,87$, $p=0,0025$); оксипролінубілковозв'язаного з рівнем лейкоцитів ($r=0,7$, $p=0,0037$), еозинофілів ($r=0,56$, $p=0,028$), моноцитів ($r=0,82$, $p=0,00017$), сечовини ($r=0,87$, $p=0,0025$), загального білірубіну ($r=0,87$, $p=0,0025$) та лихоманкою ($r=0,87$, $p=0,0025$); оксипроліну вільного та моноцитів ($r=0,89$, $p=0,0002$); альдостерону та еритроцитів ($r=0,88$, $p=0,0002$), гемоглобіну ($r=0,88$, $p=0,0002$), лейкоцитів ($r=0,54$, $p=0,019$), та еозинофілів ($r=0,69$, $p=0,0013$); ММП-9 та рівнем ШЗЕ ($r=0,48$, $p=0,042$), моноцитів ($r=0,64$, $p=0,0037$), а також лихоманкою ($r=0,86$, $p=0,0025$), та поширеністю туберкульозного процесу ($r=0,83$, $p=0,0001$); рівнів ТІМП-1 та моноцитів, а також поширеністю туберкульозного процесу ($r=0,71$, $p=0,0008$).

Зворотній зв'язок між рівнями оксипроліну загального та ШЗЕ ($r=-0,6$, $p=0,018$), паличкоядерних лейкоцитів ($r=-0,52$, $p=0,0026$), гемолітичного індексу інтоксикації ($r=-0,7$, $p=0,0037$), Алт ($r=-0,86$, $p=0,0026$), Аст ($r=-0,86$, $p=0,0026$), глюкози крові ($r=-0,86$, $p=0,0026$); оксипролінубілковозв'язаного та паличкоядерних лейкоцитів ($r=-0,52$, $p=0,044$), гемолітичного індексу інтоксикації ($r=-0,5$, $p=0,05$), глюкози крові ($r=-0,86$, $p=0,0026$), Алт ($r=-0,86$, $p=0,0026$), Аст ($r=-0,86$, $p=0,0025$); оксипроліну вільного та паличкоядерних лейкоцитів ($r=-0,86$, $p=0,0001$), а також наявності бактеріовиділення ($r=-0,46$, $p=0,001$); альдостерону та ШЗЕ ($r=-0,54$, $p=0,02$), сегментоядерних лейкоцитів ($r=-0,48$, $p=0,042$), гемолітичного індексу інтоксикації ($r=-0,82$, $p=0,0001$) та поширеністю туберкульозного процесу ($r=-0,59$, $p=0,009$); рівнями ТІМП-1, лімфоцитів ($r=-0,48$, $p=0,042$), паличкоядерних лейкоцитів ($r=-0,61$, $p=0,0064$), а також лихоманкою ($r=-0,86$, $p=0,0026$).

6. Обговорення результатів дослідження

Ряд досліджень вказують на роль альдостерону у процесах фіброзоутворення та його вплив на збільшення продукції ТІМП-1 [14]. У проведеному нами дослідженні, у групах з підвищеним рівнем альдостерону, також був підвищений рівень

ТІМП-1. Крім того, підвищення рівнів альдостерону інгібує продукцію ММП, однак дослідження деякі авторів вказують на те, що МБТ мають здатність до стимулювання продукції ММП-9 [9, 10]. Підтвердженням цієї думки може слугувати те, що у групі хворих, що померли, рівень ММП-9 був вищим, аніж у інших групах, що може бути пов'язане з наявністю найвірулентніших штамів МБТ у таких пацієнтів. Також високі рівні альдостерону, можуть вплинути на підвищення рівнів оксипролінубілковозв'язаного, як маркеру репарації сполучної тканини, тобто як маркер початку фіброзоутворення у легеневій тканині [5]. Саме такі зміни спостерігались у групі хворих, що померли: високий рівень альдостерону і ТІМП-1, найвищий рівень оксипролінубілковозв'язаного на фоні найвищого рівня ММП-9, можуть свідчити про порушення балансу у системі регуляції процесів розпаду та наступної реорганізації сполучної тканини легенів. Натомість, у групі хворих, що завершили своє лікування невдачею, рівень альдостерону був найнижчим та найнижчим рівень ТІМП-1, також найнижчим був і рівень оксипролінубілковозв'язаного, що могло стати причиною недостатньо ефективних процесів загоєння порожнин розпаду у хворих з цієї групи і у подальшому вплинуло на встановлення діагнозу невдалого лікування.

7. Висновки

1. У групі пацієнтів, що ефективно завершили своє лікування, показники рівнів оксипролінів та ММП-9 мали середні значення, та найвищі рівні альдостерону та ТІМП-1 у порівнянні з іншими групами хворих.

2. У пацієнтів, що померли до закінчення основного курсу хіміотерапії, були найвищі рівні оксипролінубілковозв'язаного та ММП-9, а також спостерігались дещо знижені рівні оксипроліну вільного та ТІМП-1 порівняно з групою ефективно пролікованих.

3. Найменші рівні всіх досліджуваних показників спостерігались в групі хворих, що завершили своє лікування невдачею. Тобто, у групах з неефективним лікуванням, процеси розпаду переважали над процесами репарації легеневої тканини, про що свідчать більш високі рівні ММП-9 та білковозв'язаного оксипроліну у групі II, аніж у групі I, та більш низькі рівні ТІМП-1 та оксипроліну вільного у групі II та III, аніж у групі I, що також підтверджується кореляційними зв'язками з розповсюдженістю туберкульозного процесу та інтоксикаційним синдромом.

4. На виснаження компенсаторних механізмів організму та вплив на рівень ТІМП-1 може вказувати знижений рівень альдостерону у групах неефективного лікування (групи II та III), та його зворотній кореляційний зв'язок з поширеністю туберкульозного процесу та ознаками інтоксикації.

Література

1. Нізова, Н. М. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник [Текст] / Н. М. Нізова та ін.; ред. Н. М. Нізова. – Київ: Альянс громадського здоров'я, 2016. – С. 238.
2. Фещенко, Ю. І. Концептуальні засади оптимізації протитуберкульозних заходів і ре-формування протитуберкульозної служби України [Електронний ресурс] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, Л. В. Турченко // Режим доступу: <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/feschenko2015.pdf>
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим [Текст]. – Київ, 2014. – 103 с.
4. Філіпова, О. Ю. Стан фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатоз та стеатогепатит з коморбідним ожирінням і патологією біліарного тракту [Текст] / О. Ю. Філіпова // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2017. – Т. 17, Вип. 2 (58). – С. 204–209.
5. Голомедова, А. В. Совершенствование патогенетической терапии впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких [Текст] / А. В. Голомедова, Н. Е. Галыгина, В. А. Стаханов, Е. Н. Данькевич // Вестник РУДН. Сер.: Медицина. – 2008. – № 7. – С. 209–2013.
6. Brew, K. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): An ancient family with structural and functional diversity [Text] / K. Brew, H. Nagase // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. – 2010. – Vol. 1803, Issue 1. – P. 55–71. doi: 10.1016/j.bbamcr.2010.01.003
7. Bellayr, I. Biochemical insights into the role of matrix metalloproteinases in regeneration: challenges and recent developments [Text] / I. Bellayr, X. Mu, Y. Li // *Future Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 1, Issue 6. – P. 1095–1111. doi: 10.4155/fmc.09.83
8. Тарасова, Л. Г. Иммуногенетические предпосылки нарушения метаболизма коллагена при туберкулезе [Текст] / Л. Г. Тарасова, Е. Н. Стрельцова, Б. И. Кантемирова // *Туберкулез и болезни легких*. – 2015. – № 11. – С. 4–9.
9. Elkington, P. T. Matrix metalloproteinases in tuberculosis [Text] / P. T. Elkington, C. A. Ugarte-Gil, J. S. Friedland // *European Respiratory Journal*. – 2011. – Vol. 38, Issue 2. – P. 456–464. doi: 10.1183/09031936.00015411
10. El Margoushy, N. M. Metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in tuberculosis and malignant pleural effusion [Text] / N. M. El Margoushy, A. T. Khaleel // *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. – 2013. – Vol. 62, Issue 2. – P. 235–340. doi: 10.1016/j.ejcdt.2013.03.008
11. Куліш, М. В. Вплив кортикостероїдів на функцію кори надирників у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень [Текст] / М. В. Куліш // *Проблеми екології та медицини*. – 2013. – Т. 17, № 3-4. – С. 21–26.
12. Шараев, П. Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови [Текст] / П. Н. Шараев // *Лаб. дело*. – 1981. – № 5. – С. 283–285.

13. Пат. № 96483 UA. Спосіб діагностики можливого перебігу туберкульозу легенів. МПК6G01N 33/48 [Текст] / Потейко П. І., Шевченко О. С., Лебідь Л. В., Ляшенко О. О., Овчаренко І. А.; власник Харківська медична академія післядипломної освіти. – № u201408719; заявл. 02.08.2014; опублік. 10.02.2015, Бюл. № 3. – 5 с.

14. Hung, C.-S. Aldosterone Induces Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 Expression and Further Contributes to Collagen Accumulation Novelty and Significance [Text] / C.-S. Hung, C.-H. Chou, C.-W. Liao, Y.-T. Lin, X.-M. Wu, Y.-Y. Chang et. al. // Hypertension. – 2016. – Vol. 67, Issue 6. – P. 1309–1320. doi: 10.1161/hypertensionaha.115.06768

Дата надходження рукопису 12.07.2017

Овчаренко Ірина Анатоліївна, аспірант, кафедра фтизіатрії та пульмонології, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022
E-mail: arlabhf@i.ua

Шевченко Ольга Станіславна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра фтизіатрії та пульмонології, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022
E-mail: diva5002007@yahoo.com

УДК 616.24-002-08.001.76:612.017

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.111188

ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМИ ІМУНІТЕТУ: УДОСКОНАЛЕННЯ СПОСОБУ ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ІМУНОМОДУЛЯТОРУ

© І. С. Борисова, Т. О. Перцева

Мета дослідження: оптимізувати підхід до лікування пневмоній у хворих на тлі гострих лейкозів з позицій імунорезистентності на основі застосування глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію методом екстракорпоральної фармакотерапії.

Дослідження проводилося на базі КЗ «Міська багатoproфільна клінічна лікарня № 4» м. Дніпро. Хворим основної групи вводили глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію. Досліджували показники імунної відповіді.

Удосконалений спосіб лікування довів можливість оптимізації лікування пневмоній у хворих з порушеннями імунітету з позицій імунорезистентності

Ключові слова: пневмонія, порушення імунітету, глутаміл-цистеинил-гліцин динатрій, показники клітинного та гуморального імунітету

1. Вступ

Пневмонії, що виникають у хворих з порушеннями імунітету характеризуються тяжким перебігом і високою летальністю [1]. У хворих на гострі лейкози (ГЛ) порушення імунітету обумовлені як патогенетичними процесами пухлинного росту, так і сучасними методами лікування. Кортикостероїди та цитостатики гальмують розмноження Т-лімфоцитів, стимулюють апоптоз, провокують масову загибель лімфоцитів у тимусі, пригнічують комплемент-індуковану агрегацію гранулоцитів та макрофагів, знижують кількість Т-хелперів, призупиняючи їх кооперацію з В-лімфоцитами та гальмують утворення імуноглобулінів [2]. У хворих на ГЛ у зв'язку з проведенням протипухлинної ХТ формується вторинний імунодефіцит – клініко-імунологічний синдром, що характеризується стійким вираженим зниженням кількісних і функціональних показників специфічних та/або неспецифічних факторів імунорезистентності організму. За сучасними принципами лікування ГЛ під час проведення протипухлинної ХТ обов'язково проводять супровідне лікування: компоненти крові або кровозамінники; засоби, що поліпшують по-

рушені функції внутрішніх органів; препарати, що впливають на гемопоез, гемостаз, гемодинаміку та обмінні процеси. Для лікування інфекційних ускладнень, епізодів фебрильної нейтропенії, пневмоній застосовують селективну деконтамінацію та антимікробну терапію антибіотиками широкого спектру, протівірусними та протигрибковими препаратами [3]. Антибактеріальну терапію (АБТ) у хворих на гострі лейкози проводять з дотриманням загальних принципів раціональної антибіотикотерапії [4]. Однак, антимікробні препарати широкого спектру дії мають і побічні прояви, які полягають в посиленні імунодефіцитного стану [4]. У зв'язку з цим, стратегія використання лише етіотропної АБТ терапії при пневмоніях у хворих з порушеннями імунітету на фоні ГЛ не призводить до очікуваних результатів. Тому, в останні роки для підвищення ефективності супровідної терапії та зниження побічної імунодепресивної дії цитотоксичних препаратів у хворих на гострі лейкози науковці все частіше розглядають можливість застосування імунотерапії, основна мета якої – допомогти імунній системі атакувати пухлину та стимулювати імунітет [5].