

<https://doi.org/10.32402/hygiene2022.72.176>

УДК: [616.24-002.5:615.015.8]:[577.1:616.15]:616-08:615.33

ПРОТЕКТИВНА ЗНАЧИМІСТЬ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ДЛЯ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕЖИМІВ ЛІКУВАННЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Мажак К.Д., Ткач О.А., Щурко Г.В., Жукова В.П.

НДІ епідеміології та гігієни Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
e-mail: kwitoslaw@ukr.net

Мажак К.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7776-8892>

Ткач О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2856-7338>

Щурко Г.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0942-9554>

Мета. Вивчити значимість біохімічних та інтегральних гематологічних показників для оцінки ефективності режимів хіміотерапії (ХТ) мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ) у хворих з різними прогностично несприятливими детермінантами лікування.

Об'єкт і методи дослідження. У 58 хворих з новими випадками та рецидивом МР ТБ вивчали показники системної запальної відповіді (СЗВ), ендогенної інтоксикації (ЕІ), маркери функціональних порушень печінки та нирок, гемограму крові до і після застосування ХТ: 28 осіб отримували режими лікування з бедаквіліном, 30 – індивідуалізовані режими лікування (ІРЛ) без бедаквіліну. Одержані цифрові результати опрацьовані методами варіаційної статистики

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що значення гематологічних індексів інтоксикації (ЛІШОЕ, ІСЛМ) та індексу активності запалення - (ІЛГ) корелюють з показниками СЗВ, маркерами білок синтезуючих процесів в печінці. Виявлено, що накопичення ендотоксинів призводить до розбалансування біохімічного гомеостазу і порушення функцій ферментативних систем клітинних мембран, що впливає на ефективність ХТ. Визначення показників апробованого комплексу дає змогу удосконалити індивідуальний підхід до ведення випадку МР ТБ легень не тільки в інтенсивній фазі лікування на стаціонарному етапі, а й на амбулаторному етапі долікування. При застосуванні бедаквіліну констатовано зростання частоти припинення бактеріовиділення (90,2% проти 82,1%) та позитивної рентгенологічної динаміки (72,2% проти 64,2% у референтній групі), що обумовлює його ефективність.

Висновки. Обчислення інтегральних гематологічних індексів у хворих на МР ТБ є актуальними, корелюють з показниками ЕІ, СЗВ, функціонального стану печінки та нирок і не вимагають затрат на додаткові дообстеження пацієнтів, дозволяють оцінити стан хворого, важкість процесу, наявність інтоксикаційного синдрому, його ступінь, стратегію подальшої корекції лікування.

Ключові слова. Мультирезистентний туберкульоз, біохімічні показники, гематологічні індекси, бедаквілін.

PROTECTIVE SIGNIFICANCE OF HEMATOLOGICAL AND BIOCHEMICAL INDICATORS FOR ASSESSING THE EFFICIENCY OF TREATMENT REGIMENS FOR MULTI-RESISTANT TUBERCULOSIS

K.D. Mazhak, O.A. Tkach, H.V. Shchurko, V.P. Zukova

Research Institute of Epidemiology and Hygiene Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Objective. *To study the significance of biochemical and integral hematological indicators for evaluating the effectiveness of chemotherapy regimens (CT) for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in patients with various prognostically unfavorable determinants of treatment.*

Materials and methods. *In 58 patients with new cases and relapses of MR TB, indicators of the systemic inflammatory response (SIR), endogenous intoxication (EI), markers of functional disorders of the liver and kidneys, blood hemogram before and after the use of CT were studied: 28 people received treatment regimens with bedaquiline, 30 – individualized treatment regimens (IRT) without bedaquiline. The obtained digital results are processed by the methods of variational statistics*

Results. *It was established that the values of the hematological indices of intoxication and the index of inflammation activity are correlated with SIR indicators, markers of protein synthesizing processes in the liver. It was found that the accumulation of endotoxins leads to an imbalance of biochemical homeostasis and a violation of the functions of enzymatic systems of cell membranes, which affects the effectiveness of CT. Determining the indicators of the tested complex makes it possible to improve the individual approach to the management of a case of MR TB of the lungs not only in the intensive phase of treatment at the inpatient stage, but also at the outpatient stage of additional treatment. When using bedaquiline, an increase in the frequency of cessation of bacterial excretion (90.2% vs. 82.1%) and positive radiological dynamics (72.2% vs. 64.2% in the reference group) was noted, which determines its effectiveness.*

Conclusions. *Calculation of integral hematological indices in patients with MR TB are relevant, they correlate with indicators of EI, SIR, functional state of the liver and kidneys and do not require costs for additional examinations of patients, allow to assess the patient's condition, the severity of the process, the presence of intoxication syndrome, its degree, the strategy of further correction of treatment.*

Keywords. *Multidrug-resistant tuberculosis, biochemical indicators, hematological indices, bedaquiline.*

Вступ. Україна посідає друге місце в Європейському регіоні щодо найвищого рівня тягаря туберкульозу (ТБ), проте, за розрахунковими даними ВООЗ, щороку в Україні недовиявляють близько 25% випадків ТБ та 50% випадків з множинною лікарською стійкістю збудника (МЛС-ТБ), що є суттєвим викликом. Коронавірусна хвороба (COVID-19) спрацювала потужним тригером для зростання захворюваності. Воєнний стан в Україні також активує чинники, що спричиняють зростання захворюваності на ТБ. Це погіршення санітарно-гігієнічних умов аж до абсолютно непридатних для перебування людини, а також часто вимушена скупченість людей, серед яких, імовірно, є носії мікобактерій ТБ, недоїдання. Багато українських пацієнтів із раніше встановленим діагнозом ТБ вимушені переривати лікування, що погіршує клінічні результати та знижує прихильність до лікування в майбутньому [1]. Стратегічні цілі, які були сформульовані у межах флагманської ініціативи ВООЗ «Знайти. Вилікувати. Всіх. Покласти край туберкульозу» потребують впровадження в Україні кращих міжнародних підходів і практик щодо організації своєчасного виявлення та медичного супроводу осіб, хворих на ТБ. Незважаючи на високий рівень витрат на лікування ТБ, Україна реєструє один з найнижчих показників успішності лікування в регіоні ЕЕСА – 78,2% серед нових випадків туберкульозу та 51,0% серед хворих на МР ТБ, що пов'язано з

великою кількістю випадків перерваного лікування та невдач антимікобактеріальної терапії (АМБТ) [2]. Середня тривалість життя неефективно лікованих хворих становить 2,9 року. Ймовірність успішного лікування зменшується з появою нових стійких штамів МБТ із наростаючою резистентністю до антимікобактеріальних препаратів (АМБП).

В останні 10 років у всьому світі докладаються величезні зусилля для розробки нових протитуберкульозних препаратів з новим механізмом дії, реалізуються клінічні випробування. Пріоритетами національної Стратегії боротьби з туберкульозом в Україні є швидке і адекватне охоплення хворих на ТБ новими протитуберкульозними препаратами. З квітня 2019 р. у Львівській області також почали застосовувати в режимах лікування хворих на МР ТБ в т. ч. з широкою лікарською стійкістю новий препарат бедаквілін.

Бедаквілін (Сіртуро, ТМС207) (діарілхінолон) є протитуберкульозним препаратом з новим механізмом дії, зареєстрованим в Україні, Європі та США для лікування туберкульозу з певними профілями стійкості або для пацієнтів, у яких є непереносимість до деяких протитуберкульозних препаратів, що використовуються для лікування туберкульозу з МЛС ТБ. Механізм дії бедаквіліну полягає в порушенні синтезу АТФ (аденозинтрифосфату) в мікобактеріях туберкульозу (МБТ), що створює бактерицидний ефект. Це перший протитуберкульозний препарат з принципово новим механізмом дії, який схвалений для лікування МР ТБ. Клінічні дослідження показали, що застосування бедаквіліну в оптимізованих режимах лікування хворих на МР ТБ прискорює конверсію МБТ [3].

Великою перепоною в досягненні ефективного лікування у хворих на МР ТБ легень є синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ), який полягає в тому, що при прогресуванні процесу у біологічних рідинах організму накопичується велика кількість продуктів спотвореного метаболізму та медіаторів запалення у нефізіологічних концентраціях, токсинів ендогенного та екзогенного походження більшість з яких складається з речовин середньої молекулярної маси (МСМ) від 500 до 5000 дальтон, які чинять токсичний вплив на клітини і тканини органів (печінка, нирки, головний мозок). Накопичення МСМ є не тільки маркером ендогенної інтоксикації (ЕІ), а також причиною подальшого поглиблення патологічного процесу [3]. За сучасними уявленнями, у хворих на туберкульоз формується автоагресія, проявом якої служить хронічний характер хвороби і виражена ендогенна інтоксикація [4]. В їхньому розвитку визначальна роль відводиться МБТ та продуктам їх життєдіяльності – ендотоксинам, під впливом яких значно знижується реактивність організму [4]. Ступінь вираженості СЕІ залежить від рівня інтоксикації. Для оцінки показників СЕІ можна використовувати інтегральні гематологічні маркери та біохімічні показники, які включають розрахунок інтегративних показників ендогенної інтоксикації з використанням даних клінічного аналізу крові.

Мета роботи. Оцінити ефективність застосування бедаквіліну в лікуванні мультирезистентного туберкульозу легень у хворих з різними прогностично несприятливими детермінантами лікування.

Об'єкт і методи дослідження. У клініко-лабораторне дослідження були включені пацієнти у віці від 18 до 65 років (середній вік $37,5 \pm 7,4$) з вперше та повторно діагностованим активним МР ТБ.

Як при нових так і при повторних випадках МР ТБ переважали чоловіки (74,1% та 80,8%, відповідно); переважна більшість із них (59,7% та 64,5%, відповідно) хворіє у зрілому продуктивно-працездатному віці (від 45 до 60 років). Жінки з новими та повторними випадками туберкульозу хворіли втричі рідше (25,9% та 19,2%, відповідно), проте питома частка найбільшою була у віці від 30 років до пенсійного віку (18,2% та 15,5% відповідно). За рентгено-томографічними даними у більшій половині (67,3%) хворих з новими випадками та 2/3 хворих (74,1%) з рецидивом МР ТБ діагностували дисеміновану форму, в той час, інфільтративний туберкульоз – вдвічі частіше виявляли серед хворих з новими випадками МР ТБ (32,7% проти 17,1% відповідно), а фіброзно-кавернозний туберкульоз діагностували у 8,9% хворих з рецидивом процесу.

Критеріями виключення з дослідження були: перерване попереднє лікування з приводу мультирезистентного туберкульозу, позитивний аналіз на ВІЛ з кількістю CD4+ лімфоцитів менше 300 на мл, важкі позалегеневі і неврологічні прояви туберкульозу, важка серцева аритмія, що вимагає лікарської терапії, вказівка в анамнезі на підвищений ризик розвитку аритмій, зловживання алкоголем і наркотиками, вагітність або годування груддю, попереднє застосування бедаквіліну. Також було заборонено використання системних інгібіторів цитохрому Р-450 в період дослідження.

Пацієнти були розділені на 2 групи: перша – основна (28 осіб: ВДТБ – 13, РТБ – 15) – отримувала бедаквілін, лінезолід, моксифлоксацин, друга – референтна (30 осіб) – пацієнти отримували 5-компонентну антимікобактеріальну терапію відповідно до чутливості збудника. При цьому внесення змін до вищеописаної схеми дозволялося при наявності даних про серйозні побічні ефекти, низьку чутливість до препаратів. На стаціонарному етапі лікування ефективність оцінювали після інтенсивної фази лікування та на етапі долікування.

Використання швидких, простих, доступних та дешевих методів оцінки стану організму стає особливо актуальним в сучасних умовах обмежених фінансових ресурсів. Одним з таких методів є аналіз крові з підрахунком лейкограми, проте нині багато фахівців вважають це дослідження малоінформативним. Щоби підвищити інформативність цього тесту ще наприкінці ХХ століття були запропоновані так звані лейкоцитарні індекси, які виявилися кориснішими для оцінки стану хворих з різними нозологіями, ніж лейкоцитарна формула. Гемограма крові включала визначення гемоглобіну (Hb), еритроцитів (Er), загальних лейкоцитів (L) та їх фракційного складу (паличкоядерних, сегментоядерних, еозинофілів, базофілів, лімфоцитів, моноцитів), ШОЕ. Для оцінки ступеня вираженості синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ) вираховували гематологічні індекси інтоксикації: індекс співвідношення лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) – ІЛШОЕ, індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів (ІСЛМ) та індекс активності запалення - лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛІГ). За літературними даними зниження ІЛШОЕ свідчить про наявність інфекційної інтоксикації, зростання індексу є доказом наявної інтоксикації від аутоімунного процесу.

Всі хворі були обстежені до початку та після проведення інтенсивної фази ХТ. Структурну стійкість мембран еритроцитів визначали за кінетикою перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ). Ступінь вираженості ендогенної інтоксикації оцінювали також за вмістом молекул малої і середньої маси (МСМ). Синдром системної запальної відповіді оцінювали за показниками гострої фази запалення, функціональний стан печінки та нирок за загальноприйнятими методами.

Одержані цифрові результати проведених досліджень опрацьовані методами варіаційної статистики. Визначали середню арифметичну та її похибку ($M \pm m$). Достовірність відмінностей між середніми величинами проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Різниці середніх і відносних частот вважали достовірними за рівня довірчої ймовірності ($P < 0,05$). Опрацьовання результатів дослідження виконували за допомогою програмного продукту Statistica for Windows 6.0 (StatSoft, USA).

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті проведених досліджень встановлено, що у 72% хворих на МР ТБ до застосування хіміотерапії індекс ІЛШОЕ був у 4 рази нижчим за показники норми ($1,87 \pm 0,76$ ум. од.), як при нових випадках ($0,46 \pm 0,06$ ум. од., $P < 0,05$) так і при рецидиві процесу ($0,45 \pm 0,03$, $P < 0,05$). В той час, як ІЛГ у хворих з рецидивом МР ТБ був нижчим ($2,64 \pm 0,2$ ум. од.), ніж у хворих з новими випадками МР ТБ ($3,04 \pm 0,3$ ум. од.) і суттєво нижчим, ніж у практично здорових осіб (норма $4,56 \pm 0,37$ ум. од.). Показник індексу ІСЛМ був достовірно нижчим величин норми у 92% хворих на МР ТБ легень до проведення ХТ ($3,56 \pm 0,21$ ум. од.) і приблизно однаковим, як у хворих з новими, так і з рецидивами МР ТБ легень (табл. 1). Зниження ІСЛМ встановлено при інфільтративному та дисемінованому туберкульозі ($P < 0,05$), а при фіброзно-кавернозній формі процесу навпаки - підвищення ($P < 0,02$).

Після проведеної ХТ індекс ІЛШОЕ мав тенденцію до зростання в обох групах хворих, але все ж залишався нижчим за норму в 3,8 рази ($P < 0,05$). Застосування бедаквіліну практично не впливало на зміну індексу ІЛГ, який залишався на попередньому рівні. У 35% хворих із початково-низькими рівнями індексу ІЛШОЕ після закінчення інтенсивного курсу ХТ з включенням бедаквіліну спостерігалось статистично вірогідне зростання індексу ІЛШОЕ (з $0,3 \pm 0,02$ ум. од. до $1,07 \pm 0,04$ ум. од.; $P < 0,05$). Показник ІЛГ був в межах показників норми. У 15% хворих у яких до застосування ХТ з включенням бедаквіліну індекс ІЛШОЕ був дещо підвищеним, але статистично вірогідно не відрізнявся від показника норми ($2,1 \pm 0,1$ ум. од. проти $1,87 \pm 0,76$ ум. од.; $P > 0,05$), показник ІЛГ був у 1,3 рази нижчим за показник норми ($3,5 \pm 0,1$ ум. од. проти $4,56 \pm 0,37$ ум. од.; $P < 0,05$). Показник ІСЛМ після проведеного лікування з застосування бедаквіліну у більшій половині хворих з новими випадками та рецидивом МР ТБ мав тенденцію до зниження незалежно від форми процесу. У 30% хворих спостерігалось підвищення ІСЛМ до $4,0 \pm 0,19$ ум. од. Для клініко-рентгенологічної картини цих хворих була характерна наявність запального процесу із однією порожниною невеликих розмірів, або прояснень без томографічного підтвердження сформованої каверни в легеневій тканині.

Таблиця 1. Показники інтегральних індексів ендогенної інтоксикації у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (ВДДТБ та РТБ) ($M \pm m$).

Показники та одиниці виміру	Групи обстежених		
	Здорові	МР ВДДТБ	МР РТБ
Кількість обстежених	n=30	n=13	n=15
ІЛШОЕ, ум. од.	$1,87 \pm 0,76$	$0,46 \pm 0,06^*$	$0,45 \pm 0,03^*$
ІСЛМ, ум од.	$5,34 \pm 0,59$	$3,58 \pm 0,15^*$	$3,54 \pm 0,1^*$
ІЛГ, ум од.	$4,56 \pm 0,37$	$3,04 \pm 0,3^*$	$2,64 \pm 0,2^*$

Примітки. * достовірні зміни по відношенні до групи донорів ($P < 0,05-0,001$).

Аналіз вираженості ендогенної інтоксикації у хворих з різними клінічними формами МР ТБ під час застосування бедаквіліну за інтегральними гематологічними індексами, показав, що більш виражені зміни в системі гомеостазу наявні при дисемінованому специфічному процесі в легенях у порівнянні з інфільтративним, який і клінічно перебігає важче. Вони характеризувалися зниженням у 4 рази показника ІЛШОЕ відносно практично здорових осіб, $P < 0,05$.

Розрахунки окремих інтегральних гематологічних індексів констатували наявність ендогенної інтоксикації у 96,0% хворих з новими випадками МР ТБ та у 85,0% з рецидивом МР ТБ, найчастіше середнього ступеню важкості, більш вираженої у осіб з дисемінованою формою специфічного процесу.

Накопичення токсичних речовин у 65,0% осіб з новими випадками МР ТБ та у 55,5% з рецидивом МР ТБ перекривається внаслідок функціональної дієздатності природних систем знешкодження; у 35,0% та 45,5% хворих, відповідно, дезінтоксикаційні процеси перебувають у стадії декомпенсації і вимагають застосування дезінтоксикаційної терапії.

Математичні обчислення інтегральних лейкоцитарних індексів ендогенної інтоксикації у хворих на мультирезистентний туберкульоз, на основі розширеного загального аналізу крові, є актуальними і не вимагають затрат на додаткові дообстеження пацієнтів та дозволяють оцінити стан хворого, важкість процесу, наявність інтоксикаційного синдрому, його ступінь та стратегію подальшої корекції лікування.

За даними літератури другим за значимістю побічним явищем від застосування бедаквіліну, є гепатотоксичність. При моніторингу ефективності лікування з використанням в режимах бедаквіліну в перший місяць щотижнево проводили дослідження трансаміназ і

білірубину (загальний, прямий, непрямий). На другому місяці лікування 1 раз в 2 тижні, починаючи з третього місяця до кінця курсу лікування бедаквіліном щомісячно. УЗД печінки повторювали за показами. Біохімічні показники дозволяють відстежити динаміку функціонального стану печінки та нирок і відображають загальний соматичний стан хворих на МР ТБ під час інтенсивної фази ХТ. Отримані результати виявили, що застосування у схемах лікування бедаквіліну супроводжується вірогідно гіршою динамікою окремих біохімічних показників крові, а саме тих, що характеризують функціональну активність печінки, зокрема рівня білірубину, та активності сироваткових амінотрансфераз (АЛТ, АсАТ), порівняно з референтною групою (табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка окремих біохімічних показників у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень під час інтенсивної фази хіміотерапії з використанням різних режимів АМБТ (M±m).

Досліджувані показники і величина норми	Групи обстежених			
	Перша група (основна)		Друга група (референтна)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кількість обстежених	28	28	30	30
Загальний білок (Г/л), 64-83	71,3±2,25	75,4±2,45	71,5±2,55	73,2±3,21
Білірубін (мкмоль/л) 15,6±1,3	37,9±3,15 *	23,1±2,19 *,**	38,40±2,51 *	16,3 ±2,2 **,***
АсАТ (од/л) 34,50±2,33	42,1±1,55 *	43,1±5,1 *	41,41±1,50 *	37,7±1,35 **,***
АЛТ (од/л) 38,6±2,55	48,3±1,43 *	46,4±2,5 *	48,68±1,50 *	40,1±1,90 **,***
Тимолова проба (од.), 3,2±0,8	5,5±1,10 *	4,1±0,28	5,6±1,07 *	4,2±0,22 **,***
Сечовина (моль/л), 2,5-8,3	4,8±0,55	3,6±0,45**	4,9±0,61	4,4±0,35
Креатинін (моль/л), 0,044-0,1	0,085±0,005	0,047±0,004 **,***	0,082±0,006	0,068±0,007
АДА, од./л 13,0±0,40	24,4±0,11*	14,09±0,06 **,***	24,1±0,08*	17,6±0,07 **,***
Нр, г/л 1,12±0,03	2,08±0,01*	1,42±0,01 **,**	1,92±0,01*	1,58±0,038*,**

Примітки:

* - вірогідні зміни порівняно з нормою (P<0,05 і менше);

** - вірогідні зміни порівняно до початку лікування (P<0,05 і менше);

*** - вірогідні зміни порівняно з даними після лікування у хворих референтної групи (P<0,05 і менше).

Підвищення активності трансаміназ і білірубину в 1,5–2 рази від нормальних цифр спостерігалось у 3-х хворих (12,0%). У цих хворих бедаквілін і інші протитуберкульозні препарати не скасовувалися, навіть тимчасово, а продовжували ХТ на тлі гепатопротекторів (карсил, ессенціале, тівортін, тіотріозолін). Тільки у 1 хворого при підвищенні трансаміназ (АЛТ, АСТ) більше, ніж у 5 разів від «нормальних» цифр бедаквілін тимчасово був скасований на 4 тижні. Після нормалізації показників трансаміназ, продовжено терапію з бедаквіліном і іншими препаратами.

Рівень загального білірубіну до призначення ХТ був вірогідно підвищеним у 35% хворих як основної, так і референтної груп. Після лікування з використанням бедаквіліну у хворих основної групи його рівень вірогідно підвищився і був у півтори рази вищим, ніж у хворих референтної групи ($P < 0,1$). Ідентичних змін зазнала динаміка показників трансаминаз (АлАТ і АсАТ). У хворих референтної групи після проведеного комплексного лікування показники АлАТ і АсАТ не відрізнялись від показників норми, в той час, як у хворих основної групи з включенням бедаквіліну вони були вірогідно вищими, як в порівнянні з референтною групою, так і показниками норми.

Після проведення інтенсивної фази лікування спостерігалась регресія показника тимолової проби як у хворих основної (на 25,5%) так і референтної груп (на 25,0%) порівняно з таким до лікування ($P < 0,001$, $P < 0,1$). Між показниками хворих основної і референтної груп вірогідної різниці після лікування не виявлено ($P > 0,1$).

Рівень тимолової проби початково підвищений як в основній, так і референтній групі після проведеного лікування знижувався і мав тенденцію до нормалізації ($P_1 > 0,1$, $P_2 < 0,1$). В цілому рівень сечовини і креатиніну під час проведення інтенсивної фази ХТ у хворих на МР ТБ легень з новими і повторними випадками не виходив за межі довірчого інтервалу норми. Проте застосування режимів лікування з використанням бедаквіліну сприяло вірогідному зниженню сечовини в порівнянні з вихідними даними і вірогідному зниженню креатиніну, як в порівнянні з вихідними даними, так і з величинами зареєстрованими у хворих референтної групи після проведеної ХТ. В табл. 2 наведено також результати дослідження аденозидезаминази (АДА) та гаптоглобіну (Hr) в сироватці крові хворих на МР ТБ до лікування і по завершенні інтенсивної фази хіміотерапії. Метаболізм аденозину тісно пов'язаний з підтримкою нормального функціонування імунної системи. Підвищення концентрації аденозину призводить до придушення синтезу піримідинових нуклеотидів *de novo*, інгібуючи клітинну проліферацію, порушує процеси зв'язані з синтезом ДНК. Сповільнення синтезу ДНК в лімфоцитах призводить до зміни їх трансформації. На лімфоцитах виявлено рецептори до аденозину, який є універсальним міжклітинним регулятором, що здійснює контроль над імунною, нервово-м'язевою, секреторною, протизапальною та іншими функціями організму. В перетворенні аденозину ключову роль відіграє фермент аденозидезаминаза (КФ 3.5.4.4), від зміни активності якої залежить функціональний стан Т- і В-лімфоцитів.

Дослідження активності АДА у хворих обох груп до початку лікування виявило підвищення його в середньому в 1,86 рази – $24,2 \pm 0,6$ од/л в порівнянні з нормою. Вміст АДА коливався від 18,9 од/л до 28,7 од/л. Причому у 42% хворих вміст АДА сягав близько 24,0 од/л. Після завершення інтенсивної фази хіміотерапії у хворих основної групи рівень АДА, який до хіміотерапії становив $24,4 \pm 0,11$ од./л, був достовірно нижчим, ніж у хворих референтної групи і становив $14,09 \pm 0,06$ од./л проти $17,6 \pm 0,07$ од./л, $P_2 < 0,05$. У хворих референтної групи активність АДА також вірогідно знизилась: з $24,1 \pm 0,08$ од./л до $17,6 \pm 0,07$ од./л, $P_2 < 0,05$.

Застосування в режимах лікування бедаквіліну сприяло істотному зниженню рівня гаптоглобіну (з $2,08 \pm 0,01$ г/л - до лікування, до $1,42 \pm 0,01$ г/л після курсу ХТ ($P_2 < 0,01$), що вказує на зменшення активності специфічного процесу в легенях і високу ефективність лікувальних заходів. У групі хворих, яким застосували ІРЛ без застосування бедаквіліну інтенсивність змін була значно нижчою: з $1,92 \pm 0,01$ г/л до $1,58 \pm 0,038$ г/л після інтенсивного курсу ХТ, що є достовірно вище ($p_1 < 0,05$) показників зафіксованих у практично здорових осіб-донорів.

Результати проведеного дослідження засвідчують, що включення до режимів лікування хворих на МР ТБ легень бедаквіліну сприяє нормалізації окремих біохімічних показників відповідальних за функціональну активність нирок та гострофазні процеси. Цілеспрямоване застосування гепатопротекторів в режимах лікування з використанням бедаквіліну запобігає розвитку цитолітичної активності ферментів АсАТ та АлАТ, розвитку паренхіматозного медикаментозно-асоційованого гепатиту.

Надмірно виражена гострофазна мобілізація захисних сил організму, що супроводжується виснаженням резервів детоксикації та високим рівнем інтоксикації, дефіцитом антиоксидантного, антипротеолітичного потенціалів під час інтенсивної фази ХТ у хворих на МР ТБ легень виявлена нами в попередніх дослідженнях [4] – зазнає суттєвих змін. Застосування бедаквіліну в режимах ХТ (табл. 3) супроводжувалося зменшенням або усуненням синдрому ендогенної інтоксикації, зокрема, зниженням рівня ключового показника ендогенної інтоксикації – МСМ у хворих основної групи (з $0,43 \pm 0,0$ ум.од. до $0,23 \pm 0,004$ ум.од., $P < 0,05$), інтенсивності ПГЕ (з $17,42 \pm 0,67\%$ до $6,44 \pm 0,54\%$, $P < 0,05$). У хворих референтної групи ці показники були суттєво вищими: МСМ після інтенсивного курсу ХТ становили $0,29 \pm 0,021$ ум. од. проти $0,42 \pm 0,027$ ум. од. до лікування, що в 1,3 рази більше, ніж у хворих основної групи ($P_1 < 0,05$, $P_2 < 0,05$ відповідно); інтенсивність ПГЕ початково підвищена у всіх хворих цієї групи знизилась в 1,4 рази, проте була у 2,1 рази вищою, ніж у хворих основної групи ($P_1 < 0,05$, $P_2 < 0,05$ відповідно).

Таблиця 3. Зміна показників молекул середньої маси, інтенсивності ПГЕ в крові хворих на МР ТБ легень під час хіміотерапії із застосуванням бедаквіліну ($M \pm m$).

Досліджувані показники і величина норми	Групи обстежених			
	Перша група (основна)		Друга група (референтна)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
К-ть хворих	28	28	30	30
МСМ, ум. од. $0,21 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,02^*$	$0,23 \pm 0,004$ **,***	$0,42 \pm 0,027^*$	$0,29 \pm 0,021^*, **$
ПГЕ, % $2,5 \pm 0,1$	$17,42 \pm 0,67^*$	$6,44 \pm 0,54$ *, **, ***	$18,8 \pm 1,6^*$	$13,6 \pm 0,41^*, **$

Примітки:

- * - вірогідні зміни порівняно з нормою ($P < 0,05$ і менше);
- ** - вірогідні зміни порівняно до початку лікування ($P < 0,05$ і менше);
- *** - вірогідні зміни порівняно з даними у референтній групі ($P < 0,05$).

За клінічними даними по завершенні інтенсивної фази ХТ у меншій половині (42,4%) хворих референтної групи встановлено зниження активності процесу, а у решті (47,6%) зберігалась активність специфічного процесу з низькою результативністю лікування. Частота припинення бактеріовиділення у хворих з новими випадками МР ТБ при призначенні стандартних режимів ХТ становила 82,1% і була нижчою в порівнянні з вимогами ВООЗ (85,0%); за рентгенологічними даними зміну величини каверни констатовано у 51,6% хворих референтної групи, закриття каверни – лише у 12,6%, а у 35,8% після завершення інтенсивної фази ХТ динамічних змін в розмірах каверн не вдалося досягти.

При застосуванні в режимах лікування хворих основної групи бедаквіліну частота ефективності ХТ була вищою: констатовано зростання частоти припинення бактеріовиділення (90,2%) та досягнення позитивної рентгенологічної динаміки (72,2% проти 64,2% у референтній). Даний факт обумовлює доцільність проведення подальших наукових досліджень для удосконалення індивідуального підходу щодо ведення випадку МР ТБ легень в інтенсивній фазі лікування на стаціонарному етапі.

Інноваційні риси отриманого наукового результату полягають в удосконаленні алгоритму ведення випадку хворих на МР ТБ легень на етапах спостереження.

Висновок

Застосування бедаквіліну в режимах лікування хворих з новими випадками та рецидивами МР ТБ за наявності вираженої ендогенної інтоксикації сприяло підвищенню ефективності інтенсивної фази ХТ на стаціонарному етапі лікування, достовірному зниженню ступеня вираженості ендогенної інтоксикації. Інтегральні імуногематологічні індекси є перспективними маркерами для моніторингу ефективності лікування. Визначення інтегральних гематологічних параметрів є простим інформативним методом оцінки вираженості синдрому запалення, ендогенної інтоксикації та оцінки реактивності організму, що не вимагає збільшення обсягу та здорожчання обстеження.

Внески авторів:

Мажак К.Д. – проаналізовано вітчизняну та зарубіжну літературу, розроблено концепцію та дизайн дослідження, сформульовано ідею, мету та завдання дослідження, проведено збір матеріалу, його обробку, сформульовано результати та висновки, написано і відредаговано текст;

Ткач О.А. – проведено збір та обробку матеріалу, статистичне опрацювання даних, сформульовано результати, написання тексту;

Щурко Г.В. – проведено збір матеріалу;

Жукова В.Л. – проведено збір матеріалу.

Фінансування. Робота виконана за кошти Держбюджету в рамках НДР «Розробити заходи щодо профілактики рецидиву мультирезистентного туберкульозу». № держреєстрації 0117U001018.

Конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

REFERENCES

1. Holt E. Tuberculosis services disrupted by war in Ukraine. *The Lancet*. May 2022;22(5):E129. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2822%2900214-6> doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00214-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00214-6)
2. [Analytical and statistical guide «Tuberculosis in Ukraine», 2020]. Kyiv; 2021. 91 p. Ukrainian. Available from: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2020_dovidnyk.pdf
3. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline. *N Engl J Med*. 2014;371:723-32. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313865>
4. Mazhak KD, Tkach OA, Pisarenko EI, Lapovets NE. [Expediency of using pathogenetic therapy in complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis]. [Development of science in the 21st century. Part 1]. Kharkiv: Znannia. 2018;23-34. Ukrainian. Available from: http://nicznanie.org.ua/images/docs/October_2018/Kharkiv_october_2018_part_1.pdf

Надійшла до редакції / Received: 19.09.2022