

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



**МАТЕРІАЛИ
95 – ї
підсумкової наукової конференції
професорсько-викладацького персоналу
БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
(присвячена 70-річчю БДМУ)**

17, 19, 24 лютого 2014 року

Чернівці – 2014

УДК 001:378.12(477.85)
ББК 72:74.58
М 34

Матеріали 95 – її підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету – присвяченої 70-річчю БДМУ (Чернівці, 17, 19, 24 лютого 2014 р.) – Чернівці: Медуніверситет, 2014. – 328 с. іл.

ББК 72:74.58

У збірнику представлені матеріали 95 – її підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету – присвяченої 70-річчю БДМУ (Чернівці, 17, 19, 24 лютого 2014 р.) із стилістикою та орфографією у авторській редакції. Публікації присвячені актуальним проблемам фундаментальної, теоретичної та клінічної медицини.

Загальна редакція – професор, д.мед.н. Бойчук Т.М., професор, д.мед.н. Івашук О.І., доцент, к.мед.н. Безрук В.В.

Наукові рецензенти:

доктор медичних наук, професор Андрієць О.А.
доктор медичних наук, професор Давиденко І.С.
доктор медичних наук, професор Дейнека С.Є.
доктор медичних наук, професор Денисенко О.І.
доктор медичних наук, професор Заморський І.І.
доктор медичних наук, професор Колоскова О.К.
доктор медичних наук, професор Коновчук В.М.
чл.-кор. АПН України, доктор медичних наук, професор Пішак В.П.
доктор медичних наук, професор Польовий В.П.
доктор медичних наук, професор Слободян О.М.
доктор медичних наук, професор Ташук В.К.
доктор медичних наук, професор Ткачук С.С.
доктор медичних наук, професор Тодоріко Л.Д.
доктор медичних наук, професор Шаплавський М.В.

ISBN 978-966-697-533-4

© Буковинський державний медичний
університет, 2014



про напруження та виснаження активності основних чинників антиоксидантного захисту організму пацієнтів. Виявлені вірогідні відмінності досліджуваних показників про- й антиоксидантної систем крові у хворих на екзему з різним клінічним перебігом дерматозу свідчать про доцільність диференційованого призначення в їх комплексному лікуванні засобів антиоксидантної дії.

Степаненко В.О., Підвербецька О.В.
СИНДРОМ МАЛЬАБСОРБЦІЇ – ОДНА З ПРИЧИН РОЗВИТКУ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

*Кафедра фтизіатрії та пульмонології
Буковинський державний медичний університет*

Мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) – це випадок туберкульозу, при якому визначається резистентність мінімум до 2 найбільш ефективних антимікобактеріальних препаратів (АБП) – ізоніазиду (Н) та рифампіцину (R). Стійкість мікобактерій туберкульозу (МБТ) до АБП значно ускладнює лікування та часто є причиною смерті хворих. За даними всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) біля 3,6% усіх нових випадків туберкульозу у світі є мультирезистентними, а серед повторно лікованих хворих – близько 20%. У 2011 році у світі було прозвітовано про 62 000 нових випадків МРТБ, у 2012 році – 84 000. Проте за оцінкою експертів ВООЗ у світі протягом 2012 р. з'явилося 450,000 нових випадків МРТБ. Найвище зростання кількості випадків МРТБ було зафіксовано в Індії, Південній Африці та Україні. Вдале лікування МРТБ в Україні складає близько 30% випадків (ВООЗ). Визначити роль синдрому мальабсорбції у розвитку мультирезистентності мікобактерій у хворих на туберкульоз.

Проведено аналіз вітчизняних літературних джерел та зарубіжних наукових публікацій (MEDLINE та ISI Web of Science).

При стандартному дозуванні АБП (R – 600 мг і Н – 300 мг), їх максимальна концентрація у сироватці крові (Стах) визначається протягом двох годин після перорального прийому та становить від 8 до 24 мкг/мл (R) і від 3 до 6 мкг/мл (H). Проте при порушенні кишкової абсорбції всмоктування препаратів може займати більше часу, що перешкоджає створенню пікової концентрації АБП, або може бути неповним, коли певна частина ліків не всмоктується взагалі.

Зазвичай синдром мальабсорбції рідко згадується як причина виникнення мультирезистентної стійкості МБТ у ВІЛ-негативних хворих, проте за даними окремих авторів (Peloquin C.A. et al. (Portugal); Kimerling M. et al. (USA); Morehead R.S. (USA)) у хворих на туберкульоз синдром мальабсорбції зустрічається у 2-5 % випадків. Для визначення порушення всмоктування АБП, визначають концентрації препаратів у крові, або ж застосовують лактулозний чи D-ксилозний тести. Так, Choudhri S.H., Hawken M., Gathua S. (Indian Council of Medical Research), використовуючи D-ксилозний тест як метод оцінки кишкової проникності, показали, що ступінь кишкової абсорбції D-ксилози безпосередньо корелював з біодоступністю рифампіцину та ізоніазиду.

Curumurthy P., Ramachandran G., Hemanth Kumar A.K. (Indian Council of Medical Research) виявили, що екскреція D-ксилози з сечею при пероральному введенні корелює зі зниженням екскреції рифампіцину та ізоніазиду, а також їх відповідних метаболітів (дезацетил-рифампіцин та ізоніазид-ацетил) у пацієнтів з ВІЛ-асоційованим туберкульозом.

У Бразилії було проведено дослідження (Valéria G. F. Pinheiro et al.), в якому було обстежено 41 хворих на активний туберкульоз легень (група 1) та 28 практично здорових осіб (група 2), яким проводили лактулозно-манітоловий тест та визначали екскрецію лактулози. Дослідження показало, що екскреція манітолу у хворих на туберкульоз була майже вдвічі нижчою, ніж у групі 2, а екскреція лактулози – майже у 10 разів. У 18 хворих дослідники визначали концентрацію R та H у крові. Середній вміст R у сироватці крові склав 6,47 (0-31,95 мкг/мл) та H – 2,17 (0,8-3,77 мкг/мл), що значно нижче норми. У 16 з 18 пацієнтів відмічалось зниження концентрації одного або ж одночасно обох препаратів у крові.

Достовірної причини порушення всмоктування АБП у хворих на туберкульоз не встановлено, проте окремі дослідники (Mehta J.B., Shantaveerara N., Byrd J.R.P., et al.) вбачають причину зниження концентрації препаратів у тому, що часто хворі на туберкульоз є виснаженими та страждають гіпоальбумінемією, а, як відомо, H зв'язується з білками плазми на 43%, а R – аж на 85%.

Дослідження, проведене в Тайланді (Jiaranai Khantipongsea, Kowit Nambunmeeb, Sunisa Siria, Pattana Rokaewa, Chaicharn Phothisrat) в певній мірі підтверджує дану гіпотезу, так як демонструє переважне зниження концентрації рифампіцину у хворих на туберкульоз. Окрім того, за результатами даного дослідження, вміст АБП у крові був значно нижчим у хворих із бактеріовиділенням, проте результати виявились статистично незначимими, що могло бути результатом недостатньої кількості обстежуваних хворих.

Порушення всмоктування протитуберкульозних препаратів є вагомим чинником, який може призводити до розвитку медикаментозної стійкості мікобактерій туберкульозу. На даний час не встановлено точні причини порушення всмоктування протитуберкульозних ліків у хворих на туберкульоз та не вирішено питання щодо усунення даної проблеми, тому даний напрямок досліджень потребує подальшого вивчення.



Тодоріко Л.Д.
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ІМУНОПАТОГЕНЕЗУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

*Кафедра фтизіатрії та пульмонології,
Буковинський державний медичний університет*

Імунітет до туберкульозної (ТБ) інфекції може бути тільки набутий, тобто, це специфічний процес в організмі, який виникає у відповідь на проникнення мікобактерій туберкульозу (МБТ). Помітно виражений клітинний імунітет формується через 8 тижнів, після одноразового штучного або природного зараження невеликою кількістю МБТ. Велика доза вірулентних МБТ призводить до розвитку захворювання. Після введення вакцини БЦЖ імунітет проти ТБ з'являється через 6-8 тижнів і підтримується 4-6 років. Усі реакції імунітету при ТБ ділять на п'ять основних феноменів: антитілоутворення (гуморальний чинник); клітинні реакції (характеризується підвищеною чутливістю лімфоцитів уповільненого типу); толерантність; імунологічна пам'ять; алергія.

Інтенсивність і направленість імунної реакції при ТБ визначається станом регуляторних клітин (Т-хелперів 1-го і 2-го типів: Th₁ і Th₂). Протитуберкульозний імунітет пов'язаний переважно з лімфоцитами Th₁-типу, ІЛ-2, ІЛ-12, ФНП-α, ІФН-γ. У результаті антигенної стимуляції розвивається специфічна імунна відповідь – клітинна і гуморальна. За сприятливого перебігу ТБ збільшується титр антитіл (АТ) проти полісахаридів, а при загостренні процесу – зростає титр антипротеїнових. Імунологічна пам'ять – це здатність окремої популяції Т-лімфоцитів підтримувати імунітет при відсутності антигену (АГ), тобто не тільки живих, але й персистуючих форм МБТ. Провідна роль у забезпеченні протитуберкульозного захисту організму належить тканинним та циркулюючим фагоцитам – альвеолярним макрофагам, моноцитам та поліморфно-ядерним нейтрофілам, а також індукторам імунного запалення – лімфоцитам. Напрямок диференціювання CD₄⁺-лімфоцитів від якого залежить форма імунної відповіді, контролюється цитокінами (ЦК), що утворюються в ході запальної реакції. Відомо, що при ТБ CD₄⁺-лімфоцити диференціюються у Th₁-тип, які синтезують ЦК та забезпечують клітинний характер специфічної імунної відповіді. У свою чергу, прозапальні ЦК посилюють активацію макрофагів (Мф), які фагоцитують і знищують МБТ. Мф проходять стадію моноцитів периферичної крові і є першим бар'єром на шляху МБТ (внутрішньоклітинно руйнують МБТ шляхом їх часткового або повного перетравлювання). Перша фаза взаємодії Мф і МБТ – доторкання: фіксація Мф МБТ на своїй поверхні за допомогою спеціальних рецепторів. Друга фаза спрямована на поглинання МБТ, шляхом проникнення їх всередину Мф шляхом інвазії стінки або "окутування" МБТ з утворенням фагосоми. Третя фаза – перетравлювання: лізосоми Мф зливаються з фагосомами (фаголізосома), що містять МБТ, виділяються протеолітичні лізосомальні ферменти, що руйнують МБТ. Активовані Мф здатні посилено генерувати активні форми кисню, пероксид водню, монооксиду нітроген, що також обумовлюють виражений антимікобактеріальний ефект. Первинний контакт МБТ і Мф відбувається на тлі дисфункцій лізосом фагоциту – внаслідок ушкоджувального впливу на лізосомальні мембрани АТФ-позитивних протонів, сульфатидів і корд-фактора, що синтезуються МБТ. Це перешкоджає утворенню фаголізосоми і лізосомальні ферменти не можуть вплинути на поглинуті МБТ. Мф стає своєрідним контейнером для збудника ТБ. Мф ізолюють МБТ шляхом утворення гігантських клітин в процесі утворення специфічної гранульоми, що забезпечує обмеження зони запалення. У комплексі з іншими клітинами Мф здійснюють презентуючу і стимулюючу роль у подальшій передачі АГ лімфоїдним клітинам; беруть участь в індукції і регуляції як гуморального, так і клітинного імунітету, шляхом передачі антигенної інформації Т- і В-лімфоцитам; продукують ряд БАР (ФНП-α, лізоцим, компоненти системи комплементу, ІЛ-1, простагландини тощо), які діють бактерицидно і регулюють функцію мононуклеарів, лімфоцитів та інших клітин.

Значна роль в імунопатогенезі ТБ відводиться ФНП-α, який бере участь у формуванні туберкульозної гранульоми – важливого елементу клітинного захисту організму. Лімфоцити Th₂-типу продукують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-13, сприяючи продукції В-лімфоцитами імуноглобулінів, у т. ч. ІgЕ. При хронізації ТБ процесу відіграють роль обидва типи хелперів Th₁ і Th₂, сприяючи формуванню імунопатологічних реакцій, при цьому ФНП-α, призводить до некрозу легеневої тканини в туберкульозних вогнищах. ІЛ-1, що накопичується при хронічному запаленні, руйнує тканину, у результаті чого утворюється казеоз, поступлення Мф і мононуклеарів у вогнище утруднюється, тому вираженої інфільтрації може не спостерігатися. В активації Мф і підвищенні стійкості організму до дії МБТ провідна роль належить набутому клітинному імунітету. Нейтрофіли (Нф) фагоцитують МБТ, що потрапили в організм. Інфіковані Нф швидко гинуть шляхом апоптозу, видаляючись з вогнища запалення Мф, знижуючи інтенсивність запального процесу (Нф - клітини-мішені для Мф). Інтенсивність фагоцитозу Нф при активному ТБ різко знижена. Гуморальні фактори призводять до внутрішньоклітинного руйнування МБТ, ініціюють підвищення судинної проникності і розвиток запальної реакції (комплемент, лізоцим, пропердин, інтерлейкіни, фактор росту, монооксиду нітроген, ФНП-α). Клітинна взаємодія при імунній відповіді забезпечується системою ЦК. У процесі імунної відповіді при ТБ виникає взаємодія Мф та Т- і В-лімфоцитів. При первинному інфікуванні МБТ зустрічаються з Мф і фагоцитами і піддаються фагоцитозу. У процесі фагоцитозу в Мф виникає презентація АГ мікобактеріальних клітин у вигляді пептидів на поверхні клітини з виділенням медіаторів, зокрема ІЛ-1 та ІЛ-4, які активують проліферацію Т-хелперів, а ті, у свою чергу, продукують медіатори-лімфокіни: хемотаксин, γ-ІФН, ІЛ-2, які прискорюють міграцію Мф з інших тканин у зону локалізації МБТ та їх ферментативну та бактерицидну активність по