

УДК 616.24-002.5/57-036.87-085.2/3-036.8

В. І. Сливка
В. П. Шаповалов
В. О. Степаненко
Б. І. Квасницький

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З РЕЦИДИВАМИ ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ З НЕВІДОМОЮ ЧУТЛИВІСТЮ ЗБУДНИКА ДО АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Ключові слова: туберкульоз,
легені, рецидиви, хіміотерапія,
резистентність.

Резюме. У 95 хворих з рецидивами легеневого процесу з феноменом клінічної первинної множинної резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до антимікобактеріальних препаратів вивчена ефективність режиму хіміотерапії з додатковим призначенням двох препаратів II ряду з групи фторхінолонів та аміноглікозидів. Встановлено, що вже на початковому етапі можна подолати феномен мультирезистентності та запобігти розвитку вторинної стійкості до препаратів. Рівень показника “невдача лікування” зменшився за мазком на 20%, за посівом та загоєнням каверн на 19,6% порівняно з традиційними схемами за ДОТС програми.

Вступ

Аналіз літератури показав, що частота первинної стійкості МБТ до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) становить від 7% до 20% хворих в різних регіонах України, а вторинної – сягає 75%. Хіміорезистентний туберкульоз є вагомим чинником зниження ефективності лікування хворих та виникнення рецидивів і є значною економічною та соціальною проблемою, яка до цього часу не має тенденції до покращання [1,3,4,7].

Серед головних причин невдачі лікування хворих з рецидивами туберкульозу є виникнення мутантних МБТ під впливом АМБП на бактеріальну популяцію, тобто розвиток первинної або вторинної стійкості [3, 5,6].

Таким чином хіміорезистентний туберкульоз є несприятливою прогностичною ознакою щодо взяття під контроль епідемії туберкульозу, що обумовлює актуальність вивчення таких режимів хіміотерапії, які спрямовані на клінічне подолання феномену резистентності та запобігання виникненню набутої лікарської стійкості (ЛС), особливо появи штаму мікобактерій стійких до всіх антимікобактеріальних препаратів [2,5,7].

Для досягнення успіху в цьому напрямку необхідно вести пошуки та розробки нових методів лікування із застосуванням хіміопрепаратів II ряду (фторхінолони, аміноглікозиди тощо), що дозволить як на початковому етапі, так і в процесі лікування запобігти розвитку клінічної полімультирезистентності.

Мета дослідження

Підвищити ефективність хіміотерапії хворих з рецидивами туберкульозу легень та високим ризиком мультирезистентного туберкульозу шляхом додаткового призначення двох препаратів II ряду з груп фторхінолонів та аміноглікозидів.

Матеріал і методи

Під спостереженням знаходилося 95 хворих з рецидивами туберкульозу легень, які перебували на стаціонарному етапі лікування у фтизіатричному відділенні обласного протитуберкульозного диспансеру.

Серед 95 хворих віком від 18 до 63 років, пацієнтів чоловічої статі було 68, жіночої – 27. Найбільшу групу становили хворі з інфільтративним туберкульозом – 50 осіб (57,3%), казеозна пневмонія діагностована в 6 хворих (6,7%), дисемінований туберкульоз – у 35 (36,4%), фіброзно-кавернозний – у 4 (4%).

Поширеність туберкульозного процесу не перевищувала однієї частки легень у 19 хворих (26,7%), у 42 осіб (44,2%) процес займав до 2 часток, у 38 (31,1%) пацієнтів – від 3 до 5 часток.

Чутливість МБТ до АМБП (отримана в середньому через 3 місяці від початку курації) збереглася тільки у 49% хворих. Частота та профіль первинної резистентності збудника визначилися наступним чином: монорезистентність виявлена у 10 хворих (18,8%): до стрептоміцину – у 5 (50%), до ізоніазиду – у 3 (30%), до рифампіци-

ну – у 1 (10%) та до офлоксацину – у 1 хворого (10%). Стійкість до 2 та більше АМБП (виключаючи опірність до ізоніазиду та рифампіцину) мала місце у 25 хворих (51,7%), в тому числі у 16 пацієнтів (63,9%) – до ізоніазиду, стрептоміцину та інших протитуберкульозних препаратів, у 9 (36,1%) – до рифампіцину, стрептоміцину та інших АМБП. Множинна лікарська стійкість (до ізоніазиду та рифампіцину одночасно і до інших АМБП) констатована у 13 хворих (28,3%).

Усі хворі за методом рандомізації розподілені на дві групи, залежно від режиму хіміотерапії. Групи порівняння за віковим складом, клінічними формами туберкульозу легень, розповсюдженням процесу в легенях та профілем резистентності МБТ до АМБП в обох групах хворих вірогідно не відрізнялися, що дозволило об'єктивно оцінювати і порівнювати ефективність режимів хіміотерапії. Розподіл хворих у групах спостереження залежно від чутливості і профілю первинної резистентності МБТ до АМБП відображений у таблиці.

Таблиця

Розподіл хворих у групах спостереження залежно від профілю первинної резистентності МБТ до АМБП (M ± m)

Групи хворих	Кількість хворих з ЛС	Профіль ЛС до МБТ		
		до S,H	до S,R	до H,R
1 (n=33)	17 72.7±7.7	5 29.1±9.3	2 11.8±7.6	5 28.0±8.8
2 (n=62)	31 69.0±7.1	9 31.0±8.6	4 12.2±7.0	10 31.0±8.5

У першій групі (33 хворих) за стандартним режимом ДОТС програми терапія проводилася тривалістю не менше ніж 8 місяців. В інтенсивній фазі (3 місяці) призначався 5 компонентний комплекс АМБП I ряду: ізоніазид (H) 300 мг на добу, рифампіцин (R) 600 мг на добу, піразинамід (Z) 1500-2000 мг на добу, етамбутол (E) 1200-1800 мг на добу, стрептоміцин (S) 750 мг на добу. Другу групу, із врахуванням у регіоні неухильного зростання рівня лікарської стійкості (з 4,4% у 2006 році до 6,7% у 2007) та постійно високого показника резистентності до стрептоміцину (44,2%), склали 62 пацієнти, яких у початковій фазі лікували окрім 4 препаратів I ряду у вищевказаних добових дозах, ще двома АМБП II ряду: фторхінолонами 3-4 генерації (левофлоксацин – 500 мг; спарфлоксацин – 200 мг; гатіфлоксацин – 400 мг на добу) та аміноглікозидами (канаміцин / амікацин – 1000 мг на добу) впродовж 6 місяців з відміною препарату при отриманні за мазком 3-разових негативних відповідей. Корекцію лікування проводили з урахуванням тесту

чутливості МБТ до АМБП та їх толерантності через 3, 6 та 9 місяців. В обох групах у підтримуючу фазу (впродовж 5-9 міс. і більше) залучалися не менш ніж три АМБП, до яких зберігалася чутливість МБТ. Результати лікування оцінювалися тільки у тих хворих, які перебували в стаціонарі понад 90 діб, враховуючи динаміку припинення бактеріовиділення (мазок) та загоєння деструкцій на момент отримання тесту чутливості МБТ до АМБП, а також наприкінці 5 місяців лікування (мазок) і на завершенні основного курсу хіміотерапії (мазок/посів та рубцювання порожнин розпаду).

Дані дослідження оброблялися за ліцензійними програмними продуктами, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297. Порівняння значень між групами та оцінку вірогідності відмінностей визначали за непараметричними методами рангової статистики із застосуванням U-критерію Уїлкінсона–Манна–Уїтні. Для виявлення кореляційних зв'язків між показниками використовували непараметричний дисперсійний аналіз Фрідмана із застосуванням χ -квадрату. Залежність між показниками вважали вірогідною, якщо значення χ -квадрату перевищувало критичне.

Обговорення результатів дослідження

У першій групі хворих, що лікувалися за стандартним режимом ДОТС програми впродовж перших 3 місяців хіміотерапії (рис. 1) припинення бактеріовиділення відбулося за мазком у 9 випадках (28,1±7,8%), за посівом – у 7 (21,3±9,9%). Припинення бактеріовиділення реєструвалося простим методом у 22 хворих (66,1±7,8%), методом посіву – у 18 пацієнтів (56,0±4,8%). Тобто “невдача лікування” за терміном основного мар-



Рис. 1. Динаміка припинення бактеріовиділення за результатами мазок/посів у хворих першої групи

кера (триразовий негативний мазок) мала місце у 33,9±9,0% випадків. У наступні 6-8 місяців конверсія мокротиння відбулася ще у 1 хворого за мазком (4,3±0,9%) та у 2 – за посівом (7,3±4,1%).

Як видно з рис. 1, застосуванням стандартної 5-компонентної схеми АМБП вдалося дотриматися фіксованої тривалості інтенсивної фази хіміотерапії (3 міс.) менш ніж у половини хворих. Більшість хворих за мазком (71,9%) та за посівом (62,5%) залишалися бактеріовиділювачами.

Ми проаналізували причини недостатньої ефективності лікування хворих з рецидивами за традиційним режимом ДОТС програми, враховуючи тест медикаментозної чутливості МБТ (в середньому через 3 міс. від початку лікування).

З'ясувалося, що в цій групі хворих, що лікувалися за 5-компонентною схемою АМБП, тільки 9% пацієнтів отримували в інтенсивну фазу 1 активний до мікобактерій препарат, 11,6% хворих – 1–2 таких препарати. Тобто, під час першої фази хіміотерапії майже у кожного 5-го хворого діяли проти збудника лише 1–2 препарати, що призвело до відсутності мокротиння у 20,6% пацієнтів.

За допомогою непараметричного дисперсійного аналізу Фрідмана встановили, що між продовженням інтенсивної фази хіміотерапії та наявністю медикаментозної резистентності у хворих існує статистично вірогідний зв'язок (χ -квадрат = 7,05 при критичному значенні 3,84).

Тобто, ймовірність збільшення тривалості інтенсивної фази хіміотерапії залежить від наявності первинної медикаментозної резистентності МБТ до АМБП, яка також суттєво впливала на кінцеві на результати основного курсу хіміотерапії. Між показниками “невдача лікування” та “ефективне лікування” й медикаментозною резистентністю також встановлений вірогідний зв'язок (χ -квадрат = 13,04 при критичному значенні 3,84).



Рис.2. Динаміка припинення бактеріовиділення за результатами мазок/посів у хворих другої групи

Отже, ймовірність збільшення тривалості інтенсивної фази хіміотерапії залежить від наявності первинної медикаментозної резистентності МБТ до АМБП, яка також суттєво впливала на кінцеві на результати основного курсу хіміотерапії.

Результати лікування хворих другої групи із застосуванням у початковій фазі хіміотерапії препаратів II ряду з груп фторхінолонів та аміноглікозидів (рис.2) свідчать про те, що припинення бактеріовиділення за мазком наприкінці 2-го місяця лікування спостерігалось у 38 хворих (62,5±9,5%), а за посівом – у 31 (51,7±9,5%, $p < 0,05$). На кінець 5-го місяця припинення бактеріовиділення визначалось за простим методом у 53 пацієнтів (86,1±8,2%), а за культуральним дослідженням у 42 (68,5±0,8%, $p < 0,05$), через 8 місяців – за простим методом у 57 хворих, за культуральним у 52 (91,6±9,2% та 83,3±8,6% відповідно, $p < 0,05$). Неefективне лікування мало місце у 13,9% хворих.

Аналіз результатів дослідження свідчать про більш високу ефективність хіміотерапії хворих з рецидивами туберкульозу при застосуванні у фазі продовження препаратів II ряду з груп фторхінолонів та аміноглікозидів у порівнянні з використанням стандартної 5-компонентної ДОТС схеми за подолання феномену первинної лікарської стійкості збудника до хіміопрепаратів.

Другим об'єктивним критерієм є частота та терміни загоєння порожнин розпаду. Як свідчить рис.3, у першій групі хворих при використанні 5-компонентного комплексу АМБП I ряду за ДОТС програмою після інтенсивної фази лікування (3 міс.), деструкції не спостерігалось. Рубцювання деструкцій почало реєструватися тільки через 4 місяці курації у межах 14,0% (у 5 із 33 випадків, $p < 0,05$). Тільки після 6-го місяця хіміотерапії показник ліквідації деструкцій в першій групі хворих сягнув рівня 52,3% (у 17 із 33 випадків, $p < 0,02$). У другій групі ліквідація порожнин розпаду наприкінці інтенсивної хіміотерапії вже мала місце у 3 з 62 хворих (4,4%). За 4 місяці деструкції загоїлися ще у 24 хворих (38,8%), а після 6-го місяця рубцювання деструкцій визначалося у 42 хворих (67,8%), що свідчить про, безумовно, кращий результат за цим критерієм режиму хіміотерапії з використанням в інтенсивній фазі АМБП другого ряду (фторхінолони, аміноглікозиди).

Ми проаналізували також частоту і характер неусувних побічних реакцій на АМБП у застосованих режимах хіміотерапії.

Результати дослідження вказують, що при проведенні хіміотерапії хворим першої групи інтолерантність спостерігалась у 3 осіб (21,27,11%), в другій групі – у 7 (20,06,05%), тобто побічні ре-

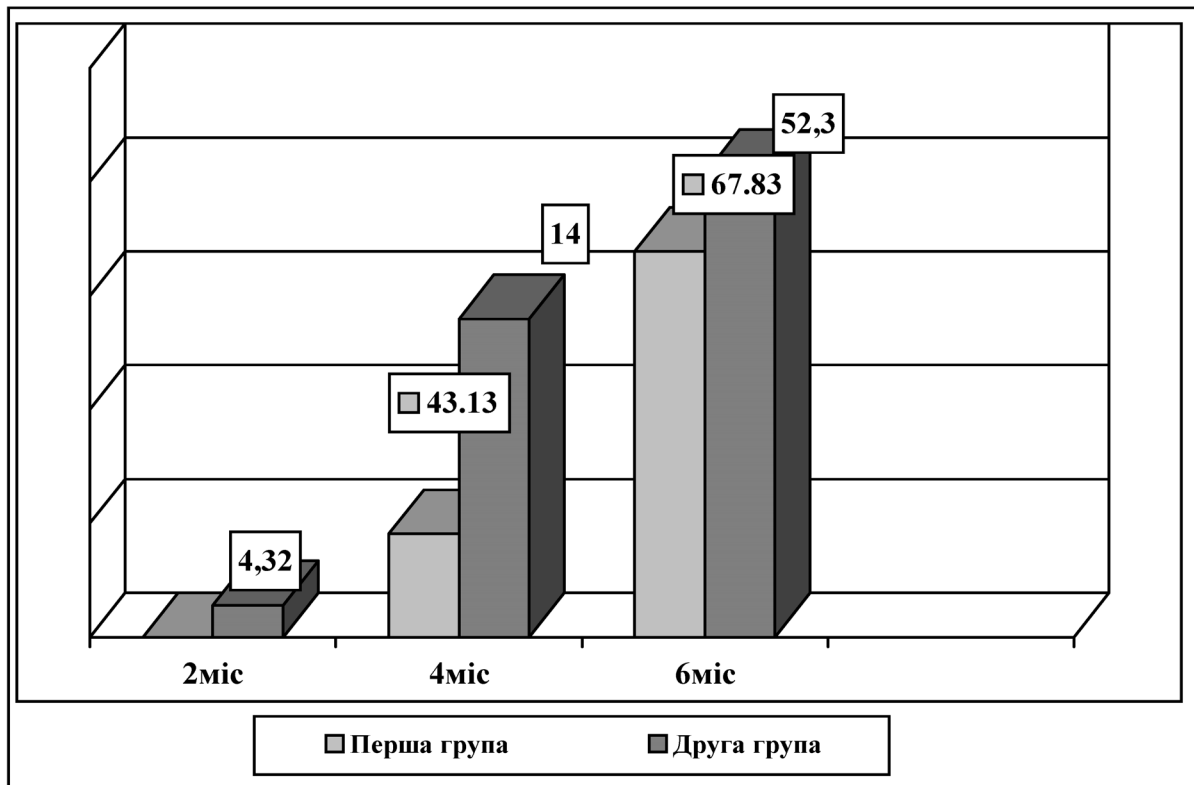


Рис. 3. Темпи і частота загоєння каверн у групах порівняння (%)

акції при обох режимах лікування зустрічалися однаково часто ($p > 0,05$). У більшості хворих (74,9%) ознаки непереносимості АМБП мали місце в першій фазі хіміотерапії.

При аналізі характеру побічних реакцій на АМБП суттєвої різниці між хворими груп порівняння не спостерігали. У першій групі тільки у 1 пацієнта (3,0%), у 2-й групі у 3 хворих (4,8%) інтолерантність АМБП усунути не вдалося (ототоксична дія аміноглікозидів).

Таким чином, одержані результати свідчать, що застосування режиму хіміотерапії з додатковим включенням в інтенсивну фазу двох препаратів II ряду з груп фторхінолонів та аміноглікозидів є більш ефективним при лікуванні хворих з рецидивами деструктивного бактеріального туберкульозу легень.

Зазначене підтверджується зменшенням показника “невдача лікування” на 20% (з 33,9% до 13,9%, $p < 0,05$) та підвищенням частоти конверсії мокротиння за мазком на 19,3% (57% проти 23%, $p < 0,05$) і за посівом на 20% (52% проти 20%) та на 19,6% (42% проти 17%, $p < 0,05$) після закінчення основного курсу лікування. Отже, викладені стандартизовані режими хіміотерапії не є догмою: їх можна науково обґрунтувати та індивідуалізувати залежно від характеру патологічного процесу, режиму попереднього лікування, переносимості АМБП, побічних дій хіміопрепаратів та чутливості до них мікобактерій туберкульозу.

Висновки

1. Лікування хворих з рецидивами бактеріального деструктивного туберкульозу легень за 4-5-компонентного режиму хіміотерапії за ДОТС програми на Буковині не дозволяє досягти очікуваних результатів лікування у зв'язку з ризиком виникнення високого рівня первинної медикаментозної полірезистентності МБТ до АМБП. Показник “невдача лікування” становив 33,9%.

2. Застосування режиму хіміотерапії, що на початковому етапі включає два препарати II ряду з груп фторхінолонів та аміноглікозидів, є більш ефективним при лікуванні хворих з рецидивами туберкульозного процесу за рахунок подолання клінічного феномену первинної множинної резистентності та попередження розвитку вторинної стійкості до АМБП. Показник “невдача лікування” зменшився на 20%, а частота конверсії мокротиння підвищилася на 19,3% за мазком і на 20% за посівом та загоєння каверн на 19,6% порівняно з використанням традиційних схем лікування хіміопрепаратами за ДОТС програми.

Перспективи подальших досліджень

Зважаючи на отримані результати, не викликає жодних сумнівів необхідність продовження пошуку ефективних режимів хіміотерапії у хворих з мультирезистентним туберкульозом, що дасть змогу удосконалити лікування хворих зі стійкістю мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів.

Література. 1. *Асмолов О.К.* Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу в Одеській області. України та фактори ризику розповсюдження резистентного туберкульозу: дані проспективного дворічного дослідження / О.К.Асмолов, В.В.Ніколаєвський, В.Й.Кресюн, Ю.І.Бажора, В.В.Філок, О.К.Лобанов // Укр. пульмонол. ж. – 2005. – №2. – С. 9-15. 2. *Хейфец Л.Б.* Микробиологічні аспекти виявлення больних туберкульозом с лекарственной устойчивостью (обзор) / Л.Б.Хейфец // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2004. – №5. – С. 3-6. 3. *Бялик И.Б.* Результати застосування ПАСК в комплексній хіміотерапії хворим деструктивним, раніш неефективно лікованим хіміорезистентним туберкульозом легень / И.Б.Бялик, Л.М.Циганкова, В.В.Давиденко, І.В.Случ // Укр. пульмонол. ж. – 2006. – №1. – С. 56-60. 4. *Журило О.А.* Діагностична ефективність рутинних методів мікробіологічної діагностики туберкульозу / О.А.Журило, А.І.Барбова, М.Т.Клименко, П.С.Трофімова, С.В.Миронченко // Укр. пульмонол. ж. – 2006. – №2. – С. 40-41. 5. *Тончусова О.С.* Влияние лекарственной устойчивости возбудителя на результаты лечения туберкулеза лёгких в Архангельской области / О.С.Тончусова, Н.И.Низовцева, Т.В.Тоичкина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2005. – №9. – С. 38-43. 6. *Гаєва Г.В.* Ретроспективне дослідження первинної медикаментозної резистентності *M. tuberculosis* в уперше виявлених хворих на туберкульоз легень по м. Києву за 2002-2003 роки / Г.В.Гаєва // Український пульмонологічний журнал. – 2004. – №3. – С. 7-10. 7. *Бялик И.Б.* Сучасні можливості підвищення результатів хіміотерапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень / И.Б.Бялик, В.М.Петренко, В.В.Давиденко // Укр. пульмонол. ж. – 2008. – №3. – С. 16-17.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА С НЕИЗВЕСТНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ К АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

В. И. Сливка, В. П. Шаповалов, В. А. Степаненко, Б. И. Квасницкий

Резюме. У 95 больних с рецидивами легочного процесса с феноменом клинической множественной резистентности

микобактерий туберкулеза (МБТ) к антимикобактериальным препаратам, изучена эффективность режима химиотерапии с дополнительным назначением двух препаратов II ряда из группы фторхинолонов и аминогликозидов установлено, что уже на начальном этапе можно преодолеть феномен мультирезистентности и предотвратить развитие вторичной устойчивости к препаратам.

Уровень показателя «неудача лечения» уменьшился по мазку на 20%, по результатам посева и закрытия каверны на 19,6% по сравнению с традиционными схемами ДOTS программы.

Ключевые слова: туберкулез, легкие, рецидивы, химиотерапия, резистентность.

EFFICACY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH RECURRENCES OF DESTRUCTIVE TUBERCULOSIS WITH UNKNOWN SUSCEPTIBILITY OF THE CAUSATIVE AGENT TO ANTIBACTERIAL PREPARATIONS

V. I. Slyvka, V. P. Shapovalov, V. A. Stepanenko, B. I. Kvasnitsky

Abstract. Chemotherapy regime efficacy with additional prescription of two medicines of the II-nd order from the group of fluoroquinolones and aminoglycoside has been studied in 95 patients with recurrences of the lung process with phenomenon of clinical initial multiple resistancy of tuberculosis mycobacteria (TMB) to antimycobacterial preparations. It has been stated that it is possible to overcome polyresistancy phenomena and to prevent the development of the secondary drug resistancy already at the incipient stage.

The index level “unsuccessful treatment” has reduced according to smear data by 20%, inoculation and scarring by 19,6% in comparison with traditional scheme DOTS programme.

Key words: tuberculosis, lungs, recurrences, resistancy, chemotherapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №1. - P.80-84. Надійшла до редакції 26.02.2009

Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький

УДК 616.36–002:616.12–008.331.1-092-08.

*Н. О. Сливка
Т. В. Казанцева
Н. І. Буймістр¹*

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
№ - Чернівецький обласний медичний діагностичний центр

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ПОРТАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, портальна гіпертензія, ендотелійзалежна вазодилатація

Резюме. У даній роботі проведено вивчення функціонального стану ендотелію у хворих на портальну гіпертензію, що розвинулася на фоні хронічного алкогольного гепатиту та цирозу печінки. Аналіз отриманих результатів свідчить про виражений дисбаланс ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у даній категорії хворих, що є важливою ланкою потенціювання порушень печінкової гемодинаміки та формування підвищеного тиску в системі ворітної вени.

Вступ

Актуальність проблеми зумовлена істотним зростанням останнім часом частоти розвитку

портальної гіпертензії (ПГ) у хворих на дифузні хронічні захворювання печінки (ХДЗП), зокрема алкогольної етіології [1]. Донедавна вважалося,