

© Колектив авторів, 2010
УДК 616.24-002.5-085:615.015.8

**О.В. Панасюк, С.М. Антоняк, В.О. Панасюк, О.О. Петренко, С.І. Корнага,
Я.В. Лопатіна, Г.В. Радиш**

НОВА ТАКТИКА АНТИМІКОБАКТЕРІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ПІДОЗРІ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ НЕСПРИЯТЛИВИМ ПЕРЕБІГОМ

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України»,
ПВНЗ «Київський медичний університет Української асоціації народної медицини», Київська міська
туберкульозна лікарня № 1 з диспансерним відділенням, Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця (Київ), Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Обстежено і проліковано на першому етапі 44 хворих з підозрою на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), у тому числі 36 – з поєднаною ВІЛ-інфекцією, 28 – туберкульозний менінгоенцефаліт (МЕЦ), 16 – міліарний туберкульоз (МТБ). Сформовано дві ідентичні групи (по 22 хворих у кожній) залежно від режиму антимікобактерійної терапії (АМБТ). Режим АМБТ з включенням амікацину (А) чи капреоміцину (Ст), фторхінолону (Q), макролідів (М) і (або) піразинаміду чи тіонаміду або парааміносаліцилової кислоти (Pas) з додаванням меропенему (Мр) або зивоксу (Zv) при лікуванні хворих I групи, незалежно від ВІЛ статусу, на відміну від хворих II групи, які отримували стандартні режими АМБТ без Мр або Zv, були адекватними і раціональними, що дозволяє підвищити терапевтичну ефективність, зменшуючи в 2,4 рази вірогідність летального наслідку.

Ключові слова: адекватна та ефективна терапія, туберкульоз із підозрою на мультирезистентність, ВІЛ-інфекція

На сучасному етапі Україну віднесено до групи країн з епідемією туберкульозу з високим рівнем захворюваності на ТБ та концентрованою епідемією ВІЛ/СНІД, а на цьому тлі визначають поширення мультирезистентного туберкульозу [1-3]. Зокрема, Україну віднесено до 27 країн світу, в яких зосереджено 85 % всього тягаря МРТБ, вона посідає IV місце в світі за поширеністю МРТБ серед хворих з новими випадками захворювання [4]. У хворих на вперше діагностований раніше лікований туберкульоз та рецидиви захворювання визначають високий рівень медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів (ПТБП) I ряду

(72,2 %), у тому числі – мультирезистентність МБТ у 58,2 % хворих, що робить неможливим їх застосування через очікуване неефективне лікування [1].

Без застосування етіотропної антимікобактерійної терапії (АМБТ) настає майже в 100 % випадків смерть від ТБ менінгоенцефаліту (МЕЦ) протягом перших 3-4 тижнів від початку появи оболонкових симптомів і від міліарного туберкульозу – протягом 1-3 місяців від початку гострого періоду [2, 5, 6]. Враховуючи таку загрозу для життя, до отримання від одного до трьох місяців результатів тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ до ПТБП I ряду чи за відсутності бактеріовиділення, неприпустимо, щоб хворі на клінічні форми туберкульозу легеневої і позалегеневої локалізації з несприятливим прогностичним перебігом лікувалися згідно стандартних режимів АМБТ за 1-ю і 2-ю клінічною категорією, оскільки такі хворі потребують лікування за емпіричними режимами за 4-ю категорією.

Метою дослідження було обґрунтувати нову тактику антимікобактерійної терапії туберкульозу з підозрою на мульти- і множинну його хіміорезистентність при клінічних формах із несприятливим прогностичним перебігом, у тому числі поєднаного з ВІЛ-інфекцією.

Пацієнти і методи

Методом зіставлення випадково підібраних пар досліджували 44 хворих на ТБ, у тому числі 33 чоловіків та 11 жінок віком від 21 до 51 року. 36 осіб мали поєднану ВІЛ-інфекцію, 20 – нові випадки ТБ, 24 – потребували повторного антимікобактерійного лікування; 28 – мали ТБ МЕЦ, 16 – МТБ з ураженням обох легень і (або)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

серозних оболонок очеревини (4), перикарда (2). Ці хворі протягом останніх п'яти років були ушпиталені до туберкульозних та інфекційних відділень лікувальних закладів м. Києва і м. Тернополя. Для встановлення діагнозу використовували всі доступні інформативні методи: клінічні, променеві, лабораторні, цитологічні, імунологічні, етіологічні та статистичні. Крім класичних застосовувалися сучасні методи, що базуються на виявленні фрагментів ДНК МБТ та інших етіопатогенів у лікворі, харкотинні, ексудаті, крові або специфічних антитіл до відповідного збудника в діагностичних титрах. Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували базові статистичні показники – середні, середнє квадратичне відхилення; стандартні методи оцінки достовірності відмінностей в порівнюваних обстежуваних групах параметричними методами – t-критерій Ст'юдента, критерії χ^2 , лінійний регресійний аналіз. За рівень достовірності прийнято значення $p < 0,05$.

Сформовано за сімома і більше показниками (стать, вік, локалізація, тип і критерії підтвердження туберкульозного процесу, тест медикаментозної чутливості МБТ до ПТБП I і II ряду, ВІЛ-статус) дві ідентичні групи (по 22 хворих в кожній) залежно від режиму АМБТ. Хворі I групи з вперше виявленим раніше лікованим туберкульозом і рецидивом туберкульозу не пізніше семи днів від початку оболонкового симптому при ТБ МЕЦ чи не пізніше двох тижнів від початку гострого періоду міліарного ТБ після неефективного попереднього лікування ПТБП I ряду, отримували 5-компонентні режими, які включали амікацин (А) чи капреоміцин (См), фторхінолоновий препарат (Q) III або IV покоління, макролідний антибіотик (М) і (або) піразинамід (Z) чи тіонамід (Et, Pt) або парааміносаліцилову кислоту (Pas) з додаванням меропенему (Mr) або зивоксу (Zv) щоденно переважно парентерально. Хворим II групи призначалися стандартні також 5-компонентні режими АМБТ без Mr або Zv, які включали ізоніазид (H), рифампіцин (R), піразинамід, етамбутол (E) і стрептоміцин (S) або ПТБП I і II ряду як для нових випадків чи рецидивів туберкульозу і лише після отримання від одного до трьох місяців результатів ТМЧ МБТ до ПТБП призначалися відповідні режими АМБТ переважно без HRES.

За результатами ТМЧ МБТ до ПТБП встановлено, що у хворих I і II груп хіміорезистентний ТБ констатований відповідно в (73±10) і (86±8) % випадків. У 16 із 22 хворих I групи і 19 із 22 хворих II групи резистентність МБТ до одного ПТБП I ряду визначалася відповідно в (6±6) і (5±5) % випадків, резистентність МБТ більше ніж до одного ПТБП I ряду, за винятком одночасно ізоніазиду та рифампіцину – у (12±8) і (10±7) % і резис-

тентність МБТ як мінімум до ізоніазиду та рифампіцину – у (82±10) і (85±9) %, у тому числі резистентність МБТ до офлоксацину чи левофлоксацину і до канаміцину чи амікацину – у (6±6) і (5±5) % випадків. Отже, аналогічні показники медикаментозної резистентності МБТ, як і за віково-статевими показниками, за локалізацією, типом і критерієм підтвердження туберкульозного процесу та ВІЛ-статусом, між I і II групою вірогідно не відрізнялися ($p < 0,05$).

Результати досліджень та їх обговорення

За профілем медикаментозної резистентності МБТ до ПТБП відмічалися наступні показники: резистентність МБТ до ізоніазиду у хворих I і II групи сягала відповідно (82±10) і (89±7) %, до рифампіцину – також (82±10) і (89±7) %, до стрептоміцину – (88±8) і (95±5) %, до етамбутолу – (50±13) і (53±12) %, до піразинаміду – (43±13) і (25±10) %, до канаміцину (амікацину) – (25±11) і (16±9) %, до етіонаміду – (12±8) і (10±7) %, до офлоксацину (левофлоксацину) – (12±8) і (10±7) %. Отже, в I і II групах найвищий і високий рівні резистентності МБТ визначалися до чотирьох ПТБП I ряду – ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину і етамбутолу. Відносно інших ПТБП, то резистентність МБТ до них зустрічається рідше, що також, як і щодо зазначених вище показників, узгоджується з даними літератури [1, 3, 4].

З матеріалів роботи випливає, що в I і II групах трапляється різна частота зникнення інтоксикаційного синдрому та динаміки клінічних, променевих і лабораторних проявів туберкульозу різної локалізації в разі зворотного розвитку та прогресування специфічних уражень легенів і (або) інших органів.

Так, у хворих I групи з використанням в 5-компонентних режимах АМБТ меропенему або зивоксу вірогідно частіше ($p < 0,05$) спостерігалася зникнення інтоксикаційного синдрому (у 15 із 22 хворих, що складає (68±10) %) порівняно з аналогічним показником II групи (у 6 із 22 хворих, що складає (27±10) %).

Аналогічна закономірність спостерігалася і щодо регресування клінічних та інших ознак локального туберкульозу між хворими I і II групи.

Крім того, з матеріалів також випливає, що у 7 із 22 хворих I групи (32 %) і у 16 із 22 хворих II групи (73 %) не виявлено регресу клінічних, променевих і лабораторних ознак локального туберкульозу. При цьому в I і II групах померло відповідно 4 із 22, що складає (18±8) %, і 12 із 22, що

складає (55±11) % хворих. Різниця між значеними показниками I і II групи хворих вірогідна ($p < 0,05$).

Таким чином, виявлені закономірності свідчать насамперед про те, що 5-компонентні режими антимікобактерійної терапії з включенням меропенему чи зивоксу до протитуберкульозних препаратів II ряду при лікуванні хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт і міліарний туберкульоз з ураженням обох легенів і (або) ураженням серозних оболонок очеревини, перикарда, що викликані резистентними мікобактеріями туберкульозу до протитуберкульозних препаратів I ряду, незалежно від ВІЛ-статусу були адекватними і раціональними.

Висновки

1. У хворих на туберкульоз з ураженням оболонок і речовини головного мозку при менінгоенцефаліті і (або) ураженні обох легенів, серозних оболонок очеревини, перикарда при міліарному туберкульозі, які лікуються за 1-ю і 2-ю категорією незалежно від ВІЛ-статусу, визначають високий і найвищий рівень медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів I ряду з коливанням від (73±10) до (86±8) %, у тому числі – з мультирезистентністю МБТ з коливаннями від (59±11) до (73±10) % випадків.

2. Незалежно від ВІЛ-статусу, хворі на туберкульоз легеневої і позалегеневої локалізації з несприятливим прогностичним перебігом у разі підозри у них МРТБ потребують, до отримання тесту медикаментозної чутливості мікобактерій, призначення 5-компонентних режимів антимікобактерійної терапії, що включають протитуберкульозні препарати II ряду та резервні, не пізніше 7-го дня від початку оболонкового симптому при туберкульозному менінгоенцефаліті і не пізніше 2 тижнів від початку гострого періоду при МТБ з ураженням обох легенів і (або) ураженні серозних оболонок очеревини, перикарда.

3. Застосування 5-компонентних режимів антимікобактерійної терапії, які включають амікацин чи капреоміцин, фторхінолоновий препарат III або IV покоління, макролідний антибіотик і (або) піразинамідний чи тіонамідний хіміопрепарат або парааміносаліцилову кислоту з додаванням меропенему чи зивоксу, ефективність лікування туберкульозного менінгоенцефаліту і (або) МТБ, в тому числі поєданого з ВІЛ-інфекцією, виявляється значно вищою за основними показниками, ніж

при застосуванні протитуберкульозних препаратів без меропенему чи зивоксу в період отримання від одного до трьох місяців результатів тесту медикаментозної чутливості мікобактерій.

4. Вивчення результатів антимікобактерійної терапії МРТБ легеневої і позалегеневої локалізації з несприятливим прогностичним перебігом після завершення основного курсу лікування, в тому числі при поєднанні з ВІЛ-інфекцією на тлі антиретровірусної терапії, є актуальною темою для наступного дослідження.

Література

1. Вольський Я.В. Ефективність стандартних та емпіричних режимів хіміотерапії у хворих на туберкульоз легень, які потребують повторного лікування: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2009. – 18 с.
2. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію, затверджений Наказом МОЗ України № 276 від 28.05.2008. – К., 2008. – 80 с.
3. Стандарт надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз, затверджений Наказом МОЗ України № 600 від 22.10.2008. – К., 2009. – 116 с.
4. Аналітично-статистичний довідник МОЗ України «Туберкульоз в Україні» / За ред. З.М. Митника. – Київ, 2010. – 93 с.
5. Браунвальд Е. Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 3: Пер. с англ. / Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петердорфа и др. – М.: Медицина, 1994. – 480 с.
6. Фещенко Ю.І. Туберкульоз позалегеневої локалізації / За ред. Ю.І. Фещенка, І.Г. Ільницького. – К.: Логос, 1998. – 379 с.

NEW APPROACH IN ANTIMYCOBACTERIAL THERAPY OF SUSPECTED MULTI-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS WITH UNFAVORABLE PROGNOSIS

O.V. Panasyuk, S.M. Antonyuk, V.O. Panasyuk, O.O. Petrenko, S.I. Kornaha, Ya.V. Lopatina, H.V. Radysh

SUMMARY. *On the first stage there were examined and treated 44 patients with suspected multi-drug resistant tuberculosis, including 36 – in combination with HIV infection, 28 – tuberculous meningoencephalitis, 16 – miliary tuberculosis. There were formed two identical groups (22 patients in each) depending on the regimen of antimycobacterial therapy (AMBT).*

Regimen of AMBT including amikacin (A), fluoroquinolone (Q), macrolide (M) and (or) paraaminosalicylic acid (Pas) with addition of meropenem (Mp) or zivox (Zv) in treatment of patients of I group, regardless of HIV-status, unlike

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

those standard regimen of AMBT for patients of II group, that didn't include Mp or Zv, were adequate and rational, that allows to improve therapeutic efficiency, reducing in 2,4 times mortality.

Key words: *adequate and effective therapy, suspected multi-drug resistant tuberculosis, HIV infection.*

© Анненкова І.Ю., Кузнецов С.В., Столяров К.Є., 2010
УДК 616.98:578.825.13:616.149.66]-053.6/.7

І.Ю. Анненкова, С.В. Кузнецов, К.Є. Столяров

ОСОБЛИВОСТІ ПОРТАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗІ У ДІТЕЙ

Харківський національний медичний університет

У дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз (ІМ), досліджено показники портальної гемодинаміки в розпал захворювання та в період реконвалесценції. Вивчено особливості портальної гемодинаміки у групах хворих з розвитком явищ гепатиту і без порушення функціонального стану печінки.

Ключові слова: діти, інфекційний мононуклеоз, портальна гемодинаміка, печінка, селезінка.

Епштейна-Барр вірусна інфекція є широко розповсюдженою в усьому світі. Не викликає сумнівів патогенетична роль вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ) у розвитку ІМ, захворюваність на який стрімко зростає з кожним роком, що пов'язано зі збільшенням прошарку імунодефіцитного населення, в тому числі й дитячого [1, 2].

Завдяки використанню методу моноклональних антитіл доведена здатність ВЕБ до прямого ураження гепатоцитів [3, 4]. Численні дослідження показують, що структурні та функціональні зміни в печінці при цьому зберігаються тривало, навіть до 3-5 років [5, 6].

В той же час встановлено, що функціональний стан будь-якого органа багато в чому визначається його структурною організацією, яка залежить, у першу чергу, від адекватності його кровопостачання. Тому вивчення портальної гемодинаміки хворих на ІМ є незаперечно важливим.

Метою роботи є вивчення особливостей портальної гемодинаміки при ІМ у дітей.

Пацієнти і методи

Дослідження проводили на базі обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова. Обстежено 103 дитини віком 12-17 років, хворих на ІМ Епштейна-Барр вірусної етіології. Етіологію захворювання встановлювали на підставі виявлення в крові хворих специфічних маркерів до ВЕБ методами ІФА і ПЛР. Контрольну групу склали 32 здорові дитини, репрезентативні за віком, статтю й іншими параметрами. Серед хворих на ІМ було виділено дві групи: у першу увійшли діти з несуттєвими структурними змінами паренхіми органа при ультразвуковому дослідженні (УЗД) і без порушення функціонального стану печінки; у другу групу – хворі з розвитком явищ гепатиту: підвищенням рівнів трансаміназ АлАТ і АсАТ, тимолового та інших показників і характерними структурними змінами органа при УЗД.

Портальну гемодинаміку визначали за допомогою імпульсно-хвильового доплера з вимірюванням діаметра судин (D), максимальної (Vmax), мінімальної (Vmin), середньої швидкості кровоплину (Vmean), об'ємного кровоплину (Q), пульсаційного індексу (PI), індексу резистентності (IR) у загальнопечінковій артерії (ПА), селезінковій артерії (СА), ворітній вені (ВВ), селезінковій вені (СВ).

Обстеження дітей проводилось в перший день при ушпиталенні (гострий період) та при виписці (період ранньої реконвалесценції). Достовірність результатів дослідження оцінювали за критерієм Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення

У хворих без порушення функціонального стану печінки (табл. 1) в гострому періоді захворю-