// INFUSION & CHEMOTHERAPY

1 / 2020
СІЧЕНЬ/JANUARY • БЕРЕЗЕНЬ/MARCH

ІНФУЗІЯ & ХІМІОТЕРАПІЯ
НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ
INFUSION & CHEMOTHERAPY
SCIENTIFIC JOURNAL

DOI: 10.32902/2663-0338
ISSN 2663-0338

Заснований у жовтні 1997 року під назвою «Український Хіміотерапевтичний Журнал».
З 2016 року випускається за підтримки Громадської Спілки «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань» (INCURE).
З 2018 року випускається під назвою «Інфузія & Хіміотерапія».
Засновники: ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
і Громадська Спілка «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань» (INCURE).

Реєстраційне свідоцтво: КВ № 23573-13413ПР від 27.09.2018. Статті прорецензовано. Рекомендовано до друку Вченою радою Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України». Протокол №2 від 18.02.2020. Підписано до друку 26.02.2020.

Періодичність випуску — 4 рази на рік. Наклад – 1000 прим.
Адреса редакції: 10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна. Електронна адреса: info@incure.info Тел.: +380665134849

Журнал розміщується на сайті Національної наукової бібліотеки України ім. В.І. Вернадського
http://www.irbis-nbuv.gov.ua/
Журнал індексується наукометричними ресурсами Crossref, Google Scholar, World Cat

Електронна версія журналу розміщується на incure.info/journal/,
а також на офіційному сайті НІФП НАМН: www.ifp.kiev.ua/doc/journals/ic.htm

Друк: ПП «МАСТЕР ПРИНТ», 2, вул. Генерала Шаповала, м. Київ, 01035.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО

INCURE COMMUNICABLE DISEASES INTENSIVE CARE ASSOCIATION

ISSN 2663-0338
9 772663 033008

ЗМІСТ

CONTENT

Михайло Михайлович Кужко – ювіляр!

5 лютого знаному вченому в галузі фтизіатрії, пульмонології та алергології, провідному науковому співробітнику відділу хіміорезистентного туберкульозу ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», доктору медичних наук, професору Михайлу Михайловичу Кужку виповнилося 70 років.

Вищу освіту за спеціальністю «Лікарська справа» професор М.М. Кужко здобув у Тернопільському державному медичному інституті (нині – Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського). Закінчивши інститут у 1973 році, влаштувався лікарем-експертом у Житомирське обласне бюро судово-медичної експертизи. Одночасно працював терапевтом у районній лікарні.

У 1978 році був направлений до Німеччини, де працював цивільним лікарем шпиталю групи радянських військ, надаючи кваліфіковану медичну допомогу як військовослужбовцям, так і цивільним особам. У 1981 році розпочав свою професійну діяльність у Київському науково-дослідному інституті туберкульозу, пульмонології і грудної хірургії ім. Ф.Г. Яновського (нині – ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»). Спочатку отримав посаду ординатора диференційно-діагностичного відділення, а далі пройшов шлях від аспіранта до завідувача відділення алергології та фтизіопульмонології.

Уже майже 40 років ювіляр провадить свою наукову, лікувальну та громадську діяльність на базі інституту. За дисертаційну роботу на тему «Клініко-функціональні й імунологічні критерії медичної реабілітації хворих на хронічний обструктивний бронхіт і бронхіальну астму на стаціонарному етапі» здобув ступінь кандидата медичних наук. Із 1986 по 1995 рік Михайло Михайлович брав безпосередню участь у науково-дослідних вишукуваннях інституту. Активно вивчалися порушення ліпідного обміну в пацієнтів із сімейного реєстру зі спадковою схильністю до бронхіальної астми (БА), порушення в системі інгібіторів протеїназ і сурфактантної системи при БА, імунологічні й біохімічні маркери виникнення та розвитку спадково зумовленої БА, частота випадків антигенів системи гістосумісництва та їхніх гаплотипів у пацієнтів із сімейного реєстру з ускладненою БА. Результатом проведених досліджень став захист у 1996 році докторської дисертації на тему «Фенотипічні та генетичні предиктори бронхіальної астми». У 1998 році ювіляр обійняв посаду завідувача відділення фтизіопульмонології. На той час існувала значна потреба у висококваліфікованих спеціалістах у сфері пульмонології для посилення боротьби з туберкульозом і неспецифічними захворюваннями легень, що було пов'язано з погіршенням епідеміологічної ситуації в Україні.

Михайло Михайлович особисто сприяє підвищенню кадрового потенціалу в галузі фтизіатрії та пульмонології. Під його керівництвом уже написано дві докторські та дев'ять кандидатських дисертацій і наразі виконуються ще одна докторська й одна кандидатська. У 2007 році ювіляру було присвоєно вчене звання професора. На сьогодні завдяки М.М. Кужку вивчаються причини епідемії туберкульозу, впроваджуються нові методи діагностики та лікування, досліджуються протитуберкульозні препарати.

Загалом учений опублікував понад 360 наукових праць, видав дві монографії та шість навчальних посібників, отримав п'ять патентів і дев'ять авторських свідоцтв на винахід, створив більш як 35 раціоналізаторських пропозицій. За результатами останніх наукових досліджень на закордонних форумах із проблем фтизіатрії та пульмонології представлено понад 10 усних і 20 постерних доповідей. А на посаді провідного наукового співробітника відділу хіміорезистентного туберкульозу ювіляр займається діагностикою та лікуванням найтяжчих форм захворювань органів дихання.

Професор М.М. Кужко є членом ученої ради інституту та спеціалізованої вченої ради із захисту докторських і кандидатських дисертацій за фахом «Фтизіатрія». Крім того, ювіляр входить до складу редколегій таких видань, як «Український пульмонологічний журнал», «Астма та алергія», «Інфузія & хіміотерапія» та «Практикуючий лікар».

Щиро вітаємо відданого своїй справі клініциста, вченого, організатора Михайла Михайловича Кужка з ювілеєм! Зичимо міцного здоров'я, професійних успіхів і сімейного благополуччя.

Колектив ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», правління ГС «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань» (INCURE), редакційна колегія журналу «Інфузія & Хіміотерапія»

УДК: 617.51-08-039.72(07)

Інфузійна терапія в неврології та нейрохірургії: оновлені сучасні рекомендації

С.М. Недашківський, О.А. Галушко
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ
Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Одним із методів вирішення проблем, які виникають перед неврологами та нейрохірургами, є інтенсивне лікування з адекватною, збалансованою, точно розрахованою та безпечною інфузійною терапією (ІТ). Роль ІТ у веденні хворого, її об'єм і склад залежать від широкого кола обставин: загального вихідного стану пацієнта, глибини й розповсюдження уражень органів, специфіки захворювання та його ускладнень. Водночас досі відчувається дефіцит інформації з питань ІТ для лікарів різних спеціальностей.
МЕТА. Висвітлити появу та зміст оновлених сучасних рекомендацій з ІТ у неврології та нейрохірургії.
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. На початку 2020 року вийшов друком посібник-довідник «Інфузійна терапія в неврології і нейрохірургії», підготовлений колективом авторів у складі М.Є. Поліщука, О.А. Галушка, М.І. Гуменюка та М.А. Тріщинської. На його сторінках викладена інформація про патофізіологічні передумови та принципи проведення ІТ у неврологічній практиці, правила й технічне забезпечення ІТ, дається загальна характеристика основних інфузійних засобів у арсеналі невролога та нейрохірурга. У посібнику докладно описані патогенез, клініка й інтенсивна терапія гострих і хронічних станів у неврології та нейрохірургії, при яких одним з основних методів лікування є ІТ. Висвітлюються критерії ефективності лікування та типові помилки, що спостерігаються в клінічній практиці при використанні різних програм ІТ цих станів.
ВИСНОВКИ. Новий посібник-довідник «Інфузійна терапія в неврології і нейрохірургії» за авторством М.Є. Поліщука, О.А. Галушка, М.І. Гуменюка, М.А Тріщинської буде корисним джерелом інформації для неврологів, нейрохірургів, анестезіологів, лікарів відділень інтенсивної терапії, а також фахівців суміжних спеціальностей, які беруть участь у лікуванні хворих неврологічного профілю.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інфузійна терапія, неврологія, нейрохірургія.

Infusion therapy in neurology and neurosurgery: updated modern recommendations

S.M. Nedashkivskiy, O.A. Halushko
National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv
Conflict of interests: none

BACKGROUND. Intensive care with adequate, balanced, accurately calculated and safe infusion therapy (IT) is one of the methods of solving problems that are encountered by neurologists and neurosurgeons. The role of IT in the treatment of the patient, its volume and composition depend on a wide variety of circumstances: the patient's general baseline a lack of information on IT for doctors in various specialties.
OBJECTIVE. To highlight the emergence of updated current IT recommendations in neurology and neurosurgery.
RESULTS AND DISCUSSION. In the beginning of 2020 the guide-book "Infusion Therapy in Neurology and Neurosurgery" (authors: M.E. Polishchuk, O.A. Halushko, M.I. Humeniuk, M.A. Trishchynska) was published. The pages of the manual contain information on pathophysiological prerequisites and principles of IT in neurological practice, rules and technical support for IT, gives a general description of the main infusion tools in the arsenal of the neurologist and neurosurgeon. The manual describes in detail the pathogenesis, clinic and intensive care of acute and chronic conditions in neurology and neurosurgery, in which one of the main methods of treatment is IT. The criteria of treatment effectiveness and the typical errors observed in clinical practice when using various IT programs of these conditions are highlighted.
CONCLUSIONS. The new handbook "Infusion Therapy in Neurology and Neurosurgery" (authors: M.E. Polishchuk, O.A. Halushko, M.I. Humeniuk, M.A. Trishchynska) will be a useful source of information for neurologists, neurosurgeons, anesthesiologists, doctors of intensive care units, as well as specialists of related specialties involved in the treatment of patients with a neurological profile.

KEY WORDS: infusion therapy, neurology, neurosurgery.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-6-9

Инфузионная терапия в неврологии и нейрохирургии: обновленные современные рекомендации

С.М. Недашковский, А.А. Галушко
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. Одним из методов решения проблем, возникающих перед неврологами и нейрохирургами, является интенсивное лечение с адекватной, сбалансированной, точно рассчитанной и безопасной инфузионной терапией (ИТ). Роль ИТ в ведении больного, ее объем и состав зависят от широкого круга обстоятельств: общего исходного состояния пациента, глубины и распространения поражений органов, специфики заболевания и его осложнений. В то же время все еще ощущается дефицит информации по вопросам ИТ для врачей различных специальностей.

ЦЕЛЬ. Осветить появление и содержание обновленных современных рекомендаций по ИТ в неврологии и нейрохирургии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В начале 2020 года вышло пособие-справочник «Инфузионная терапия в неврологии и нейрохирургии», подготовленный коллективом авторов в составе Н.Е. Полищука, А.А. Галушко, Н.И. Гуменюка и М.А. Трещинской. На его страницах изложена информация о патофизиологических предпосылках и принципах проведения ИТ в неврологической практике, правила и техническое обеспечение ИТ, дается общая характеристика основных инфузионных средств в арсенале невролога и нейрохирурга. В пособии подробно описаны патогенез, клиника и интенсивная терапия острых и хронических состояний в неврологии и нейрохирургии, при которых одним из основных методов лечения является ИТ. Освещаются критерии эффективности лечения и типичные ошибки, которые наблюдаются в клинической практике при использовании различных программ ИТ этих состояний.

ВЫВОДЫ. Новое руководство-справочник «Инфузионная терапия в неврологии и нейрохирургии» за авторством Н.Е. Полищука, А.А. Галушко, Н.И. Гуменюка, М.А. Трещинской будет полезным источником информации для неврологов, нейрохирургов, анестезиологов, врачей отделений интенсивной терапии, а также специалистов смежных специальностей, участвующих в лечении больных неврологического профиля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфузионная терапия, неврология, нейрохирургия.

Вступ. Сучасна інфузійна терапія (ІТ) розвивається на перетині таких наук, як біохімія, біофізика, молекулярна біологія, фізіологія, хімія полімерів та ін. ІТ змінила методи лікування багатьох нозологій, включно зі шкірними та психічними захворюваннями. Сьогодні навіть важко уявити, що протягом багатьох століть основним шляхом уведення ліків в організм хворих був пероральний. У далекому 1656 році C. Wren першим у світі виконав експерименти з внутрішньовенного введення настойки опію, вина, пива, елю, молока тощо [1]. І лише через декілька століть, 10 липня 1881 року, A. Landerer провів перше внутрішньовенне вливання 0,9 % розчину натрію хлориду для лікування хворого на холеру. Ця дата вважається початком сучасної ери ІТ. Саме з того часу розпочалися й постійно тривають інтенсивні пошуки нових ефективних і безпечних засобів для внутрішньовенної (інфузійної) терапії [2].

У розвиток ІТ вагомий внесок зробили й українські вчені. З 1984 року в Україні починається вивчення механізму дії особливої групи інфузійних препаратів із властивостями переносити кисень – перфторвуглецевих емульсій (зокрема, перфторану). Велику роботу з дослідження перфторану, технології його клінічного застосування, показань і протипоказань було проведено науковою групою під керівництвом члена-кореспондента НАН і НАМН України, професора Л.В. Усенко.

Перший посібник з ІТ побачив світ в Україні лише 2004 року. Ним стала монографія М.І. Гуменюка та С.І. Кіркилевського «Инфузионная терапия. Теория и практика», котра й досі є настільною книгою для багатьох фахівців, які займаються проблемами ІТ [3]. Починаючи з 2010 року в рамках наради-семінару головного спеціаліста МОЗ України зі спеціальності «Терапія» й освітнього курсу «Шляхи впровадження основних методів діагностики та лікування в клінічну практику лікаря внутрішньої медицини», що проводяться в багатьох регіонах України, відбуваються майстер-класи та лекції «Сучасні підходи до ІТ у практиці лікаря-інтерніста».

Наступним важливим кроком у поширенні знань із проблем ІТ стало запровадження циклу тематичного вдосконалення «Актуальні питання ІТ невідкладних станів», який із 2012 року проводиться на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика.

Крім того, в Україні започатковане проведення Міжнародного конгресу з ІТ, перший з яких відбувся 2008 року в Черкасах. Наступні форуми (ІІ – 2012 року, Львів і ІІІ – 2016 року, Київ) стали видатними подіями для всіх фахівців, які займаються проблемами ІТ. У роботі цих конгресів узяли участь провідні науковці, медичні працівники багатьох спеціальностей і головні фахівці всіх рівнів практичної медицини з України, Білорусі, Молдови, Азербайджану, Узбекистану, Казахстану, Бельгії, Польщі, В'єтнаму. Загальна кількість учасників цих наукових форумів перевищила 2500 осіб – рекорд серед спеціалізованих медичних заходів в Україні.

З-поміж досягнень ІТ в Україні варто відзначити постійне активне запровадження в клінічну практику нових інфузійних засобів. Відомо, що в сучасній інфузіології

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-6-9

досить часто застосовуються лікарські препарати, котрі містять багатоатомні спирти. При цьому найширше використовуються шестиатомні спирти (манітол і сорбітол) і п'ятиатомний (ксилітол). Манітол частіше використовують як монопрепарат, а сорбітол посідає центральне місце в складі різних комплексних препаратів (наприклад, Сорбілакт, Реосорбілакт), так само як і ксилітол (Ксилат, Глюксил) [4]. Слід окремо зазначити, що всі ці комплексні поліфункціональні препарати були створені в Україні завдяки зусиллям фармацевтичної компанії «Юрія-Фарм». Історія цієї компанії розпочалася з Черкаського підприємства медичних препаратів, яке випускало кровозамінник гідролізат казеїну для потреб Міністерства оборони СРСР. Після низки реорганізацій 1998 року було створено ТОВ «Юрія-Фарм», що за останні 15 років налагодило випуск понад 40 інфузійних препаратів, серед яких, окрім названих вище, – Гекодез, Гекотон, Волютенз, Тівортін, Гік, Латрен, Сода-Буфер, Інфулган, лінійка інфузійних антибактеріальних засобів (Лефлоцин, Орнігіл, Грандазол) та ін.

Одним із підходів до поширення знань про ІТ є публікація доступної та повної медичної літератури. Не можна не згадати посібник «Інфузійна терапія в практиці лікаря внутрішньої медицини», написаний колективом авторів у складі І.П. Шлапака, В.З. Нетяженка й О.А. Галушка, котрий вийшов 2013 року та швидко став бестселером серед лікарів-практиків. Традиції цього видання були продовжені в наступних посібниках – «Інфузійна терапія інфекційних хвороб» (2015 рік, автори: І.П. Шлапак, О.А. Голубовська, О.А. Галушко) й «Інфузійна терапія в практиці лікаря-ендокринолога» (2017 рік, автори: І.П. Шлапак, Б. М. Маньковський, О. А. Галушко, І. М. Кондрацька). Слід зазначити, що автори згаданих видань є знаними в Україні фахівцями, серед яких і відомі професори, і лікарі-практики, і головні експерти МОЗ. Проте все ще відчувається дефіцит інформації з питань ІТ для лікарів різних спеціальностей.

Мета роботи: висвітлити появу та зміст оновлених сучасних рекомендацій з ІТ у неврології та нейрохірургії.

Результати та їх обговорення. На початку нинішнього року вийшов друком посібник-довідник «Інфузійна терапія в неврології і нейрохірургії». Його авторами стали: член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри нейрохірургії НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор М.Є. Поліщук; професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук О.А. Галушко; старший науковий співробітник Національного інституту фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук М.І. Гуменюк; професор кафедри неврології № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук М.А. Тріщинська.

У вступному розділі посібника зазначається, що одним із методів вирішення проблем, які виникають перед неврологами та нейрохірургами, є інтенсивне лікування з адекватною, збалансованою, точно розрахованою та безпечною ІТ. Роль ІТ у лікуванні хворого, її об'єм і склад залежать від широкого кола обставин: загального вихідного стану пацієнта, глибини й розповсюдження уражень органів, специфіки захворювання й ускладнень.

На жаль, ІТ часом має формальний характер через недооцінку її ролі в лікуванні, недостатню орієнтованість лікаря в основних патофізіологічних механізмах наявних у хворого розладів. У новому посібнику-довіднику автори дають відповіді на головні запитання з тих, які виникають у лікарів-практиків у разі необхідності проведення ІТ.

Перший розділ присвячений викладенню основних теоретичних і практичних засад загальної інфузіології. Представлена інформація про клінічну фізіологію водно-електролітного обміну, правила й умови проведення ІТ. Цікавою знахідкою авторів є другий підрозділ, у якому даються конкретні рекомендації з клінічного підходу до оцінки потреб в ІТ у пацієнтів неврологічного профілю. У цьому розділі читачі знайдуть відповіді на низку практичних запитань: як оцінити волемічний стан і потребу в інфузійних розчинах? як визначити необхідний об'єм інфузії? як зробити інфузію ефективною й максимально безпечною? Окремо представлена корисна інформація про сучасне технічне забезпечення ІТ (шприци, катетери, порти) та вимоги до його використання.

У другому розділі посібника представлена загальна характеристика основних інфузійних препаратів в арсеналі невролога та нейрохірурга. Викладені відомості про основні групи інфузійних засобів: класичні та сучасні кристалоїди, комбіновані поліфункціональні розчини на основі багатоатомних спиртів, різні групи природних і штучних колоїдів, інфузійні засоби спеціальної дії та сучасні нейропротектори й антиоксиданти, а також представлені рекомендації з їх раціонального застосування.

Третя та четверта частини присвячені важливим проблемам оцінки й моніторингу пацієнтів, які отримують ІТ. Обговорюються також практичні рекомендації з проведення ІТ на окремих етапах лікування, що виділяються згідно із сучасними рекомендаціями: ІТ з метою поновлення об'єму циркулюючої крові (ресусцитації), для покриття щоденних потреб і для заміни та перерозподілу.

Особливостям проведення ІТ при окремих патологічних станах у неврології та нейрохірургії присвячено найбільший розділ посібника – п'ятий. У главах цього розділу докладно описані патогенез, клініка й інтенсивна терапія гострих і хронічних станів у неврології та нейрохірургії, при яких одним із основних методів лікування є ІТ. Висвітлюються критерії ефективності лікування та типові помилки, що спостерігаються в клінічній практиці при використанні різних програм ІТ цих станів.

Наприкінці автори розмістили предметний покажчик для більшої зручності користування посібником. Завдяки покажчику читач має можливість легко знайти інформацію про той чи інший інфузійний препарат і дізнатися про особливості його застосування при певних захворюваннях у неврології та нейрохірургії.

Висновки

Отже, навчальний посібник-довідник «Інфузійна терапія в неврології і нейрохірургії», підготовлений колективом авторів у складі М.Є. Поліщука, О.А. Галушка, М.І. Гуменюка та М.А. Тріщинської, буде корисним джерелом інформації для лікарів багатьох спеціальностей. Цікаві та сучасні відомості з питань діагностики й лікування захворювань нервової системи стануть у пригоді не тільки неврологам і нейрохірургам, а й анестезіологам, терапевтам, сімейним лікарям і багатьом іншим фахівцям.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-6-9

Література

1. Галушко О. А., Лоскутов Д. О. Історія створення шприца: від давньої Греції до наших днів. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря.* 2018; 1 (70): 50-54.
2. Шлапак І. П., Маньковський Б.М., Галушко О.А., Кондрацька І.М. Інфузійна терапія в практиці лікаря-ендокринолога. – К., 2016. – 294 с.
3. Гуменюк Н. И., Киркилевский С. И. Инфузионная терапия. Теория и практика. – К.: Книга плюс, 2004. – 208 с.
4. Черник В. И., Шлапак И. П., Хижняк А. А. и др. Место современных многоатомных спиртов (Реосорбилакт, Сорбилакт, Ксилат) в медицине критических состояний (неотложная хирургия, педиатрия, нейрохирургия, парентеральное питание): методические рекомендации. – К., 2006. – 40 с.

References

1. Halushko O. A., Loskutov D.O. Istoriia stvorennia shprytsa: vid davnoi Hretsii do nashykh dniv [History of syringe creation: from ancient Greece to the present day]. *Hostri ta nevidkladni stany u praktytsi likaria.* 2018; 1 (70): 50-54.
2. Shlapak I.P., Mankovskyi B.M., Halushko O.A., Kondratska I.M. Infuziina terapiia v praktytsi likaria-endokrynoloha [Infusion therapy in the practice of an endocrinologist]. – K., 2016. – 294 p.
3. Humeniuk N.Y., Kyrkylevskyi S.Y. Infuzionnaya terapiya. Teoriya i praktika [Infusion therapy. Theory and practice]. – K.: Knyha plius, 2004. – 208 p.
4. Chernyi V.Y., Shlapak Y.P., Khyzhniak A.A. et al. Mesto sovremennykh mnohoatomnykh spirtov (Reosorbilakt, Sorbilakt, Ksilat) v medytsyne kriticheskykh sostoianiy (neotlozhnaia khyrurhyia, pedyatryia, neirokhyrurhyia, parenteralnoe pytanye): metodycheskye rekomendatsyy [The place of modern polyhydric alcohols (Rheosorbilact, Sorbilact, Xylat) in the medicine of critical conditions (emergency surgery, pediatrics, neurosurgery, parenteral nutrition): the guideline]. – K., 2006. – 40 p.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Галушко Олександр Анатолійович
Професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика.
Д-р мед. наук, професор.
9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7027-8110

Недашківський Сергій Михайлович
Доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика.
Канд. мед. наук.
9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна

Halushko Oleksandr Anatoliiovych
Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Therapy of National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk.
MD, professor.
9, Dorogozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7027-8110

Nedashkivskyi Serhii Mykhailovych
Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Therapy of National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk.
PhD.
9, Dorogozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO
Галушко Олександр Анатолійович
9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.
Тел.: +38 (095) 481-55-77.
E-mail: o.halushko@ukr.net

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-6-9

УДК: 616.24-002.5-085.2/.3-07/615.015.8.001.5

Основні причини неефективності хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

М.І. Сахелашвілі[1], І.Л. Платонова[2], О.І. Сахелашвілі-Біль[3], Т.В. Тлустова[4]
1. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів
2. Науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів
3. Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний і лікувально-діагностичний центр, м. Львів
4. ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ
Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Результати дослідження за участю хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (МРТБЛ) у динаміці лікування.
МЕТА. З'ясувати основні причини неефективності хіміотерапії в пацієнтів із МРТБЛ.
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Комплексне обстеження 176 хворих на МРТБЛ, які були розподілені на дві групи: нові випадки захворювання (95 осіб) і повторні надходження (81 особа).
РЕЗУЛЬТАТИ. Проведене дослідження свідчить, що високий ризик розвитку МРТБЛ мають пацієнти з такими прогностичними критеріями: наявність в анамнезі лікування протитуберкульозними препаратами, розповсюджені деструктивні процеси в легенях, масивне бактеріовиділення, неприхильність до лікування.
ВИСНОВКИ. Основними причинами неефективності хіміотерапії у хворих на МРТБЛ є розповсюдженість процесу (82,8 %), масивне бактеріовиділення (38,2 %), наявність множинних порожнин розпаду (84,3 %), швидке переведення на амбулаторний етап лікування бактеріовиділювачів (17,9 %), припинення стаціонарного лікування в інтенсивній фазі (35,8 %), неприхильність до терапії (35,8 %).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: причини, неефективність, хіміотерапія, мультирезистентний туберкульоз, легені.

Main causes of chemotherapy inefficiency in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis

M.I. Sakhelashvili[1], I.L. Platonova[2], O.I. Sakhelashvili-Bil[3], T.V. Tlustova[4]
1. Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Lviv
2. Research Institute of Epidemiology and Hygiene of Danylo Halytsky National Medical University, Lviv
3. Lviv Regional Phthisiopulmonological Clinical Treatment and Diagnostic Center, Lviv
4. National institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine, Kyiv
Conflict of interests: none

BACKGROUND. Research results in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-TB) in the dynamics of treatment.
OBJECTIVE. To study the main causes of chemotherapy inefficiency in patients with MDR-TB.
MATERIALS AND METHODS. Comprehensive examination of 176 patients with MDR-TB, which was divided into two groups: new cases of disease (95 patients) and repeated cases (81 patients).
RESULTS. The study has shown that patients with the following prognostic criteria are at high risk for the development of MDR-TB: history of anti-tuberculosis treatment, common destructive processes in the lungs, massive bacterial excretion, non-adherence to treatment.
CONCLUSIONS. The main reasons for the ineffectiveness of chemotherapy in patients with MDR-TB are the process prevalence (82.8 %), massive bacterial excretion (38.2 %), the presence of multiple decay cavities (84.3 %), rapid transfer to the outpatient stage of bacterial excretion (17.9 %), termination of inpatient treatment in the intense phase (35.8 %), non-adherence to treatment (35.8 %).

KEY WORDS: causes, inefficiency, chemotherapy, multidrug-resistant tuberculosis, lung.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-10-13

Основные причины неэффективности химиотерапии у больных мультирезистентным туберкулезом легких

М.И. Сахелашвили[1], И.Л. Платонова[2], А.И. Сахелашвили-Биль[3], Т.В. Тлустова[4]

1. Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов
2. Научно-исследовательский институт эпидемиологии и гигиены Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, г. Львов
3. Львовский региональный фтизиопульмонологический клинический и лечебно-диагностический центр, г. Львов
4. ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. Результаты исследования при участии больных мультирезистентным туберкулезом легких (МРТБЛ) в динамике лечения.
ЦЕЛЬ. Изучить основные причины неэффективности химиотерапии у пациентов с МРТБЛ.
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Комплексное обследование 176 больных МРТБЛ, которые были распределены на две группы: новые случаи заболевания (95 лиц) и повторные поступления (81 случай).
РЕЗУЛЬТАТЫ. Проведенное исследование показало, что высокий риск развития МРТБЛ имеют пациенты со следующими прогностическими критериями: наличие в анамнезе лечения противотуберкулезными препаратами, распространенные деструктивные процессы в легких, массивное бактериовыделение, неприверженность к лечению.
ВЫВОДЫ. Основными причинами неэффективности химиотерапии у больных МРТБЛ являются распространение процесса (82,8 %); массивное бактериовыделение (38,2 %); наличие множественных полостей распада (84,3 %); быстрый перевод на амбулаторный этап лечения бактериовыделителей (17,9 %); прекращения стационарного лечения в интенсивной фазе (35,8 %); неприверженность к лечению (35,8 %).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: причины, неэффективность, химиотерапия, мультирезистентный туберкулез, легкие.

Вступ. Попри зниження захворюваності на туберкульоз протягом останніх 5 років, статистичні показники досі перевищують епідемічний поріг. Туберкульоз залишається однією з основних причин смерті від інфекційних захворювань у світі, при цьому в Україні спостерігається зростання смертності хворих до 1 року спостереження та захворюваності на туберкульоз контактних осіб [4-8].

Мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) становить загрозу громадському здоров'ю в цілому світі. В Україні зберігається несприятлива епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу через поширення мультирезистентної його форми, котра є найбільш загрозливою, призводить до втрати працездатності, послаблення здоров'я населення, підвищення рівня інвалідності та смертності [9, 11-13].

Однією з головних причин епідемії МРТБ є сприятливі умови для селекції лікарськостійких мікобактерій туберкульозу (МБТ): відсутність повноцінного контрольованого лікування, перерви в терапії, погана ізоляція хворих у стаціонарах (нозокоміальна контамінація) тощо. Разом із тим існують специфічні передумови для інфікування пацієнтів резистентними штамами МБТ. Низка зарубіжних дослідників підкреслюють, що саме біологічні фактори ризику зумовлюють глобальне поширення МРТБ. Ці мікобактерії мають більшу вірулентність і набагато легше передаються від хворого до здорового [1].

Контролю епідемічної ситуації щодо туберкульозу сприяє ефективне лікування хворих, оскільки відбувається розрив епідемічного ланцюга [3]. Терапія пацієнтів із МРТБ становить значні труднощі та відрізняється від такої пацієнтів, які виділяють МБТ і чутливі до протитуберкульозних препаратів, за режимами хіміотерапії, застосовуваними лікарськими засобами, терміном лікування та частотою небажаних побічних ефектів [2, 3, 10, 12]. Отже, актуальним є вивчення причин неефективності антимікобактеріальної терапії.

Мета дослідження – вивчити основні причини неефективності антимікобактеріального лікування хворих на МРБТ легень.

Матеріали та методи. Комплексне обстеження 176 хворих на МРТБ передбачало виконання обов'язкового мінімуму діагностичних досліджень (анамнестичні, загальні клінічні й лабораторні, рентгенологічні, мікробіологічне дослідження мокротиння з проведенням тесту на медикаментозну чутливість). Хворі були розподілені на дві групи: нові випадки захворювання (95 осіб) і повторні надходження (81 особа).

Лікування призначалося після бактеріологічного обстеження мікроскопічним і молекулярно-генетичними методами відповідно до отриманих результатів щодо чутливості МБТ до антимікобактеріальних препаратів першого та другого ряду: стандартизований або індивідуальний режим хіміотерапії з 5 препаратів. Значення мали результати молекулярно-генетичного дослідження мокротиння, лінійної проби, посіву матеріалу на тверде й рідке середовища та тесту на медикаментозну чутливість. Ефективність лікування оцінювалася за такими показниками, як закриття деструкції в легеневій тканині та частота припинення бактеріовиділення. Остання є пріоритетним критерієм оцінки динаміки лікування хворих на бактеріальні форми туберкульозу легень і загоєння порожнин розпаду.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-10-13

Результати дослідження та їх обговорення. Частота припинення бактеріовиділення у хворих із новими (82,1 %) та повторними (72,8 %) випадками МРТБ легень за період стаціонарного лікування була недостатньою: згідно з вимогами Всесвітньої організації охорони здоров'я, вона має становити 85,0 %. Після досягнення знебацилення у 23,2 % пацієнтів із новими випадками МРТБ спостерігалася реверсія бактеріовиділення. За допомогою культурального методу виявлено МБТ у 14,7 % пацієнтів першої та 10,1 % – другої групи на 3-му місяці хіміотерапії. На 6-му місяці мазок на кислотостійкі бактерії (КСБ) виявився позитивним у 8,4 % осіб першої та 7,6 % – другої групи. Це свідчить про недостатню ефективність призначених режимів хіміотерапії чи реінфікування в умовах стаціонару.

На момент виписки в 17 (17,9 %) осіб із новими випадками МРТБ й у 22 (27,2 %) – із повторними випадками утримувалося бактеріовиділення; з них 7,0 % померли бактеріовиділювачами. Тобто загалом 22,1 % хворих, які продовжували виділяти МБТ, а отже, були джерелом розповсюдження хіміорезистентних штамів, виписувалися на амбулаторний етап лікування.

Другим основним індикатором ефективності хіміотерапії в осіб із хіміорезистентним туберкульозом є частота закриття деструкції в легеневій тканині на стаціонарному етапі лікування; враховували також кількість порожнин – одинарні чи множинні. Динаміка порожнин у легеневій тканині оцінювалася за рентгенотомографічними ознаками: повне закриття каверни, зменшення її розмірів і форми, відсутність змін під дією хіміотерапії. Монокаверни траплялися частіше в обох групах (56,8 та 64,2 %), полікаверни діагностовано в менш як половини (43,2 %) хворих із новими та в третини (35,8 %) – із повторними випадками хіміорезистентного туберкульозу.

Досягти повного загоєння каверн за період стаціонарного лікування вдалося в незначної кількості хворих обох груп (12,6 та 7,4 %). Позитивна динаміка щодо зменшення розмірів і форми каверн спостерігалася в більш як половини хворих (51,6 та 59,3 %), що вселяє надію на досягнення їх закриття на амбулаторному етапі лікування. Потенційно несприятливим контингентом стала третина хворих обох груп (35,8 та 33,3 %), у яких зміни каверн були відсутні протягом усього стаціонарного етапу лікування, тому є сумніви щодо досягнення їх повної санації під дією хіміотерапії. Ці пацієнти належать до групи ризику розвитку рецидиву МРТБ і мають бути переведені на паліативне лікування в разі утримання реверсії бактеріовиділення.

Не менш важливим критерієм, який впливає на ефективність терапії, залишається дотримання терміну стаціонарного контрольованого лікування. Завершити повний курс стаціонарного лікування вдалося лише в 35,8 % хворих із новими випадками МРТБ та 25,3 % – із повторними. Більш як половина хворих в обох групах (53,8 та 51,7 %) перебували в стаціонарі 8 місяців, решта (10,4 та 23,0 %) самовільно переривали лікування після 4 місяців інтенсивної терапії.

Отже, вивчення особливостей клінічного перебігу МРТБ легень дало змогу виявити основні причини неефективності хіміотерапії. До них належать розповсюдженість процесу (82,8 %); масивне бактеріовиділення (38,2 %); наявність множинних порожнин розпаду (84,3 %); швидке переведення на амбулаторний етап лікування бактеріовиділювачів (17,9 %); припинення стаціонарного лікування в інтенсивній фазі (35,8 %); неприхильність до терапії (35,8 %).

Висновки

Здебільшого в пацієнтів із МРТБ легень виявляють занедбані форми захворювання – дисемінований (57,9 проти 79,0 %) і фіброкавернозний туберкульоз, особливо в разі рецидиву (8,7 % осіб), і достовірно рідше – інфільтративний (42,1 проти 12,3 %).

Аналіз даних мікробіологічного дослідження доводить, що частота виявлення бактеріовиділення лише за позитивним мазком на КСБ становила 54,7 та 50,6 %; за позитивним мазком на КСБ і культурою МБТ – 44,2 та 45,7 %; лише за культурою МБТ – 1,1 та 3,7 %.

За характером частіше виявляли помірне (46,3 та 56,8 %) і рясне (38,9 та 38,3 %) бактеріовиділення, а питома частка масивного була втричі вищою у хворих із новими випадками хіміорезистентного туберкульозу легень (14,7 проти 4,9 %; $p < 0,05$).

Ефективність хіміотерапії на стаціонарному етапі, визначена за частотою припинення бактеріовиділення, становила 82,1 та 72,8 %. Водночас 22,1 % хворих обох груп переводилися на амбулаторний етап лікування бактеріовиділювачами. Частота закриття деструкцій у легеневій тканині на стаціонарному етапі становить лише 12,6 та 7,4 % ($p < 0,05$); позитивна динаміка спостерігалася в 51,6 та 59,3 % пацієнтів; разом із тим без істотних змін залишалися деструкції в третини хворих обох груп (35,8 та 33,3 %), які мають високий ризик рецидиву хіміорезистентного туберкульозу легень.

Дотриматися терміну стаціонарного лікування вдалося третині пацієнтів (35,8 та 25,3 %), більш як половина хворих (53,8 та 51,7 %) завершили 8-місячний курс, решта (10,4 та 23,0 %) самовільно покинули стаціонар після 4 місяців інтенсивної терапії.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-10-13

Література

1. Барбова А.І., Журило О.А., Трофімова П.С. та ін. Сучасні підходи щодо проведення бактеріологічної ідентифікації мікобактерій. *Укр. пульмонол. журн.* 2013; 3: 28-32.
2. Литвиненко Н.А., Черенько С.О., Погребна М.В. та ін. Раціональний вибір індивідуалізованих режимів хіміотерапії для хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2013; 4 (15): 46-54.
3. Мельник В.М., Новожилова І.О., Матусевич В.Г. та ін. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз в Україні: аналіз офіційної звітності. *Укр. пульмонол. журн.* 2014; 2: 36-39.
4. Нізова Н.М. Туберкульоз в Україні: Аналітично-статистичний довідник. – К., 2019. – 115 с.
5. Петренко В.І., Долинська М.Г. Об'єднуємося, щоб покласти край туберкульозу. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2016; 1 (24): 5-6.
6. Тодоріко Л.Д., Гуменюк М.І., Шевченко О.С., Єременчук І.В., Сем'янів І.О. Прогностичний аналіз ситуації з туберкульозу у світі за результатами щорічної доповіді ВООЗ. *Infusion & Chemotera*. 2019; 4: 5-9. DOI: 10.32902/2663-0338-2019-4-10-17.
7. Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томену. Вопросы и ответы / Под редакцией Т. Фридена. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2004.– 386 с.
8. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Гуменюк М.І., Линник М.І. Епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні. *Infusion & Chemotera*. 2019; 4: 5-9. DOI: 10.32902/2663-0338-2019-4.
9. Фещенко Ю.І., Тодоріко Л.Д., Кужко М.М., Гуменюк М.І. Патоморфоз туберкульозу – реалії сьогодення, хіміорезистентність як ознака прогресування. *Укр. пульмонол. журн.* 2018; 2: 6-10. DOI: 10.31215/306-4927-2018-100-2-2-10.
10. Черенько С.О., Гранкіна Н.В., Погребна М.В. Тривалість інтенсивної фази хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2014; 4 (23): 7-11.
11. Duraisamy K. et al. Does alcohol consumption multidrug-resistant tuberculosis treatment affect outcome? *Ann. Am. Thorax. SOS.* 2014; 5 (11): 712-718.
12. Gehlberg I.S., Wolff S.B., Alex E.N. Indicators of liver function in patients with MDR-TB patients and their dynamics in the course of chemotherapy. HIV-associated TB: epidemiological, clinical and social aspects: materials of the international scientific-practical conference on October 29-30, 2015 in Grodno: Abstracts. Grodno (Belarus). 2015: 176-177.
13. Caminero J.A. Multi-drug resistant tuberculosis: epidemiology, risk, factors and case finding. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14: 382-390.

References

1. Barbova A.I., Zhurylo O.A., Trofimova P.S. et al. Suchasni pidkhody shchodo provedennia bakteriolohichnoi identyfikatsii mikobakterii [Current approaches to bacteriological identification of mycobacteria]. *Ukr. pulmonol. zhurn.* 2013; 3: 28-32.
2. Lytvynenko N.A., Cherenko S.O., Pohrebna M.V. et al. Ratsionalnyi vybir indyvidualizovanykh rezhymiv khimioterapii dlia khvorykh na multyrezystentnyi tuberkuloz ta tuberkuloz iz rozshyrenoiu rezystentnistiu MBT do protytuberkuloznykh preparativ [The rational choice of individualized chemotherapy regimens for patients with multidrug-resistant tuberculosis and tuberculosis with extended MBT resistance to antituberculosis drugs]. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia.* 2013; 4 (15): 46-54.
3. Melnyk V.M., Novozhylova I.O., Matusevych V.H. et al. Efektyvnist likuvannia khvorykh na multyrezystentnyi tuberkuloz v Ukraini: analiz ofitsiinoi zvitnosti [Effectiveness of treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis in Ukraine: analysis of official reports]. *Ukr. pulmonol. zhurn.* 2014; 2: 36-39.
4. Nizova N.M. Tuberkuloz v Ukraini: Analitychno-statystychnyi dovidnyk [Tuberculosis in Ukraine: An analytical and statistical reference book]. – K., 2019. – 115 p.
5. Petrenko V.I., Dolynska M.H. Obiednuiemosia, shchob poklasty krai tuberkulozu [Uniting to put an end to tuberculosis]. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia*. 2016; 1 (24): 5-6.
6. Todoriko L.D., Humeniuk M.I., Shevchenko O.S., Yeremenchuk I.V., Semianiv I.O. Prohnostychnyi analiz sytuatsii z tuberkulozu u sviti za rezultatamy shchorichnoi dopovidi VOOZ [Prognostic analysis of the global tuberculosis situation, based on the WHO annual report]. *Infusion & Chemotera.* 2019; 4: 5-9. DOI: 10.32902/2663-0338-2019-4-10-17.
7. Tuberkulez: vyiavlenye, lechenye i monytorynh po K. Tomenu. Voprosy i otvety [Tuberculosis: detection, treatment and monitoring according to K. Tomen. Questions and answers] / Ed. by T. Fryden. – Zheneva: Vsemyrnaia orhanyzatsyia zdravookhranenyia, 2004. – 386 p.
8. Feshchenko Y.I., Melnyk V.M., Humeniuk M.I., Lynnyk M.I. Epidemiolohichna sytuatsiia z tuberkulozu v Ukraini [The epidemiological situation of tuberculosis in Ukraine]. *Infusion & Chemotera.* 2019; 4: 5-9. DOI: 10.32902/2663-0338-2019-4.
9. Feshchenko Y.I., Todoriko L.D., Kuzhko M.M., Humeniuk M.I. Patomorfoz tuberkulozu – realii sohodennia, khimiorezystentnist yak oznaka prohresuvannia [Tuberculosis pathomorphosis – the realities of today, chemoresistance as a sign of progression]. *Ukr. pulmonol. zhurn*. 2018; 2: 6-10. DOI: 10.31215/306-4927-2018-100-2-2-10.
10. Cherenko S.O., Hrankina N.V., Pohrebna M.V. Tryvalist intensyvnoi fazy khimioterapii pry likuvanni khvorykh na multyrezystentnyi tuberkuloz [Duration of intensive phase of chemotherapy in the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis]. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia.* 2014; 4 (23): 7-11.
11. Duraisamy K. et al. Does alcohol consumption multidrug-resistant tuberculosis treatment affect outcome? *Ann. Am. Thorax. SOS.* 2014: 5 (11): 712-718.
12. Gehlberg I.S., Wolff S.B., Alex E.N. Indicators of liver function in patients with MDR-TB patients and their dynamics in the course of chemotherapy. HIV-associated TB: epidemiological, clinical and social aspects: materials of the international scientific-practical conference on October 29-30, 2015 in Grodno: Abstracts. Grodno (Belarus). 2015: 176-177.
13. Caminero J.A. Multi-drug resistant tuberculosis: epidemiology, risk, factors and case finding. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14: 382-390.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Сахелашвілі Манана Іванівна
Професор кафедри фтизіатрії та пульмонології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
Д-р мед. наук.
477, вул. Зелена, м. Львів, 79060, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-2503-5440

Платонова Ірина Львівна
Старший науковий співробітник, завідувач лабораторії молекулярно-генетичних досліджень науково-дослідного інституту епідеміології та гігієни Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
Канд. біол. наук.
12, вул. Зелена, м. Львів, 79005, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-3171-5706

Сахелашвілі-Біль Ольга Іванівна
Лікар-фтизіатр Львівського регіонального фтизіопульмонологічного лікувально-діагностичного центру.
477, вул. Зелена, м. Львів, 79060, Україна.

Тлустова Тетяна Володимирівна
Завідувач відділення діагностики хіміорезистентних форм туберкульозу ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7930-5832

Sakhelashvili Manana Ivanivna
Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology of Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky.
MD.
477, Zelena st., Lviv, 79060, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-2503-5440

Platonova Iryna Lvivna
Associate Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Genetic Methods of Researches of the Research Institute of Epidemiology and Hygiene of Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky.
PhD.
12, Zelena st., Lviv, 79005, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-3171-5706

Sakhelashvili-Bil Olga Ivanivna
Phthisiologist at Lviv Regional Phthisiopulmonological Clinical Treatment and Diagnostic Center.
477, Zelena st., Lviv, 79060, Ukraine.

Tlustova Tetiana Volodymyrivna
Head of the Department of Diagnostic of Chemically Resistant Forms of Tuberculosis of National institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine.
PhD
10, Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7930-5832

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPODENCT TO
Сахелашвілі Манана Іванівна
477, вул. Зелена, м. Львів, 79060, Україна.
E-mail: sakhelashvilimanana@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-10-13

UDC: 616.24-002.5-085.015.8-022.36-07-052]:314.117.3

The relevance of household contacts tracing among child contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis

O.M. Raznatovska[1], A.S. Moskaliuk[1], T.A. Grekova[1], L.I. Chernyshova[2], O.O. Pushnova[2], T.I. Shelestina[2]
1. Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia
2. Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional Tuberculosis Clinical Dispensary", Zaporizhzhia

Conflict of interest: none

BACKGROUND. The World Health Organization (WHO) reports an unknown contact history of pediatric tuberculosis (TB), especially in children younger than 5 years old. Tracing pediatric household contacts of patients with multidrug-resistant TB (MDR-TB) is considered to be a highly effective intervention for detection of new cases of chemoresistant TB in children and timely prevention of its transmission.
OBJECTIVE. To study the nature of TB process manifestations and concordance of mycobacterium tuberculosis (MBT) drug resistance profiles in household child contacts of patients with MDR-TB.
MATERIALS AND METHODS. The nature of TB process manifestations and concordance of MBT drug resistance profiles in 12 household child contacts of patients with MDR-TB in 6 households (6 adult MDR-TB index patients, IP) were studied. Adults and children were examined and treated in the Pulmonary Tuberculosis Department No 3 and in the Pediatric Department of the Clinical Base of the Department of Phthisiology and Pulmonology of Zaporizhzhia State Medical University at the Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional Tuberculosis Clinical Dispensary".
RESULTS AND DISCUSSION. The tracing of children who were household contacts of the MDR-TB IP revealed the following features. The incidence of child TB was 2 times higher than that of contact adults (44 % vs. 20 %). Moreover, the incidence among children younger than 2 years of age was almost 3 times higher than in children across other age groups (54.5 % vs. 18.2 % in children younger than 5 years of age and 18.2 % in children aged 5 years and older). The children were non-BCG vaccinated in 63.6 % of cases. There was an alarmingly high rate of non-BCG vaccinated children, namely 83.3 % among individuals younger than 2 years of age and all of those younger than 5 years of age (100 %). The children mostly presented small clinical forms of non-destructive TB: intrathoracic lymph node TB (36.4 %), MBT complex (36.4 %) and focal TB (18.2 %). Most of the children (63.6 %) who developed TB were detected within the first year of IP with MDR-TB follow-up, and it is worthy of note that in the majority of cases (4 households; 66.6 %). With respect to the concordance of MBT drug resistance profiles between the children and MDR-TB IP in the households, diagnosis in children was microbiologically confirmed in only 3 cases (3 households) demonstrating the complete concordance of profiles in each one. At the same time, the complete concordance of MBT drug resistance profiles between adult household contacts and the MDR-TB IP was also recorded in 3 cases. As is evident, across the household contacts group aged between 0 and 18 years who were exposed to the MDR-TB IP, the most susceptible to develop TB were non-BCG vaccinated children younger than 2 years. More worryingly is that among 3 microbiologically conformed individuals of this age group, 2 children younger than 2 years were found to have their own drug resistant MTB isolates.
CONCLUSIONS. Tracing household child contacts of MDR-TB IP is particularly effective for timely detection of active TB within the first year of MDR-TB IP follow-up. Non-BCG vaccinated children younger than 2 years of age are at the highest risk for MDR-TB followed by non-BCG vaccinated children younger than 5 years of age. The early detection and timely antimycobacterial therapy initiation based on drug susceptibility test results of a MDR-TB IP is a guarantee not only for an effective treatment but also for a reduction in the MDR-TB transmission to other persons.

KEY WORDS: contact tracing, household, children, multidrug-resistant tuberculosis.

Актуальність відстеження дітей, які контактували з хворими на мультирезистентний туберкульоз у межах домогосподарства

О.М. Разнатовська[1], А.С. Москалюк[1], Т.А. Грекова[1], Л.І. Чернишова[2], О.О. Пушнова[2], Т.І. Шелестіна[2]
1. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя
2. КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер», м. Запоріжжя

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) вказують, що захворювання на туберкульоз (ТБ) у дитячому віці, особливо до 5 років, свідчить про невстановлене джерело інфекції. Відстеження дітей, які контактували з хворими на мультирезистентний ТБ (МРТБ) у межах домогосподарства, є високоефективним втручанням для своєчасного виявлення нових випадків хіміорезистентного ТБ у дітей і запобігання його передачі.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-14-23

МЕТА. Вивчення характеру проявів туберкульозного процесу та збігу профілів лікарської стійкості мікобактерій туберкульозу (МБТ) у дітей, які контактували з хворими на МРТБ у межах домогосподарства.
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Характер проявів туберкульозного процесу та збіг профілів лікарської стійкості МБТ вивчалися в 12 дітей, які контактували з хворими на МРТБ у межах 6 домогосподарств (6 дорослих індексних пацієнтів (ІП) з МРТБ). Обстеження та стаціонарне лікування дорослих і дітей відбувалися у відділенні легеневого туберкульозу № 3 та в дитячому відділенні клінічної бази кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету в Комунальній установі «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер».
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Відстеження дітей, які контактували з ІП з МРТБ у межах домогосподарства, дало змогу виявити такі особливості. Дитяча захворюваність на ТБ у 2 рази перевищувала таку в контактних дорослих (44 % проти 20 %). При цьому захворюваність серед дітей віком до 2 років була вищою майже в 3 рази щодо інших розрізів дитячого віку (54,5 % проти 18,2 % у віці до 5 років і 18,2 % у віці понад 5 років). У 63,6 % випадків діти не були щеплені вакциною БЦЖ. Насторожує той факт, що нещепленими були 83,3 % дітей до 2 років і всі діти до 5 років (100 %). Серед клінічних форм захворювання в дітей переважали малі форми недеструктивного ТБ: ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (36,4 %), первинний туберкульозний комплекс (36,4 %) і вогнищевий ТБ (18,2 %). Більшість дітей (63,6 %), які захворіли на ТБ, виявлені в перший рік спостереження за ІП з МРТБ, при цьому в переважній кількості домогосподарств – 4 (66,6 %). Щодо збігу профілів лікарської стійкості МБТ у домогосподарствах у дітей з ІП з МРТБ, то бактеріовиділення зареєстровано лише в 3 дітей (3 домогосподарства) й у всіх випадках встановлено повний збіг профілів. При цьому в 3 домогосподарствах у дорослих контактних осіб зареєстровано також повний збіг профілів лікарської стійкості МБТ з ІП з МРТБ. Отже, серед контингенту віком 0-18 років, які контактували з ІП з МРТБ у межах домогосподарства, найбільш схильними до розвитку ТБ були невакциновані діти до 2 років. Викликає занепокоєння те, що серед 3 бактеріовиділювачів цього контингенту власна лікарська стійкість МБТ була діагностована у 2 дітей віком до 2 років.
ВИСНОВКИ. Відстеження дітей, які контактували з ІП з МРТБ у межах домогосподарства, є особливо корисним для своєчасного виявлення в них активного ТБ у перший рік спостереження за ІП з МРТБ. Найбільшою групою ризику МРТБ є не щеплені вакциною БЦЖ діти до 2 років, на другому місці – не щеплені вакциною БЦЖ діти до 5 років. Раннє виявлення та своєчасне призначення антимікобактеріальної терапії з урахуванням результатів тесту на медикаментозну чутливість ІП з МРТБ є запорукою не лише ефективного лікування, але й скорочення подальшої передачі МРТБ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: відстеження контакту, домогосподарства, діти, мультирезистентний туберкульоз.

Актуальность отслеживания детей, контактировавших с больными мультирезистентным туберкулезом в пределах домохозяйства

Е.Н. Разнатовская[1], А.С. Москалюк[1], Т.А. Грекова[1], Л.И. Чернышова[2], О.А. Пушнова[2], Т.И. Шелестина[2]
1. Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье
2. КУ «Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер», г. Запорожье
Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) указывают, что заболевание туберкулезом (ТБ) в детском возрасте, особенно до 5 лет, свидетельствует о неустановленном источнике инфекции. Отслеживание детей, контактировавших с больными мультирезистентным ТБ (МРТБ) в пределах домохозяйства, является высокоэффективным вмешательством для своевременного выявления новых случаев химиорезистентного ТБ у детей и предупреждения его передачи.
ЦЕЛЬ. Изучение характера проявлений туберкулезного процесса и совпадения профилей лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) у детей, которые контактировали с больными МРТБ в пределах домохозяйства.
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Характер проявлений туберкулезного процесса и совпадения профилей лекарственной резистентности МБТ изучались у 12 детей, контактировавших с больными МРТБ в пределах 6 домохозяйств (6 взрослых индексных пациентов (ИП) с МРТБ). Обследование и стационарное лечение взрослых и детей проводились в отделении легочного туберкулеза № 3 и в детском отделении клинической базы кафедры фтизиатрии и пульмонологии Запорожского государственного медицинского университета в Коммунальном учреждении «Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер».

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-14-23

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Отслеживание детей, контактировавших с ИП с МРТБ в пределах домохозяйства, позволило выявить следующие особенности. Детская заболеваемость ТБ в 2 раза превышала таковую у контактных взрослых (44 % против 20 %). При этом заболеваемость среди детей в возрасте до 2 лет была выше почти в 3 раза относительно других разрезов детского возраста (54,5 % против 18,2 % в возрасте до 5 лет и 18,2 % в возрасте более 5 лет). В 63,6 % случаев дети не были привиты вакциной БЦЖ. Настораживает тот факт, что непривитыми были 83,3 % детей в возрасте до 2 лет и все дети в возрасте до 5 лет (100 %). Среди клинических форм заболевания у детей преобладали малые формы недеструктивного ТБ: ТБ внутригрудных лимфатических узлов (36,4 %), первичный туберкулезный комплекс (36,4 %) и очаговый ТБ (18,2 %). Большинство детей (63,6 %), которые заболели ТБ, выявлены в первый год наблюдения за ИП с МРТБ, при этом в подавляющем числе домохозяйств – 4 (66,6 %). Что касается совпадения профилей лекарственной устойчивости МБТ в домохозяйствах у детей с ИП с МРТБ, то бактериовыделение зарегистрировано только у 3 детей (3 домохозяйства) и во всех случаях установлено полное совпадение профилей. При этом в 3 домохозяйствах у взрослых контактных лиц зарегистрировано также полное совпадение профилей лекарственной устойчивости МБТ с ИП с МРТБ. Таким образом, среди контингента в возрасте 0-18 лет, контактировавших с ИП с МРТБ в пределах домохозяйства, наиболее склонными к развитию ТБ были невакцинированные дети до 2 лет. Вызывает беспокойство то, что среди 3 бактериовыделителей этого контингента собственная лекарственная устойчивость МБТ была диагностирована у 2 детей в возрасте до 2 лет.

ВЫВОДЫ. Отслеживание детей, контактировавших с ИП с МРТБ в пределах домохозяйства, особенно полезно для своевременного выявления у них активного ТБ в первый год наблюдения за ИП с МРТБ. Наибольшей группой риска МРТБ являются не привитые вакциной БЦЖ дети до 2 лет, на втором месте – не привитые вакциной БЦЖ дети до 5 лет. Раннее выявление и своевременное назначение антимикобактериальной терапии с учетом результатов теста на медикаментозную чувствительность ИП с МРТБ являются залогом не только эффективного лечения, но и сокращения дальнейшей передачи МРТБ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: отслеживание контакта, домохозяйства, дети, мультирезистентный туберкулез.

Introduction

The World Health Organization (WHO) reports an unknown contact history of pediatric tuberculosis (TB), especially in children younger than 5 years old [1].

A household contact person, as defined by the WHO [2], is a person who had been in close and frequent contact by living in the same house with a TB index patient (IP; a patient included in contact tracing for contacts, although this person may not be an infectious source case) for at least 3 days in between 3 weeks before diagnosis and 1 week after diagnosis and commencement of treatment. In this context, there is an emphasis on ensuring careful clinical observation and strict control of active form of TB development among people who had contact with multidrug-resistant TB (MDR-TB) patients.

The literature describes [3, 4] interesting cases of contacts where sputum-smear negative TB children (15 and 9 years old) spread TB to classmate contacts. In both cases, the children had clinical symptoms and continued to attend school. The authors indicate that sputum-smear negative TB children can be a source of tuberculosis infection. Therefore, such cases should be considered contagious until proven otherwise. And contact tracing should be carried out among contacting children with symptoms of TB.

However, the most susceptible to TB infection in index cases are contacts within households due to their close proximity [5].

According to data collected by M.C. Becerra et al. [6], who examined 693 households of IP, the frequency of active MDR-TB among contacts was 60 %, and the frequency of active extensively drug-resistant (XDR) TB was nearly 2 times higher during the 4-year follow-up.

M.C. Becerra et al. [7] conducted another study – retrospective cohort monitoring of child and adult household contacts of patients treated for MDR-TB. Researchers found that childhood TB incidence was 20 % of cases, 47.6 % of whom constituted TB incidence rate per 100,000 child-years in year 1 and 87.5 % were diagnosed with MDR-TB. Moreover, it was found that TB disease rates in children aged more than 1 year were not significantly different from that observed in adults, and child contacts had TB disease rates 30 times higher than in the general population. The authors state that implementation of pediatric household contact investigations is a crucial and necessary component in early diagnosis and treatment of MDR-TB patients, regardless of a child's age.

Based on meta-analysis conducted, G.J. Fox et al. [8] also found that contacts of TB patients are a high-risk group for developing TB, especially within the first year, while noting that children younger than 5 years of age and people living with human immunodeficiency virus (HIV) are particularly at risk.

There is a meta-analysis performed by L. Lancellaa et al. [9] indicating that the risk of TB progression in contact persons aged 0-18 years depends on age being about 15 % in adolescents, 24 % in children aged 1-5 years, and 40-50 % in those aged 2 years and younger. In addition, the tendency to develop rapid TB progression is more frequent in children particularly if they are aged younger than 2 years.

The WHO Program Guidelines for Drug-Resistant TB treatment [10] states that symptomatic TB household contacts of patients with MDR-TB should undergo more enhanced diagnosis than those contacts of drug-sensitive TB patients. This particularly concerns young children living with MDR-TB patients, as they are at a high risk of infection and active

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-14-23

progressive MDR-TB development. Diagnostic examination of contact children to MDR-TB patients should include chest X-ray, tuberculin skin test, sputum or gastric lavage fluid (in young children) examination (Xpert MTB/RIF or sputum smear microscopy, if not available, culture and drug susceptibility test, DST) as well as HIV testing. As soon as a contact child to a MDR-TB patient begins to meet the criteria for active TB diagnosis, treatment should be started using the same antimycobacterial therapy (AMBT) regimen taking into account the same DST data of the IP (MDR-TB source).

In addition to the diagnostic measures recommended by the WHO, L. Lancellaa et al. [9] indicate the need for a IFN-γ release assay (IGRA) (QuantiFERON), especially for subjects who have been vaccinated with BCG and HIV infected as well as for high-risk of MDR-TB children (household contacts of MDR-TB patients).

J.B. Parr et al. [11] studied the concordance of mycobacterium tuberculosis (MBT) drug resistance profiles in households of patients with MDR-TB and contacts of them who subsequently developed MDR-TB. The authors found that among household contacts who developed TB, 88.4 % had isolates resistant to isoniazid and rifampicin, and 40 % of contacts had isolates with MBT drug resistance results that matched the purported source of MDR-TB.

Studies of T.S. Shah et al. [12] showed that household contacts of patients living with MDR-TB had MBT drug resistance results concordant with those of the source case in 50 %.

Thus, tracing pediatric household contacts of patients with MDR-TB is considered to be a highly effective intervention for detection of new cases of chemoresistant TB in children and timely prevention of its transmission.

The purpose of this work is to study the nature of TB process manifestations and concordance of MBT drug resistance profiles in household child contacts of patients with MDR-TB.

Materials and methods

The nature of TB process manifestations and concordance of MBT drug resistance profiles in 12 household child contacts of patients with MDR-TB in 6 households (6 adult MDR-TB IP) were studied. Adults and children were examined and treated in the Pulmonary Tuberculosis Department (PTD) No 3 and the Pediatric Department of the Clinical Base of the Department of Phthisiology and Pulmonology of Zaporizhzhia State Medical University at the Municipal Institution “Zaporizhzhia Regional Tuberculosis Clinical Dispensary” (ZRTBCD).

Results

Household 1 (fig. 1). The IP is a 37-year-old man without a prior history of TB infection. A specific process in the lungs was revealed when the patient presented with bronchopulmonary complaints to a therapist in a local health facility. After further examination in the ZRTBCD, he was admitted to the PTD No 3 with the diagnosis: MDR-TB (new case), infiltrative pulmonary TB in the upper lobe of the right lung, phase of dissemination, destruction + (several cavities up to 3.5 cm in diameter), MBT +, smear (S) +, molecular genetic test (MG) +, culture (C) +, rifampicin resistance (Rif) +, resistance 1 (isoniazid – H, rifampicin – R, streptomycin – S, ethambutol – E), resistance 2 (kanamycin – Km, capreomycin – Cm). The AMBT regimen was initiated based on the DST results.

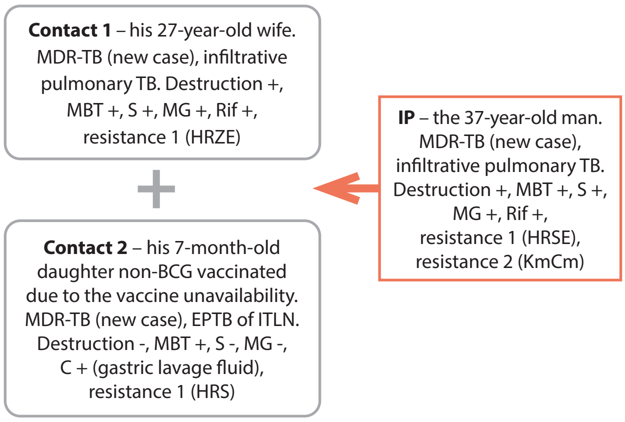


Fig. 1. The 1st household contact investigation of the MDR-TB patient

The IP lived with his 27-year-old wife and 7-month-old daughter. The contact persons were examined immediately after the source MDR-TB patient was detected. The wife had no complaints of her general condition deterioration. However, her chest X-ray showed changes and she was sputum-smear positive. After further examination, she was diagnosed with MDR-TB (new case), infiltrative pulmonary TB in the upper lobe of the left lung, destruction + (cavity up to 1 cm in diameter), MBT +, S +, MG +, C +, Rif +, resistance 1 (HRS, pyrazinamide – Z) and also admitted to the PTD No 3. The AMBT regimen was initiated based on the DST results of her husband.

The 7-month-old infant had not been vaccinated with BCG at birth due to the vaccine unavailability. Upon admission to the Pediatric Department, the child was diagnosed with grade 2 rickets (moderate-to-severe, period of remission); acute postnatal cytomegalovirus infection with liver involvement, convalescent-phase; meningeal brain dysfunction, pyramidal insufficiency syndrome. Results of the examination: Mantoux test – 12 mm, recombinant tuberculosis allergen (RTA) test – 13 mm; a chest computer tomogram (CT) scan showed enlarged intrathoracic lymph nodes (ITLN), abdominal ultrasound (US) revealed hepatosplenomegaly. As a sputum examination was not possible, a gastric lavage fluid was examined. MBT bacterioscopy and MG tests were negative. Based on the follow-up data, the child was diagnosed with a risk of MDR-TB (RMDR-TB) (new case), extrapulmonary TB (EPTB) of ITLN, destruction -, MBT -, S -, MG -, Rif -, resistance (contact with her HRSE father). The AMBT regimen was initiated based on father’s (IP) DST results. A month later, gastric lavage fluid culture results were obtained showing C + and resistance to HRS. The child was diagnosed with MDR-TB (new case), EPTB of ITLN, destruction -, MBT +, S -, MG -, Rif -, C +, resistance 1 (HRS).

Thus, in the household 1, a follow-up of the contacts was carried out immediately after the identification of MDR-TB source (IP). The child had not been vaccinated with BCG and had comorbidities. Despite the fact that 7-month-old infant had TB of ITLN, her own DST results (MBT drug resistance) were obtained via the gastric lavage fluid. All 3 family members were diagnosed with MDR-TB. Drug resistance profiles were: IP (father) – HRSE, contact (mother) – HRSZ, contact (child) – HRS.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-14-23

Household 2 (fig. 2). The IP is a 25-year-old woman (mother) with no previous history of TB. She was diagnosed with TB by a doctor in a local health facility followed by further examination and admission with the diagnosis: MDR-TB (new case), infiltrative pulmonary TB in the lower lobe of the left lung, phase of dissemination, destruction + (cavity up to 2 cm in diameter), MBT +, S +, MG +, C +, Rif +, resistance 1 (HRSEZ). HIV infection, clinical stage 4 (CD4 T-lymphocyte count – 338 cells/μl). Antiretroviral therapy (ART) was started in addition to the AMBT regimen based on the DST results.

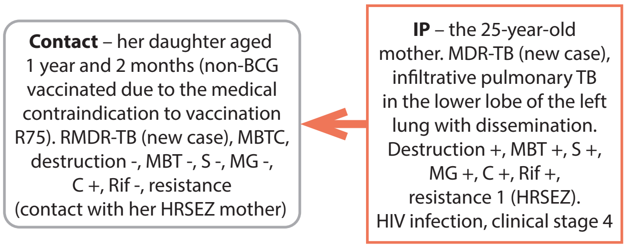


Fig. 2. The 2nd household contact investigation of the MDR-TB patient

The IP lived with her husband (28 years) and her daughter (1 year, 2 months). The contact persons were examined immediately after the source MDR-TB patient was detected. There were no data on active TB infection in husband after further examination. The contact child had not been vaccinated with BCG at birth due to a medical contraindication to vaccination R75 (child born to the HIV infected mother (Z20.6; R75), undetermined child's HIV status). During the follow-up examination, the child was diagnosed with severe concomitant pathology: hydrocephalus, grade 2 rickets (moderate-to-severe, period of remission); acute postnatal cytomegalovirus infection. The diagnostic results: Mantoux test – 10 mm, RTA test – 13 mm, a chest CT scan showed MBT complex (MBTC), abdominal US revealed hepatosplenomegaly. The child was examined for gastric lavage fluid, and MBT was not detected by all the methods. Diagnosis: MDR-TB (new case), MBTC, destruction -, MBT -, S -, MG -, Rif -, resistance (contact with HRSEZ mother). AMBT regimen was prescribed based on the DST results of the IP.

Thus, the contacts of household 2 were investigated immediately after the IP detection. There were no medical data on TB infection or active disease in husband. The non-BCG vaccinated child with severe concomitant pathology was diagnosed with active TB.

Household 3 (fig. 3). The IP is a 36-year-old man (father). He recalled being initially diagnosed and treated for TB when he was a prisoner 7 years previously and switched to Category 5.1 with residual changes after cured TB. In this case, the patient was coinfected with HIV (clinical stage 4) and chronic hepatitis C virus (HCV) infection. He was diagnosed with MDR-TB during TB relapse a year ago and considered as having treatment failure after AMBT completion. It was a family of displaced persons. After resettling in the Zaporizhzhia region, the patient was admitted to the ZRTBCD and diagnosed with XDR-TB, infiltrative right-sided pulmonary TB, destruction + (one cavity with a diameter of 1.5 cm), MBT +, S +, C +, resistance 1 (HRZSE), resistance 2 (levofloxacin – Lfx, moxifloxacin – Mfx, ofloxacin – Ofx, ethionamide – Et); HIV infection, clinical stage 4 (CD4 T-lymphocyte count – 1084 cells/μl); chronic HCV infection. A new course of AMBT was started taking into account the DST results with ART initiation.

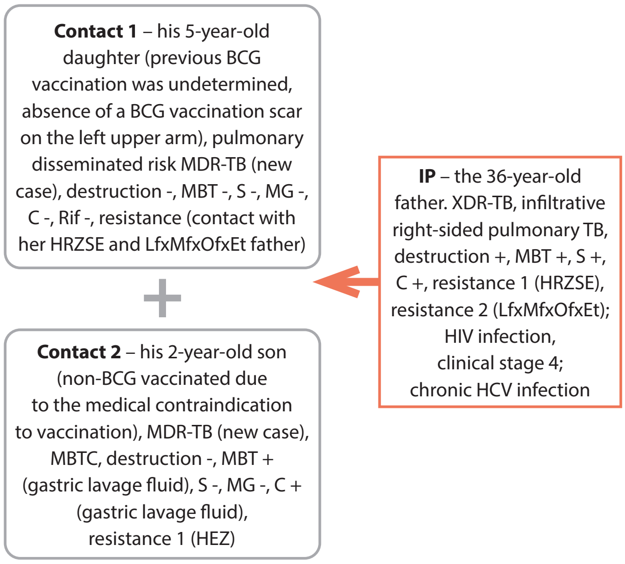


Fig. 3. The 3rd household contact investigation of the MDR-TB patient

The IP (father) lived with his wife and 2 children (a 5-year-old daughter and a 2-year-old son). Initial detailed examination of his wife and children revealed no data on TB infection or active disease. However, both children simultaneously were diagnosed with MDR-TB and presented the following changes one year after their father had been diagnosed with TB relapse identified as MDR-TB.

In the 5-year-old daughter (non-BCG vaccinated): Mantoux test – 17 mm, RTA test – 18 mm; a chest CT scan showed disseminating process in the lungs without cavitation; abdominal US revealed hepatosplenomegaly. The child's sputum and gastric lavage fluid specimens were examined for MBT and all methods tested negative. The diagnosis was made: disseminated pulmonary risk MDR (new case), destruction -, MBT -, S -, MG -, Rif -, resistance (contact with her HRSEZ and LfxMfxOfxEt father). The AMBT regimen was started based on father's (IP) DST results.

The 2-year-old son was non-BCG vaccinated due to a medical contraindication. The diagnostic findings: Mantoux test – 17 mm, RTA test – 23 mm, no cavitation on a chest CT scan, abdominal US showed hepatosplenomegaly. The diagnosis was made: RMDR-TB (new case), MBTC, destruction -, MBT -, S -, MG -, Rif -, resistance (contact with his HRSEZ and LfxMfxOfxEt father). The AMBT regimen was started based on father's (IP) DST results. A month later, gastric lavage fluid culture results were obtained revealing resistance to HEZ following that the child was diagnosed with polyresistant TB (new case), MBTC, destruction -, MBT -, S -, MG -, Rif -, C +, resistance 1 (HEZ). But the continuation of AMBT scheme accounted his father's DST results.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-14-23

Thus, the contacts of household 3 were continuously examined in detail immediately after diagnosis of the IP, but both children were simultaneously found to have active TB a year after the diagnosis of XDR-TB in their father (IP). However, both children were non-BCG vaccinated. The IP's wife did not present clinical findings on TB infection or active disease.

Household 4 (fig. 4). The IP is a 27-year-old man who had being on palliative care in the Regional TB hospital in the Veselianka village (the Zaporizhzhia region) at the time of contact tracing. He was diagnosed with pulmonary fibro-cavernous XDR-TB, destruction +, MBT +, S +, C +, resistance 1 (HRZSE), resistance 2 (LfxMfxCm). He lived in the village in a private house with his father, mother and brother, who were continuously screened as contact persons. At the time of TB diagnosing in the contact persons, the IP had been suffering from XDR-TB for 2 years. Clinical findings related to TB infection or active disease were found in the mother. The IP's father (a 48-year-old contact 1) had an infiltrative destructive process and was hospitalized after detailed examination diagnosed with RMDR-TB (new case), infiltrative TB of the upper lobe of the right lung, destruction + (1 cavity up to 1.0 cm in diameter), MBT -, S -, MG -, Rif -, resistance (contact with his HRZSE and LfxMfxCm son). He was initiated on TB treatment based on his son (IP) DST results. The brother (a 25-year-old contact 2) was also referred to the ZRTBCD. However, after examination, he was diagnosed with XDR-TB (new case), MBTC, destruction +, MBT +, S +, MG +, Rif +, resistance 1 (HREZ), resistance 2 (LfxMfxCmEt). Therefore, the IP's brother started an AMBT regimen based on his own MDS results.

Contact 3 was a 7-year old child (a granddaughter of contact 1 and a daughter of the IP). The girl did not have a relationship with her father since the age of 2, but she communicated with her grandfather (contact 1) regularly and with her uncle (contact 2) occasionally. The child lived in a private house (3 rooms) in a multi-child family: mother, stepfather, 3 sisters (6, 8, 16 years) and 2 brothers (9 and 12 years). The child was BCG vaccinated, a BCG vaccination scar of 5 mm. She had tuberculin skin test conversion 3 years ago and was followed-up in the Category 5.4 of dispensary observation (a preventive treatment was not received). After the grandfather (contact 1) and the uncle (contact 2) admission, the child was examined in detail: Mantoux test – 15 mm with vesicle, RTA test – 18 mm, a chest CT scan showed enlarged ITLN without destructions, abdominal US revealed hepatosplenomegaly, all methods of sputum examination tested negative for MBT. The child was referred to hospital with a diagnosis of RMDR-TB (new case), EPTB of ITLN and axillary lymph nodes (LN), destruction -, MBT -, M -, MG -, Rif -, resistance (contact with her grandfather who was the contact of her HRZSE and LfxMfxOfxCm father – the IP). A treatment was started based on the IP's DST results. The child's family was further examined and there were no data on TB infection or active disease.

Contact 4 was a 4-year-old child (a daughter of contact 2). The father had not lived with his child for 2 years but had visited her periodically. The child lived in a private house with her mother and brother (2-year-old), who were not confirmed with TB infection or active disease after examination. The child being non-BCG vaccinated was examined in detail after her father's (the source and contact 2) admission to the hospital: Mantoux test – 18 mm with vesicle, RTA test – 18 mm, a chest CT scan showed focal opacity without cavitations, abdominal US revealed hepatosplenomegaly, all methods of gastric lavage fluid examination tested negative for MBT. The child was admitted to the ZRTBCD with a diagnosis of RMDR-TB (new case), focal TB of the upper lobe of the right lung, destruction -, MBT -, S -, MG -, Rif -, resistance (contact with her HREZ and LfxMfxCmEt father). The treatment regimen was initiated based on her father's (contact 2) DST results.

Thus, in the household 4, the contact persons were diagnosed with TB in 2 years after diagnosing XDR-TB in the IP. In this case, two children developed TB not being direct contacts of the IP, and they were infected after exposure to adult contacts of the IP (contact 1 and 2). One child was BCG vaccinated, but the other was not. The children were proved to be non-MBT by microbiological tests.

Household 5 (fig. 5). The IP is a 24-year-old woman admitted to the hospital with the diagnosis: pulmonary infiltrative right-sided MDR-TB (new case), destruction +, MBT +, S +, MG +, Rif +, C +, resistance 1 (HRSEZ). The treatment regimen was based on her DST results. She lived in a two-room apartment with a mother and a child aged 1 year and 11 months. The IP's mother did not present clinical data on TB. The child was non-BCG vaccinated. The following changes were noticed after the child's examination: Mantoux test – 14 mm,

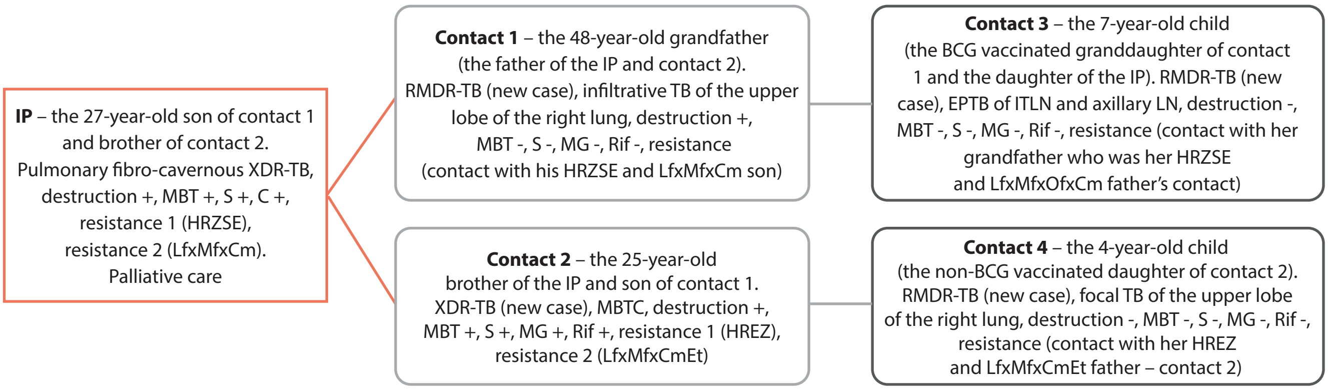


Fig. 4. The 4th household contact investigation of the MDR-TB patient

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-14-23

RTA test – 15 mm with vesicle, a chest CT scan revealed enlarged ITLN without destructions, abdominal US showed hepatosplenomegaly, all methods of gastric lavage fluid examination tested negative for MBT. The child was referred to the ZRTBCD in a week after her mother was admitted with a diagnosis: RMDR-TB (new case), TB of ITLN, destruction -, MBT -, S -, MG -, Rif -, resistance (contact with her HRSEZ mother). The treatment regimen was started based on her mother's (the IP) DST results.

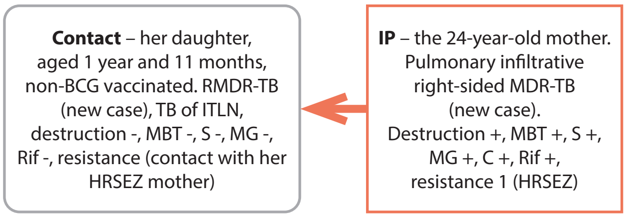


Fig. 5. The 5th household contact investigation of the MDR-TB patient

Thus, contact tracing in household 5 was conducted immediately after the IP detection. The IP's mother was not found to have TB infection or active TB. The non-BCG vaccinated child younger than 2 years of age was diagnosed with active TB.

Household 6 (fig. 6). The IP is 57-year-old male had no prior TB history. He was admitted to the hospital with the diagnosis: rifampicin-resistant TB (Rif-TB) (new case), pulmonary disseminated TB of the upper lobes, destruction -, MBT +, S -, MG +, C +, Rif +. The diagnosis was confirmed by DST results (resistance 1 – H) in 3 weeks: MDR-TB, resistance 1 (HR). He lived in a village in a four-room private house with his wife, daughter, daughter's husband and 5 grandchildren (9, 8, 5 years of age, 2 year-old twins). A household-based follow-up for all contact persons did not identify the wife, the daughter's husband and the children of 8 and 9 years of age with TB infection or active TB.

The daughter (contact 1) was found to have changes based on a chest X-ray and after further examination she was admitted to the hospital diagnosed with: Rif-TB (new case), pulmonary disseminated TB of the upper lobes, destruction -, MBT +, S -, MG +, C -, Rif +, resistance (contact with her HR father). The AMBT regimen was started based on her father's (IP) DST results.

The 5-year-old son of the daughter (contact 1.1, BCG vaccinated, a BCG vaccination scar of 2 mm) presented with Mantoux test – 15 mm, RTA test – 17 mm, a chest CT scan revealed changes in the left lung, abdominal US showed moderate hepatosplenomegaly, all methods of gastric lavage fluid examination tested negative for MBT. The diagnosis was established: RMDR-TB (new case), MBTC in the left lung, destruction -, MBT -, S -, MG -, Rif -, resistance (contact with his HR grandfather). The AMBT regimen was prescribed based on grandfather's (IP) DST results.

Both of the 2-year-old twins (contacts 1.2 and 1.3) were BCG vaccinated with BCG vaccination scars of 2 mm. In a girl (contact 1.2), Mantoux test was 15 mm, RTA test – 16 mm, a chest CT scan revealed enlarged ITLN of the left lung without destruction, abdominal US showed moderate hepatosplenomegaly, and she was diagnosed with RMDR-TB (new case), right-sided ITLN-TB, destruction -, MBT +, S -, MG +, C +, Rif -, resistance (contact with her HR grandfather). The AMBT regimen was initiated based on the grandfather's (IP) DST results. In a boy (contact 1.3), Mantoux test was 14 mm, RTA test – 16 mm, a chest CT scan revealed no changes, abdominal US showed moderate hepatomegaly, and he was diagnosed with tuberculin skin test conversion, TB contact, Category 5.2 A. A course of preventive treatment was started based on the grandfather's (IP) DST results.

The IP was constantly visited by a son (26-year-old contact 2) who lived with his wife and 3 children (a 2.5-year-old daughter and two 7- and 15-year old sons)

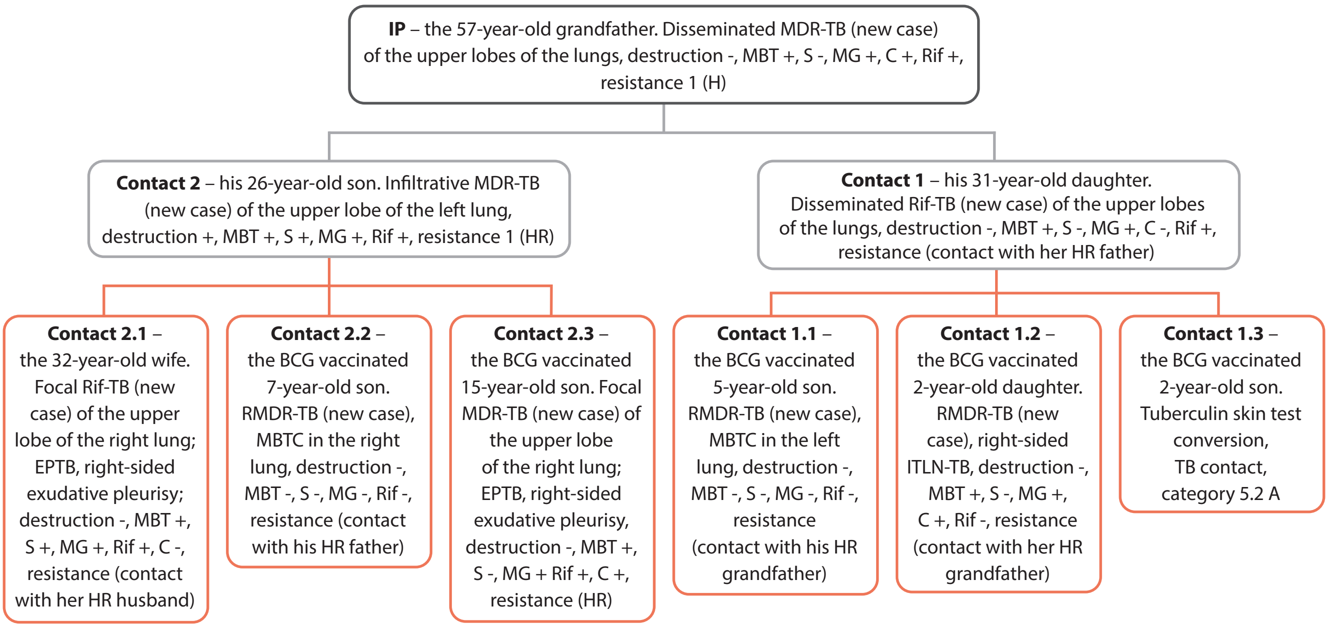


Fig. 6. The 6th household contact investigation of the MDR-TB patient

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-14-23

in a 3-room private house. After being examined, contact 2 was referred to the ZRTBCD diagnosed with Rif-TB (new case), left-sided pulmonary infiltrative TB of the upper lobe, destruction + (one cavity up to 3.5 cm in diameter), MBT +, S +, MG +, Rif +, resistance (contact with his HR father). Culture results of a sputum specimen obtained after 3 weeks indicated C + and the same resistance as the source had (H). Therefore, the diagnosis was established: MDR-TB. The AMBT regimen was started based on the DST results.

Since contact 2 was diagnosed with Rif-TB, all members of his family were examined, among whom only the 2.5-year-old daughter did not present data on TB infection or active disease. The wife of contact 2 (32-year-old contact 2.1) was hospitalized diagnosed with Rif-TB (new case), focal TB of the upper lobe of the right lung; EPTB, right-sided exudative pleurisy; destruction -, MBT +, S +, MG +, Rif +, C -, resistance (contact with her HR husband). The AMBT regimen was prescribed based on her husband's DST results (contact 2).

Clinical findings in the BCG vaccinated 7-year-old son (contact 2.2, BCG vaccination scar of 8 mm): Mantoux test – 15 mm, RTA test – 16 mm, a chest CT scan showed changes in the right lung, abdominal US revealed moderate hepatomegaly, all methods of sputum examination tested negative for MBT. The child was diagnosed with RMDR-TB (new case), MBTC in the right lung, destruction -, MBT -, S -, MG -, Rif -, resistance (contact with his HR father). The AMBT regimen was initiated based on his father's DST results (contact 2).

Clinical findings in the BCG vaccinated 15-year-old son (contact 2.3, BCG vaccination scar was not found): Mantoux test – 12 mm, RTA test – 16 mm, a chest CT scan showed changes, abdominal US revealed moderate hepatomegaly. Culture results of a pleural fluid specimen indicated MBT resistance to HR. The boy was diagnosed with MDR-TB (new case), focal TB of the upper lobe of the right lung; EPTB, right-sided exudative pleurisy, destruction -, MBT +, S -, MG + Rif +, C + (pleural fluid), resistance 1 (HR). The AMBT regimen was started based on the DST results.

Thus, in household 6, TB in contact persons (among 2 families) was detected immediately after diagnosing MDR-TB in the IP. All the contact children of both families were BCG vaccinated. In the IP's family, 3 (the IP's wife and two grandchildren aged 8 and 9 years) of the 7 contact persons did not have TB infection or active TB. One 2-year-old grandson was diagnosed with TB infection and was followed-up in the category 5.2 A of dispensary observation. 3 contact persons were diagnosed with active TB: the IP's daughter – disseminated Rif-TB, the 5- and 2-year old grandchildren presented changes on the chest CT (MBTC and TB of ITLN) without a microbiologically confirmed diagnosis. In the family of the IP's son, only 2.5-year-old daughter of the 5 contact persons had no clinical findings on TB infection or active disease. The IP's son with his wife had microbiologically confirmed TB – MDR-TB and Rif-TB, respectively. The 15-year-old son was positive for MTB resistant to HR in the pleural fluid (MDR-TB), and the 7-year-old son had MBTC without microbiological confirmation.

Discussion

This paper analyzes 6 households with 6 MDR-TB IP. A total of 25 contact persons were examined (fig. 7), of whom 15 persons (60 %) were 0-18 years of age and 10 (40 %) individuals were over 18 years of age (adults). There were 14 children (56 %) and 1 teenager (4 %) among the 0-18 age group. Active TB was detected in 16 contact persons (64 %), of whom 11 were aged between 0 and 18 years (44 %) and 5 were adults (20 %). One contact 2-year-old child was found to be infected and followed-up in the Category 5.2 A of dispensary observation with a preventive AMBT initiation based on the IP's DST results.

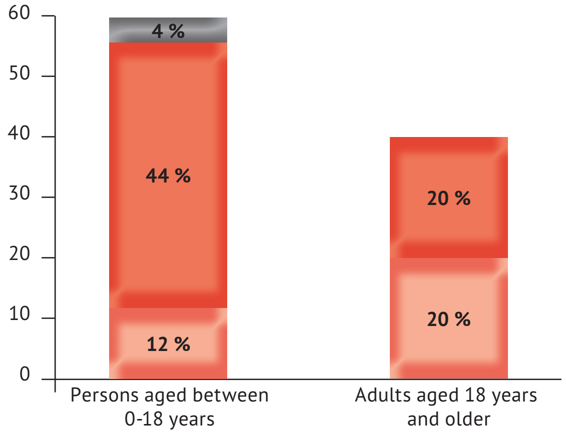


Fig. 7. Distribution of contact persons by age according to the TB infection and disease incidence

The nature of TB manifestations in child household contacts of MDR-TB patients was studied. Indeed, among 11 people aged between 0-18 years, there were 1 teenager (9.1 %) and 10 children (90.9 %), of whom 6 (54.5 %) individuals were younger than 2 years of age, 2 (18.2 %) – younger than 5 years and 2 (18.2 %) – over 5 years of age.

7 children (63.6 %) were non-BCG vaccinated: 5 (83.3 %) of the 6 children aged younger than 2 years and both children (100 %) younger than 5 years of age.

The distribution of TB by clinical forms found that children younger than 2 years of age (n=6) had TB of ITLN in 3 cases (50 %), MBTC in 2 cases (33.3 %) and focal TB in 1 case (16.7 %); 1 case of disseminated TB and 1 case of MBTC were detected in children younger than 5 years of age (n=2) as well as children older than 5 years (n=2) were diagnosed with TB of ITLN (1 case) and MBTC (1 case); the teenager was diagnosed with focal TB.

6 children and 1 teenager (63.6 %) in 4 households (66.6 %) developed TB in the 1st year of MDR-TB IP's follow-up, in the 2nd year – 2 children (18.2 %) in 1 household (16.7 %) and in the 3rd year – 2 children (18.2 %) in 1 household (16.7 %).

MBT drug resistance was identified only in 3 children who were contacts of households exposed to MDR-TB: in 2 children younger than 2 years of age (in the gastric lavage fluid – HRS and HEZ) and in the adolescent (in the pleural fluid – HR).

The analysis of the concordance of MBT drug resistance profiles in households revealed the following:

1) in household 1, both the mother and her 7-month-old child had drug resistance profiles HRS that were completely concordant with that of the IP (father);

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-14-23

2) in household 3, the 2-year-old child had isolates matched the resistance profiles (HEZ) of the IP (father) (the IP – HRSEZ and LfxMfxOfxEt, the child – HEZ);

3) in the household 4, children were proved to be non-MBT by microbiological tests, while the DST results in adults showed almost completely concordant resistance profiles HREZ and LfxMfxCm (the IP – HRZSE and LfxMfxCm, contact 2 – HREZ and LfxMfxCmEt);

4) in household 6, the MBT drug resistance profiles in the IP's son (contact 2) and the teenage grandson (contact 2.3) were found to be completely concordant with the IP for HR and the resistance profiles in 2 adult contacts (contact 1 and contact 2.1) were concordant with the IP for R;

5) it was impossible to compare the drug resistance profiles in households 2 and 5 because children were not microbiologically confirmed.

All the children aged between 0 and 18 years received the AMBT regimen for RMDR-TB immediately after being diagnosed with active TB based on the DST results of the MDR-TB IP. The diagnosis was changed in 3 individuals (2 children younger than 2 years of age and 1 teenager) according to their own DST results obtained, nevertheless the treatment was continued as previously prescribed due to the complete concordance with that of the IP.

Thus, the tracing of children who were household contacts of the MDR-TB IP revealed the following features. The incidence of child TB was 2 times higher than that of contact adults (44 % vs. 20 %). Moreover, the incidence among children younger than 2 years of age was almost 3 times higher than in children across other age groups (54.5 % vs. 18.2 % in children younger than 5 years of age and 18.2 % in children aged 5 years and older). The children were non-BCG vaccinated in 63.6 % of cases. There was an alarmingly high rate of non-BCG vaccinated children, namely 83.3 % among individuals younger than 2 years of age and all of those younger than 5 years of age (100 %). The children mostly presented small clinical forms of non-destructive TB: TB of the ITLN (36.4 %), MBTC (36.4 %) and focal TB (18.2 %).

Most of the children (63.6 %) who developed TB were detected within the first year of IP with MDR-TB follow-up, and it is worthy of note that in the majority of cases (4 households; 66.6 %).

With respect to the concordance of MBT drug resistance profiles between the children and MDR-TB IP in the households, diagnosis in children was microbiologically confirmed in only 3 cases (3 households) demonstrating the complete concordance of profiles in each one. At the same time, the complete concordance of MBT drug resistance profiles between adult household contacts and the MDR-TB IP was also recorded in 3 cases.

As is evident, across the household contacts group aged between 0 and 18 years who were exposed to the MDR-TB IP, the most susceptible to develop TB were non-BCG vaccinated children younger than 2 years. More worryingly is that among 3 microbiologically conformed individuals of this age group, 2 children younger than 2 years were found to have their own drug resistant MTB isolates.

Conclusions

1. Tracing household child contacts of MDR-TB IP is particularly effective for timely detection of active TB within the first year of MDR-TB IP follow-up.

2. Non-BCG vaccinated children younger than 2 years of age are at the highest risk for MDR-TB followed by non-BCG vaccinated children younger than 5 years of age.

3. The early detection and timely AMBT initiation based on DST results of a MDR-TB IP is a guarantee not only for an effective treatment but also for a reduction in the MDR-TB transmission to other persons.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-14-23

References

1. Global Tuberculosis Report 2014. WHO/HTM/TB/2014.08. – 171 p.
2. Latent Tuberculosis Infection. WHO, 2018. CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Baghaie N., Khalilzadeh S., Bolursaz M.R., Parsanejad N. Contact tracing of a 15-year-old girl with smear-negative pulmonary tuberculosis in Tehran. *EMHJ*. 2012; 18 (4): 399-401.
4. Paranjothy S., Eisenhut M., Lilley M., Bracebridge S., Abubakar I., Mulla R., et al. Extensive transmission of mycobacterium tuberculosis from 9 year old child with pulmonary tuberculosis and negative sputum smear. *BMJ*. 2008; 337: a1184. DOI: 10.1136/bmj.a1184.
5. Laghari M., Sulaiman S.A., Khan A.H., Talpur B.A., Bhatti Z., Memon N. Contact screening and risk factors for TB among the household contact of children with active TB: a way to find source case and new TB cases. *BMC Public Health*. 2019; 19: 1274. DOI: 10.1186/s12889-019-7597-0.
6. Becerra M.C., Appleton S.C., Franke M.F., Chalco K., Arteaga F., Bayona J., et al. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011; 377: 147-152. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61972-1.
7. Becerra M.C., Franke M.F., Appleton S.C., Joseph J.K., Bayona J., Atwood S.S., et al. Tuberculosis in children exposed at home to multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr. Infect. Dis*. J. 2013; 32 (2): 115-119. DOI: 10.1097/INF.0b013e31826f6063.
8. Fox G.J., Barry S.E., Britton W.J., Marks G.B. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir.* J. 2013; 41 (1): 140-156. DOI: 10.1183/09031936.00070812.
9. Lancellaa L., LoVecchiob A., Chiappinic E., Tadolinid M., Cirilloe D., Tortoli E., et al. How to manage children who have come into contact with patients affected by tuberculosis. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 2015; 1: 1-12. DOI.org/10.1016/j.jctube.2015.07.002.
10. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11. – 420 p.
11. Parr J.B., Mitnick C.D., Atwood S.S., Chalco K., Bayona J., Becerra M.C. Concordance of resistance profiles in households of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin. Infect. Dis*. 2014; 58 (3): 392-395. DOI: 10.1093/cid/cit709.
12. Shah N.S., Yuen C.M., Heo M., Tolman A.W., Becerra M.C. Yield of contact investigations in households of patients with drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58 (3): 381-391. DOI: 10.1093/cid/cit643.
13. Raznatovska O.M., Mironchuk Y.V., Pushnova O.O., Chernishova L.I., Shelestina T.I., Bezdenezhney V.V. Features of tuberculosis in children not vaccinated with BCG vaccine. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal.* 2018; 4 (109): 593-602. DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.4.135754.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Разнатовська Олена Миколаївна
Завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету.
Д-р мед. наук, професор.
2, вул. Перспективна, м. Запоріжжя, 69035, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-2252-9063

Москалюк Аліна Сергіївна
Лаборант кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету.
2, вул. Перспективна, м. Запоріжжя, 69035, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4831-9486

Грекова Тетяна Анатоліївна
Доцент кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету.
Канд. мед. наук.
31, вул. Сталеварів, м. Запоріжжя, 69035, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9946-3336

Чернишова Людмила Іванівна
Завідувач дитячого відділення КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер».
2, вул. Перспективна, м. Запоріжжя, 69035, Україна.

Пушнова Оксана Олександрівна
Дитячий фтизіатр КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер».
2, вул. Перспективна, м. Запоріжжя, 69035, Україна.

Шелестіна Тетяна Іванівна
Дитячий фтизіатр КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер».
2, вул. Перспективна, м. Запоріжжя, 69035, Україна.

Raznatovska Olena Mykolaivna
Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology of Zaporizhzhia State Medical University.
MD, PhD, Professor.
2, Perspectyvna St., Zaporizhzhia, 69035, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-2252-9063

Moskaliuk Alina Serhiivna
Laboratory assistant of the Department of Phthisiology and Pulmonology of Zaporizhzhia State Medical University.
2, Perspectyvna St., Zaporizhzhia, 69035, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4831-9486

Grekova Tetiana Anatoliivna
Assistant Professor of Department of Pathological Physiology of Zaporizhzhia State Medical University.
PhD.
31, Stalevariv St., Zaporizhzhia, 69035, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9946-3336

Chernyshova Liudmyla Ivanivna
Head of the children's ward of Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional Tuberculosis Clinical Dispensary".
2, Perspectyvna St., Zaporizhzhia, 69035, Ukraine.

Pushnova Oksana Oleksandrivna
Pediatric phthysiologist at the Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional Tuberculosis Clinical Dispensary".
2, Perspectyvna St., Zaporizhzhia, 69035, Ukraine.

Shelestina Tetiana Ivanivna
Pediatric phthysiologist at the Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional Tuberculosis Clinical Dispensary".
2, Perspectyvna St., Zaporizhzhia, 69035, Ukraine.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Разнатовська Олена Миколаївна
2, вул. Перспективна, м. Запоріжжя, 69035, Україна.
E-mail: raxnatovskaya@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-14-23

УДК: 616.37-002:616.233-002

Оцінка стану мікробіоценозу товстої кишки при хронічному обструктивному захворюванні легень у коморбідності з хронічним панкреатитом

Л.С. Бабінець
Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль
Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і хронічного панкреатиту (ХП) призводить до формування в пацієнтів численних обмінно-метаболічних порушень, які негативно відображаються на їхньому трофологічному статусі. За наявності дисбіотичних змін, унаслідок як ХП, так і ХОЗЛ, ферментативна активність мікрофлори товстої кишки (МФТК) стає одним із патогенетичних факторів порушення всмоктування, розвитку діареї, втрати нутрієнтів, ослаблення неспецифічних факторів захисту організму.
МЕТА. Оцінити стан мікробіоценозу товстої кишки (МБТК) у пацієнтів із коморбідністю ХП і ХОЗЛ, а також його взаємозв'язки з параметрами ендотоксикозу, системи про- й антиоксидантів.
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Було обстежено 47 амбулаторних хворих на ХП із ентеропанкреатичним синдромом після 10-14 днів лікування в денному терапевтичному відділенні. Супутнє ХОЗЛ діагностовано у 27 пацієнтів (15 чоловіків і 12 жінок), серед них у 12 – I стадії та в 15 – II стадії.
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. У ході бактеріологічного дослідження копрокультури хворих із коморбідністю ХП і ХОЗЛ було показано достовірне зниження в усіх учасників порівняно з контрольною групою вмісту облігатної МФТК – біфідо- та лактобактерій, зміни в кількісному та якісному складі *Escherichia coli* внаслідок достовірного зменшення форм із нормальними ферментативними властивостями та збільшення – зі зміненими, в тому числі лактозонегативними, а також збільшення кількості умовно-патогенних мікроорганізмів – УПМ (ентеро-, цитробактер та ін.) і патогенної флори (золотистий стафілокок, гриби роду *Candida*, гемолітичні мікроорганізми). Кореляційні зв'язки між умістом малонового альдегіду, церулоплазміну, маркерами ендотоксикозу та загальною кількістю *E. coli* й УПМ є прямими помірними (0,421-0,622; $p<0,05$), що засвідчує достовірну предикторність зниження кількості облігатної та підвищення – патогенної МФТК у поглибленні ендотоксикозу й активації перекисного окислення ліпідів при дисбіотичних змінах у разі коморбідного перебігу ХП і ХОЗЛ, на що доцільно зважати, призначаючи таким пацієнтам комплексне лікування.
ВИСНОВКИ. Наявність супутнього ХОЗЛ у хворих на ХП спричиняла поглиблення порушень у складі МБТК і формування дисбіозу товстої кишки (ДТК). Доведено, що в пацієнтів із зазначеною коморбідністю порівняно з особами без ХОЗЛ частіше спостерігалися ДТК різної глибини (87,8 проти 65,0 % відповідно) та рідше – нормальний МБТК (22,2 проти 35,0 %).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, мікробіоценоз товстої кишки, дисбіоз товстої кишки, ендогенна інтоксикація.

Assessment of the colon microbiocenosis at chronic obstructive pulmonary disease in comorbidity with chronic pancreatitis

L.S. Babinets
Ternopil National Medical University named after I.Y. Horbachevsky Ministry of Public Health of Ukraine, Ternopil
Conflict of interests: none

BACKGROUND. The comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic pancreatitis (CP) leads to the formation of numerous metabolic disorders in patients, which negatively affect their trophological status. In the presence of dysbiotic changes, both due to CP and COPD, the enzymatic activity of the colon microflora (CMF) becomes one of the pathogenetic factors of impaired absorption, diarrhea, loss of nutrients, attenuation of nonspecific factors of body protection.
OBJECTIVE. The purpose of the study was to evaluate the status of the colon microbiocenosis (CMB) in patients with comorbidity of CP and COPD, as well as its relationship with the parameters of endotoxicosis, the system of prooxidants and antioxidants.
MATERIALS AND METHODS. We examined 47 out-patients with CP with enteropancreatic syndrome after 10-14 days of treatment in the out-patient department. Concomitant COPD was diagnosed in 27 people (15 men and 12 women), among them 12 – COPD I and 15 – COPD II.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-24-29

RESULTS AND DISCUSSION. In the bacteriological study of co-culture of patients with comorbidity of CP and COPD showed a significant decrease in all participants in comparison with the control group of obligate bifidobacteria and lactobacilli content – changes in the quantitative and qualitative composition of *Escherichia coli* due to a reliable reduction of the normal power and an increase in forms with altered enzymatic properties, including lactose-negative ones, and an increase in the number of conditionally pathogenic microorganisms – CPM (entero-, cytobacter, etc.) and pathogenic flora (*Staphylococcus aureus*, *Candida fungi*, *hemolytic microorganisms*). The correlation between malonic aldehyde, ceruloplasmin, endotoxicosis markers and total *E. coli* and CPM were directly moderate (0.421-0.622; p <0.05), indicating a significant predictor of decrease in obligate amount and increase the number of pathogenic CMF in the deepening of endotoxicosis and the activation of lipid peroxidation in dysbiotic changes in the comorbid course of CP and COPD, which should be considered in the formation of complex treatment of such patients.

CONCLUSIONS. The presence of concomitant COPD contributed to the deepening of the CMB disorders and the formation of colon dysbiosis (CDB) in patients with CP. There were more frequent CDB of different depth in patients with the indicated comorbidity compared to persons without COPD (87.8 vs 65.0 %, respectively) and less frequent normal CMB (22.2 vs 35.0 %).

KEY WORDS: chronic pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease, colon microbiocenosis, colon dysbiosis, endogenous intoxication.

Оценка состояния микробиоценоза толстой кишки при хронической обструктивной болезни легких в коморбидности с хроническим панкреатитом

Л.С. Бабинец

Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины, г. Тернополь

Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. Коморбидное течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронического панкреатита (ХП) приводит к формированию у пациентов многочисленных обменно-метаболических нарушений, которые отрицательно отражаются на их трофологическом статусе. При наличии дисбиотических изменений, в результате как ХП, так и ХОБЛ, ферментативная активность микрофлоры толстой кишки (МФТК) становится одним из патогенетических факторов нарушения всасывания, развития диареи, потери нутриентов, ослабления неспецифических факторов защиты организма.

ЦЕЛЬ. Оценить состояние микробиоценоза толстой кишки (МБТК) у лиц с коморбидностью ХП и ХОБЛ, а также его взаимосвязи с параметрами эндотоксикоза, системы про- и антиоксидантов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Было обследовано 47 амбулаторных больных ХП с энтеропанкреатическим синдромом после 10-14 дней лечения в дневном терапевтическом отделении. Сопутствующую ХОБЛ диагностировали у 27 пациентов (15 мужчин и 12 женщин), среди них у 12 – I стадии и у 15 – II стадии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В ходе бактериологического исследования копрокультуры больных с коморбидностью ХП и ХОБЛ было показано достоверное снижение у всех участников по сравнению с контрольной группой содержания облигатной МФТК – бифидо- и лактобактерий, изменения в количественном и качественном составе *Escherichia coli* за счет достоверного уменьшения форм с нормальными ферментативными свойствами и увеличения – с измененными, в том числе лактозонегативными, а также увеличения количества условно-патогенных микроорганизмов – УПМ (энтеро-, цитробактер и др.) и патогенной флоры (золотистый стафилококк, грибы рода *Candida*, гемолитические микроорганизмы). Корреляционные связи между содержанием малонового альдегида, церулоплазмина, маркерами эндотоксикоза и общим количеством *E. coli* и УПМ являются прямыми умеренными (0,421-0,622; р <0,05), что свидетельствует о достоверной предикторности снижения количества облигатной и повышения – патогенной МФТК в углублении эндотоксикоза и активации перекисного окисления липидов при дисбиотических изменениях в случае коморбидного течения ХП и ХОБЛ, что целесообразно учитывать, назначая таким пациентам комплексное лечение.

ВЫВОДЫ. Наличие сопутствующей ХОБЛ у больных ХП обусловливало углубление нарушений в составе МБТК и формирование дисбиоза толстой кишки (ДТК). Доказано, что у пациентов с указанной коморбидностью по сравнению с лицами без ХОБЛ чаще наблюдались ДТК разной глубины (87,8 против 65,0 % соответственно) и реже – нормальный МБТК (22,2 против 35,0 %).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический панкреатит, хроническая обструктивная болезнь легких, микробиоценоз толстой кишки, дисбиоз толстой кишки, эндогенная интоксикация.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-24-29

Вступ. Коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і хронічного панкреатиту (ХП) призводить до формування в пацієнтів численних обмінно-метаболічних порушень, які негативно відображаються на їхньому трофологічному статусі [2]. Однією з основних ланок у ланцюгу повноцінного засвоєння нутрієнтів, які визначають якісний і кількісний стан живлення організму людини, є мікробіоценоз товстої кишки (МБТК), а також злагоджене співжиття мікроорганізмів, які його складають [7]. За наявності дисбіотичних змін, унаслідок як ХП, так і ХОЗЛ, ферментативна активність мікрофлори товстої кишки (МФТК) стає одним із патогенетичних факторів порушення всмоктування, розвитку діареї, втрати нутрієнтів, ослаблення неспецифічних факторів захисту організму [1, 3, 4]. Це спонукало проаналізувати стан МБТК у хворих при поєднанні ХП із ХОЗЛ та оцінити його вплив на формування трофологічної недостатності.

Мета дослідження – оцінити стан МБТК у пацієнтів із коморбідністю ХП і ХОЗЛ, а також його взаємозв'язки з параметрами ендотоксикозу, системи про- й антиоксидантів.

Матеріали та методи. У ході дослідження було обстежено 47 амбулаторних хворих на ХП із наявним ентеропанкреатичним синдромом після 10-14 днів лікування в денному терапевтичному відділенні. Вік учасників – 35-70 років, чоловіків – 23 (48,94 %), жінок – 24 (51,06 %). Супутнє ХОЗЛ діагностовано у 27 пацієнтів (15 чоловіків і 12 жінок), серед них у 12 – I стадії та в 15 – II стадії. Тривалість ХП становила від 1 до 30 років, у 62,4 % хворих – 5-10 років. Тривалість ХОЗЛ – 1-25 років, у 68,3 % хворих – близько 10 років. У 73,5 % пацієнтів поєднаний перебіг обох нозологій не перевищував 10 років. Діагноз ХП встановлювали на основі оцінки скарг, анамнезу, результатів клініко-лабораторних та інструментальних досліджень [5, 7, 8]. ХОЗЛ діагностували згідно із сучасними клінічними рекомендаціями [5, 6, 9]. Групу контролю становили 20 практично здорових осіб, зіставних за статтю та віком.

Критерії включення: скарги, характерні для ХП (періодична поява больового синдрому та диспепсичних розладів, таких як нудота, відчуття дискомфорту, важкості, розпирання у верхній частині живота, епігастральній ділянці, хронічні проноси чи закрепи, чергування проносів із закрепами тощо) та для ХОЗЛ (кашель вологий або сухий, задишка, клінічно – сухі розсіяні хрипи над легенями, подовжений видих, анамнестичні фактори на користь ХОЗЛ). Критерії виключення: ознаки декомпенсації легеневого серця, III-IV стадії ХОЗЛ, туберкульоз, онкозахворювання, перенесений гострий інфаркт міокарда впродовж останніх 3 місяців або застійна серцева недостатність, перенесене гостре захворювання, загострення/декомпенсація хронічного захворювання або оперативне втручання впродовж останніх 4 тижнів, постійне використання системних глюкокортикоїдів, відмова брати участь у дослідженні. Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) – антиоксидантну систему захисту (АОЗ) оцінювали за вмістом малонового альдегіду (МА) (Стальна І.Д., Гаршивілі Т.Г., 1977), церулоплазміну (ЦП) (Равін Х.Д., 1987). Ендогенну інтоксикацію (ЕІ) оцінювали за рівнем молекул середньої маси – МСМ1 і МСМ2 у плазмі крові (Габріелян М.І., 1984).

МБТК вивчали за допомогою бактеріологічного дослідження фекалій із кількісним визначенням колоній біфідо- та лактобактерій, Escherichia coli, умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ), гемолітичної та іншої патологічної МФТК (дріжджові грибки, стафілококи тощо) (Епштейн-Литвак Р.В., Вільшанська Ф.Л., 1977). Дисбіоз кишечнику (ДБК) оцінювали за ступенями (Куваєва І.Б., Ладодо К.С., 1991).

Математичну обробку результатів проводили з використанням варіаційно-статистичного аналізу на персональному комп'ютері в програмі Statistica® 5.1 (Statsoft, Inc.). Обраховували середню арифметичну (M), середньоквадратичне відхилення (q), похибку середньої арифметичної (m), коефіцієнти прямої (r) та непрямої (η) кореляції, критерій Стьюдента (t).

Результати дослідження. У клінічній картині ХП, поєднаного з ХОЗЛ, диспепсичний синдром трапляється частіше за больовий (85,7 проти 83,7 %), тоді як при ХП переважає больовий синдром (90,7 проти 65,1 %). Наявність супутнього ХОЗЛ у разі ХП поглиблює зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози, при цьому домінує її середньотяжка форма (95,2 проти 93,02 % у разі ХП без ХОЗЛ).

Отримані результати бактеріологічного дослідження копрокультури хворих із коморбідністю ХП і ХОЗЛ (табл. 1) показали достовірне зниження в усіх учасників порівняно з контрольною групою вмісту облігатної МФТК – біфідо- та лактобактерій, зміни в кількісному та якісному складі *E. coli* внаслідок достовірного зменшення форм із нормальними ферментативними властивостями та збільшення – зі зміненими, в тому числі лактозонегативними, а також збільшення кількості УПМ (ентеро-, цитробактер та ін.) і патогенної флори (золотистий стафілокок, гриби роду *Candida*, гемолітичні мікроорганізми

У табл. 2 наведено дані показників МБТК у хворих на ХП із супутнім ХОЗЛ у міру його ускладнення (у групах пацієнтів із ХОЗЛ I-II стадії).

Окрім того, було проаналізовано вплив патологічних змін МБТК за умови поєднаного клінічного перебігу ХП і ХОЗЛ на стан ендотоксикозу та ПОЛ-АОЗ, а також кореляційні взаємозв'язки між цими параметрами.

Обговорення результатів. Дані дослідження стану МБТК (табл. 1) дають змогу стверджувати, що в пацієнтів із ХП та супутнім ХОЗЛ уміст біфідо- й лактобактерій був достовірно нижчим, а вміст кишкової палички (форм як із нормальними ферментативними властивостями, так і зі зміненими) та золотистого стафілококу – достовірно вищим за такий у групі осіб без ХОЗЛ. Достовірних відмінностей у кількості УПМ, грибів роду *Candida*, гемолітичних мікроорганізмів між групами хворих виявлено не було.

Серед учасників із ХП нормальний МБТК було виявлено в 7 пацієнтів (35,0 %), порушення МБТК різної глибини – в 13 (65,0 %): ДБК 1 ступеня – у 8 (40,0 %), 2 ступеня – у 3 (15,0 %), 3 ступеня – у 2 осіб (10,0 %). Серед учасників із ХП та супутнім ХОЗЛ нормальний МБТК виявлено в 6 пацієнтів (22,2 %), порушення МБТК різної глибини – у 21 (87,8 %): ДБК 1 ступеня – в 11 (40,7 %), 2 ступеня – в 7 (26,0 %), 3 ступеня – в 3 осіб (11,0 %). Серед учасників із супутнім ХОЗЛ I стадії нормальний МБТК спостерігали в 50,0 % осіб, ДБК 1 ступеня – в 33,3 %, 2 ступеня – в 16,7 %; у пацієнтів із супутнім ХОЗЛ II стадії виявляли різної глибини порушення МБТК: ДБК 1 ступеня – в 46,7 %, 2 ступеня – в 33,3 %, 3 ступеня – у 20,0 % хворих.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-24-29

Таблиця 1. Стан МБТК при ХП залежно від наявності супутнього ХОЗЛ

Показник МБТК, КУО/г	Група контролю (n=20)	Пацієнти з ХП (n=20)	Пацієнти з ХП і ХОЗЛ (n=27)	p_1	p_2	p_3
Біфідобактерії	$(1{,}03\pm0{,}28)\times10^9$	$(3{,}07\pm1{,}04)\times10^7$	$(2{,}01\pm0{,}75)\times10^6$	<0,05	<0,05	<0,05
Лактобактерії	$(1{,}05\pm0{,}19)\times10^7$	$(2{,}93\pm1{,}20)\times10^6$	$(6{,}72\pm3{,}87)\times10^5$	<0,05	<0,05	<0,05
Загальне число *E. coli*	$(4{,}25\pm0{,}87)\times10^6$	$(8{,}10\pm2{,}88)\times10^7$	$(4{,}24\pm1{,}46)\times10^8$	<0,05	<0,05	<0,05
E. coli зі зміненими ферментативними властивостями	$(1{,}12\pm0{,}20)\times10^3$	$(3{,}94\pm2{,}42)\times10^5$	$(5{,}59\pm2{,}13)\times10^6$	<0,05	<0,05	<0,05
Золотистий стафілокок	$(1{,}45\pm0{,}30)\times10^2$	$(6{,}62\pm2{,}49)\times10^3$	$(3{,}72\pm1{,}63)\times10^4$	<0,05	<0,05	<0,05
Гриби *Candida albicans*	$(1{,}04\pm0{,}22)\times10^3$	$(1{,}51\pm0{,}54)\times10^4$	$(7{,}80\pm3{,}77)\times10^4$	<0,05	<0,05	>0,05
Гемолітичні мікроорганізми	$(0{,}33\pm0{,}10)\times10^2$	$(7{,}15\pm4{,}97)\times10^2$	$(1{,}68\pm0{,}68)\times10^3$	>0,05	<0,05	>0,05
УПМ (палички, коки)	$(7{,}60\pm1{,}51)\times10^2$	$(1{,}47\pm0{,}99)\times10^6$	$(8{,}64\pm3{,}96)\times10^6$	<0,05	<0,05	>0,05
Ступінь ДБК	0	1,05±0,25	1,26±0,18	–	–	–

Примітки: p_1 – різниця між параметрами в групах осіб із ХП та контролю; p_2 – різниця між параметрами в групах осіб із ХП та ХОЗЛ і контролю; p_3 – різниця між параметрами в групах осіб із ХП та поєднаного перебігу ХП і ХОЗЛ.

Аналіз показників МБТК у групах пацієнтів із ХП та ХОЗЛ I-II стадії (табл. 2) засвідчив, що достовірних відмінностей у зазначених показниках (за винятком умісту біфідобактерій) у групі хворих із супутнім ХОЗЛ I стадії порівняно з пацієнтами лише з ХП не виявлено. У групі хворих із супутнім ХОЗЛ II стадії спостерігалися достовірне зниження цукролітичної анаеробної флори (біфідо- й лактобактерій) і достовірне підвищення *E. coli* порівняно з відповідними показниками в групах осіб лише з ХП та із супутнім ХОЗЛ I стадії. Достовірні відмінності в показниках зростання золотистого стафілококу, грибків роду *Candida*, гемолітичних мікроорганізмів, УПМ були виявлені лише в групі хворих із супутнім ХОЗЛ II стадії порівняно з групами осіб лише з ХП та із супутнім ХОЗЛ I стадії. Отже, ДБК був глибшим за умови поєднання ХП та ХОЗЛ і в разі прогресування останньої.

ДБК у хворих на ХП у поєднанні з ХОЗЛ супроводжувався накопиченням в організмі різноманітних ендотоксинів, що активувало ПОЛ. Це було встановлено в ході кореляційного аналізу між показниками ЕІ, ПОЛ, АОЗ і параметрами МБТК у цих пацієнтів (табл. 3). Отримані коефіцієнти кореляції між умістом МА й маркерів ЕІ та кількістю біфідо- й лактобактерій засвідчили наявність достовірних помірних обернених кореляційних зв'язків між ними. Такі зв'язки із загальною кількістю *E. coli* й УПМ були прямими помірними (р <0,05). Це підтвердило достовірну предикторність зменшення кількості облігатної мікрофлори та збільшення кількості патогенної в розвитку ендотоксикозу й активації ПОЛ.

Отже, в усіх учасників дослідження – хворих на ХП із супутнім ХОЗЛ та без нього – були виявлені значні порушення сапрофітної анаеробної МФТК та УПМ. У всіх хворих на ХП стрімко знижувався вміст притаманної для

Таблиця 2. Показники МБТК у хворих на ХП із супутнім ХОЗЛ I-II стадії

Показник МБТК, КУО/г	Пацієнти з ХП (n=20)	Пацієнти з ХП і ХОЗЛ I стадії (n=12)	Пацієнти з ХП і ХОЗЛ II стадії (n=15)	p_1	p_2	p_3
Біфідобактерії	$(3{,}07\pm1{,}04)\times10^7$	$(4{,}36\pm1{,}44)\times10^6$	$(1{,}22\pm0{,}65)\times10^5$	<0,05	<0,05	<0,05
Лактобактерії	$(2{,}93\pm1{,}20)\times10^6$	$(1{,}50\pm0{,}83)\times10^6$	$(1{,}29\pm0{,}67)\times10^4$	>0,05	<0,05	<0,05
Загальне число *E. coli*	$(8{,}10\pm2{,}88)\times10^7$	$(1{,}87\pm0{,}58)\times10^8$	$(6{,}13\pm2{,}53)\times10^8$	>0,05	<0,05	>0,05
E. coli зі зміненими ферментативними властивостями	$(3{,}94\pm2{,}42)\times10^5$	$(1{,}19\pm0{,}86)\times10^6$	$(9{,}11\pm3{,}57)\times10^6$	>0,05	<0,05	<0,05
Золотистий стафілокок	$(6{,}62\pm2{,}49)\times10^3$	$(2{,}84\pm1{,}70)\times10^3$	$(6{,}46\pm2{,}77)\times10^4$	>0,05	<0,05	<0,05
Гриби *Candida albicans*	$(1{,}51\pm0{,}54)\times10^4$	$(9{,}50\pm3{,}84)\times10^3$	(1,33±0,65)×105	>0,05	>0,05	>0,05
Гемолітичні мікроорганізми	$(7{,}15\pm4{,}97)\times10^2$	$(1{,}08\pm0{,}82)\times10^2$	$(2{,}95\pm1{,}14)\times10^3$	>0,05	>0,05	<0,05
УПМ (палички, коки)	$(1{,}47\pm0{,}99)\times10^6$	$(4{,}29\pm2{,}85)\times10^5$	$(1{,}52\pm0{,}67)\times10^7$	>0,05	<0,05	<0,05
Ступінь ДБК	1,05±0,25	0,67±0,22	1,73±0,21	–	–	–

Примітки: p_1 – різниця між параметрами в групах осіб із ХП та ХОЗЛ I стадії та пацієнтів із ХП; p_2 – різниця між параметрами в групах осіб із ХП та ХОЗЛ II стадії та пацієнтів із ХП; p_3 – різниця між параметрами в групах осіб із ХП та ХОЗЛ I стадії та пацієнтів із ХП та ХОЗЛ II стадії.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-24-29

Таблиця 3. Взаємозв'язки між деякими параметрами ЕІ, ПОЛ, АОЗ і показниками МБТК у пацієнтів із ХП у поєднанні з ХОЗЛ

	Біфідобактерії	Лактобактерії	Загальне число *E. coli*	УПМ (палички, коки)
МА	-0,545	-0,482	+0,421	+0,501
ЦП	-0,628	-0,569	+0,475	+0,464
МСМ1	-0,502	-0,346	+0,524	+0,622
МСМ2	-0,634	-0,413	+0,458	+0,465

Примітка: всі показники статистично достовірні (р <0,05).

здорового організму цукролітичної флори та прогресивно збільшувалася кількість *E. coli*, котра набуває патогенних властивостей за умови перевищення межі в 10^8 КУО/г, що й спостерігалося в групах хворих із супутнім ХОЗЛ. Особливо слід наголосити на достовірному зростанні кількості форм *E. coli* зі зміненими ферментативними властивостями, котрі не в змозі забезпечити гомеостаз кишечнику в таких хворих. Також спостерігалося наростання вмісту УПМ, що є предиктором формування супутніх ентероколітів. Усе вищезазначене було, на нашу думку, підставою для формування та поглиблення трофологічної недостатності при ХП, особливо в разі поєднання з ХОЗЛ.

Висновки

Наявність супутнього ХОЗЛ у хворих на ХП спричиняла поглиблення порушень у складі МБТК і формування ДБК. Було доведено, що в пацієнтів із зазначеною коморбідністю порівняно з особами без ХОЗЛ частіше спостерігалися ДБК різної глибини (87,8 проти 65,0 % відповідно) та рідше – нормальний МБТК (22,2 проти 35,0 %).

Кореляційні зв'язки між умістом МА, ЦП, маркерами ендотоксикозу та загальною кількістю *E. coli* й УПМ є прямими помірними (0,421-0,622; р <0,05), що засвідчує достовірну предикторність зниження кількості облігатної та підвищення кількості патогенної МФТК у поглибленні ендотоксикозу й активації ПОЛ при дисбіотичних змінах у разі коморбідного перебігу ХП і ХОЗЛ, на що доцільно зважати, призначаючи таким пацієнтам комплексне лікування.

Перспективи подальших досліджень: запропонувати програми комплексної корекції дисбіотичних змін при коморбідності ХП і ХОЗЛ.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-24-29

Література
1. Бабінець Л.С. Роль мікробіоценозу кишечнику в формуванні полінутрієнтної та трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит. *Вісн. наук. досл.* 2006; 1: 12-14.
2. Бабінець Л.С., Квасніцька О.С. Вплив супутнього хронічного обструктивного захворювання легень на стан мікробіоценозу товстого кишечнику та клінічний перебіг хронічного панкреатиту. *Кримський терапевтичний журнал.* 2009; 2: 49-54.
3. Бабінець Л.С., Квасніцька О.С., Мігенько Л.М. та ін. Вплив супутніх захворювань на про- й антиоксидантний статус хворих на хронічний панкреатит / *Гастроентерологія. Міжвідом. зб. Вип. 44.* – Д.: Журфонд, 2010. – С. 72-77.
4. Скрыпник И.Н., Маслова А.С. Роль нарушений микробиоценоза кишечника в патогенезе заболеваний внутренних органов. *Ліки України.* 2009; 6: 65-71.
5. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін / За ред. проф. Ю.М. Мостового.– 26-те вид., змін. – К.: Центр ДЗК, 2019.– 792 с.
6. Фещенко Ю.І. та ін. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (національна угода). *Укр. пульмонол. журн.* 2013; 3, додаток: 7-12.
7. Guarner F. et al. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterol. Organization Practice Guideline, 2018 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19probiotics_prebiotics.pdf.
8. Katić M., Švab I. Family medicine. Zagreb: *Medicinska naklada.* 2017; 512: 53-68.
9. World Health Organization Website. Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.who.int/respiratory/copd.

References
1. Babinets L.S. Rol' mikrobiotsenozu kyshechnyku v formuvanni polinutriyentnoyi ta trofolohichnoyi nedostatnosti u khvorykh na khronichnyy pankreatyt [The role of intestinal microbiocenosis in the formation of polynuclear and trophological insufficiency in patients with chronic pancreatitis]. *Visn. nauk. dosl.* 2006; 1: 12-14 (in Ukrainian).
2. Babinets L.S., Kvasnitska O.S. Vplyv suputn'oho khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoryuvannya lehen' na stan mikrobiotsenozu tovstoho kyshechnyku ta klinichnyy perebih khronichnoho pankreatytu [Influence of concomitant chronic obstructive pulmonary disease on the status of microbiocenosis of the colon and clinical course of chronic pancreatitis]. *Krymskyy terapevtychnyy zhurnal.* 2009; 2: 49-54 (in Ukrainian).
3. Babinets L.S., Kvasnitska O.S., Mihenko L.M. et al. Vplyv suputnikh zakhvoryuvan' na pro- ta antyoksydantnyy status khvorykh na khronichnyy pankreatyt [The influence of concomitant diseases on the pro- and antioxidant status of patients with chronic pancreatitis]. *Hastroenterolohiya. Mizhvidom. zb.* Vyp. 44. – D.: Zhurfond, 2010. – P. 72-77 (in Ukrainian).
4. Skrypnyk Y.N., Maslova A.S. Rol' narushenyy mykrobyotsenoza kyshechnyka v patoheneze zabolevanyy vnutrennykh orhanov [The role of intestinal microbiocenosis disorders in the pathogenesis of internal organ diseases]. *Liky Ukrayiny.* 2009; 6: 65-71 (in Russian).
5. Suchasni klasyfikatsiyi ta standarty likuvannya zakhvoryuvan' vnutrishnikh orhaniv. Nevidkladni stany v terapiyi. Analizy: normatyvni pokaznyky, traktuvannya zmin [Modern classifications and standards of treatment of diseases of internal organs. Emergency conditions in therapy. Analyzes: regulatory indicators, interpretation of changes]. Ed. by prof. Y.M. Mostovyi. – 26-te vyd., zmin. – K.: DZK, 2019. – 792 p. (in Ukrainian).
6. Feshchenko Y.I. et al. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen': etiolohiya, patohenez, klasyfikatsiya, diahnostyka, terapiya (natsional'na uhoda) [Chronic obstructive pulmonary disease: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, therapy (national agreement)]. *Ukr. pul'monol. zhurn.* 2013; 3: 7-12 (in Ukrainian).
7. Guarner F. et al. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterol. Organization Practice Guideline. 2018. Available at: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19probiotics_prebiotics.pdf.
8. Katić M., Švab I. Family medicine. Zagreb: *Medicinska naklada.* 2017; 512: 53-68.
9. World Health Organization Website. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available at: http://www.who.int/respiratory/copd.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS
Бабінець Лілія Степанівна
Завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. Д-р мед. наук, професор.
115/44, вул. Микулинецька, м. Тернопіль, 46022, Україна.
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-0560-1943

Babinets Liliia Stepanivna
Head of the Primary Health Care and General Practice of Family Medicine Department of Ternopil National Medical University named after I. Y. Horbachevsky Ministry of Public Health of Ukraine. MD, professor.
115/44, Miculinetska st., Ternopil, 46022, Ukraine.
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-0560-1943

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO
Бабінець Лілія Степанівна
115/44, вул. Микулинецька, м. Тернопіль, 46022, Україна.
Тел.: +38 (067) 352-07-43.
E-mail: lilyababinets@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-1-24-29

PLoS One. 2019; 14 (12): e0226507. Published online 2019 Dec 27. DOI: 10.1371/journal.pone.0226507

Factors predictive of the success of tuberculosis treatment: a systematic review with meta-analysis

N.M. Chaves Torres[1, 2], J.J. Quijano Rodríguez[2], P.S. Porras Andrade[3], M.B. Arriaga[4, 5], E.M. Netto[1, 5]
1. Department of Medicine and Health, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil
2. Department of Medicine, Nueva Granada Military University, Bogotá, D.C., Colombia
3. Department of Biology, The University of Queensland, Brisbane, Australia
4. Gonzalo Moniz Institute, Gonzalo Cruz Foundation, Salvador, Bahia, Brazil
5. Department of Epidemiology, José Silveira Foundation, Salvador, Bahia, Brazil
Conflict of interest: none

OBJECTIVE. To produce pooled estimates of the global results of tuberculosis (TB) treatment and to analyze the predictive factors of successful treatment.
MATERIALS AND METHODS. Studies published between 2014 and 2019 that reported the results of the treatment of pulmonary TB and the factors that influenced these results. The quality of the studies was evaluated according to the Newcastle – Ottawa quality assessment scale. A random effects model was used to calculate the pooled odds ratio (OR) and 95 % confidence interval (CI). This review was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) in February 2019 under number CRD42019121512.
RESULTS AND DISCUSSION. A total of 151 studies met the criteria for inclusion in this review. The success rate for the treatment of drug-sensitive TB in adults was 80.1 % (95 % CI: 78.4-81.7). America had the lowest treatment success rate, 75.9 % (95 % CI: 73.8-77.9), and Oceania had the highest, 83.9 % (95 % CI: 75.2-91.0). In children, the success rate was 84.8 % (95 % CI: 77.7-90.7); in patients coinfected with HIV, it was 71.0 % (95 % CI: 63.7-77.8), in patients with multidrug-resistant TB, it was 58.4 % (95 % CI: 51.4-64.6), in patients with and extensively drug-resistant TB it was 27.1 % (12.7-44.5). Patients with negative sputum smears 2 months after treatment were almost 3 times more likely to be successfully treated (OR: 2.7; 1.5-4.8), whereas patients younger than 65 years (OR: 2.0; 1.7-2.4), nondrinkers (OR: 2.0; 1.6-2.4) and HIV-negative patients (OR: 1.9; 1.6-2.3) were 2 times more likely to be successfully treated.
CONCLUSIONS. The success of TB treatment at the global level was good, but was still below the defined threshold of 85 %. Factors such as age, sex, alcohol consumption, smoking, lack of sputum conversion at 2 months of treatment and HIV affected the success of TB treatment.

KEY WORDS: tuberculosis, treatment success, predictive factors.

Статтю опубліковано в журналі PLoS One. 2019; 14 (12): e0226507. Опубліковано онлайн 27 грудня 2019 р.
Цифровий ідентифікатор об’єкта (DOI): 10.1371/journal.pone.0226507

Прогностичні фактори успішності лікування туберкульозу: систематичний огляд із метааналізом

Н.М. Чавес Торрес[1, 2], Х.Х. Кіхано Родріґез[2], П.С. Поррас Анраде[3], М.Б. Арріаґа[4, 5], Е.М. Нетто[1, 5]
1. Департамент медицини й охорони здоров’я, Федеральний університет Баїї, м. Сальвадор, Баїя, Бразилія
2. Медичний факультет, Військовий університет Нової Гранади, м. Богота, округ Колумбія, Колумбія
3. Департамент біології, Університет Квінсленду, м. Брісбен, Австралія
4. Інститут Гонсало Моніза, Фонд Гонсало Круса, м. Сальвадор, Баїя, Бразилія
5. Відділ епідеміології, Фонд Хосе Сільвейра, м. Сальвадор, Баїя, Бразилія
Конфлікт інтересів: відсутній

МЕТА. Створити об’єднані оцінки глобальних результатів лікування туберкульозу (ТБ) та проаналізувати прогностичні фактори успішної терапії.
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проаналізовано дослідження, опубліковані між 2014 і 2019 рр., в яких повідомляли про результати лікування ТБ легень і фактори, що вплинули на ці результати. Якість досліджень визначали за шкалою оцінки якості Ньюкасла й Оттави. Для обчислення відношення шансів (ВШ) і 95 % довірчого інтервалу (ДІ) використали модель випадкових ефектів. Цей огляд був зареєстрований у Міжнародному проспективному реєстрі систематичних оглядів (PROSPERO) в лютому 2019 р. під номером CRD42019121512.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Критеріям включення до огляду відповідало загалом 151 дослідження. Частота успішності лікування ТБ у дорослих становила 80,1 % (95 % ДІ: 78,4-81,7). Америка мала найнижчий рівень успішності лікування – 75,9 % (95 % ДІ: 73,8-77,9), а Океанія – найвищий (83,9 %; 95 % ДІ: 75,2-91,0). У дітей частота успішності терапії становила 84,8 % (95 % ДІ: 77,7-90,7), у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ – 71,0 % (95 % ДІ: 63,7-77,8), у пацієнтів із мультирезистентним ТБ – 58,4 % (95 % ДІ 51,4-64,6), у пацієнтів із ТБ із широкою стійкістю до лікарських засобів – 27,1 % (95 % ДІ: 12,7-44,5). Хворі з негативними мазками мокротиння через 2 місяці після терапії мали майже в 3 рази вищу ймовірність успішного лікування (ВШ: 2,7; 95 % ДІ: 1,5-4,8). У 2 рази вищу ймовірність виліковування мали пацієнти віком менш як 65 років (ВШ: 2,0; 95 % ДІ: 1,7-2,4), особи, котрі не вживають алкоголь (ВШ: 2,0; 95 % ДІ: 1,6-2,4), і ВІЛ-негативні хворі (ВШ: 1,9; 95 % ДІ: 1,6-2,5).
ВИСНОВКИ. Успішність лікування ТБ на глобальному рівні є доволі високою, але все ще нижчою за визначений поріг у 85 %. На успішність лікування ТБ впливають вік, стать, уживання алкоголю, куріння, відсутність конверсії мокротиння за 2 місяці лікування та ВІЛ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз, успішність лікування, прогностичні фактори.

Статья опубликована в журнале PLoS One. 2019; 14 (12): e0226507. Опубликовано онлайн 27 декабря 2019 г.
Цифровой идентификатор объекта (DOI): 10.1371/journal.pone.0226507

Прогностические факторы успешности лечения туберкулеза: систематический обзор с метаанализом

Н.М. Чавес Торрес[1, 2], Х.Х. Кихано Родригез[2], П.С. Поррас Анраде[3], М.Б. Арриага[4, 5], Э.М. Нетто[1, 5]
1. Департамент медицины и здравоохранения, Федеральный университет Баии, г. Сальвадор, Баия, Бразилия
2. Медицинский факультет, Военный университет Новой Гранады, г. Богота, округ Колумбия, Колумбия
3. Департамент биологии, Университет Квинсленда, г. Брисбен, Австралия
4. Институт Гонсало Мониза, Фонд Гонсало Круса, г. Сальвадор, Баия, Бразилия
5. Отдел эпидемиологии, Фонд Хосе Сильвейра, г. Сальвадор, Баия, Бразилия
Конфликт интересов: отсутствует

ЦЕЛЬ. Создать объединенные оценки глобальных результатов лечения туберкулеза (ТБ и проанализировать прогностические факторы успешности терапии.
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы исследования, опубликованные между 2014 и 2019 гг., в которых сообщали о результатах лечения ТБ легких и факторах, повлиявших на эти результаты. Качество исследований определяли по шкале оценки качества Ньюкасла и Оттавы. Для вычисления отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ) использовали модель случайных эффектов. Этот обзор был зарегистрирован в Международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO) в феврале 2019 г. под номером CRD42019121512.
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Критериям включения в обзор соответствовало в целом 151 исследование. Частота успешности лечения ТБ у взрослых составляла 80,1 % (95 % ДИ: 78,4-81,7). Америка имела самый низкий уровень успешности лечения – 75,9 % (95 % ДИ: 73,8-77,9), а Океания – самый высокий (83,9 %; 95 % ДИ: 75,2-91,0). У детей частота успешности терапии составила 84,8 % (95 % ДИ: 77,7-90,7), у пациентов с коинфекцией ВИЧ – 71,0 % (95 % ДИ: 63,7-77,8), у пациентов с мультирезистентным ТБ – 58,4 % (95 % ДИ: 51,4-64,6), у пациентов с ТБ с широкой устойчивостью к лекарственным средствам – 27,1 % (95 % ДИ: 12,7-44,5). Больные с отрицательными мазками мокроты через 2 месяца после терапии имели почти в 3 раза более высокую вероятность успешного лечения (ОШ: 2,7; 95 % ДИ: 1,5-4,8). Вероятность излечения была в 2 раза выше у пациентов моложе 65 лет (ОШ: 2,0; 95 % ДИ: 1,7-2,4), лиц, которые не употребляют алкоголь (ОШ: 2,0; 95 % ДИ: 1,6-2,4), и ВИЧ-отрицательных больных (ОШ: 1,9; 95 % ДИ: 1,6-2,5).
ВЫВОДЫ. Успешность лечения ТБ на глобальном уровне довольно высокая, но все еще ниже установленного порога в 85 %. На успешность лечения ТБ влияют возраст, пол, употребление алкоголя, курение, отсутствие конверсии мокроты за 2 месяца лечения и ВИЧ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез, успешность лечения, прогностические факторы.

Introduction

Tuberculosis (TB) remains the leading global cause of death by a single infectious agent; it caused approximately 1.6 million deaths in 2017. An estimated 10 million people developed the disease, of whom 6.4 million (64 %) were notified [1]. Additionally, of the 558,000 estimated cases of rifampicin- and isoniazid-resistant TB (multidrug-resistant TB – MDR-TB) / rifampin-resistant TB (RR-TB), a total of 139,114 people (87 %) received the second-line regimen, and the proportion of MDR-TB cases with extensively drug-resistant TB (XDR-TB) defined as MDR-TB plus resistance to at least one drug in both of the two most important classes of medicines in an MDR-TB regimen: fluoroquinolones and second-line injectable agents (amikacin, capreomycin or kanamycin) was 8.5 % (95 % CI: 6.2-11 %) [1].

The innumerable efforts to end the global TB epidemic have resulted in remarkable developments in research focused on multiple aspects of the disease. Unfortunately, we should rely on poor diagnostic, therapeutic, and preventive options. However, it is estimated that with the current strategies for TB control, the goals of reducing the number of deaths by 95 %, reducing the incidence rate by 90 % and increasing the cure rate of patients receiving first-line treatment to 90 % between 2015 and 2035 will not be reached without intensifying research and development [2]. It is also necessary to strengthen health systems' ability to detect cases early and to improve the quality of care, diagnosis and treatment of people with TB [3].

TB treatment coverage is one of the ten priority indicators for achieving the goals of the End TB Strategy, and it has increased from 51 % in 2013 to 70 % in 2017 [2, 4]. However, the treatment success rate has decreased from 86 % in 2013 to 82 % in 2016; in MDR-TB/RR-TB and XDR-TB cases, the success rate remains low: 55 % and 34 % in 2015 [1]. This situation could be related to the limited evaluation of treatment outcomes in countries with limited resources and to the presence of factors that affect the outcome of TB treatment. Exhaustive estimates of TB treatment outcomes are needed to improve the programmatic management of TB. Therefore, this review with meta-analysis was performed to produce pooled estimates of global TB treatment outcomes and to analyze the predictive factors of successful treatment.

Methods

This review was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) in February 2019 under number CRD42019121512.

Search strategy

PubMed, Medline, Embase, ProQuest, Scopus and Scielo were searched for publications of the last 6 years that is, published between January 2014 and November 2019 that reported the results of treatment for pulmonary TB and the factors that influenced these results. We also searched other sources, such as Google and Google Scholar, and bibliographies to obtain additional references. Our search contained the following terms: tuberculosis, predictive factors, risk factors and treatment outcomes (tuberculosis AND (risk factors OR associated factors OR predictive factors OR characteristics) AND (treatment results OR treatment outcome OR successful treatment OR unsuccessful treatment OR unfavorable outcome OR (poverty OR poor)) AND tuberculosis treatment results) in English, Spanish and Portuguese. Trying to include as many publications as possible about our topic of interest. Approval from the ethics committee was not required.

Data extraction and definitions

All article titles and abstracts were evaluated by two investigators (JR and PP), including all the studies that reported quantitative measurements of the results of tuberculosis treatment, and these results were clearly described according to the WHO criteria. For cases of drug-sensitive TB, only studies that clearly described patients receiving the standard treatment for tuberculosis recommended by the WHO known as short-term treatment (6 months) that includes 4 drugs. Studies that reported exclusively on extrapulmonary TB and those that did not allow the adequate extraction of quantitative data were not included. The full text of articles identified as relevant by any of the reviewers was read.

To determine which full-text articles met the inclusion criteria, two investigators (JR and PP) reviewed all full-text articles, and a third investigator (NC) reviewed a random selection of studies. In cases of disagreement, the two investigators discussed the article until they agreed. One investigator (JR) extracted data from all included studies. The second investigator (NC) independently extracted all numerical data regarding the estimation of the main effect to validate the first review. If data from the same cohort were included in several articles, the article with the most complete data was included. For each included study, detailed information was collected on the design, publication year, country, study population, sample size, definition and measurement of treatment outcomes and associated factors.

Validity assessment

The quality of the included studies was evaluated according to the Newcastle – Ottawa quality assessment scale [5]. It evaluates quality based on the content, design and ease of use of the data for meta-analysis. Two investigators (JR and PP) independently evaluated the quality of the studies, classifying each study as being of either good, acceptable or low quality.

Statistical methods and data synthesis

TB treatment outcome measures were evaluated as the percentage of successful and unsuccessful results among all patients who initiated anti-TB therapy. The results of treatment were defined according to WHO criteria [6]. Successful outcomes were those in which patients met the definition of “cure” or “treatment completion”. Unsuccessful outcomes were those in which patients met the definitions of death, default, failure or transfer. The subgroup analysis was performed by continent (Africa, America, Asia, Europe and Oceania), people living with HIV, children (1 to 15 years of age) and MDR/XDR-TB.

The associations of different variables, such as age (<65 years – 66 years or older), sex (male – female), area of residence (rural – urban), type of case (new – previously-treated), form of TB (pulmonary – extrapulmonary), alcohol consumption (yes – no), smoking (yes – no), HIV status (positive – negative), diabetes (yes – no), baseline sputum smear (positive – negative), and sputum smear microscopy 2 months after treatment (positive – negative), with the TB treatment outcome were measured. It was not possible to test the association from nutritional status, of educational level or socioeconomic status with TB treatment because these variables were evaluated differently in the studies depending on the country or region of origin. The influence of the health facility providing treatment on the results of TB treatment was not addressed in the studies included in this review.

Because most of the studies did not examine the association between these variables and successful treatment outcome as the main effect, unadjusted odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (CI) were calculated as estimates of this association. After a table of results was created for each of the analyses, a random effects model was used to calculate pooled ORs and 95 % CIs as there were high levels of heterogeneity in the study populations. Statistical heterogeneity was assessed using the I^2 statistic. Publication bias was assessed using a funnel plot. All statistical analyses were performed in MedCalc® version 19.03.

Results

As indicated in figure, a total of 1,432 articles were identified. Of these, 992 were not duplicated; 807 of those were excluded after the title and abstract were evaluated, and 185 underwent a detailed review of the full text. A total of 151 studies with 1,550,449 patients with TB from 59 countries distributed among 5 continents met the criteria for inclusion in this review (table).

In total, 95 of the 151 studies were retrospective cohort, 28 were cross-sectional, 25 were prospective cohort and 3 were case-control studies. Of the eligible studies, 91 reported treatment results in cases of TB in adults, 7 in children, 15 in patients coinfected with HIV and 38 in MDR/XDR-TB cases.

Results of TB treatment

The success rate for the treatment of drug-sensitive TB in adults was 80.1 % (95 % CI: 78.4-81.7). A high degree of heterogeneity (I^2: 99.8 %) was observed among the studies, but no publication bias was found in the funnel plot. Based on the subgroup analysis, America had the lowest treatment success rate at 75.9 % (95 % CI: 73.8-77.9), followed by Africa at 78.9 % (95 % CI: 75.5-82.2), Europe at 79.7 % (95 % CI: 76.2-83.0), Asia at 81.6 % (95 % CI: 78.5-84.5) and Oceania at 83.9 % (95 % CI: 75.2-91.0).

The success rate was 84.8 % in children (95 % CI: 77.7-90.7), 71.0 % in patients coinfected with HIV (95 % CI: 63.7-77.8), 58.4 % in patients with MDR-TB (95 % CI: 51.4-64.6) and 27.1 % (95 % CI: 12.7-44.5) in patients with XDR-TB. A high degree of heterogeneity (I^2: 98 %; I^2: 99.8 %; I^2: 99.2 %; I^2: 84.3 %, respectively), was observed in these subgroups, but there was no evidence of publication bias in the funnel plot.

Predictors of TB treatment success

Patients who were smear-negative at 2 months of treatment were almost 3 times more likely to succeed in treatment (OR: 2.7; 1.5-4.8, whereas patients who were younger than 65 years (OR: 2.0; 1.7-2.4), nondrinkers (OR: 2.0; 1.6-2.4) and HIV-negative (OR: 1.9; 1.6-2.3) were 2 times more likely to succeed in treatment. In contrast, diabetes, the TB form and positive baseline sputum smear did not influence the results of treatment.

Discussion

This meta-analysis showed that the success rate for the treatment of drug-sensitive TB in adults was 80.1 % (95 % CI: 78.4-81.7); for those with associated HIV-TB, it was 71.0 % (95 % CI: 63.7-77.8). In patients with XDR-TB it was 27.1 % (95 % CI: 12.7-44.5) and for those with MDR-TB, it was 58.4 % (95 % CI: 51.4-64.6). These values did not differ significantly from those reported by the WHO for 2016 (82 %, 77 %, 34 % and 55 %, respectively) [1]. This result was expected considering that cases of TB require compulsory notification in most countries. A study in Europe (2005), reported a pooled estimate of successful outcomes of 74.4 % (95 % CI: 71.0-77.9 %), this lower estimate than the one reported in this review could be attributed to the fact that the studies analyzed in this work are prior to 2005 [158]. While, another study

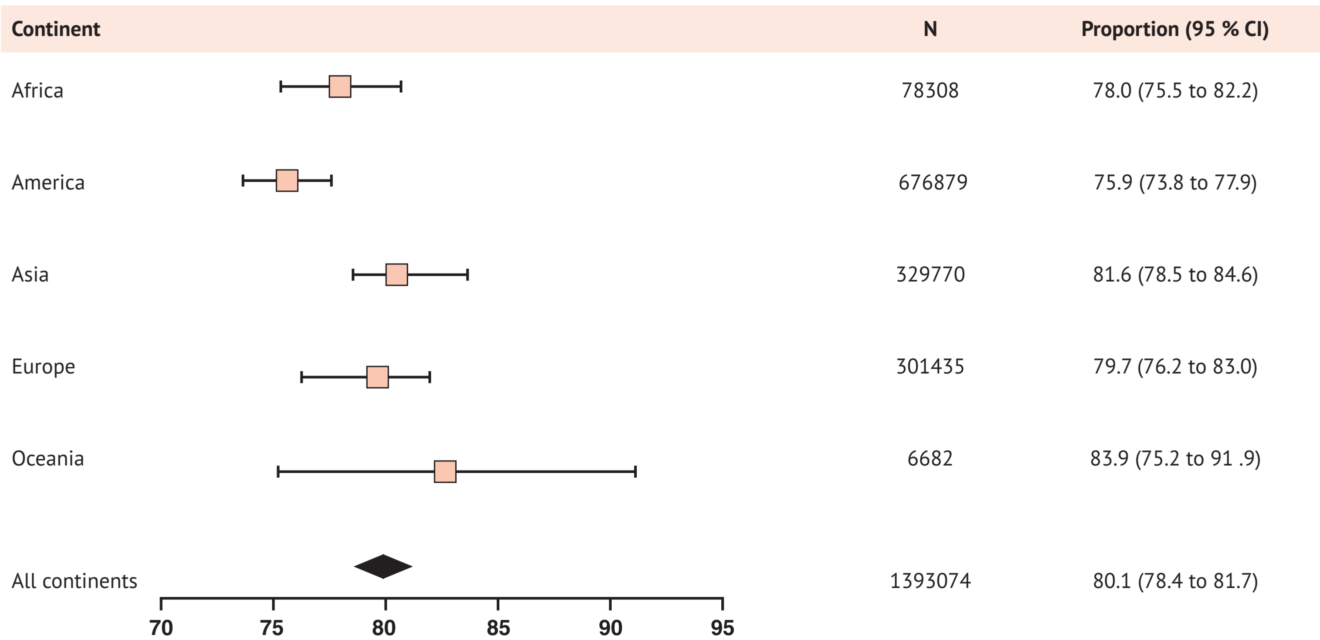


Fig. Pooled estimate of successful tuberculosis treatment outcome

Table. Factors predictive of favorable outcomes of tuberculosis treatment

	Included studies	Exposed	Not exposed	Odds ratio	95 % CI
Negative smear in the 2nd month	9	8715/12233	4082/7077	2.7	1.5 – 4.8
Age <65 years	15	32384/36587	6937/8127	2.0	1.7 – 2.4
Non-alcoholic	9	18074/30334	4118/7609	2.0	1.6 – 2.4
HIV negatives	35	51769/64024	43781/76845	1.9	1.6 – 2.3
New cases	34	86862/122085	17595/31183	1.6	1.5 – 1.6
No smoking	16	22336/26922	15092/19442	1.5	1.3 – 1.7
Urban residence	27	52617/78278	23016/28380	1.2	1.0 – 1.4
Female sex	61	74645/95809	128387/173218	1.2	1.1 – 1.3
No diabetes	11	34836/53800	4161/5482	1.1	0.9 – 1.5
Pulmonary tuberculosis	34	83906/118231	27509/42250	1.1	0.9 – 1.3
Positive smear on admission	15	39422/57407	31945/46381	1.0	0.8 – 1.2

in Ethiopia, reported a global success rate of combined TB treatment of 86 % (with a 95 % CI: 83-88 %), higher than our estimate of successful treatment [159]. To XDR and MDR TB a review published in 2017 reported pooled treatment success of 26 % and 60 % respectively, which is not different from our results [160]. However, these results should be improved to cure 90 % of patients. The results of TB treatment improve with the use of adherence interventions, such as patient education and counseling, incentives and enablers, psychological interventions, reminders and tracers, and digital health technologies. Therefore, TB control programs should keep in mind that in addition to prescribing TB medications, they need to include resources to help patients overcome individual challenges to complete treatment [161].

In children, the treatment success rate was 83.4 % (95 % CI: 71.0-92.9). The WHO annual Global Tuberculosis Report does not specify a treatment success rate for children. However, studies from varying countries published in 2016 reported success rates for the treatment of children with TB that were both lower and higher than that those estimated in this review, e. g., 61.5 % in Malawi and 91.3 % in the European Union [114, 119]. Although in 2018 a review was published that calculated the success rate of 78 % to MDR TB treatment in children [162], this is the first pooled estimate of treatment of drug-sensitive TB success in children at the global level in the last 5 years.

Sputum smear conversion in the second month of treatment was previously associated with treatment success [163]. This meta-analysis confirmed that a negative sputum smear at 2 months of treatment was a predictor of success (OR: 2.7; 95 % CI: 1.5-4.8). However, sputum smear non-conversion after 2 months of treatment continues to be controversial as a predictor of unfavorable outcomes due to its low sensitivity and specificity for identifying treatment failure [164]. Therefore, further studies are needed to clarify this controversy.

It was also confirmed that factors such as age <65 years (OR: 2.0; 95 % CI: 1.7-2.4), female sex (OR: 1.2; 95 % CI: 1.1-1.3) and a new case type favor the success of TB treatment, as reported in previous studies [8, 9, 17, 48, 68, 69, 86, 138]. Not drinking alcohol was also a predictor of favorable treatment results (OR: 2.0; 95 % CI: 1.6-2.4). Alcohol consumption has been associated with treatment failure and a predisposition toward adverse drug effects, either because those who consumed alcohol skipped more doses during TB treatment or because alcohol may affect the immune response against M. tuberculosis, leading to treatment failure or a late response to treatment [44, 92, 130].

Nonsmokers also had a higher probability of treatment success (OR: 1.5; 95 % CI: 1.3-1.7) according to a study conducted in China that suggested smoking adversely affects the bacteriological response to and the result of TB treatment [53]. In Malaysia, smoking was also identified as a risk factor for unfavorable treatment outcomes [61]. In Poland, smoking did not influence the results of TB treatment [92]. In Brazil patients with a history of smoking increase 2.1 (95 % CI: 1.1-4.1) times, but the possibility of failure in TB treatment. Moreover, having a larger age of 50 years shows that the possibility of failure increases 2.8 (95 % CI: 1.4-6.0) [165].

The HIV-TB association continues to be a challenge for public health. Studies have identified coinfection as a risk factor for unfavorable TB treatment results, and most have attributed these results to the high mortality in these patients [10, 98-100, 105, 109]. We corroborated these results, showing that HIV-negative patients had a higher proportion of favorable treatment outcomes (OR: 1.9; 95 % CI: 1.6-2.3), while in general, the treatment success rate in coinfected patients was low (70.5 %).

In this review, diabetes did not influence treatment outcomes. Our results coincide with those reported in Georgia and Malaysia [40, 61], although it was previously suggested that diabetes was associated with unfavorable TB treatment results [56, 81].

Among the limitations of this study, it is necessary to mention that the use of observational studies for a meta-analysis could induce errors by finding false significant associations when combining small studies affected by confounding [166]. Additionally, it is known that the quality of a meta-analysis depends on the quality of the included studies; in most studies, the quality was classified as low, which may be associated with the fact that most of the studies were retrospective and based on mandatory notification systems, where it is difficult to control due to loss at follow-up and other confounding factors. The degree of heterogeneity was also high among the studies; therefore, the random effects method was used to obtain the pooled results. Finally, the methodological variations among the included studies could also compromise the results of the meta-analysis.

Conclusions

The study findings suggest that the rate of successful TB treatment at the global level is good but is still below the defined threshold of 85 %. Factors such as age, sex, alcohol consumption, smoking, sputum smear non-conversion at 2 months of treatment and HIV affect the results of TB treatment.

Тези Національної науково-практичної конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід»

19-20 березня, м. Київ

УДК: 616.24-002.5:615.015.8-085-007.001.362

Ступінчаста терапія з використанням парентеральних форм антимікобактеріальних препаратів у хворих на чутливий і мультирезистентний туберкульоз легень

Ю.І. Фещенко[1], Н.А. Литвиненко[1], М.І. Гуменюк[1], Н.В. Гранкіна[2], О.П. Чоботар[1], Л.М. Процик[1]
1. ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ
2. КП «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» Дніпропетровської обласної ради», м. Дніпро

Обґрунтування. Смертність хворих зазвичай вища в разі тяжких форм туберкульозу, навіть за умови раннього початку лікування за стандартними режимами з використанням антимікобактеріальних препаратів (АМБП) внутрішньо. Наприклад, туберкульозний менінгіт у 35-60 % випадків такого лікування закінчується летальним наслідком. Міліарний і дисемінований туберкульоз, туберкульозний сепсис, а також казеозна пневмонія, за даними різних джерел, у 25-40 % випадків закінчуються смертю хворого. При цьому здебільшого смерть настає протягом першого місяця після встановлення діагнозу (а в половині випадків – протягом першого тижня).

Для покращення виживання хворих із тяжкими формами туберкульозу потрібно спрямовувати зусилля як на своєчасну швидку диференційну діагностику з іншими захворюваннями, так і на адекватне лікування з першої доби після встановлення діагнозу, що має бути більш інтенсивним та індивідуалізованим, аніж стандартна пероральна терапія відповідно до наявних клінічних рекомендацій. Одним із варіантів інтенсифікації лікування є застосування ступінчастої антимікобактеріальної терапії (АМБТ).

Ступінчаста АМБТ у хворих на туберкульоз (як чутливий, так і хіміорезистентний) – це застосування одного чи декількох АМБП у вигляді внутрішньовенних інфузій із наступним переходом на їх прийом внутрішньо.

Призначається в складі стандартної АМБТ для таких препаратів: рифампіцин, ізоніазид, етамбутол, левофлоксацин, моксифлоксацин, лінезолід, парааміносаліцилова кислота.

Критерії переходу з внутрішньовенних інфузій одного чи декількох АМБП на їх прийом внутрішньо в складі ступінчастої терапії:

- припинення бактеріовиділення за мазком;
- отримання стійкої позитивної динаміки клінічного стану хворого з приводу туберкульозу, його ускладнень, супутньої патології чи побічних реакцій (прогресивне зменшення чи зникнення ознак інтоксикаційного та/або бронхолегеневого синдрому);
- усунення причин, які зумовили необхідність призначення внутрішньовенного лікування (наприклад, повернення свідомості хворого та здатності ковтати, зникнення проявів синдрому мальабсорбції, кандидозу шлунково-кишкового тракту (ШКТ) тощо).

Тривалість застосування внутрішньовенних інфузій одного чи декількох АМБП у складі ступінчастої терапії:

- визначає лікар з огляду на тяжкість стану пацієнта, наявність супутньої патології (зокрема, порушень із боку ШКТ і синдрому мальабсорбції), масивність туберкульозного процесу;
- триває в середньому 1-2 місяці в разі як чутливого, так і мультирезистентного туберкульозу (в середньому 1,5 місяця);
- деякі стани неможливо скоригувати швидко, й таким хворим необхідно подовження застосування внутрішньовенних крапельних форм АМБП понад зазначений термін.

Показання для ступінчастої терапії АМБП різних шляхів уведення:

- тяжкі форми туберкульозу – туберкульозний менінгіт, міліарний туберкульоз, дисемінований туберкульоз легень, казеозна пневмонія, котрі супроводжуються масивним бактеріовиділенням за мазком та/або вираженими ознаками інтоксикаційного синдрому й кахексії, що зумовлюють тяжкість стану хворого;
- виражені порушення з боку органів центральної нервової системи (непритомність, порушення ковтання, дезорієнтований стан тощо);
- виражені порушення з боку органів ШКТ (синдром мальабсорбції, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки тощо), особливо у хворих на коінфекцію ТБ/ВІЛ;

• тяжка супутня патологія, що погіршує перебіг туберкульозу та прогноз пацієнта (особливо стани, котрі потребують госпіталізації в реанімацію чи відділення інтенсивної терапії);

• до- та післяопераційний період у разі хірургічних втручань із приводу туберкульозу;

• депресивні й інші психічні порушення, що можуть зумовлювати неприхильність до прийому протитуберкульозних препаратів;

• побічні реакції 3-4 ступеня на АМБП із пероральним шляхом уведення, особливо з боку ШКТ.

Клінічні алгоритми щодо правильного та раціонального призначення лікування хворим на туберкульоз представлено на рисунку.

Формула для розрахунку потреби в ступінчастій терапії у хворих на туберкульоз:

$$\frac{\text{(загальна кількість хворих, яким розрахований АМБП)}^{1} \times (5\ \%)^{2}}{100\% \times (45\ \text{діб})^{3}},$$

де:

[1] – кількість визначається за чинною формулою розрахунку АМБП для хворих на туберкульоз, затвердженою наказом МОЗ (для кожного препарату встановлено свій відсоток використання в режимах АМБТ);

[2] – потреба у внутрішньовенних інфузіях кожного з АМБП;

[3] – середня тривалість внутрішньовенних інфузій кожного з АМБП.

*Примітка: * – для зменшення часу інфузії доцільним є одночасне введення кількох АМБП. На сьогодні відсутні комбіновані АМБП як першого, так і другого ряду для внутрішньовенного введення. З метою вивчення можливості змішування кількох протитуберкульозних розчинів в одній інфузії була досліджена короткострокова стабільність деяких препаратів першого та другого ряду.*

Рис. Алгоритми застосування різних схем ступінчастої терапії одним або декількома препаратами у складі АМБТ у хворих на туберкульоз (у тому числі хіміорезистентний)

УДК: 616.24-002.5:615.015.8-085-07

Частота визначення дискордантних результатів стосовно резистентності до фторхінолонів за даними гено- чи фенотипового тесту медикаментозної чутливості МБТ

Ю.І. Фещенко, Н.А. Литвиненко, А.І. Барбова, М.В. Погребна
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Згідно з останніми рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, для визначення правильної тактики лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) потрібно проводити ранню діагностику щодо наявності розширеної резистентності за результатами молекулярно-генетичних досліджень, зокрема визначення локусів генів мікобактерій туберкульозу (МБТ), уражених мутаціями – маркерами резистентності до основних антимікобактеріальних препаратів (АМБП). Такі дані дадуть змогу розпочати правильне лікування вже з перших днів від його початку. Водночас клініцисти повинні чітко розуміти, в яких випадках можна очікувати дискордантність між результатами гено- чи фенотипових тестів медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ.

Мета. Встановити частоту визначення дискордантних результатів за даними генотипового чи фенотипового ТМЧ МБТ.

Матеріали та методи. Обстеження за допомогою тестів молекулярної гібридизації з типоспецифічними зондами для діагностики хіміорезистентного туберкульозу з визначенням генів, у локусах яких були виявлені мутації, що свідчать про ризик резистентності до основних АМБП (додатково до фенотипового ТМЧ МБТ), було проведено в 194 хворих. Нові випадки діагностовано в 100 (51,5 %) пацієнтів, раніше лікувалися АМБП першого ряду 22 особи (11,3 %), АМБП другого ряду – 72 (37,1 %). Обмежені однобічні процеси в легенях мали 57 (29,4 %) хворих, поширені однобічні – 34 (17,5 %) і поширені двобічні – 103 (53,1 %). Порожнини розпаду в легенях діагностували в 135 (69,6 %) пацієнтів, із них множинні та великого розміру – у 27 (13,9 %). У 19 (9,8 %) осіб була наявна супутня ВІЛ-інфекція. Отже, більшість пацієнтів мали поширені деструктивні процеси в легенях і половина з них раніше лікувалися з приводу туберкульозу.

Результати. Серед 194 хворих, у котрих виконувався молекулярно-генетичний тест, мутації в гені GyrA були визначені в 125 осіб. Результати фенотипового ТМЧ МБТ стосовно резистентності до моксифлоксацину та левофлоксацину одночасно були доступні у 84 пацієнтів. Фенотипова резистентність виключно до моксифлоксацину підтвердилася в 5 (5,6 %) хворих, виключно до левофлоксацину – в 4 (4,8 %), до моксифлоксацину та левофлоксацину одночасно – в 55 (65,5 %). Дискордантні результати (чутливість до моксифлоксацину та левофлоксацину одночасно згідно з ТМЧ МБТ за наявності мутацій у гені GyrA) були встановлені у 20 (23,8 %) пацієнтів. Понад половина з них (55,0 %) раніше лікувалися фторхінолонами з приводу туберкульозу. Інформація щодо локусів генів, уражених мутаціями, була відома в 11 пацієнтів, у 7 з яких були присутні MUT3A, MUT3B та MUT3C реакційні зони гена (що, найімовірніше, свідчить про неефективність усіх фторхінолонів, навіть у підвищеному дозуванні).

Висновки. Оскільки фторхінолони залишаються одними з основних АМБП для формування режимів лікування хворих на МРТБ, клініцисти повинні мати максимально точні дані щодо чутливості чи резистентності МБТ як мінімум до фторхінолонів. Отже, сучасна діагностика хворих на МРТБ має обов'язково включати молекулярно-генетичні обстеження щодо наявності чи відсутності мутацій у гені GyrA, додатково до даних фенотивового ТМЧ МБТ до фторхінолонів.

УДК: 616.24-002.5:615.015.8-085-007.001.362

Призначення скорочених модифікованих стандартних або індивідуалізованих режимів лікування у хворих на мультирезистентний або з розширеною резистентністю туберкульоз

Ю.І. Фещенко[1], Н.А. Литвиненко[1], Н.В. Гранкіна[2], О.П. Чоботар[1]

1. ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ
2. КП «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» Дніпропетровської обласної ради», м. Дніпро

Обґрунтування. Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), терапія хворих на мультирезистентний і з розширеною резистентністю туберкульоз (МРТБ/РРТБ) включає: стандартний короткостроковий режим лікування (КРЛ) тривалістю 9-11 місяців, у разі протипоказань – індивідуалізований тривалістю 16-20 місяців. У більшості пострадянських країн КРЛ можна призначити обмеженій кількості хворих (переважно за умови високої частоти резистентності до фторхінолонів та/або ін'єкційних препаратів або їх непереносимості). Іншим призначають тривалі (до 20 місяців) індивідуалізовані режими із сучасними препаратами. Отже, виникає потреба в новому модифікованому КРЛ і скороченні тривалості індивідуалізованих режимів.

Мета. Розробити алгоритм призначення скорочених модифікованих стандартних або індивідуалізованих режимів лікування у хворих на мультирезистентний або з розширеною резистентністю туберкульоз.

Матеріали та методи. У проспективне обсерваційне когортне дослідження наразі включено 870 хворих на МРТБ/РРТБ. Після визначення резистентності до рифампіцину призначали два скорочені модифіковані стандартні режими лікування (мКРЛ) у хворих, які не лікувалися раніше препаратами другого ряду: 6BdqMfxhdLzdCs 3BdqMfxhdLzd або 6BdqLfxLzdCfzCs 3BdqLfxLzd (мКРЛ від початку призначили 247 особам). Хворим, у котрих визначали резистентність до фторхінолонів, та/або тим, які лікувалися раніше препаратами другого ряду, призначали індивідуалізовані режими відповідно до покрокового принципу ВООЗ, але тривалістю 12-14 місяців (індивідуалізовані режими від початку призначили 623 особам).

Результати. Серед 247 хворих, яким розпочали мКРЛ, у 41 (16,6 %) перейшли на індивідуалізовані режими з таких причин: у 37 (15,0 %) – резистентність до фторхінолонів, у 3 (1,2 %) – побічні реакції 3 ступеня вираженості до препаратів мКРЛ, в 1 (0,4 %) – поширений процес у легенях. Нині 15 пацієнтів уже вилікувані, 3 – перервали терапію, 2 – померли, інші продовжують лікування. З-поміж 623 осіб, які розпочали індивідуалізовані режими, ефективність лікування відзначена в 198, неефективність – у 26, інші пацієнти продовжують терапію. Індивідуалізовані режими в осіб із відзначеною ефективністю лікування скорочували до 12-14 місяців у 107 випадках, тривале лікування (до 14-20 місяців) призначали в 91 випадку.

Висновки. Новий алгоритм лікування пацієнтів із МРТБ/РРТБ демонструє багатонадійні попередні результати: більшість хворих виліковуються й наразі не було встановлено рецидивів захворювання.

УДК: 616.24-002.5-053.2-089-036.8

Оцінка результатів хірургічного лікування дітей та підлітків, хворих на туберкульоз легень

Ю.І. Фещенко, М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович, Б.М. Конік, Л.І. Леванда, М.Ю. Шамрай, С.М. Шалагай
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Туберкульоз (ТБ) у дітей є складною медико-біологічною та соціальною проблемою як міжнародного, так і національного значення для багатьох країн і залишається однією з головних причин смертності. Хірургічне лікування дає змогу покращити результати лікування в дітей, хворих на ТБ.

Мета. Представити власний досвід хірургічного лікування дітей та підлітків, хворих на ТБ легень.

Матеріали та методи. Дослідження виконано державним коштом. Проаналізовано результати хірургічного лікування 83 дітей, хворих на ТБ легень, за період із 2008 по 2019 р. У дослідження були включені діти та підлітки віком до 18 років.

Результати. Серед пацієнтів переважали хлопчики. Середній вік становив 13,3 року (від 4 до 17 років). Наймолодшою дитиною в досліджуваній групі був 4-річний хлопчик, якому виконали відеоасистовану нижню лобектомію зліва. Розподіл за формами туберкульозу був такий: фіброзно-кавернозний – у 27 (32,5 %) хворих, дисемінований – у 12 (14,4 %), туберкуломи – у 23 (27,7 %), туберкульоз внутрішньогрудних лімфовузлів – в 1 (1,2 %), туберкульозний плеврит – у 10 (12,0 %), емпієма плеври – у 8 (9,6 %), пневмоторакс – у 2 (2,4 %).

Види проведених оперативних втручань: лобектомія – 20 (24,0 %) випадків, сегментектомія – 15 (18,0 %), пневмонектомія – 1 (1,2 %), плевректомія з декортикацією – 6 (7,2 %), плевректомія з декортикацією з коригувальною торакопластикою – 1 (1,2 %), лобектомія з коригувальною торакопластикою – 1 (1,2 %), комбінована резекція (верхня частка + S6) із коригувальною торакопластикою – 1 (1,2 %), полісегментарні резекції – 2 (2,4 %), VATS-резекції легені – 16 (19,2 %), відеоторакоскопічна санація плевральної порожнини – 7 (8,4 %), відеоторакоскопія з біопсією плеври – 9 (10,8%), відеоторакоскопія з біопсією плеври та внутрішньогрудних лімфовузлів – 1 (1,2 %), відеоасистована біопсія легені – 2 (2,4 %), відеоасистована коагуляція бул, плевродез – 2 (2,4 %).

Загальна ефективність оперативного лікування в строках спостереження до 10 років становила 97,5 %. Досягти припинення бактеріовиділення (за його наявності), покращення клінічного стану, закриття порожнин розпаду й позитивної клінічної та рентгенологічної динаміки вдалося у 80 (96,0 %) дітей. Післяопераційної летальності не було.

Висновки. Хірургічне лікування є можливим засобом підвищення ефективності лікування дітей, хворих на ТБ легень. У такому разі перевагу слід віддавати анатомічним резекціям, оптимальним варіантом операції є лобектомія. При виконанні резекцій у дітей для запобігання перерозтягненню легені варто застосовувати методи корекції об'єму гемітораксу (пневмоперітонеум, френікотрипсію чи один із варіантів торакопластики).

УДК: 616.24-002.5.061.62.001.4.

Перший досвід роботи центру дитячої фтизіохірургії

Ю.І. Фещенко, М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович, С.М. Шалагай, Б.М. Конік, Л.І. Леванда, Т.В. Кирилова, О.І. Білогорцева, М.Ю. Шамрай
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. В Україні протягом тривалого часу існували відділення дитячої фтизіатрії, але не було жодного спеціалізованого дитячого фтизіохірургічного центру. Зростання захворюваності на туберкульоз (ТБ) серед дітей в Україні відбувалося паралельно з підвищенням цього показника в дорослих. Торік у Національному інституті фтизіатрії і пульмонології (НІФП) ім. Ф.Г. Яновського створено центр дитячої фтизіохірургії.

Мета. Представити власний досвід хірургічного лікування дітей, прооперованих у центрі дитячої фтизіохірургії НІФП.

Матеріали та методи. Дослідження виконано державним коштом. Повідомляється про результати хірургічного лікування 35 дітей, прооперованих у НІФП за період із 01.2018 по 02.2020. Вік хворих становив від 4 до 18 років, середній вік – 15,9±3,2 року. Переважали хлопці – 20 (57,1 %) пацієнтів, дівчат було 15 (42,9 %). Діагнози, з приводу котрих діти були прооперовані: ТБ легень – 13 (37,1 %) випадків, периферичний лімфаденіт – 2 (5,7 %), саркоїдоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – 1 (2,9 %), саркоїдоз легень – 1 (2,9 %), внутрішньолегенева секвестрація – 1 (2,9 %), гістіоцитоз Х із рецидивними пневмотораксами – 1 (2,9 %), гіперсенситивний пневмоніт – 1 (2,9 %), кістозна гіпоплазія частки легені – 1 (2,9 %), неспецифічний плеврит – 2 (5,7 %), специфічний плеврит – 2 (5,7%), емпієма плевральної порожнини – 1 (2,9 %), бульозна хвороба – 1 (2,9%), лімфома легені – 2 (5,7 %), ретенційні кісти – 1 (2,9 %), абсцес легені – 1 (2,9 %), новоутворення легені – 2 (5,7 %), у тому числі муцинозна аденокарцинома – 1 (2,9 %) і нейрофіброма – 1 (2,9 %), новоутворення грудної стінки (мезенхімальна хондросаркома ребра – саркома Юїнга) – 1 (2,9 %), стороннє тіло бронха – 1 (2,9 %).

Операції виконувалися відкритим і відеоасистованим (VATS) шляхом. VATS-операції: біопсія внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, легені – 3 (8,6 %) випадки, біопсія плеври – 2 (5,7 %), парієтальна плевректомія – 1 (2,9 %), резекція нижньої частки – 1 (2,9 %), резекція верхньої частки – 1 (2,9 %), ревізія та біопсія новоутворення легені – 2 (5,7 %), парієтальна плевректомія з резекцією верхівки легені – 1 (2,9 %), нижня лобектомія – 3 (8,6 %), VATS справа з конверсією в торакотомію й субтотальним видаленням шостого ребра та навколишніх м'яких тканин – 1 (2,9 %), резекція верхньої частки – 1 (2,9 %), резекція S6-2 (5,7 %), санація плевральної порожнини – 2 (5,7 %). Відриті операції: атипова резекція S8-1 (2,9 %) випадок, біопсія периферичного лімфатичного вузла – 2 (5,7 %), імплантування системи для тривалих інфузій – 2 (5,7 %), її видалення – 1 (2,9 %), дренування за Бюлау – 1 (2,9 %), нижня лобектомія – 1 (2,9 %), плевректомія – 2 (5,7 %), резекція піраміди легені – 1 (2,9 %), резекція S1-S2 легені – 1 (2,9 %), резекція S6-1 (2,9 %), резекція верхньої частки – 2 (5,7 %). Інтраопераційні ускладнення: 1 випадок лімфорагії та геморагії під час VATS-біопсії внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, 1 інтраопераційна кровотеча з пухлини грудної стінки.

Результати. Припинення бактеріовиділення, покращення клінічного стану й позитивна рентгенологічна динаміка відзначені в 34 (97,1 %) хворих. Післяопераційні ускладнення розвинулися у 2 (5,7 %) пацієнтів (тривалий скид повітря і постгеморагічна анемія) та були ліквідовані консервативно.

Висновки. Хірургічне лікування дітей, хворих на ТБ та іншу легеневу патологію, є можливим й ефективним способом, що доведено результатами діяльності дитячого хірургічного центру, зі створенням якого зросли кількість і складність виконуваних оперативних втручань. Використання мініінвазивних методів є найбільш прийнятним у дітей, імплантація внутрішньовенних порт-систем для тривалих інфузій є важливим елементом терапії резистентних форм ТБ, що дає змогу покращити прихильність до лікування та зменшити фізичний і психологічний дискомфорт дитини.

УДК: 615.065+616.28-008.14+616.24-002.5

Досвід корекції побічних дій протитуберкульозних препаратів: медична та психолого-педагогічна реабілітація органів слуху в разі набутої сенсоневральної приглухуватості

О.В. Алексеєнко[1], В.М. Полюхович[2]

1. ДУ «Центр охорони здоров'я Державної кримінально-виконавчої служби України» в Дніпропетровській і Донецькій областях, м. Дніпро
2. Благодійний фонд «Лікарі без кордонів – Бельгія», м. Житомир

Матеріали та методи. Упродовж 2016-2017 рр. у Дніпропетровській спеціалізованій туберкульозній лікарні № 89 за участі представників міжнародної організації «Лікарі без кордонів – Бельгія» проходили реабілітацію слуху хворі на хіміорезистентні форми туберкульозу, котрі отримували ін'єкційні препарати групи аміноглікозидів і мали прояви сенсоневральної приглухуватості. Діагностика останньої здійснювалася сумісно фахівцями лікарні та міжнародної організації. У разі підтвердження діагнозу залучався сурдолог для проведення реабілітації органів слуху за допомогою слухопротезування.

Результати та їх обговорення. При виборі конструкції слухових апаратів (СА) зважали на умови перебування хворих. Було вирішено відмовитися від внутрішньовушних і внутрішньоканальних СА, що виготовляються зі зліпка вуха людини й потребують неодноразових візитів сурдолога. Зручнішими в підборі виявилися завушні апарати, котрі розташовуються позаду вушної раковини, гнучким прозорим звуководом з'єднуються з вкладишем, який фіксується в слуховому проході. Вибір вкладишів потребував попередньої примірки, оскільки вони розрізнялися за еластичністю та розмірами. Довелося відмовитися від програмованих СА, що потребували багатоетапного налаштування за допомогою комп'ютера, оснащеного спеціальним програмним забезпеченням. Окрім того, відмовилися від аналогових СА через низьку якість передачі звуку.

Остаточний вибір пав на тримерні цифрові моделі, що забезпечували достатній рівень якості передачі звуку, пониження шумів тощо та налаштовувалися вручну за допомогою регуляторів у корпусі пристрою. Апарат обирався індивідуально після примірювання декількох запропонованих сурдологом моделей і надання хворому інструкцій щодо подальшого самостійного налаштування. Разом із СА пацієнт забезпечувався ємністю для його зберігання, елементами живлення, сушильними капсулами.

Користування СА потребує регулярної заміни вушних вкладишів, сушильних капсул і батарейок. Моніторинг за використанням витратних елементів та їх заміна здійснювалися представниками міжнародної організації. Упродовж періоду лікування хворим надавалися консультації психолога міжнародної організації, проводилося навчання з питань користування СА та догляду за ним. У разі тривалих тяжких порушень слуху надавалися рекомендації щодо поновлення навиків розпізнавання мови.

Висновки. Успішна реабілітація слуху сприяла підвищенню якості життя хворих, зменшенню почуття самотності, ізоляції та безвиході, підтриманню довіри до медичних працівників, що в підсумку позитивно позначалося на прихильності до лікування.

УДК: 616.24-002.5-06

Ризик виникнення ускладнень у хворих на дисемінований туберкульоз залежно від чутливості мікобактерій

Л.А. Баблюк, М.М. Островський, Г.З. Корж, М.П. Стовбан, І.Я. Макойда, О.Б. Молодовець, Л.Я. Манів, У.І. Шевчук-Будз
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Обґрунтування. Нині туберкульоз набуває ознак національного лиха, досягаючи в деяких регіонах масштабів епідемії. Щорічно реєструють понад 20 млн нових випадків і 4 млн смертей унаслідок цього захворювання. Часто туберкульоз легень, особливо його хронічні форми, супроводжується ускладненнями. Зазвичай це легеневі кровотечі та кровохаркання (21-23 % випадків), рідше – спонтанний пневмоторакс, легенево-серцева недостатність, амілоїдоз, хронічне легеневе серце.

Мета. З'ясувати ризик виникнення ускладнень у хворих на дисемінований туберкульоз залежно від чутливості мікобактерій.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на базі відділень хіміорезистентного та чутливого туберкульозу КНП «Івано-Франківський обласний фтизіопульмонологічний центр Івано-Франківської обласної ради». Було обстежено 21 пацієнта – 16 чоловіків (76,2 %) і 5 жінок (23,8 %). Середній вік – 46,2±3,6 року. Хворих розподілили на дві клінічні групи: І – 13 осіб із дисемінованим туберкульозом, у яких за даними тесту GeneXpert встановлено резистентність до рифампіцину; ІІ – 8 осіб із дисемінованим туберкульозом, у яких за даними зазначеного тесту виключено резистентність до рифампіцину. Для об'єктивної оцінки достовірності результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих даних на персональному комп'ютері з використанням пакета статистичних програм Statistica 8,0 та Microsoft Excel. Обчислювали відношення шансів (ВШ) і 95 % довірчий інтервал (ДІ).

Результати. У пацієнтів І та ІІ групи частіше діагностували дихальну недостатність (23,8 проти 28,6 % відповідно). Рідше спостерігали кровохаркання (9,5 проти 23,8 %) та легеневу кровотечу (4,5 проти 9,5 %). Розрахунок ВШ довів: у хворих І групи ризик виникнення кровохаркання зростав у 0,25 раза (95 % ДІ 0,13-7,87; p=0,14), у хворих ІІ групи – в 0,39 раза (95 % ДІ 0,37-12,94; p=0,42). Імовірність виникнення легеневої кровотечі у хворих І групи збільшувалася в 0,10 раза (95 % ДІ 0,09-11,42; p=0,48), а ІІ групи – в 0,15 раза (95 % ДІ 0,14-6,92; p=0,49). Ризик розвитку дихальної недостатності в пацієнтів І групи зростав у 0,63 раза (95 % ДІ 0,15-6,65; p=0,006), а ІІ групи – в 0,46 раза (95 % ДІ 0,23-4,44; p=0,34).

Висновки. Обчислення ВШ показало, що хворі на дисемінований туберкульоз, у яких за даними тесту GeneXpert виключено резистентність до рифампіцину, мають вищий ризик розвитку дихальної недостатності, а пацієнти з дисемінованим туберкульозом, у яких за даними зазначеного тесту доведено резистентність до рифампіцину, – вищий ризик виникнення кровохаркання та легеневої кровотечі.

УДК: 616-24-002.5-07

Вираженість гепатотоксичного впливу туберкулостатичних препаратів у хворих на хіміорезистентний туберкульоз

Л.А. Баблюк, М.М. Островський, І.Я. Макойда, О.Б. Молодовець, О.І. Варунків, Л.Я. Манів, Л.С. Малофій
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Обґрунтування. На сучасному етапі розвитку медицини спостерігається тенденція до зростання поширеності хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ). Первинну резистентність до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) відзначають у 25,0 % хворих, а вторинну – в 75,0 %. За даними науково-практичних досліджень, побічна дія на АМБП першого ряду трапляється у 8-20 % випадків, а на АМБП другого ряду – у 30-85 %.

Мета. Вивчити гепатотоксичний вплив препаратів другого ряду з бактеріостатичним ефектом у хворих на ХРТБ у поєднанні з алкоголізмом.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на базі відділення хіміорезистентного туберкульозу КНП «Івано-Франківський обласний фтизіопульмонологічний центр Івано-Франківської обласної ради». Було обстежено 22 пацієнти – 15 чоловіків (68,2 %) і 7 жінок (31,8 %).

Середній вік – 36,2±5,8 року. Учасники були розподілені на дві клінічні групи: І – 13 осіб із ХРТБ без алкоголізму, ІІ – 9 осіб із ХРТБ у поєднанні з алкоголізмом. Окрім інших протитуберкульозних препаратів (ПТП) другого ряду, в пацієнтів відповідно до результатів тесту медикаментозної чутливості застосовували тіоаміди похідних ізонікотинової кислоти – етіонамід і протіонамід. Оцінювали та порівнювали показники біохімічної активності печінки, рівні аспартат- (АсАт) і аланінамінотрансферази (АлАт), показник загального білірубіну. Для об'єктивної оцінки достовірності результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих даних на персональному комп'ютері з використанням пакета статистичних програм Statistica 8.0 та Microsoft Excel.

Результати. Біохімічний аналіз крові показав, що у хворих І групи показник АлАт становив 0,94±0,62 ммоль/год/л, а у хворих ІІ групи – 1,09±0,86 ммоль/год/л, тобто на 13,8 % вище (p<0,01). Рівень АсАт у пацієнтів І групи дорівнював 0,87±0,51 ммоль/год/л, а ІІ групи – 0,98±0,23 ммоль/год/л, тобто на 11,2 % вище (p<0,05). Концентрація загального білірубіну в пацієнтів І групи становила 25,04±1,21 мкмоль/л, а ІІ групи – 28,72±2,34 мкмоль/л, тобто на 12,8 % вище (p<0,01).

Висновки. У хворих на ХРТБ, які приймають такі препарати другого ряду, як етіонамід і протіонамід, за даними біохімічного дослідження функціональної активності печінки спостерігається виражений гепатотоксичний вплив бактеріостатичних ПТП. Однак у хворих на ХРТБ, які страждають на алкоголізм, функціональна активність печінки є значно зниженою, що проявляється значним цитолізом гепатоцитів і холестазом, вираженим цитолітичним і холестатичним синдромами згідно з показниками АлАт, АсАт і загального білірубіну.

УДК: 615.224-03

Частота виникнення клінічних симптомів у хворих на дисемінований і фіброзно-кавернозний туберкульоз, які виділяють резистентні штами мікобактерій

Л.А. Баблюк, М.М. Островський, М.П. Стовбан, І.Я. Макойда, А.Б. Зубань, О.Б. Молодовець, І.О. Савеліхіна, Л.С. Малофій
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Обґрунтування. У хворих на туберкульоз легень хіміорезистентність реєструють у 81 % випадків. Відповідно до даних проведених досліджень, спричинений стійкими штамами туберкульоз має значно тяжчий перебіг, а показник летальності становить 22 %.

Мета. Дослідити частоту виникнення клінічних симптомів у хворих на дисемінований і фіброзно-кавернозний туберкульоз, які виділяють резистентні штами мікобактерій.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на базі відділення хіміорезистентного туберкульозу КНП «Івано-Франківський обласний фтизіопульмонологічний центр Івано-Франківської обласної ради». Було обстежено 34 пацієнти – 26 чоловіків (76,5 %) і 8 жінок (23,5 %). Середній вік – 52,2±5,8 року. Хворі були розподілені на дві клінічні групи: І – 15 осіб із дисемінованим ХРТБ, ІІ – 19 осіб із фіброзно-кавернозним ХРТБ. У хворих оцінювали клінічну симптоматику відповідно до скарг. Для об'єктивної оцінки достовірності результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих даних на персональному комп'ютері з використанням пакета статистичних програм Statistica 8.0 та Microsoft Excel. Для оцінки диференціації клінічної симптоматики між формами туберкульозу легень застосовували точний критерій Фішера.

Результати. У ході опитування та клінічного обстеження було виявлено підвищення температури тіла до субфебрильної в 60 % пацієнтів І групи та 89,5 % пацієнтів ІІ групи (достовірність різниці за точним критерієм Фішера p=0,54). Підвищення температури тіла до фебрильної спостерігали в 6,7 % (І група) та 10,5 % осіб (ІІ група), що відповідало різниці за точним критерієм Фішера p=0,55. Загальну слабкість і посилене потовиділення відзначали в 93,3 та 80 % пацієнтів І групи й у 63,2 та 57,9 % пацієнтів ІІ групи (p=0,46 та p=0,16 відповідно). Порушення апетиту та сну виявлено у 86,7 та 66,7 % хворих І групи й у 52,6 та 89,5 % хворих ІІ групи (p=0,04 та p=0,11). На втрату маси тіла скаржилися 60,0 % осіб І групи та 84,2 % – ІІ групи (p=0,12). Кашель із виділенням мокротиння й задишку відзначали в 53,3 та 26,7 % хворих І групи й 94,7 та 89,5 % хворих ІІ групи (p=0,007 та p=0,0003). Скарги на біль у грудній клітці та кровохаркання висували 33,3 та 13,3 % осіб І групи й 68,4 та 57,9 % осіб ІІ групи (p=0,018 та p=0,009).

Висновки. Найчастіше в пацієнтів із дисемінованим туберкульозом спостерігають загальну слабкість, порушення апетиту та сну, рясне потовиділення. Однаковою мірою хворі на дисемінований і фіброзно-кавернозний туберкульоз скаржаться на підвищення температури та дефіцит маси тіла, проте в останніх частіше трапляються кашель із виділенням мокротиння, задишка, біль у грудній клітці та кровохаркання.

УДК: 616.24-002.5:576.852.211-07:575.113

Ефективність застосування молекулярно-генетичної технології за допомогою картриджів Xpert MTB/RIF Ultra для швидкого виявлення ДНК збудника туберкульозу в клінічних зразках операційного матеріалу

А.І. Барбова, О.А. Журило, С.В. Мирончeнко, П.С. Трофімова
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Виявлення комплексу *M. tuberculosis* у клінічних зразках є основним фактором, який свідчить про специфічну природу захворювання та має вирішальне значення для вибору раціональної схеми лікування й оцінки його ефективності. В арсеналі лабораторій на сьогодні наявні декілька методів для етіологічної діагностики туберкульозу: бактеріоскопічний, бактеріологічний, молекулярно-генетичний (МГ). Останній є високотехнологічним лабораторним методом, який широко застосовується в сучасній фтизіатрії для верифікації діагнозу туберкульозу та ґрунтується на методі полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Матеріали та методи. Проведено комплексне фено- та генотипічне дослідження зразків операційного матеріалу від пацієнтів хірургічного стаціонару ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» на наявність збудника туберкульозу. Особливий інтерес становила результативність визначення в реальному часі в системі GeneXpert із картриджами Xpert MTB/RIF Ultra. Чутливість методики – 11,8 КУО/мл, що в 10 разів перевищує показник попередньої версії Xpert MTB/RIF (114 КУО/мл). Визначення комплексу *M. tuberculosis* у зразку діагностичного матеріалу й чутливості до рифампіцину здійснюється за короткий період часу. Усі стадії тесту повністю автоматизовані. Екстракція, ампліфікація та детекція ДНК здійснюються автоматично в закритому картриджі, що мінімізує можливість крос-контамінації.

Результати. Було досліджено 67 зразків операційного матеріалу (біоптати плеври, вміст казеом, туберкулом, новоутворень, стінки каверн). Результативність визначення ДНК комплексу мікобактерій туберкульозу в операційному матеріалі за допомогою МГ-методу в системі GeneXpert із картриджами Xpert MTB/RIF Ultra становила 56,7 % (38 зразків). У 18,4 % випадків (7 зразків) за допомогою цього швидкого тесту була виявлена стійкість до рифампіцину. Результативність культурального методу дослідження зразків операційного матеріалу в системі BACTEC 960 MGIT була значно нижчою – 22,4 %, що насамперед пов'язано зі змінами життєздатності особин мікобактерій, які містяться в такому матеріалі, а саме зниженням активності окисно-відновних ферментів і, як наслідок, ростових властивостей мікобактерій або пригніченням їх росту взагалі.

Висновки. Доведена висока результативність застосування саме картриджів Xpert MTB/RIF Ultra в системі GeneXpert для визначення ДНК комплексу мікобактерій туберкульозу в операційному матеріалі, що важливо для подальшого лікування хворих і визначення прогнозу захворювання.

УДК: 616.24-002.5-053.2:615.015.8

Туберкульоз із множинною та широкою лікарською стійкістю в дітей в Україні

О.І. Білогорцева[1], А.І. Барбова[1], І.Є. Шехтер[1], Л.А. Суханова[2], Н.С. Колісник[3], В.А. Шатунова[1]
1. ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ
2. Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків
3. ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Матеріали та методи. Проведено аналіз епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу з лікарською стійкістю (ТБЛС) у дітей. Дослідження виконано державним коштом.

Результати. У 2019 р. в Україні серед дітей до 18 років із вперше виявленим туберкульозом (ВДТБ) частка множинної (МЛС), широкої лікарської стійкості (ШЛС) та стійкості до рифампіцину (Риф-ТБ) мікобактерій туберкульозу становила 25,6 % (n=202). Серед хворих, які повторно лікувалися, – 50,0 % (n=29). Порівняно з 2018 р. кількість дітей із ВДТБ збільшилася на 19,5 % (зі 169 до 202 хворих). Віковий розподіл пацієнтів був такий: до 4 років – 23,7 % (n=48), 5-14 років – 47,0 % (n=95), підлітковий вік – 29,2 % (n=59).

Структура ТБЛС у дітей мала такий вигляд: МЛС – 21,3 % (n=43), ризик МЛС – 55,9 % (n=113), ШЛС – 5,4 % (n=11), Риф-ТБ – 16,3 % (n=33). Випадки полірезистентного ТБ були поодинокі (всього 2 дитини).

Особливості структури ЛС за віком: серед усіх випадків ТБЛС у кожній віковій групі МЛС найчастіше виявляли в підлітків – 40,7 % випадків; у дітей до 14 років – 13,3 %; і, навпаки, ризик МЛС найчастіше реєструвався в дітей перших 4 років життя – 72,9 %; ШЛС траплялася в 13,5 % підлітків і 2,1 % дітей молодших вікових груп; Риф-ТБ виявляли майже з однаковою частотою в дітей різного віку (від 15,6 до 16,9 %).

Висновки. Поширення ТБЛС серед дорослих і дітей в Україні є цілком прогнозованим і пов'язано насамперед із відсутністю контрольованого лікування в абсолютної більшості хворих в амбулаторних умовах, зниженням рівня профілактичних оглядів, недовиявленням хворих із резистентними формами й, відповідно, розповсюдженням ЛС туберкульозної інфекції в популяції на тлі низького рівня життя.

УДК: 616.24-002.5-053.2:615.015.8

Структура хіміорезистентності в дітей, хворих на туберкульоз органів дихання

О.І. Білогорцева, І.Є. Шехтер, Я.І. Доценко, С.В. Миронченко, А.С. Фірсова
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Туберкульоз (ТБ), спричинений резистентними штамами *M. tuberculosis*, є глобальною проблемою людства. В Україні простежується негативна динаміка структури клінічних форм ТБ у дітей через збільшення тяжких і розповсюджених форм, включаючи мультирезистентний ТБ (МРТБ) та випадки рецидивів захворювання.

Мета. Визначити структуру хіміорезистентного ТБ (ХРТБ) у дітей, хворих на туберкульоз органів дихання (ТБОД).

Матеріали та методи. Обстежено 405 дітей із ТБОД, які лікувалися в клініці Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського. Для встановлення діагнозу застосовувалися клінічні, рентгенологічні, мікробіологічні, молекулярно-генетичні, імунологічні, статистичні методи. Дослідження виконано державним коштом.

Результати. У 136 (30,8 %) пацієнтів підтверджено бактеріовиділення. У 55,1 % дітей із числа бактеріовиділювачів встановлено ХРТБ. Частка множинної лікарської стійкості (МЛС) серед усіх пацієнтів із підтвердженим ХРТБ становила 33,3 %, широкої – 12,0 %, стійкості до рифампіцину – 12,0 %, тобто загалом 57,3 %. Частка полі- та монорезистентного ТБ становила 25,3 та 17,3 % відповідно. З усіх обстежених у 17 пацієнтів (4,1 %) виявлено ризик МЛС. Структура резистентності ХРТБ не залежала від статі.

Висновки. Незважаючи на відносно невеликий відсоток бактеріовиділення в обстежених дітей (30,8 %), більшість (57,3 %) пацієнтів із підтвердженим ХРТБ і ризиком МЛС-ТБ (4,1 %) потребували призначення лікування за схемою IV категорії, що свідчить про негативне співвідношення чутливого та хіміорезистентного ТБ у дітей і значно утруднює лікування.

УДК: 616.24-002.5(477.53)

Частота виявлення бактеріовиділення та хіміорезистентності мікобактерій туберкульозу в Полтавській області

А.К. Вородюхіна[1], М.В. Куліш[1], А.Г. Ярешко[1], В.Г. Печериця[2], Н.М. Алієва[2], Ю.О. Красношапка[2]
1. Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава
2. КП «Полтавський обласний клінічний протитуберкульозний диспансер Полтавської обласної ради», м. Полтава

Обґрунтування. Україна входить до десятки країн із висом тягарем мультирезистентного туберкульозу, тому хіміорезистентність є однією з проблем вітчизняної фтизіатрії.

Мета. Аналіз динаміки хіміорезистентності мікобактерій туберкульозу в Полтавській області за період із 2013 по 2018 р.

Матеріали та методи. Було проаналізовано матеріали річних звітів лабораторної служби КП «Полтавський обласний клінічний протитуберкульозний диспансер Полтавської обласної ради» за 2013-2018 рр.

Результати. Протягом зазначеного періоду збільшилася частота виявлення бактеріовиділення в пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ). У 2013 р. за допомогою бактеріоскопічного методу бактеріовиділення було діагностовано в 36,58 % хворих, у 2018 р. – у 40,0 %; за допомогою культурального методу – в 45,72 % у 2013 р. та в 56,88 % у 2018 р., що свідчить про покращенням якості лабораторної діагностики. У хворих із рецидивами туберкульозу (РТБ) за цей період спостерігалося зменшення частоти виявлення мікобактерій. Так, у 2013 р. бактеріоскопічно бактеріовиділення було виявлено у 87,66 % пацієнтів, культурально – у 84,67 %, тоді як у 2018 р. – у 45,58 та 67,35 % осіб відповідно. Таку тенденцію можна пояснити високопрофесійною роботою лікарів із контингентом на диспансерному обліку, що характеризується виявленням туберкульозу на етапі, коли у хворого ще не має бактеріовиділення.

Протягом 2013-2018 рр. у Полтавській області спостерігалося постійне зростання кількості хворих на хіміорезистентний туберкульоз. У 2013 р. поєднану стійкість до ізоніазиду та рифампіцину було виявлено в 15,36 % бактеріовиділювачів із ВДТБ, у 2018 р. – у 23,91 %, що на 8,55 % більше. Аналогічний вид резистентності в пацієнтів із РТБ у 2013 р. реєструвався у 28,35 % хворих, а 2018 р. – у 48,48 %. Частота виявлення хіміорезистентності в пацієнтів цієї групи збільшилася на 20,13 %.

Висновки. Протягом періоду з 2013 по 2018 р. у Полтавській області спостерігалося покращення якості лабораторної діагностики туберкульозу, але за цей час істотно погіршилася ситуація з хіміорезистентним туберкульозом, особливо серед хворих на РТБ.

УДК: 616.24-002.5-085.001.5729.477.63

Модель надання медичної допомоги хворим на туберкульоз у Дніпропетровській області в умовах реформування галузі охорони здоров'я

Н.В. Гранкіна[1], Н.М. Бутковська[1], Н.Є. Марченко[1], В.В. Подляцька[1], Н.А. Литвиненко[2]

1. КП «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» Дніпропетровської обласної ради», м. Дніпро
2. ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. У боротьбі з туберкульозом (ТБ) в Україні досягнуто певних успіхів, однак зберігається відставання в упровадженні міжнародних підходів у лікуванні ТБ і практик, які покращують доступ до медичних послуг уразливих груп населення. До того ж у зв'язку з переходом на нову модель фінансування виникає нагальна потреба в розробленні сталої системи протитуберкульозної допомоги з огляду на територіальні особливості, децентралізацію, інтеграцію послуг, орієнтацію на потреби пацієнта.

Мета. Визначити модель надання сталих медичних послуг особам із ТБ у Дніпропетровській області.

Матеріали та методи. Проаналізовано чинну в Дніпропетровській області модель протитуберкульозної допомоги, демографічні, соціально-економічні, епідеміологічні особливості та дані державної статистичної звітності про діяльність лікувально-профілактичного закладу (форма № 20).

Результати. Дніпропетровська область належить до регіонів України з несприятливою епідемічною ситуацією щодо ТБ. У 2019 р. область посіла третє місце в країні за показником захворюваності на ТБ та друге – за кількістю нових випадків (2048). Кожен 10-й випадок уперше діагностованого ТБ в Україні реєструється в Дніпропетровській області. Найбільший внесок у формування захворюваності на ТБ у регіоні роблять міста Дніпро (30 % усіх нових випадків) і Кривий Ріг (27,0 %). Щорічно під наглядом лікарів-фтизіатрів регіону перебуває 3500-4000 осіб з активним ТБ.

Під час перехідного періоду в області планується забезпечити стаціонарне лікування хворих на ТБ на базі двох опорних протитуберкульозних диспансерів у Дніпрі та Кривому Розі, розрахованих на 500 і 200 ліжок відповідно. Амбулаторне лікування – на базі диспансерно-поліклінічних підрозділів протитуберкульозних диспансерів і тубкабінетів центральних міських і районних лікарень із подальшою оптимізацією мережі та поступовою передачею випадку ТБ для лікування на первинну ланку надання медичної допомоги. Для забезпечення сталості послуг з амбулаторного лікування ТБ на перехідний період розглядається питання щодо впровадження міжрайонних фахівців, які здійснюватимуть курацію сімейних лікарів у веденні пацієнтів із ТБ та організації роботи з контактами.

Лабораторний скринінг на ТБ (бактеріоскопія та молекулярно-генетичне дослідження) планується забезпечити на базі шести лабораторій першого рівня, до яких будуть закріплені заклади охорони здоров'я за територіальним принципом. Повний спектр мікробіологічної діагностики – на базі двох лабораторій другого рівня в Дніпрі та Кривому Розі.

Висновки. Запропонована модель ґрунтується на основних засадах державної стратегії розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги та підлягає перегляду й удосконаленню відповідно до поставлених цілей: зміщення акценту на амбулаторне лікування та розвиток матеріально-технічних потужностей стаціонарного компонента для забезпечення ефективної терапії тяжких клінічних станів та ускладнених форм ТБ.

УДК: 616.24-002.5.036-085

Клініко-епідеміологічний профіль пацієнтів із туберкульозом, які лікувалися в умовах стаціонару

Н.В. Гранкіна[1], Н.Є. Марченко[1], Н.А. Литвиненко[2]
1. КП «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» Дніпропетровської обласної ради», м. Дніпро
2. ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. У Східній Європі та Центральній Азії склалися сприятливі умови для поширення туберкульозу (ТБ): недосконала система охорони здоров'я, неоптимальна діагностика й лікування, низька прихильність пацієнтів до терапії, висока поширеність ВІЛ і споживачів ін'єкційних наркотиків. Це спонукає до активного впровадження рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо діагностики, лікування та профілактики ТБ і латентної туберкульозної інфекції.

Мета. Визначення клініко-епідеміологічних характеристик пацієнтів із ТБ, які отримували стаціонарне лікування в протитуберкульозному закладі, для визначення тактики надання медичних послуг із використанням пацієнт-орієнтованого підходу.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз медичних карток стаціонарного хворого (ф. 003/о) 2372 осіб, які отримували стаціонарне лікування ТБ в умовах КП «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» Дніпропетровської обласної ради» у 2019 р., даних електронного реєстру e-TB Manager. Статистичний аналіз здійснювали з використанням Microsoft Excel.

Результати. Зазначений протитуберкульозний заклад розрахований на 855 ліжок, щорічно там отримують стаціонарне лікування до 2500 пацієнтів. У 2019 р. було госпіталізовано 2372 особи, серед яких переважали пацієнти віком 20-49 років – 74,3 % (1762). Чоловіків – 69,2 % (1641), жінок – 30,8 % (731). Частка мешканців міст – 81,6 % (1933). Частка осіб, лікування котрих неможливо було забезпечити в амбулаторних закладах через відсутність у них певного місця проживання, становила 18,3 %.

У 2291 пацієнта (96,6 %) діагностовано ТБ легень, серед яких 2325 (98,0 %) – бактеріовиділювачі. Уперше діагностований ТБ мали 74,4 % (1765) хворих, рецидив ТБ – 25,6 % (607). Частка осіб із мультирезистентним та з розширеною резистентністю ТБ – 73,1 % (1735). Двобічні деструктивні й генералізовані туберкульозні процеси відзначали у 88,1 % (2089) пацієнтів.

У 1560 (65,8 %) хворих спостерігалися тяжкі клінічні прояви супутньої патології, що ускладнилися на тлі ТБ та/або потребували хірургічного втручання й цілодобового спостереження (виражена дихальна та серцева недостатність, кровотеча, пневмоторакс, плеврит, життєзагрозливі стани, спричинені побічними реакціями на протитуберкульозні препарати (ПТП), коінфекція ТБ/ВІЛ, вірусний гепатит С, цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність, менінгіт і менінгоенцефаліт, онкологічні захворювання).

Усе це вплинуло на середній час перебування на ліжку, котрий у 2019 р. дорівнював 87,5 ліжко-дням, а також на формування показника летальності – 7,6 (222 померлі).

Висновки. Серед обстежених переважали хворі з ускладненими формами ТБ, тяжкими проявами супутньої патології та побічних реакцій на ПТП, а також особи, котрі мали соціальні показання до стаціонарного лікування. Разом із цим у закладі наявні резерви для проведення оптимізації ліжкового фонду для раціонального його використання та підвищення економічної ефективності медичних послуг.

УДК: 616.24-002.5:615.33

Перші проміжні результати впровадження бедаквіліну в лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз у Сумській області

І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко
Сумський державний університет, м. Сум

Обґрунтування. Україна належить до десяти країн світу з найбільшим тягарем захворюваності на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ). Окрім того, щороку зростає кількість хворих на МРТБ, яких потрібно віднести до категорії осіб із первинною резистентністю. Це пов'язано зі збільшенням резервуару резистентної інфекції. Основними причинами є недовиявлення близько 32 % таких осіб і низька ефективність лікування хворих на МРТБ (когорта 2016 р. – 49,4 %). Згадаймо, що рекомендований Всесвітньою організацією охорони здоров'я показник становить 75%. Отже, існує потреба в упровадженні нових схем лікування з використанням ефективніших протитуберкульозних препаратів.

В Україні вже є певний досвід застосування бедаквіліну (препарату групи А) з липня 2017 р. Автори, котрі застосовували цей препарат, відзначали ефективність лікування хворих на рівні 93,1 % (Литвиненко Н. А., Фещенко Ю.І. та ін., 2018).

Результати. У Сумській області бедаквілін уперше почали застосовувати з березня 2019 р. у 98 хворих – 76 чоловіків (77,6 %) і 22 жінок (22,4 %). МРТБ мали 78 (79,6 %) осіб, туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ) – 20 (20,4 %). Станом на 01.02.2020 лікування продовжують 89 (90,8 %) пацієнтів, 2 (2,0 %) – перервали терапію, 7 (7,1 %) – померли, з яких 3 (3,1 %) – від некурабельного туберкульозу, 3 (3,1%) – від інших причин, 1 (1,0 %) – від коінфекції ТБ/ВІЛ.

Інтенсивну фазу (ІФ) до цього часу мали завершити 32 пацієнти (32,6 %), на основі даних яких підбито проміжні підсумки. У 27 (84,3 %) осіб спостерігалося припинення бактеріовиділення, 5 (15,7 %) хворих померли до завершення ІФ. Припинення бактеріовиділення реєструвалося з 1-го по 5-й місяць лікування, середній термін становив 88,9±8,9 дня. Слід зауважити, що попри припинення бактеріовиділення 2 пацієнти (6,3 %) надалі перервали лікування через низьку прихильність.

Висновки. Результати лікування хворих на МРТБ та РРТБ після завершення ІФ показують, що припинення бактеріовиділення досягнуто у 84,3 % осіб, тоді як 15,7 % – померли. Незважаючи на припинення бактеріовиділення, 6,3 % пацієнтів перервали лікування. Вважаємо за потрібне наголосити, що перед початком терапії бедаквіліном слід ретельніше оцінювати комплаєнс, застосовувати різні моделі контрольованого лікування (в томі числі відеоконтрольоване) та залучати психологічну допомогу для всіх хворих.

UDC: 616.24-002.5-07-085.28-035

Improvement of integrated treatment of multidrug-resistant tuberculosis to prevent side effects

I.V. Yeremenchuk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Background. Numerous studies showed that biological risk factors are one factor in the global spread of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Under the influence of general biological laws, in particular mutations and breeding, a constant transformation of the pathogen genome occurs, contributing not only to the emergence of various variants of resistance but also to increased virulence.

Management of patients with TB and its resistant forms in the intensive phase of treatment is a long-term and complex process. When taking more than five drugs at the same time, the number of side effects increases to 50 %. Not good tolerance to anti-TB drugs is the most common cause of interrupted treatment and a decrease in treatment effectiveness, which leads to the further spread of drug resistance and, as a result, the formation of difficult forms of TB.

Objective. Improve the pathogenetic therapy of MDR-TB patients to prevent the development of side effects.

Materials and methods. Patients with MDR-TB with specific treatment were additionally prescribed detoxification therapy according to the scheme: Reosorbilact solution for infusion of 200 ml was administered every other day intravenously for 10 days; Xylat solution for infusion 200 ml every other day intravenous for 5 days. Then was administered intravenously for 10 days of Sodium thiosulfate 30% solution of 5 ml was diluted in 200 ml of 0.9 % sodium chloride solution.

Results. The proposed scheme of detoxification therapy is vector-directed to compensate for the systemic inflammatory reaction, helps to reduce endotoxemia. In particular, the leukocyte intoxication index modified by V.K. Ostrovsky and the Krebs index correlates with the positive dynamics of intoxication syndrome (IS). It was proved that in such patients a pronounced regression of IS was observed, which was eliminated in the majority of patients and in a short time. Thus, a decrease in IS was found in 92.8 % of individuals, and the average term was 1.4±0.1 months. Multiple correlation analysis showed that the proposed detoxification therapy for patients with MDR-TB correlates with the positive dynamics of IS.

Conclusion. The proposed detoxification therapy helps to eliminate the IS syndrome and prevents the development of side effects in patients with MDR-TB, normalizes the clinical and biochemical parameters of blood, helps stabilize hemodynamics, reduces endotoxemia and regression of symptoms that are characteristic for a faster time.

УДК: 576.852.29-07

Видове різноманіття нетуберкульозних мікобактерій, виділених від хворих у стаціонарі

О.А. Журило, А.І. Барбова, П.С. Трофімова, С.В. Миронченко
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Нетуберкульозні мікобактерії (НТМБ) широко розповсюджені в навколишньому середовищі й за умови зниження імунологічної реакції організму людини спричиняють тяжкі захворювання, що вказує на велику їх етіологічну значущість.

Мета. Визначити рівень виділення НТМБ у стаціонарі Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України та вивчити їх видове різноманіття.

Матеріали та методи. Штами мікобактерій були виділені з мокротиння хворих у рідкому поживному середовищі за допомогою автоматизованої системи BACTEC 960. Первинну ідентифікацію культур проводили з використанням імунохроматографічного тесту ID-test BD MGIT™ TBc Identification Test (США). Видову ідентифікацію мікобактерій здійснювали із застосуванням молекулярно-генетичної тест-системи GenoType Mycobacterium CM Hain Lifescience (Німеччина), що заснована на множинній зворотній гібридизації з ДНК-зондами. При мікробіологічному дослідженні мокротиння в усіх пацієнтів одноразово були виявлені НТМБ. Результати ідентифікації штамів мікобактерій, отриманих від хворих у стаціонарі, наведені в таблиці.

Таблиця. Результати ідентифікації штамів мікобактерій, які були виділені від хворих у стаціонарі

Види НТМБ	Кількість НТМБ	
	Абс.	%
M. avium	13	26
M. intracellulare	3	6
M. fortuitum	4	8
M. abscessus	9	18
M. chelone	1	2
M. kansasii	12	24
M. xenopi	5	10
M. gordonae	3	6
Усього	50	100

Результати та їх обговорення. Торік у ході дослідження було виділено 50 штамів НТМБ. У більшості випадків (56 %) НТМБ були виділені з мокротиння хворих на туберкульоз, тобто спостерігався мікст культури МБТ + НТМБ. Із них 19 (38 %) пацієнтів мали вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ), 9 (18 %) – із розширеною резистентністю (РРТБ) та мультирезистентний туберкульоз (МРТБ). У 22 (44 %) випадках встановлено діагноз пневмонії з підозрою на туберкульоз.

Найбільшу питому вагу мали штами, котрі були ідентифіковані як *M. avium* (26 %), *M. kansasii* (24 %) та *M. abscessus* (18 %). Слід звернути увагу, що більшість штамів *M. abscessus* була отримана від дітей із діагнозом ВДТБ. У хворих із діагнозом пневмонії з підозрою на туберкульоз виявляли переважно *M. kansasii* та *M. gordonae*. Мікобактерії, що швидко ростуть, виявляли переважно в пацієнтів, які перебували тривалий час на протитуберкульозній терапії з діагнозом РРТБ або МРТБ.

УДК: 616.24-02:576.852.21-07:575.113

Спосіб видової ідентифікації нетуберкульозних мікобактерій за наявності в мокротинні кислотостійких паличок

О.А. Журило, А.І. Барбова, П.С. Трофімова, С.В. Мирончеченко, Л.М. Сладкова
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Мікобактеріози являють собою серйозну проблему як для лікарів-клініцистів, так і для фахівців лабораторної служби. Значна різноманітність збудників, складність проведення преаналітичного етапу, неоднозначність методів мікроскопічного дослідження й культивування, впровадження в практику принципово нових методів ідентифікації потребують розроблення нормативних документів, які регламентуватимуть алгоритми лабораторної діагностики й ідентифікації етіологічно значущих нетуберкульозних мікобактерій (НТМБ). Особливо гостро це питання стоїть у зв'язку зі значним підвищенням захворюваності на ВІЛ і збільшенням кількості пацієнтів із вираженими імунодефіцитами.

У практику впроваджуються різноманітні схеми фено- та генотипічної діагностики НТМБ. Це необхідно для того, щоб максимально скоротити терміни ідентифікації мікобактерій. Скорочення термінів виявлення збудника, видової ідентифікації мікобактерій може бути досягнуто завдяки застосуванню в лабораторній практиці молекулярно-генетичних методів.

Мета. Підвищення ефективності та стандартизація методів лабораторної діагностики мікобактеріозів шляхом упровадження способу прискореної видової ідентифікації НТМБ у бактеріологічних лабораторіях.

Матеріали та методи. Розроблений спосіб передбачає деконтамінацію та розрідження мокротиння хворих (обробляють N-ацетил-L-цистеїном і гідроксидом натрію), центрифугування підготовленої проби (в холодовій центрифузі при 3500 об/хв протягом 20 хв) після ресуспендування приготування мазків і забарвлення їх за методом Ціля – Нільсена з наступною світловою мікроскопією осаду, отримання чистої культури мікобактерій шляхом посіву на рідке поживне середовище Middlebrook 7H9 у системі BACTEC MGIT. Дослідження осаду мокротиння здійснюють у системі GeneXpert Ultra за наявності кислотостійких мікобактерій в осаді за результатами світлової мікроскопії. За умови негативного результату в системі GeneXpert Ultra проводять дослідження чистої культури мікобактерій у системі GenoType Micobacterium CM (Common Mycobacteria) з використанням ДНК-стрипової технології з наступною оцінкою результатів.

Результати. Застосування системи GeneXpert Ultra дає змогу виявити наявність тільки мікобактерій туберкульозного комплексу й дуже швидко (1,5 години). Дослідним шляхом встановлено: за наявності кислотостійких мікобактерій в осаді, що досліджується, за даними світлової мікроскопії та за умови негативного результату дослідження в системі GeneXpert Ultra посів осаду мокротиння в рідке поживне середовище Middlebrook 7H9 у системі BACTEC MGIT для отримання чистої культури мікобактерій із наступним дослідженням у системі GenoType Micobacterium CM дає можливість ідентифікувати НТМБ методом лінійного аналізу ДНК-зондами (LIPA), що призначений для проведення ДНК-ампліфікації та подальшої гібридизації на нейлонових мембранах, так званих ДНК-стрипах із маркерними олігонуклеотидними зондами.

Висновки. Описаний спосіб із застосуванням молекулярно-генетичних систем дає змогу скоротити термін дослідження до 2 робочих днів та ідентифікувати видову належність НТМБ, які часто трапляються та є клінічно значущими, а саме: *M. avium ssp.*, *M. chelone*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. peregrinum*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. xenopi*. Спосіб простий у використанні, доступний, не потребує додаткових витрат.

УДК: 616.24-002.5-089:615.015.8.001.5

Застосування зварювальних технологій для пневмолізу під час хірургічного лікування пацієнтів із мультирезистентним та з розширеною резистентністю туберкульозом

В.Є. Іващенко, І.А. Калабуха, О.В. Хмель, Я.М. Волошин
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Хірургічні методи дедалі частіше використовуються в лікуванні пацієнтів із хіміорезистентними формами туберкульозу. Оскільки на оперативне лікування найчастіше спрямовуються пацієнти з тривалим анамнезом лікування та значними запальними й післязапальними змінами в грудній клітці, зростає важливість проведення такого етапу операції, як пневмоліз – роз'єднання парієтального та вісцерального листків плеври. Це один із найтяжчих етапів операції, що характеризується найбільшими ризиками інтраопераційних ускладнень (кровотеча та травматизація легені). Традиційно пневмоліз виконується за допомогою монополярної діатермічної коагуляції. Із 2010 р. у відділенні торакальної хірургії майже завжди використовується зварювальний комплекс ЕК-300М1.

Мета. Оцінити ефективність застосування зварювальних технологій для пневмолізу під час хірургічного лікування пацієнтів із мультирезистентним (МРТБ) та з розширеною резистентністю туберкульозом (РРТБ).

Матеріали та методи. Було проаналізовано результати лікування 123 хворих на МРТБ, яким проводили оперативне лікування у відділенні торакальної хірургії Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України з 2009 по 2019 р. У 61 хворого пневмоліз виконували за допомогою монополярної діатермії, в 62 – із використанням зварювального комплексу ЕК-300М1. Критеріями оцінки ефективності були: тривалість операції, крововтрата, число інтраопераційних ускладнень, кількість і тривалість післяопераційної ексудації та термін видалення дренажів, середній термін перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, ступінь вираженості больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді, термін закінчення стаціонарного етапу лікування. Дослідження проводилося державним коштом.

Результати. У групі пацієнтів, яким пневмоліз виконували з використанням зварювальних технологій, відзначено зменшення тривалості операції на 15 %, крововтрати – на 24 %, достовірне зниження кількості ексудації дренажами та видалення їх у середньому на 1 добу раніше, термін стаціонарного етапу лікування скоротився на 12 %. На ступінь вираженості больового синдрому та строки перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії впровадження зазначеної методики не вплинуло.

Висновки. Застосування зварювальних технологій для пневмолізу під час хірургічного лікування пацієнтів із МРТБ та РРТБ сприяло достовірному покращенню результатів терапії.

УДК: 616-002.5:616.28-002-053.2:616-073.75

Інформативність комп'ютерної томографії в діагностиці туберкульозного отиту в дітей

В.І. Ігнатьєва[1], М.І. Линник[1], О.І. Білогорцева[1], Г.Л. Гуменюк[2], В.А. Святненко[3], М.Г. Палівода[1], В.М. Жадан[1], М.А. Садловська[1]
1. ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ
2. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ
3. Національний технічний університет України «КПІ», м. Київ

Обґрунтування. Туберкульоз середнього вуха частіше виникає вторинно у хворих на дисеміновані й інші форми легеневого туберкульозу. При специфічному запаленні в слизовій оболонці середнього вуха переважають патоморфологічні зміни у вигляді проліферації й ексудації, а в кістковій тканині – некрозу та деструкції. Актуальності набуває застосування додаткових методів дослідження, а саме комп'ютерної томографії (КТ) скроневих кісток та органів грудної порожнини (ОГП), навіть тоді, коли на оглядовій рентгенографії патології ОГП не виявлено.

Клінічний випадок. Хвора Л., 6 років. Не щеплена вакциною БЦЖ через відмову батьків. Проби Манту з 2 ТО не проводилися. Спостерігається в отоларинголога з приводу лівобічного отиту з липня 2017 р. Перебувала на стаціонарному лікуванні в ЛОР-відділенні за місцем проживання з діагнозом: гострий риносинусит, ускладнений лівобічним ексудативним отитом. Аденоїдні вегетації III ст. Двобічний євстахеїт. На аудіограмі – двобічне порушення звукопровідного апарату на рівні 30-50 дБ. 23.01.2018 виконано аденотомію, двобічну пункцію та шунтування барабанних

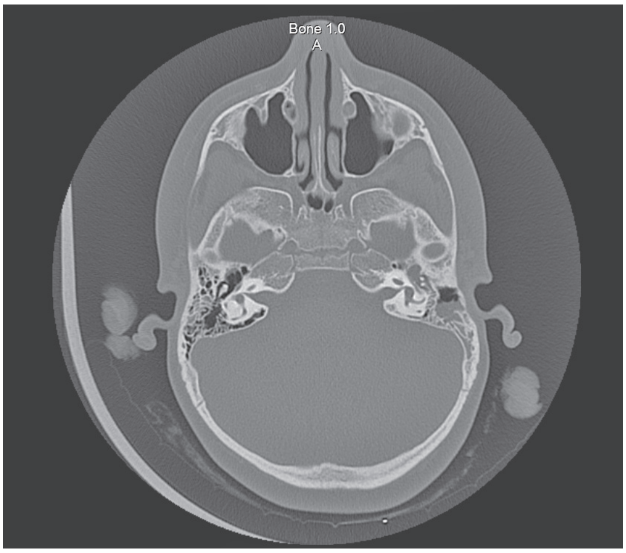


Рис. 1. КТ скроневих кісток після санувальної операції на лівому вусі. Ознаки двобічного секреторного отиту, лівобічного мастоїдиту

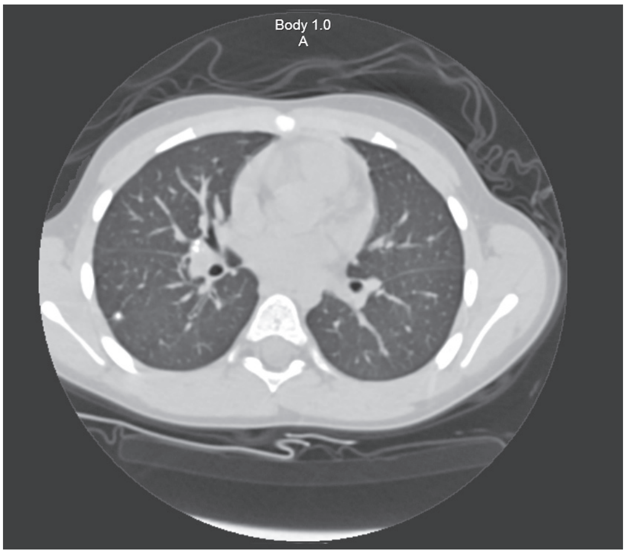


Рис. 2. На аксіальному зрізі КТ ОГП праворуч визначається кальцинат у нижній частці та внутрішньогрудних лімфатичних вузлах

порожнин. 22.05.2018 проведено санувальну операцію на лівому вусі з тимпанопластикою. Отримувала неспецифічну антибактеріальну терапію. Післяопераційний період минув без ускладнень, однак слух на ліве вухо не поліпшився. На КТ скроневих кісток – ознаки двобічного секреторного середнього отиту, лівобічного мастоїдиту (рис. 1). У липні 2018 р. погіршився слух на праве вухо. Запропоновано оперативне лікування на правому вусі. Проте після діагностики туберкульозу легень у матері, котра захворіла в грудні 2018 р., дитина була обстежена в тубдиспансері. Реакція Манту з 2 ТО – інф. 13 мм. На рентгенограмі ОГП патології не виявлено. Унаслідок мікроскопії мазка з правого зовнішнього слухового проходу кислотостійких паличок не виявлено. GenXpert – MTB + RIF-. Із метою уточнення діагнозу та лікування спрямована до Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України. У результаті дослідження патогістологічного операційного матеріалу (слизова оболонка барабанної порожнини) виявлено морфологічні зміни на користь специфічного (туберкульозного) запального процесу. На КТ ОГП – ознаки одиничних кальцинатів праворуч у нижній частці та внутрішньогрудних лімфатичних вузлах (рис. 2). Розпочато основний курс антимікобактеріальної терапії за 1 категорією, місцево призначили рифампіцин (вушні краплі). Унаслідок лікування отримано позитивну динаміку.

Висновки. Наведений клінічний випадок демонструє, що попри своєчасне звернення по медичну допомогу в дитини з хронічним середнім отитом, який не піддавався лікуванню неспецифічними антибактеріальними препаратами, не було своєчасно діагностовано туберкульоз. Проведення КТ скроневих кісток та ОГП у дітей із хронічним середнім отитом має високу інформативність у виявленні туберкульозного процесу.

УДК: 616.24-002.5-089-073.75

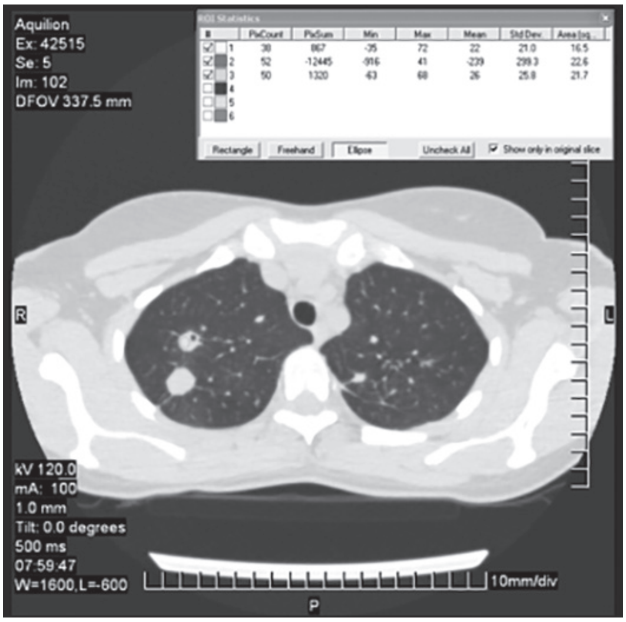
Особливості аналізу денситометричних показників під час формування програми лікування фтизіохірургічних пацієнтів

І.А. Калабуха, М.І. Линник, Є.М. Маєтний
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

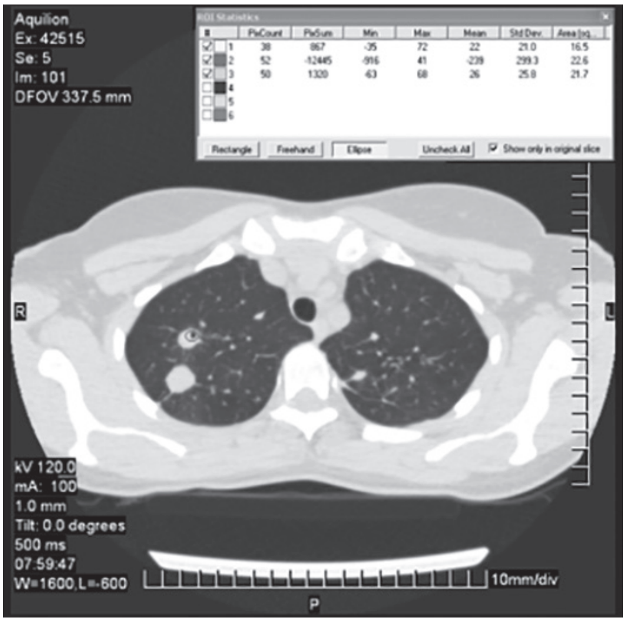
Обґрунтування. Протягом століть людство контактує з інфекцією туберкульозу, випробовуючи та змінюючи шляхи подолання хвороби. В умовах реформування фтизіатричної галузі країни виникає нагальна потреба в інформуванні медичної спільноти про об'єктивні методи оцінки специфічного запального процесу.

Мета. Підвищити ефективність лікування хворих на туберкульоз легень шляхом висвітлення й оцінки денситометричних даних під час формування програми лікування пацієнтів у доопераційному періоді.

Матеріали та методи. Для оцінки лікування фтизіохірургічних пацієнтів проведено аналіз денситометричних показників при специфічному запальному процесі. Проаналізовано результати обстеження та лікування 82 хворих, оперованих із приводу туберкулом легень, віком від 24 до 60 років, із них чоловіків – 40, жінок – 42.



Середній показник щільності, що відповідає 22 HU та характеризує помірну активність специфічного запального процесу



Середній показник щільності, що відповідає -229 HU, при некоректному застосуванні фокусу дослідження

Рис. Приклад неправильного застосування методики вимірювання щільності легеневої тканини

Вивчено ділянки легеневої паренхіми з туберкуломами, повітряними кістами та порожнинами деструкції при різних ступенях активності специфічного запального процесу та виявлено кореляції з результатами патогістологічних досліджень резектованого матеріалу. За допомогою Philips DICOM Viewer вимірювалася щільність змін легеневої тканини на виділеній ділянці аксіального зрізу томограми. Дослідження виконано державним коштом.

Результати. Порівняння й аналіз кореляційних таблиць засвідчили істотний достовірний зворотний зв'язок між щільністю в досліджуваній ділянці легені та ступенем активності специфічного процесу в ній за гістологічними критеріями. Вивчення денситометричних показників у режимах «мінімум» і «центр» вказує на ординальні зв'язки, але показники в режимі «центр» виявилися дещо більш значущими. Істотно менша статистична значущість досліджуваного зв'язку виявилася в режимі проведення денситометрії «максимум», що зумовлено найширшою дисперсією значень, отриманих у ході вимірювання.

При середньому показнику щільності 54,4±10,2 HU визначають низьку активність туберкульозного процесу (відповідає фазі регресу захворювання). Показники в межах 27,5±7,4 HU визначають при помірній активності специфічного запального процесу (відповідає фазі стабілізації специфічного процесу). Середні значення щільності ≤15,0±12,4 HU вказують на високу активність процесу (що відповідає фазі прогресування захворювання). При дослідженні ділянки легеневої паренхіми з повітряними кістами та порожнинами деструкції показники щільності мають значні відхилення в разі неправильного застосування методики вимірювання (рис.).

Аналіз денситометричних показників дав можливість оптимізувати тривалість передопераційної підготовки та провести оперативне втручання в сприятливих умовах, за помірної активності специфічного запального процесу. Проведення оперативного етапу лікування при низькій активності запального процесу сприяло зниженню післяопераційної ексудації на 30 % і зменшенню в цілому тривалості післяопераційного періоду на 12 %. У разі оперативних втручань, проведених на тлі високої активності запального процесу, у 27 % випадків спостерігався ускладнений перебіг післяопераційного періоду.

Висновки. Денситометричний аналіз є об'єктивним методом дослідження, що дає змогу з високою достовірністю визначати ступінь активності специфічного запального процесу в пацієнтів у доопераційному періоді. Для аналізу специфічного запального процесу легеневої паренхіми доцільно використовувати аксіальні зрізи томограм. У ході дослідження легеневої паренхіми у фокус не мають залучатися ділянки з вільним повітрям. Найінформативнішими є мінімальне середнє значення щільності на досліджуваній ділянці. Денситометричний аналіз дає змогу контролювати перебіг специфічного запального процесу в легеневій паренхімі й об'єктивізувати терміни передопераційної терапії.

Incorporating a new drug in the drug-resistant tuberculosis treatment paradigm

C. Kambili
Johnson & Johnson Global Public Health, New Brunswick, USA

After 40 years without new drugs for treatment of tuberculosis (TB), bedaquiline and delamanid were introduced respectively in 2012 and 2014 to be used as part of combination therapy for drug-resistant forms of TB (DR-TB). Linezolid and clofazimine, drugs used for other diseases, have also been re-purposed for treatment of DR-TB. There have since been significant shifts in the DR-TB treatment landscape including a complete overhaul of World Health Organization DR-TB treatment guidelines which are likely to lead to broader use the new and re-purposed drugs. Programmatic use of the new and repurposed drugs has played a very important role in informing the development of the guidelines. In addition, there are numerous ongoing clinical trials to further simplify and even shorten DR-TB treatment regimens. This presentation reviews available and emerging data informing current practices in the treatment focusing on bedaquiline as a new drug that forms the backbone of current DR-TB regimens.

УДК: 616-002.5-08-078-093/-098

Виявлення нетуберкульозних мікобактерій у фтизіопульмонологічній практиці

Н.С. Колісник, Н.А. Марченко, Н.Ю. Чеботар
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Обґрунтування. У зв'язку з покращенням мікробіологічної діагностики нині відсоток виявлення нетуберкульозних мікобактерій (НТМБ) нестримно зростає. Для діагностики цього типу мікобактерій використовуються стандартні методи для виявлення туберкульозу. Це може призвести до виникнення помилок під час встановлення діагнозу.

Мета. Визначити частоту застосування й ефективність різних методів виявлення НТМБ у протитуберкульозному закладі.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати мікроскопічного, молекулярно-генетичного (Xpert® MTB/RIF) і культурального (використовували рідке середовище Мідлбрука та щільне живильне середовище Левенштейна – Йенсена) методів дослідження мокротиння хворих, які обстежувалися в період із 2017 по 2019 р. у КП «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» Дніпропетровської обласної ради».

Результати. При першому зверненні до протитуберкульозного закладу НТМБ були виявлені в 148 хворих: у 41 (27,7 %) – у 2017 р., у 41 (27,7 %) – у 2018 р., у 66 (44,6 %) – у 2019 р. У 47 хворих (31,7 %) визначалися нетуберкульозні та туберкульозні мікобактерії разом: у 2017 р. – у 5 (12 %), у 2018 р. – у 17 (41,9 %), у 2019 р. – у 24 (36,4 %).

Усі 148 пацієнтів були направлені з підозрою на туберкульоз. Наявність НТМБ була підтверджена в 100 % випадків культуральним методом. У 30 (20,3 %) хворих відзначали позитивну бактеріоскопію, в 39 (26,4 %) – позитивний результат Xpert® MTB/RIF. Серед 101 хворого, в яких визначалися тільки НТМБ, у 16 (15,8 %) отримано позитивний результат бактеріоскопічного методу дослідження мокротиння, в 4 (4 %) – позитивний результат Xpert® MTB/RIF. Усі пацієнти з позитивними результатами бактеріоскопічного та молекулярно-генетичного методів почали протитуберкульозне лікування.

Було проаналізовано структуру НТМБ за фенотиповими ознаками їх росту на живильних середовищах. Мікобактерії першої групи виявлено в 1 хворого (1 %), другої групи – в 50 хворих (49,5 %), третьої групи – у 24 пацієнтів (23,8 %), четвертої групи – у 26 пацієнтів (25,7 %).

Серед осіб із НТМБ позитивний ВІЛ-статус визначався в 67 (66,3 %) хворих: у 2017 р. – у 25 (61 %), у 2018 р. – у 14 (34 %), у 2019 р. – у 28 (42,4 %). Утім, щорічно зростає кількість осіб із ВІЛ-негативним статусом, у яких визначаються НТМБ.

Висновки. Рік у рік відзначається збільшення виявлення НТМБ. Отримання позитивних результатів бактеріоскопічного методу дослідження може призвести до помилок у діагностиці та неефективного лікування. Виявлення генетичного матеріалу при проведенні Xpert® MTB/RIF ми пов'язуємо з контамінацією матеріалу, на що треба зважати при встановленні діагнозу туберкульозу. Серед НТМБ превалює друга група.

УДК: 616.24-002.5-085.38

Функціональний стан системи детоксикації ендоплазматичного ретикулуму печінки при експериментальному туберкульозі

В.І. Коржов, О.А. Журило, А.І. Барбова, Б.О. Осипенко
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Вивчення біохімічних систем детоксикації ендоплазматичного ретикулуму печінки, їхніх адаптаційних можливостей дасть змогу прискорити вирішення низки питань, пов'язаних з удосконаленням наявних і розробленням нових методів профілактики та лікування туберкульозу. Для отримання об'єктивних даних, вільних від суб'єктивних інтерпретацій, видається доцільним експериментальний підхід до визначення порушень, які виникають при туберкульозі.

Матеріали та методи. Експеримент проведений на високочутливих до мікобактерій туберкульозу морських свинках. Для відтворення експериментального туберкульозу використовували музейний штам мікобактерій H37Rv. Тварин виводили з експерименту через 6 тижнів після зараження в разі розвитку в них генералізованого туберкульозу.

Використовували фрагменти мембранних структур ендоплазматичного ретикулуму печінки мікросоми, що являють собою збагачене джерело мембранозв'язаних монооксигеназ – цитохромів P450, ферментів метаболізму ксенобіотиків. Мікросоми отримували методом ультрацентрифугування клітин печінки. У ході дослідження визначали вміст цитохромів P450 і b5, а також швидкість p-гідроксилювання аніліну та N-деметилювання амінопірину, що відбуваються в молекулі P450.

Результати. Встановлено, що через 6 тижнів після початку захворювання вміст цитохрому P450 у мікросомах достовірно знижується на 48 %. Концентрація цитохрому b5 при цьому залишається на початковому рівні. Отримані дані свідчать, що туберкульозний генералізований процес призводить до зниження швидкості p-гідроксилювання аніліну в мікросомах печінки на 54 %, а N-деметилювання амінопірину – на 78 %.

Висновки. При експериментальному туберкульозі відбувається порушення в оксигеназній системі ендоплазматичного ретикулуму печінки, що містить цитохром P450, яка здійснює важливу функцію детоксикації різних сполук ендогенного й екзогенного походження.

УДК: 616-002.5-06:616.98:089

Хірургічне лікування хворих на туберкульозну емпієму плеври залежно від стадії нагноєння

Ю.Ф. Кошак
Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль

Обґрунтування. У списку глобальних загроз людства окреме місце належить резистентній *M. tuberculosis*, яка спричиняє мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю й найбільшою смертністю серед інфекційних захворювань. Туберкульозна емпієма плеври (ТЕП) є одним із найтяжчих ускладнень гнійного туберкульозного ураження плеври внаслідок пізньої діагностики, прихованого початку та неадекватного лікування на попередніх етапах медичної допомоги. Неабияке значення мають первинна резистентність мікобактерій, поява змішаної стійкої лікарняної флори та гіперсенсибілізація хворого до змішаної туберкульозної інфекції. Науковий і практичний інтерес до цієї проблеми зумовлений значною поширеністю ТЕП у медичних закладах, недостатньою ефективністю наявних методів діагностики та консервативного лікування. Відсутність тенденції до зниження та висока летальність створюють передумови для широкого використання раннього хірургічного лікування цієї патології. Причинами неефективного лікування ТЕП є порушення принципу наступності в роботі фтизіатрів і хірургів, що призводить до пізнього спрямування хворих на хірургічне лікування. Хронічний перебіг гнійного запалення в плеврі спричиняє незворотні порушення всіх органів і систем із розвитком грубих розладів гомеостазу. Через відсутність єдиних поглядів на патоморфогенез ТЕП знижується адекватність сучасної діагностики та хірургічного методу лікування. Саме нагноєння змішаної туберкульозної патології в плеврі потребує подальшого вивчення анатомічних особливостей порожнин емпієм плеври, бронхіальних нориць до стадії фази запалення, строгої систематизації й індивідуалізації строків оперативного лікування, його характеру й обсягу. Тож вибір тактики хірургічного лікування (малоінвазивного чи відкритого) є актуальною проблемою.

Мета. Оптимізувати туберкульозне нагноєння плеври (специфічне, неспецифічне, післяопераційне тощо) за морфологічною діагностикою через малоінвазивне лікування ТЕП різних стадій і локалізацій у хворих із вперше виявленим туберкульозом. Здійснити порівняльний аналіз малоінвазивного хірургічного лікування з операцією плевректомії з декортикацією легені.

Матеріали та методи. Вибірково досліджувалися історії хвороби за останні 10 років 685 пацієнтів із ТЕП віком від 20 до 85 років, яким проводилося хірургічне лікування. Чоловіків – 620, жінок – 65, співвідношення – 10/1. За етіологією збудника причина виникнення ТЕП була різною: туберкульоз легень – 303 випадки

(44,23 %), нагноєний ексудативно-фібринозний плеврит – 276 (40,29 %), неспецифічна плевропневмонія – 80 (11,67 %), у тому числі з бронхоплевральною норицею – 68 (20,3%), післяопераційне нагноєння ексудату – 36 (5,25 %), післятравматичний гемоторакс – 48 (7,0 %), інша патологія легень – 26 (3,23 %). Проводилися клініко-лабораторне, рентгенологічне, відеоторакоскопічне, бронхоскопічне, молекулярно-генетичне, цитологічне, гістологічне, імунологічне та статистичне дослідження.

Результати та їх обговорення. У пацієнтів із ТЕП застосовували широку торакотомну плевректомію з декортикацією легені та малоінвазивні технології (відеоторакоскопія, плевректомія з декортикацією легені та VATS закритої плевректомії з декортикацією легені з мінідоступу). Хворих розподілили на дві групи: I (основна) – 351 особа (51,25 %), прооперовані із застосуванням малоінвазивних технологій; II (група порівняння) – 334 особи (48,75 %), прооперовані із застосуванням відкритої широкої торакотомії. Лікувальні методики використовували після стандартної та вдосконаленої діагностики туберкульозного нагноєння з його бактеріологічним і морфологічним підтвердженням. У 301 пацієнта основної групи відзначено гостру ТЕП, у 50 – хронічну. Серед пацієнтів групи порівняння гостра ТЕП спостерігалася у 284 хворих, а хронічна – у 50 (табл.).

Таблиця. Характеристика досліджуваних груп залежно від гостроти гнійного процесу

Показник туберкульозного процесу	Перша група n=351		Друга група n=334	
	Кількість	%	Кількість	%
Гостра ТЕП	301	85,75	284	85,02
Хронічна ТЕП	50	14,24	50	14,97

Отримані дані підтверджують, що здебільшого гостру ТЕП діагностують у перші місяці. Через погрішності в діагностиці захворювання періодично прогресує та стає хронічним. Збереження цієї тенденції в обох групах дослідження свідчить про їх репрезентативність, що є важливою умовою для проведення порівняльного аналізу хірургічних методів. Використано різноманітні методи комбінованого хірургічного лікування, що було розподілене на етапи: встановлення збудника інфекції, санація специфічного вогнища емпієми плеври (залишкової порожнини, бронхіальної нориці), дренування та полідренування гнійної порожнини, відновлення дренажної функції трахеобронхіального дерева, покращення мікроциркуляції легеневої тканини, дезінтоксикаційна терапія, комбінована антибіотикотерапія, специфічна терапія за показаннями. На першому етапі всім пацієнтам виконано дренування плевральної порожнини. Після евакуації септичної рідини в 469 пацієнтів (68,5 %) проведена відеоторакоскопія з біопсією плеври, дренуванням і гістологічними дослідженнями. У 374 (79,7 %) осіб за допомогою торакоскопії було діагностовано активний туберкульоз плеври з нагноєнням, у 276 (58,8 %) – туберкульозний плеврит, який ускладнився емпіємою плеври. За допомогою консервативного методу плевральних пункцій проліковано лише 29 (10,5 %) хворих із нагноєним плевритом. На другому етапі лікування виконано малоінвазивні хірургічні операції в 351 пацієнта (51,25 %): відеоторакоскопія, плевректомія з декортикацією легені – в 301 (85,7 %); VATS-плевректомія з декортикацією легені – в 50 (14,2 %), переважно на II стадії фібринозно-гнійного запалення. Групу порівняння становили 334 особи (47,75 %): стандартна плевректомія з декортикацією із задньо-бокового торакотомного доступу на I-II стадії нагноєння виконана у 284 із них (85,2 %); плевректомія з декортикацією та краєвою резекцією – в 50 (14,7 %), переважно на III стадії ТЕП. Клінічний ефект розправлення легені досягався в 95,6 % випадків, післяопераційні ускладнення зареєстровано в 4,8 % осіб. Подальше прогресування туберкульозу в легенях відзначено в 65 (9,6 %) хворих. Після оперативного лікування 7 пацієнтів (1,02 %) померли від прогресування туберкульозу та серцево-судинної недостатності, що проявилася глибокими незворотними змінами внутрішніх органів.

Висновки. Упроваджено методи діагностики та малоінвазивного хірургічного лікування ТЕП. У разі гострої I-II стадії нагноєння плеври хороші результати лікування показує відеоторакоскопічна плевректомія з декортикацією легені. За умови хронічної II-III стадії слід застосовувати VATS-плевректомію з декортикацією легені з мініторакотомного доступу. Розширення обсягу операції до резекції легені, плевректомії з декортикацією залежить від наявності патологічних туберкульозних змін. Застосування малоінвазивних операційних технологій VATS-плевректомії з декортикацією легені, плевродезу залишкової порожнини значно зменшують кількість інтра- та післяопераційних ускладнень, смертність, собівартість хірургічного етапу лікування пацієнта з ТЕП у стаціонарі.

УДК: 616.24-002.5-07-085:615.015.8

Лікувальна та діагностична тактика при туберкульозі легень із монорезистентністю до ізоніазиду

М.М. Кужко[1], Л.І. Гречаник[2], Л.М. Процик[1], Т.В. Тлустова[1], А.В. Тараненко[1]
1. ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ
2. НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, нині у світі реєструють близько 5,2 % нових і понад 14 % раніше лікованих випадків туберкульозу легень із резистентністю до ізоніазиду при збереженій чутливості до рифампіцину. В Україні, за результатами досліджень, спостерігається тенденція до зростання поширеності туберкульозу легень із монорезистентністю, а висока питома вага частоти туберкульозу з розширеною резистентністю зумовлена здебільшого відсутністю повноцінного лікування пацієнтів із чутливим туберкульозом і монорезистентністю до препаратів (за винятком резистентності до рифампіцину). Отже, практична медицина потребує уточнення індивідуальних режимів лікування туберкульозу, значення резистентності до ізоніазиду в погіршенні епідеміологічної ситуації взагалі й у зростанні частоти туберкульозу з розширеною резистентністю зокрема.

Основними препаратами в лікуванні туберкульозу з монорезистентністю до ізоніазиду, до яких збережена чутливість, є рифампіцин, етамбутол, піразинамід із додаванням засобів резервного ряду. Найчастіше призначаються фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин) і аміноглікозиди (амікацин, капреоміцин). За даними наших досліджень, застосування моксифлоксацину в лікуванні 24 пацієнтів із резистентністю до ізоніазиду сприяло розсмоктуванню вогнищево-інфільтративних змін у 91,7 % випадків, загоєнню порожнин деструкції – в 95,8 % і припиненню бактеріовиділення в усіх хворих. Отримані результати вірогідно не відрізняються від таких у разі застосування стандартної схеми лікування та перебування в стаціонарі. Застосування моксифлоксацину в деяких хворих супроводжувалися незначними побічними реакціями з боку шлунково-кишкового тракту та нервової системи. Проте вони були швидко нівельовані без зміни режиму хіміотерапії та не впливали на результати лікування порівняно з контрольною групою. У ході досліджень віддалених результатів терапії встановлено, що через 2 роки після застосування моксифлоксацину показник виникнення рецидиву не перевищував 4,5 % ($p>0,05$).

Із метою діагностики та лікування необхідно досліджувати мокротиння за допомогою молекулярно-генетичного тесту (GeneXpert або LPA) й бактеріологічного методу BACTEC для визначення деменції мікобактерій і стійкості до інших препаратів. Окрім того, терапія має ґрунтуватися на оцінці тяжкості та розповсюдженості процесу згідно з клініко-рентгенологічними даними. За умови легкого перебігу призначається схема лікування на 6 місяців: рифампіцин, етамбутол, піразинамід, фторхінолон. У разі тяжкого перебігу лікування має тривати 9 місяців, а в деяких випадках може бути подовженим до 12 місяців. Серед фторхінолонів для застосування рекомендуються левофлоксацин або моксифлоксацин.

Раціонально проводити дослідження GeneXpert на предмет стійкості до рифампіцину на початку лікування та на 2-му чи 3-му місяці при торпідному перебігу захворювання (не для моніторингу). При виявленні стійкості до рифампіцину варто призначити схему лікування множинної резистентності, а також виконати тест на чутливість до протитуберкульозних лікарських засобів першого та другого ряду.

Слід зазначити, що організацію лікування, дозування протитуберкульозних лікарських засобів, моніторинг терапії, усунення побічних реакцій потрібно здійснювати з огляду на чинні настанови.

УДК: 616.24-002.5-053.2-089.5

Аналіз результатів анестезій у дітей, прооперованих із приводу туберкульозу легень

Л.І. Леванда, М.Ю. Шамрай, М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович, Б.М. Конік
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Серед фахівців, які працюють у дитячій торакальній анестезіології, немає єдиної думки щодо переваг використання тих чи інших методів анестезіологічного забезпечення при оперативних втручаннях на легенях, особливо з приводу туберкульозу. Проте, хоч би який метод анестезії був застосований, він повинен відповідати таким головним вимогам: надійна антиноцицепція; добра керованість; можливість підтримання нормального рівня PaO_2 в крові та запобігання гіпоксемії при однолегеневій вентиляції (ОЛВ); швидке відновлення свідомості та самостійного дихання, що забезпечить ранню екстубацію; високоякісна аналгезія на етапі пробудження та в ранній післяопераційний період.

Мета. Проаналізувати перебіг анестезій, а також ефективність ендобронхіальних інтубацій та ОЛВ у дітей із туберкульозом легень.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз 83 анестезій у дітей, прооперованих із приводу туберкульозу легень за період із 2008 по 2019 р. Дослідження виконано державним коштом.

Результати. Забезпечення анестезіологічного періопераційного захисту в дітей ґрунтувалося на концепції ERAS. Ризик визначався за шкалою ASA. Усі оперативні втручання були виконані в умовах тотальної інтравенозної анестезії з використанням штучної вентиляції легень (ШВЛ). Із метою індукції та підтримання анестезії використовувався пропофол. Антиноцицепція забезпечувалася введенням фентанілу. Для полегшення інтубації застосовувався сукцинілхолін, для інтраопераційної релаксації – атракурію безилат. Дози розраховувалися відповідно до маси чи поверхні тіла. Вибрана тактика анестезій була ефективною в 100 % випадків. Усі діти після завершення операцій були дезінтубовані в операційній і переведені до відділення реанімації на самостійному диханні.

Для забезпечення ОЛВ проводилося ендобронхіальне встановлення інтубаційної трубки (ІТ). Її розмір визначався за формулою: 4 + (вік, роки / 4). Лише в 5 дітей (6,0 %) виконувалася інтубація трахеї. В інших 78 випадках (94,0 %) проводили ендобронхіальну інтубацію, при цьому розмір ІТ був на один менший від розрахункового. Зміщення ендобронхіального розташування ІТ відзначали в 4 пацієнтів (5,1 %). ОЛВ мала ускладнений перебіг у 7 дітей (9,5 %), що проявлялося гіпоксією, гіперкапнією й тахікардією. У 2 (2,7 %) випадках компенсувати ці прояви не вдалося, через що довелося вдатися до класичної ШВЛ.

Висновки. Анатомічні особливості дихальних шляхів у дітей зумовлюють більшу схильність до зміщення ІТ. Сукупність фізіологічних особливостей, а саме нестабільна гемодинамічна відповідь на гіпоксію й гіперкапнію, погіршують адаптацію та переносимість ОЛВ. Лише своєчасна вентиляційна й фармакологічна корекція забезпечать досягнення бажаного результату в значній кількості інтраопераційних випадків.

УДК: 616.24-002.5-089:616-091.8: 616-073.75

Морфологічні та денситометричні показники активності специфічного запального процесу в пацієнтів, оперованих із приводу чутливого та хіміорезистентного туберкульозу легень

М.І. Линник, І.А. Калабуха, І.В. Ліскіна, Є.М. Маєтний, О.Р. Тарасенко
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Натепер основним критерієм оцінки ефективності лікування туберкульозу (ТБ) є припинення бактеріовиділення, рідше використовуються рентгенологічні критерії. Проведення КТ не стало стандартним методом діагностики й оцінки ефективності лікування, а такий об'єктивний критерій, як комп'ютерна денситометрія, у фтизіатрії взагалі не використовується. Застосування об'єктивних критеріїв оцінки активності специфічного запального процесу є надзвичайно актуальним.

Мета. Вивчити можливість оцінки активності специфічного запального процесу при чутливому та хіміорезистентному ТБ легень шляхом зіставлення денситометричних показників КТ і патогістологічного дослідження резектованих препаратів у пацієнтів, оперованих із приводу різних форм ТБ.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз даних 187 оперованих пацієнтів із різними формами ТБ легень. Жінок – 101 (54 %), чоловіків – 86 (46 %), віковий діапазон – 31-59 років. Порівнювали передопераційні денситометричні показники КТ патологічних змін легень із результатами патоморфологічних висновків видалених препаратів. Оперативне лікування виконано з приводу вперше діагностованого ТБ у 70 (38,3 %), мультирезистентного – в 52 (28,4 %), ТБ із розширеною резистентністю – в 9 (4,9 %), залишкових змін після лікування ТБ – у 17 (9,3 %), невдалого лікування – в 9 (4,9 %), рецидиву – в 6 (3,3 %), резистентного до рифампіцину ТБ – у 10 (5,5 %) пацієнтів.

Дослідження проводили на КТ-сканері Aquilion TSX-101A виробництва компанії Toshiba (Японія). Для оцінки результатів використовували раніше опубліковані дані (Lynnyk M. et al., 2019; патент на винахід України № 120312), де при порівнянні денситометричних показників вогнищевих змін із результатами патогістологічного дослідження резектованих препаратів встановлено, що при середньому значенні щільності ≥54,4±37,8 HU визначають низьку активність процесу, що відповідає регресу захворювання, при значенні 27,6±7,5 HU – помірну активність, а при значенні ≤15,0±12,5 HU – високу активність, що відповідає прогресуванню захворювання.

Таблиця. Порівняння ступеня активності специфічного запального процесу за денситометричними показниками та патогістологічними висновками резектованих препаратів

Активність запального процесу	За денситометричними показниками		Розходження з патогістологічним дослідженням	
	Кількість пацієнтів	Частка у відсотках	Кількість пацієнтів	Частка у відсотках
Низька активність	40	21,4	2	5
Помірна активність	59	31,5	22	37,3
Висока активність	88	47,1	12	13,6

Результати. При зіставленні денситометричних показників із результатами патогістологічних висновків виявлено деякі розбіжності у встановленні ступеня активності специфічного запального процесу. Найвищий відсоток розходжень відзначається при помірній і високій активності – 37,3 та 13,6 % відповідно. При подальшому аналізі встановлено, що в разі високої активності запального процесу розходження ступеня активності спостерігається лише у хворих на хіміорезистентний ТБ. За результатами патогістологічного дослідження в них встановлено низьку чи помірну активність запального процесу.

Висновки. Денситометрія є інформативним об'єктивним неінвазивним методом визначення активності запального процесу. Великий відсоток розходження ступеня активності у хворих на хіміорезистентний ТБ, можливо, пов'язаний із патоморфозом і потребує подальшого дослідження.

УДК: 616.24-002.5:615.015.8-085

Найкращі клінічні практики з лікування пацієнтів із розширеною резистентністю МБТ і поганою переносимістю терапії

Н.А. Литвиненко, С.П. Коротченко, В.В. Давиденко, Л.В. Веселовський
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Лікування хворих із мультирезистентною чи розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу (МБТ) часто супроводжується поганою переносимістю. За рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), режими антимікобатеріальної терапії (АМБТ) мають бути не тільки ефективними, а й безпечними. Досягнути цього можливо тільки за умови використання активного фармнагляду та моніторингу за переносимістю антимікобактеріальних препаратів (АМБП).

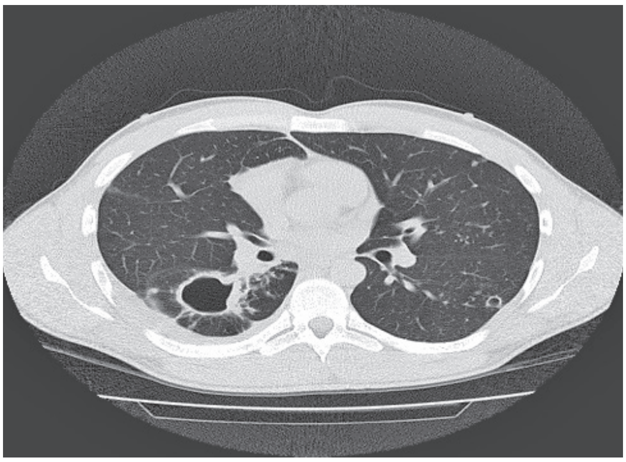
Клінічний випадок. Хворий раніше був ефективно лікований АМБП другого ряду протягом 20 місяців (без перепрофільованих ліків). На момент надходження визначалися масивне бактеріовиділення за мазком і посівом, ознаки інтоксикаційного синдрому. За даними КТ легень – інфільтрат із великою порожниною розпаду в правій легені. Результати обстежень від початку лікування представлено в таблиці 1.

Відповідно до результатів GenoType I-II від початку лікування, була призначена така схема АМБТ: Bdq Lzd Cfz Cs Cm (деламанід на той час був недоступний). Після отримання результатів тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ із культури (щільне середовище) встановлено дискордантні результати між ТМЧ за молекулярно-генетичними та фенотиповими методами дослідження. Оскільки хворий має анамнез тривалого використання фторхінолонів і мутації в гені GyrA, всі фторхінолони вважалися неефективними та не включалися до АМБТ.

Результати моніторингу побічних реакцій у ході лікування представлено в таблиці 2. На 2-му місяці спостерігалася нефротоксична побічна реакція 3 ступеня вираженості, підозрюваний препарат – капреоміцин. Методи усунення: симптоматична та дезінтоксикаційна терапія. Результат: реакцію куповано.

Через 6 місяців від початку лікування відзначено припинення бактеріовиділення за мазком і культурою, через 12 місяців – загоєння порожнини розпаду в легенях (рис.). Лікування продовжили в такому режимі: Bdq Lzd Cfz Cs.

Згідно з результатами моніторингу на 6-му місяці лікування виникла кардіотоксична реакція – подовження інтервалу QT 2 ступеня вираженості. Підозрювані препарати – Bdq і Cfz. Методи усунення: відміна зазначених АМБП на 3 дні. Результат: нормалізація інтервалу QT. Після відновлення лікування через 1 місяць знову спостерігали подовження інтервалу QT до 480 мс. Вирішено відмінити



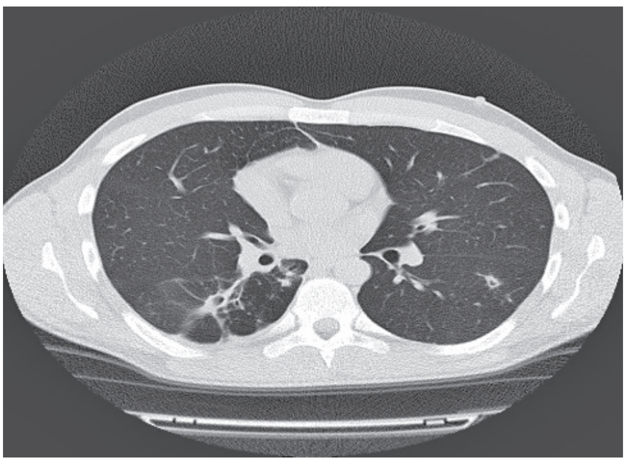


Рис. КТ легень на момент початку АМБТ (ліворуч) та через 12 місяців лікування (праворуч)

Таблиця 1. Результати обстежень від початку лікування

Метод	Дата	H	R	E	Z	S	Km	Cm	Ofx	Lfx	Mfx	Et	Cs	PAS	Lzd
МГ Xpert	19.02.18		с												
МГ Geno Type I-II	19.02.18	katG	rpoB				eis			gyrA		inh			
Лев-Енс	31.05.18	с	с	с		с	с	ч	ч			ч		с	

Примітки: * – медикаментозна стійкість, с – стійкий, ч – чутливий.

Таблиця 2. Результати моніторингу побічних реакцій у ході лікування

Показник	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць	6-й місяць
АЛТ	8,4	7,1	10,1	8,9	4,1	1
АСТ	21,6	15,7	19,3	28,2	18,1	15,1
Білірубін непрямий	6,9	8,7	6,8	10,4	10,2	8,4
Білірубін прямий	6,1	4,8	3	3,1	3,4	2,3
ГГТ	41,6	21,8	23,3	23,1	26,4	21,3
Глюкоза	4,4	4,1	5,1	4,6	4,5	3,9
Загальний білок	80	69,6	72,8	70,3	71	67,3
Загальний білірубін	13	13,5	9,8	13,5	13,6	10,7
Креатинін/кліренс	115,7	127,9/81,7	124/84,8	109,2	119,5	115,6
Лужна фосфотаза	251,5	191,3	207,1	203,3	169,3	148,8
Сечовина	3,87	3,96	3,92	5,11	8,28	4,69
Інтервал QTf	430	440	438	430	413	470

клофазимін, після чого навіть на тлі прийому бедаквіліну в складі АМБТ не було зафіксовано повторного підвищення інтервалу QT. Загальний результат терапії – вилікування, тривалість – 12 місяців (скорочення тривалості індивідуалізованого режиму порівняно з рекомендаціями ВООЗ у рамках операційного дослідження інституту).

Висновки. Для ефективного та безпечного лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз потрібно здійснювати щомісячний прискіпливий моніторинг побічних реакцій. Це дасть змогу своєчасно провести лікування в разі їх виникнення й отримати максимальний результат.

УДК: 616.24-002.5-085

Переносимість і безпечність індивідуалізованих режимів лікування зі включенням бедаквіліну та деламаніду

Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна, Л.М. Процик, Ю.О. Сенько
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Виникнення побічних реакцій (ПР) на протитуберкульозні препарати у хворих на хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) погіршує комплаєнс і зумовлює перерву в лікуванні, що призводить до зниження ефективності терапії.

Мета. Визначити кількість і ступінь тяжкості ПР, які виникають за умови використання сучасних режимів антимікобактеріальної терапії (АМБТ) у хворих на ХРТБ.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 357 хворих на мультирезистентний і з розширеною резистентністю туберкульоз зі стійкістю до рифампіцину, котрі отримували сучасні режими АМБТ із включенням бедаквіліну (Bdq) і мали результат лікування наприкінці основного курсу АМБТ (213 осіб) або 6 місяців лікування (144 особи), а також 33 пацієнти, котрі отримували АМБТ із включенням Bdq і деламаніду (Dlm).

Результати. В обстежених пацієнтів було зафіксовано 124 ПР (34,7 %) різних ступенів вираженості. Найчастіше траплялися гастроінтестинальні ПР – 10,1 % (здебільшого спричинені прийомом протіонаміду та парааміносаліцилової кислоти), гематологічні – 6,1 % і полінейропатія – 3,1 % (зумовлені прийомом лінезоліду), нефротоксичні – 4,2 % й ототоксичні – 3,4 % (у разі використання ін'єкційних препаратів), психотичні – 4,8 % (спричинені прийомом циклосерину), гепатотоксичні – 3,9 % (половина зафіксована внаслідок застосування всього режиму хіміотерапії).

Подовження інтервалу QT спостерігали у 8 пацієнтів (2,2 %), серед яких 4 отримували поєднання Bdq із клофазиміном (Cfz), 1 – Bdq із левофлоксацином, 2 – Bdq із Cfz і моксифлоксацином, 1 – лише Cfz. Підвищення інтервалу QT 3-4 ступеня вираженості, що призвело до відміни АМБТ, відзначено в 50,0 % випадків. Серед 33 пацієнтів, які отримували лікування Dlm, у 8 (24,2 %) протягом перших 10 днів прийому препарату визначили ПР у вигляді безсоння: в 4 (50,0 %) хворих прояви зникли протягом наступних кількох тижнів без симптоматичного лікування (ПР 1 ступеня), тоді як іще 4 (50,0 %) хворим були призначені симптоматичні засоби для купірування безсоння (ПР 2 ступеня). Загалом 24,8 % ПР мали 3-4 ступінь тяжкості й потребували відміни препаратів.

Висновки. Зважаючи на те, що в сучасних режимах лікування ХРТБ майже не призначають піразинамід, протіонамід, аміноглікозиди та поліпептиди, рідко виникали ПР, притаманні для цих препаратів (гастроінтестинальні, гепатотоксичні, ототоксичні й нефротоксичні). Переносимість і безпечність сучасних режимів завдяки цьому значно покращилися. ПР у вигляді подовження інтервалу QT, що може виникати від прийому декількох препаратів (Bdq, Dlm, Cfz, моксифлоксацин), траплялася у 2,2 % випадків, причому 3-4 ступінь вираженості спостерігався лише в половини. Подальшого вивчення потребує питання щодо виникнення ПР на Dlm, зокрема 24,2 % пацієнтів мали безсоння.

УДК: 616.24-002.5:615.015.8-085-089.163

Показання й оптимальні строки для проведення резекційних оперативних втручань у хворих на мультирезистентний туберкульоз, які отримують лікування зі включенням бедаквіліну

Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна, Л.М. Процик, Ю.О. Сенько
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Хірургічне лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) легень є однією зі складових комплексної терапії. Своєчасний комплексний підхід до лікування може забезпечити вилікування більш ніж у 90,0 % хворих із тяжкими формами туберкульозу.

Мета. Встановлення показань та оптимальних строків для проведення резекційних оперативних втручань у пацієнтів із МРТБ.

Матеріали та методи. Проаналізували дані 324 хворих на МРТБ, туберкульоз із розширеною резистентністю та зі стійкістю до рифампіцину, котрі отримували сучасні режими антимікобактеріальної терапії зі включенням бедаквіліну та мали результат лікування наприкінці основного курсу хіміотерапії (213 пацієнтів) або 6 місяців терапії (111 пацієнтів).

Результати. Оперативне втручання як етап загального лікування планували в разі наявності великих та/або середнього розміру каверн і туберкулом у легенях (за умови однобічного процесу) за результатами КТ легень від початку та через 6 місяців лікування. Якщо на 6-му місяці встановлювали загоєння каверн і виражене розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін у легенях, оперативне втручання не рекомендували. Були проаналізовані строки загоєння каверн і припинення бактеріовиділення при використанні сучасних режимів хіміотерапії. Через 3 місяці лікування каверни загоїлися у 21,7 % пацієнтів, через 6 місяців – у 91,2 %, що свідчить про доцільність вирішення питання щодо необхідності хірургічного лікування через 6 місяців. У 45,5 % хворих бактеріовиділення припинилося через 1 місяць, іще в 30,5 % – протягом 2-го місяця лікування. Протягом 3-го та 4-го місяців лікування культура стала негативною у 12,1 та 8,5 % хворих, протягом 5-го та 6-го – лише в поодиноких випадках. У 140 (43,2 %) пацієнтів наприкінці 6-го місяця лікування зберігалися каверни в легенях. Серед них показання до резекційних оперативних втручань мали 75 (53,6 %) осіб. Однобічний поширений процес визначався в 51 (68,0 %) хворого, однобічний обмежений – у 24 (32,0 %). Серед пацієнтів, які завершили основний курс хіміотерапії (ОКХТ), вилікування досягнуто в усіх. Різні резекційні оперативні втручання було проведено в 14 (18,7 %) хворих.

Висновки. Лікарі-фтизіатри повинні спрямовувати на консультацію до торакального хірурга пацієнтів з однобічними процесами, в яких на 6-му місяці ОКХТ не загоїлися каверни та/або не отримано вираженого розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін у легенях (наприклад, сформована туберкулома).

УДК: 616.831.9-002.5:615.015.8-085:612.017.1

Тактика лікування хіміорезистентного туберкульозного менінгоенцефаліту як прояву синдрому відновлення імунної системи в пацієнта з коінфекцією ТБ/ВІЛ

Н.А. Литвиненко, Л.М. Процик
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Синдром відновлення імунної системи (СВІС) розвивається у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із вираженою імуносупресією, супроводжується прогресивним погіршенням стану, розвитком нових або раніше пролікованих опортуністичних інфекцій, вторинних і соматичних захворювань на тлі ефективної антиретровірусної терапії (АРТ) протягом перших 3 місяців лікування. СВІС, пов'язаний із туберкульозом (ТБ), діагностується у 8-40 % пацієнтів,

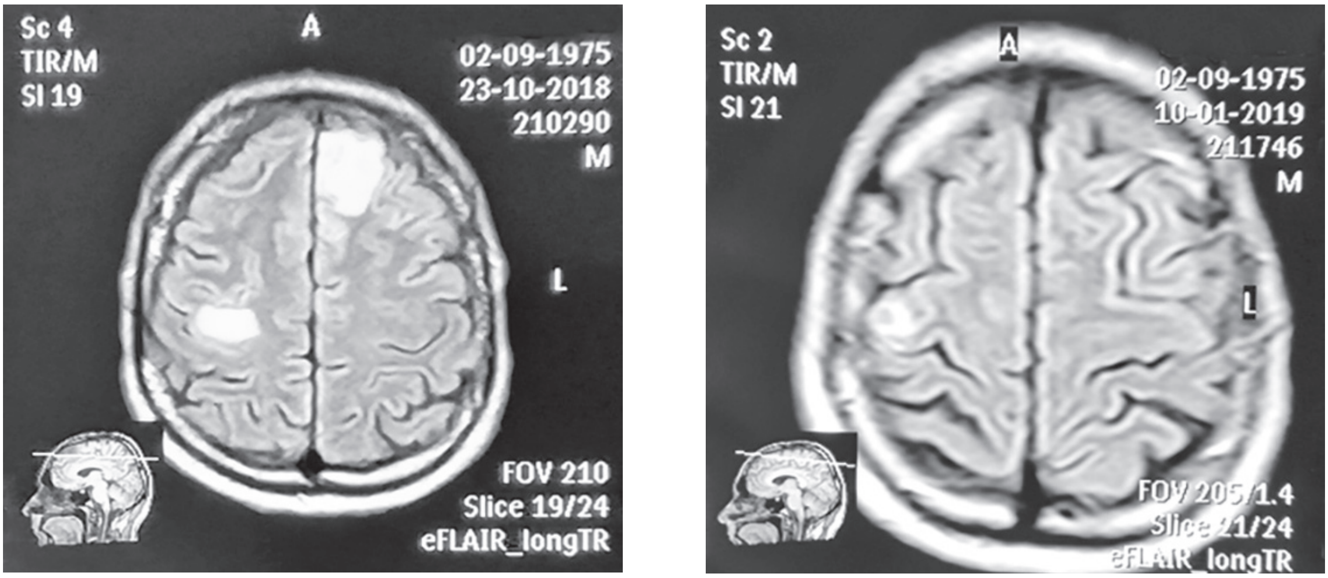


Рис. МРТ головного мозку на момент розвитку СВІС (ліворуч) та через 2,5 місяці лікування (праворуч)

які починають АРТ після встановлення діагнозу ТБ. Передумовами СВІС є: базова кількість клітин CD4 <50/мм^3, високий показник вірусного навантаження перед АРТ, тяжкість ТБ, менший за 30 днів інтервал між початком лікування ТБ та ВІЛ. СВІС варіює від легкого до загрозливого для життя, особливо при розвитку СВІС-асоційованого туберкульозного менінгоенцефаліту.

Клінічний випадок. Хворий С., вік – 42 роки, вага – 74 кг, зріст – 187 см. Надійшов у відділення хіміорезистентного туберкульозу зі скаргами на підвищення температури тіла до 39 °С, слабкість, задишку під час фізичного навантаження, зниження ваги на 10 кг. Вважає себе хворим близько 3 місяців, коли вперше з'явилися скарги на субфебрильну температуру тіла, слабкість. За результатами лабораторних досліджень: ознаки інтоксикаційного синдрому. У промивних водах бронхів: кислотостійкі палички визначено молекулярно-генетичним методом (GeneXpert MTB/Rif) – МБТ+/Риф+. За допомогою методу імуноферментного аналізу виявлено антитіла до ВІЛ CD4$^+$ – 127/л. КТ органів грудної клітки (ОГК): на тлі посиленого легеневого малюнку множинні, чітко окреслені вогнища 2-3 мм у діаметрі, порожнина деструкції не визначається.

На підставі даних проведених досліджень встановлено діагноз: Риф-ТБ (2019) легень (дисемінований) дестр-, МБТ+, М-, МГ+, Риф+, К0, резист0, гіст0, кат. 4, ког. 2 (2019). До отримання результатів тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) пацієнту призначена специфічна хіміотерапія (ХТ): бедаквілін 0,4-02 г, левофлоксацин 1,0 г, лінезолід 0,6 г, клофазамін 0,1 г, циклосерин 0,75 г щодня. За рекомендаціями інфекціоніста: ко-тримоксазол, флуконазол, АРТ після стабілізації туберкульозного процесу. На тлі лікування зникли клінічні прояви захворювання, на контрольній Ro ОГК через 2 місяці відзначалося зменшення вогнищ дисемінації в легенях. Зростання мікобактерій на щільному та рідкому середовищах виявлено не було. Зважаючи на позитивну динаміку процесу, через 2 місяці лікування призначена АРТ: TDF + FTS + DTG.

На 4-му тижні ХТ й АРТ пацієнт раптово знепритомнів, через що переведений у відділення інтенсивної терапії. У ході МРТ головного мозку в правій лобній частці на рівні прецентральної звивини та лівої верхньої лобної звивини визначалися округлої форми утворення до 2 см. Аналіз спинно-мозкової рідини: цитоз – 396 (нейтрофіли – 245, лімфоцити – 151), білок – 2,6 г/л, глюкоза – 1,2 ммоль/л, хлориди – 118,4 ммоль/л.

З огляду на те що на сьогодні недостатньо даних стосовно проникнення бедаквіліну, клофазаміну, деламаніду крізь гематоенцефалічний бар'єр (і форма випуску цих препаратів виключно per os), ХТ була посилена препаратами, котрі добре його перетинають, – меропенем, левофлоксацин, лінезолід у вигляді ступінчастої терапії (1-й місяць внутрішньовенно крапельно з наступним переходом на per os). АРТ продовжувалася в попередньому обсязі. На тлі лікування на контрольній МРТ через 2,5 місяці спостерігали практично повне розсмоктування утворень у головному мозку, нормалізацію показників ліквору (рис.).

Висновки. У хворих на коінфекцію ТБ/ВІЛ із вираженою імуносупресією перед АРТ доцільно проводити ретельне дообстеження, в тому числі центральної нервової системи, із метою запобігання розвитку СВІС-асоційованого туберкульозного менінгоенцефаліту.

Для успішного лікування хіміорезистентного ТБ, окрім даних ТМЧ, необхідно враховувати здатність препаратів проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і віддавати перевагу тим, які роблять це найкраще, – левофлоксацин/моксифлоксацин, етіонамід/протіонамід, циклосерин/теризидон, лінезолід і меропенем/іміпенем-циластатин.

У хворих із генералізованими процесами (зокрема на тлі тяжкої імуносупресії) фторхінолони та лінезолід потрібно призначати в режимі ступінчастої терапії.

УДК: 616.24-002.5:615.015.8-085

Найкращі клінічні практики щодо лікування пацієнтів із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу

Н.А. Литвиненко, Л.В. Щербакова, О.Р. Пененко
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Результати терапії хворих із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу (МБТ) незадовільні: частка ефективного лікування не перевищує 20-30 %, що потребує вдосконалення та інтенсифікації режимів антимікобактеріальної терапії.

Клінічний випадок. Не лікований раніше пацієнт. Після встановлення резистентності до рифампіцину за результатами GeneXpert було розпочато скорочений модифікований стандартний режим лікування (мКРЛ) у рамках операційного дослідження Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України: бедаквілін (Bdq) 0,4/0,2 + лінезолід (Lzd) 0,6 + моксифлоксацин (Mfx) 0,8 + циклосерин (Cs) 0,75; запланована тривалість основного курсу – 9 місяців. Mfx і Lzd призначали в режимі ступінчастої терапії: 1-й місяць від початку лікування – у вигляді внутрішньовенних інфузій, надалі (припинення МБТ за мазком) – внутрішньо. Після отримання результатів тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ від культури на рідкому середовищі та визначення розширеної резистентності МБТ (табл.) встановлено остаточний діагноз: РРТБ (02.08.2019) правої легені (інфільтративний) дестр+, МБТ+, М+, МГ+, Риф+, К+, РезистI+ (HR), РезистII+ (AmCmLfxMfx), гіст. 0, кат. 4 (ВДТБ), ког. 3 (2019). Зважаючи на результати ТМЧ МБТ із резистентністю до всіх фторхінолонів, мКРЛ було змінено на індивідуалізований режим за схемою: Bdq 0,2 + Lzd 0,6 + Cs 0,75 + деламанід (Dlm) 0,1 (2 рази на день). Усі препарати призначали внутрішньо. Запланована тривалість лікування від початку мКРЛ – 12 місяців (скорочення загальної тривалості індивідуалізованого режиму порівняно з рекомендованою ВООЗ).

Через 6 місяців від початку лікування: припинення бактеріовиділення за мазком і посівом (уже через 3 місяці), майже повне розсмоктування «свіжих» інфільтративно-вогнищевих змін, загоєння порожнин розпаду (рис.). Було рекомендовано продовжувати лікування за схемою: Bdq 0,2 + Lzd 0,6 + Dlm 0,1 (2 рази на день). Контроль – КТ органів грудної клітки через пів року. Переносимість терапії: побічних реакцій протягом перших 6 місяців лікування не було виявлено.

Висновки. Індивідуалізовані режими лікування зі включенням Bdq і Dlm, а також використання від початку ступінчастої терапії Lzd і Mfx навіть у хворих із поширеними змінами в легенях і деструкціями великого розміру вже через 6 місяців можуть забезпечити максимальні результати у вигляді стійкого абацилювання та загоєння деструктивних змін. Отже, тривалість індивідуалізованих режимів може бути скорочена з 20 до 12 місяців, що планується підтвердити в ході операційного дослідження інституту.

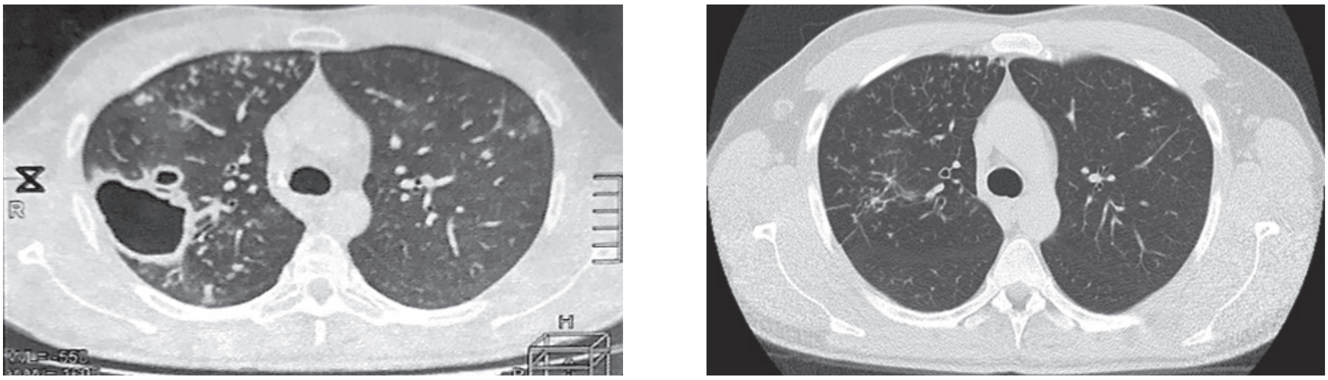


Рис. КТ легень на момент початку АМБТ (ліворуч) та через 6 місяців лікування (праворуч)

Таблиця. Профіль резистентності МБТ за даними ТМЧ

		Дата отримання	Препарати, до яких визначена резистентність (символами)	
			I ряду	II ряду
ТМЧ	На початку лікування (BACTEC)	09.09.2019	HR	AmCmLfMfx 0,25/1,0. Збережена чутливість до ZE та Lzd
	На початку лікування (Л-Е)			
	Під час лікування			
МГ	GeneXpert (підкреслити необхідне)	01.08.2019	Проведено	Риф+ Риф-
	GenoType (I, II) (підкреслити виявлені мутації)	Не проведено (з технічних причин)		

УДК: 616-002.5:616-084

Захворюваність на мультирезистентний туберкульоз серед медичних працівників Вінницької області

О.П. Литвинюк
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Обґрунтування. Незважаючи на зниження показників захворюваності на туберкульоз (ТБ) в Україні за останні декілька років, професійний ТБ залишається актуальною проблемою. Досить гостро для нашої країни стоїть питання мультирезистентного ТБ (МРТБ), оскільки Україна з 2014 р. є однією з п'яти країн високого пріоритету Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо резистентних форм ТБ.

Мета. Аналіз епідеміології та структури МРТБ у медичних працівників (МП) Вінницької області з 2007 по 2019 р.

Матеріали та методи. Проведена статистична обробка офіційних даних протитуберкульозної служби Вінницької області за останні 13 років, проаналізовано 176 випадків захворювання в МП як загальної лікувальної мережі (ЗЛМ), так і протитуберкульозних закладів (ПТЗ) регіону, котрі захворіли на ТБ за період дослідження. Здійснена оцінка особливостей епідеміології та структури професійного МРТБ.

Результати. Згідно зі статистичними даними, за період дослідження на ТБ захворіли 270 працівників усіх закладів охорони здоров'я Вінницької області, серед яких власне МП становили 62,2 %, тобто 176 осіб. У середньому показник захворюваності на всі форми ТБ серед МП дорівнював 48,5 на 100 тис. Водночас рівень захворюваності на всі форми ТБ у МП ПТЗ дещо знизився за останні роки та в середньому становив 265,5 на 100 тис. осіб. Серед усіх випадків ТБ мультирезистентні форми були діагностовані в 9,6 % МП (17 випадків), а захворюваність на МРТБ серед МП ЗЛМ регіону дорівнювала в середньому 4,67 на 100 тис. При цьому 5 (29,4 %) випадків спостерігалися в МП ПТЗ Вінницької області, а показник захворюваності тут був значно вищим – 75,4 на 100 тис. Для порівняння: з усіх випадків ТБ серед населення області за досліджуваний період 19% становили випадки МРТБ. Раніше проведене нами дослідження (2007-2015 рр.) питомої ваги випадків МРТБ серед населення та МП регіону показало, що рівень резистентних форм у населення був у 2,54 раза вищим у популяції, але за останні 4 роки захворюваність на МРТБ МП зросла, і тепер цей показник у населення вищий лише у 2 рази. Так, із 2007 по 2015 р. було зареєстровано 10 випадків МРТБ у МП, а з 2016 по 2019 р. – 7 випадків. Водночас захворюваність на МРТБ серед населення змінилася незначно. Легеневі форми МРТБ у МП регіону траплялися у 88 % випадків, позалегенева локалізація спостерігалась у 12 %. Поширені форми МРТБ легень були зареєстровані в 53 % МП, а вогнищева й інфільтративна форми легеневого ТБ – у 47 %. Уперше дігностованими були 70,6 % випадків МРТБ у МП, а в професійній структурі переважали випадки захворювання в медичних сестер (47 %) і молодшого медперсоналу (41 %).

Висновки. Проблема МРТБ у МП набуває дедалі більшої актуальності, адже показник захворюваності на резистентні форми ТБ у цій професійній групі продовжує зростати.

УДК: 616.24-002.5+613.95+616-036

Показники захворюваності на лікарсько-резистентний туберкульоз за 2015-2019 рр. у дітей

О.О. Лобанова[1], Л.В. Чайгирева[1], О.Б. Голубчак[2]
1. Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ
2. КНП «Івано-Франківський обласний фтизіопульмонологічний центр Івано-Франківської обласної ради», м. Івано-Франківськ

Обґрунтування. Лікарсько-стійкий туберкульоз залишається актуальною проблемою для систем охорони здоров'я багатьох країн. Він характеризується високою частотою первинної резистентності до антимікробних препаратів першого ряду (18,9-29,3 %), а також досить швидким розвитком вторинної резистентності (63,7-72,5 %), що значно перевищує середні показники Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Для дитячого населення Івано-Франківської області ця тенденція зберігається, до того ж є багато питань стосовно раннього виявлення, лікування та профілактики.

Мета. Аналіз структури й показників захворюваності в дітей і підлітків, хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз, в Івано-Франківській області за період 2015-2019 рр.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне медико-статистичне дослідження 15 історій хвороб пацієнтів із лікарсько-стійким туберкульозом за період із 2015 по 2019 р. у відділенні дитячого туберкульозу та менінгіту Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру Івано-Франківської області (нині – КНП «Центр легеневих захворювань»).

Результати. Серед клінічних форм туберкульозу переважали легеневі – 10 (66,6 %) випадків, тоді як позалегеневі відзначалися в 5 (33,3 %) дітей. Ризик мультирезистентного туберкульозу та власне мультирезистентний туберкульоз реєструвалися в однаковій кількості випадків – 7 (46,6 %). Лише в 1 (6,8 %) хворого діагностовано туберкульоз із розширеною резистентністю. Серед клінічних форм туберкульозу органів дихання переважали вторинні (вогнищевий, інфільтративний і дисемінований), виявлені в підлітків, – 6 (40 %) випадків, натомість у дітей – первинні, а саме первинний туберкульозний комплекс – 4 (26,6 %), позалегеневі форми – 5 (33,4 %). Бактеріовиділення встановлено у 8 (53 %) дітей, деструктивні форми виявлені тільки в 3 (20 %). Припинення бактеріовиділення та закриття деструкцій спостерігалися в усіх пацієнтів. Половина дітей, які захворіли, були з тубконтакту. Діагноз встановлювали за допомогою лабораторних методів Xpert MTB/RIF і BACTEC. Лікування проводили згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної, третинної медичної допомоги «Туберкульоз» із додаванням настанов ВООЗ щодо терапії лікарсько-стійкого туберкульозу. Використовували індивідуальні схеми лікування в усіх пацієнтів, за винятком одного, в якого застосували короткострокову схему (Бангладеш). Побічна дія внаслідок застосування ліків відзначена у 2 (13 %) випадках – на макрозид і меропенем.

Висновки. Лікарсько-стійкий туберкульоз у дітей потрібно виявляти якомога раніше, особливо його позалегеневі форми, тому що вони можуть протікати під масками інших захворювань. Контактних осіб доцільно обстежувати двічі на рік, а для лікування хворих використовувати короткострокові схеми до 9-12 місяців з огляду на оновлені настанови ВООЗ щодо терапії лікарсько-стійкого туберкульозу в дітей.

УДК: 616.24-002.5-085.28:615.035

Вплив частотно-модульованого лазерного випромінювання різного спектрального діапазону на метаболічні процеси у хворих на туберкульоз легень

К.Д. Мажак, О.А. Ткач, Є.І. Писаренко, О.О. Отчич
Науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів

Обґрунтування. Виражена гетерогенність патогенезу клінічної картини туберкульозу (ТБ) легень і мозаїчність збудника створюють великі труднощі у виборі найефективнішої терапії. Пошкодження мембрано-рецепторних комплексів і внутрішньоклітинних систем призводить до зміни функції ефекторних клітин і клітин-мішеней органів, що лежить в основі прогресування захворювання. Зміна патогенезу хвороби в сучасних умовах потребує індивідуалізації терапії з огляду на чимало компонентів. Доцільним є використання препаратів із комбінованими властивостями. Застосування еферентних методів лікування в комплексній хіміотерапії (ХТ) дає можливість коригувати механізми патогенезу.

Матеріали та методи. У 188 хворих на ТБ легень досліджено вплив частотно-модульованого лазерного випромінювання (ЛВ) від 4 до 100 кГц різного спектрального діапазону на систему протеолізу, НАД і ФАД-залежні дегідрогенази, аденозиндезаміназу (АДА), показники системної запальної відповіді (СЗВ), ендогенну інтоксикацію (ЕІ). Границі норми встановлені при обстеженні 30 здорових добровольців. Статистичну обробку даних проводили з визначенням середнього арифметичного (М), середнього квадратичного відхилення (σ), стандартної помилки (m), показника вірогідності (t) та різниці вірогідності за критерієм Стьюдента (Р).

Результати. Застосування лише ХТ у 37 % хворих не сприяло усуненню дисбалансу в системі протеїнази-інгібітори, зменшенню рівня АДА, ступеня метаболічної гіпоксії та ЕІ, що знижує ефективність лікування. Використання ЛВ різного спектрального й частотного діапазонів вибірково впливає на перебіг досліджуваних метаболічних процесів. У цілому забезпечується зростання антипротеолітичного потенціалу, підвищення активності мітохондріальних фракцій СДГ і зниження активності НАД-залежної МДГ. Кореляційний аналіз виявив позитивний зв'язок рівнів α_1-ПІ з АДА ($r = 0{,}66$, $p<0{,}05$), АДА з ЛДГ$_{3\text{-}5}$ ($r = 0{,}68$, $p<0{,}05$), а також α_1-ПІ з МДГ1 ($r = 71$, $p<0{,}05$). Найоптимальніший клінічний ефект отримано при застосуванні ХТ зі ВЛОК гелій-неоновим лазером із частотними модуляціями 9-18 кГц. При цьому режимі лікування в 95 % хворих активність ПА зменшилася, рівень α_1-ПІ підвищився, що сприяло ліквідації дисбалансу в системі протеїнази-інгібітори, усуненню ЕІ, запобігаючи прогресуванню захворювання; вміст АДА, білків СЗВ зменшився в 98 % обстежених і сягнув норми. Активність НАД- і ФАД-залежних дегідрогеназ та їхній ізоферментний спектр мали тенденцію до нормалізації.

Висновки. ЛВ різного спектрального діапазону має вибірковий вплив на перебіг метаболічних процесів у хворих на ТБ. Найоптимальнішим є внутрішньосудинне опромінення крові гелій-неоновим лазером із частотними модуляціями 9-18 кГц в інтенсивній фазі ХТ, що має яскраво виражений коригувальний ефект на метаболічні процеси організму.

УДК: 616.33-002+616-002.5+616.24

Оцінка стану органів гастродуоденобіліарної зони в пацієнтів із хіміорезистентним туберкульозом залежно від епізоду лікування

І.Я. Макойда, М.М. Островський, Л.А. Баблюк, О.Б. Молодовець, М.П. Стовбан, О.І. Варунків, І.О. Савеліхіна
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Обґрунтування. У 1993 р. було розгорнуто боротьбу з хоча й давно відомою та все ж досі неподоланою інфекцією – туберкульозом (ТБ). У 1995 р. за ініціативою медичної спільноти в Україні оголошена епідемія та розпочата активна робота в напрямі подолання небезпечного захворювання. Проте ТБ не тільки не здав позицій, а й набув іще загрозливішої форми – резистентної. У 25,0 % пацієнтів із хіміорезистентним ТБ (ХРТБ) стійкість до антимікобактеріальної терапії (АМБТ) є первиною.

Причиною зниження ефективності АМБТ є не тільки медикаментозна стійкість збудника, але й поліморбідність, з якою пацієнт звертається по допомогу. Значущості проблемі надає зростання кількості випадків поєднання ТБ з ураженням органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Мета. Вивчити структуру й особливості поєднання патології органів ШКТ у пацієнтів із ХРТБ залежно від епізоду лікування.

Матеріали та методи. У відділенні хіміорезистентного туберкульозу КНП «Івано-Франківський обласний фтизіопульмонологічний центр Івано-Франківської обласної ради» обстежено 38 пацієнтів – 22 чоловіки (57,9 %) та 16 жінок (42,1 %). Середній вік – 39,2±4,3 року. Пацієнти рандомізовані на дві групи: I – 18 осіб із ХРТБ і першим епізодом лікування, II – 20 осіб із ХРТБ і повторними епізодами. Хіміотерапія здійснювалася відповідно до наявних інструкцій, затверджених Міністерством охорони здоров'я України. Стан ШКТ оцінювали в ході ультразвукового дослідження й езофагогастродуоденоскопії (ФГС).

Результати. Для уражень ШКТ були характерні больовий і диспепсичнийЦ синдроми. У I групі частіше відзначали диспепсію (10 осіб; 55,6 %) і больовий синдром (5 осіб; 27,8 %). У пацієнтів II групи частота як диспепсії, так і больових відчуттів зросла: 18 (90,0 %) і 15 (75,0 %) випадків. У I групі в 4 (22,2 %) хворих діагностовано дискінезію жовчного міхура (ЖМ), у 3 (16,7 %) – хронічний холецистит (ХХ). У II групі переважав ХХ – у 14 (70,0 %) осіб. За результатами ФГС виявлено еритематозний гастрит (ЕГ) у 18 (90,0 %) пацієнтів II групи, ерозії – в 9 (45,0 %), виразка дванадцятипалої кишки (ДПК) – в 4 (20,0 %). У I групі в 5 (27,7%) осіб діагностовано ЕГ.

Висновки. Повторні епізоди лікування ХРТБ не тільки збільшують імовірність появи стійких штамів мікобактерій, а й істотно погіршують стан органів ШКТ, поглиблюючи вже наявне або ініціюючи нове ушкодження слизової оболонки шлунка чи ДПК. За наявності антигенної мімікрії в патологічний процес втягується ЖМ, погіршується стан пацієнта. ХХ потребує відміни АМБТ, що зумовлює зниження ефективності лікування.

УДК: 616-002.5+616.24+613.95

Структура захворюваності на туберкульоз серед дітей та особливості профілю резистентності

І.Я. Макойда, М.М. Островський, К.М. Островська, О.Б. Молодовець, Л.А. Баблюк, Г.З. Корж, Л.С. Малофій, А.Б. Зубань
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Обґрунтування. Подолання епідемії туберкульозу є одним із найважливіших питань сьогодення. Із 1993 р. у світі та з 1995 р. в Україні розпочато активну боротьбу з цією хворобою, котра щодня вбиває 12 наших співгромадян. Незважаючи на помірну тенденцію до зниження рівня захворюваності, туберкульоз набуває дедалі загрозливіших форм і досі залишається серйозною проблемою в Україні. Безумовно, найуразливішим контингентом є діти. Недостатня пильність медичного персоналу та невмотивована безпечність батьків щодо профілактики контактів, необхідності вакцинації з метою формування «стерильного» імунітету, анатомо-фізіологічні особливості організму призводять до зростання частоти туберкульозу загалом і резистентного зокрема серед дитячого населення.

Мета. Дослідити структуру захворюваності на туберкульоз серед дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні.

Матеріали та методи. Обстежено 24 дитини, котрі перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні легеневого туберкульозу та менінгіту в дітей КНП «Івано-Франківський обласний фтизіопульмонологічний центр Івано-Франківської обласної ради» зі встановленим діагнозом активного туберкульозу. Пацієнти обстежені згідно з чинними протоколами. Хіміотерапія здійснювалася відповідно до наявних інструкцій, затверджених Міністерством охорони здоров'я України.

Результати. Віковий розподіл – 18 дітей (75,0 %) і 6 підлітків (25,0 %). Щодо нозологічних особливостей, то серед дітей частіше траплялися первинний туберкульозний комплекс (10 осіб; 55,6 %) і туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (6 осіб; 33,3 %), а також зареєстровано по 1 випадку туберкульозного менінгіту й інфільтративного туберкульозу. Серед когорти підлітків превалювала інфільтративна форма (4 особи; 66,7 %) і спостерігалися випадки ураження периферичних лімфатичних вузлів і плеври. Лікування чутливого туберкульозу отримували 18 пацієнтів. Найчастіше відзначали побічні реакції з боку центральної нервової системи, дещо рідше – зростання показників цитолізу, що коригувалося збільшенням дози вітамінів групи В і гепатопротекторів. У 6 осіб із ризиком мультирезистентного туберкульозу застосовували препарати другого ряду: 4 пацієнти отримували бедаквілін, який продемонстрував значну позитивну динаміку та низький ризик побічних ефектів; 2 пацієнти, котрі нетривало отримували меропенем, потребували відміни останнього у зв'язку зі значним зростанням рівнів АСТ і АЛТ, яке не піддавалося медикаментозній корекції. У них був діагностований токсичний гепатит.

Висновки. Застосування бедаквіліну в схемі лікування хіміорезистентного туберкульозу в дітей дає змогу не тільки отримати швидкий терапевтичний ефект, який проявляється нівелюванням клінічної симптоматики та покращенням лабораторних показників, а й зменшити число побічних ефектів і підвищити прихильність до лікування.

УДК: [616.24-002.5+616.441]-085.314:546.23

Вплив селеніту натрію на імунологічні показники хворих на туберкульоз легень із субклінічним гіпотиреозом

С.Л. Матвєєва
Харківський національний медичний університет, м. Харків

Обґрунтування. В останніх дослідженнях підтверджено участь тиреоїдних гормонів в імунній відповіді. Функціонування щитоподібної залози залежить від її забезпеченості не тільки йодом, а й селеном. Отож адекватний рівень селену в організмі є важливим.

Мета. Проаналізувати вплив селеніту натрію на імунологічні показники хворих на туберкульоз із субклінічним гіпотиреозом.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 30 хворих на туберкульоз (ТБ) із субклінічним тиреоїдитом (СТ), які сумісно зі стандартною хіміотерапією отримували селеніт натрію по 200 мкг/добу під час фази інтенсивної терапії. Групу порівняння становили 30 хворих на ТБ із СТ, які отримували тільки стандартну хіміотерапію. У пацієнтів визначали рівень селену в крові та проводили імунологічне дослідження периферичної крові до початку лікування й наприкінці фази інтенсивної терапії. Оцінювали стан Т- і В-систем імунітету, природних кілерів. Здійснювали фенотипування лімфоцитів і визначали відносний уміст Т-клітин ($CD3^+$), Т-хелперів ($CD4^+$-лімфоцитів), цитотоксичних Т-клітин ($CD8^+$-лімфоцитів), В-лімфоцитів ($CD19^+$) і природних кілерів ($CD16^+$-лімфоцитів). Функціонування гуморального імунітету оцінювали за рівнями сироваткових імуноглобулінів (Ig) A, M, G, які визначали за допомогою імуноферментативного методу. Критеріальні значення обчислювали за рівнем $p<0,05$.

Результати. В обох групах базальний рівень селену був нижчий за норму – 66,20±8,31 та 66,36±9,93 мкг. Наприкінці фази інтенсивної терапії рівень селену вірогідно підвищився в групі спостереження до 95,39±8,15 мкг за незмінності цього показника в групі порівняння (68,36±9,93 мкг). У ході дослідження імунної системи в обох групах виявлено низьку реактивність лейкоцитів, достовірне зниження рівнів мононуклеарів і пан-Т-лімфоцитів ($CD3^+$), зниження субпопуляцій $CD4^+$, зниження $CD4^+$ і $CD8^+$. В обох групах відзначалося підвищення рівня IgG, тоді як концентрації IgA та IgM були знижені, що є характерною ознакою автоімунного процесу. Під час фази інтенсивної хіміотерапії в групі хворих, які отримували препарат селену, спостерігалося підвищення рівня $CD4^+$ (із 23,27±3,28 до 34,65±3,17) і природних кілерів (із 16,93±1,68 до 26,56±0,81). У групі порівняння аналогічні показники вірогідно не змінювалися. Достовірних змін інших показників імунітету не виявлено.

Висновки. У хворих на ТБ із СТ відзначено вірогідне зниження рівня селену в крові. Включення селеніту натрію до терапії цих пацієнтів відновлює нормальний рівень селену в крові та сприяє поліпшенню показників імунної відповіді. Призначення селеніту натрію рекомендовано хворим на ТБ із субклінічним гіпотиреозом і селенодефіцитом.

УДК: 616-002.5-076.5

Методи дослідження в пацієнтів із хіміорезистентним туберкульозом і вірусом імунодефіциту людини

Н.А. Мацегора, А.В. Капрош, О.Я. Лекан, О.А. Бабуріна
Одеський національний медичний університет, м. Одеса

Обґрунтування. У ході лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) і вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) формуються гематологічні ускладнення, що пов'язані, з одного боку, з безпосереднім впливом ВІЛ на стовбурові клітини кісткового мозку, а з іншого – із супресивною дією протитуберкульозних препаратів (ПТП) й антиретровірусної терапії (АРВТ) (Фещенко Ю.І. та співавт., 2017; Петренко В.І. та співавт., 2017; Мацегора Н.А., Капрош А.В., 2018). На пізніх стадіях ВІЛ-інфекції в поєднанні з ХРТБ гематологічні зміни прогресують (Корнага С.І. та співавт., 2017; Мацегора Н.А., Капрош А.В., 2018; Потейко П.І. та співавт, 2018; Мацегора Н.А., Полякова С.О., 2019), окрім того, на тлі уражень центральної нервової системи відбуваються диспластичні зміни, котрі за клініко-лабораторними ознаками нагадують мієлопластичний синдром (Литвин К.Ю., 2018; Дьяченко П.А., Дьяченко А.Г., 2018).

Водночас формується біохімічний дисбаланс, який створює підґрунтя для розвитку побічних реакцій на ПТП другого ряду та ставить під загрозу можливість раннього призначення АРВТ, спрямованої на виживання хворих із поєднаною патологією ХРТБ/ВІЛ (Фещенко Ю.І. та співавт., 2017, 2019). Подальше застосування АРВТ на тлі ПТП другого ряду також зумовлює значне медикаментозне навантаження, кумуляцію чи синергію побічних ефектів, які збільшують ятрогенний вплив і спричиняють зростання числа випадків невдачі чи перерви лікування хворих на ХРТБ, обтяженого ВІЛ (Черенько С.О., 2015; Петренко В.І. та співавт., 2017).

Функціональні стани печінки та нирок відображають процеси детоксикації й елімінації в організмі людини та є передвісником формування чи наростання інтоксикаційного синдрому (Петренко В.І. та співавт., 2018). Тому раннє дослідження біохімічних показників та їх моніторинг під час лікування має велике значення як для дозування ПТП і вибору АРВТ, так і для запобігання розвитку тяжких побічних реакцій.

Вивчення імунологічних показників є також надзвичайно важливим для визначення глибини імуносупресії й оцінки ступеня вираженості ураження імунної системи та її дисфункції, що має важливе прогностичне значення й обґрунтовує актуальність і доцільність проведення імуноорієнтованої патогенетичної терапії.

У 1882 р. Роберт Кох довів, що «без туберкульозної бацили немає туберкульозу» – це залишається правилом фтизіатрії сьогодення.

Матеріали та методи. Проведено дослідження за участю хворих на ХРТБ/ВІЛ, які перебували в стані глибокої імуносупресії. Пацієнтів розподілили на дві групи за показниками $CD4^{+}$-лімфоцитів: I – від 200 до 50 кл/мкл, II – нижчі за 50 кл/мкл.

Результати. У хворих із рівнем CD4+ <50 кл/мкл лабораторне підтвердження ХРТБ було утрудненим через вищу частоту дисемінованих і міліарних форм без деструктивних змін. Найбільш чутливим та інформативним був бактеріологічний метод, за допомогою котрого ХРТБ діагностовано в 48 осіб (92,3 %); молекулярно-генетичним методом мікобактерії туберкульозу (МБТ) виявлені в 46 осіб (88,5 %); найменш чутливим залишався мікроскопічний метод, за допомогою котрого МБТ підтверджено лише в 16 випадках (30,8 %).

У хворих із рівнем CD4+ <200 кл/мкл вдавалося частіше виявляти збудник ТБ. Майже однаково часто бактеріовиділення підтверджувалося бактеріологічним і молекулярно-генетичним методами – в 47 (90,4 %) і 46 (88,5 %) випадках відповідно. Мікроскопічним методом МБТ виявляли в 1,3 раза частіше порівняно з хворими з рівнем $CD4^{+}$ <50 кл/мкл.

Висновки. Комплексне дослідження хворих на ХРТБ/ВІЛ, яке включає вивчення клінічних, гематологічних, біохімічних, імунологічних, бактеріологічних, молекулярно-генетичних та інших лабораторних ознак коморбідного стану, а також інструментальні методи діагностики, є доцільним і необхідним.

УДК: 616.24-002.5:615.015.8(477)

Мультирезистентний туберкульоз легень: ситуація в Україні

В.М. Мельник, В.Г. Матусевич, І.О. Новожилова, Л.В. Веселовський
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Україна є однією з десяти країн із найбільшим тягарем захворюваності на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) легень. На тлі позитивної динаміки щодо зниження смертності від ТБ із 12,2 на 100 тис. населення у 2014 р. до 9,4 – у 2018 р., як і захворюваності на нові випадки ТБ – із 59,5 до 50,5 на 100 тис. населення ситуація з МРТБ останніми роками була неоднозначною. Це є наслідком погіршення соціально-економічних умов, відсутності державної програми боротьби з ТБ та фінансування протитуберкульозних заходів. Визначення динаміки захворюваності й ефективності лікування хворих на МРТБ останнім часом було метою досліджень. Показано, що негативною тенденцією в Україні є підвищення частоти МРТБ із 27,3 % у 2016 р. до 29,0 % у 2018 р., збільшення кількості підтверджених випадків із розширеною резистентністю ТБ (РРТБ) на 8,9 %, зменшення кількості хворих, які розпочали лікування у звітному році, на 7,1 % (за період 2017-2018 рр.), а з числа підтверджених раніше – на 11,9 %. Основними причинами цього були відсутність препаратів другого ряду, відмова від лікування, некурабельність захворювання та ін. Ефективність лікування нових випадків МРТБ за період 2015-2016 рр. зменшилася з 61,0 до 59,5 %, і ці значення не відповідають вимогам Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), тоді як показники невдалого та перерваного лікування перевищують їх у 2-2,5 рази. Щодо лікування нових випадків РРТБ легень, то спостерігалися збільшення на 16,0 % ефективності терапії у 2015-2016 рр. (із 37,7 до 53,7 %), а також зменшення показника невдалого лікування на 12,1 % та смертності на 6,5 %. Негативним є зростання показника перерваного лікування на 2,5 %. Низька ефективність терапії реєструвалася в усіх випадках РРТБ – 36,7-37,1 %, значними були випадки невдалого лікування (31,2-33,0 %) і смертності (19,6-18,1 %). Показник перерваного лікування перевищував вимоги ВООЗ у 2 рази. Реформа системи охорони здоров'я передбачає пацієнт-орієнтований підхід у лікуванні ТБ. Погіршення стану інфраструктури протитуберкульозної служби, зокрема зменшення кількості протитуберкульозних диспансерів і санаторіїв, ліжок у них, погіршення ситуації з кадровим потенціалом є найважливішими причинами неефективного амбулаторного та стаціонарного лікування хворих на ТБ, у тому числі на МРТБ та РРТБ. Пріоритетними завданнями для поліпшення ситуації з ТБ є насамперед політична воля, оптимізація ліжкового фонду протитуберкульозних закладів із перерозподілом ресурсів на проведення заходів інфекційного контролю, зміцнення системи соціальної підтримки хворих на етапах амбулаторного лікування тощо.

УДК: 616.24-002.5.036-085.2./3

Неефективне лікування хворих на туберкульоз легень після першого курсу антимікобактеріальної терапії

В.М. Мельник, І.О. Новожилова, В.Г. Матусевич
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Незважаючи на досягнуті успіхи в терапії туберкульозу (ТБ), досі зберігається проблема невиліковування частини хворих із різних причин. Нині немає всебічного уявлення про негативні важелі, що гальмують ефективне лікування ТБ в Україні.

Матеріали та методи. Оцінюючи причини неефективного лікування хворих на ТБ легень за даними національного реєстру (вибірка з 494 хворих: 355 – із новими випадками, 75 – із повторними, 64 – з мультирезистентним туберкульозом, МРТБ), провели аналіз прикінцевих результатів у разі першого епізоду неефективного лікування.

Результати. Більшість хворих на ТБ після першого курсу лікування (завершене, невдале чи перерване) та ті, хто проходив його повторно, лікувалися двічі – 50,0-58,8 %, тоді як 20,6-28,6 % – тричі та 20,6-22,2 % – чотири й більше разів ($P<0,05$). Хворі з перерваним лікування частіше отримували три та чотири й більше курсів – до 42,8 та 28,6 %. У половини пацієнтів загальний термін лікування становив до 2 років (із новими випадками – 45,1 % ($P<0,05$), із повторними випадками – 46,4 %, із МРТБ – 66,7 %), проте значний відсоток осіб лікувалися понад 4 роки (з новими випадками – 29,4 %, із повторними випадками – 28,6 %, із МРТБ – 22,2 %). За результатами останнього лікування лише 17,3 % хворих вилікувалися, 19,4 % завершили курс (а це можна вважати умовно ефективним лікуванням), майже $^1/_3$ хворих померли, а більш як у $^1/_3$ лікування було неефективним, у тому числі в 13,7 % випадків – невдале, в 14,4 % – перерване, 5,7 % осіб переведені на паліативне лікування. Чинники ризику мали близько $^1/_2$ пацієнтів (із МРТБ – 66,7 %), найчастіше такі як безробіття – 63,1 % (із МРТБ – 83,3 %) та алкогольна залежність – понад $^1/_3$; усі інші чинники разом (тяжкі супутні захворювання, споживання ін'єкційних наркотиків, контакт із хворим на ТБ, відсутність постійного місця проживання, перебування в місцях позбавлення волі тощо) спостерігалися в $^1/_3$ хворих. Хоча лише 20,0 % хворих були ВІЛ-інфікованими, з-поміж осіб із повторним лікуванням їх було 45,4 %, а серед них із невдалим лікуванням – 57,1 %. Понад $^1/_2$ усіх пацієнтів мали більш як один чинник ризику водночас.

Висновки. Подальше лікування хворих на ТБ після першого епізоду невдалої терапії рідко буває ефективним унаслідок наявності в них різних негативних факторів. Неефективне лікування ТБ часто пов'язано із соціальними чинниками (безробіття, алко- та наркозалежність, перебування в місцях позбавлення волі, відсутність постійного місця проживання, міграція), а також із наявністю ВІЛ-інфекції та супутніх захворювань, особливо їх поєднання. Дуже гостро постає проблема перерваного лікування, оскільки це вкрай негативно впливає на загальний показник ефективності терапії та створює передумови для зростання частоти хіміорезистентного ТБ.

УДК: 616.24-002.5-07-085:578.828.6.001.6

Захворюваність на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ, резистентний туберкульоз у цих пацієнтів і ефективність лікування

В.П. Мельник, О.В. Панасюк, Г.В. Садомова-Андріанова, Г.В. Гончарова, І.О. Слюсарчук
ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ

Матеріали та методи. Досліджено захворюваність на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ (ТБ/ВІЛ) у пацієнтів м. Києва та розповсюдженість серед них резистентного ТБ за останні 8 років (2012-2019 рр.).

Результати та їх обговорення. Виявлено деяку стабілізацію рівня захворюваності на ТБ (нові випадки), зростання частоти рецидивів ТБ, але особливо небезпечна ситуація відзначається в осіб із коінфекцією ТБ/ВІЛ. Постійно збільшується частка коінфекції серед пацієнтів як із вперше діагностованим ТБ, так і з рецидивами. На тлі зниження летальності від ТБ (на 20 %) підвищується летальність від коінфекції (у 2 рази). Частка хворих на коінфекцію в структурі вперше діагностованого ТБ зростає на 2,5-3 % щороку. Основною причиною смерті хворих на СНІД стабільно залишається ТБ (близько 50 %), при цьому збільшується частота супутньої пневмоцистної пневмонії (до 10 %). Насторожують шляхи інфікування ВІЛ: зростає частота передачі вірусу статевим шляхом і знижується – ін'єкційним.

Коінфекція негативно впливає на ефективність лікування ТБ та зумовлює виникнення ранніх рецидивів або перехід захворювання в хронічну форму з його прогресуванням. Рік у рік зростає частка резистентного ТБ серед хворих із коінфекцією ТБ/ВІЛ. Якщо 2012 р. резистентні штами мікобактерій виявлялись у 12 % хворих на коінфекцію, то 2019 р. – уже у 25 %. У 2012-2013 рр. переважав моно- та полірезистентний ТБ (ПРТБ) до стрептоміцину, ізоніазиду й етамбутолу; поодинокими були випадки мультирезистентного ТБ (МРТБ) і не визначали розширену резистентність (РР), тоді як у 2018-2019 рр. ситуація докорінно змінилася – переважає ПРТБ та МРТБ, до того ж маємо й РРТБ. Лікування таких хворих тривале й потребує в інтенсивній фазі шести антимікобактеріальних препаратів і трьох антиретровірусних; досить часто необхідна профілактика пневмоцистної пневмонії. Лікування надзвичайно складне, з великою кількістю побічних реакцій, причому в кожному четвертому випадку (25 %) маємо синдром відновлення імунної системи з відповідною реакцією організму хворого.

Ефективність лікування хворих на коінфекцію ТБ/ВІЛ за умови чутливого ТБ на 25 %, а резистентного – на 50 % нижча порівняно з популяцією пацієнтів із ТБ без ВІЛ.

Висновки. За останні 8 років відзначається зростання частоти коінфекції ТБ/ВІЛ серед хворих на ТБ, збільшення в них імовірності виникнення резистентного, особливо полі- та мультирезистентного ТБ. Незадовільна ефективність лікування та висока летальність хворих на коінфекцію ТБ/ВІЛ спостерігалися протягом усього періоду.

УДК: 615.281+616-08+616.24+616-002.5

Ефективність лікування хіміорезистентного туберкульозу в пацієнтів за наявності обтяжливих факторів

О.Б. Молодовець, М.М. Островський, К.М. Островська, Л.А. Баблюк, І.Я. Макойда, Г.З. Корж, А.Б. Зубань, У.І. Шевчук-Будз
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Обґрунтування. За результатами першого національного епідеміологічного дослідження щодо хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ) в Україні, рівень мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) серед хворих, яким уперше встановлено діагноз ТБ, становить 24,3 %, серед хворих із повторними випадками – 58,2 %. Хіміорезистентність нині є основним фактором несприятливого перебігу ТБ та невдалої його терапії. Проте існують й інші чинники, що можуть мати несприятливий вплив, передусім спосіб життя та супутні захворювання.

Мета. Охарактеризувати перебіг ХРТБ і оцінити ефективність його лікування в пацієнтів із різними обтяжливими факторами (ОФ).

Матеріали та методи. Обстежено 126 пацієнтів із ХРТБ, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Івано-Франківський обласний фтизіопульмонологічний центр Івано-Франківської обласної ради». Серед учасників переважали чоловіки – 84,12 %, особи працездатного віку – 85,81 %. З-поміж клінічних форм найчастіше відзначали інфільтративний ТБ легень – 56,34 %. Пацієнти були розподілені на такі групи: без ОФ (БОФ) – 18 осіб; із синдромом залежності від алкоголю (СЗА) – 25 осіб; із цукровим діабетом (ЦД) – 6 осіб; із хронічними неспецифічними захворюваннями органів дихання, переважно хронічною обструктивною хворобою легень – 12 осіб; із кількома ОФ (КОФ) одночасно – 55 осіб. Хіміотерапія здійснювалася відповідно до інструкцій, затверджених Міністерством охорони здоров'я України. Зважали на такі параметри, як поширеність туберкульозного процесу, припинення бактеріовиділення й успішність лікування.

Результати. Між групою БОФ та іншими відзначалися статистично значущі відмінності як щодо характеру туберкульозного процесу, так і щодо ефективності стаціонарного лікування. У групі КОФ достовірно частіше реєстрували порожнини розпаду й поширені процеси (понад два сегменти) (χ_2=0,02673; p<0,05). Припинення бактеріовиділення в пацієнтів із ХРТБ у групі ЦД порівняно з БОФ було достовірно меншим (χ_2=0,01786; p<0,05). Успішність лікування порівняно з групою БОФ виявилася достовірно нижчою в групах СЗА (χ_2=0,00226; p<0,05), ЦД (χ_2=0,0352; p<0,05) і КОФ (χ_2=0,00734; p<0,05).

Висновки. Такі фактори ризику, як СЗА, ЦД і наявність КОФ, мають негативний плив на клінічні прояви ТБ, що призводить до зниження ефективності хіміотерапії. У цих випадках необхідні додаткові заходи, зокрема застосування патогенетичних методів лікування, інтенсифікація роботи з пацієнтами, особливо із соціально неблагополучними, щодо підвищення прихильності до лікування.

УДК: 616-08+616-002.5+616.24

Кардіологічні застороги щодо призначення сучасних препаратів для лікування резистентного туберкульозу

О.Б. Молодовець, М.М. Островський, К.М. Островська, І.Я. Макойда, Л.А. Баблюк, О.І. Варунків, І.О. Савеліхіна, У.І. Шевчук-Будз
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Обґрунтування. Найзагрозливішим аспектом несприятливого кардіологічного прогнозу в пацієнтів із резистентним туберкульозом є тривале застосування сучасних протитуберкульозних препаратів групи діарилхінолінів, фторхінолонів і похідного імінофеназину з формуванням медикаментозно індукованого подовження інтервалу QT.

Інтервал QT – загальноприйнятий показник, який відображає електричну систолу шлуночків серця. Його подовження може асоціюватися з підвищенням ризиком смерті, в тому числі раптової серцевої смерті (Nachimuthu S., 2015) унаслідок розвитку фатальних шлуночкових аритмій, зокрема поліморфної шлуночкової тахікардії типу torsade de pointes (Segal E., 2018). На тривалість інтервалу QT впливають такі фактори, як стать, вік, тонус вегетативної нервової системи, фонова кардіальна патологія в пацієнтів із порушеннями електролітного балансу (гіпокаліємією, гіпокальціємією, гіпомагніємією). Тривалість інтервалу QT у нормі корелює з частотою серцевих скорочень, і тому при його оцінці може використовуватися корекція. У фтизіатрії стантартизовано використовують формулу Fridericia. Скоригований QT (QTc) у нормі для жінок становить 340-450 мс, а для чоловіків – 340-430 мс. QTc >450 мс вважається подовженим. Подовження інтервалу QT зумовлює безліч факторів, серед яких на особливу увагу заслуговує використання медикаментів, здатних його збільшувати, в пацієнтів із супутньою стабільною ішемічною хворобою серця (СІХС).

Матеріали та методи. Проаналізовано 48 випадків формування синдрому подовженого інтервалу QT. Серед пацієнтів було 32 чоловіки (66,67 %) і 16 жінок (33,33 %). Середній вік становив 43,28±3,57 року, зокрема 40,77±2,48 року в чоловіків і 45,09±2,71 року в жінок.

Результати. СІХС до початку протитуберкульозної терапії діагностовано у 26 пацієнтів (54,16 %) – 8 жінок і 18 чоловіків, достовірної гендерної різниці не встановлено (χ_2=0,76369; p≥0,05). Спостереження тривало 24 тижні. У пацієнтів із попередньо верифікованою СІХС подовження інтервалу QT було зафіксовано на 4-6-му тижні від початку лікування, тоді як у пацієнтів без супутньої СІХС – на 12-14-му тижні. Середня тривалість інтервалу QTc у пацієнтів без супутньої СІХС становила 456,55±9,91 мс, тоді як у пацієнтів із супутньою СІХС – 509,08±10,83 мс (p<0,01). Подовжений інтервал QTc служив прямим показанням для відміни препаратів. Жодного випадку формування torsade de pointes не зареєстровано. Відзначено повне відновлення нормальної тривалості інтервалу QTc.

Висновки. Пацієнти із супутньою СІХС на тлі протитуберкульозної терапії потребують ретельного моніторингу кардіотоксичності, особливо починаючи з 4-го тижня лікування. При тенденції до подовження QTc доцільно проводити добове холтерівське моніторування електрокардіограми.

УДК: 616.24-002.5+616-006-07

Туберкульоз у поєднанні зі злоякісними захворюваннями легень

О.Д. Ніколаєва
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Сьогодні в більшості країн відзначають зростання захворюваності на рак легень. У хворих на туберкульоз (ТБ) рак легень діагностують у 4,5-7 раз частіше, ніж у популяції. В Україні також зберігається висока захворюваність на ТБ – 62,3 на 100 тис. населення, за даними 2018 р. На цьому тлі зростає кількість випадків поєднання ТБ легень і злоякісних пухлин, між якими встановлено взаємозв'язок. В обох випадках має значення стан імунітету. Обидва захворювання виникають на тлі імуносупресії. ТБ як хронічний запальний процес спричиняє виникнення раку легень. Лікування злоякісних пухлин із використанням променевої та хіміотерапії зумовлює ТБ. Останніми роками спостерігається підвищення частоти розвитку злоякісних процесів на тлі активного ТБ легень. Здебільшого рак виникає на тлі залишкових туберкульозних змін, але відзначено й розвиток пухлини на тлі активного ТБ.

У разі поєднання активного ТБ і раку легень діагноз останнього встановлюється значно пізніше. На початку захворювання більшість пацієнтів не мають жодних скарг. За наявності мікобактерій у мокротинні лікарі починають лікування, і контроль його результатів здійснюється тільки наприкінці інтенсивної фази – через 60 днів. Раніше пацієнт рентгенологічно обстежується тільки за умови погіршення стану. Приводом для додаткового обстеження, в тому числі проведення біопсії легені, є негативна рентгенологічна динаміка на тлі протитуберкульозного лікування на підставі даних тесту медикаментозної чутливості. За їх відсутності виникає питання про неефективність терапії, що зумовлено стійкістю до протитуберкульозних препаратів. У цих випадках розглядають можливість призначення протитуберкульозних препаратів другого ряду. Характерні рентгенологічні ознаки злоякісних пухлин (ателектаз, бугристі контури новоутворення, збільшені регіонарні лімфатичні вузли середостіння та периферичні) виявляються не завжди. Усе це спричиняє значні труднощі для встановлення своєчасного діагнозу та призначення лікування. Найчастіше поєднання вказаних захворювань трапляється в осіб після 40 років, курців, із наявністю іншої бронхолегеневої патології.

Наводимо клінічний випадок одночасного розвитку дисемінованого ТБ і периферичного раку нижньої частки лівої легені. Обидва захворювання підтверджено: діагноз ТБ – наявністю мікобактерій і позитивною динамікою процесу на тлі лікування, діагноз раку – біопсією легені. На КТ до лікування (рис. 1) – вогнищево-інфільтративні зміни в обох легенях. На контрольній рентгенограмі відзначено розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у правій легені та збільшення інфільтрату – в лівій (рис. 2).

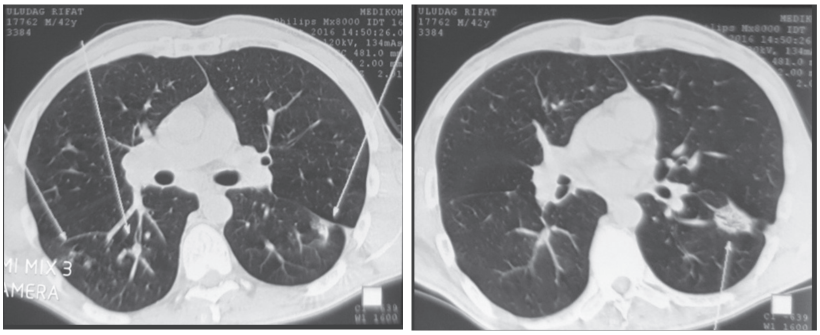


Рис. 1. КТ легень до лікування ТБ

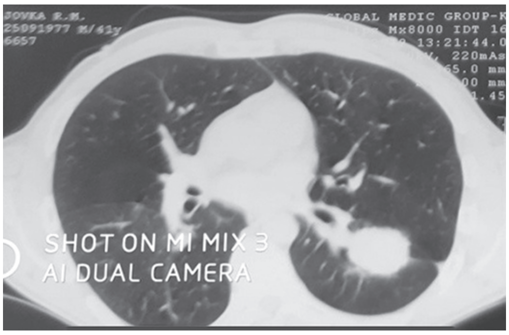


Рис. 2. КТ легень через 2 місяці лікування

УДК: 616.24-002.5:615.015/8-089

Хірургічний етап лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, яким призначали нові схеми протитуберкульозної терапії

М.С. Опанасенко, М.І. Калениченко, О.В. Терешкович, Л.І. Леванда, Б.М. Конік, С.М. Шалагай, В.І. Лисенко, М.Ю. Шамрай, С.М. Білоконь, О.К. Обремська
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Основою лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень (мультирезистентний – МРТБ і з розширеною резистентністю – РРТБ) є раціональна протитуберкульозна терапія. Хірургічне втручання в таких пацієнтів є плановим етапом комплексного лікування, його мета – видалення основного вогнища інфекційного ураження при незворотних патоморфологічних змінах і досягнення припинення бактеріовиділення. Хірургічне втручання має застосовуватися своєчасно після встановлення показань до нього, але до втрати компенсаторних і функціональних резервів хворого. Операція має бути виконана в період стабілізації туберкульозного процесу.

Матеріали та методи. Дослідження виконано державним коштом. У відділенні торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики з 2016 по 2019 р. прооперовано 48 хворих (16 чоловіків і 32 жінки) на хіміорезистентний туберкульоз, яким призначали нові схеми протитуберкульозної терапії. Були виконані такі операції: VATS-санація порожнини емпієми – 5 (10,4 %) випадків, VATS-плевректомія – 2 (4,2%), типова VATS-резекція сегмента – 4 (8,4 %), VATS-лобектомія – 11 (22,9 %), VATS-пульмонектомія – 2 (4,2 %), плевропульмонектомія з-під торакопластики – 1 (2,1 %), лобектомія – 3 (6,3 %), пульмонектомія – 3 (6,3 %), плевректомія з декортикацією – 3 (6,3 %), імплантація порт-системи – 13 (27,1 %), первинна екстраплевральна шестиреберна торакопластика – 1 (2,1 %). Співвідношення чоловіки/жінки – 33,3/66,7 %, віковий діапазон – 13-49 років (середній вік – 27,7 року).

Результати. Ускладнення були зафіксовані в 6 (12,5 %) випадках: формування аспергіломи залишкової плевральної порожнини, що потребувало санаційної VATS і призначення протигрибкової терапії,– 1 (2,1 %); формування мікрофістули часткового бронха – 1 (2,1 %); недорозправлення легені, що також потребувало VATS-санації плевральної порожнини,– 1 (2,1 %); формування залишкової плевральної порожнини малих розмірів – 1 (2,1 %); нагноєння післяопераційної рани – 1 (2,1 %); внутрішньоплевральна гематома, що потребувало VATS-видалення, – 1 (2,1 %). Кількість летальних випадків – 1 (2,1 %). Пацієнтка померла від прогресування туберкульозної інфекції, рецидивних пневмотораксів і емпієми плеври внаслідок прориву каверни в плевральну порожнину та наростання інтоксикаційного синдрому. Кількість рецидивів – 2 (4,2 %). Загальна ефективність лікування становила 93,8 %.

Висновки. Хірургічне втручання забезпечує підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ/РРТБ легень. Встановлення порт-систем для тривалого введення протитуберкульозних препаратів у магістральні вени є важливою складовою комплексного лікування. Мініінвазивні операції поєднують у собі достатню ефективність із малою травматичністю, що особливо важливо для хворих на МРТБ/РРТБ, виснажених тривалим перебігом захворювання та великим медикаментозним навантаженням.

УДК: 616.25-002.5-089

Відеоторакоскопічна плевректомія з декортикацією легені при туберкульозному ураженні плеври

М.С. Опанасенко, Б.М. Конік, С.М. Шалагай, Л.І. Леванда, М.Ю. Шамрай
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Діагнози хронічного туберкульозного плевриту (ХТП) або хронічної туберкульозної емпієми плеври (ХТЕП) є абсолютними показаннями до оперативного лікування – плевректомії з декортикацією (ПЕ з ДК) легені в тій чи іншій модифікації. Широке впровадження в клінічну практику ендоскопічних технологій робить можливим виконання ПЕ з ДК легені відеоасистованими (VATS) способами.

Мета. Представити власний досвід використання VATS ПЕ з ДК легені при туберкульозному ураженні плеври.

Матеріали та методи. За період 2008-2019 рр. на базі відділення торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики проведено 42 VATS ПЕ з ДК легені хворим на туберкульоз плеври. Операція виконувалася за допомогою ендоскопічних і звичайних хірургічних інструментів під відеосупроводом. У 12 (28,6 %) хворих VATS ПЕ з ДК була проведена через торакопорти, а в 30 (71,4 %) – через мініторакотомію довжиною близько 8 см. Розподіл щодо діагнозів був такий: у 36 (85,7 %) пацієнтів – ХТП 1 ст., у 4 (9,5 %) – ХТП 2 ст., у 2 (4,8 %) – ХТЕП без бронхіальної нориці. У 18 (42,9 %) осіб було діагностовано різні варіанти резистентного туберкульозу: мультирезистентний – у 12 (28,6 %), із розширеною резистентністю – в 6 (14,3 %). Супутня патологія відзначалась у 8 (19,0 %)

пацієнтів. Середній вік становив 36,5 років. Дослідження виконувалося державним коштом.

Результати. Загальна ефективність VATS ПЕ з ДК легені при туберкульозному ураженні плеври – 100 %. Післяопераційні ускладнення відзначалися в 4 (9,5 %) випадках. У 3 (7,1 %) пацієнтів спостерігалося тривале недорозправлення легені, що потребувало додаткового дренування плевральної порожнини та тривалої активної аспірації. В 1 (2,4 %) випадку розвинулася незначна внутрішньоплевральна кровотеча, котру вдалося ліквідувати за допомогою консервативних заходів. Основним інтраопераційним ускладненням (5 хворих; 11,9 %) було пошкодження паренхіми легені, ліквідоване накладанням інтракорпоральних швів. Середній термін перебування в стаціонарі становив 12 діб. Середня тривалість призначення наркотичних анальгетиків у післяопераційному періоді – 1,5 доби. Зауважено, що за умови виконання до 2 місяців VATS ПЕ з ДК легені при туберкульозному ураженні плеври є більш фізіологічною, менш травматичною й ефективнішою операцією, ніж у разі пізніших термінів втручання. Ступінь розвитку фіброзних змін у плеврі й легенях тим більший, чим триваліший анамнез захворювання, а тому виконання ПЕ з ДК легені на ранніх стадіях хвороби дає змогу максимально відновити функцію легені з меншою травматизацією для організму.

Висновки. VATS ПЕ з ДК легені при туберкульозному ураженні плеври є малотравматичним і високоефективним втручанням, але може бути застосована лише на початкових стадіях захворювання.

УДК: 616.24-002.5-089

Застосування VATS у хворих на туберкульоз легень

М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович, Б.М. Конік, В.І. Лисенко, Л.І. Леванда, М.Ю. Шамрай
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Сучасний етап розвитку хірургії передбачає виконання малоінвазивних оперативних втручань. Оперативне лікування туберкульозу легень потребує вдосконалення, зокрема застосування нових хірургічних технік, до яких належать і відеоасистовані (VATS) резекції легень. При туберкульозі ці оперативні втручання технічно дуже складні внаслідок значного злукового процесу в ділянці кореня легені.

Мета. Представити власний досвід використання малоінвазивних VATS-резекційних оперативних втручань у пацієнтів із туберкульозом легень за період із 2008 по 2020 р.

Матеріали та методи. Було виконано 133 VATS-резекції легень у фтизіатричних пацієнтів. Атипова сегментектомія проведена у 29 (21,6 %) випадках, типова сегментектомія – в 49 (36,9 %), лобектомія – в 49 (36,9 %), білобектомія – у 2 (1,5 %), пульмонектомія – в 4 (3,1 %). Чоловіків і жінок була приблизно однакова кількість – 64 (47,6 %) та 69 (52,4 %) відповідно. Середній вік – 28,2±6,2 року. Нові випадки туберкульозу діагностовано в 62 (46,3 %) осіб, мультирезистентний туберкульоз – у 45 (34,4 %) і з розширеною резистентністю – у 26 (19,3 %). Розподіл хворих за формою туберкульозного процесу був таким: туберкулома – 73 (55,3 %) випадки, казеома – 4 (3,1 %), конгломеративна туберкулома – 12 (8,4 %), множинні туберкуломи – 8 (6,2 %), фіброзно-кавернозний туберкульоз – 19 (13,9 %), інфільтративний туберкульоз із розпадом – 7 (5,4 %), солітарна каверна – 4 (3,1 %), виражені післятуберкульозні зміни – 6 (4,6 %).

Результати. Середня тривалість оперативного втручання становила 75,1±2,3 хв, середній об'єм крововтрати – 85,4±1,6 мл. Інтраопераційні ускладнення діагностовано в 5 (3,8 %) пацієнтів, у 2 при резекції верхньої частки лівої легені було пошкоджено сегментарну артерію. Їм проведено екстрену конверсію в торакотомію; крововтрата становила 800 і 1200 мл відповідно. У 3 пацієнтів зафіксовано надриви паренхіми легені як результат технічно складного пневмолізу. Післяопераційні ускладнення виявлено у 21 (16,1 %) досліджуваного. У 4 (3,1 %) осіб спостерігали пізнє розправлення прооперованої легені. Ще в 4 (3,1 %) осіб після виконання резекції діагностовано вільний плевральний випіт на боці операції, ліквідований додатковим дренуванням плевральної порожнини. Дихальна недостатність II-III ступеня виникла в 3 (2,3 %) пацієнтів, зумовлена віком, коморбідністю, тяжкістю та вираженістю основного захворювання, наявністю больового синдрому. В 1 (0,8 %) пацієнта на тлі антибіотикотерапії виявлено дисбіоз кишківника. Серому м'яких тканин ділянки післяопераційної рани діагностовано у 2 (1,5 %) хворих. Нагноєння післяопераційних ран виявлено в 5 (3,8 %) випадках. У 2 (1,5 %) хворих виникла точкова (діаметр – 0,5-1,0 мм) неспроможність кукси нижньочасткового бронха з формуванням залишкової плевральної порожнини. Середній термін перебування в стаціонарі після резекцій становив 12,4±0,5 доби. Летальних наслідків у післяопераційний період не було.

Висновки. Доведено, що використання VATS у лікуванні хворих на туберкульоз легень є ефективним. Виконання зазначеного оперативного втручання супроводжується незначною крововтратою та кращим косметичним ефектом. VATS може застосовуватися в осіб літнього віку й пацієнтів з обмеженими вітальними функціями, сприяє ранній мобілізації та зменшенню строків перебування в стаціонарі.

УДК: 616.24-002.5-085.28-02:616.345-008.87-08

Вплив корекції дисбіозу товстої кишки на ефективність лікування вперше діагностованого туберкульозу легень

О.В. Підвербецька
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Обґрунтування. Результати багатьох досліджень довели негативний вплив дисбіотичних змін товстого кишківника (ТК) на перебіг запальних захворювань органів дихання та вагому роль ліквідації порушення складу мікробіоти ТК у їх лікуванні.

Мета. Встановити вплив корекції дисбактеріозу товстої кишки (ДТК) на ефективність лікування вперше діагностованого туберкульозу (ВДТБ) з огляду на те, що ДТК є дуже частим супутнім станом при туберкульозі.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 53 пацієнти з ВДТБ: основна група – 24 особи, контрольна – 19. Етіотропне лікування проводилося згідно з чинним наказом. Як додатковий компонент патогенетичного лікування хворим основної групи було призначено пробіотичний препарат зі вмістом лактобацил і лактококів у кількості $5{,}0 \times 10^{10}$, біфідобактерій – $1{,}0 \times 10^{10}$, пропіоновокислих бактерій – $5{,}0 \times 10^{10}$, оцтовокислих бактерій – $1{,}0 \times 10^{8}$ («Мультипробіотик Симбітер», виробник – «О.Д. Пролісок», Україна) по 10 г 1 раз на добу протягом 28 днів із подальшим застосуванням лактулози («Лактувіт», виробник – «Юрія-Фарм», Україна) 10 мл 2 рази на добу протягом 10 днів. Прийом пребіотика повторювали щомісячно до завершення лікування. Ефективність терапії оцінювали за динамікою клінічних проявів, припинення бактеріовиділення та рентгенологічних змін.

Результати. Встановлено, що клінічні прояви ТБ протягом інтенсивної фази (ІФ) були усунуті у 87,5 % хворих основної групи та 78,9 % – контрольної ($p>0{,}05$). Середні терміни зникнення інтоксикаційного синдрому становили 2,16±0,67 тижня в основній групі проти 2,84±0,72 тижня в контрольній групі ($p<0{,}05$), а бронхолегеневого – 4,28±0,73 тижня в основній проти 5,18±0,76 тижня в контрольній ($p<0{,}05$). Термін припинення бактеріовиділення в основній групі був на 0,14 місяця меншим, аніж у контрольній – 2,17±0,39 проти 2,31±0,48 місяця ($p>0{,}05$). В основній групі після 2 місяців ІФ бактеріовиділення припинилося в 75 % хворих, тоді як у контрольній – у 57,9 % ($p<0{,}05$). Після прийому 90 доз протитуберкульозних препаратів пацієнтами, котрим було показане подовження ІФ, в основній групі бактеріовиділення припинилося в 91,7 % випадків проти 78,9 % у контрольній. В основній групі частота позитивної рентген-динаміки становила 87,5 %, що на 13,8 % перевищувало відповідний показник у контрольній групі – 63,7 % ($p<0{,}05$). Ефективність лікування становила 91,7 % в основній групі проти 68,4 % у контрольній ($p<0{,}05$).

Висновки. Включення пре- та пробіотиків як доповнення до патогенетичної терапії хворим із вперше діагностованим туберкульозом має позитивний ефект як на проміжний (підвищення частоти та скорочення термінів припинення бактеріовиділення, покращення клініко-рентгенологічної динаміки), так і на кінцевий результат лікування, вірогідно підвищуючи частоту ефективної терапії.

УДК: 616-002.5-053.2

Хіміорезистентність генералізованого туберкульозу в дітей

З.І. Піскур
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів

Обґрунтування. Питання своєчасного виявлення та діагностики туберкульозу, особливо хіміорезистентного, в дітей залишаються надзвичайно актуальними.

Матеріали та методи. Проаналізовано 36 історій хвороб дітей, які перебували на лікуванні в дитячому спеціалізованому стаціонарі з приводу генералізованого туберкульозу в період 2013-2017 рр.

Результати. У 30,6 % (11 із 36) випадків виявлено ризик розвитку й наявність резистентності до протитуберкульозних препаратів. У 54,5 % (6) із них встановлено резистентність до рифампіцину, в 36,4 % (4) – ризик розвитку мультирезистентного туберкульозу й лише в 1 дитини – резистентність до піразинаміду. Переважна більшість цих пацієнтів (9-81,8 %) були віком до 3 років, причому 7 (63,6 %) – до 1 року. Кількість хлопчиків (6-54,5 %) і дівчаток (5-45,5 %) особливо не відрізнялася. Переважали діти із села (7-63,6 %). Лише 1 дитина була щеплена вакциною БЦЖ, в 1 не було даних про вакцинацію, решта (9-81,8 %) були не вакциновані. Сімейний контакт із бактеріовиділювачами встановлено в 54,5 % (6) хворих, при цьому 1 дитина перебувала в контакті з двома бактеріовиділювачами. У всіх бактеріовиділювачів (5), з якими контактували діти, були резистентні форми туберкульозу (по 2 випадки – туберкульоз із розширеною резистентністю та резистентністю до рифампіцину, в 1 випадку – мультирезистентний туберкульоз). Слід зауважити, що туберкульозний процес у 3 випадках виявлено під час обстеження дитини. Лише двоє хворих перебували на диспансерному обліку з приводу контакту. Тільки 1 дитина виявлена під час обстеження з приводу контакту, решта (10-90,9 %) – у результаті звернення по медичну допомогу. Під час виявлення в 36,4 % (4) хворих проба Манту була помірної інтенсивності, у 18,2 % (2) – негативна, по 1 випадку – інтенсивна й гіперергічна, у 27,3 % (3) пробу Манту не проводили. До встановлення діагнозу 63,6 % (7) дітей перебували у двох соматичних стаціонарах, 1 – в трьох і ще 1 – в чотирьох.

Висновки. За останні п'ять років у дітей із генералізованим туберкульозом у 19,4 % (7 із 36) випадків встановлено резистентні форми. Переважали невакциновані діти раннього віку із сільської місцевості. Для поліпшення виявлення хворих дітей потрібно активізувати роботу серед дорослого населення щодо виявлення бактеріовиділювачів і їх ізоляції до припинення бактеріовиділення, здійснювати своєчасне обстеження контактних дітей і проводити серед них профілактичні заходи.

УДК: 616.24-002.5-085.2/3:615.015.8:612.017.1

Алгоритм корекції лікувальних заходів у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з огляду на порушення в системі імунітету

І.Л. Платонова, М.І. Сахелашвілі, О.І. Сахелашвілі-Біль
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів

Алгоритм корекції лікувальних заходів у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (МРТБЛ) розроблено з огляду на такі складові: показники гемограми крові, лейкоцитарні індекси ендогенної інтоксикації (ЕІ), показники фагоцитарного, Т-, В-клітинного та специфічного протитуберкульозного імунітету в 44 хворих із вперше діагностованим МРТБЛ. Обстеження проведено в динаміці: до початку, після 4 і 7-8 місяців антимікобактеріальної терапії (АМБТ). У ході комплексного аналізу лабораторного скринінгу даних, їх порівняння з показниками знебацилення, динамікою рентгенологічних змін у легенях, клінічною картиною встановлено порогові значення імунологічних порушень, рівня ЕІ, що можуть впливати на перебіг МРТБЛ і результативність АМБТ.

Аналіз результатів гемограми крові хворих виявив у 86,4 % осіб помірно виражений лейкоцитоз здебільшого нейтрофільного типу, зсув формули вліво до паличкоядерних нейтрофілів, у 63,6 % – лімфопенію, в 54,5 % – анеозинофілію, в 9,5 % – ЕІ тяжкого ступеня в стадії декомпенсації. У 29,4 % хворих відзначали виражений імуносупресивний стан зі зниженням на 35-50,0 % від показників норми проліферативної активності Т-лімфоцитів (РБТЛ із ФГА), у 27,5 % – туберкулінову толерантність специфічних Т-лімфоцитів (РБТЛ із ППД-Л), у 47,1 % – зниження на ≥20,0 % рівня катіонних лізосомальних білків (КЛБ) гранулоцитів.

Після 7-8 місяців АМБТ за показниками гемограми крові в 76,5 % осіб зникали ознаки активної запальної відповіді, у 86,4 % – явища ЕІ. Нормалізацію показників специфічного та гуморального імунітету відзначали в 42,4 % осіб. У 28,6 % хворих показники утримувалися на початковому рівні. У решти на тлі Т-клітинного імунодефіциту констатували активування гуморального та специфічного імунітету, імунного комплексотворення (ЦІК), зниження вмісту КЛБ.

Встановлено прогностично несприятливі імунологічні порушення, що зумовлюють прогресування туберкульозу, знижують ефективність АМБТ, такі як гуморальний тип імунної відповіді, зменшення на ≥30,0 % Т-лімфоцитарного пулу та їх проліферативної активності, на 30-50,0 % – умісту КЛБ гранулоцитів, туберкулінова толерантність специфічних Т-лімфоцитів, тяжкий ступінь ЕІ. Ці порушення лягли в основу алгоритму корекції лікувальних заходів у хворих на МРТБЛ, який передбачає такі дії:

а) у разі тяжкого ступеня ЕІ – проведення дезінтоксикаційних заходів;

б) за умови прогностично несприятливих імунологічних порушень – доповнення АМБТ імунопрепаратами комбінованої дії чи комбінацією препаратів із різними механізмами дії. При збільшенні в понад 2 рази відносно норми загальної окисно-відновної активності нейтрофілів у тесті відновлення нітросинього тетразолію слід уникати призначення препаратів, які посилюють киснезалежний метаболізм фагоцитів.

УДК: 616.24-002.5.034.616.06

Лікування хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз

Р.Г. Процюк, В.І. Петренко, І.О. Галан, Г.Й. Власова-Процюк, С.Б. Норейко, В.І. Потайчук, О.Є. Бєгоулєв, Я.В. Бондаренко, О.В. Стополянський
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Обґрунтування. Штами туберкульозу з лікарською стійкістю (ЛСТБ) складніше лікувати, ніж лікарсько-чутливий туберкульоз (ЛЧТБ). Україна є однією з десяти країн світу з найбільшим тягарем захворюваності на туберкульоз із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ). Серед основних причин, які зумовлюють напружену ситуацію з ТБ в Україні, слід назвати низьку ефективність лікування, причинами якої є:

- прогалини в організації раннього виявлення ТБ та швидкої діагностики стійкості мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів (ПТП);
- недостатньо швидке впровадження нових препаратів і схем, рекомендованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) для лікування хворих на ЛСТБ;
- недостатня увага до питань психосоціальної підтримки пацієнтів;
- поширення лікарсько-стійких форм ТБ і коінфекції ТБ/ВІЛ.

В Україні, за даними ВООЗ, щороку не виявляють близько 23 % випадків ТБ, що є причиною подальшого його поширення серед населення поряд із випадками перерваного та невдалого лікування.

Мета. Визначити ефективність лікування хворих на ЛСТБ шляхом застосування нових схем, рекомендованих ВООЗ, на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії (ІФХТ).

Матеріали та методи. У ретроспективному когортному дослідженні взяли участь 216 хворих на ТБ легень, із яких 111 – із ЛЧТБ та 105 – із ЛСТБ. Вивчали ефективність лікування на момент завершення ІФХТ. Хворі на ЛСТБ розподілені на групи порівняння: з підтвердженим рифампіцин-чутливим та ізоніазид-стійким туберкульозом (Нрез-ТБ) – 14 осіб, із рифампіцин-резистентним туберкульозом (Риф-ТБ) – 15, із резистентністю до ізоніазиду й рифампіцину та без стійкості до фторхінолонів (Риф/МЛС-ТБ) – 41, зі стійкістю МБТ до ПТП першого та другого ряду, що відповідало широкій стійкості ТБ (ШСТБ), – 35. Учасники дослідження не відрізнялися за віком, статтю, поширеністю ТБ, кількістю та розмірами деструкцій, інтенсивністю хіміотерапії протягом ІФХТ. Усім хворим у режимі ХТ щоденно в середньотерапевтичних дозах призначали не менш як 4 ефективні ПТП. Якщо протягом ІФХТ неможливо було призначити 4 ефективні ПТП першого-другого ряду, використовували ПТП п'ятої групи.

Результати та їх обговорення. Лікування ТБ здійснювали за пацієнтоцентричною моделлю, з огляду на індивідуальні особливості, прихильність до терапії, протипоказання, результати тесту медикаментозної чутливості МБТ до антимікобактеріальних препаратів (АМБП), дані анамнезу попереднього використання АМБП, навчання пацієнтів, членів їхніх сімей заходам інфекційного контролю, застосування контролю за прийомом АМБП, соціальної та психологічної підтримки хворого. У пацієнтів із ЛЧТБ легень незалежно від ВІЛ-статусу застосовували стандартизовану 6-місячну схему лікування: початкова фаза складалася з 2 місяців (60 доз) – 2HRZE, фаза продовження – з 4 місяців (120 доз) – 4HR. Дози застосованих АМБП і режим їх прийому відповідали настанові ВООЗ із ведення ЛЧТБ. Лікування пацієнтів із Нрез-ТБ проводили із застосуванням рифампіцину, етамбутолу, піразинаміду та левофлоксацину протягом 6 місяців. Ін'єкційні препарати не застосовували. Дози застосованих АМБП відповідали консолідованим настановам із ведення ЛСТБ. У хворих із вперше діагностованим Риф/МЛС-ТБ без стійкості до фторхінолонів від початку призначали стандартизований короткостроковий режим лікування (КРЛ) тривалістю 9-11 місяців, зважаючи на протипоказання. Наявність протипоказань до КРЛ у пацієнтів із Риф/МЛС-ТБ та стійкість МБТ до ПТП другого ряду були підставою для призначення лікування за індивідуальними режимами. В індивідуальний КРЛ включали всі три препарати групи А (левофлоксацин, бедаквілін, лінезолід) і як мінімум один АМБП групи В (клофазимін, циклосерин або теризидон), тобто щонайменше чотири АМБП із доведеною ефективністю протягом 24 тижнів (6 місяців). Якщо в терапії використовували тільки один або два препарати групи А, то додатково включали два препарати групи В. За неможливості скласти повноцінний режим із чотирьох АМБП груп А та В призначали АМБП групи С (етамбутол, деламанід, піразинамід, іміпенем/циластатин, меропенем, амікацин, етіонамід, парааміносаліцилову кислоту) за низхідним порядком пріоритетності препаратів. Для більшості пацієнтів із МЛС-ТБ застосовували довготривалі режими лікування – 18-20 місяців. Дози застосованих АМБП відповідали консолідованим настановам. Моніторинг ефективності лікування проводили відповідно до календарного моніторингу лікування хворих на ТБ. Після культуральної конверсії мокротиння загальна тривалість терапії була скорочена до 15-17 місяців. На момент завершення ІФХТ бактеріовиділення припинилося в 77,2 % хворих на ЛЧТБ, у 69,3 % – Нрез-ТБ, у 63,2 % – Риф-ТБ, у 59,4 % – МЛС-ТБ, у 41,9 % – ШСТБ. Кількість перерв у лікуванні була менша в пацієнтів, які в минулому не лікувалися. Термін припинення бактеріовиділення у хворих на ЛЧТБ становив 38 діб, Нрез-ТБ – 46 діб, Риф-ТБ – 102 доби, МЛС-ТБ – 112 діб, ШСТБ – 169 діб.

Висновки. Встановлено ефективність лікування хворих із ЛЧТБ із застосуванням ПТП першого ряду та з Нрез-ТБ – із додаванням до ПТП першого ряду левофлоксацину. На момент завершення ІФХТ бактеріовиділення припинилося в 77,2 та 69,2 % осіб відповідно, термін припинення бактеріовиділення становив 38 і 46 діб. У хворих на Риф/МЛС-ТБ із новими випадками, котрі лікувалися ПТП першого-другого ряду, на момент завершення ІФХТ бактеріовиділення припинилося в 63,2±0,34 %, термін припинення бактеріовиділення становив 109 діб. У хворих на ШСТБ встановлено гірші результати лікування: припинення бактеріовиділення в 41,9 %, термін припинення бактеріовиділення становив 169 діб.

УДК: 616.24-002.5-085.015.8-022.36-07-052]:314.117.3

Характеристика контактів із хворими на мультирезистентний туберкульоз у межах домогосподарств

О.М. Разнатовська, А.С. Москалюк
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Обґрунтування. Хворі на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) із бактеріовиділенням становлять небезпеку для здорових осіб у своєму оточенні, особливо в межах домогосподарств.

Мета. З'ясувати характер проявів ТБ серед осіб, які контактували з хворими на МРТБ у межах домогосподарств.

Матеріали та методи. Проаналізовано прояви ТБ в осіб, які контактували з хворими на МРТБ у межах 12 домогосподарств (12 дорослих індексних пацієнтів – ІП).

Результати. Серед 12 ІП із МРТБ було 6 (50 %) хворих на ТБ із розширеною резистентністю (РРТБ). Обстежено 40 контактних осіб: віком 0-18 років – 15 (37,5 %), понад 18 років – 25 (62,5 %). Серед контингенту віком 0-18 років було 14 дітей (93,3 %) та 1 підліток (6,7 %). У 24 контактних осіб (60 %) виявлено активний ТБ – в 11 осіб віком 0-18 років (27,5 %) і 13 дорослих (32,5 %). З-поміж 13 дорослих контактних осіб, які захворіли на ТБ, у 5 (38,5 %) діагностовано МРТБ, у 4 (30,7 %) – РРТБ, у 3 (23,1 %) – рифампіцин-стійкий ТБ, в 1 (7,4 %) – ризик МРТБ. З-поміж 11 осіб віком 0-18 років дітей до 2 років було 6 (54,5 %), до 5 років – 2 (18,2 %), понад 5 років – 2 (18,2 %), 1 підліток (9,1 %). Отже, захворюваність серед дітей віком до 2 років у 3 рази вища відносно інших розрізів дитячого віку. У 63,6 % випадків діти були не щеплені вакциною БЦЖ: 83,3 % – діти до 2 років і 100 % – до 5 років. Бактеріовиділення зареєстровано лише в 3 дітей і в усіх випадках встановлено повний збіг профілів лікарської стійкості мікобактерій туберкульозу (МБТ). При цьому в усіх дорослих контактних осіб зареєстровано повний збіг профілів лікарської стійкості МБТ з ІП.

Висновки. Із 40 контактних осіб у 60 % випадків виявлено активний ТБ, із них 27,5 % становили особи віком 0-18 років і 32,5 % – дорослі. Частота захворювання між дорослими та дітьми достовірно не відрізнялася. Серед контингенту віком 0-18 років, які контактували з ІП у межах домогосподарств, найбільш схильними до розвитку ТБ були невакциновані діти до 2 і 5 років. Зараження осіб, які контактували з ІП, відбувається саме їхньою резистентною МБТ із відповідним профілем лікарської стійкості МБТ до антимікобактеріальних препаратів ІП. Отримані дані вказують на важливість контактних розслідувань у межах домогосподарства з вивченням характеру проявів ТБ у таких випадках, що є вкрай важливим і необхідним компонентом у своєчасному запобіганні його передачі, ранній діагностиці та лікуванні МРТБ як у дорослих, так і в дітей.

УДК: 616.24-002.5:615.015.8:616.89

Оцінка психологічного стану пацієнтів із мультирезистентним туберкульозом легень

Ю.О. Сенько
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Захворювання на туберкульоз слід розглядати як психотравмувальну ситуацію, котра здатна зумовлювати специфічні емоційні реакції, поведінку, змінювати світогляд, ставлення людини до дійсності. За даними літератури, до психологічного симптомокомплексу, що найчастіше трапляється в клініці туберкульозу, належать астенічний синдром (млявість, слабкість, підвищена виснаженість і дратівливість, зниження розумової та фізичної працездатності, що наростає) та депресивний синдром (пригнічений стан, який нерідко супроводжується відчуттям тривоги, неспокою, пов'язаних із захворюванням; думками про безнадійність, приреченість свого стану; занепокоєнням і страхом не тільки за своє здоров'я, але й за здоров'я близьких людей). Спостерігаються також апатія, байдужість.

Мета. З'ясувати психоемоційний стан хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, у яких застосовували пацієнт-орієнтований підхід на тлі сучасних режимів антимікобактеріальної терапії (АМБТ).

Матеріали та методи. У проспективному операційному дослідженні взяли участь 255 пацієнтів із мультирезистентним і з розширеною резистентністю туберкульозом, які лікувалися в клініці Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України за скороченими й індивідуалізованими режимами АМБТ зі включенням нових протитуберкульозних препаратів.

Результати. У ході обстеження психологічного стану пацієнтів, яке проводили за формою первинної оцінки Patient Health Questionnaire (PHQ-9), було виявлено, що нормальний психологічний стан був лише в 144 (56,5 %) пацієнтів. Решта хворих мали зміни настрою: легка (субклінічна) депресія – в 58 (22,7 %), помірної тяжкості депресія – у 29 (11,4 %), середньої тяжкості депресія – в 10 (3,9 %), тяжка депресія – у 2 (0,8 %) пацієнтів. Суїцидальні думки відзначали в 19 (7,5 %) осіб.

На запитання «Яка допомога вам потрібна протягом періоду лікування туберкульозу?» лише 47 (18,4 %) пацієнтів відповіли, що потребують консультацій психолога для покращення емоційного стану. Саме психолог може надати необхідну психоемоційну підтримку пацієнту, допомогти у вирішенні певних життєвих труднощів, визначити подальшу життєву мету, якої можливо буде досягнути завдяки розв'язанню проблем зі здоров'ям. Окрім того, продуктових наборів для посилення харчування потребували 82 (32,2 %) пацієнти, консультацій із питань лікування туберкульозу – 184 (72,2 %), консультацій і допомоги соціальної служби для вирішення певних життєвих труднощів – 19 (7,5 %), юридичних консультацій із питань оформлення необхідних документів, отримання пільг, соціальних виплат тощо – 42 (16,5 %) пацієнти.

Висновки. Психологічна підтримка та різні види консультацій мають бути обов'язковою складовою адресного соціального супроводу хворих на туберкульоз, зокрема мультирезистентний.

УДК: 616.24-002.5:576.858:612.017.1-06-085.33

Клінічні особливості та результати розвитку побічних реакцій на лікарські засоби у хворих на туберкульоз легень на стаціонарному етапі лікування

Т.О. Синенко[1], І.М. Кузнєцова[1], А.А. Кузнєцова[1, 2], О.С. Константиновська[1, 3, 4]
1. КНП Харківської обласної ради «Обласна туберкульозна лікарня № 1», м. Харків
2. КНП Харківської обласної ради «Обласний клінічний центр профілактики і боротьби зі СНІДом», м. Харків
3. Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків
4. Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків

Обґрунтування. При застосуванні будь-якого лікарського засобу (ЛЗ) можливий розвиток побічної реакції (ПР). Тяжкість перебігу ПР залежить від численних факторів, і передбачити її здебільшого неможливо. Лікування туберкульозу (ТБ) довготривале. Антимікобактеріальна терапія (АМБТ), особливо з використанням препаратів другого ряду, а також одночасне застосування інших ЛЗ пов'язані з високим ризиком розвитку ПР, які тягнуть за собою тимчасову відміну АМБТ, проведення медикаментозної корекції ПР, подовження інтенсивної фази та терміну перебування в стаціонарі.

Мета. З'ясувати клінічні особливості та наслідки розвитку ПР у хворих на ТБ легень в умовах стаціонару туберкульозної лікарні.

Матеріали та методи. Проаналізовано 22 картки-повідомлення про ПР лікарського препарату за формою № 137/о, заповнені протягом 2018 р.

Результати. ПР зареєстровано в 10 чоловіків (45,5 %) і 12 жінок (54,5 %). Середній вік хворих становив 49,7 року (27-91 рік). Найчастішими проявами ПР були зниження слуху та шум у вухах (7 випадків – 32 %); траплялися порушення з боку шлунково-кишкового тракту у вигляді нудоти, блювання, печії, болю в епігастрії, зміни кольору язика, діареї (4 випадки – 18,2 %), біль у суглобах, їх скутість, обмеження рухів (4 випадки – 18,2 %), висипання на шкірі, її почервоніння та свербіж (3 випадки – 13 %), а також головний біль, роздратованість. У 6 (28 %) випадків ПР виникли внаслідок застосування канаміцину, в 17 % – левофлоксацину, 13 % – піразинаміду, по 2 випадки (8,7 %) – етіонаміду та ПАС, по 1 випадку (4,1 %) – капреоміцину, протіонаміду, «Вітаксону», цефтріаксону, «Реосорбілакту», циклосерину.

Терміни застосування ЛЗ до виникнення ПР – від одноразового введення до 3 місяців: одноразово (цефтріаксон, «Реосорбілакт») – 2 випадки, 3 дні (ПАСК натрієва сіль) – 1 випадок, 7 днів («Вітаксон», левофлоксацин) – 2 випадки, 13-30 днів (ПАСК, етіонамід, левофлоксацин, канаміцин) – 5 випадків, 40 днів (канаміцин, піразинамід, капреоміцин) – 3 випадки, 2 місяці (левофлоксацин, канаміцин, протіонамід) – 3 випадки, 2,5-3 місяці (левофлоксацин, канаміцин, циклосерин) – 5 випадків.

Способи корекції ПР – відміна ЛЗ, зміна дозового режиму, повторне призначення. Після відміни ЛЗ у 7 хворих (34,8 %) прояви ПР не зникли, в 15 (65,2 %) – успішно нівелювалися.

Висновки. Має бути докладено максимум зусиль для недопущення розвитку ПР, зменшення їх проявів або їх нівелювання з метою уникнення змін у схемах лікування хворих на ТБ.

УДК: 616.24-002.5-085.281.221-065

Аналіз частоти виникнення побічних реакцій на протитуберкульозні препарати першого ряду

В.І. Сливка
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Обґрунтування. Тривале застосування протитуберкульозних препаратів підвищує ризик виникнення побічних реакцій (ПР), що є однією з основних причин недостатньої ефективності лікування вперше діагностованого туберкульозу (ВДТБ). Виникаючи в процесі комбінованої хіміотерапії, ПР істотно обмежують можливості лікарських засобів і знижують ефективність лікування.

Мета. Проаналізувати частоту виникнення ПР унаслідок застосування препаратів першого ряду в пацієнтів із ВДТБ у Чернівецькій області.

Матеріали та методи. Проведено статистичний аналіз частоти виникнення ПР унаслідок використання препаратів першого ряду в пацієнтів із ВДТБ за останні 3 роки на підставі інформації з формулярів на ПР (форма № 137), які ґрунтуються на клінічних індикаторах.

Результати та їх обговорення. ПР визнані джерелом невирішених проблем практичної та суспільної охорони здоров'я, чинять значний негативний вплив на захворюваність і смертність від ТБ, адже є основною причиною перерв у лікуванні. Така ситуація спричиняє зростання поширеності ТБ із лікарською стійкістю, що призводить до фінансових збитків і зниження показників ефективності лікування ВДТБ.

Частота розвитку ПР, зумовлених дією лікарського засобу, коливається в досить широких межах. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ПР виникають у 0,4-20 % госпіталізованих та у 2,5-28 % амбулаторних хворих. В Україні критерії оцінки частоти розвитку ПР лікарського засобу такі: понад 10 % – дуже часті; 1-10 % – часті; 0,1-1 % – нечасті; 0,01-0,1 % – поодинокі; менш як 0,01 % – рідкісні.

Здійснено статистичний аналіз побічних ефектів унаслідок прийому препаратів першого ряду в осіб із ТБ у Чернівецькій області в період 2016-2017 рр. і 9 місяців 2018 р. За 2016 р. ПР до препаратів першого ряду були виявлені в 48 (39 %) зі 121 хворого з ВДТБ, які лікувалися в стаціонарі. У 2017 р. ПР зареєстровано у 29 (21 %) зі 138 пролікованих пацієнтів. За 9 місяців 2018 р. побічні ефекти виявлені в 52 (49 %) зі 107 хворих.

Збільшення кількості ПР до препаратів першого ряду у хворих на ТБ у Чернівецькій області пов'язане з удосконаленням методів виявлення та діагностики ТБ, проведенням лікарями-фтизіатрами постійного моніторингу щодо виникнення ПР і, за його результатами, зважуванням користі/шкоди від хіміотерапії. Якщо потенційна шкода переважає користь (тобто розвиваються серйозні ПР – ступінь вираженості 3-5), потрібно негайно порушувати питання, наскільки цей режим хіміотерапії безпечний для пацієнта, та визначатися із симптоматичною й дезінтоксикаційною терапією, а також із тактикою протитуберкульозної терапії.

Висновки. Аналіз частоти формування ПР на препарати першого ряду в пацієнтів із ВДТБ у динаміці за останні 3 роки засвідчив, що зазначений показник підвищився практично вдвічі ($p \leqslant 0,5$).

УДК: 616.24-002.5:615.015.46]-036-036.22

Сучасні схеми лікування резистентних форм туберкульозу в дитячого населення Харківської області

Л.А. Суханова[1], О.І. Білогорцева[2], І.О. Сіренко[1], О.Ю. Марченко[1], Т.Г. Герасимова[1], В.В. Калиновська[1]
1. Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків
2. ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Із 2016 р. Україна віднесена експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я до десятки країн із найвищим тягарем мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) у світі. Протягом останніх 5 років реєструється щорічне зростання частки МРТБ серед зареєстрованих нових випадків захворювання в усіх вікових групах, яка 2018 р. досягла 29 %. Визначення поширеності МРТБ у дитячому віці є складним процесом через низьку ефективність бактеріологічних методів у дітей.

Мета. З'ясувати частоту випадків МРТБ серед дитячого населення Харківської області.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати обстеження 150 дітей віком 0-17 років із вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) із 2017 по 2019 р.

Випадки рецидивів у дослідження не включали. Віковий розподіл: 0-14 років – 109 (72,67 %) хворих, 15-17 років – 41 (27,33 %).

Результати. Серед 109 пацієнтів віком 0-14 років за результатами бактеріологічних досліджень позитивні результати отримано у 23 (21,1 %) дітей, наявність резистентності за даними тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) підтверджено в 13 (11,93 %). Перереєстровано до IV категорії 25 (22,94 %) пацієнтів, із них через невдачу першого курсу лікування 2 (1,83 %), встановлений контакт із хворим на МРТБ – 14 (12,84 %), за результатами ТМЧ – 9 (8,26 %).

Серед 41 пацієнта віком 15-17 років позитивні результати бактеріологічних досліджень отримано в 19 (46,34 %), наявність резистентності за результатами ТМЧ – у 12 (29,27 %). Переведено до IV категорії 18 (43,90 %) хворих, із них через невдачу першого курсу лікування 1 (2,44 %), встановлений контакт із хворим на МРТБ – 8 (19,51 %), за результатами ТМЧ – 9 (21,95 %).

Привертає увагу щорічна зміна структури випадків, перереєстрованих до IV категорії, в обох вікових групах. У 2017 р. до IV категорії переведено 7 (18,42 %) дітей віком 0-14 років і 6 (46,15 %) підлітків. Випадки МРТБ зареєстровано у 2 (5,06 %) і 3 (23,08 %) пацієнтів відповідно, ТБ із розширеною резистентністю (РРТБ) – в 1 (2,63 %) дитини з вікової групи 0-14 років. Протягом 2018 р. до IV категорії перереєстровано 13 (37,14 %) дітей віком 0-14 років і 6 (40,0 %) підлітків. МРТБ встановлено в 5 (14,29 %) і 3 (20,0 %) пацієнтів відповідно, РРТБ – в 1 (2,86 %) та 1 (6,67 %). У 2019 р. до IV категорії переведено 5 (13,89 %) дітей віком 0-14 років і 6 (46,15 %) підлітків. МРТБ встановлено у 2 (5,56 %) і 2 (15,38 %) хворих відповідно, РРТБ – в 1 (2,78 %) і 2 (15,38 %).

Із 2018 р. 11 дітей із Харківської області (4 пацієнти віком 0-14 років і 8 – віком 15-17 років) розпочали лікування з використанням нових препаратів. Серед 11 дітей обох вікових груп, переведених до IV категорії 2019 р., було розпочато лікування з використанням бедаквіліну у 8 (72,72 %) хворих.

Висновки. Протягом 3 років перереєстровано в IV категорію 43 дитини (28,67 %) віком 0-17 років, що свідчить про великий резервуар стійкої до ліків туберкульозної інфекції серед цих пацієнтів. Значна частка дітей потребує лікування з використанням нових препаратів.

УДК: 616.24-002.5-089:615.015.8.001.5

Результати хірургічного лікування хворих на мультирезистентний і з розширеною медикаментозною резистентністю туберкульоз легень

О.В. Терешкович, М.С. Опанасенко, Б.М. Конік, Л.І. Леванда
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Мультирезистентний (МРТБ) і з розширеною резистентністю туберкульоз (РРТБ) є головною перешкодою для подолання епідемії ТБ в Україні та світі. Можливим засобом підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ/РРТБ легень є більш активне й раннє застосування хірургічних втручань. Повідомляється про 15-річний досвід хірургічного лікування хворих на МРТБ/РРТБ легень у клініці Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України.

Матеріали та методи. Дослідження виконано державним коштом. Проведено ретроспективний аналіз результатів хірургічного лікування 613 пацієнтів із МРТБ/РРТБ легень, які були прооперовані в клініці в період із 01.01.2005 по 31.12.2019. Пацієнти були розподілені на дві клінічні групи – основну (384 особи) та контрольну (229 осіб). Протягом зазначеного періоду розроблювався, апробовувався та застосовувався клінічно комплекс оперативно-технічних удосконалень, заходів із передопераційної підготовки, профілактики нориці кукси бронха, залишкових плевральних порожнин, післяопераційних (п/о) ускладнень і рецидивів ТБ, що був застосований у пацієнтів основної групи.

В основній групі виконано такі види операцій: резекційні втручання – 164 (лобектомії (білобектомії) – 103, сегментарні (полісегментарні) резекції – 51, комбіновані резекції без торакопластики (ТП) – 10), двобічні послідовні резекції – 18, резекції з коригувальною ТП – 41, етапні двобічні операції з ТП – 10, пневмонектомії – 45, плевректомії з декортикацією легені – 18, первинна екстраплевральна ТП – 28, етапні оперативні втручання в разі гнійно-септичних ускладнень МРТБ/РРТБ – 11, відеоасистовані резекції легень – 44, інші – 5.

У контрольній групі виконано такі види операцій: резекційні втручання – 116 (лобектомії (білобектомії) – 56, сегментарні (полісегментарні) резекції – 53, комбіновані резекції без ТП – 7), двобічні послідовні резекції – 10, резекції з коригувальною ТП – 16, етапні двобічні операції з ТП – 5, пневмонектомії – 21, плевректомії з декортикацією легені – 11, первинна екстраплевральна ТП – 13, етапні оперативні втручання в разі гнійно-септичних ускладнень МРТБ/РРТБ – 8, відеоасистовані резекції – 25, інші – 4.

Результати. Було проаналізовано безпосередні й віддтерміновані результати виконання різних видів оперативних втручань за критеріями: позитивний результат лікування – припинення бактеріовиділення, закриття порожнин розпаду, відсутність п/о ускладнень; негативний результат лікування – п/о летальність, рецидиви ТБ, неліквідовані п/о ускладнення.

В основній групі позитивного результату хірургічного лікування вдалося досягти в 350 (91,1±1,4 %) пацієнтів; негативний результат відзначено в 34 (8,9±1,4 %) пацієнтів.

Із них у 27 (7,0±1,3 %) осіб зареєстровано рецидиви МРТБ/РРТБ та/або були наявні неліквідовані п/о ускладнення; 7 (1,8±0,7 %) хворих померли після операції.

У контрольній групі ефективність оперативного лікування була нижчою. Позитивний результат хірургічного лікування відзначено в 183 (79,9±2,6 %) пацієнтів; негативний – у 46 (20,1±2,6 %); рецидиви МРТБ/РРТБ та/або неліквідовані п/о ускладнення були наявні в 33 (14,4±2,3 %) осіб; п/о летальність становила 13 (5,7±1,5 %) випадків.

Висновки. Активне застосування хірургічних втручань є можливим засобом підвищення ефективності лікування пацієнтів із МРТБ/РРТБ легень. Розроблений комплекс оперативно-технічних удосконалень, заходів із передопераційної підготовки, профілактики нориці кукси бронха, залишкових плевральних порожнин, п/о ускладнень і рецидивів ТБ, що був застосований у пацієнтів основної групи, дав змогу покращити результати лікування хворих на МРТБ/РРТБ легень порівняно з контрольною групою.

УДК: 616.24-002.5-085.2/.3:615.015.8:616-089.843

Досвід імплантації порт-систем для тривалої інфузії хворим на хіміорезистентний туберкульоз, які потребують тривалого парентерального введення препаратів

О.В. Терешкович, С.М. Шалагай, М.С. Опанасенко, С.М. Білоконь, Б.М. Конік, М.І. Калениченко, О.К. Обремська, В.І. Лисенко
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Обґрунтування. Незважаючи на досягнення в діагностиці та лікуванні туберкульозу, він залишається однією з основних проблем охорони здоров'я та провідних причин смертності у світі. Чимало нових протитуберкульозних препаратів мають уводитися тривалим курсом, що потребує адекватного венозного доступу. Максимальний комфорт для таких пацієнтів забезпечує імплантована під шкіру порт-система, завдяки якій знижується ймовірність інфікування. За умови належного догляду та дотримання правил уведення медикаментів порт можна використовувати протягом декількох років без необхідності заміни. Він простий і зручний у використанні, дає змогу проводити регулярні забори крові для аналізів, знижує ризик розвитку ускладнень, не створює психологічного дискомфорту.

Мета. Проаналізувати ефективність імплантованих порт-систем у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень.

Матеріали та методи. За період 2016-2019 рр. у відділенні торакальної хірургії та інвазивних методів дослідження Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України хворим на хіміорезистентний туберкульоз легень було імплантовано 18 порт-систем для тривалої інфузії. Використовувалися два доступи до центральної вени: правий яремний – 11 випадків (61,2 %) і правий підключичний – 7 випадків (38,8 %). Дослідження виконувалося державним коштом.

Результати. Із 18 порт-систем 10 (55,5 %) імплантовано дорослим пацієнтам і 8 (44,5 %) – дітям. У 7 (87,5 %) дітей використовували яремний доступ справа, в 1 (12,5 %) – підключичний доступ справа. Перевага віддавалася правобічним доступам через анатомічну зручність. У дорослих порт-системи встановлено підключичним доступом у 4 (40 %) випадках і яремним доступом – у 6 (60 %). Маніпуляція виконувалася методом Сельдінгера. Ускладнення виникли в 1 випадку: пункція сонної артерії, ліквідована без наслідків. Імплантація порт-системи – коротка хірургічна процедура, що проводиться під контролем ультразвукового дослідження та рентгену. В умовах операційної вона виконується під седацією 1 % розчином пропофолу в дозі від 2 до 7 мг/кг/год у вигляді інфузії, що дає можливість уникнути негативних емоцій із боку пацієнта та напруження з боку хірурга.

Висновки. Застосування імплантованої порт-системи для тривалих інфузій дає змогу проводити всі курси антибактеріальної та протитуберкульозної терапії без зміни локалізації та типу венозного доступу протягом тривалого часу, що значно покращує психологічний стан пацієнтів і дає можливість уникнути ускладнень, які виникають при проведенні інфузії класичним способом (травматизація периферичних вен, флебіт, гематома). При проведенні інфузійної терапії проколюється силіконова мембрана, а не судина. Застосування такого способу введення ліків зменшує больовий синдром під час лікування та покращує якість життя хворих.

УДК: 616-002.5-06:616.379-008.64]-036.1-085.28.015.8:316.662

Характеристика соціального статусу пацієнтів із коморбідністю мультирезистентного туберкульозу та цукрового діабету

Л.Д. Тодоріко, С.Б. Вольф, І.О. Сем'янів, О.С. Шевченко, Л.А. Грищук
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Мета. Охарактеризувати соціальний статус хворих із коморбідністю мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) і цукрового діабету (ЦД).

Матеріали та методи. Проведено відкрите клінічне вибіркове проспективне дослідження. Хворі з МРТБ (n=309) віком від 18 до 70 років (ретроспективний аналіз за 2017-2019 рр.) були розподілені на дві групи: із супутнім ЦД (група 1-19 осіб) і без факторів ризику (група 2-300 осіб). Усі пацієнти пройшли комплексне обстеження відповідно до рекомендацій стосовно ведення МРТБ і вимог клінічного протоколу щодо верифікації діагнозу ЦД. Обстеження включало клінічне спостереження, лабораторні й інструментальні дослідження. Мікобактерії ТБ виявляли за допомогою мікроскопічних, культуральних і молекулярно-генетичних методів згідно із загальноприйнятим стандартом. Для дослідження мазків використовувався метод забарвлення за Цілем – Нільсоном. Засів матеріалу здійснювався на середовище Левенштейна, й застосовувалася автоматична система BACTEC. Серед молекулярно-генетичних методів був використаний GeneXpert. Стійкість мікобактерій до протитуберкульозних препаратів визначалася за допомогою культуральних і молекулярно-генетичних методів. У всіх випадках був підтверджений діагноз активного ТБ, який супроводжувався специфічним запаленням у легеневій тканині та бактеріовиділенням.

Результати та їх обговорення. У групі 1 частка осіб, які працюють, становила 21 % проти 15,31 % у групі 2. Особи працездатного віку, котрі не працюють, у групі становили 26,51 % проти 611 % у групі 2. Пенсіонерами в групі 1 були 10,51 % пацієнтів проти 12,71 % у групі 2. Майже в 4 рази достовірно вищим ($p \leq 0{,}001$) був відсоток інвалідності в групі 1 (421 %) проти групи 2 (111 %). Отже, коморбідність МРТБ/ЦД частіше супроводжується інвалідністю з практично рівномірним розподілом пацієнтів у групах осіб, які працюють, і пацієнтів працездатного віку, котрі не працюють, що створює передумови для фармако-економічного аналізу з метою своєчасного моніторингу серед цих уразливих груп і повного та якісного медичного забезпечення таких випадків у цієї категорії хворих.

У групі 1 переважала дисемінована форма туберкульозу (52,61 %), у групі 2 – інфільтративна (59,71 %). Поширеність процесу до двох сегментів у групі 1 реєструвалася в 42,11 % пацієнтів, у групі 2 – в 57,71 %. Наявність порожнин розпаду в групі 1 виявлено в 78,91 % осіб, у груп 2 – в 62,31 %. У 100% пацієнтів обох груп було бактеріовиділення. У групі 1 інтоксикаційний синдром реєструвався в 100 % випадків проти 86,31 % у групі 2. Частка вперше діагностованого ТБ у групі 1 становила 31,61 %, у групі 2-53,71 %.

Висновки. Коморбідність МРТБ/ЦД частіше діагностується серед раніше лікованих пацієнтів (68,41 % – повторні випадки ТБ) із майже статистично не значущим рівномірним розподілом серед осіб, які працюють, і хворих працездатного віку, котрі не працюють (21 і 26,51 % відповідно), проте з високою часткою пацієнтів з інвалідністю (421 %) і невисокою питомою вагою пенсіонерів (10,51 %).

UDC: 616.24-002.5-085.28.015.8-036.8:614.21

Evaluation of the multidrug-resistant tuberculosis treatment effectiveness at the end of inpatient treatment stage

L.D. Todoriko, O.V. Pidverbetska
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Background. Nowadays, in Ukraine significant changes are being introduced in the approach to the management of tuberculosis (TB) patients, including multidrug-resistant (MDR-TB), which is a serious medical problem. One of the significant changes is the considerable narrowing of scope of patients who will undergo inpatient care. On the one hand, the emphasis on outpatient treatment avoids certain psychological pressures on a patient, cross-infection and effectively redistributes funds for the maintenance of specialized facilities.

However, the other side of the coin is that outpatient treatment requires a high level of self-awareness of patients and their relatives to ensure regular medication intake, long-term self-isolation in the presence of bacterial excretion and adequate external monitoring of the patient's treatment. The most important question is what will be the final effectiveness of treatment, since effective treatment is the most important element in preventing of the infection spreading.

Objective. To analyze the intermediate efficacy of MDR-TB treatment at the end of inpatient treatment and the final efficacy of treatment at the time of completion of the full course of chemotherapy.

Materials and methods. We analyzed the frequency of positive effect of treatment at the time of discharge from hospital (termination of bacterial excretion, positive radiological and clinical dynamics) of patients with MDR-TB in the Chernivtsi region for 2015-2019 and the effectiveness of treatment at the time of completion of the main course of chemotherapy in 2015-2016 years according to official statistics.

Results. It was found that in 2015-2019 inpatient treatment had a positive effect in 93.8 % of cases in 2015, in 93.4 % – in 2016, in 94.1 % – in 2017, in 96 % – in 2018, in 89.3 % – in 2019. Thus, the majority of patients achieved termination of bacterias excretion, positive clinical and radiological dynamics during the inpatient phase. However, according to official statistics, it was not possible to achieve the desired end results – the effectiveness of treatment of patients with MDR-TB at the end of the full course of treatment was 52.9 % – in 2015, 50 % – in 2016.

Conclusions. There is a significant discrepancy between the indicators of the achieved effectiveness of the therapy at the end of inpatient treatment and the full course of treatment. Why is the result lost during the outpatient phase? There are many reasons for this fact, and all of them require careful study and the best possible elimination. Particular attention should be paid to establishing the most effective medical and social support for patients at the outpatient stage of treatment, establishing a trusting relationship with patients, working out the concordant coordination between the phthisiatric service and providers of DOT services, painstaking work with persons at risk of treatment interruption, including the involvement of psychologists, an individualized approach to pathogenetic treatment.

УДК: 616-002.5:616.831.9-002]-036.1-07-085.28.032.1

Туберкульозний менігоенцефаліт: перспективи раннього застосування внутрішньовенних протитуберкульозних препаратів

Л.Д. Тодоріко, І.О. Сем'янів, Т.А. Спринсян
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Клінічний випадок. Пацієнтка Г., 1977 р. н. (медична карта стаціонарного хворого № 80), надійшла до Чернівецького протитуберкульозного диспансеру 26.02.2015 зі скаргами на помірну загальну слабкість, періодичний кашель. З анамнезу захворювання стало відомо, що хвора взята на облік із приводу вагітності 23.09.2014 (21 тиждень) лікарем загальної практики, 19.02.2015 госпіталізована в пологове відділення (за 2 дні до пологів). 22.02.2015 відбулися нормальні пологи, без ускладнень. Рентгенографія органів грудної клітки від 24.02.2015: зліва в S1-2 ділянка інфільтрації з доріжкою до кореня, корені розширені (інфільтративний туберкульоз лівої легені). Рекомендовано мікроскопію мокротиння, результат – КСБ+. Встановлено, що пацієнтка мала контакт із хворими на туберкульоз легень. З'явилися ознаки менінгіту. За результатами мультирезонансної томографії (МРТ) виявлено менінгоенцефаліт. Госпіталізована з уперше діагностованим туберкульозом (24.02.2015) верхньої частки лівої легені (інфільтративним) – дестр-, МБТ+, М+, МГ-, Риф0, К0, резист0, гіст0, кат. 1, ког. 1. Ускладнення: туберкульозний менінгоенцефаліт з абсцедуванням, тубінтоксикація. Післяпологовий період – 13 діб. Анемія II ст. Лікування: інтенсивна фаза – ін'єкційні форми ізоніазиду 5 мг/кг, рифампіцин 10 мг/кг, піразинамід 25 мг/кг, етамбутол 15 мг/кг; патогенетична терапія з уведенням кортикостероїдів (еквівалент преднізолону 20-40 мг, оскільки хвора приймала рифампіцин). Ознаки інтоксикації та менінгіту почали редукувати з 2-го тижня інтенсивного лікування. Наприкінці інтенсивної фази за результатами МРТ ознак менінгоенцефаліту не виявлено. Наприкінці основного курсу лікування завершено.

Висновки. Випадок прямо не пов'язаний із пологами та післяпологовим періодом, однак ця обставина є одним із чинників проникнення мікобактерій у мозкову тканину (гематогенний засів і лікворне поширення інфекції під час пологів). Вагітність є імуносупресивним тлом для переходу латентної туберкульозної інфекції в маніфестну клінічну форму. Присутні обтяжений епідеміологічний анамнез (тубконтакт) і генетична складова (брат лікується з приводу туберкульозу). Обов'язковим є призначення парентеральних форм протитуберкульозних препаратів на кг/маси тіла. Через 2 тижні інтенсивної терапії зникли симптоми менінгіту.

UDC: 616.24-002.5-85.28.065-06:616.379-008.64

Frequency of adverse reactions to antituberculosis drugs in patients with comorbidity MDR-TB and diabetes mellitus

L.D. Todoriko, I.O. Semianiv, O.S. Shevchenko
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Background. The problem of tuberculosis in patients with diabetes mellitus (DM) has received increasing attention in recent years. Increased interest is due, on the one hand, to an increase in the number of tuberculosis patients with multiple drug resistance of the pathogen, and on the other – a steady increase in the prevalence of diabetes in Europe.

Objective. To establish the frequency of adverse reactions to antituberculosis drugs in patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in combination with DM.

Materials and methods. We have examined 320 clinical cases of patients with MDR-TB and comorbidity of DM.

Results. The rate of spread of diabetes is ahead of all noncommunicable diseases. We found that among all patients with MDR-TB, the proportion of combined MDR-TB/DM pathology is 6 %. However, it is dangerous that this figure is increasing every year (3,4 % in 2017 and 7,2 % in 2019). The severity of such comorbid pathology can be seen by the number of patients with bacterial excretion of 100 % in patients with MDR-TB/DM and 86.3 % without DM. Also, in patients with concomitant diabetes, severe and widespread forms of tuberculosis were more likely to occur (52,6 % in patients with DM and only 33,3 % in patients without DM) ($p<0.005$). As for side effects, they are significantly more frequent in patients with diagnosed diabetes and MDR-TB – 78,9 % against patients without DM – 50 % ($p<0.005$).

Conclusion. DM is a serious concomitant pathology in patients with MDR-TB, which can be seen in the number of adverse reactions to antituberculosis drugs which are more than one and a half times. Further in-depth study will establish the pathophysiological mechanisms of the impact of concomitant DM in patients with MDR-TB.

УДК: 616.24-002.5-036.22-036.8

Тенденції захворюваності серед контактних осіб в осередках туберкульозу з бактеріовиділенням

О.А. Ткач, К.Д. Мажак, Є.І. Писаренко, Г.В. Щурко
Науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів

Обґрунтування. Питання протидії туберкульозу (ТБ) в Україні є одним із пріоритетних напрямів державної політики в галузі охорони здоров'я й соціального розвитку та предметом міжнародних зобов'язань. Поширення бактеріальних, у тому числі мультирезистентних, форм ТБ і випадків коінфекції ТБ/ВІЛ є актуальною проблемою сьогодення.

Результати та їх обговорення. Моніторинг захворюваності на нові форми ТБ легень із бактеріовиділенням за останнє десятиріччя виявив коливання показника в бік зростання з 2015 по 2010 р., із щорічним приростом на 41,8 % (40,7 проти 28,9 на 100 тис. населення відповідно). Така картина зумовлена коливанням зростання/зниження виявлення бактеріальних форм ТБ легень до 2010 р. завдяки ефективності впровадження в Україні DOTS-стратегії, що дало змогу досягти щорічного зменшення показника на 2,3 % (-6,9 % у 2009 р. та -2,6 % у 2010 р.), а сучасне оснащення бактеріологічних лабораторій сприяло збільшенню частоти виявлення бактеріовиділювачів, що вплинуло на зростання показника з 2011 по 2016 р. включно, з максимальним щорічним приростом на 26,9 % та 20,4 % (у 2014 та 2015 рр.), і лише з 2017 р. констатовано тенденцію зниження (на 11,4 %). Разом із тим у 2018 р. встановлено зростання захворюваності на ТБ легень із бактеріовиділенням серед нових випадків на 1,3. Така ситуація вплинула на рівень захворюваності серед контактних осіб в осередках туберкульозної інфекції з бактеріовиділенням. Моніторингові спостереження за 2012-2018 рр. виявили зростання захворюваності в осередках бактеріального ТБ серед контактних осіб від 5,0 до 11,2 на 1000 контактних осіб, щорічний приріст захворюваності до 2016 р. становив 14,0; 17,5; 13,4 та 22,3 % відповідно. Лише 2017 р. досягнуто щорічного зниження захворюваності на 7,5 % (8,6 проти 9,3 на 1000 контактних осіб у 2016 р. відповідно), водночас у 2018 р. констатовано щорічний приріст захворюваності на 30,2 % (11,2 проти 8,6 на 1000 контактних осіб відповідно).

Висновки. Рівень захворюваності серед контактних осіб в осередках ТБ із бактеріовиділенням пропорційно залежить від рівня захворюваності на бактеріальні форми ТБ легень в Україні.

УДК: 616-002.5-085-073.7:615.281.9:615.015.2

Аналіз динаміки тривалості інтервалу QT у пацієнтів при використанні різних комбінації протитуберкульозних препаратів

В.А. Фрейвальд, Д.В. Чабаненко
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Обґрунтування. Епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні складна й погіршується через зростання кількості хворих на хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ). Сучасне лікування хворих на мультирезистентний або з розширеною резистентністю туберкульоз передбачає застосування схем із новими протитуберкульозними препаратами (ПТП), які можуть спричинити небажані явища, в тому числі з боку серцево-судинної системи. Одним із найзагрозливіших для життя пацієнтів є збільшення тривалості інтервалу QT.

Мета. Оцінити частоту збільшення тривалості та динаміку інтервалу QT у хворих на ХРТБ, які отримують протитуберкульозну хіміотерапію.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 104 пацієнти, котрі лікувалися в КП «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» Дніпропетровської обласної ради». Середній вік – 39±4,1 року, гендерний розподіл рівномірний. Реєстрація електрокардіограми (ЕКГ) виконувалася у 12 стандартних відведеннях щомісячно. Дослідження проводили хворим, які отримували бедаквілін (Bdq), моксифлоксацин (Mfx), левофлоксацин (Lfx), деламанід (Dlm) у різних комбінаціях у поєднанні з іншими ПТП. Розрахунок коригованого інтервалу QT (QTc) виконувався за формулою Фредеріка. За подовження QT приймалося значення QTc >450 мс у чоловіків і >470 мс у жінок.

Результати. Перед початком протитуберкульозної терапії найчастіше спостерігалися зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу на ЕКГ (депресія сегмента ST, збільшення зубця T), зниження вольтажу зубця R, характерні для дисметаболічних порушень міокарда, інтервал QTc коливався в межах 395±12 мс, незалежно від віку та статі. При контрольному дослідженні через місяць у хворих, які лікувалися за схемою зі включенням лише Bdq, залишалися прояви дистрофічних змін без істотного подовження інтервалу QTc. У хворих, яким призначено схему з Bdq + Mfx, тривалість QTc становила в жінок від 438±11 мс, у чоловіків – від 429±14 мс, що достовірно не відрізняється від даних перед початком лікуванням ($p>0,05$). У пацієнтів, які приймали Bdq + Lfx, на ЕКГ відзначали показник QTc на рівні 417±12 та 408±14 мс відповідно ($p>0,05$). При застосуванні в схемі хіміотерапії комбінації Bdq + Mfx + Dlm через місяць лікування реєструвалося зростання інтервалу QTc до 441±11 мс у жінок і 433±12 мс у чоловіків, однак без достовірної різниці ($p>0,05$). Протягом наступних двох досліджень (через 2 та 3 місяці) значних коливань показника не відзначали. Подальші дослідження показали зворотний характер збільшення тривалості інтервалу QTc. У більшості пацієнтів (81,7 %) QTc повернувся до початкових значень після завершення інтенсивної фази лікування. ЕКГ-ознаки шлуночкових аритмії та клінічних проявів порушення ритму не реєструвалися в жодному випадку.

Висновки. Подовження інтервалу QT виявлено в пацієнтів, які отримують протитуберкульозну хіміотерапію, що залежить від кількості відповідних ліків і статі. Хворим на ХРТБ при проведенні терапії зі включенням Bdq, Dlm і фторхінолонів необхідно регулярне моніторування ЕКГ для динамічного контролю за тривалістю інтервалу QTc із метою безпечного лікування.

UDC: 616.24-002.5-085.8:616.36-005

The influence of intrahepatic hemodynamic disturbances on the effectiveness of treatment of the patients with multidrug and rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis in adults

O.I. Choporova
Kharkiv National Medical University, Kharkiv

Objective. To analyze the connection between disorders of intrahepatic hemodynamics (IH), oxidative stress markers, level of middle molecular peptides (MMP) and effectiveness of the chemotherapy (CT) of multidrug (MDR-TB) and rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB).

Materials and methods. The examination of 154 drug-resistant pulmonary tuberculosis (DRPT) patients included: the contents of MMP, diene conjugates (DC), malondialdehyde (MDA) of blood serum and condition of IH by doppler ultrasound (DUS) of the liver and portal system.

Results. The main reasons in the progression of DRPT and worsening of the liver function are: 1) increase in MDA content, which correlates with signs of increased of TB activity i. e. the prevalence, the presence of lung decay, bacterioexcretion, erythrocyte sedimentation rate ($r = 0.25$ and $r = 0.44$; $p<0.05$) before beginning of the treatment;

2) depends on the liver function at 1 month of the CT (from r = -0.27 to r = -0.23). The level of DC, MMP before treatment had less significant connection with TB activity. MMP level doesn't exceed twice its normal level. According to DUS, two types of IH disorders was revealed, that coincide with TB activity, increased levels of MDA and MMP and reduced efficacy of CT. Hypokinetic dystonia of the liver vessels (DLV) reduces the efficacy of CT almost by 2 times ($p<0.05$). The negative impact of hyperkinetic DLV on restoration of lung parenchyma is because of the reduction of the synthetic ability of hepatocytes due to ischemia and hypoxia.

Conclusions. The changes of IH of the patients with MDR-TB and RR-TB are caused by endogenous intoxication and expression of oxidative stress markers which entail decelerate of reparative processes of the lung parenchyma, hence adversely affecting CT. In order to improve the effectiveness of TB treatment individualized approach of accompanied pathogenic treatment should be prescribed.

UDC: 616.24-002.5-085.28-078:577.124/.126.078.6

Changes in vitamin B status as biomarker severity and treatment outcome in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients

O.M. Shvets, H.L. Stepanenko, O.S. Shevchenko
Kharkiv National Medical University, Kharkiv

Background. B-vitamins, in particular vitamin B_{12}, play a vital role in the normal function of the human body and immune system's response.

Objective. To assess the dynamics of vitamin B_1 and B_{12} values depending on the pulmonary tuberculosis severity in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients.

Materials and methods. We examined 58 multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients. The mean age of participants was 35.27±11.29 years. Men prevailed – 45 (77.5 %). Group 1 included 20 patients who had favorable disease course, group 2 – 38 patients with unfavorable disease course. Criteria for unfavorable disease course were: bilateral infiltrative changes in the lungs, cavities, sputum conversion time over 2 months, treatment failure. Venous blood samples were collected before treatment and after 1 month of antitubercular therapy (ATT). Control group – 20 practically healthy persons.

Results. Before treatment, the median of vitamins value in pulmonary tuberculosis patients were lower than in control group: B_1 – 27.84 vs 56.45 nmol/l; B_{12} – 0.2 vs 0.3 nmol/l ($p<0.05$). After a month of ATT, we found an increase in the level of vitamin B_1 (28.01 vs 32.0 nmol/l) ($p<0.05$) and B_{12} (0.19 vs 0.21 nmol/l) in group 1 patients. In group 2 patients a decrease in the level of vitamins observed: B_1 – 26.40 vs 26.05 nmol/l, B_{12} – 0.20 vs 0.15 nmol/l ($p<0.05$).

Conclusions. Favorable course of pulmonary tuberculosis severity in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients characterized by positive dynamics of B_1 and B_{12} vitamins during the treatment. On the contrary, unfavorable disease course is accompanied by a deficiency of B vitamins, and its exacerbation during treatment.

UDC: 616.24-002.5-085.015.8-036.17-036.22

Effect of cellular-mediated immunity on anemia development in patients with pulmonary tuberculosis

O.S. Schevchenko, O.O. Hovardovska
Kharkiv National Medical University, Kharkiv

Background. Neopterin (NP) is produced by activated macrophages and monocytes, and is an important biomarker of activity of cell-mediated immunity. Experiments in laboratory animals have shown that NP enhances myelopoiesis and suppresses B-lymphocytopoiesis and erythropoiesis. Ceruloplasmin (CP) is one of the main copper-containing proteins that is an important link in many vital processes, such as iron metabolism and hemoglobin (HB) synthesis. It is known that CP has influences to erythropoiesis by stimulation of processes of proliferation and differentiation of erythroid elements in the organs of hematopoiesis. The influence of NP on development of anemia and NP relationship with HB and CP in patients with tuberculosis (TB) was not studied yet.

Objective. To determine the serum levels of NP and CP in TB patients with and without anemia, to study the effect of serum NP on the development of anemia in patients with pulmonary TB and its correlation with the amount of erythrocytes and HB in blood and CP in serum.

Materials and methods. The study involved 44 patients with active pulmonary TB (new cases), who were treated in Kharkiv Regional Antituberculosis Dispansary and Regional Tuberculosis Hospital No. 1. Patients were divided into groups depending on anemia. 1st group consisted of 28 patients with anemia (the criterion of anemia according to the WHO classification was considered to be HB <120 g/l in women and <130 g/l in men). 2nd group consisted of 16 patients without anemia. The control group consisted of 20 practically healthy individuals.

The content of NP in blood serum was determined by ELISA method with using of standard set of NP-96 reagents ("IBL", Germany). The content of CP was determined by spectrophotometric method on standard set ("Reagent", Ukraine). Mann – Whitney criterion was used, while significant differences were considered as such at $p<0,05$. Statistical data processing was performed using Statistica 6.1 software.

Results. In the 1st group the average level of HB in the blood corresponds to a mild degree of anemia (111.7±3.9 g/l). Levels of NP (11.0±1.43 nmol/l) and CP (226.5±14.5 mg/l) in this group were significantly ($p<0.05$) higher than control levels (NP – 5,5±2,07 nmol/l, CP – 141,8±15,1 mg/l) and levels determined in 2nd group (NP – 8,8±1,4 nmol/l, CP – 167,5±10,2 mg/l). Reliable moderate negative correlation ($r = -0.43$; $p = 0.04$) between serum NP and the HB level was determined. Correlation between NP and CP was not reliable.

Conclusions. Correlation between serum NP and the HB level show NP effects to the mechanisms of development of anemia in patients with pulmonary TB and indicate necessity of further study.

УДК: 616.24-002.5-006.327-07-085.015.8

Оцінка динаміки показників метаболізму сполучної тканини при деструктивному туберкульозі легень

О.С. Шевченко, І.А. Овчаренко, І.В. Полуектова
Харківський національний медичний університет, м. Харків

Обґрунтування. При туберкульозі (ТБ) руйнується позаклітинний матрикс з утворенням деструкції легеневої тканини. У цьому процесі активну участь беруть протеолітичні ферменти: металопротеїнази (ММП) і їх інгібітори – тканинні інгібітори металопротеїназ (ТІМП), зокрема ТІМП-1. ММП беруть участь у руйнуванні колагенових волокон легень. Маркерами руйнації легень є оксипролін вільний (ОВ), що вказує на інтенсивність процесів розпаду, й оксипролін білковозв'язаний (ОБЗ), який виступає маркером репарації легеневої тканини. ТІМП-1 контролює інтенсивність процесів реорганізації легеневої тканини при ТБ.

Мета. Вивчити біохімічні маркери деструкції легеневої тканини при ТБ.

Матеріали та методи. Обстежено 124 хворих на ТБ легень: І група (n=84) – мультирезистентний, ІІ група (n = 40) – чутливий. Досліджено рівні ОВ, ОБЗ, ТІМП-1 на початку лікування, через 2 та 3 місяці. ОВ і ОБЗ визначали за методом Шараєва в перерахунку на мг/л. ТІМП-1 досліджено за допомогою імуноферментного аналізу. Для статистичної обробки результатів використовували медіану інтерквартильних розмахів і розмаху вибірки. Різницю між групами визначали з використанням критеріїв Манна – Уїтні.

Результати та їх обговорення. Рівень ОВ у І групі на початку лікування становив 0,97 мг/л, через 2 та 3 місяці – 1,04 та 0,88 мг/л відповідно. У ІІ групі цей показник дорівнював 0,86; 0,97 та 0,79 мг/л на початку лікування, через 2 та 3 місяці відповідно. Рівень ОБЗ у І групі на початку лікування становив 2,25 мг/л, через 2 місяці – 2,11 мг/л, через 3 місяці – 2,45 мг/л. У ІІ групі цей показник на початку лікування дорівнював 2,96 мг/л, через 2 місяці – 1,45 мг/л, через 3 місяці – 1,38 мг/л. Рівень ТІМП-1 у І групі на початку лікування становив 128,2 нг/мл, через 2 місяці – 163,1 нг/мл, через 3 місяці – 163,3 нг/мл. У ІІ групі показник дорівнював 125,1; 168,3 та 174 нг/мл на початку лікування, через 2 та 3 місяці відповідно.

У динаміці в пацієнтів І групи рівень ОВ був вище, ніж у пацієнтів ІІ групи, всі 3 місяці лікування. Рівень ОБЗ спочатку був вище в І групі, проте за 3 місяці зріс на 8,9 % ($p<0,05$), тоді як у ІІ групі – знизився на 53,2 % ($p<0,05$). Рівень ТІМП-1 підвищувався в обох групах, однак у ІІ групі – більше (27,4 проти 39,2 %; $p<0,05$).

Висновки. На початку лікування в І групі механізми репарації легеневої тканини були пов'язані з активацією ТІМП-1, що зумовлювало підвищення рівня ОБЗ. Через 2 місяці спостерігалося зростання рівня ТІМП-1 в обох групах, що гальмувало процеси руйнування легеневої тканини, переважно через підвищення рівня ОБЗ, що було характерно для ІІ групи.

UDC: 616.24-002.5-036.3

Comparison of human-defensin-beta-1 level in patients with sensitive and multidrug-resistant tuberculosis

O.S. Shevchenko, O.O. Pohorielova
Kharkiv National Medical University, Kharkiv

Background. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is an important global problem. The aggressiveness of the pathogen in combination with the prolonged exposure to anti-TB drugs lead to multiple disorders, including the immune system ones. One of the indicators of inflammation activity is the concentration of cationic peptides, in particular human-defensin-beta-1 (HDB-1) in blood serum.

Objective. To compare the dynamics of HDB-1 level in patients with drug-susceptible TB and MDR-TB.

Materials and methods. The study included 81 patients divided into 2 groups: group 1 (N = 36) – patients with drug-susceptible TB, group 2 (N = 45) – MDR-TB patients. HDB-1 serum level was measured in all patients at the treatment onset and after 2 months. Data processing was carried out using Statistica 8.0.

Results. At the beginning of treatment, no significant differences between the groups were found, which indicates a high severity of the inflammatory process in TB regardless of the sensitivity of the pathogen. The HDB-1 level was 18.2±3.7 μg/mL in group 1 and 25.7±6.8 μg/mL in group 2 ($p>0.05$). However, after 2 months of treatment, in group 1, there was a tendency to a gradual decrease in the HDB-1 level (16.6±4.8 μg/mL), while in group 2, its level on the contrary increased sharply (59.6±9.7 μg/mL) ($p<0.05$), which indicated the imbalance of the immune response.

Conclusions. A comparison of the dynamics of HDB-1 level showed its smooth decrease in patients with drug-susceptible TB and a sharp increase in patients with MDR-TB, which may indicate an imbalance in the immune response in this category of patients.

УДК: 616-08+616-002.5+616.24

Комплексний підхід у лікуванні хіміорезистентного туберкульозу в поєднанні з патологією гепатобіліарної системи

У.І. Шевчук-Будз, М.М. Островський, І.Я. Макойда, О.І. Варунків, Г.З. Корж, К.М. Островська
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Обґрунтування. Хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) є актуальною проблемою ще з 1990-х рр. Медикаментозна резистентність до протитуберкульозних препаратів першого ряду (ізоніазиду, рифампіцину) негативно впливає на тривалість лікування, а значне зниження успішності терапії призводить до зростання смертності від ТБ. У разі супутньої патології гепатобіліарної системи відзначається ускладнений перебіг основного захворювання, що створює труднощі в процесі лікування.

Мета. Вивчити можливість підвищення ефективності комплексної терапії ХРТБ у поєднанні з патологією гепатобіліарної системи за допомогою додаткового призначення глутоксиму.

Матеріали та методи. Було обстежено та проліковано 27 хворих на ХРТБ, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділеннях КНП «Івано-Франківський обласний фтизіопульмонологічний центр Івано-Франківської обласної ради». До І групи входили 15 (55,5 %) пацієнтів зі встановленим ХРТБ легень у поєднанні з патологією гепатобіліарної системи, в яких додатково застосовували глутоксим (глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію) щодня внутрішньом’язово в дозі 60 мг 1 раз на добу протягом 10 днів. У ІІ групу включили 12 (44,4 %) пацієнтів із ХРТБ легень без супутньої патології з призначенням стандартної схеми лікування.

Результати. У 13 (86,6 %) хворих І групи виявлено супутній хронічний гепатит й у 12 (80 %) – хронічний холецистит. Під впливом комплексного лікування ХРТБ у поєднанні з хронічним гепатитом відзначено позитивні зрушення згідно з контрольними результатами ультрасонографії печінки та жовчного міхура. В 11 (73,3 %) із 13 пацієнтів із цією коморбідною патологією встановлено зменшення розмірів печінки на 10-ту добу. Натомість у ІІ групі зменшення розмірів печінки відзначено лише в 3 осіб (25 %). У пацієнтів І групи з хронічним холециститом у 9 (60 %) випадках зменшилися об’єм і застій жовчі в жовчному міхурі. У ІІ групі ці показники знизилися в 4 (33,3 %) хворих.

Після 10-денного курсу глутоксиму було рекомендовано продовжити прийом препарату внутрішньом’язово через день у дозі 60 мг 1 раз на добу протягом 20 днів. На 45-ту добу було проведено контрольне обстеження гепатобіліарної системи. У 14 (93,3 %) пацієнтів із хронічним гепатитом спостерігалося зменшення не лише розмірів печінки, а також її щільності. У 12 (100 %) хворих на хронічний холецистит відзначено покращення структури стінки жовчного міхура та відсутність осаду.

Висновки. Додаткове застосування глутоксиму в пацієнтів із ХРТБ легень і супутньою патологією гепатобіліарної системи прискорює зменшення розмірів печінки й жовчного міхура, що сприяє покращенню загального стану та швидшій нормалізації лабораторних показників.

УДК: 616.24-002.5-08:615.357

Інтермітувальний режим уведення глюкокортикоїдів як спосіб оптимізації лікування хворих на туберкульоз легень

А.Г. Ярешко, М.В. Куліш
Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Матеріали та методи. З метою оптимізації застосування глюкокортикоїдів у лікуванні туберкульозу вивчено вплив інтермітувального режиму гормонотерапії на функцію кори наднирників у 38 хворих на деструктивний туберкульоз, із яких 23 отримували протитуберкульозні препарати та преднізолон, а 15 – тільки хіміотерапію. Кортизол у плазмі крові визначали імуноферментним методом до лікування й через 2 місяці після завершення інтенсивної фази. Зміни кортизолу в крові хворих порівнювали з аналогічним показником 11 здорових добровольців. Гормонотерапію проводили преднізолоном у дозі 20-30 мг одноразово, вводили зранку через день протягом 2 місяців, відміняли без зниження дози.

Результати та їх обговорення. Активний туберкульоз легень супроводжується істотним підвищенням рівня кортизолу в плазмі крові – 237,82±7,05 нг/мл, тоді як у групі здорових добровольців його рівень був значно нижчий і становив 161,98±23,92 нг/мл ($p<0{,}01$). Після завершення 2-місячного курсу інтенсивної фази хіміогормонотерапії рівень кортизолу в пацієнтів, які приймали преднізолон в інтермітувальному режимі, дорівнював 229,41±9,26 нг/мл, а в осіб, які отримували тільки хіміотерапію, –200,89±12,69 нг/мл ($p>0{,}05$). Збереження підвищеного рівня кортизолу в крові хворих, які приймали преднізолон, свідчить про те, що інтермітувальний режим уведення не пригнічує функцію кори наднирників.

Рівень альдостерону після завершення інтенсивної фази лікування в осіб, які отримували преднізолон, підвищився до рівня контролю та становив 109,46±5,98 пг/мл ($p<0{,}05$), що значно перевищує початковий рівень і показник хворих, які отримували тільки хіміотерапію та залишалися на початковому рівні, – 87,56±7,61 пг/мл, що нижче рівня контролю (117,87±10,85 пг/мл; $p<0{,}05$) і підтверджує нормалізувальний вплив інтермітувального режиму на функцію наднирників.

Інтермітувальний режим уведення преднізолону дає можливість істотно знизити сумарну дозу на курс лікування, котра при щоденному введенні зі зниженням перед відміною в середньому становить 5700 мг (4200-7200 мг), тоді як при інтермітувальному – 2700 мг (1800-3600 мг). Увесь курс лікування проводять однією фармакотерапевтичною дозою 20-30 мг за преднізолоном, що забезпечує кращий клінічний ефект.

Висновки. Запропонований інтермітувальний режим уведення глюкокортикоїдів сприяє корекції дисфункції кори наднирників і нормалізації рівнів кортизолу й альдостерону в плазмі крові хворих на туберкульоз легень.

ВИМОГИ ДО АВТОРІВ

До журналу «Інфузія & Хіміотерапія» подаються роботи, які не друкувалися раніше і не перебувають на розгляді щодо публікації в інших видавничих структурах.

Робота повинна мати візу керівника, офіційне направлення та експертний висновок про можливість публікації від закладу, в якому вона виконана, а також рецензію.

Відповідальність за вірогідність інформації та оригінальність поданих матеріалів покладається на авторів. У процесі редагування робіт редакція зберігає за собою право змінювати стиль, але не зміст. Роботи, оформлені без дотримання вимог редакції, не реєструються.

Відмова від публікації може не супроводжуватися поясненням її причин і не вважатиметься негативним висновком стосовно наукової та практичної цінності роботи. Подані до редакції роботи не повертаються. Після публікації всі авторські права належать редакції.

Обов'язкові елементи роботи:

1. УДК;
2. повна назва;
3. прізвище (-а) та ініціали автора (-ів);
4. повна назва організації (-й), де працює (-ють) автор (-и);
5. резюме трьома мовами (українською, англійською, російською);
6. ключові слова;
7. адреса для листування (поштова та/або електронна);
8. ORCID iD авторів (-ів);
9. текст роботи з таблицями та ілюстраціями;
10. перелік посилань (список літератури).

Короткі повідомлення (тези) можуть бути подані без пунктів 5, 6 та 10.

Повні імена авторів, академічні звання та професійні посади, повні адреси повинні бути представлені на окремій сторінці. Необхідно також зазначити адресу, телефон, факс та e-mail автора, який отримуватиме кореспонденцію.

Рукопис подається у двох примірниках, надрукованих з одного боку аркуша через два інтервали гарнітурою «Times New Roman», 12 пунктів, з відступом від лівого краю не менше 3 см на білому папері формату А4.

Рукопис може бути написаний українською, або англійською мовою і повинен супроводжуватися 6-8 ключовими словами та резюме (150-200 слів), викладеним двома мовами (українською, та англійською). У резюме необхідно чітко зазначити мету, об'єкт і методи дослідження, результати та висновки.

Оригінальні та проблемні роботи повинні бути чітко структуровані й розбиті на секції із заголовками: вступ; об'єкт (матеріали) і методи дослідження; результати; дискусія; висновки; подяки; список літературних джерел, конфлікт інтересів.

Електронний рукопис подається на будь-якому носії (CD-диск, USB-носій, електронною поштою) у будь-яких текстових редакторах з обов'язковим зазначенням використаного редактора. Не слід розбивати статтю на окремі файли. Бажано не робити переносу слів у текстовому редакторі. Знаки, що не доступні у текстовому редакторі автора (грецькі літери, математичні формули та ін.), не бажано писати від руки, краще позначити уніфікованим кодом (наприклад, альфа, @, # та ін. для грецької літери α). Список кодів та ключ до них обов'язково повинні додаватися.

Усі фізичні величини та одиниці слід наводити за SI, терміни — згідно з анатомічною та гістологічною номенклатурами, назви хвороб — за чинною Міжнародною класифікацією хвороб.

Експериментальні дослідження: слід зазначити вид (згідно з Міжнародною біологічною номенклатурою), стать та кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних із спричиненням болю тваринам, способи умертвіння тварин або взяття у них матеріалів для лабораторних досліджень відповідно до «Правил виконання робіт із використанням експериментальних тварин», затверджених наказом МОЗ України.

Літературні посилання в тексті здійснюють шляхом наведення номерів у квадратних дужках відповідно до переліку посилань. Можливе також цитування у вигляді: «...на думку І.І. Іванова та співавторів [4]...».

Усі посилання, наведені в роботі, повинні бути представлені в кінці тексту в списку першоджерел, поданому на окремих сторінках (надрукованому через два інтервали), оформленому відповідно до Ванкуверського стилю. Докладну інструкцію можна знайти за посиланням:

українською:
http://ru.incure.info/news/vankuver_21.html
англійською:
http://incure.info/news/vankuver_21.html

Ілюстрації

Ілюстрації подаються у двох примірниках у формі, доступній для репродукції. Ілюстрації нумеруються арабськими цифрами на звороті в порядку їх розміщення в тексті: рис. 1, рис. 2 тощо. Лінії повинні наводитися чорним. Написання букв має бути чітким, адекватного розміру для зручності читання після зменшення зображення.

На зворотному боці всіх ілюстрацій повинні бути наведені прізвище (-ща) автора (-ів), назва роботи, позначки «верх», «низ» м'яким простим олівцем.

Таблиці

Таблиці цифрових даних друкуються через два інтервали на окремих сторінках, вони повинні мати заголовки і бути пронумеровані арабськими цифрами (табл. 1, табл. 2 тощо).

Примірники

Автору (-ам) надаються 3 примірники журналу, в якому надрукована його (їх) робота.

Адреса редакції:

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
Електронна адреса: info@incure.info
Тел.: +380665134849

The "Infusion & Chemotherapy" accepts works that have not been published before and are not being considered for publication in other publishing structures.

The work should have a visa of the head, an official direction and an expert opinion about the possibility of publication from the institution in which it was performed, as well as a review.

The responsibility for the reliability of the information and the originality of the submitted materials lays on the authors. In the process of editing works, the editor retains the right to change the style, but not the content. Works executed without observance of editorial requirements will not be registered.

Refusal to publish may not be accompanied by an explanation of its causes and will not be considered as a negative conclusion regarding the scientific and practical value of the work. Works, submitted to the editorial office will not be return. After publication, all copyrights belong to the editorial office.

Required Elements of Work:
1. UDC;
2. full name of scientific work;
3. the surname (s) and initials of the author (s);
4. full name of the organization (s) where the author (s) is working;
5. summary in three languages (in Ukrainian, English, Russian);
6. keywords;
7. address for correspondence (postal and/or electronic);
8. ORCID iD;
9. text of work with tables and illustrations;
10. references list.

Short messages (theses) can be submitted without items 5, 6 and 10.

Full author names, academic titles and professional positions, full addresses must be presented on a separate page. It is also necessary to indicate the address, telephone, fax and E-mail of the author who will receive correspondence.

The manuscript should be prese nted in two copies, printed on one side of the sheet in two intervals with the "Times New Roman" headset, 12 points, with a margin of at least 3 cm on the white paper of the A4 format.

The manuscript can be written in Ukrainian or English and should be accompanied by 6-8 key words and a summary (150-200 words), which is presented in two languages (in Ukrainian and in English). The summary should clearly indicate the purpose, object and methods of research, findings and conclusions.

The original and problem work should be clearly structured and broken into section titles: introduction; object (materials) and methods of research; results; discussion; conclusions; express gratitude; list of literary sources, conflict of interests.

An electronic manuscript can provided on any medium (CD-ROM, USB-media, e-mail) in any text editor with the obligatory indication of the used editor. The author should not split the article into separate files. It is advisable not to wrap words in text editor. Signs that are not available author's text editor (Greek letters, mathematical formulas, etc.), should not be written by hand, it is better to label them with unified code (for example, alpha, @, #, etc. for the Greek alphabet α). The list of codes and the key must be added.

All physical quantities and units should be given according to SI, terminology – according to the anatomical and histological nomenclatures, the names of the diseases – according to the current International Classification of Diseases.

Experimental studies: the species (according to the International Biological Nomenclature), the sex and number of animals, the methods of anesthesia during manipulations related to animal pain, methods of killing animals, or the taking of materials for laboratory testing in accordance with the "Rules for the performance of work on using experimental animals", approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine, Directive 2010/63/EU, or according to author's local Animal testing regulations.

Literature references in the text are carried out by drawing numbers in square brackets according to the list of references. It is also possible to quote in the form: "... according to I. I. Ivanov and co-authors [4] ... ".

All the links in the work should be presented at the end of the text in the list of primary sources appearing on separate pages (printed in two intervals), drawn up in accordance with the Vancouver style. Detailed instructions can be found at the link:

Ukrainian:
http://ru.incure.info/news/vankuver_21.html
English:
http://incure.info/news/vankuver_21.html

Illustrations
Two copies of illustrations should be presented in a form available for reproduction. Illustrations are numbered in Arabic numerals on the back in the order of their placement in the text: fig. 1, fig. 2 and so on. The lines should be black. Writing of the letters should be clear, of adequate size, easy for reading after image size reduction.

On the reverse side of all illustrations should be given the surname (s) of the author (s), the name of the work, the marks "top", "bottom" with a soft simple pencil.

Tables
The tables with digital data are printed in two intervals on separate pages, they must have headers and be numbered with Arabic numerals (table 1, table 2, etc.).

Copies
The author (s) will be provided with 3 copies of the magazine, in which his (their) work is published.

Editorial Address:
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.
E-mail: info@incure.info
Tel.: +380665134849