

І. В. Єременчук

УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ШЛЯХОМ ВПЛИВУ НА ІНТОКСИКАЦІЙНИЙ СИНДРОМ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

За даними ВООЗ, у 2017 році було виявлено і повідомлено про 160 684 випадки мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) (невеликий приріст у порівнянні з 153 119 у 2016 році). Крім того, у 2017 році рифампіцин-резистентний туберкульоз (РифТБ) був зареєстрований у 558 тис. осіб, із них 82 % випадків на МРТБ.

На три країни припадає майже половина випадків МРТБ/РифТБ у світі: Індія (24 %), Китай (13 %) та Російська Федерація (10 %). У глобальному масштабі 3,5 % нових випадків туберкульозу (ТБ) та 18 % випадків, які раніше лікувалися, мали МРТБ/РифТБ. Серед випадків МРТБ у 2017 році, 8,5 % складає ТБ з розширеною резистентністю (РРТБ) [7-9].

З усього масиву виявлених хворих з МРТБ у 2017 році розпочали лікування 139 114 осіб (87 %), у 2016 році — 129 689 [9].

Успіх лікування МРТБ залишається низьким — коефіцієнт ефективності становить, у середньому, 55 % у всьому світі.

Усунення недоліків у виявленні та лікуванні МРТБ вимагає більшого охоплення тестування на чутливість до АМБП серед пацієнтів з діагнозом ТБ, покращання лабораторної діагностики ТБ та моделей догляду, що сприятиме підвищенню ефективності лікування, а також впровадження нових лікарських засобів та схем лікування з доведеною більш високою ефективністю і кращою безпечністю [3, 6, 9].

Ведення хворих на ТБ та його резистентних форм на стаціонарному етапі лікування є довготривалим та складним процесом. Згідно рекомендацій ВООЗ основним акцентом у лікуванні МРТБ є АМБП, які безпосередньо впливають на збудник [9]. Однак, щоб досягнути швидкого успіху у лікуванні МРТБ, слід враховувати клінічну характеристику туберкульозного процесу, який, останнім часом, у більшості випадків, характеризується важким перебігом на тлі маніфестно вираженого інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів, які впливають на перебіг захворювання та на ефективність лікування.

При виборі дезінтоксикаційної терапії, спрямованої на зменшення проявів інтоксикаційного синдрому (ІС), у хворих на МРТБ частіше керуються вибором препаратів, які дозволяють усунути порушення, що виникають внаслідок патологічних змін [4], які зумовлені патоморфозом захворювання або змінами, що виникають у динаміці його лікування (поява небажаних ефектів чи/або побічних реакцій).

Одним із напрямків корекції та усунення проявів ІС є використання препаратів, які беруть участь у проце-

сах детоксикації [2, 3, 6], цитопротекції, стабілізації гемодинаміки, відновлення порушень тканинного дихання та можуть стати головною ланкою в патогенетичній терапії.

Мета — удосконалити програму лікування хворих на МРТБ за рахунок усунення інтоксикаційного синдрому через застосування удосконаленої методики дезінтоксикаційної терапії.

Матеріал і методи

У дослідження включено 41 хворий на МРТБ (81,4 % чоловіків, 18,6 % жінок) віком від 23 до 65 років.

Критеріями включення в дослідження були: підтверджений діагноз мультирезистентного туберкульозу легень (МРТБ). Критеріями виключення з дослідження були: рецидив туберкульозу, ВІЛ-позитивний статус.

Комплексне обстеження хворих на МРТБ включало: загальноклінічні, рентгенологічні, лабораторні методи обстеження. Проводилася двохкратна мікроскопія харкотиння; посів харкотиння на щільне та рідке живильне середовище; молекулярно-генетичне дослідження харкотиння (The Xpert MTB/RIF). Оцінка достовірності відмінностей визначалася за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики, відмінності між результатами вважались достовірними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Проведена нами клінічна оцінка загального стану хворих на МРТБ показала, що 92,4 % обстежуваних пацієнтів скаржилися на постійний кашель з виділенням харкотиння, у 87,5 % спостерігалася задишка, біль у грудній клітці — в 43,5 % осіб, підвищена пітливість верхньої половини тулуба — у 64,3 %.

У 32,1 % обстежених пацієнтів зареєстровано субфебрильну температуру, відповідно фебрильну — у 67,9 % осіб. Підвищення артеріального тиску спостерігалася у 34,7 % пацієнтів та схуднення (у середньому на $9,7 \pm 0,13$ кг) — у 87,6 %. У 43,8 % хворих переважав задовільний загальний стан, відповідно, у 48,9 % — середньої тяжкості та в 7,3 % пацієнтів — дуже тяжкий.

Зміни в загальному аналізі крові, які характерні для запального процесу, спостерігалися в усіх обстежуваних пацієнтів, лейкоцитоз (від 10,2 до 38,7 Г/л) діагностовано у 83,4 % пацієнтів. Зміни лейкоцитарної формули крові характеризувалися паличкоядерним зсувом нейтрофілів у 68,2 % випадків, еозинофілією — у 19,5 %, еозинопенією — у 12,3 %, лімфопенією — у 34,4 %, моноцитозом — у 2,6 %, моноцитопенією — у 14,6 % хворих. Прискорення ШОЕ (від 12 до 48 мм/год) відмічалася у 79,6 % пацієнтів.

ІС у хворих на МРТБ за клінічними та параклінічними ознаками (легкий, помірний, виражений) спостерігався у всіх хворих. Легкі прояви ІС констатовані у 19,4 % пацієнтів, відповідно помірний ІС — у 21,1 % та виражений (маніфестний) — у 59,5 %.

У формуванні важкості ІС відіграє ступінь вираженості ендотоксикозу, який оцінювали між двома групами для порівняння (МРТБ - група 1, хворі із чутливим ТБ до АМБП — група 2), зокрема, визначали: лейкоцитарний індекс інтоксикації модифікований за В.К. Островським (ЛІІО). $\text{ЛІІО} = (\text{С} + \text{П} + \text{Ю} + \text{Мі} + \text{Пл.кл.}) / (\text{Лф} + \text{М} + \text{Е} + \text{Б})$, норма ЛІІО — $1,5 \pm 0,5$ ум. од. Індекс Кребса (ІК) — співвідношення всієї суми відсоткового вмісту нейтрофілів до такої ж кількості лімфоцитів. $\text{ІК} = (\text{С} + \text{П}) / \text{Лф}$, норма — $1,8 \pm 0,46$ ум. од. Ядерний індекс ендотоксикозу (ЯІЕ). $\text{ЯІЕ} = (\text{М} + \text{Ю} + \text{П}) / \text{С}$, норма — $0,05 \pm 0,08$ ум. од.; Індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (Л/ШОЕ). $\text{Л/ШОЕ} = \text{Л} \times \text{ШОЕ} / 100$, норма — $1,87 \pm 0,76$ ум. од. (таблиця).

Таблиця

Характеристика інтегральних індексів ендотоксикозу у хворих на чутливий та резистентний туберкульоз легень ($M \pm m$)

Інтегральні індекси ендотоксикозу	Гр. 1 (n = 41)	Середня похибка з 99 % довіри у гр.1, (p = 0,01)	Гр. 2 (n = 63)	Середня похибка з 99 % довіри у гр.2, (p = 0,01)
ЛІІО (ум. од.)	$1,8 \pm 0,2^*$	0,2	$2,6 \pm 0,3$	0,4
ІК (ум. од.)	$2,4 \pm 0,2^*$	0,3	$3,6 \pm 0,5$	0,7
ЯІЕ (ум. од.)	$0,3 \pm 0,04^*$	0,05	$0,4 \pm 0,1$	0,2
Л/ШОЕ (ум. од.)	$3,9 \pm 0,9^*$	1,2	$2,2 \pm 0,7$	0,8

Примітка: нормальні значення індексів: ЛІІО — $1,5 \pm 0,5$ ум. од.; ІК — $1,8 \pm 0,46$ ум. од.; ЯІЕ — $0,05 \pm 0,08$ ум. од.; Л/ШОЕ — $1,87 \pm 0,76$ ум. од.; * — $p < 0,001$.

Аналізуючи показник ІК у гр. 1, спостерігається його достовірне зниження у 1,5 раза відносно гр. 2 ($p < 0,001$). Установлено, що ЯІЕ в гр. 1 знижений у 1,3 раза порівняно з гр. 2 ($p < 0,001$). Показник співвідношення Л/ШОЕ в гр. 1 зріс у 1,8 раза відносно відповідного показника в гр. 2 ($p < 0,001$).

Доведено, що у хворих на МРТБ, порівняно з хворими на чутливий ТБ, є більш виражені ознаки ендогенної інтоксикації, що є прогностично несприятливим, оскільки свідчить про виснаження клітинної ланки імунітету, важкість патологічного процесу та розвиток вираженого ІС, що вимагає застосування відповідної корекції виявлених змін. Нами показано, що ступінь ендотоксикозу при МРТБ корелює з тяжкістю перебігу захворювання та клінічними проявами ІС ($r_{xy} = 0,9$).

Для зменшення вираженості клінічних проявів ІС, проявів ендотоксикозу та відновлення цитопротекторних властивостей клітин, хворим на МРТБ разом з протитуберкульозним лікуванням відповідно до категорії призначали дезінтоксикаційну терапію за схемою: «Реосорбілакт» (Юрія-Фарм) — розчин для інфузій по 200 мл вводили через день внутрішньовенно краплинно упродовж 10 днів, «Ксилат» (Юрія-Фарм) — розчин для інфузій по 200 мл через день внутрішньовенно краплинно упродовж 5 днів, з подальшим призначенням «Натрію

тіосульфату» — 30 % розчин по 5 мл розводили у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, вводили внутрішньовенно струйно, 10 днів.

Ефективність запропонованого методу усунення ІС хворим на МРТБ шляхом призначення схеми дезінтоксикаційної терапії оцінювали за лабораторними показниками крові, симптомами, які характеризують ІС та окремими індексами ендотоксикозу.

У динаміці проведеного лікування (згідно моніторингу лікування хворих 4 категорії, наказ № 620) загальний стан хворих покращився: у 94,3 % пацієнтів нормалізувалася температура тіла, у 89,6 % пацієнтів спостерігався незначний кашель, у 97,3 % — відсутня нічна пітливість та головний біль, у 98,6 % осіб покращився апетит, у всіх пацієнтів зареєстровано збільшення маси тіла (+ 4–7 кг).

Результати дослідження показали, що запропонована нами дезінтоксикаційна терапія хворим на МРТБ призводить до зменшення проявів ІС. Зокрема, показник ЛІІО знизився відносно такого до лікування в гр. 1 на 6,9 % ($p > 0,05$). Відповідно, спостерігається зниження показника ІК у гр. 1 на 7,6 % ($p = 0,01$). Доведено зниження показника ЯІЕ відносно такого до лікування у гр. 1 на 28,6 % ($p < 0,001$). Показник співвідношення Л/ШОЕ знижується відносно такого до лікування у гр. 1 на 42,6 % ($p < 0,001$).

Показник ЯІЕ при запропонованій схемі дезінтоксикаційної терапії наближався до нормальних величин, що ймовірно, вказує на стан пацієнтів з легким ступенем тяжкості ІС. На нашу думку, регресія показника ЯІЕ може вказувати на подальший сприятливий перебіг захворювання. Знижений показник співвідношення Л/ШОЕ очевидно свідчить про обмеження синдрому системної ендогенної інтоксикації з бактеріємією та наявністю у даних пацієнтів компенсованого вторинного імунodefіцитного стану, що узгоджується з результатами інших дослідників [1, 5, 6].

Отже, результати нашого дослідження показали, що запропонована схема дезінтоксикаційної терапії хворим на МРТБ, векторно спрямована на компенсацію системної запальної реакції, сприяє зниженню показників ендотоксикозу, зокрема, ЛІІО та ІК, які практично наближаються до норми, та корелює з позитивною динамікою ІС.

Доведено, що у хворих на МРТБ, яким призначали дезінтоксикаційну терапію, спостерігалася виражена регресія ІС, який був ліквідований у більшості відсотку хворих та у швидкі терміни. Так, зниження ІС констатовано у 92,8 % осіб, а середній термін становив ($1,4 \pm 0,1$ міс).

Висновок

Запропонована удосконалена схема дезінтоксикаційної терапії, спрямована на усунення інтоксикаційного синдрому та формування небажаних ефектів етіотропного лікування у хворих на МРТБ, сприяє нормалізації клінічних та біохімічних показників крові, стабілізації гемодинаміки, зменшує ендотоксикоз та регресію симптомів, що характерні для інтоксикаційного синдрому у більш ранні терміни ($1,4 \pm 0,1$ міс.).

Перспективи подальших досліджень. Щоб досягнути вищого відсотку ефективності лікування хворих на МРТБ слід враховувати клінічну характеристику туберкульозного процесу. На основі отриманих результатів дослідження можна вважати, що запропонована схема дезін-

токсикаційної терапії спрямована на зменшення вираженості клінічних проявів інтоксикаційного синдрому, відновлення цитопротекторних властивостей клітин та попередження появи небажаних ефектів чи/або побічних реакцій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абдуллаев РЮ, Бережная ОО, Каминская ГО, и др. Сравнительный анализ показателей системного воспаления у больных туберкулезом легких сочетанным с СД и без него. Фтизиатрия та пульмонология. 2015;10(2):25–26.
2. Валецький ЮМ, Процик ЛМ, Валецька РО, Дорецький ВВ. Вплив реосорбілакту на в'язкість крові у хворих на туберкульоз легень. Укр. хіміотерапевт. журн. 2008;22(1–2):348.
3. Горовенко НГ, Осипова ЛС, Грішило ПВ. Патогенетичне обґрунтування та досвід застосування інфузійних препаратів сорбілакт та реосорбілакт при лікуванні алергічних захворювань. Укр. пульмонолог. журн. 2003;(3):25–27.
4. П'ятночка ПТ, Корнага СІ, П'ятночка ВІ. Біохімічні показники крові у хворих на туберкульоз легень у процесі хіміотерапії. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2012;(2): 46–49.
5. Разнатовская ЕН. Биохимические и иммунологические аспекты эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких. Запорожский мед. журн. 2012;70(1):20–22.
6. Тодоріко ЛД. Динамика показателей эндогенной интоксикации при мультирезистентном туберкулезе легких с деструктивными изменениями. Актуальная инфектология. 2014;4(5):55–58.
7. Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Гришин ММ. Резистентність мікобактерій туберкульозу — міфи та реальність. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2014;(1):60–67.
8. Ralph AP, Anstey NM, Kelly PM. Tuberculosis into the 2010-s: Is the glass half full? CID. 2009; 49:574–583.
9. World Health Organization. Global Tuberculosis Control report. WHO report. 2018. 277 p.