

**М. В. Секела, К. Д. Мажак, О. А. Ткач, М. М. Максимович,
В. В. Томашевський, Ю. В. Мотрук**
**ЗАПОБІГАННЯ РОЗВИТКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА
МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ**

*Комунальне неприбуткове підприємство Львівської обласної ради «Центр легеневого здоров'я»
Науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів*

Не дивлячись на те, що кількість випадків смерті від туберкульозу (ТБ) і показник захворюваності продовжують знижуватися в усьому світі, тим не менше ТБ продовжує залишатися однією з пріоритетних проблем громадського здоров'я. Завдяки зменшенню рівня захворюваності (57,5 на 100 тис. нас. у 2017 р. проти 72,1 у 2013 р.) та смертності (8,2 на 100 тис. нас. проти 14,1) від ТБ епідемічна ситуація з ТБ в Україні за останні роки набула позитивної динаміки [1]. Проте в останнє десятиліття надзвичайної гостроти набула проблема хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ), зокрема мультирезистентного (МРТБ), від якого в Україні страждають 23,4 % хворих на вперше діагностований туберкульоз та 58,6 % із повторними випадками захворювання; питома вага випадків із розширеною резистентністю (РРТБ) становить 13,9 % від загальної кількості хворих на МРТБ. Низька ефективність лікування хворих на МРТБ та РРТБ, призводить до зростання кількості хворих на МРТБ та РРТБ [2, 3]. Висока питома частка розширеної та прерозширеної мультирезистентності МБТ, зростання частоти виявлення занедбаних деструктивних форм МРТБ з наявністю полікавернозу обумовлює пошук нових, пацієнт-орієнтованих підходів до ведення випадку. Призначення індивідуальних режимів етіопатогенетичного лікування із застосуванням засобів різноспрямованої дії дозволяє підвищити результативність ХТ, збільшити частоту «виліковування» хворих, що запобігає розвитку рецидиву МРТБ в значному проценті випадків. Проте застосування лише сучасних режимів ХТ із препаратами I-II ряду та антибіотиків широкого спектру дії, активних щодо МБТ, є недостатнім [2, 8, 9, 12]. У разі необоротних морфологічних змін легеневої тканини і МРТБ хірургічні методи лікування є пріоритетними [9-13]. Патогенетично це пояснюється тим, що найкращі умови для селекції резистентних штамів є в каверні (особливо за наявності фіброзної оболонки останньої), де мікробна популяція нараховує 10⁷ і є практично недосяжною для потрібних концентрацій протитуберкульозних препаратів. Без ліквідації каверни або туберкуломи з розпадом, як основного джерела інфекції, яке постійно «підтримує» мікробну популяцію і призводить до повторного бронхогенного поширення туберкульозного процесу, неможливо досягти повноговиліковування [14]. Саме ці хворі є потенційними кандидатами на хірургічне лікування. Проте при прогресуючих деструктивних формах туберкульозу легень, ХР збудника, непереносимістю протитуберкульозних препаратів, наявністю важких

ускладнень і супутньої патології істотно збільшується операційний ризик і ймовірність розвитку післяопераційних ускладнень. Частота післяопераційних ускладнень при стійкості МБТ до ліків зростає від 11 % до 35 % [15]. Це суттєво утруднює курацію пацієнтів та вимагає персоналізованого підходу до передопераційної підготовки і ведення післяопераційного періоду у хворих прогресуючими деструктивними формами ТБ легень.

На сьогодні перспективним напрямком вважається використання багатофункціональних засобів, таких, що безпосередньо беруть участь у процесах детоксикації в організмі людини і можуть виявляти комбіновані властивості гепатопротекторів-детоксикантів [16, 17]. Одним з таких засобів є тівортін (L-аргінін) — сучасний високоефективний лікарський препарат, що володіє імуномодуючою, антиоксидантною, протиішемічною, антиагрегантною, мембраностабілізуючою, фібринолітичною, гепатопротекторною, антиоксидантною та ін. діями [16]. Його застосування в комплексному лікуванні хворих на ТБ в період передопераційної підготовки може сприяти підвищенню ефективності протитуберкульозної терапії та зменшенню ризику виникнення побічних ефектів хірургічних втручань.

Мета дослідження: визначити доцільність застосування і терапевтичну цінність тівортину для підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ легень та попередження післяопераційних ускладнень.

Дослідження проведено у КНП ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» на базі відділення торакальної хірургії і виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду всіх пацієнтів. Було проаналізовано історії хвороб прооперованих хворих. Верифікацію МРТБ легень проводили відповідно до чинних протоколів діагностики ТБ. Визначення випадку МРТБ проводили за даними тесту лікарської стійкості МБТ, отриманого під час посіву клінічного матеріалу. Всім хворим проводили комплексне клінічне, рентгено-томографічне, мікробіологічне і загальнолабораторне обстеження до лікування і після інтенсивної терапії (ІТ). Рентгенографію органів грудної порожнини (ОГП) у двох проекціях виконували перед операцією, на 1–3-тю і на 12–15-ту добу після операції та перед випискою. Комп'ютерну томографію до і після оперативного втручання проводили за потребою. А також в передопераційний період всім хворим було проведено фібро-бронхоскопію, фіброгастроскопію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та ЕХО-кардіографію.

Антимікобактеріальну терапію здійснювали згідно тесту медикаментозної чутливості. Препарати призначали у загальноприйнятих оптимальних дозах з розрахунку на кілограм маси тіла. Основними критеріями ефективності лікування хворих на МРТБ були: зменшення інтоксикації, розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін в легенях, динаміка порожнин розпаду і припинення бактеріовиділення, нормалізація загальнолабораторних показників на етапі інтенсивної терапії. У ретроспективному і проспективному клініко-лабораторному дослідженні випадок-контроль вивчали дію режимів антимікобактеріальної терапії (АМБТ) у 110 хворих віком від 20 до 65 років ($36,7 \pm 3,4$) на нові і повторні випадки МРТБ, у тому числі з резистентністю до фторхінолонів або аміноглікозидів /поліпептидів (пре-РРТБ). Відповідно до завдань дослідження хворих розділено на дві групи: перша (основна) група — 55 хворих, яким до АМБТ (в передопераційний період і після операції) долучено безпосередній субстрат для синтезу оксиду азоту — аргініну гідрохлорид — тівортін (виробник ТОВ «Юрія-Фарм», Україна), 4,2 % розчин для інфузій по 100 мл щоденно внутрішньовенно крапельно впродовж 10 днів; після 10–12-денної перерви продовжили лікування ще 10 днів, а також в післяопераційний період протягом ще 5 днів. Хворим другої групи (контрольна) — 55 хворих, у передопераційному періоді і після операції проводили лише специфічну і симптоматичну ХТ, тівортін у цих хворих не використовували.

У всіх обстежених групах переважали чоловіки — 65,7 % осіб, жінок було 34,3 %. Хворі обох груп не мали вираженої супутньої патології (ВІЛ, серцево-судинна патологія, ХОЗЛ, цукровий діабет), яка б могла вплинути на досліджувані показники. Групи порівняння формували за методом підбору відповідно до віку, статі, характеру і поширеності змін у легенях, профілю резистентності МБТ, обсягу хірургічного втручання. Ефективність патогенетичної терапії із застосуванням тівортину оцінювали в динаміці лікування за клінічною симптоматикою, рентгенологічною картиною, терміном припинення бактеріовиділення, окремими біохімічними показниками крові, рівнем ендогенної інтоксикації. Ефективність застосування тівортину у оперованих хворих оцінювали до застосування препарату, перед оперативним втручанням та в післяопераційному періоді.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за стандартною методикою. Достовірність відмінностей між середніми величинами вибірково проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Різниця середніх і відносних частот вважали достовірними за рівня довірчої ймовірності ($p < 0,05$).

Вперше виявлений туберкульоз, з давністю захворювання від 3-х до 12-ти місяців, спостерігався у 72 % хворих. У 28 % хворих тривалість захворювання перевищувала 1 рік. За віком, статтю, давністю захворювання хворі I і II груп істотних відмінностей не мали. До поступлення у хірургічне відділення хворі лікувалися з приводу туберкульозу від 3 місяців до 3 років. Ефективність ХТ була низька. До початку спостереження в легенях сформувалися незворотні туберкульозні зміни, були встановлені показазки для проведення хірургічного втручання. В

обох групах переважали хворі з поширеним ураженням легень — 82,5 %. У 33,7 % хворих до моменту спостереження сформувався фіброзно-кавернозний туберкульоз легень, переважно у хворих з повторними випадками МРТБ. У 23,6 % хворих зміни в легенях відповідали інфільтративному туберкульозу. Велику групу склали хворі з множинними конгломератними туберкуломами — 25,4 %. Дисемінований туберкульоз діагностовано у 17,3 % хворих. Питома частка МР штамів МБТ, стійких до комбінації протитуберкульозних препаратів (I ряду) становила меншу половину в обох групах хворих 43,6 % та 45,4 %, відповідно, серед можливих комбінацій найчастіше виявляли штам HRSE (16,7 %). Розширену мультирезистентність (PPMP) діагностовано у кожного третього хворого 29,2 % та 33,3 %, відповідно, а пре-розширену мультирезистентність (PPP MP) у кожного четвертого обстеженого хворого (27,2 % та 21,3 %, відповідно), що є обтяжливим фактором в досягненні ефективного виликування хворих.

У 7,3 % хворих I групи і у 5,4 % хворих II групи туберкульоз легень був ускладнений емпіємою плеври. Рецидивуючі кровохаркання і (або) легеневі кровотечі були у 10 % хворих I групи і у 11% хворих II групи. У 51,8 % хворих основної групи і у 56 % хворих контрольної групи спостерігалася дихальна недостатність 1–2 ступеня. Зміни порушень функції зовнішнього дихання в обох групах були однаковими: дихальна недостатність 1 ступеня визначалась у 27,6 % хворих основної та 25,0 % хворих контрольної груп. Значні порушення фізіологічного характеру зі сторони дихальної і серцево-судинної систем були показаннями до паліативних колапсохірургічних втручань та відмови від резекційних операцій. У хворих основної групи виявлено зміни на ЕКГ токсичного характеру та ознаки хронічного легеневого серця у 65,4 % хворих: гіпертензія 1 ступеня у 20,3 %; гіпертензія 2 ступеня у 45,1 %. У хворих контрольної групи зміни були подібними. Дані відхилення не були протипоказами до виконання колапсохірургічних втручань. У частини хворих I і II групи тяжкість стану також була пов'язана з супутніми захворюваннями Неспецифічний ендобронхіт був у 33,3 % хворих I групи і у 27,2 % хворих II групи. Хронічний вірусний гепатит у 27,2 % хворих I групи і у 21,3 % хворих II групи, цукровий діабет — у 10,9 % і у 5,5 % відповідно. До поступлення в хірургічне відділення погана переносимість хіміопрепаратів мала місце у 33,3 % хворих I групи і у 36,4 % хворих II групи. За характером туберкульозного процесу і за формами туберкульозу істотних відмінностей між I і II групами не встановлено.

У більшості частини хворих 73,6 % симптоми туберкульозної інтоксикації були виражені: 54,5 % хворих госпіталізовано в середньотяжкому і 19,1 % у тяжкому стані, про що свідчать такі симптоми — лихоманка (10,9 %), субфебрильна температура тіла (38,8 %), рясне потовиділення (19,9 %), вологий (44,5 %) або сухий (27,2 %) кашель, біль в грудній клітці (7,3 %), виразна загальна слабкість (65,5 %), відчуття нестачі повітря (27,2 %). На тлі інтенсивної передопераційної підготовки у хворих обох груп (41 основної групи і 40 хворих контрольної) наставала виразна позитивна динаміка, яка відображалася в зниженні ознак дихальної недостатності.

Використання тівортину у хворих на МРТБ (1-а група) вже через 7–14 днів призводить до значного зменшення вираженості симптомів ТБ інтоксикації. У порівнянні з контрольною (II) групою у хворих 1-ої групи в більш короткі терміни нормалізуються температура тіла і показники периферичної крові. Зменшення симптомів інтоксикації спостерігалось протягом перших двох тижнів у хворих I-ої групи в 1,87 рази частіше, ніж у хворих II-ої групи. Відмінності в темпах ліквідації симптомів інтоксикації у хворих I і II групи наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Терміни і частота припинення інтоксикаційного синдрому при мультирезистентному туберкульозі легень в передопераційний період

Групи хворих	Припинення ознак інтоксикації		
	2 тижні лікування	1 міс. лікування	2 міс. лікування
Перша група, n = 41 абс. число / %	28 / 68,3 *	12 / 29,3	1 / 2,4 *
Друга група, n = 40 абс. число / %	15 / 37,5	14 / 35,0	11 / 27,5

Примітка. * — різниця достовірна між першою і другою групами ($p < 0,05$).

Інтенсивна передопераційна підготовка дозволила досягти стабілізації процесу, зменшення інфільтрації та активності туберкульозного процесу. У хворих, які отримували тівортін в процесі передопераційної підготовки, побічні реакції, пов'язані з прийомом протитуберкульозних препаратів, виявлені не були. Переносимість ХТ покращилась і у 15 (27,2 %) хворих 1-ої групи, які страждають на хронічний вірусний гепатит. На 14–21-ий день застосування тівортину у всіх цих хворих стан печінки і показники периферичної крові стійко нормалізувалися. Ці сприятливі зрушення відбувалися, незважаючи на те, що переносимість АМБП була низькою. Комбінована протитуберкульозна терапія, що проводиться в поєднанні з тівортіном, рідше супроводжується небажаними явищами, пов'язаними з побічними ефектами протитуберкульозних препаратів. Призначення тівортину хворим у яких вже розвинулося медикаментозне ураження печінки певним чином дозволяє продовжувати специфічну терапію в повному обсязі, не вдаючись до її тимчасового скасування.

Оперативне лікування хворих на МРТБ легень проводилось із застосуванням напрацьованих з досвідом в хірургічному відділенні новітніх інтраопераційних методик і способів профілактики післяопераційних ускладнень і рецидивів ТБ. Види хірургічних втручань, які були проведено у хворих основної і контрольної групи представлені в таблиці 2.

В післяопераційному періоді особливої уваги вимагав догляд за дренажами, операційною раною та правильним виконанням бинтування оперованої половини грудної клітки. Усім післяопераційним хворим після дезінтубації проводилась фібробронхоскопія. Післяопераційна специфічна хіміотерапія починалась у повному об'ємі на другу добу і тривала під час усього перебування у стаціонарі.

Види хірургічних втручань

Таблиця 2

Вид операції	Групи хворих	
	I (основна) група n=55 абс, (%)	II (контрольна) група n=55 абс, (%)
Атипова резекція легені	9 (16,4)	10 (18,2)
Лоб-білобектомія	8 (14,5)	8 (14,5)
Сегментарні резекції	13 (23,6)	11 (20,0)
Комбіновані сегментарні резекції	10 (18,2)	11 (20,0)
Декортикація і плевроектомія	4 (7,3)	3 (5,5)
Пневмонектомія	7 (12,7)	8 (14,5)
Торакопластика	4 (7,3)	4 (7,3)

Післяопераційної летальності не було. При оцінці результатів хірургічного лікування відзначено розвиток післяопераційних ускладнень у 10-ти з 110 оперованих хворих (у 6-ти хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз і у 4-х хворих на інфільтративний). Ускладнення виникли у 7 (12,7 %) хворих II-ої (контрольної) і у 3 (5,5 %) хворих I-ї (основної) групи, ($p < 0,05$) Найбільше число післяопераційних ускладнень було після пневмонектомії (у 6-ти хворих) і лобектомії (у 3-х хворих). До інтраопераційних ускладнень можна віднести гостру серцево-судинну недостатність, що констатовано у двох хворих контрольної групи. Порушення серцевого ритму спостерігалось у трьох хворих. В усіх випадках ускладнення були ліквідовані і не вплинули на загальний результат лікування. Дані про характер післяопераційних ускладнень наведено в таблиці 3.

Характер репарації в оперованій легені оцінювали по динаміці пневматизації легеневої тканини відповідно до результатів рентгенографічного та КТ дослідження. У хворих I-ї групи відзначалося більш швидке відновлення пневматизації легеневої тканини. Так, у 45-ти (82 %) хворих I-ї групи до 21-ї доби післяопераційного періоду спостерігалось повне відновлення пневматизації, в II групі в ці ж терміни відновлення пневматизації відзначено у 19-ти (35 %) хворих. До 35-ї доби післяопераційного періоду у всіх хворих I-ї групи відзначалося повне відновлення пневматизації, в II групі у 2 хворих нормалізація рентгенологічної картини в термін до 35 діб не наступила. Швидке відновлення пневматизації легеневої тканини і нормалізація рентгенологічної картини у хворих I-ої групи може свідчити про сприятливий вплив тівортину на репаративні процеси.

Таблиця 3

Післяопераційні ускладнення у хворих в I-ій і II-ій групі

Вид ускладнення	Групи хворих	
	I-а (основна), абс (%)	II-а (контрольна), абс (%)
Емпієма плеври	2 (3,6)	4 (7,3) > 0,05
Прогресування специфічного процесу	0	2 (3,6) > 0,05
Неспецифічна пневмонія	1 (1,8)	1 (1,8) > 0,05

Примітка * достовірні зміни по відношенні до хворих I групи

Після операції бактеріовиділення збереглося у 2-х (3,6 %) хворих I-ї групи з ускладненим перебігом післяо-

пераційного періоду. У хворих II-ої групи бактеріовиділення після операції тривало у 4-х (7,3 %) хворих. В цілому припинення бактеріовиділення після операції відзначено у 96,4 % хворих I-ї групи і 92,7% II-ої групи. Прогресування туберкульозу відзначено у 2 хворих (3,6 %) II-ої групи.

Застосування тівортину в передопераційній підготовці і в післяопераційному періоді дозволило істотно зменшити терміни лікування хворих в хірургічно-медичному відділенні. Середнє перебування хворих I-ї групи в

стаціонарі склало ($42,1 \pm 1,7$) ліжко-дні, в II-ої — ($52,3 \pm 5,1$) ліжко-день ($p < 0,05$).

Висновок

Застосування в комплексному лікуванні хворих на МРТБ в період передопераційної підготовки та в післяопераційний період тівортину сприяє підвищенню ефективності протитуберкульозної терапії та зменшенню ризику виникнення побічних ефектів хірургічних втручань — інтраопераційних та післяопераційних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Павленко Е.Е. Вызывающий беспокойство уровень распространенности МЛУ-ТБ в Украине: результаты первого национального исследования [Текст] / Павленко Е.Е., Барбова А., Говганнесян А., Ценилова З., и др. // *Therapia* — фізіатру, Спецвипуск, 2018. — 11 с.
2. Ю.І. Фещенко Перспективи покращання ефективності лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз: світові тенденції та вітчизняні досягнення [Текст] / Ю.І. Фещенко, Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, О.П. Чоботар, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько, В.В. Давиденко, Л.В. Щербаківа, Н.В. Гранкіна // *Інфекційні хвороби*. -2017.- № 4. — С.10 — 21.
3. П. И. Потейко Филогенетический анализ *M. tuberculosis*, выделенных у больных химиорезистентным туберкулезом легких [Текст] / П. И. Потейко, А. П. Герулинич, А. В. Рогожин, О. С. Константиновская, А. А. Ляшенко, С. А. Сапка, А. С. Солодянкин, В. И. Болотин // *Туберкулез, легевні хвороби, ВІЛ-інфекція*. — 2016. — №1. — С. 27-31. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ttkhvil_2016_1_8
4. WHO Treatment guidelines for drug-resistant TB— 2016 update / WHO: Geneva, 2016. — 60 p.
5. Global tuberculosis control: WHO report 2016. — World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016. — 214 p.
6. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник: МОЗ України. ДУ «Український центр контролю за соціально-небезпечними хворобами МОЗ України».- К.: БланкПрес, 2015.- [Електронний ресурс].- Режим доступу: http://www.slideshare.net/Ukraine_CDC/2014-52881494.
7. «Аналіз прогалин у лікуванні туберкульозу» — фінальний звіт проекту GRANT-03-OR [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PA00MHB8.pdf.
8. Опанасенко М.С., Терешкович О.В., Калениченко М.І. та ін. Досвід застосування пульмонектомії та плевропульмонектомії з приводу мультирезистентного деструктивного туберкульозу легень // *Клініч. хір.*- 2013.- № 9.- С. 50-55.
9. Dewan R.K., Pezzella A.T. Surgical aspects of pulmonary tuberculosis: an update // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.*- 2016.- Vol. 8.- P. 835-846.
10. Harris R.C., Khan M.S., Martin L.J. et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infect. Dis.*- 2016.- Vol. 16.- P. 262.
11. Marfina G.Y., Vladimirov K.B., Avetisyan A.O. et al. Bilateral cavitory multidrug- or extensively drug-resistant tuberculosis: role of surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*- 2018.- Vol. 53 (3).- P. 618-624.
12. Ots O.N., Agkatsev T.V., Perel'man M.I. Surgical treatment for pulmonary tuberculosis with Mycobacterium resistance to drugs // *Probl. Tuberk. Bolezn. Legk.*- 2009.- Vol. 2.- P. 42-49.
13. Wang L., Xia F., Li F. et al. Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A case series // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*- 2018.- Vol. 53 (3).- P. 618—624.
14. Інтраопераційна профілактика верхівкової залишкової плевральної порожнини при операціях з приводу мультирезистентного туберкульозу легень / М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович // *Туберкульоз, легевні хвороби, ВІЛінфекція*. — № 4 (35). — 2018. — С. 33-40.
15. Паліативне лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень ускладнений супутньою патологією / Секела М.В., Мажак К.Д., Мотрук Ю.В., Кузик П.В., Рак Л.М., Максимович М.М. // «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» - Збірник наукових праць щорічної 12-ої наук.-практ конф. з міжнародною приуроченою до Дня науки, 75-річчя інституту, 105-річчя Г.С.Мосінга м. Львів, 21–22 травня 2015. — Вип. 12. — С. 220-224.
16. Патогенетичне обґрунтування застосування тівортину у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень [Текст] / Тодоріко Л.Д., Єременчук І.В. // *Актуальна інфектологія* — 2015. № 2(7) — С. 58 — 62.
17. Тодоріко Л.Д. Особливості еволюції імунопатогенезу лікарсько-стійкого туберкульозу [Текст] / Л.Д. Тодоріко // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. — 2014. — № 3(Спецвипуск). — С. 16-20.