



Г.Д. Штибель

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Клінічна оцінка ефективності застосування глюкозамінілмурамілпентапептиду і похідного метилксантинату в комплексній терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз

Мета роботи — вивчити ефективність застосування глюкозамінілмурамілпентапептиду і похідного метилксантинату в комплексній терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 53 пацієнти. В якості патогенетичних препаратів на тлі антимікобактеріальної терапії (АМБТ) застосовували глюкозамінілмурамілпентапептид (ГАМПЕД) і похідний метилксантинат (МЕКС). Хворих поділено на три групи: перша (контрольна) нараховувала 22 пацієнти, що одержували лише АМБТ; друга складалася з 15 осіб, у комплексне лікування яких було долучено ГАМПЕД (АМБТ + ГАМПЕД), і третя група (16 пацієнтів) на тлі АМБТ отримувала ГАМПЕД і МЕКС (АМБТ + ГАМПЕД + МЕКС). Усім хворим у інтенсивну фазу АМБТ (до лікування, через 2, 4, 6 і 8 міс) проводили комплексне клініко-рентгенологічне, мікробіологічне і загальнолабораторне обстеження.

Результати та обговорення. У разі застосування на тлі АМБТ ГАМПЕД і похідного метилксантинату на $(2,7 \pm 0,3)$ міс швидше припиняється бактеріовиділення, на $(2,3 \pm 0,3)$ міс розсмоктування вогнищ і інфільтрації та на $(2,6 \pm 0,3)$ міс загоєння порожнин розпаду порівняно з контролем.

Висновки. У разі призначення глюкозамінілмурамілпентапептиду і похідного метилксантинату (третя схема лікування) або лише глюкозамінілмурамілпентапептиду (друга схема) підвищується ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз порівняно з хворими, які отримували лише антибактеріальну терапію.

Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз, клінічна оцінка, патогенетичне лікування, ефективність.

Поширення туберкульозу (ТБ) на території України, насамперед мультирезистентного, як найзагрозливішого, призводить до втрати працездатності, ослаблення здоров'я населення України, підвищення рівня інвалідності та смертності [2, 7, 9, 10, 12, 13, 16, 17].

Однією з головних причин епідемії мультирезистентного ТБ (МРТБ) є сприятливі умови для селекції стійких до ліків мікобактерій туберкульозу (МБТ): брак повноцінного контрольованого лікування, перерви у лікуванні, погана ізоляція хворих у стаціонарах (нозокоміальна

контамінація) тощо. Разом із тим існують і специфічні передумови для інфікування пацієнтів резистентними штамми МБТ [1]. Одним із головних чинників контролю за епідемічною ситуацією щодо туберкульозу є ефективне лікування хворих, оскільки, крім вилікування конкретного випадку, відбувається розрив епідемічного ланцюга, що сприяє поліпшенню епідемічної ситуації зогалом [5, 6, 12].

Лікування хворих на МРТБ та ТБ із розширеною резистентністю (РРТБ) складне і відрізняється від лікування хворих на хіміочутливий ТБ за режимами хіміотерапії, препаратами, терміном та частотою небажаних побічних ефектів. На

Таблиця 1. Розподіл хворих на МРТБ за клінічними формами, наявністю деструкцій у легенях та варіантами лікування

Форма	Перша група (АМБТ)		Друга група (АМБТ + ГАМПЕД)		Третя група (АМБТ + ГАМПЕД + МЕКС)	
	Разом	Деструкція (абс./%)	Разом	Деструкція (абс./%)	Разом	Деструкція (абс./%)
Інфільтративна	10	10/100	7	7/100	9	9/100
Дисемінована	12	12/100	8	8/100	7	7/100
Разом	22/100	22/100	15	15/100	16	16/100

ефективність лікування впливають такі чинники: поширеність МРТБ серед нових випадків ТБ, недостатнє забезпечення медикаментами, порушення хворим режиму на стаціонарному та амбулаторному етапах лікування, вживання алкоголю і наркотиків, а також високий рівень ко-інфекції ВІЛ/ТБ, супутніх захворювань [2, 6, 15].

Лікування ТБ ускладнюється тим, що профіль медикаментозної резистентності МБТ постійно розширюється, особливо в разі МРТБ та РРТБ. Для таких хворих складно підбирати режими хіміотерапії, які б включали не менше чотирьох дієвих препаратів. Це зумовлює високу летальність та низьку ефективність лікування [2, 6, 7].

Останніми роками постійно удосконалюють схеми лікування хіміорезистентного ТБ [6, 13, 16]. Для підвищення ефективності комплексної хіміотерапії поряд із пошуками протитуберкульозних препаратів, схем етіотропної терапії розробляють методи диференційованого застосування патогенетичних засобів [3, 5, 8, 11, 13, 14].

Окрім антимікобактеріальних препаратів (АМБП), що мають специфічну бактеріоцидну дію, вивчають ефективність неспецифічних засобів, які підвищують опірність організму, поліпшують обмін речовин, прискорюють репаративні процеси, впливають на перебіг специфічного запалення [3, 4, 11]. Саме підвищенню ефективності лікування хворих на МРТБ шляхом поєднання етіотропної та патогенетичної терапії присвячено наші дослідження.

Мета роботи — вивчити ефективність застосування глюкозамінілмурамілпентапептиду і похідного метилксантинату в комплексній терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 53 пацієнти. В якості патогенетичних препаратів на тлі антимікобактеріальної терапії (АМБТ) застосовували глюкозамінілмурамілпентапептид (ГАМПЕД) і похідний метилксантинату (МЕКС). Хворих розподілено на три групи: перша (контрольна) нараховувала 22 пацієнти, які одержували лише АМБТ; в комплексне лікування другої, що скла-

далася з 15 осіб, долучено ГАМПЕД (АМБТ + ГАМПЕД), і третя група — на тлі АМБТ отримували одночасно ГАМПЕД і МЕКС (АМБТ + ГАМПЕД + МЕКС). Усім хворим у інтенсивну фазу АМБТ (до лікування, через 2, 4, 6 і 8 міс) проводили комплексне клініко-рентгенологічне, мікробіологічне і загально-лабораторне обстеження.

АМБТ проводили відповідно до тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ), у загальноприйнятних оптимальних дозах із розрахунку на кілограм маси тіла (базове лікування).

ГАМПЕД призначали з метою корекції імуніологічних порушень, а похідний МЕКС для нормалізації реологічних властивостей, поліпшення мікроциркуляції та постачання тканин киснем.

ГАМПЕД призначали в разі Т-клітинної імуносупресії зі зменшенням на понад 30,0 %, або Т-лімфоцитарного пулу.

ГАМПЕД вводили внутрішньом'язово раз на 6 діб (№ 5).

Похідний МЕКС призначали під контролем артеріального тиску щоденно, вводили внутрішньовенно крапельно по 10 мл на 200,0 мл ізотонічного розчину NaCl (№ 21).

Основні критерії ефективності лікування хворих на туберкульоз: зменшення інтоксикації, розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у легенях, закриття порожнин розпаду та припинення бактеріовиділення, нормалізація загальнолабораторних показників на етапі інтенсивної фази лікування.

Результати та обговорення

Усі групи були практично ідентичними за клінічними формами, наявністю деструктивних змін у легеневої тканині та структурою резистентності збудника до АМБП (табл. 1). У всіх хворих був уперше діагностований МРТБ легень. У всіх майже з однаковою частотою констатовано інфільтративну і дисеміновану форми специфічного процесу.

Результати дослідження свідчать, що в разі застосування ГАМПЕД у хворих на МРТБ на ранньому етапі АМБТ (друга група) в 1,6 разу

Таблиця 2. Частота і термін зникнення ознак інтоксикації залежно від схем лікування у хворих на МРТБ легень

Група	Разом	Термін, міс			
		2	4	6	8
Перша, абс./%	22	9/40,9	7/31,8	6/27,3	—
Друга, абс./%	15	10/66,7*	5/33,3	—	—
Третя, абс./%	16	13/81,3*	3/18,7*	—	—
Разом, %	53	32/60,4	15/28,3	6/11,3	—

Примітка. * Різниця вірогідна відносно показників першої групи ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Частота і термін припинення бактеріовиділення (культурально), розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін залежно від схеми лікування у хворих на МРТБ легень

Група	Позитивна рентгенодинаміка (за частотою розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін)					Частота припинення бактеріовиділення				
	Термін, міс				Часткове розсмоктування	Термін, міс				
	2	4	6	8		2	4	6	8	МБТ+
Перша, абс./%	3/13,6	6/27,3	5/22,7	3/13,6	5/22,7	7/31,8	5/22,7	5/22,7	3/13,6	2/9,1
Друга, абс./%	3/20,0*	4/26,7	4/26,7	2/13,3	2/13,3*	7/46,6	4/26,7	2/13,3	1/6,7	1/6,7
Третя, абс./%	7/43,7*	4/25,0*	3/18,7*	1/6,3*	1/6,3*	9/56,3*	3/18,7	3/18,7*	1/6,2	—
Разом	13/24,5	14/26,4	12/22,6	6/11,4	8/15,1	23/43,4	12/22,7	10/18,7	5/9,5	3/5,7

Примітка. * Різниця вірогідна відносно першої групи ($p < 0,05$).

Таблиця 4. Частота і терміни закриття порожнин розпаду залежно від схеми лікування у хворих на МРТБ легень

Група	Разом	Термін закриття порожнин розпаду, міс				Наявність порожнин розпаду
		2	4	6	8	
Перша, абс./%	22	4/18,2	5/22,8	6/27,2	3/13,6	4/18,2
Друга, абс./%	15	6/40,0*	4/26,7	2/13,3*	2/13,3	1/6,7*
Третя, абс./%	16	11/68,8**	2/12,5**	1/6,3**	1/6,3**	1/6,3*
Разом	53	21/39,7	11/20,8	9/16,9	6/11,3	6/11,3

Примітка. * Різниця вірогідна відносно показників першої групи ($p < 0,05$ — $0,01$); ** різниця вірогідна щодо показників другої та третьої груп ($p < 0,05$).

збільшилася частота та швидше зник інтоксикаційний синдром порівняно з першою групою, а за одночасного призначення ГАМПЕД і МЕКС (третя група хворих) — у 2 рази ($p < 0,05$; табл. 2). Зокрема, протягом 2 міс інтенсивної терапії зникли ознаки інтоксикації у 81,3 % хворих третьої групи і у 40,9 % першої ($p < 0,05$). Симптоми інтоксикації повністю зникли у хворих другої та третьої груп протягом 4 міс.

Подібну закономірність констатували також і стосовно показників загальнолабораторних досліджень. Зокрема, ШОЕ нормалізувалася за 2 міс інтенсивної терапії у 75,0 % хворих третьої групи і у 31,8 % першої. Також вірогідно частіше у пацієнтів другої групи, ніж першої, зменшувалася ШОЕ. Отже, ефективнішою була схема лікування — АМБП + ГАМПЕД + МЕКС, що виявлялося швидкою нормалізацією загальних показників крові та ліквідацією ознак інтоксикації.

Основними критеріями ефективності лікування хворих на туберкульоз є припинення бактеріовиділення та закриття порожнин розпаду (табл. 3, 4).

Під час порівняння результатів бактеріологічних досліджень у хворих трьох груп виявлено позитивний вплив патогенетичних засобів на термін припинення бактеріовиділення. Зокрема, за 2 міс інтенсивної терапії припинилося бактеріовиділення вірогідно частіше у хворих другої та третьої груп (46,6 і 56,3 % відповідно) порівняно з першою (31,8 %; $p < 0,05$). Середній термін припинення бактеріовиділення у першій групі становив ($4,9 \pm 0,1$) міс, у другій та третій — ($3,1 \pm 0,4$) міс ($p < 0,05$) і ($2,0 \pm 0,2$) міс ($p < 0,05$) відповідно.

Моніторинг рентгенологічних даних у динаміці свідчить про те, що значно швидше розсмоктовуються вогнища та інфільтрації у другій та

Таблиця 5. Частота і характер залишкових змін у легенях на етапі завершення інтенсивної фази лікування хворих на МРТБ залежно від схеми комплексної терапії

Наявність залишкових змін у легеневої тканині	Група					
	Перша		Друга		Третя	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Малі	3	13,6	4	26,7	5	37,5*
Великі	19	86,4	11	73,3	11	62,5*
Разом	22	100,0	15	100,0	16	100,0

Примітка. * Різниця вірогідна відносно першої групи ($p < 0,05$).

третій груп. При цьому найліпших наслідків досягнуто у хворих третьої групи, які одержували на тлі АМБТ ГАМПЕД і МЕКС. Зокрема, протягом 2 міс інтенсивної терапії значну позитивну динаміку розсмоктування вогнищ та інфільтрації констатували в другій (20,0 %) і третій групах (43,7 %), порівняно з першою (13,6 %; $p < 0,05$). Середній термін у хворих першої групи становив ($6,1 \pm 0,2$) міс, у другій та третій — ($5,6 \pm 0,1$) міс ($p < 0,05$) та ($3,8 \pm 0,1$) міс ($p < 0,05$) відповідно (див. табл. 4).

Отже, призначення на початку інтенсивної фази АМБТ ГАМПЕД і похідного МЕКС підвищує ефективність лікування хворих на МРТБ. Через 2 міс інтенсивної терапії порожнини розпаду загоїлися у 18,2 % хворих першої групи, у 40,0 % ($p < 0,05$) другої та в 68,8 % ($p < 0,01$) третьої. Наявність порожнин на момент завершення інтенсивної фази вірогідно рідше констатовано у хворих, які одержували одночасно ГАМПЕД і похідний МУКС: деструкція спостерігалася у 18,2 % хворих першої групи, у 6,7 та

6,3 % осіб другої і третьої. Отже, найефективнішою була третя схема лікування — АМБТ + ГАМПЕД + МЕКС.

У табл. 5 наведено дані про частоту і характер залишкових змін у хворих на момент завершення інтенсивної фази лікування. У разі застосування третьої (у 37,5 %) та другої (у 26,7 %) схем лікування у 2,7 і 1,9 разу частіше формувалися малі залишкові зміни, ніж у пацієнтів першої групи (13,6 %). Великі залишкові зміни формувалися значно частіше у хворих першої групи — у 86,4 %, рідше — у хворих другої (у 73,3 %) та третьої (62,5 %) груп.

Висновки

Комплексне поєднання антимікобактеріальної терапії з глюкозамінілмурамілпентапептидом і похідним метилксантинату (третя схема лікування) або антимікобактеріальної терапії з глюкозамінілмурамілпентапептидом (друга схема) підвищує ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень порівняно з хворими, які отримували лише антимікобактеріальну терапію (перша група).

При застосуванні на тлі антимікобактеріальної терапії глюкозамінілмурамілпентапептиду і похідного метилксантинату спостерігається прискорення терміну припинення бактеріовиділення на ($2,7 \pm 0,3$) міс, розсмоктування вогнищ і інфільтрації на ($2,3 \pm 0,3$) міс та загоєння порожнин розпаду на ($2,6 \pm 0,3$) міс порівняно з контролем.

Доповнення стаціонарного етапу на тлі антимікобактеріальної терапії глюкозамінілмурамілпентапептидом або глюкозамінілмурамілпентапептидом і похідним метилксантинату дає можливість скоротити термін інтенсивної фази лікування.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Барбова А.І., Черенко С.О., Старичек Г.В. та ін. Варіанти моно- і полірезистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду у хворих з новими і повторними випадками туберкульозу // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2016.— № 1.— С. 23–26.
2. Єсіпенко С.В., Філюк В.В., Герасимова Н.А. Аналіз причин поширеності мультирезистентного туберкульозу в Одеській області // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2014.— № 3 (18).— С. 85–89.
3. Зайков С.В., Пликанчук О.В. Результати лікування хворих з вперше діагнованим туберкульозом легень при застосуванні імуномодулятора мурамілпептидного ряду // Укр. пульмонолог. журн.— 2010.— № 3.— С. 30–32.
4. Ильинская И.Ф. Патогенетические основы индивидуализированной иммунокоррекции при туберкулезе // Клініч. імунол., алергол., інфектол.— 2011.— № 3.— С. 55–60.
5. Кужко М.М., Гульчук Н.М., Линник М.І. Хіміорезистентний туберкульоз: перспективи попередження та лікування // Укр. пульмонолог. журн.— 2014.— № 3.— С. 12–16.
6. Литвиненко Н.А. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів залежно від анамнезу попереднього лікування // Укр. пульмонолог. журн.— 2015.— № 1.— С. 10–14.
7. Мельник В.М., Новожилова І.О., Матусевич В.Г. Хіміорезистентний туберкульоз: стан проблеми в Україні // Укр. мед. часопис.— 2013.— № 6.— С. 26–28.
8. Мельник О.П., Мельник О.П., Островський М.М. Перспективи використання імуномодулятора мурамілпептидного ряду у хворих на інфільтративний туберкульоз у поєднанні з хронічним бронхітом // Буковинський мед. вісн.— 2015.— Т. 19, № 4 (76).— С. 220–222.
9. Петренко В.І., Радиш Г.В. Досягнення та перспективи розвитку фтизіатрії // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2013.— № 1 (12).— С. 5–13.
10. Петренко В.І., Долинська М.Г. Об'єднуємося, щоб покласти край туберкульозу! // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2016.— № 1.— С. 5–6.
11. Сахелашвілі М.І., Платонова І.Л., Балита Т.М., Штибель Г.Д. Ефективність застосування актовегіну та імунофану у комп-

- лексній терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2015.— № 1.— С. 47–52.
12. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Зайков С.В. та ін. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні // Укр. пульмонолог. журн.— 2016.— № 1.— С. 5–9.
 13. Prammamanan T. et al. In vitro activity of linezolid against multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant (XDR)-TB isolates // Int. J. Antimicrob. Agents.— 2009.— Vol. 33.— P. 190–191.
 14. Sardar P. et al. Intensive phase non-compliance to antitubercular treatment in patient with HIV-TB co-infection: a hospital-based cross-sectional study // J. Com. Health.— 2010.— Vol. 35, N 5.— P. 471–478.
 15. Shin S.S. Development of extensively drug resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment // Am. Respir. Crit. Care Med.— 2010.— Vol. 2, N 8.— P. 426–432.
 16. Walls T., Delane Shingadia. The epidemiology of paediatric tuberculosis in Europe // Current Paediatrics.— 2004.— Vol. 14.— P. 258–262.
 17. World Health Organization. Global Tuberculosis Control report // WHO report.— Geneva: Switzerland, 2012.— 273 p.

Г.Д. Штыбель

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Клиническая оценка эффективности применения глюкозаминилмурамилпентапептида и производного метилксантината в комплексной терапии больных мультирезистентным туберкулезом

Цель работы — изучить эффективность использования глюкозаминилмурамилпентапептида и производного метилксантината в комплексной терапии больных мультирезистентным туберкулезом.

Материалы и методы. В обследовании приняли участие 53 пациента. В качестве патогенетических препаратов на фоне антимикобактериальной терапии (АМБТ) назначали глюкозаминилмурамилпентапептид (ГАМПЕД) и производный метилксантината (МЕКС). Больные были разделены на три группы: первая (контрольная) состояла из 22 пациентов, которые получали только АМБТ терапию; вторая состояла из 15 человек, в комплексное лечение которых включено ГАМПЕД (АМБТ + ГАМПЕД), и третья группа (16 пациентов) на фоне АМБТ получала ГАМПЕД и МЕКС (АМБТ + ГАМПЕД + МЕКС). Всем больным в интенсивную фазу АМБТ (до лечения, через 2, 4, 6 и 8 мес) проводили комплексное клинико-рентгенологическое, микробиологическое и общепринятые лабораторные исследования.

Результаты и обсуждение. При назначении на фоне АМБТ ГАМПЕД и производного метилксантината на $(2,7 \pm 0,3)$ мес быстрее прекращается бактериовыделение, на $(2,3 \pm 0,3)$ мес рассасывание очагов и инфильтрации и на $(2,6 \pm 0,3)$ мес заживление полостей распада по сравнению с контролем.

Выводы. Назначение глюкозаминилмурамилпентапептида и производного метилксантината (третья схема лечения) или только глюкозаминилмурамилпентапептида (вторая схема) повышает эффективность лечения больных мультирезистентным туберкулезом по сравнению с больными, которые получали только антимикобактериальную терапию.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, клиническая оценка, патогенетическое лечение, эффективность.

G.D. Shtybel

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Clinical evaluation of the efficacy of glucosaminilmuramylpentaepptide and middle methylxanthine in the complex therapy of patients with multidrug resistant tuberculosis

Objective — is to study the effectiveness of the use of glucosaminilmuramylpentaepptide and derivative methylxanthine in the treatment of patients with multidrug resistant tuberculosis.

Materials and methods. 53 patients took part in the survey. As pathogenetic drugs against antitubercular treatment (АМБТ) used glucosaminilmuramylpentaepptide (conventionally named GAMPED) and derivative methylxanthine (conventionally named MEX). The patients were divided into three groups: the first, control — 22 patients who received only antitubercular treatment; the second — 15 people, in the

complex treatment of which GAMPED (AMBT + GAMPED) was added and the third group – on the background of AMBT received GAMPED and MEX (AMBT + GAMPED + MEX). All patients in the intensive phase of AMBT (before treatment, after 2, 4, 6 and 8 months) conducted a comprehensive clinicalradiological, microbiological and general laboratory examination.

Results and discussion. When applied against the background of AMBT glucosaminylmuramylpentapeptideand derivative methylxanthine, an acceleration of the termination of bacterial excretion observed on (2.7 ± 0.3) months, resorption of foci and infiltration at (2.3 ± 0.3) months and healing of cavities of decay on (2.6 ± 0.3) months, compared to control.

Conclusions. The use of glucosaminylmuramylpentapeptideand methylxanthine derivative (third regimen), or glucosaminylmuramylpentapeptide alone (second regimen), increases the efficacy of treatment in patients with multidrugresistant tuberculosis, compared with patients receiving AMT.

Key words: multidrugresistant tuberculosis, clinical evaluation, pathogenetic treatment, efficacy.

Контактна інформація:

Штибель Ганна Данилівна, аспірант кафедри фтизіатрії і пульмонології
79067, м. Львів, вул. Тракт Глинянський, 153а, кв. 150
E-mail: ufyecz80@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 23 листопада 2017 р.