

O.I.Lemko, D.V.Reshetar, T.I.Kopolovets, H. M. Pavlovych

Peculiarities of the cytokine status and inflammatory process activity in patients with community-acquired pneumonia

SI “Scientific and Practical medical center “Rehabilitation” MH of Ukraine”,
Uzhgorod

Introduction. The community-acquired pneumonia is one of the leading diseases in the structure of broncho-pulmonary diseases; its duration and prognosis significantly depend on an adequate immune response.

The aim of the work is to study peculiarities of cytokine status changes and inflammatory activity data in patients with community-acquired pneumonia during different periods of clinical periods of the disease.

Materials and methods. Complex clinical-laboratory examinations were performed in 81 patients with not severe community-acquired pneumonia in its acute period (2-nd day of hospitalization) and after the end of antibacterial treatment (early convalescence period). The levels of pro- and anti-inflammatory cytokines and some inflammatory process activity parameters were measured by enzyme immunoassay.

Results. It was determined that the general course of etiological medication doesn't lead to a proper balance of pro- and anti-inflammatory cytokines and inflammatory process activity parameters' normalization. These testify the inflammation incompleteness in the broncho-pulmonary system and indicate the necessity of recovery treatment at early convalescence period immediately after antibiotic therapy.

Key words: community-acquired pneumonia, cytokine status.

Відомості про авторів:

Лемко Ольга Іванівна – д.мед.н., пров. н.с. лабораторії імунології та біохімії ДУ НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України. Адреса: Ужгород, вул. Великокам'яна, 10, тел.: (0312) 63-74-62.

Решетар Діана Василівна – н.с., зав. відділу пульмонології ДУ НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України. Адреса: Ужгород, вул. Великокам'яна, 10, тел.: (0312) 63-74-62.

Кополовець Тетяна Іванівна – м.н.с. лабораторії імунології та біохімії ДУ НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України. Адреса: Ужгород, вул. Великокам'яна, 10.

Павлович Габрієла Михайлівна – м.н.с. лабораторії імунології та біохімії ДУ НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України. Адреса: Ужгород, вул. Великокам'яна, 10.

УДК: 616.24-002.5-085.2/3:615.015.8-036.8

© Н.А. ЛИТВИНЕНКО, 2014

Н.А. Литвиненко

ДОЦІЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ТІОАМІДІВ ПРОТЯГОМ ІНТЕНСИВНОЇ ФАЗИ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ, КОТРИМ ПІД ЧАС ПОПЕРЕДНІХ КУРСІВ ХІМІОТЕРАПІЇ НЕ ЗАСТОСОВУВАЛИ ЕТІОНАМІД (ПРОТІОНАМІД)

ДУ «Національний Інститут фтизиатрії і пульмонології

ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

Мета. Дослідити доцільність застосування етіонаміду (протіонаміду) протягом інтенсивної фази хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз
36. наук. спраць співробіт. НМАПО _____ 497
імені П.Л.Шупика 23 (3)/2014

легень, котрим під час попередніх курсів хіміотерапії не застосовували етіонамід (протіонамід).

Матеріали і методи. Отримано результати лікування 117 хворих на МР ТБ (без розширеної резистентності мікобактерій туберкульозу), яким під час попередніх курсів хіміотерапії не застосовували тіоаміди. Усі хворі лікувались в 2 терапевтичному відділенні НІФП НАМН протягом 2006–2013 років. Хворих, які підлягали обстеженню, поділили на групи порівняння: 1-ша - застосовували 5 ефективних протитуберкульозних препарати (ПТП) (до яких збережена чутливість МБТ), та додатково до них етіонамід (протіонамід) – 45 пацієнтів; 2-га - застосовували 5 ефективних ПТП, без етіонаміду (протіонаміду) – 72 пацієнти.

Результати. Встановили вірогідно вищу ефективність лікування у хворих 1-ї групи, порівняно з хворими 2-ї: бактеріовиділення припинилось у 88,9 % проти 70,8 % хворих, відповідно ($p < 0,05$), на фоні незначного зростання кількості диспепсичних та гепатотоксичних побічних ефектів на 8,6 % ($p > 0,05$), що дозволило знизити вартість-ефективність режиму хіміотерапії з 402,4 до 322,6 грн.

Висновки. У хворих на МРТБ, навіть у разі встановлення резистентності МБТ до тіоамідів, з метою підвищення ефективності лікування та заощадження державних коштів, доцільно застосовувати протіонамід (етіонамід) – додатково до 5-ти ефективних протитуберкульозних препаратів. Це стосується пацієнтів, котрим під час попередніх курсів ХТ не застосовували етіонамід (протіонамід).

Ключові слова: хіміотерапія, припинення бактеріовиділення, мультирезистентний туберкульоз, тіоаміди.

ВСТУП

Невирішеною проблемою у світі залишається лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МР ТБ). На даний час немає чітких рекомендацій, що мають високий рівень доказовості, щодо кількості протитуберкульозних препаратів (ПТП), котрі повинні входити у склад режимів хіміотерапії, а також щодо тривалості інтенсивної та підтримуючої фаз хіміотерапії.

На даний час доведені з достатнім рівнем доказовості лише наступні рекомендації щодо режимів хіміотерапії (ХТ) для хворих на МР ТБ. По-перше, інтенсивна фаза хіміотерапії (ІФХТ) повинна включати не менше ніж 4-х ефективних ПТП II ряду [1, 2, 3, 5] та додатково до них піразинамід (Z) – навіть у разі визначення до нього резистентності МБТ, так як цей препарат підсилює дію фторхінолонів [4]. Ефективними ПТП вважаються такі, що відповідають наступним умовам: згідно тесту медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу (ТМЧ МБТ), до них збережена чутливість МБТ; не було епізодів невдалого лікування туберкульозу у разі застосування цих препаратів; відсутній контакт із хворими, що мали резистентність МБТ до цих препаратів; невисока частота резистентності МБТ до цих препаратів у відповідному регіоні; немає досвіду застосування цих ПТП у регіоні [1, 2, 3, 5]. По-друге, 4 ефективних ПТП обов'язково повинні включати фторхінолон, аміноглікозид, тіоамід (етіонамід (Et) або протіонамід (Pt)) та циклосерин, котрі за необхідності можуть бути замінені на парааміносаліцилову кислоту (PAS). Таким чином, режим ХТ включає 2 ПТП із високою бактерицидною активністю, та додатково до них ще як мінімум 2 додаткових ПТП із низькою активністю [5]. Таким чином, навіть у разі отримання резистентності до тіоамідів, існують рекомендації щодо включення їх до режиму хіміотерапії.

Мета роботи. Встановити доцільність застосування етіонаміду (протіонаміду) протягом інтенсивної фази хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, котрим під час попередніх курсів хіміотерапії не застосовували етіонамід (протіонамід).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчення ефективності індивідуалізованих режимів хіміотерапії для хворих на МР ТБ проводили в рандомізованому контрольованому проспективному дослідженні, яке включало 117 хворих на МР ТБ (без розширеної резистентності МБТ до ПТП), котрим під час попередніх курсів ХТ не застосовували етіонамід (протіонамід). Усі хворі лікувались в 2 терапевтичному відділенні НІФП НАМН протягом 2006–2013 років. Хворих, що увійшли у дослідження, поділили на групи порівняння: 1-ша - застосовували 5 ефективних ПТП (до яких збережена чутливість МБТ), та додатково до них етіонамід (протіонамід) – 45 пацієнтів; 2-га - застосовували 5 ефективних ПТП, без етіонаміду (протіонаміду) – 72 пацієнти.

Хворі, які отримували різні режими хіміотерапії та були включені у різні групи порівняння, не відрізнялись за віком, статтю, поширеністю туберкульозу, кількістю та розмірами деструкцій, встановленим випадком туберкульозу, що дозволяє отримати вірогідні дані стосовно ефективності цих режимів хіміотерапії.

Усім хворим проводили загально клінічні методи обстеження; рентгенологічне обстеження – оглядова і бокова рентгенографія органів грудної клітки, томографія, комп'ютерна томографія (за показаннями); дослідження харкотиння на МБТ методом флотації і посіву; визначення чутливості МБТ до всіх ПТП.

Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігались, оброблювались та обчислювались за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей вивчались за непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням критерію Х². Методи непараметричної рангової статистики застосовували у разі обчислювань невеликої кількості спостережень (до 30), які не підлягали закону нормального розподілення. Два порівнювані режими хіміотерапії вважали клінічно еквівалентними якщо 95,0 % довірчий інтервал знаходився у межах $\pm 5,0$ % різниці відношення припинення бактеріовиділення/продовження на момент завершення ІФХТ [6].

За для вирішення питання щодо доцільності застосування у хворих на МР ТБ різних режимів хіміотерапії, розраховували вартість-ефективність відповідних режимів ІФХТ. Вартість – ефективність режиму хіміотерапії – відношення показників абсолютної вартості режиму хіміотерапії щодо ефективності лікування туберкульозу (частота припинення бактеріовиділення). Абсолютна вартість режиму хіміотерапії – це вартість препаратів, які застосовуються у режимі хіміотерапії за фіксований термін, та розраховується згідно цін державної закупівлі ПТП.

Ефективність лікування на момент завершення ІФХТ оцінювали за наступними показниками: припинення бактеріовиділення та загоєння каверн; припинення бактеріовиділення та збереження каверн; припинення бактеріовиділення загалом; продовження бактеріовиділення; виникнення побічних реакцій, що призвели до відміни ПТП; виникнення побічних реакцій на тіоаміди. Робота виконана за кошти державного бюджету.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на МР ТБ, котрим під час попередніх курсів ХТ не застосовували етіонамід (протіонамід), не залежно від результату ТМЧ МБТ до Et (Pt), на

ФТИЗИАТРИЯ І ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

момент завершення ІФХТ бактеріовиділення припинилось у 88,9 % хворих, котрим застосовували 5 ефективних ПТП, та додатково до них етіонамід (протіонамід), порівняно з 51 (70,8 %) хворими, котрим застосовували 5 ефективних ПТП, без етіонаміду (протіонаміду), $p < 0,05$ (табл. 1). При цьому загоєння каверн на фоні припинення бактеріовиділення встановили у однакової кількості хворих – у 40,0 % та у 34,7 % хворих, відповідно ($p > 0,05$). Оскільки основними побічними ефектами Et(Pt) є диспепсичні та гепатотоксичні, серед хворих, котрим застосовували Et(Pt), порівняно з тими, котрим не застосовували, вони були зареєстровані у 26,7 % та у 18,1 % хворих, відповідно ($p > 0,05$).

Таблиця 1

Ефективність лікування хворих на МР ТБ, котрим під час попередніх курсів ХТ не застосовували етіонамід (протіонамід)

Показник ефективності лікування	Кількість хворих			
	Застосування 5-и ефективних ПТП, та додатково до них етіонамід (протіонамід) (n=45)		Застосування 5-и ефективних ПТП, без етіонаміду (протіонаміду) (n=72)	
	Абс.	%	Абс.	%
МБТ(-) Кав(-)	18	40,0	25	34,7
МБТ(-) Кав(+)	20	44,4	22	30,6
Перерва МБТ(-)	2	4,4	4	5,6
МБТ(-) загалом	40	88,9*	51	70,8
Перерва МБТ(+)	1	2,2	2	2,8
Невдача МБТ (+)	4	8,9*	17	23,6
МБТ(+)	5	11,1*	19	26,4
Помер	0	0	2	2,8
Реєстрація диспепсичних та гепатотоксичних побічних ефектів	12	26,7	13	18,1

Примітка: * - значення показників між хворими на МР ТБ, що отримували та не отримували у режимах ХТ етіонамід (протіонамід), вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

Вартість-ефективність різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії для хворих на МР ТБ представлена у таблиці 2. Абсолютна вартість режимів хіміотерапії для лікування одного хворого між хворими 1-ї та 2-ї груп порівняння становила 28680 грн. проти 28488 грн., а їх вартість – ефективність у 1,2 разів менша у разі застосування 5-ти ефективних ПТП (піразинамід (Z), левофлоксацин (Lfx), канаміцин (Km), циклосерин (Cs), парааміносаліцилова кислота (Pas)) та додатково до них Pt, порівняно з режимом хіміотерапії, коли застосовували 5 ефективних ПТП, без Pt.

Вартість-ефективність режимів хіміотерапії для хворих на РР ТБ, у разі призначення різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії

Режими хіміотерапії	Схема розрахунку	Вартість грн.	Ефективність хіміотерапії (частота припинення бактеріовиділення, %)	Вартість/ефективність
1-ша група 8ZLfxKmPasCsPt	240 діб * (0,27 грн. * 4 табл. + 10,0 грн.* 2 таб. + 4,0 грн. + 3,29 грн.* 12 г + 18,0 грн. * 3 табл. + 0,25 грн.* 3 табл.)	28680	88,9	322,6
2-га група 8ZLfxKmPasCs	240 діб * (0,27 грн. * 4 табл. + 10,0 грн.* 2 таб. + 4,0 грн. + 3,29 грн.* 12 г + 18,0 грн. * 3 табл.)	28488	70,8	402,4

ВИСНОВКИ

Встановили вірогідно вищу ефективність лікування у хворих на МР ТБ, котрим призначали тіоаміди протягом інтенсивної фази хіміотерапії додатково до 5-ти ефективних протитуберкульозних препаратів, порівняно з хворими, яким застосовували лише 5 ефективних протитуберкульозних препаратів: бактеріовиділення припинилось у 88,9 % проти 70,8 % хворих, відповідно ($p < 0,05$), на фоні незначного зростання кількості диспепсичних та гепатотоксичних побічних ефектів на 8,6 % ($p > 0,05$), що дозволило знизити вартість-ефективність режиму хіміотерапії у 1,2 рази.

Таким чином, у хворих на МРТБ, навіть у разі встановлення резистентності МБТ до тіоамідів, з метою підвищення ефективності лікування та заощадження державних коштів, доцільно застосовувати протіонамід (етіонамід). Це стосується пацієнтів, котрим підчас попередніх курсів ХТ не застосовували етіонамід (протіонамід).

Література

1. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / J. A. Caminero [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10. – P. 621–629.
2. Chang K. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis : Update 2012 / K. Chang, W. Yew // *Respirology.* – 2013. – Vol. 18. – P. 8–21.
3. Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the West Europe and United States: Epidemiology, Surveillance, and Control / G. B. Migliori [et al.] // *Clin. Chest Med.* – 2009. – Vol. 30. – P. 637–665.
4. Pyrazinamide may improve fluoroquinolone-based treatment of multidrug-resistant tuberculosis / K.C. Chang [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – № 10. – P. 1300–1312.
5. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis / Evan W. Orenstein [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* - 2009. - Vol. 9. - P. 153–161.

6. Лапач С. М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. М. Лапач, А. В. Чубенко, П. М. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

Н.А. Литвиненко

Целесообразность применения тиаамидов в интенсивную фазу химиотерапии у больных с множественной лекарственной устойчивостью, которым во время предыдущих курсов химиотерапии не применяли этионамид (протионамид)

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины», Киев

Цель. Исследовать целесообразность применения этионамида (протионамида) в течение интенсивной фазы химиотерапии у больных мультирезистентным туберкулезом легких, которым во время предыдущих курсов химиотерапии не применяли этионамид (протионамид).

Материалы и методы. Получены результаты лечения 117 больных с МЛУ (без широкой лекарственной устойчивости), которым во время предыдущих курсов химиотерапии не применяли тиаамиды. Все больные лечились в 2 терапевтическом отделении НИФП НАМН в течение 2006 - 2013 годов. Больных, вошедших в исследование, разделили на группы сравнения: 1-я - применяли 5 эффективных ПТП (к которым сохранена чувствительность МБТ), и дополнительно к ним этионамид (протионамид) - 45 пациентов; 2-я - применяли 5 эффективных ПТП, без этионамида (протионамида) - 72 пациента.

Результаты. Установили достоверно высокую эффективность лечения у больных 1-й группы, по сравнению с больными 2-й: бактериовыделения прекратилось у 88,9 % против 70,8 % больных, соответственно ($p < 0,05$), на фоне незначительного роста количества диспепсических и гепатотоксических побочных эффектов на 8,6 % ($p > 0,05$), что позволило снизить стоимость-эффективность режима химиотерапии с 402,4 до 322,6 грн.

Выводы. У больных с МЛУ, даже в случае установления резистентности МБТ к тиаамидам, с целью повышения эффективности лечения и сбережения государственных средств, целесообразно применять протионамид (этионамид) - дополнительно к 5-ти эффективным противотуберкулезным препаратам. Это касается пациентов, которым во время предыдущих курсов ХТ не применяли этионамид (протионамид).

Ключевые слова: химиотерапия, прекращение бактериовыделения, мультирезистентный туберкулез, тиаамиды.

N.A. Lytvynenko

Appropriateness of using thioamides at the intensive phase of chemotherapy for mdr-tb patients, who were not administered ethionamid (prothionamid) during previous treatment

State Institution “National Institute Of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv

Aim. To establish the feasibility of Ethionamid (Prothionamid) during the intensive phase of chemotherapy for MDR-TB patients, who were not administered ethionamid (prothionamid) during the previous treatment.

Materials and methods. The results of the treatment of 117 patients with MDR (without extensively drug-resistance), who were not administered Ethionamid (Prothionamid) during the previous treatment, were obtained. All the patients underwent treatment at the National TB Institute in 2006 - 2013. The patients were divided into two comparison groups. The patients of the 1st group (45 cases) were administered 5 effective antiphthisic agents plus Ethionamid (Prothionamid); the patients of the 2nd group (72 cases) were administered 5 effective antiphthisic agents without Ethionamid (Prothionamid).

Results. The high treatment efficiency was observed in the patients of the 1st group as compared to that in the patients of the 2nd group: the abacillation was observed in 88.9 % versus 70.8 % of cases, respectively ($p < 0.05$), the side effects (dyspeptic and hepatotoxic) were not significant (increased by 8,6%) ($p > 0,05$); due to that the cost-effectiveness of chemotherapy regimen reduced (402.4 vs. 322.6 UAH).

Conclusions. MDR-TB patients should receive 5 effective antiphthisic agents plus Ethionamid (Prothionamid), even though there is MTB resistance to thioamides, in order to increase the effectiveness of the treatment and save public money. The patients who did not receive Ethionamid (Prothionamid) during the previous treatment are directly affected.

Key words: chemotherapy, abacillation, multidrug-resistant tuberculosis, thioamides.

Відомості про автора:

Литвиненко Наталія Анатоліївна – с. н. с. відділення фтизіатрії НІФП НАМН.
Адреса: Київ, вул. Амосова, 10, тел.: (044) 275-41-33.

УДК 616.24-002.5:615.015.8-078

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2014

С.О. Черенько, Н.В. Гранкіна, Ю.О. Сенько

ДИНАМІКА ПРИПИНЕННЯ БАКТЕРІОВИДІЛЕННЯ У ХВОРИХ З НОВИМИ ВИПАДКАМИ МУЛЬТИРЕЗИ-СТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Мета. Вивчити динаміку припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази хіміотерапії для визначення її оптимальної тривалості.