

34. Cairns C.B. Bench to bedside: Tumor necrosis factor- α : From inflammation to resuscitation / C.B. Cairns, E.A. Panacek, A.H. Harken [et al.] // Acad. Emerg. Med. – 2010. – Col. 7. – P. 930-941.
35. Fujita M. Overexpression of tumor necrosis factor- α produces an increase in lung volumes and pulmonary hypertension / M. Fujita, J.M. Shannon, C.G. Irvin. [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2011. – V. 280. – P. 39-49.
36. Fingerhut M. Contribution of occupational risk factors to the global burden of disease – a summary of findings / M. Fingerhut, T. Driscoll, D. Nelson [et al.] // Scand. J. Work, Environ. and Health. – 2012. – V.31, №1. – P. 58-61.
37. Hofbauer K.H. Inflammatory cytokines stimulate adrenomedullin expression through nitric oxide-dependent and independent pathways / K.H. Hofbauer, E. Schoof, A. Kurtz [et al.] // Hypertension. – 2012. – №39. – P. 161-167.
38. Meldrum M. The role of occupation in the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / M. Meldrum, R. Rawbone, A.D. Curran et al. // Occup. Environ. Med. – 2005. – №62. – P. 212-214.
39. Mouthon L. Pulmonary arterial hypertension: an autoimmune disease? / L. Mouthon, L. Guillevin, M. Humbert [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – №26. – P. 986-988.
40. Oppenheim J. Cytokine reference / J. Oppenheim, M. Feldman – London: Academic Press, 2010. – P. 356-412.
41. Rabinovich R.A. Increased tumour necrosis factor- α plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients / R.A. Rabinovich, M. Figueras, E. Ardite [et al.] // Eur. Respir. J. – 2012. – №21. – P. 789-794.
42. Shi Z. Inhibition Effect of Secondary Phosphate Mineral Precipitation on Uranium Release from Contaminated Sediments / Z. Shi, C. Liu, J.M. Zachara [et al.] // Environ. Sci. Technol. – 2009. – №21. – P. 8344-8349.
43. Yende S. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects / S. Yende, G. W. Waterer, E. A. Tolley [et al.] // Thorax. – 2006. – №61. – P. 10-16.

Реферати

**ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОПАТОЛОГИИ
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

Калмыков А. А.

В статье проведен анализ литературных данных об иммунном воспалении при профессиональной патологии органов дыхания. Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению иммунологических аспектов патогенеза профессиональных болезней легких, механизмов их прогрессивного течения, данная проблема далека от своего решения. Это обуславливает перспективы дальнейших исследований — изучение эндо- и экзогенных механизмов иммунного воспаления при профессиональной патологии органов дыхания.

Ключевые слова: воспаление, профессиональная патология, органы дыхания, патогенез.

Статья надійшла 30.10.2012 р.

**IMMUNE-INFLAMMATORY ISSUES OF RESPIRATORY
OCCUPATIONAL PATHOLOGY**

Kalmykov O.O.

Literature analysis of data concerning immune inflammation in occupational respiratory pathology was performed in the review. While there are many investigations in this field, the problem is too far from its solution. This predicts further perspectives of investigations — evaluation of exo- endogenous mechanisms of inflammation in occupational respiratory pathology.

Key words: inflammation, occupational pathology, respiratory organs, pathogenesis.

УДК 616.24-002.5-08

О.В. Філатова, М.І. Бойко

ВДІЗ України «Українська медицина стоматологічна академія», м. Полтава

**АКТУАЛЬНІСТЬ ТА ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМ ЛІКУВАННЯ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО
ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

Аналіз літератури свідчить про серйозність проблеми хіміорезистентного туберкульозу. Недостатньо досліджені питання, щодо попередження та запобігання виникнення первинної стійкості до протитуберкульозних препаратів. Акцентується увага на необхідності якумога швидше виявити резистентність мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних ліків для подальшого коректного лікування хворих.

Ключові слова: туберкульоз, стійкість, лікування, протитуберкульозні препарати.

Роботи є фрагментом науково-дослідної роботи «Вивчити ефективність організації лікування хворих на туберкульоз легень і вдосконалити заходи щодо її поліпшення» кафедри фтизіатрії з дитячою хірургією (номер держреєстрації 0108U000216).

Розповсюджена стійкість мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів залишається однією із актуальних та найпоширеніших проблем у всьому світі. У боротьбі із хіміорезистентним туберкульозом велика роль належить постійно діючій системі моніторингу епідеміологічної ситуації [8].

Метою роботи було проаналізувати поширеність хіміорезистентного туберкульозу в усьому світі набула ледве керованого характеру, а деякими країнами навіть розглядається як загроза національної безпеки.

У зв'язку з такою ситуацією боротьба з цією хворобою стала глобальною, про що свідчить поява багатьох керівних та рекомендаційних видань, і велика кількість публікацій окремих авторів [12]. В Україні частота первинної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів складає від 7,0 до 20,0 % у різних регіонах, а вторинна стійкість сягає 75,0 %. Туберкульоз із мультирезистентністю спостерігається майже у 9,0 % хворих із вперше діагностованим туберкульозом. Хіміорезистентний туберкульоз є дуже поганою прогностичною ознакою щодо взяття під контроль епідемії туберкульозу [22].

Існують відомості, щодо розповсюдженості медикаментозної стійкості МБТ до протитуберкульозних препаратів відсутні, на що вказують як іноземні дослідники [12,24], так й вітчизняні автори [14].

Петренко В.М. із співавторами звертають увагу, що Україна немає офіційних даних щодо частоти медикаментозної резистентності через відсутність єдиної стандартної звітності, технічні труднощі визначення резистентності МБТ (відсутність стандартних середовищ тощо), неналежну організацію вирішення цієї проблеми. За офіційними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я з року в рік в усьому світі зростає кількість хворих на резистентні форми туберкульозу, а з 2006 року набуває значення розширена резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів [14].

Достовірні дані відносно кількості випадків мультирезистентного туберкульозу в Україні на сьогодні відсутні, а в літературі наведені результати аналізу випадків розширеної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів лише в окремих регіонах. Так, у клініках Державної установи “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної Академії медичних наук України” (НІФП), серед хворих на мультирезистентний туберкульоз, розширена резистентність МБТ виявлена у 5,2 % хворих [22]. Отже, ситуація щодо розповсюдженості в Україні множинної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів може бути об'єктивною лише тоді, коли будуть одержані достовірні дані із адміністративних територій України та буде проведений їх ретельний аналіз, який дозволить визначити як загальноукраїнські тенденції, так і регіональні особливості.

Літературні джерела надають різні методи виявлення резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів, та питання забезпечення якості при проведенні тестів на медикаментозну чутливість [13,16,6].

Серед публікацій останніх років зустрічається не мало робіт, які описують різні молекулярногенетичні методи визначення медикаментозної стійкості МБТ [11,1], однак їх використання обмежене через значну вартість.

Деякі публікації висвітлюють питання епідеміології та виявлення випадків мультирезистентного туберкульозу, піддають аналізу чинники ризику виникнення хіміорезистентного туберкульозу [10, 19]. Найчастіше хіміорезистентний туберкульоз виникає у тих випадках, коли лікування перерване чи не завершено по таким причинам: або пацієнти, відчувши себе краще, і одразу припиняють вживати антимікобактеріальні препарати, або лікар призначає неправильний режим лікування. Певну роль відіграє і дефіцит протитуберкульозних препаратів у містах та районах [11, 3].

Більшість авторів вважає, що одним із найважливіших чинників формування резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів є порушення режиму лікування у вперше виявлених хворих на туберкульоз. Причини неефективного лікування хворих на туберкульоз, вивчалися багатьма авторами, однак, вони потребують системного аналізу та визначення статистично доведеного ступеню ризику, що дозволить оптимально врахувати їх при визначенні заходів контролю за туберкульозом. Лікування хіміорезистентного туберкульозу дуже складне та тривале (не менше 2 років), дорого коштує (приблизно в 100 разів дорожче за чутливий до ліків туберкульоз) та часто супроводжується токсичними побічними реакціями [20].

В іншій роботі авторів [5], висвітлені деякі проблемні питання щодо організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз та пропонуються можливі шляхи їх розв'язання. Однак комплексного наукового дослідження, яке б охоплювало всі важливі аспекти проблеми організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз, з відповідними практичними рекомендаціями, на сьогодні не існує, хоча таке дослідження, враховуючи сучасну ситуацію з хіміорезистентним туберкульозом в Україні та в цілому світі, було б актуальним.

В іншому дослідженні, запропонована методика поетапного комп'ютерного аналізу з виявленням діагностичних коефіцієнтів та інформативності ознак, в основу чого закладено метод A.Wald, зазначений як “неоднорідна послідовна статистична процедура розпізнавання” [17].

Ми наводимо результати ретроспективного дослідження, що базується на реєстрах хворих, які вибули з протитуберкульозних стаціонарів. Ці реєстри розроблені як компонент Державної системи моніторингу туберкульозу та встановлені більш ніж у 20 суб'єктах Російської Федерації. На підставі аналізу даних щодо хворих на туберкульоз, які вибули із стаціонарів, були визначені та оцінені фактори, що виявляли сильний зв'язок із достроковим припиненням лікування, яке відбулося з вини пацієнта. Проведено описовий та одномірний аналізи, та багатофакторне моделювання для визначення факторів, які втручаються, та систематичних помилок (логічне регресійне моделювання). Для випадку стаціонарного лікування на основі логічної регресійної моделі розроблено прогностичне правило, яке дозволяє формувати групи високого ризику переривання лікування для організації цільових заходів щодо підвищення ефективності боротьби із туберкульозом [2].

Сучасним лабораторіям, що займаються виявленням стійкості до протитуберкульозних препаратів терміново потрібні швидкі та надійні методи виділення МБТ. Діагностичні методи можуть бути розділені на дві великі групи: генотипові і фенотипові. В даному огляді описано старі та нові фенотипові методи індикації і ідентифікації мікобактерій туберкульозу та визначення їх медикаментозної стійкості. Виявлення комплексу *M. tuberculosis* у клінічних зразках – один із основних діагностичних підходів у фтизіатрії. Та на жаль швидкий метод бактеріоскопії має низьку чутливість. Метод мікроскопічного дослідження кислотостійких бактерій із забарвленням за Цилем Нільсеном дозволяє протягом доби отримати результати, але він має низьку чутливість — 33,0 %. Люмінесцентна мікроскопія збільшує чутливість бактеріоскопії на 10,0 - 30,0 %. Бактеріологічні методи більш інформативні, діагностична специфічність — 100 %, аналітична чутливість методу 100–200

мікробних клітин в 1,0 мл матеріалу. Проте, для отримання відповіді з використанням щільних середовищ необхідно 4–8 тижнів [23].

Труднощі у виявленні мікобактерій, не дивлячись на збільшення частоти захворюваності туберкульозом і тяжкість його перебігу, пов'язані, з великим відсотком олігобацилярних хворих, та з мінливістю збудника. Крім того, такі біологічні особливості МБТ, як повільний ріст (3–4 тижні) й особливі поживні середовища, вносять ряд складностей у діагностику туберкульозу [4].

Жодне з існуючих поживних середовищ не відповідає оптимальним вимогам, у зв'язку із чим для підвищення результативності методів бактеріологічної діагностики автори радять користуватися паралельно двома, чи навіть трьома різними середовищами. В бактеріології використовується поживне середовище Левенштейна Єнсена. До недоліків цього середовища відносяться низька частота індикації мікобактерій з досліджуваного матеріалу, довгі терміни появи перших колоній. Спроби створити поживне середовище не менш чутливе, ніж середовище Левенштейна Єнсена, закінчилось розробкою середовища Фінна 2 [15].

Використання комплексу різних за хімічним складом середовищ частково вирішує проблему так званих, "видимих мікобактерій, що не ростуть". Зростаюча метаболічна мінливість мікобактеріальної популяції є основою парадоксальних ситуацій, коли навіть при наявності гіпербацилярності, ріст культури отримують тільки на одному із середовищ. Потреба у використанні комплексу середовищ збільшується при олігобацилярності, періодичному одноразовому бактеріовиділенні [9, 18].

Істотним недоліком системи ВАСТЕС® є проблема утилізації великого об'єму радіоактивних матеріалів (флаконів 12В), хоча радіоактивність їх украй низька. Інший недолік — це висока вартість. ВАСТЕС® дорожче кожної системи для твердих середовищ, але й дешевше, ніж нові системи на нерадіоактивних рідких середовищах. Нові фенотипові методики, засновані на культуральному методі і для інтерпретації результатів вимагають візуального виявлення колоній *M. tuberculosis*. Через повільність росту *M. tuberculosis*, на виконання цих методик іде кілька тижнів. В даний час впроваджується група нових фенотипових методів, які дозволяють одержати "експрес результат" шляхом використання різних технологій для виявлення ранніх ознак росту мікобактерій: вимір метаболізму за допомогою кольорових індикаторів, визначення споживання кисню або рання візуалізація мікроколоній [7].

Висновки

Аналіз джерел інформації, які стосуються різних аспектів проблеми хіміорезистентного туберкульозу, виявив її надзвичайну актуальність. Вивчили публікації вітчизняних та іноземних дослідників щодо хіміорезистентного туберкульозу, які займалися поширення резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів, виявлення випадків туберкульозу із множинною резистентністю, визначення чинників, які сприяли розвитку хіміорезистентності, лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз тощо. Ми дійшли висновку, що існує ще дуже багато не вивчених або не достатньо вивчених вкрай важливих питань, розв'язання яких допомогло би значно покращити вкрай несприятливу ситуацію з хіміорезистентним туберкульозом. До переліку завдань, які потребують першочергового вирішення, нами віднесено одержання достовірних даних щодо частоти та спектру резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів

Необхідно запровадити суворий контроль стану і недоліків організації виявлення хворих на хіміорезистентний туберкульоз, а також ефективності організації їх лікування. Забезпечити лабораторії сучасною апаратурою та швидкими методами виявлення стійкості до протитуберкульозних препаратів. Важливо, щоб виявлення чутливості займало не більше доби. Це необхідно для того, щоб назначити пацієнту коректну схему лікування. 4. Узагальнення цих даних дозволить розробити достовірний стандарт організації виявлення і лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз, що могло б стати дуже вагомим внеском до взяття під контроль епідемії хіміорезистентного туберкульозу.

Література

1. Агаева Ф. Ф. Молекулярно-генетические и бактериологические методы диагностики *M. Tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью / Ф. Ф. Агаева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 9. — С. 32-35.
2. Борисов С. Е. Досрочное прекращение лечения в противотуберкулезных стационарах / С. Е. Борисов [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 6. — С. 17–25.
3. Вишневский, Б. И. Частота и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при различных локализациях заболевания [Текст] / Б. И. Вишневский, Л. Н. Стеклова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 12. — С. 5–8.
4. Гольшевская В. И. Организационно-методические подходы к совершенствованию микробиологической диагностики туберкулеза в России / В. И. Гольшевская, М. В. Шулгин, Э. В. Севастьянов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2002. — № 12. — С. 3–7.
5. Горбатьок І. М. Проблеми організаційного забезпечення лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз / І. М. Горбатьок [та ін.] // Укр. пульмон. журнал. — 2007. — № 4. — С. 21–23.
6. Журило О. А. Сучасні методи бактеріологічної діагностики туберкульозу і визначення медикаментозної стійкості збудника до антимікобактеріальних препаратів / О. А. Журило [и др.]. // Український пульмонологічний журнал. — 2009. — № 1. — С. 8–12.
7. Иртуганова О. А. Автоматизированные методы культурального определения *Mycobacterium tuberculosis* на жидких средах / О. А. Иртуганова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2001. — № 3. — С. 53–56.
8. Исакова Ж. Т. Картографическое моделирование распространенности рифампицинрезистентных штаммов *M. tuberculosis* в различных регионах Кыргызской Республики / Ж. Т. Исакова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 7. — С. 33–36.
9. Капков Л. П. Организационные вопросы лабораторного выявления туберкулеза / Л. П. Капков, А. Л. Кучеров, В. А. Аникин // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 1995. — № 2. — С. 2–3.
10. Кононец А. С. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких в испра вительных учреждениях уголовно-исполнительной системы / А. С. Кононец // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 12. — С. 60–63.

11. Маничева О. А. Лекарственная чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, генотипом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания / О. А. Маничева [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 12. — С. 18–22.
12. Нечаева О. Б. Причины и факторы формирования лекарственной устойчивости при туберкулезе легких / О. Б. Нечаева, Е. И. Скачкова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2003. - №9. - С. 6-8.
13. Поляков А. Е. Определение множественной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* различными методами / А. Е. Поляков, С. Г. Сафонова, О. И. Скотникова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2006. — № 6. — С. 40–42.
14. Петренко В. М. Туберкульоз із розширеною резистентністю до протитуберкульозних препаратів: ситуація в Україні / В. М. Петренко [та ін.] // Укр. пульмонолог. журнал. — 2007. — № 3. — С. 35–39.
15. Романенко В. Ф. Характеристика различных видов микобактерий туберкулеза, культивированных на не свойственном им хозяине / В. Ф. Романенко, А. М. Дяченко, В. С. Козлов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 1997. — № 2. — С. 49–51.
16. Скотникова О. И. Новые технологии определения лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* / О. И. Скотникова. [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2004. — № 6. — С. 40–41.
17. Сарафян М. Д. Прогнозирование риска развития лекарственной устойчивости возбудителя у больных легочным туберкулезом / М. Д. Сарафян [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 9. — С. 40–43.
18. Салина Т. Ю. Сравнительное изучение эффективности разных методов диагностики туберкулеза / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова, Э. А. Федотов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2000. — № 2. — С. 43–44. Український пульмонологічний журнал. 2009, № 1.
19. Фирсова В. А. Лекарственно-устойчивый туберкулез у подростков (особенности клинического течения, эффективность лечения, отдаленные результаты) / В. А. Фирсова [и др.]. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 1.— С. 61–64.
20. Фещенко, Ю. І. Контроль за туберкульозом в умовах Адаптованої ДОТС-стратегії [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. — К.: Медицина, 2007. — 480 с.
21. Фещенко Ю. І. Організація лікування хворих на туберкульоз / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. — К. : Здоров'я, 2009. — 487 с.
22. Фещенко Ю. І. Програма забезпечення якості при проведенні тестів на лікарську чутливість *Mycobacterium tuberculosis* в Сеті міжнародних референс-лабораторій ВОЗ/МСБТБЛ: перший раунд дослідження якості роботи лабораторій / А. Lazslo, M. Rahman, M. Espinal // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 4.— С. 42–49.
23. Хоменко, А. Г. Современная тенденция в эпидемиологии туберкулеза и пути уменьшения резервуара инфекции [Текст] / А. Г. Хоменко // Проблемы туберкулеза. — 1997. — № 1. — С. 4–6.
24. Lazslo, A. Программа обеспечения качества при проведении тестов на лекарственную чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в Сети международных референс-лабораторий ВОЗ/МСБТБЛ: первый раунд исследования качества работы лабораторий / A. Lazslo, M. Rahman, M. Espinal // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 4.— С. 42–49.

Реферати

АКТУАЛЬНОСТЬ И РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ЛЕЧЕНИЯ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Филатова Е. В. Бойко Н. Г.

Результаты анализа доступной литературы о резистентности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, случаях туберкулеза с множественной и расширенной резистентностью, факторах, которые способствовали развитию химиорезистентности, лечении больных, химиорезистентный туберкулезом, позволяют думать, что существуют еще много не изученных задач и вопросов, ответы на которых могли бы улучшить очень неблагоприятную ситуацию с химиорезистентным туберкулезом. Сюда можно отнести необходимость получения достоверных данных о частоте и спектре резистентности МБТ к противотуберкулезным препаратам, состоянии и недостатки организации выявления больных с химиорезистентным туберкулезом. Также необходимо обращать внимание на недостатки организации их лечения. Обобщение этих данных позволит разработать постоянный стандарт организации выявления и лечения больных химиорезистентный туберкулезом, что смогло бы очень существенно улучшить контроль над эпидемией химиорезистентного туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, устойчивость, лечение, противотуберкулезные препараты.

Стаття надійшла 01.01.2003 р.

ACTUALITY AND DECISION OF PROBLEMS OF TREATMENT KHI-MIOREZISTENTNY OF TUBERCULOSIS

Filatova O.V. Boyko M.G.

Results of analysis of accessible literature are about rezistentnist' of mikobakteriy of tuberculosis to antiphthisic preparations, cases of tuberculosis with plural and extended rezistentnistyu, factors, which promoted development of khimio rezistentnosti, treatment of patients with, khimio rezistentniy tuberculosis, allow to think that yet many not studied tasks and questions are, answers for which would improve a very unfavorable situation with khimio rezistentnim tuberculosis. It is here possible to take the necessity of receipt of reliable information about frequency and spectrum of rezistentnosti of MBT to antiphthisic preparations, state and lacks of organization of exposure of patients with khimio rezistentnim tuberculosis. It is also necessary to pay regard to lacks of organization of their treatment. Generalization of these information will allow to develop the permanent standard of organization of exposure and treatment of patients with khimio rezistentniy tuberculosis, that would be able very substantially to improve control above the epidemic of khimio rezistentnogo tuberculosis.

Key words: tuberculosis, firmness, treatment, antiphthisic preparations.