



Д.О. Бутов¹, М.М. Кужко², К.В. Юрко¹, Н.О. Некрасова¹,
Т.В. Тлустова², Т.С. Бутова³

¹ Харківський національний медичний університет

² ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

³ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Ефективність застосування внутрішньовенного ізоніазиду та етамбутолу у хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт

Мета роботи — вивчити ефективність внутрішньовенного застосування ізоніазиду та етамбутолу у хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт (ТМ).

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебували 54 (15 жінок та 39 чоловіків) хворих на ТМ віком від 20 до 60 років (середній вік — $(36,8 \pm 1,1)$ року). Переважали пацієнти віком від 20 до 40 років. Хворих розподілили на дві групи. Основна група ($n = 23$) отримувала хіміотерапію ізоніазидом та етамбутолом внутрішньовенно, а рифампіцином і піразинамідом — перорально, контрольна ($n = 31$) — усі 4 препарати перорально.

Результати та обговорення. На тлі поліпшення клінічної симптоматики спостерігали поліпшення рентгенологічної картини органів грудної клітки у 12 (52,1 %) хворих основної групи та 6 (19,3 %) — контрольної ($p < 0,05$), погіршення — у 9 (39,1 %) і 22 (70,9 %) відповідно ($p < 0,05$), відсутність змін — у 2 (8,7 %) та 3 (9,6 %) ($p > 0,05$). В основній групі померли протягом перших 2 міс лікування 7 (30,4 %) хворих, у контрольній — 10 (32,2 %) ($p > 0,05$), протягом наступних 4 міс — 2 (8,7 %) та 12 (38,7 %) відповідно ($p < 0,05$).

Висновки. Завдяки внутрішньовенному застосуванню ізоніазиду та етамбутолу у хворих на ТМ швидше зникали основні клінічні вияви захворювання на тлі позитивних змін у загальному аналізі крові та поліпшення рентгенологічної картини у легенях порівняно з пероральним використанням протитуберкульозних препаратів, а також зменшувалася смертність. Внутрішньовенне застосування ізоніазиду та етамбутолу у хворих на ТМ не спричиняє побічних ефектів порівняно з пероральним використанням протитуберкульозних препаратів.

Ключові слова

Туберкульоз, туберкульозний менінгоенцефаліт, лікування туберкульозу, лікування туберкульозного менінгоенцефаліту, протитуберкульозні препарати, ізоніазид, етамбутол.

Туберкульоз (ТБ) залишається основною глобальною медичною і соціальною проблемою не лише в Україні, а і в світі [5, 11, 19].

На частку туберкульозного менінгоенцефаліту (ТМ) припадає майже 2 % усіх інфекційних уражень ЦНС. Серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів частота ТМ значно більша. Ця форма ТБ має важливе значення через високий рівень смерт-

ності та інвалідності [18]. ТМ належить до гостропрогресуючих форм ТБ, летальність при яких становить від 16 до 55 %. Часто ТМ призводить до неврологічних ускладнень, що визначає соціальну значущість цього захворювання [13, 16]. Своєчасна діагностика та ранній початок інтенсивного лікування — основні чинники для зниження летальності та частоти тяжких ускладнень при ТМ.

Останніми роками відзначається нестабільна ситуація щодо кількості хворих на ко-інфекцію

ВІЛ і ТБ, що призводить до підвищення частоти ТМ у країнах з поширеною ВІЛ-інфекцією [16, 19]. Крім того, ТБ є однією з найчастіших опортуністичних інфекцій, які розвиваються у ВІЛ-позитивних осіб. Зумовлені ВІЛ-інфекцією зміни імунного статусу та опортуністичні інфекції призводять до зміни клініко-лабораторних і рентгенологічних виявів ТБ, що ускладнює діагностику та відтерміновує призначення лікування.

Відповідно до сучасної тенденції строки лікування ТМ скорочено [9]. Лікування хворих на ТМ у світі передбачає короткочасну хіміотерапію у пацієнтів з ТБ легень, але оптимальний режим і тривалість лікування не встановлено. В Україні, як і в інших країнах, за рекомендаціями ВООЗ в осіб з ТМ упродовж 12 міс проводять протитуберкульозну терапію, з них 2 міс — це інтенсивна фаза [3, 10, 15].

При будь-якій формі ТБ, і зокрема при ТМ, виникає імунопатологічне запалення, зумовлене порушенням мікроциркуляції та трофіки тканини, що може ускладнювати потрапляння протитуберкульозних препаратів (ПТП) у вогнище запалення [8, 16]. На початку лікування концентрація ПТП недостатня, що становить проблему. Тому метою сучасної протитуберкульозної терапії є досягнення максимальної концентрації ПТП за короткий термін, що дасть змогу отримати необхідну концентрацію ПТП у спинно-мозковій рідині та відповідний клінічний ефект при ТМ [7]. Одним з методів, який допоможе досягти такого ефекту, є внутрішньовенна протитуберкульозна терапія, ефективність якої недостатньо вивчена при комплексному лікуванні ТМ. Згідно з даними Американського торакального товариства, Американського центру боротьби та профілактики з інфекційними хворобами, Американського товариства інфекційних хвороб застосування внутрішньовенної хіміотерапії у хворих на чутливий ТБ легень [12, 14] і ТМ [15, 17] є ефективним, зокрема щодо виживання хворих, тому рекомендовано використовувати внутрішньовенні форми ПТП, насамперед першого ряду. Ми не знайшли у доступній літературі відомостей щодо внутрішньовенного застосування ізоніазиду та етамбутолу у хворих на ТМ.

Мета роботи — вивчити ефективність внутрішньовенного застосування ізоніазиду та етамбутолу у хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 54 (15 жінок та 39 чоловіків) хворих на ТМ віком від 20 до 60 років (середній вік — $(36,8 \pm 1,1)$

року). Переважали пацієнти віком від 20 до 40 років.

Хворих розподілили на дві групи. Основна група ($n = 23$) отримувала хіміотерапію ізоніазидом (у дозі 100 мг/мл у 5 мл внутрішньовенно, струминно), етамбутолом (у дозі 10 % у 20 мл у 5 % у 200 мл глюкози крапельно), рифампіцином та піразинамідом — перорально згідно з наказами МОЗ України. Чоловіків було 19 ($(82,6 \pm 8,0)$ %), жінок — 4 ($(17,3 \pm 8,0)$ %). Середній вік — $(38,3 \pm 1,7)$ року. Контрольна ($n = 31$) група отримувала всі 4 препарати перорально згідно з наказом МОЗ України. Чоловіків було 20 ($(64,5 \pm 8,5)$ %), жінок — 11 ($(35,4 \pm 8,5)$ %). Середній вік — $(35,7 \pm 1,4)$ року ($p > 0,05$).

Парентеральну хіміотерапію в основній групі проводили лише під час інтенсивної фази лікування, а під час фази продовження терапії ПТП приймали перорально в стандартній дозі відповідно до наказів МОЗ України. У разі пролонгації інтенсивної фази лікування ПТП приймали як у контрольній групі.

Обґрунтуванням призначення внутрішньовенної хіміотерапії було порушення в гострий період хвороби функції шлунка і кишечника, що може знижувати всмоктування лікарських препаратів, які приймають ентально [1, 6]. Ще однією причиною призначення парентерального застосування ПТП був синдром мальабсорбції, який спостерігається як при ТБ, так і при ВІЛ. У деяких хворих у гострий період захворювання виникало блювання, порушення свідомості, що ускладнювало прийом ПТП внутрішньо.

У хворих на ТМ діагностували легеневої ТБ: міліарний ТБ — у 28 ($(51,8 \pm 6,8)$ %) (у 12 ($(52,1 \pm 10,6)$ %) в основній групі, у 16 ($(51,6 \pm 8,9)$ %) — у контрольній), інфільтративний ТБ — у 17 ($(31,4 \pm 6,3)$ %) (у 7 ($(30,4 \pm 9,8)$ %) і 10 ($(32,2 \pm 8,4)$ %)), дисемінований ТБ — у 9 ($(16,6 \pm 5,0)$ %) (у 4 ($(17,3 \pm 8,0)$ %) і 5 ($(16,1 \pm 6,6)$ %)) ($p > 0,05$).

Основною супутньою патологією була ВІЛ-інфекція. Діагноз ВІЛ-інфекції в усіх пацієнтів встановлювали згідно з клінічною класифікацією стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (ВООЗ, 2006, переглянута в 2010 р.) після дослідження на наявність специфічних антитіл до ВІЛ методами імуноферментного аналізу та підтвердження їх специфічності методом імуноблотингу. Кількість $CD4^+$ -лімфоцитів визначали методом проточної цитофлюориметрії.

ВІЛ-інфекцію встановили у 41 ($(75,9 \pm 5,8)$ %) хворого (у 18 ($(78,2 \pm 8,7)$ %) в основній групі та 23 ($(74,1 \pm 7,8)$ %) — у контрольній ($p > 0,05$). У цих пацієнтів кількість $CD4^+$ -лімфоцитів у крові не перевищувала 100 кл/мкл. Усі хворі

Таблиця 1. Клінічні симптоми у хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт (M ± m)

Симптом	Група		Контрольна		Через 2 міс		Через 2 міс		P ₁	P ₂	P ₃
	Основна		Контрольна		До лікування		Через 2 міс				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
Інтоксикаційні:											
Підвищення температури тіла	19	82,6 ± 8,0	7	43,7 ± 12,8	26	83,8 ± 6,6	15	71,4 ± 10,1	p > 0,05 (t = 0,12)	p < 0,05 (t = 2,57)	p > 0,05 (t = 1,03)
Загальна слабкість	20	86,9 ± 7,1	12	75,0 ± 11,1	28	90,3 ± 5,3	17	80,9 ± 8,7	p > 0,05 (t = 0,38)	p > 0,05 (t = 0,90)	p > 0,05 (t = 0,91)
Зниження апетиту	16	69,5 ± 9,8	4	25,0 ± 11,1	22	70,9 ± 8,1	12	57,1 ± 11,0	p > 0,05 (t = 0,11)	p < 0,05 (t = 3,00)	p > 0,05 (t = 1,01)
Зменшення маси тіла	13	56,5 ± 10,5	—	—	18	58,0 ± 8,8	—	—	p > 0,05 (t = 0,11)	—	—
Нічна пітливість	16	69,5 ± 9,8	5	31,2 ± 11,9	21	67,7 ± 8,4	10	47,6 ± 11,1	p > 0,05 (t = 0,14)	p < 0,05 (t = 2,48)	p > 0,05 (t = 1,44)
Легеневі:											
Кашель	20	86,9 ± 7,1	7	43,7 ± 12,8	25	80,6 ± 7,2	10	47,6 ± 11,1	p > 0,05 (t = 0,63)	p < 0,05 (t = 2,94)	p < 0,05 (t = 2,50)
Задихка	17	73,9 ± 9,3	9	56,2 ± 12,8	23	74,1 ± 7,8	11	52,3 ± 11,17	p > 0,05 (t = 0,02)	p > 0,05 (t = 1,11)	p > 0,05 (t = 1,60)
Біль у грудній клітці	6	26,0 ± 9,3	4	25,0 ± 11,1	11	35,4 ± 8,5	6	28,5 ± 10,1	p > 0,05 (t = 0,74)	p > 0,05 (t = 0,07)	p > 0,05 (t = 0,52)
Неврологічні:											
Половий біль	20	86,9 ± 7,1	11	68,7 ± 11,9	29	93,5 ± 4,4	17	80,9 ± 8,7	p > 0,05 (t = 0,78)	p > 0,05 (t = 1,30)	p > 0,05 (t = 1,28)
Нудота	7	30,4 ± 9,8	1	6,2 ± 6,2	7	22,5 ± 7,5	4	19,0 ± 8,7	p > 0,05 (t = 0,01)	p < 0,05 (t = 2,08)	p > 0,05 (t = 0,31)
Судоми	3	13,0 ± 7,1	1	6,2 ± 6,2	4	12,9 ± 6,0	1	4,7 ± 4,7	p > 0,05 (t = 0,01)	p > 0,05 (t = 0,71)	p > 0,05 (t = 1,06)
Бльовання	5	21,7 ± 8,7	1	6,2 ± 6,2	11	35,4 ± 8,5	3	14,2 ± 7,8	p > 0,05 (t = 1,12)	p > 0,05 (t = 1,44)	p > 0,05 (t = 1,82)
Психомоторне збудження	2	8,2 ± 6,0	0	—	1	3,2 ± 3,1	0	—	p > 0,05 (t = 0,81)	—	—
Загальмованість	12	52,1 ± 10,6	3	18,7 ± 10,0	18	58,0 ± 8,8	10	47,6 ± 11,1	p > 0,05 (t = 0,43)	p < 0,05 (t = 2,28)	p > 0,05 (t = 0,73)
Ригідність м'язів потилиці	17	73,9 ± 9,3	3	18,7 ± 10,0	25	80,6 ± 7,1	7	33,3 ± 10,5	p > 0,05 (t = 0,57)	p < 0,05 (t = 4,01)	p < 0,05 (t = 3,72)
Симптоми натягу	15	65,2 ± 10,1	3	18,7 ± 10,0	22	70,9 ± 8,1	7	33,3 ± 10,5	p > 0,05 (t = 0,44)	p < 0,05 (t = 3,25)	p < 0,05 (t = 2,82)
Порушення рухової функції	9	39,1 ± 10,4	5	31,2 ± 11,9	14	45,1 ± 8,9	6	28,5 ± 10,1	p > 0,05 (t = 0,44)	p > 0,05 (t = 0,50)	p > 0,05 (t = 1,23)
Ураження черепно мозкових нервів	10	43,4 ± 10,5	6	37,5 ± 12,5	16	51,6 ± 8,9	6	28,5 ± 10,1	p > 0,05 (t = 0,59)	p > 0,05 (t = 0,37)	p > 0,05 (t = 1,71)

Примітка. p₁ — при порівнянні показників між групами при госпіталізації; p₂ — при порівнянні показників в основній групі при госпіталізації та через 2 міс лікування; p₃ — при порівнянні показників у контрольній групі при госпіталізації та через 2 міс лікування.

Таблиця 2. Показники загального аналізу крові хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт (М ± m)

Показник	До лікування		Через 1 міс		Через 2 міс	
	Основна група (n = 23)	Контрольна група (n = 31)	Основна група (n = 18)	Контрольна група (n = 25)	Основна група (n = 16)	Контрольна група (n = 21)
Еритроцити, 10 ¹² /л	3,4 ± 0,1	3,5 ± 0,1	3,1 ± 0,2	3,0 ± 0,1	3,2 ± 0,2	2,9 ± 0,1
Гемоглобін, г/л	101,5 ± 4,9	107,3 ± 5,6	101,7 ± 8,0	103,6 ± 4,9	96,0 ± 5,6	95,8 ± 5,3
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,1 ± 0,5	6,1 ± 0,5	6,1 ± 0,5	4,1 ± 0,4*	6,0 ± 0,4	4,5 ± 0,3
Еозинофіли, %	1,6 ± 0,3	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,1	1,8 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,1
Паличкоядерні нейтрофіли, %	3,6 ± 0,5	3,3 ± 0,4	2,5 ± 0,3	3,0 ± 0,2	2,2 ± 0,4	2,6 ± 0,3
Сегментоядерні нейтрофіли, %	73,3 ± 2,0	71,8 ± 1,6	61,6 ± 2,4*	69,4 ± 2,3	58,4 ± 1,9	64,4 ± 3,1
Лімфоцити, %	18,43 ± 1,9	19,8 ± 1,6	31,1 ± 2,1*	24,6 ± 2,2	30,8 ± 1,8	23,4 ± 2,8
Моноцити, %	2,7 ± 0,4	3,1 ± 0,4	4,0 ± 0,1*	3,0 ± 0,4	4,2 ± 0,1	2,9 ± 0,2
ШОЕ, мм/год	38,9 ± 3,1	35,1 ± 3,6	26,1 ± 4,0*	24,8 ± 2,6*	23,4 ± 5,0	26,6 ± 3,7

Примітка *Відмінність між показниками до лікування та через 1 міс хіміотерапії є статистично значущою (p < 0,05).

отримували антиретровірусну терапію за індивідуальною схемою лікування, яка передбачала призначення нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази та інгібіторів протеази.

Обстеження хворих передбачало оцінку загального неврологічного статусу, свідомості та поведінки пацієнта, визначення симптомів натягнення (ригідність м'язів потилиці, симптоми Керніга і Брудзинського) та ураження черепно-мозкових нервів [4]. Виконували люмбальну пункцію і досліджували ліквор (визначали колір, вміст білка, проводили реакції якісного визначення білка Панді та Нонне—Апельта, глюкози, підраховували кількість клітин в 1 мл та їх склад (лімфоцити, нейтрофіли), досліджували наявність кислотостійких бактерій за Цілем—Нільсеном, наявність мікобактерій туберкульозу на апараті ВАСТЕС і твердому середовищі Левенштейна—Єнсена та визначали їх чутливість).

За наявності туберкульозних змін у легенях застосовували стандартні методи дослідження, передбачені протоколом надання медичної допомоги хворим на ТБ МОЗ України [3].

Результати досліджень обробляли з використанням t-критерію Стьюдента [2]. Визначали середнє арифметичне значення (М) та його стандартне відхилення (m). Відмінність між показниками вважали достовірною при p < 0,05.

Результати та обговорення

При госпіталізації до стаціонару між групами не виявлено статистично значущих відмінностей у клінічних симптомах (p > 0,05) (табл. 1).

Протягом перших 2 міс померли 17 пацієнтів (7 ((30,4 ± 9,8) %) в основній групі та 10 ((32,2 ± 8,4) %) — у контрольній, p > 0,05 (t = 0,14)), переважно до кінця 1-го місяця лікування. Основною причиною смерті були: набряк

та набухання головного мозку, поліорганна недостатність, інтоксикація. Протягом наступних 4 міс померли ще 14 хворих (2 ((8,7 ± 6,0) %) в основній групі та 12 ((38,7 ± 8,7) %) — у контрольній, p < 0,05 (t = 2,83)).

Після проведення 2-місячної хіміотерапії спостерігали відносно кращу стабілізацію клінічної картини у хворих основної групи (див. табл. 1).

На тлі клінічної динаміки відзначено відповідні зміни у загальному аналізі крові. У хворих основної групи відмінність за кількістю сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів та ШОЕ через 1 міс хіміотерапії була статистично значущою порівняно зі значеннями до лікування. У контрольній групі відзначено статистично значуще зниження рівня лейкоцитів у крові (табл. 2). Зазначені зміни свідчать про сприятливий вплив внутрішньовенного хіміотерапевтичного лікування на показники загального аналізу крові впродовж першого місяця лікування.

Щодо побічних ефектів ПТП між групами не зафіксовано статистично значущої відмінності.

При госпіталізації в усіх хворих ліквор був безбарвним, показник цитозу становив у середньому (32,9 ± 4,9) клітин/мл ((33,3 ± 4,8) клітин/мл в основній групі та (32,6 ± 7,9) клітин/мл — у контрольній, p > 0,05 (t = 0,06)), білок — (0,9 ± 0,1) г/л ((1,0 ± 0,1) та (0,8 ± 0,1) г/л відповідно, p > 0,05 (t = 0,78)), глюкоза — (1,3 ± 0,1) ммоль/л ((1,3 ± 0,1) і (1,4 ± 0,1) ммоль/л, p > 0,05 (t = 0,68)). При дослідженні формених елементів (лейкоцитів) у лікворі встановлено, що у більшості випадків переважали лімфоцити (у 44 ((81,4 ± 5,2) %) хворих) порівняно з нейтрофілами (у 10 ((18,5 ± 5,2) %)). Мікроскопічно кислотостійкі палички в осаді ліквору виявлено у 4 (7,4 ± 3,59 %) осіб за результатами мікробіо-

логічного вивчення та у 29 ((53,7 ± 6,7) %) — при бактеріологічному.

Дослідження харкотиння на наявність кислостійких паличок/мікобактерій туберкульозу не мало важливого значення в цьому дослідженні. Більшість хворих не були бактеріовидільцями.

Звертають увагу зміни при рентгенологічно-дослідженні органів грудної клітки в динаміці. Так, позитивну динаміку впродовж лікування (ущільнення і розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін, часткового або повного закриття порожнин розпаду) спостерігали у 18 ((33,3 ± 6,4) %) хворих (у 12 ((52,1 ± 10,6) %) в основній групі та у 6 ((19,3 ± 7,1) %) — у контрольній, $p < 0,05$ ($t = 2,56$)), негативну динаміку (прогресування специфічного процесу в легенях) — у 31 ((57,4 ± 6,7) %) пацієнта (у 9 ((39,1 ± 10,4) %) та 22 ((70,9 ± 8,1) %) відповідно,

$p < 0,05$ ($t = 2,41$)), відсутність змін — у 5 (9,2 ± 3,9 %) осіб (у 2 ((8,7 ± 6,0) %) і 3 ((9,6 ± 5,3) %), $p > 0,05$ ($t = 0,12$)).

Висновки

Завдяки внутрішньовенному застосуванню ізоніазиду та етамбутолу у хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт швидше зникали основні клінічні вияви захворювання на тлі позитивних змін у загальному аналізі крові та поліпшення рентгенологічної картини у легенях порівняно з пероральним використанням протитуберкульозних препаратів, а також зменшувалася смертність. Внутрішньовенне застосування ізоніазиду та етамбутолу у хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт не спричиняє побічних ефектів порівняно з пероральним використанням протитуберкульозних препаратів.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — Д.О. Бутов, М.М. Кужко; збір матеріалу — Д.О. Бутов, М.М. Кужко, Т.В. Тлустова; обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання тексту — Д.О. Бутов, Т.С. Бутова; редагування тексту — М.М. Кужко, К.В. Юрко, Н.О. Некрасова.

Список літератури

1. Ерохин В.В., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Проблемы туберкулеза.— 2005.— № 10.— С. 20—27.
2. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel.— К.: Морион, 2000.— 320 с.
3. Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі».
4. Одинак М.М., Дыскин Д.Е. Клиническая диагностика в неврологии: руководство для врачей.— СПб: Спец. лит-ра, 2007.— 528 с.
5. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник / Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України; Центр медичної статистики МОЗ України.— К., 2016.— 235 с.
6. Цымбаларь Г.Г., Ботушану Е.Х., Рошка С.Н., Буринская Л.П. Особенности современной клиники и лечения туберкулезного менингита у взрослых // Проблемы туберкулеза.— 1983.— № 3.— С. 51—53.
7. Begley D.J. Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities // Pharmacol. Ther.— 2004.— N 104.— P. 29—45.
8. Butov D.O., Zaitseva S.I., Pitenko M.M. et al. Morphological changes in experimental tuberculosis resulting from treatment with Quercetin and Polyvinylpyrrolidone // Int. J. Mycobacteriol.— 2015.— Vol. 4, N 4.— P. 296—301.
9. Gao M., Gao J., Du J. et al. Efficacy of ultra-short course chemotherapy for new smear positive drug susceptible pulmonary tuberculosis: study protocol of a multicenter randomized controlled clinical trial // BMC Infect. Dis.— 2017.— N 17 (1)— P. 435.
10. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care // World Health Organization, Geneva.— 2017.— 80 p.
11. Kunst M.B., Arnesen T.M. et al. Tuberculosis and latent tuberculous infection screening of migrants in Europe: comparative analysis of policies, surveillance systems and results // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2017.— N 21.— P. 840—851.
12. Kuzhko M.M., Butov D.O., Hulchuk N.M. et al. Clinical case of using intravenous forms of anti-tuberculosis drugs to improve the treatment efficiency of tuberculosis in patients with malabsorption syndrome // J. Pulm. Resp. Med.— 2015.— Vol. 2, N 3.— P. 1—4.
13. Mai N.T., Dobbs N., Phu N.H. et al. A randomised double blind placebo controlled phase 2 trial of adjunctive aspirin for tuberculous meningitis in HIV-uninfected adults // Elife.— 2018.— N 7.— P. 12—22.
14. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis / Payam Nahid, Susan E. Dorman, Narges Alipanah et al. // ATS/CDC/IDSA Clinical Practice Guidelines for Drug-Susceptible TB.— CID.— 2016.— N 63.— 867 p.
15. Ruslami R., Rizal Ganiem A., Sofiati D. et al. Intensifi ed regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial // The Lancet Infectious Diseases.— 2013.— N 10.— P. 23—32.
16. Thwaites G.E., Van Toorn R., Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers // The Lancet Neurology.— 2013.— N 12 (10)— P. 999—1010.
17. Vycke Yunivita, Sofiati Dian, Ahmad Rizal Ganiem et al. Pharmacokinetics and safety/tolerability of higher oral and intravenous doses of rifampicin in adult tuberculous meningitis patients // Int. J. Antimicrob. Agents.— 2016.— N 48.— P. 415—421.
18. Yanelis Pernas Sánchez, Rivero Rodríguez D. Tuberculosis meningitis, still misunderstood // J. Neuroinfect. Dis.— 2015.— N 17.— P. 2—5.
19. World Health Organization, Global Tuberculosis Report 2016: WHO Report 2016.— World Health Organization, Geneva.— 2017.— 262 p.

Д.А. Бутов¹, М.М. Кужко², Е.В. Юрко¹, Н.А. Некрасова¹, Т.В. Тлустова², Т.С. Бутова³

¹Харьковский национальный медицинский университет

²ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

³Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Эффективность применения внутривенного изониазида и этамбутола у больных туберкулезным менингоэнцефалитом

Цель работы — изучить эффективность внутривенного применения изониазида и этамбутола у больных туберкулезным менингоэнцефалитом (ТМ).

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 54 (15 женщин и 39 мужчин) больных ТМ в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст — $(36,8 \pm 1,1)$ года). Преобладали пациенты в возрасте от 20 до 40 лет. Больных распределили на две группы. Основная группа ($n = 23$) получала химиотерапию изониазидом и этамбутолом внутривенно, а рифампицином и пиразинамидом — перорально, контрольная ($n = 31$) — все 4 препарата перорально.

Результаты и обсуждение. На фоне улучшения клинической симптоматики наблюдали улучшение рентгенологической картины органов грудной клетки у 12 (52,1 %) больных основной группы и 6 (19,3 %) — контрольной ($p < 0,05$), ухудшение — у 9 (39,1 %) и 22 (70,9 %) соответственно ($p < 0,05$), отсутствие изменений — у 2 (8,7 %) и 3 (9,6 %) ($p < 0,05$). В основной группе умерли в течение первых 2 мес лечения 7 (30,4 %) больных, в контрольной — 10 (32,2 %) ($p > 0,05$), в течение следующих 4 мес — 2 (8,7 %) и 12 (38,7 %) соответственно ($p < 0,05$).

Выводы. Благодаря внутривенному применению изониазида и этамбутола у больных ТМ быстрее исчезали основные клинические проявления заболевания на фоне позитивных изменений в общем анализе крови и улучшения рентгенологической картины легких по сравнению с пероральным использованием противотуберкулезных препаратов, а также уменьшалась смертность. Внутривенное применение изониазида и этамбутола у больных ТМ не вызывает побочных эффектов по сравнению с пероральным использованием противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: туберкулез, туберкулезный менингоэнцефалит, лечение туберкулеза, лечение туберкулезного менингоэнцефалита, противотуберкулезные препараты, изониазид, этамбутол.

D.O. Butov¹, M.M. Kuzhko², K.V. Yurko¹, N.O. Nekrasova¹, T.V. Tlustova², T.S. Butova³

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

³V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

The effectiveness of intravenous isoniazid and ethambutol in patients with tuberculosis meningoencephalitis

Objective — study the effectiveness of i/v administration of isoniazid and ethambutol in patients with tuberculosis meningoencephalitis (TM).

Materials and methods. We observed 54 patients was located TM aged 20 to 60 years. The patients were divided into the 1st and 2nd groups. 23 patients with TM who received i/v chemotherapy with isoniazid and ethambutol were assigned to the 1st group. Rifampicin and pyrazinamide were used in the 1st group *per os*. The 2nd group included 31 patients with TM who received chemotherapy with isoniazid, ethambutol, rifampicin, and pyrazinamide *per os*.

Results and discussion. Positive X-ray dynamics of the chest was observed in 12 (52.1 %) patients in 1st group and 6 (19.3 %) in 2nd group ($p < 0.05$). Negative X-ray dynamics was observed in 9 (39.1 %) patients in 1st group and 22 (70.9 %) — 2nd group ($p < 0.05$), no changes in 2 (8.7 %) of patients in 1st group and 3 (9.6 %) — 2nd group ($p > 0.05$) against the background of the corresponding clinical changes. In 1st group, 7 (30.4 %) patients died within the first two months, and 10 (32.2 %) in 2nd group ($p > 0.05$). Up to six months of treatment, another 2 (8.7 ± 6.0 %) patients with TM in 1st group and 12 (38.7 %) died in 2nd group ($p < 0.05$).

Conclusions. Due to the i/v use of isoniazid and ethambutol in patients with TM, the main clinical manifestations of the disease were rapidly eliminated on the background of positive changes from the

general analysis of blood and X-ray dynamics in the lungs compared with the oral administration of antituberculosis drugs. Conducting this chemotherapy reduces mortality of patients compared with the control group. I/v use of isoniazid and ethambutol in patients with TM does not cause additional side effects compared with the control group.

Key words: tuberculosis, tuberculous meningoencephalitis, treatment of tuberculosis, treatment of tuberculous meningoencephalitis, antituberculosis drugs, isoniazid, ethambutol.

Контактна інформація:

Бутов Дмитро Олександрович, д. мед. н., проф. кафедри фізичної та пульмонології
61096, м. Харків, вул. Ньютона, 145
Тел. (057) 357-11-08
E-mail: dddimad@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 11 квітня 2018 р.