

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Веснін Володимир Вікторович

УДК 616.711-002.5-089-036-092.9 (043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО СПОНДИЛІТУ
(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО–КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

14.01.21 – травматологія та ортопедія

14 – медичні науки

Подається на здобуття наукового ступеня *кандидата медичних наук*

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

В.В. Веснін

(підпис)

Науковий керівник: Голка Григорій Григорович, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2019

АНОТАЦІЯ

Веснін В.В. Оптимізація оперативного лікування туберкульозного спондиліту (експериментально–клінічне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.21 «Травматологія та ортопедія» (222 – медицина).– Харківський національний медичний університет. Харків, 2019.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на сьогоднішній день у світі інфіковано туберкульозом близько двох мільярдів чоловік, що складає третину населення планети [5, 33, 161, 201].

Туберкульоз кісток і суглобів — це тривале хронічне захворювання, на яке припадає від 5 до 10 % від загальної захворюваності на туберкульоз. Наслідки ураження туберкульозними паличками кісток і суглобів приносять величезну шкоду нації. Його діагностика та лікування, особливо в умовах епідемії є актуальним питанням сучасної фтизіоортопедії [7, 90, 185].

Питома вага туберкульозного спондиліту (ТС) в структурі кістково-суглобового туберкульозу (КСТ) у дорослих займає провідне положення і досягає від 40 до 61,5 % [8, 31, 63, 91, 155, 186]. Основними проявами специфічного запального процесу у хребті є руйнування хребців, яке призводить до порушення стабільності хребта, розвитку його деформацій, хронічним болям у спині, загальним соматичним реакціям. У 40–75 % випадків запальні захворювання хребта протікають з неврологічними ускладненнями різного ступеня вираженості [48, 72, 99, 138].

Широке застосування при лікуванні спондилітів антибактеріальних препаратів (АБП) без урахування чутливості бактерій до них змінило реактивність мікро- і макроорганізму, в результаті чого збільшилася кількість в'ялопротікаючих, атипових форм захворювання і, відповідно, зріс відсоток діагностичних помилок і ускладнених форм. У зв'язку з патоморфозом туберкульозного спондиліту нерідко має місце атиповий

перебіг захворювання, клінічні прояви якого не відповідають звичайному перебігу специфічного спондиліту [1, 5, 150].

До теперішнього часу інвалідність внаслідок цього захворювання серед всіх локалізацій кістково-суглобового туберкульозу складає 53,5 % [27, 28, 125, 180].

Сучасна система хірургічного лікування туберкульозу хребта заснована на застосуванні радикальних, радикально-відновлювальних і реконструктивних операцій. Застосування оперативного лікування дозволило досягти значно кращих результатів, що суттєво перевищують ефективність консервативних методів лікування [10, 64, 97, 140]. Слід зазначити, що впровадження у практику хірургічних методів лікування спондиліту не забезпечило суттєвого скорочення термінів лікування та зниження інвалідності. Така ситуація зумовлена перш за все тривалістю передопераційної антибактеріальної терапії на фоні жорсткого постільного режиму протягом 3–6 міс., недостатнім радикалізмом резекції осередку деструкції, тривалістю постільного післяопераційного режиму, який досягає 3–6 міс. [9, 18, 37, 47, 160].

Така тривала гіподинамія веде до виникнення у післяопераційному періоді низки ускладнень, в першу чергу — серцево-судинних, порушення мінерального обміну з уповільненням формування кісткового зрощення в зоні спондилодезу [31, 97, 102].

При існуючих методиках лікування тривалість перебування хворих з обмеженими формами туберкульозного спондиліту у стаціонарі складає 8–10 міс., а формування кісткового блоку між резектованими тілами хребців закінчується через 1,5–2 роки. На протязі цього періоду пацієнти є інвалідами I–II групи [31, 67, 94, 152, 169]. Тому необхідно проводити пошук шляхів суттєвого скорочення термінів передопераційної підготовки хворих, а також можливості ранньої їх активізації після хірургічного втручання, що дасть змогу суттєво скоротити стаціонарний етап лікування.

Важливо зазначити, що в нашій державі в дійсний час практично не працює система надання спеціалізованої медичної допомоги хворим на кістково-суглобовий туберкульоз. Якщо проблемам лікування та діагностики легеневих форм захворювання на туберкульоз приділяється певна увага з боку МОЗ України та профільних лікувальних закладів, то проблеми лікування хворих на КСТ практично залишається поза увагою цих закладів.

В нашій країні не проводяться фундаментальні дослідження, що стосуються особливостей сучасного перебігу ТС, його патоморфологічних особливостей. Останні російськомовні публікації, що присвячені експериментальному моделюванню ТС, датуються 60 роками 20 століття. Практично відсутні публікації по моделюванню туберкульозного спондиліту за останні 30 років в іноземній літературі.

Вищезазначене свідчить про доцільність проведення даного дослідження.

Дисертаційне дослідження проведено в двох напрямках: експериментальному і клінічному. В умовах експерименту вивчено сучасні особливості клініко-патоморфологічного перебігу ТС, вплив антибактеріальної терапії (АБТ) на перебіг захворювання. У клінічній частині роботи вивчена ефективність короткочасної інтенсивної АБТ препаратами другого ряду в передопераційний період та радикально-декомпресивних пластичних втручань з використанням розсувного титанового кейджу для переднього спондилодезу в лікуванні хворих на туберкульозний спондиліт.

Експериментальне моделювання ТС проведено з метою дослідження сучасних особливостей клінічного та патоморфологічного перебігу захворювання, а також впливу сучасних антибактеріальних препаратів на перебіг ТС.

Одержані результати дослідження стали підґрунтям для розробки нових підходів до лікування пацієнтів з туберкульозним спондилітом.

Проведено обстеження та лікування двох клінічних груп хворих. В основну групу (30 пацієнтів) були включені клінічні випадки з використанням розробленого нами нового підходу до лікування; в контрольну групу (також 30 пацієнтів) включені хворі, які лікувалися за традиційною методикою (ретроспективне дослідження).

В основну групу включені пацієнти ($n = 30$) з туберкульозним спондилітом грудних і поперекових хребців, оперованих із застосуванням розсувного титанового кейджа для вентрального міжтілового спондилодеза. Особливістю передопераційної підготовки пацієнтів даної групи було обов'язкове проведення етіологічної діагностики перед початком лікування з визначенням чутливості мікобактерій туберкульозу до АБП, призначення короткотермінового курсу специфічної антибактеріальної терапії з урахуванням результатів дослідження протягом 2–3 тижнів з наступним проведенням оперативного втручання. Особливістю оперативного етапу лікування в пацієнтів основної групи було виконання після сануючого етапу (декомпресійна некректомія) переднього спондилодезу з допомогою телескопічного титанового кейджа.

До групи порівняння включені пацієнти ($n = 30$) з туберкульозним спондилітом грудних і поперекових хребців із застосуванням традиційних підходів до оперативного лікування ТС — передопераційна підготовка з використанням 3–5 специфічних АБП першого ряду без визначення чутливості протягом 2–3 місяців з подальшим оперативним втручанням — декомпресивна некректомія уражених хребців і передній спондилодез аутотрансплантантом, взятим з фрагменту ребра (в разі торакального доступу) або з крила клубової кістки при оперативному втручанні на поперековому відділі хребта.

За віком, статтю, кількістю уражених хребтових рухових сегментів, активності інфекційного запального процесу пацієнти основної і контрольної груп практично ідентичні, тому проведення порівняння

результатів лікування пацієнтів обох груп в найближчому (3 місяці) і віддаленому періодах (1–2 роки) вважаємо цілком коректним.

Середній вік пацієнтів основної і контрольної груп склав ($38,2 \pm 9,6$) і ($40 \pm 10,8$) років відповідно ($p > 0,05$).

Для клінічної оцінки результатів проведеного лікування пацієнтів в обох групах використовували загальноприйняту бальну шкалу, запропоновану Ульріх Е. В., Мушкіним О. Ю. (2004 р.).

Віддалені результати лікування ТС вивчені нами у 26 хворих І групи (86,7 %) і у 25 хворих II групи (83,3 %) у термін від 1 до 10 років. Решта пацієнтів були мешканцями віддалених регіонів України, і простежити віддалені результати лікування у них не вдалося. Клінічне, рентгенологічне, неврологічне обстеження, а також в показаних випадках комп'ютерна томографія (КТ) не виявили рецидивів захворювання. При цьому відмінні результати отримані у 14 хворих І групи (46,7 %) і у 8 — II групи (26,7 %); добрі — у 8 (26,7 %) хворих І групи та у 7 (23,3 %) пацієнтів II групи; задовільні — у 4 (13,3 %) хворих І групи та у 7 (23,3 %) II групи, незадовільні — у 3 (10,0 %) хворих II групи.

Вихід пацієнтів контрольної групи на інвалідність 1-ї та 2-ї груп становив близько 90 %. При цьому з 30 хворих основної групи тільки 5 осіб змінили роботу, 7 отримали інвалідність III групи, 18 пацієнтів — інвалідність II групи, інші через 6–8 місяців повернулися до попередньої роботи.

Аналіз віддалених результатів свідчить про суттєво кращі результати лікування хворих основної групи.

Подальше підвищення ефективності лікування хворих на ТС, на наш погляд, буде залежати наперед за все від своєчасності діагностики цього захворювання, вивчення кровозабезпечення спинного мозку, розробки схем направленої нейровазотропної терапії, удосконалення методів нейростимуляційного лікування.

Наукова новизна отриманих результатів

Створена нова експериментальна модель ТС, що дозволяє відтворити всі стадії даного захворювання (Патент України № 112423, 115503), яка співпадає зі стадіями захворювання у людини згідно загальноприйнятої класифікації Е. М. Беллендіра.

Вперше досліджений вплив специфічних антибактеріальних препаратів першого та другого ряду на перебіг захворювання в експерименті. При чому виявлена низька ефективність АБТ препаратами першого ряду та встановлена висока ефективність АБП другого ряду на відмежування вогнища деструкції від здорових тканин в короткий термін (4 тижні), що є підґрунтям для проведення короткотермінової інтенсивної АБТ препаратами 2 ряду на протязі 3–4 тижнів з наступним безпечним (без загрози генералізації інфекційного запалення) проведенням радикального оперативного втручання на хребті.

В результаті проведеного бактеріального дослідження пацієнтів основної групи встановлена порівняно низька ефективність етіологічної діагностики ТС бактеріологічними методами, та висока ефективність за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Поряд з цим, дослідження за допомогою ПЛР відрізняється високою швидкістю отримання результатів, не високою вартістю та безпекою.

Отримані нові знання про сучасні особливості перебігу ТС в умовах експерименту стали підґрунтям для використання сучасних досягнень вертебрології в лікуванні травм і захворювань хребта, а саме, застосування телескопічного титанового кейджу для переднього розклинюючого спондилодезу при оперативному лікуванні ТС.

Практична значимість отриманих результатів

Системі охорони здоров'я передана нова високоефективна технологія лікування хворих з ТС, яка дозволяє покращити результати лікування.

Розроблена експериментальна модель ТС може бути застосована в подальших наукових дослідженнях туберкульозних уражень хребта з метою відпрацювання різних методик оперативного та консервативного лікування і вивчення патогенезу захворювання.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в клінічну практику Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова» Харківської міської ради, КЗОЗ «Харківська міська багатoproфільна лікарня № 18», КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня № 1», КЗОЗ Балаклійської районної ради «Балаклійська центральна клінічна районна лікарня», Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1», Комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня» Харківської обласної ради, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка» НАМН України, Національного наукового центру «Інститут експериментальної та клінічної ветеринарної медицини», Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Ключові слова: етіологічна діагностика туберкульозного спондиліту, бактеріологічні дослідження, полімеразно-ланцюгова реакція, передній спондилодез розсувним титановим кейджем, результати оперативного лікування туберкульозного спондиліту.

Список публікацій здобувача

1. Голка, Г. Г., Істомін, А. Г., Олійник, А. О., Голка, Т. Г., Веснін, В. В. (2015). Сучасні особливості патоморфологічного перебігу специфічного (туберкульозного) та неспецифічного гоніту в експерименті. Експериментальна і клінічна медицина, 2(67), 10–14.
2. Голка, Г. Г., Фадєєв, О. Г., Істомін, Д. А., Веснін, В. В. (2015). Кістково-суглобовий туберкульоз як складова частина проблеми хвороби. Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 21, 111–115.

3. Голка, Г. Г., Веснін, В. В. (2016). Сучасні підходи до лікування туберкульозного спондиліту. Ортопедия, Травматология и Протезирование, 3(604), 85–89.
4. Голка, Г. Г., Веснін, В. В., Бурлака, В. В., Олійник, А. О., Гаркуша, М. А. (2017). Загальні принципи діагностики туберкульозного спондиліту. Травма, 18(3), 95–101.
5. Голка, Г. Г., Веснін, В. В., Фадєєв, О. Г., Бурлака, В. В., Олійник, А. О. (2017). Діагностика ексудативного компонента туберкульозного запалення хребта. Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2(29), 31–37.
6. Голка, Г. Г., Бітчук, Д. Д., Бурлака, В. В., Олійник, А. О., Веснін В. В. (2018). Бактеріологічне дослідження при кістково-суглобовому туберкульозі. Врачебное дело, 1–2(1146), 89–93.
7. Голка, Г. Г., Веснін, В. В., Фадєєв, О. Г., Олійник, А. О., Данищук, З. Н., Новохатська, М. Ф. (2018). Експериментальне моделювання туберкульозного спондиліту. Травма, 19(5), 41–46.
8. Голка, Г. Г., Веснін, В. В., Бурлака, В. В., Олійник, А. О., Фадєєв, О. Г., (2019). Оптимізація лікування пацієнтів із туберкульозним спондилітом. Ортопедия, Травматология и Протезирование, 1(614), 19–24.
9. Голка, Г. Г., Веснін, В. В., Олійник, А. О., Фадєєв, О. Г., Ханик, Т. Я. (2019). Етіологічна діагностика туберкульозного спондиліту. Травма, 19(5), 41–46.
10. Голка, Г. Г., Істомін, А. Г., Фадєєв, О. Г., Веснін, В. В. (2016). Сучасні аспекти лікування туберкульозного спондиліту. VII з'їзд ортопедів-травматологів України, 305–306.
11. Веснін, В. В., Голка, Г. Г. (2018). Експериментальне моделювання туберкульозного спондиліту. III Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування», 17–18.

12. Веснин, В. В., Голка, Г. Г. (2018). Результаты оперативного лечения туберкулезного спондилита. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні дослідження в ортопедії та травматології», 34–35.

13. Веснін В. В., Голка Г. Г. (2016). Модель туберкульозного спондиліту. Пат. 112423 Україна, МПК G09B 23/28; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. — заявл. 18.07.2016; опубл. 12.12.2016, Бюл. № 23.

14. Веснін В. В., Голка Г. Г. (2017). Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту. Пат. 115503 Україна, МПК G09B 23/28, G09B 25/00; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. — заявл. 12.07.2017; опубл. 10.11.2017, Бюл. № 21.

15. Веснін, В. В., Голка, Г. Г., Олійник, А. О. (2018). Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту. Інформаційний лист № 192-2018.

SUMMARY

V.V. Vesnin. Optimization of surgical treatment of tuberculous spondylitis (clinical-experimental study). – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of the Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.21 – Traumatology and Orthopedics (222 – Medicine). – Kharkiv National Medical University. Kharkiv, 2019.

According to the WHO, about two billion people are currently infected with tuberculosis worldwide, accounting for one third of the world's population [5, 33, 161, 201].

Tuberculosis of bones and joints is a long-term chronic disease, comprising 5–10 % in the overall structure of tuberculosis incidence. The effects of tuberculosis of bones and joints cause great damage to the nation. Its diagnosis and treatment, especially in the context of an epidemic, is an urgent issue of modern phthysioorthopedics [7, 90, 185].

Tuberculous spondylitis (TS) occupies a leading position in the structure of bone and joint tuberculosis (BJT) in adults and reaches 40–61.5 % [8, 31, 63, 91, 155, 186]. The main manifestations of a specific inflammatory process in the spine are destruction of vertebrae, resulting in impaired stability of the spine, development of its deformities, chronic back pain and general somatic reactions. In 40–75 % of cases, inflammatory diseases of the spine occur with neurological complications of varying degrees of severity [48, 72, 99, 138].

The widespread use of antibacterial agents in the treatment of spondylitis without the sensitivity of bacteria to antibacterial agents (ABA) has changed the reactivity of micro- and macro-organisms, resulting in an increase in the number of indolent, atypical forms of disease and, consequently, the number of diagnostic errors and complicated forms. Due to pathomorphosis of tuberculous spondylitis, some patients often present with atypical clinical manifestations which do not correspond to the usual pattern of specific spondylitis [1, 5, 150].

To date, the disability due to this disease among all localizations of bone and joint tuberculosis is 53.5 % [27, 28, 125, 180].

The modern system of surgical treatment of spinal tuberculosis is based on the use of radical, radical-restorative and reconstructive operations. The use of surgical treatment has led to much better results, significantly exceeding the effectiveness of conservative methods of treatment [10, 64, 97, 140]. It should be noted that the introduction of surgical methods of treatment of spondylitis did not provide a significant reduction in the duration of treatment and reduction of disability, which is due primarily to the duration of preoperative antibacterial therapy secondary to strict bed regimen for 3–6 months; incomplete removal of the focus of destruction, the duration of postoperative bed regimen for 3–6 months [9, 18, 37, 47, 160].

Such prolonged hypodynamia leads to a number of complications in the postoperative period, and first of all, cardiovascular, mineral metabolism disorders [31, 97, 102].

With the existing methods of treatment, the duration of stay in the hospital of patients with limited forms of tuberculous spondylitis is 8–10 months, and the formation of bone block between resected vertebral bodies ends in 1.5–2 years. During this period, patients are considered to be group 1–2 disabled [31, 67, 94, 152, 169]. Therefore, it is necessary to look for ways to significantly reduce the time of preoperative preparation of patients, as well as the possibility of their early activation after surgery, which will allow a significant reduction in the inpatient stage of treatment.

It is important to note that the system of specialized medical care for patients with bone and joint tuberculosis in our country is practically inactive nowadays. If the problems of treatment and diagnosis of pulmonary forms of tuberculosis are given some attention by the Ministry of Health of Ukraine and specialized medical institutions, then the problem of treatment of patients with BJT is practically not taken into consideration by these institutions.

In our country fundamental investigations concerning the features of the current course of TS and its pathomorphologic features are not carried out. Recent Russian-language publications on experimental modeling of TS date back to the 1960s. There have been practically no publications on the modeling of TS for the last 30 years in foreign literature.

The foregoing indicates the feasibility of conducting this study.

The dissertation research was conducted in two directions: experimental and clinical. In the conditions of the experiment the modern features of the clinical and pathomorphologic course of TS, the effect of ABA on the course of the disease were studied. The efficacy of short-term intensive ABA with second-line agents in the preoperative period and radical-decompression plastic interventions using a sliding titanium cage for anterior spinal fusion in the treatment of TS was studied in clinical settings.

In the experimental part of the research, experimental modeling of TS was performed in order to study the modern features of clinical and pathomorphologic course of the disease, as well as the impact of modern antibacterial agents on the course of TS.

The results of the study became the basis for the development of new approaches to the treatment of patients with TS.

Two clinical groups of patients were examined and treated. The main group (30 patients) included clinical cases using our newly developed treatment approach; the control group (also 30 patients) included patients who were treated by traditional methods (retrospective study).

The main group (Group I) included patients ($n = 30$) with tuberculous spondylitis of the thoracic and lumbar vertebrae operated with the use of a sliding titanium cage for ventral interbody spondylodesis. A feature of preoperative preparation of patients of this group was obligatory etiologic diagnosis prior to treatment with determination of sensitivity of MBT to ABA, prescribing short-term course of specific antibacterial therapy taking into account the results of the study within 2–3 weeks with subsequent surgical intervention. A feature of the operative stage of treatment in patients of the main group was anterior

spondylodesis using a telescopic titanium cage following the rehabilitation stage (decompression necrectomy).

Comparison group (Group II) included patients ($n = 30$) with tuberculous spondylitis of the thoracic and lumbar vertebrae using traditional approaches to surgical treatment of TS, namely preoperative preparation using 3–5 specific first-line ABAs without determining sensitivity for 2–3 months with subsequent surgery — decompressive necrectomy of the affected vertebrae and anterior spondylodesis with autotransplant taken from a fragment of the rib (in the case of thoracic access) or from the wing of the iliac bone during surgery on the lumbar spine.

Patients of the main group and comparison group were almost identical by age, sex, number of affected vertebral motor segments, activity of infectious inflammatory process; therefore, the comparison of treatment results of patients of both groups in the nearest (3 months) and long periods (1–2 years) is considered quite correct.

The mean age of the patients in the main and comparison groups was (38.2 ± 9.6) and (40 ± 10.8) years, respectively ($p > 0.05$).

Clinical evaluation of the results of the treatment of patients in both groups implied the employment of the conventional point scale proposed by E. V. Ulrich, O. Yu. Mushkin (2004).

We have studied long-term results of TS treatment in 26 patients of Group I (86.7 %) and in 25 patients of Group II (83.3 %) in the period from 1 to 15 years. The rest of the patients were residents of remote regions of Ukraine and we could not track the long-term results of treatment. Clinical, radiological, neurological examination, as well as computed tomography showed no recurrence of the disease. In this case, excellent results were obtained in 14 patients of Group I (46.7 %) and in 8 Group II patients (26.7 %); good in 8 (26.7 %) Group I patients and in 7 (23.3 %) patients of Group II; satisfactory in 4 (13.3 %) patients of Group I and in 7 (23.3 %) of Group II patients, unsatisfactory in 3 (10.0 %) patients of Group II.

About 90 % of patients of the control group were considered group 1 and 2 disabled. Moreover, out of 30 patients of the main group, only 5 changed jobs, 7 were considered to be group 3 disabled, 16 patients were considered to be group 2 disabled, others (2) returned to their previous work after 6–8 months.

Assessment of remote results shows significantly better results of treatment of patients of the main group.

Further improvement of the effectiveness of treatment of patients with TS in our opinion will depend first of all on the timeliness of diagnosis of this disease, the study of blood supply to the spinal cord, the development of schemes of directed neurovasotropic therapy, the improvement of methods of neurostimulation treatment.

Scientific novelty of the obtained results

A new experimental model of TS has been created, which allows to reproduce all stages of the disease (Patents of Ukraine 112423; 115503), which coincides with the stages of the disease in patients according to the conventional classification by E. M. Bellendir.

The influence of specific first and second-line antibacterial agents on the disease course in the experiment was investigated for the first time. The study revealed low efficiency of antibacterial therapy (ABT) with first-line agents and the high efficiency of second-line ABA in delimitation of the focus of destruction from healthy tissues in the short term (4 weeks), which is the basis for short-term intensive ABT with second-line agents for 3–4 weeks followed by safe (without the threat of generalization of infectious inflammation) radical surgery on the spine.

Bacterial study in patients of the main group showed relatively low efficiency of etiologic diagnosis of TS by bacteriological methods, and high efficiency by polymerase chain reaction (PCR). In addition, PCR research has a high rate of results, inexpensive cost and safety.

New knowledge about modern features of the course of TS in the experimental conditions became the basis for the use of modern advances in

vertebrology in the treatment of injuries and diseases of the spine, namely, the use of a telescopic titanium cage for anterior prophylactic spondylodesis in the operative treatment of TS and shortening of preoperative preparation.

Practical significance of the obtained results

The healthcare system has been provided with a new highly effective treatment method for patients with TS, which improves treatment outcomes.

The developed experimental model of TS can be applied in further scientific studies of tuberculous spine lesions in order to work out various methods of surgical and conservative treatment and study of the pathogenesis of the disease.

The results of the dissertation research were implemented in the clinical practice of the Municipal Non-Profit Enterprise «Prof. O.I. Meshchaninov City Clinical Hospital of Emergency Aid» of Kharkiv City Council, Municipal Healthcare Institution «Kharkiv City Multidisciplinary Hospital No.18», Municipal Healthcare Institution «Regional Tuberculosis Hospital No.1», Municipal Healthcare Institution of Balakliya District Council «Balakliya Central Clinical District Hospital», Municipal Non-Profit Enterprise of Kharkiv Regional Council «Regional Tuberculosis Dispensary», Municipal Nonprofit Enterprise «Regional Clinical Hospital» of Kharkiv Regional Council, State Institution «Prof. M. I. Sitenko Institute of Spine and Joint Pathology» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, National Scientific Center «Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine», Research Institute of Disability Rehabilitation of M. I. Pirogov Vinnitsa National Medical University.

Key words: etiological diagnosis of tuberculous spondylitis, bacteriological research, polymerase chain reaction, anterior spondylodesis with titanium cage, results of surgical treatment of tuberculous spondylitis.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, одиниць вимірювання, скорочень і термінів.....	20
Вступ.....	22
Розділ 1 Діагностика та лікування туберкульозного спондиліту (аналітичний огляд літератури).....	34
1.1 Історична довідка.....	34
1.2 Епідеміологічні аспекти туберкульозу.....	35
1.3 Сучасні патогенетичні та клінічні особливості перебігу туберкульозного спондиліту.....	44
1.4 Паравертебральні абсцеси, як ускладнення туберкульозного ураження хребта.....	50
1.5 Діагностика туберкульозного спондиліту.....	52
1.6 Лікування туберкульозного спондиліту.....	59
1.7. Експериментальні дослідження кістково-суглобового туберкульозу.....	70
1.8 Резюме.....	72
Розділ 2 Матеріал і методи.....	75
2.1 Матеріал і методи експериментального дослідження.....	75
2.1.1 Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту.....	75
2.1.2 Дизайн експериментального дослідження.....	78
2.1.3 Динамічне спостереження за тваринами.....	81
2.1.4 Рентгенологічне дослідження.....	81
2.1.5 Патоморфологічне дослідження.....	81
2.2 Матеріал і методи клінічного дослідження.....	83
2.2.1 Характеристика клінічного матеріалу.....	83
2.2.2 Клінічні дослідження.....	89
2.2.3 Методи променевої діагностики туберкульозного спондиліту.....	91

	18
2.2.3.1 Оглядова спондилографія.....	92
2.2.3.2 Фістулографія.....	94
2.2.3.3 Комп'ютерна томографія.....	94
2.2.3.4 Магнітно-резонансна томографія.....	95
2.2.4. Методика полімеразної ланцюгової реакції.....	99
2.2.5 Методи бактеріологічного дослідження.....	106
2.2.6 Оперативні і пункційні методики отримання біопсійного матеріалу.....	109
2.2.7 Патоморфологічні дослідження.....	110
2.2.8 Статистичні дослідження.....	110
Розділ 3 Результати експериментального дослідження.....	112
3.1 Результати динамічного спостереження за тваринами.....	112
3.2 Результати рентгенологічних досліджень.....	114
3.3 Структурні особливості внутрішніх органів морських свинок, яким моделювали туберкульоз (групи 1, 2, 3) порівняно з контролем (група 4).....	115
3.4 Структурні особливості колінного суглоба морських свинок, яким моделювали туберкульоз на фоні генералізації туберкульозного процесу (групи 1, 3).....	121
3.5 Структурні особливості поперекового відділу хребта морських свинок, яким моделювали туберкульоз (групи 1, 2, 3).....	123
3.6 Резюме.....	129
Розділ 4 Діагностика та лікування туберкульозного спондиліту.....	133
4.1 Діагностика туберкульозного дослідження.....	133
4.1.1 Результати біопсійних досліджень.....	133
4.1.2 Результати бактеріологічного дослідження.....	136
4.1.3 Результати діагностики туберкульозу з використанням молекулярно-генетичних методів.....	137

	19
4.2 Лікування туберкульозного спондиліту.....	139
4.2.1 Традиційне лікування хворих на туберкульозний спондиліт у контрольній групі.....	140
4.2.2 Методика лікування хворих на туберкульозний спондиліт в основній групі.....	143
4.2.3 Особливості хірургічних доступів до хребта у разі туберкульозного спондиліту.....	146
4.2.4 Абсцесотомія.....	148
4.2.5 Втручання на хребцях та хребтовому каналі.....	150
4.3 Резюме.....	160
Розділ 5 Результати лікування.....	163
5.1 Віддалені результати хірургічного лікування.....	163
5.2 Аналіз післяопераційних ускладнень.....	175
5.3 Резюме.....	177
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	179
Висновки.....	205
Практичні рекомендації.....	207
Список використаних джерел.....	208
Додаток А.....	233
Додаток Б.....	234
Додаток В.....	235
Додаток Г.....	236
Додаток Д.....	238

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- АБП — антибактеріальні препарати;
АБТ — антибактеріальна терапія;
ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я;
ДНК — дезоксирибонуклеїнова кислота;
дНТФ — дезоксінуклеозид-трифосфатів;
ЕОП — електронно-оптичний перетворювач;
ІПХС — Інститут патології хребта та суглобів;
ІФА — імуноферментний аналіз;
КЗОЗ — комунальний заклад охорони здоров'я;
КСТ — кістково-суглобовий туберкульоз;
КТ — комп'ютерна томографія;
ЛІХТ — Ленінградський інститут хірургії туберкульозу;
МБТ — мікобактерія туберкульозу;
МКЛШНМД ім. проф. О. І. Мещанінова — Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова;
МОЗ — Міністерство охорони здоров'я України;
МРТ — магнітнорезонансна томографія;
НАМНУ — Національна академія медичних наук України;
НДІ — науково-дослідний інститут;
НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати;
ОПТД — обласний протитуберкульозний диспансер;
ОР — ортопедичний режим;
ОРА — опорно-руховий апарат;
ПЕОМ — персональна обчислювальна машина;
ПКЗ — позитивний контрольний зразок;
ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція;

- ПЛТ — позалегеневий туберкульоз;
ПТП — протитуберкульозні препарати;
СНД — співдружність незалежних держав;
СПбНДІФ — Санкт-Петербурзький науково-дослідний інститут
фтізіопульмонології;
СРБ — С-реактивний білок;
ТБ — туберкульоз;
ТО — туберкулінова одиниця;
ТПЛ — туберкульоз позалегеневої локалізації;
ТС — туберкульозний спондиліт;
УААН — Українська аграрна академія наук;
УЗД — ультразвукова діагностика;
ФЛС — фенотипічна лікарська стійкість;
ХНМУ — Харківський національний медичний університет;
ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів;
АВА — antibacterial agents;
АВТ — antibacterial therapy;
BJT — bone and joint tuberculosis;
PCR — polymerase chain reaction;
TS — Tuberculous spondylitis.

ВСТУП

Актуальність теми

За даними ВООЗ на сьогоднішній день у світі інфіковано туберкульозом близько двох мільярдів чоловік, що складає третину населення планети [5, 33, 163, 203].

Туберкульоз кісток і суглобів це тривале хронічне захворювання, в загальній структурі захворюваності туберкульозом займає 5–10 %. Наслідки ураження туберкульозними паличками кісток і суглобів приносять величезну шкоду нації. Його діагностика та лікування, особливо в умовах епідемії є актуальним питанням сучасної фтизіоортопедії [7, 92, 187].

Туберкульозний спондиліт в структурі кістково-суглобового туберкульозу у дорослих займає провідне положення і досягає 40–61,5 % [8, 31, 65, 93, 157, 188]. Основними проявами специфічного запального процесу у хребті є руйнування хребців, яке призводить до порушення стабільності хребта, розвитку його деформацій, хронічних болей у спині, загальним соматичним реакціям. У 40–75% випадків запальні захворювання хребта протікають з неврологічними ускладненнями різного ступеня вираженості [48, 74, 101, 140].

Широке застосування при лікуванні спондилітів антибактеріальних препаратів без урахування чутливості бактерій до АБП змінило реактивність мікро- і макроорганізму, в результаті чого збільшилася кількість в'яло протікаючих, атипових форм захворювання і, відповідно, зріс відсоток діагностичних помилок і ускладнених форм. У зв'язку патоморфозом туберкульозного спондиліту, нерідко має місце атиповий перебіг захворювання, клінічні прояви якого не відповідають звичній картині специфічного спондиліту [1, 5, 152].

До теперішнього часу інвалідність в наслідок цього захворювання серед всіх локалізацій кістково-суглобового туберкульозу складає 53,5 % [27, 28, 127, 182].

Сучасна система хірургічного лікування туберкульозу хребта заснована на застосуванні радикальних, радикально-відновлювальних і реконструктивних операцій. Застосування оперативного лікування дозволило досягти значно кращих результатів, що суттєво перевищують ефективність консервативних методів лікування [10, 66, 99, 142]. При чому слід зазначити, що впровадження у практику хірургічних методів лікування спондиліту не забезпечило суттєвого скорочення термінів лікування та зниження інвалідності, що зумовлено перш за все тривалістю передопераційної антибактеріальної терапії на фоні жорсткого постільного режиму протягом 3–6 міс.; недостатнім радикалізмом резекції осередку деструкції, тривалістю постільного післяопераційного режиму протягом 3–6 міс. [9, 18, 37, 47, 162].

Така тривала гіподинамія веде до виникнення у післяопераційному періоді низки ускладнень і в першу чергу — серцево-судинних, порушення мінерального обміну [31, 99, 104].

При існуючих методиках лікування тривалість перебування хворих з обмеженими формами туберкульозного спондиліту у стаціонарі складає 8–10 міс., а формування кісткового блоку між резектованими тілами хребців закінчується через 1,5–2 роки. На протязі цього періоду пацієнти є інвалідами І–ІІ групи [31, 69, 96, 154, 171]. Тому необхідно проводити пошук шляхів суттєвого скорочення термінів передопераційної підготовки хворих, а також можливостей ранньої їх активізації після операційного втручання, що дасть можливість суттєвого скорочення стаціонарного етапу лікування.

Важливо зазначити, що в нашій державі в дійсний час практично не працює система надання спеціалізованої медичної допомоги хворим на кістково-суглобовий туберкульоз. Якщо проблемам лікування та діагностики легеневих форм захворювання на туберкульоз приділяється певна увага з боку МОЗ України та профільних лікувальних закладів, то проблеми лікування хворих на КСТ практично залишається поза увагою цих закладів.

В нашій країні не проводяться фундаментальні дослідження, що стосуються особливостей сучасного перебігу ТС, його патоморфологічних особливостей. Останні російськомовні публікації, що присвячені експериментальному моделюванню ТС датуються 60 роками 20 століття. Практично відсутні публікації по моделюванню ТС за останні 30 років в іноземній літературі.

Вищезазначене свідчить про доцільність проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету «Оптимізація лікування запальних інфекційних захворювань опорно-рухового апарату» (державний реєстраційний номер 0118U000924) та «Рання діагностика запальних захворювань опорно-рухового апарату» (державний реєстраційний номер 0111U001389).

Мета дослідження

Підвищення ефективності лікування хворих на туберкульозний спондиліт шляхом вивчення в експериментальному дослідженні сучасних особливостей захворювання, впливу антибактеріальних препаратів на перебіг захворювання, удосконалення етіологічної діагностики та оперативного лікування хворих на туберкульозний спондиліт.

Завдання дослідження:

1. Провести системний аналіз наукової літератури щодо сучасних особливостей клінічного, морфологічного перебігу та існуючих підходів до лікування хворих на ТС та визначити перспективи вдосконалення методів лікування.
2. Створити експериментальну модель туберкульозного спондиліту.
3. Провести експериментальне моделювання ТС у тварин з метою вивчення сучасних клінічних та морфологічних особливостей, впливу сучасних антибактеріальних препаратів на перебіг захворювання, та

встановити оптимальні терміни проведення оперативних втручань при ТС.

4. Провести аналіз результатів етіологічної діагностики у пацієнтів з ТС, на їх підставі надати рекомендації для проведення специфічної АБТ.

5. Удосконалити методику оперативних втручань пацієнтів з ТС з використанням сучасних досягнень вертебрології.

6. Виявити ефективність лікування туберкульозного спондиліту по запропонованій методиці.

Об'єкт дослідження — туберкульозний спондиліт.

Предмет дослідження — етіологічна діагностика та оперативне і консервативне лікування хворих на ТС.

Методи дослідження: клінічний — для вивчення ортопедичних та неврологічних симптомів, найбільш клінічно значущих вторинних змін і компенсаторних механізмів у хребті та спинному мозку; рентгенологічний — для загального аналізу кісткових структур, вивчення взаємовідношень у грудних та поперекових сегментах, встановлення кількості уражених хребтових сегментів, кута і виду деформації; комп'ютерна томографія — для уточнення характеру і поширеності запального процесу в грудних і поперекових хребцях, виявлення фрагментації тіл і зміщення хребців, визначення ступеня стенозу хребтового каналу на рівні ураження; магнітно-резонансна томографія — для оцінки структури спинного мозку і його оболонок на всьому протязі, включаючи рівні компресії, для уточнення обсягу і поширення напливних абсцесів; фістулографія — для дослідження розповсюдженості ходів нориць, характеру абсцесів та встановлення зв'язків з кістковими осередками; лабораторні — для визначення рівня прозапальних цитокінів в сироватці крові хворих при біохімічних дослідженнях, а також верифікації туберкульозного ураження з використанням методів молекулярної біології та бактеріологічного дослідження; гістологічні дослідження — для з'ясування в експериментальних умовах на морських свинках структурних

особливостей колінного суглобу та хребтових сегментів у разі змодельованого туберкульозного гоніту та спондиліту, а також для верифікації туберкульозного ураження на біопсійному матеріалі пацієнтів зі спондилітом; бальна оцінка адаптаційного статусу хворих — для об'єктивізації ефективності застосованого діагностично-лікувального алгоритму; статистична обробка даних — для встановлення вірогідності отриманих результатів проведених досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету («Оптимізація лікування запальних інфекційних захворювань опорно-рухового апарату» (держреєстрація № 0118U000924) та «Рання діагностика запальних захворювань опорно-рухового апарату» (держреєстрація № 0111U001389).

Наукова новизна одержаних результатів

Створена нова експериментальна модель ТС, яка дозволяє відтворити всі стадії даного захворювання (патенти України 112423; 115503), що співпадає зі стадіями захворювання у людини згідно загальноприйнятій класифікації.

Вперше досліджений вплив специфічних антибактеріальних препаратів першого та другого ряду на перебіг захворювання в експерименті; виявлена низька ефективність АБТ препаратами першого ряду та встановлена висока ефективність АБП другого ряду для відмежування вогнища деструкції від здорових тканин в короткий термін (4 тижні), що є підґрунтям для проведення передопераційної інтенсивної АБТ препаратами другого ряду протягом 3–4 тижнів з наступним безпечним (без загрози генералізації інфекційного запалення) проведенням радикального оперативного втручання на хребті.

Отримані нові знання про сучасні особливості перебігу ТС в умовах експерименту стали підґрунтям для використання сучасних досягнень вертебрології в лікуванні травм і захворювання хребта, а саме застосування

телескопічного титанового кейджу для переднього розклинюючого спондилодезу при оперативному лікуванні ТС.

На основі проведеного аналізу результатів етіологічної діагностики пацієнтів основної групи встановлена порівняно низька ефективність діагностики ТС бактеріологічними методами та висока клінічна інформативність ПЛР, яка, поряд з цим, відрізняється високою швидкістю отримання результатів, безпекою та не високою вартістю.

Практична значимість одержаних результатів

Системі охорони здоров'я надана нова високоефективна методика хірургічного лікування хворих на ТС, яка дозволяє суттєво покращити результати лікування.

Розроблена експериментальна модель ТС може бути застосована в подальших наукових дослідженнях туберкульозних уражень хребта з метою відпрацювання різних методик оперативного та консервативного лікування і вивчення патогенезу захворювання.

Результати дослідження можуть бути використані у науковій та навчальній роботі кафедр травматології та ортопедії, фтизіатрії, патологічної анатомії, патологічної фізіології, а також становлять інтерес для фахівців у галузі реконструктивної хірургії, травматології та ортопедії.

Впровадження результатів дослідження

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в клінічну практику Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова» Харківської міської ради, КЗОЗ «Харківська міська багатoproфільна лікарня №18», КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №1», КЗОЗ Балаклійської районної ради «Балаклійська центральна клінічна районна лікарня», Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1», Комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня» Харківської обласної ради, Державної установи «Інститут патології хребта

та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка» НАМН України, Національного наукового центру «Інститут експериментальної та клінічної ветеринарної медицини», НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача

Автор самостійно вивчив і проаналізував сучасний стан досліджуваної проблеми, сформулював мету і завдання роботи, визначив методи дослідження. Спільно з науковим керівником було обрано тему дисертаційного дослідження і розроблено методологічну побудову роботи. Автором самостійно систематизовані результати експериментальних, клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Дисертант приймав безпосередню участь у лікуванні хворих основної групи та особисто проаналізував результати лікування цієї та контрольної групи пацієнтів. Автор приймав безпосередню участь в експериментальному дослідженні на тваринах та довів необхідність використання АБП другого ряду при лікуванні хворих на ТС. Експериментальні дослідження проводились на базі лабораторії експериментального моделювання Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» за консультативної допомоги д. в. н., професора А. І. Завгороднього. Морфологічні дослідження проводились в лабораторії морфології сполучної тканини ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М. І. Ситенка НАМН України» за консультативної допомоги к. б. н. Н. О. Ашукіної. ПЛР та бактеріологічні дослідження проводилися в лабораторії КЗОЗ «Обласний туберкульозний диспансер № 1» Харківської обласної ради. Участь співавторів відображена у спільних публікаціях.

Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації, здійснена публікація результатів дослідження в журналах, висвітлені результати досліджень на наукових з'їздах та конференціях. У роботах, виконаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача. Співавторами

здійснювалась лабораторна діагностика матеріалу, надана консультація при проведенні гістологічних, молекулярних ПЛР та мікробіологічних досліджень. Дисертантом не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

1. Голка, Г. Г., Істомін, А. Г., Олійник, А. О., Голка, Т. Г., **Веснін, В. В.** (2015). Сучасні особливості патоморфологічного перебігу специфічного (туберкульозного) та неспецифічного гоніту в експерименті. *Експериментальна і клінічна медицина*, 2(67), 10–14. (Особистий внесок автора полягає в статистичній обробці та аналізі результатів гістологічних досліджень тканин колінного суглобу морських свинків. Співавтор Голка Г. Г. надавав консультативну допомогу, співавтори Істомін А. Г., Олійник А. О., Голка Т. Г. надавали допомогу під час проведення експерименту, підготовці матеріалу для гістологічних досліджень).

2. Голка, Г. Г., Фадєєв, О. Г., Істомін, Д. А., **Веснін, В. В.** (2015). Кістково-суглобовий туберкульоз як складова частина проблеми хвороби. *Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 21, 111–115. (Особисто автором проведено ретроспективний аналіз результатів лікування хворих на туберкульозний спондиліт, узагальнив ці дані та підготував публікацію до друку. Співавтор Голка Г. Г. надавав консультативну допомогу, співавтори Фадєєв, О. Г., Істомін, Д. А. надавали допомогу в проведенні статистичних досліджень).

3. Голка, Г. Г., **Веснін, В. В.** (2016). Сучасні підходи до лікування туберкульозного спондиліту. *Ортопедия, Травматология и Протезирование*, 3(604), 85–89. (Особисто автором проведено ретроспективний аналіз результатів лікування хворих на туберкульозний спондиліт, узагальнив ці дані та підготував публікацію до друку. Співавтор Голка Г. Г. надавав консультативну допомогу).

4. Голка, Г. Г., **Веснін, В. В.**, Бурлака, В. В., Олійник, А. О., Гаркуша, М. А. (2017). Загальні принципи діагностики туберкульозного

спондиліту. *Травма*, 18(3), 95–101. (Особисто автором проведено ретроспективний аналіз протоколів обстеження та медичної документації хворих з туберкульозним спондилітом, узагальнив ці дані та підготував публікацію до друку. Співавтор Голка Г. Г. надавав консультативну допомогу, співавтори Бурлака В. В., Олійник А. О. надавали допомогу в проведенні статистичних досліджень, Гаркуша М. А. надавав допомогу в зборі первинної документації).

5. Голка, Г. Г., **Веснін, В. В.**, Фадєєв, О. Г., Бурлака, В. В., Олійник, А. О. (2017). Діагностика ексудативного компонента туберкульозного запалення хребта. *Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, 2(29), 31–37. (Особисто автором проведено ретроспективний аналіз протоколів обстеження та медичної документації хворих з туберкульозним спондилітом, узагальнив ці дані та підготував публікацію до друку. Співавтор Голка Г. Г. надавав консультативну допомогу, співавтори Фадєєв О. Г., Бурлака В. В., Олійник А. О. надавали допомогу в проведенні статистичних досліджень та приймали участь в проведенні рентгенометричних досліджень).

6. Голка, Г. Г., Бітчук, Д. Д., Бурлака, В. В., Олійник, А. О., **Веснін В. В.** (2018). Бактеріологічне дослідження при кістково-суглобовому туберкульозі. *Врачебное дело*, 1–2(1146), 89–93. (Особистий внесок автора полягає в аналізі та узагальненні результатів бактеріологічних досліджень у хворих на кістково-суглобовий туберкульоз, узагальнив ці дані та підготував публікацію до друку. Співавтор Голка Г. Г. надавав консультативну допомогу, співавтори Бітчук Д. Д., Бурлака В. В. допомагали в проведенні бактеріологічних досліджень, Олійник А. О. надавав допомогу в проведенні статистичних досліджень).

7. Голка, Г. Г., **Веснін, В. В.**, Фадєєв, О. Г., Олійник, А. О., Данищук, З. Н., Новохатська, М. Ф. (2018). Експериментальне моделювання туберкульозного спондиліту. *Травма*, 19(5), 41–46. (Особистий внесок автора полягає в аналізі та узагальненні результатів морфологічного

дослідження тканин хребтових сегментів морських свинок зі змодельованим туберкульозним спондилітом, підготував публікацію до друку. Співавтор Голка Г. Г. надавав консультативну допомогу, співавтор Данищук З. Н. допомагала в підготовці матеріалу і проведенні патоморфологічних досліджень, Фадєєв О. Г., Олійник А. О. допомагали в проведенні експериментального дослідження).

8. Голка, Г. Г., **Веснін, В. В.**, Бурлака, В. В., Олійник, А. О., Фадєєв, О. Г., (2019). Оптимізація лікування пацієнтів із туберкульозним спондилітом. *Ортопедия, Травматология и Протезирование*, 1(614), 19–24. (Особистий внесок автора полягає в лікуванні хворих на туберкульозний спондиліт з основної групи, аналізі та узагальненні результатів лікування, підготовки фрагменту роботи до друку. Співавтор Голка Г. Г. надавав консультативну допомогу, співавтори Бурлака В. В., Олійник А. О., Фадєєв О. Г. надавали допомогу в проведенні хірургічних втручань).

9. Голка, Г. Г., **Веснін, В. В.**, Олійник, А. О., Фадєєв, О. Г., Ханік, Т. Я. (2019). Етіологічна діагностика туберкульозного спондиліту. *Травма*, 19(5), 41–46. (Особисто автором проаналізовано результати дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції у пацієнтів з туберкульозним спондилітом, узагальнив ці дані та підготував публікацію до друку. Співавтор Голка Г. Г. надавав консультативну допомогу, співавтори Олійник А. О., Фадєєв О. Г., Ханік Т. Я. надавали допомогу в проведенні хірургічних втручань).

10. **Веснін В. В.**, Голка Г. Г. (2016). Модель туберкульозного спондиліту. Пат. 112423 Україна, МПК G09B 23/28; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. — заявл. 18.07.2016; опубл. 12.12.2016, Бюл. № 23. (Особистий внесок автора полягає в розробці дизайну експериментальної моделі туберкульозного

спондиліту у морських свинок. Співавтор Голка Г. Г. надавав консультативну допомогу).

11. **Веснін В. В.**, Голка Г. Г. (2017). *Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту*. Пат. 115503 Україна, МПК G09B 23/28, G09B 25/00; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. — заявл. 12.07.2017; опубл. 10.11.2017, Бюл. № 21. *(Особистий внесок автора полягає в розробці дизайну експериментальної моделі туберкульозного спондиліту у морських свинок. Співавтор Голка Г. Г. надавав консультативну допомогу).*

12. Голка, Г. Г., Істомін, А. Г., Фадєєв, О. Г., **Веснін, В. В.** (2016). *Сучасні аспекти лікування туберкульозного спондиліту*. VII з'їзд ортопедів-травматологів України, 305–306. *(Особистий внесок автора полягає в аналізі та узагальненні результатів лікування хворих на туберкульозний спондиліт. Співавтор Голка Г. Г. надавав консультативну допомогу, співавтори Істомін А. Г., Фадєєв О. Г. надавали допомогу в проведенні хірургічних втручань).*

13. **Веснін, В. В.**, Голка, Г. Г. (2018). *Експериментальне моделювання туберкульозного спондиліту*. III Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування», 17–18. *(Особистий внесок автора полягає в аналізі та узагальненні результатів морфологічних досліджень тканин хребтових сегментів морських свинок зі змодельованим туберкульозним спондилітом. Співавтор Голка Г. Г. надавав консультативну допомогу);*

14. **Веснин, В. В.**, Голка, Г. Г. (2018). *Результати оперативного лічення туберкулезного спондиліта*. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні дослідження в ортопедії та травматології», 34–35. *(Особистий внесок автора полягає в аналізі та узагальненні результатів хірургічного лікування хворих на туберкульозний спондиліт. Співавтор Голка Г. Г. надавав консультативну допомогу);*

15. **Веснін, В. В.,** Голка, Г. Г., Олійник, А. О. (2018). *Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту*. Інформаційний лист № 192-2018. (Особистий внесок автора полягає в розробці дизайну експериментальної моделі туберкульозного спондиліту у морських свинки. Співавтор Голка Г. Г. надавав консультативну допомогу, співавтор Олійник А. О. надавав допомогу в написанні інформаційного листа).

Апробація матеріалів дисертації

Основні наукові положення та результати роботи були обговорені на XVII з'їзді ортопедів-травматологів України (Київ, 2016), V та VI конгресах національної асоціації фтизіатрів (Санкт-Петербург, 2016; 2017), III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування» (Запоріжжя-Приморськ, 2018), науково-практичній конференції «Сучасні дослідження в ортопедії та травматології» (Харків, 2018), засіданнях обласного товариства травматологів-ортопедів м. Харкова (2017; 2018).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, з них дев'ять статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, двох патенти України на винахід та на корисну модель, 1 інформаційний лист та троє тез доповідей у матеріалах наукових форумів.

Структура і обсяг дисертації. Матеріали дисертації викладено українською мовою на 254 сторінках машинописного тексту, з них 149 сторінок основного тексту. Дисертація містить наступні розділи: анотація, вступ, огляд літератури, матеріал та методи досліджень, два розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення одержаних результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел літератури (221 джерело, з яких 138 — кирилицею, 83 — латиницею), додатки. Робота ілюстрована 36 рисунками (31 фотографія, 5 діаграм) і містить 12 таблиць.

РОЗДІЛ 1

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО СПОНДИЛІТУ

(аналітичний огляд літератури)

1.1 Історична довідка

Враження хребта при туберкульозі відомо з глибокої давнини, згадка про дане захворювання зустрічається ще у Гіппократа і Галена [66, 131, 204]. Згідно Галинської Л. А. і співавт. [33] численні історичні документи та матеріали медичних досліджень свідчать про повсюдне поширення даної форми кістково-суглобового туберкульозу в далекому минулому.

У 1779 р було приведено перший докладний опис основних його симптомів (горба, пов'язаного з ним паралічу і напливних абсцесів) англійським хірургом Персівеллом Потті, іменем якого хвороба називається в англomовній літературі (Pott`s disease) [66, 75, 99]. Дане захворювання вивчав М.І. Пирогов, який залишив після себе зроблені ним макропрепарати КСТ.

У 1887 р в Единбурзі (Шотландія) було відкрито перший в світі туберкульозний диспансер. У цьому новому закладі пацієнтам надавали не тільки медичну, а й соціальну допомогу. Вона була спрямована на поліпшення умов життя хворих на туберкульоз людей за рахунок пожертвувань і благодійних фондів. Пізніше диспансери були створені і в інших європейських країнах. Ці медичні установи стали організаційними центрами боротьби з туберкульозом. У них безоплатно працювали лікарі і медичні сестри. Поряд з лікуванням хворих вони проводили профілактичну роботу серед населення.

У 1882 р. відбулася наукова подія, яка в подальшому зумовила принципово новий етап в лікуванні туберкульозу: німецький бактеріолог

Р. Кох встановив інфекційну етіологію цього захворювання. Збудник туберкульозу був виявлений при мікроскопічному дослідженні мокротиння хворого на туберкульоз. Його стали називати бацилою Коха [192]. В подальшому було встановлено, що збудник туберкульозу належить до класу мікобактерій і його назвали мікобактерією туберкульозу (МБТ).

У 1944 р в США бактеріолог С. Ваксман отримав антибіотик стрептоміцин, який надає бактеріостатичну дію на мікобактерії туберкульозу. За відкриття стрептоміцину С. Ваксману була присуджена Нобелівська премія. Настала нова ера в лікуванні хворих на туберкульоз — ера антибактеріальної терапії. Стрептоміцин набув широкого поширення при лікуванні хворих на туберкульоз легень. З 1954 р. в лікувальну практику увійшли і інші протитуберкульозні препарати: (ізоніазид, фтивазид, салюзід, метахід), піразинамід, етіонамід, циклосерин, етоксид. В кінці 60-х років для лікування хворих на туберкульоз були запропоновані нові високоефективні для свого часу препарати ріфампімід, пірозинамід, етамбутол. В даний час вони відносяться до АБП першого ряду. Препарати другого ряду (амікацин, рифабутин, офлоксацин) та інші були розроблені і запроваджені в клінічну практику вже в 21 ст.

1.2 Епідеміологічні аспекти туберкульозу

Туберкульоз (ТБ) (від лат. *Tuberculum* — горбок) — інфекційне захворювання, що викликається мікобактеріями туберкульозу. Проблема туберкульозу залишається актуальною, оскільки найбільш часто (62,2 %) захворюють на туберкульоз особи працездатного віку від 18 до 44 років [45, 73, 106, 154].

За словами М. І. Перельмана, туберкульоз — вічна проблема. Роки 30–40 тому здавалося, що з ним вже скоро буде покінчено. Однак в даний час в світі щорічно захворюють близько 10 млн. чоловік і більше 3 млн

вмирають від цього захворювання. Туберкульоз став найпоширенішою інфекцією, яка вбиває дорослих [48, 101, 103].

Епідемія туберкульозу стала надзвичайною ситуацією світового масштабу. В даний час жодна країна світу не може ігнорувати загрозу туберкульозу для здоров'я населення, а також для її економічного розвитку.

Слід зазначити, що мікобактеріями туберкульозу інфікована третина населення світу [106, 124, 154].

Основні причини такого бурхливого зростання захворюваності на туберкульоз в даний час пов'язують з широким розповсюдженням полірезистентних штамів мікобактерій туберкульозу, появою СНІДу, пожвавленням міграційних процесів, військовими конфліктами, а також ослабленням уваги до організації боротьби з ним. Сприйнятливість людей до туберкульозу ускладнюється бідністю, економічним спадом і недостатністю харчування: 95 % всіх хворих на туберкульоз проживають в економічно слаборозвинених країнах.

Ускладнення епідеміологічної ситуації з туберкульозом в Україні обумовлено перш за все економічними і соціальними чинниками — війною на Донбасі, потоками біженців і вимушених переселенців з ериторій, неблагополучних щодо туберкульозу. Негативний вплив на епідеміологічну обстановку надає погіршення роботи загальної лікувальної мережі з раннього виявлення туберкульозу, а також послаблення контролю за проведенням протитуберкульозних заходів [38, 45, 125, 128].

На сьогоднішній день ТБ як причина смерті поступається серед інфекційних захворювань тільки ВІЛ-інфекції. На КСТ доводиться до 5–8 % всіх хворих на туберкульоз [31, 98, 164].

В умовах сучасної епідеміологічної обстановки в Україні КСТ займає перше місце у структурі захворюваності та болючості позалегеневим

туберкульозом, а у структурі загальної захворюваності туберкульозом на долю позалегеневих локалізацій приходить 10,6 % [53, 55, 125, 128].

На збільшення захворюваності та смертності населення від туберкульозу і погіршення її структури оказують вплив соціальні та екологічні фактори: за останні роки суттєво знизився рівень життя і погіршилось харчування населення, зросла кількість осіб, які страждають хронічним алкоголізмом, наркоманією, різними імунодефіцитними процесами; висока інфікованість та ураженість туберкульозом осіб без постійного проживання, мігрантів. Епідеміологічну ситуацію по туберкульозу в країні значно ускладнюють також контингенти виправно-трудоxв закладів, захворюваність туберкульозом в яких на порядки перевищує захворюваність туберкульозом дорослого населення України [128, 196].

В останні роки встановлено збільшення числа хворих на туберкульоз легень з лікарською стійкістю мікобактерій. Ця тенденція відзначена в багатьох країнах, в тому числі в Україні. У США первинну лікарську стійкість мікобактерій до одного протитуберкульозного препарату виявляють у середньому в 33 % випадків, до кількох — приблизно в 19 %. Вторинну лікарську стійкість визначають відповідно в 44 і в 30 % [192, 203, 212]. Дані про лікарську стійкість в Україні ще більш невтішні. За даними Перельмана та ін. [48, 99, 131] частота лікарської стійкості у перше виявлених нелікованих хворих становить 50,1 %, а серед пацієнтів, що короткочасно приймають препарати — 67,3 %. У хворих з рецидивом туберкульозу стійкість мікобактерій до протитуберкульозних препаратів встановлена в 77,3 % випадків, а у хворих з хронічними формами захворювання — в 90,3 %. Стійкість до трьох і більше препаратів виявлена у 74,5 % хворих, які раніше лікувалися. Ця інформація базується на результатах бактеріологічних досліджень бронхіального вмісту у хворих на туберкульоз легень. Поряд з цим автори вивчали лікарську стійкість мікобактерій, отриманих безпосередньо з вогнища ураження під час хірургічного втручання з приводу позалегеневого туберкульозу. Виявилось,

що в стінці кісткової каверни, як правило, присутні штами мікобактерій, стійкі до декількох протитуберкульозних препаратів. Таким чином, в клінічній практиці доводиться зустрічати і так звану приховану лікарську стійкість, яку можна встановити тільки при безпосередньому бактеріологічному дослідженні ураженої тканини.

Існують дві основні теорії виникнення лікарсько-стійких штамів мікобактерій туберкульозу. Згідно з однією з них — теорії спонтанних мутацій, лікарська стійкість є результатом існування в бактеріальних культурах спонтанно стійких мікобактерій, які при медикаментозному лікуванні продовжують розмножуватися, в той час як зростання чутливих штамів пригнічується. Інша — це теорія адаптації, розглядає розвиток лікарської стійкості як результат поступового пристосування мікобактерій туберкульозу до застосовуваних протитуберкульозних препаратів [3, 4, 14, 79, 141].

В фтизіатрії умовно прийняті поняття первинної та вторинної лікарської стійкості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів. Первинною вважають лікарську стійкість мікобактерій у хворих, що не лікувалися протитуберкульозними препаратами, а вторинної — стійкість, що виникла в процесі протитуберкульозної терапії [55, 59, 147, 161].

В даний час цілий ряд авторів відзначають також зростання мультирезистентних форм легеневого і позалегового туберкульозу [2, 86, 111, 149, 181]. Спостереження Советова Н. А. і співавт. (2014 р.) показують, що первинна лікарська стійкість виявляється у кожного третього хворого на туберкульоз. Пов'язано це з тим, що первинне інфікування або суперінфекція можуть здійснюватися штамми мікобактерій туберкульозу, стійкими до основних протитуберкульозних препаратів [77, 117, 165]. В результаті перерахованих вище особливостей сучасного туберкульозного процесу клінічна картина стала більш різноманітною, збільшилася тривалість хвороби і змінився прогноз.

За останніми епідемічними дослідженнями, які проводили ВООЗ та Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та легеневиими захворюваннями (IUATLD) протягом 2009–2012 років, середній рівень медикаментозної резистентності МБТ до будь-якого з 4 протитуберкульозних препаратів I ряду становив 30,2 % (з коливаннями від 0,0 до 57,1 %), мультирезистентності МБТ — 8,0 % (з коливаннями 0,0–14,2 %) серед пацієнтів з новими випадками туберкульозу, які раніше не лікувались [54, 138, 197]. Високий рівень первинної мультирезистентності, який перевищував 20,5 %, був зареєстрований у Казахстані, Росії, Узбекистані, Естонії, Ізраїлі, Китаї, Латвії, Литві, Україні [127, 146, 217]. Три країни світу (Китай, Індія та Росія) мають 62 % світового тягаря мультирезистентності МБТ [193, 204, 214].

Динаміку зростання лікарської стійкості при ПЛТ можна простежити на основі публікацій Санкт-Петербурзького НДІ фтизіопульмонології. У 1984–1988 рр. частка полірезистентних штамів *M. tuberculosis* при КСТ становила 20,2 %, в 1989–1994 — 27,6 % [66, 74]. У 1996–2000 рр. полірезистентність штамів при позалегеновому туберкульозі (ПЛТ) зросла до 46,0 % [31]. З 2001–2005 рр., коли термін множинна лікарська стійкість став загальноприйнятим, частка мультирезистентних штамів при ПЛТ склала 58,6 % і в 2008–2010рр. — 73,3 % з подальшим зростанням в 2018 р. до 84,2 % [75, 131]. За даними дослідження, проведеного в НДІ фтизіопульмонології Московської медичної академії ім. І.М. Сеченова, в 2010–2012 рр., частка полірезистентних штамів при ТС склала 68,8 % [99].

В нашій державі не проводились дослідження резистентності МБТ при позалегенових формах туберкульозу [125, 128, 193].

В Україні первинна медикаментозна резистентність збудника туберкульозу до основних протитуберкульозних препаратів у хворих, які раніше не лікувались, у 2004 році становила 20,0–30,0 % у різних регіонах України. Вторинна медикаментозна резистентність у хворих, які раніше лікувались, — 63,0–72,0 %. Рівень первинної мультирезистентності МБТ

в Україні у 2004 р. коливався від 1,5 до 7,1 %, вторинної — від 27,9 до 45,0 % [125, 127, 196].

Мультирезистентний туберкульоз є суттєвою медичною і соціальною проблемою, яка негативно позначається на демографічній ситуації, трудоресурсному потенціалі та загрожує національній безпеці України [100, 127, 136].

Хіміорезистентний туберкульоз — це феномен, пов'язаний з втручанням людини, хоча резистентність *Micobacterium tuberculosis* до протитуберкульозних препаратів — природний феномен властивий всім бактеріям, який відбувається спонтанно в процесі їх розмноження. Генетичні мутації, внаслідок яких з'являється медикаментозна резистентність, відбуваються з частотою 10^{-7} – 10^{-10} на 1 поділення бактеріальної клітини, що призводить до появи в бактеріальній популяції 1 резистентного мікроба на 10^{6-8} чутливих мікроорганізмів. Якщо генетична мутація відбувається за відсутності антибіотика, до якого вона виникла, то цей штам мікроорганізму не відіграє ніякої ролі в решті мікробної популяції, чутливої до ліків. Але при застосуванні антибіотиків відбувається селекція саме резистентних штамів (тому, що чутливі гинуть під дією протитуберкульозних препаратів), особливо при поширених деструктивних процесах, з дуже великою кількістю мікроорганізмів. При неефективному лікуванні мікроорганізми продовжують розмножуватись з появою нових резистентних мутантів. При мультирезистентності відбувається накопичення мутацій до окремих препаратів при дуже тривалому розмноженні бактерій, які закріплюються в 2–3 генах.

Тривалий хронічний стрес у зв'язку з втратою сталого способу життя, різке падіння рівня життя більшості населення України, недостатнє, незбалансоване харчування, різноманітний пресинг конфліктних ситуацій обумовлюють новий виток епідеміологічного спалаху туберкульозної інфекції [53, 125, 128, 211, 213].

Слід визначити, що організація, проведення профілактичних

і протиепідемічних заходів в нашій державі не адекватна ситуації з туберкульозу, що склалася вкрай несприятливою [45, 125–128].

Сучасна епідемічна ситуація з туберкульозу як і раніше викликає у світової спільноти тривогу за збереження здоров'я населення планети. ТБ залишається серед невирішених проблем світової охорони здоров'я. Показники, що характеризують рівень поширення цієї інфекції продовжують збільшуватися [186, 187, 192, 202].

На сучасному етапі Україна віднесена до групи країн з високим рівнем захворюваності на туберкульоз і має суттєво вищий рівень захворюваності, аніж у переважній більшості країн Центральної та Східної Європи [53, 196, 213].

Відмічається поява генералізованих форм туберкульозу, що практично не зустрічалися в останні десятиріччя, — казеозної пневмонії, тотальних полікавернозних уражень легень, туберкульозу кишечника, селезінки, наднирників, молочних залоз, туберкульозу шкіри та ін. [110, 134, 157]. Значно збільшилась кількість хворих генералізованими та множинними формами захворювання [41, 73, 188] коли поряд з легенями туберкульозом уражується один або декілька органів (кістки, нирки, очі, геніталії, мозкові оболонки).

У розповсюдженні туберкульозу велике значення відводиться ВІЛ-інфекції [98, 104, 152]. Ця проблема актуальна як для країн, що розвиваються, так і для економічно розвинених країн.

Зростання захворюваності пов'язане, насамперед, з великим резервуаром туберкульозної інфекції, тобто простором, де підтримується високий її рівень. В основному його складають хворі на туберкульоз легенів, що виділяють у великій кількості мікобактерії туберкульозу, які порівняно легко можуть бути виявлені в мокротинні методом прямої мікроскопії. У переважної більшості хворих, що виділяють мікобактерії і представляють епідеміологічну небезпеку, йде процес розпаду тканини легенів [6, 101, 142].

На протязі останніх десятиріч, проблема позалегеневого туберкульозу зберігає свою актуальність як у більшості країн світу, так і на території колишнього Радянського Союзу. Однак практично повсюди органи охорони здоров'я приділяють недостатньо уваги даним захворюванням, що спричиняє суттєву шкоду здоров'ю та працездатності різних категорій населення.

Найважливіше місце серед всіх локалізації позалегеневого туберкульозу займає ураження кісток і суглобів.

В Україні туберкульоз кісток та суглобів займає друге місце (2,6 %) серед всіх клінічних форм цієї хвороби і перше місце (45,5 %) серед ПЛТ [45, 125, 128]. Подібна тенденція спостерігається й у інших країнах СНД. Серед всіх хворих на туберкульоз кісток та суглобів хребет уражається у 55 % випадків, кульшовий та колінний суглоби по 20 %, решта суглобів — 5–7 % [66, 74, 131].

У чисельних іноземних джерелах вказується, що питома вага ПЛТ у структурі захворюваності збільшується. Наприклад, у США він досягає 30,4–37,0 % [192], а в Австралії — 24,3 % [203], тобто частка ПЛТ в структурі реєстрованої захворюваності на туберкульоз в цих країнах значно більше, ніж в Україні. Більш того, цей показник зростає. Серед хворих ПЛТ частка громадян іноземного походження збільшилася з 35,4 % в 1993 р. до 63,1 % в 2006 р. [203, 205, 214].

У Німеччині було проаналізовано 26 302 випадки захворювань ПЛТ в період з 2006 по 2010 рр., що склало 21,6 % від числа всіх хворих на туберкульоз [136].

В Ізраїлі в 1999–2010 рр. частка пацієнтів з ПЛТ склала 19,6 % від усіх захворілих [203].

У Великобританії аналіз даних за 6-річний період з 2004 по 2010 р. показав, що з 729 хворих на туберкульоз 8 % страждали КСТ, майже 50 %

з них — пацієнти з діагнозом «туберкульозний спондиліт». Більшість (74 %) хворих були вихідцями з Індії [193].

ПЛТ є рідкістю серед корінного населення в Європі. Більшість хворих на туберкульоз хребта в розвинених країнах — це іммігранти з країн, де туберкульоз є ендемічним: Африка, Південно-Східна Азія, Індія, Східна Європа. За даними ряду авторів в країнах Європейського економічного простору на відміну від туберкульозу легенів, захворюваність на позалегеневий туберкульоз не зменшується [178, 183, 206].

Відносно сприятливі показники по позалегеновому туберкульозу у нашій країні не відображають дійсної картини. Це пояснюється, по-перше, пізніми клінічними проявами позалегеневих форм туберкульозу та діагностикою, в основному, за зверненням, по-друге, великою долею хворих, що знаходяться під доглядом лікарів загальної лікувальної мережі з помилковими діагнозами, а також, відсутністю роботи по ранньому виявленню, пізніми термінами встановлення діагнозу та ін. [49, 51, 53, 55].

До числа факторів, що заставляють нас оцінити опубліковані показники захворюваності ПЛТ як не відповідні дійсно існуючим, відносяться також великі відмінності захворюваності між окремими територіальними утвореннями, а також той факт, що питома вага позалегенового туберкульозу у високорозвинених країнах складає 1/4 (Австралія, Німеччина, Швейцарія), 1/3 (США) і майже 1/2 (Канада) серед всіх виявлених хворих на туберкульоз.

Таким чином, епідеміологічна ситуація по позалегеновому туберкульозу у нашій країні, характеризується значною кількістю не виявлених хворих.

При чому, літературні дані свідчать про те, що туберкульоз у наш час залишається однією з розповсюджених інфекцій, що представляє глобальну загрозу для здоров'я населення більшості країн, включаючи економічно розвинені.

Сьогодні туберкульоз є найбільш розповсюдженою інфекційною хворобою, яка обумовлює саму велику кількість смертей від інфекційної патології.

Базуючись на загальній епідеміологічній ситуації по туберкульозу у цілому, у ближчі роки слід очікувати значного росту числа хворих на ПЛТ. Очевидно, проблеми ПЛТ в останні роки будуть наростати та набувати все більш важливого значення.

1.3 Сучасні патогенетичні та клінічні особливості перебігу туберкульозного спондиліту

Відомо, що кістково-суглобовий туберкульоз у людини є захворюванням вторинним і розвивається в організмі, що вже має первинний туберкульозний комплекс, що підтверджується дослідженнями О. М. Чистовича, який виявив первинний туберкульозний комплекс в 154 з 177 випадків секційного матеріалу [134]. Автор у своїх дослідках з отримання експериментального КСТ виходив з того, що в організмі, ураженому туберкульозним процесом, відбувається гематогенна дисемінація, елементи якої при тривалому перебігу можуть в одних органах розвиватися прогресивно, а в інших — піддаватися зворотному розвитку [134].

Роботи О. М. Чистовича показали, що при туберкульозі легень в кістковому мозку і тканинах внутрішніх органів можна знайти туберкульозні горбики — частково свіжі, частково, що вже зарубцювалися; при кістковому туберкульозі такі ж горбики утворюються в легенях, печінці, нирках і в кістковому мозку і надалі піддаються зворотному розвитку (рубцюванню) [134].

За спостереженнями фахівців по КСТ на першому місці по локалізації ураження знаходиться грудний (60 %), на другому — поперековий (30 %) відділ хребта. У меншій мірі вражаються шийний (5 %) і крижовий (5 %) відділи хребта [66, 74, 99, 131]. Варто зазначити, що у дорослих подвійні

і потрібні локалізації враження раніше зустрічалися рідко, зараз частота їх складає близько 7–10 %. Кількість уражених тіл хребців коливається в значних межах. Ураження 2–3 тіл хребців у вперше виявлених хворих виявляється найчастіше (в 65 % випадків), деструкція тіла одного хребця виявляється в 2–3 % випадків. Як правило, великі руйнування характерні для грудного відділу хребта. Захворюваність туберкульозним спондилітом серед чоловіків вище, ніж серед жінок [18, 52, 100, 182].

В наукових працях провідних фахівців Ленінградського інституту хірургії туберкульозу (ЛІХТ) зазначається, що в патогенезі туберкульозу найголовнішим є порушення мікроциркуляції довкола вогнища ураження, що відіграє головну роль у поширенні інфекції, її локалізації в органах і тканинах, у самому розвитку і перебігу туберкульозного запалення, тобто порушення мікроциркуляції відіграє провідну роль у первісних вогнищевих ураженнях органів [12, 34, 87].

На цій підставі колектив авторів під керівництвом А. В. Васильєва (2000 р.) висунув концепцію патогенезу позалегеневого туберкульозу. Вона полягає в тому, що туберкульоз — загальне захворювання організму, тобто споконвічно поліорганне. Місцевий прояв позалегеневого туберкульозу переважно гематогенного генезу, що починається з горбикових уражень опорно-рухового апарату (ОРА) у анатомічних зонах, де найбільша концентрація мієлоїдного кісткового мозку, переважно в тілах хребців і епіметафізах довгих трубчастих кісток [31, 69, 74, 156].

Для патогенезу позалегеневого туберкульозу найбільше практичне значення має — часткова чи повна інкапсуляція казеозно-некротичних туберкульозних вогнищ зі збереженням в уражених тканинах персистуючих мікобактерій туберкульозу. Оскільки, як зараз встановлено, гематогенне поширення туберкульозної інфекції в організмі можливе вже з перших годин після аерогенного або аліментарного зараження мікобактеріями туберкульозу, то ймовірність формування туберкульозних уражень позалегеневих локалізацій практично можлива в усіх осіб, заражених

(інфікованих) туберкульозом. При цьому варіанті розвитку первісного вогнища туберкульозного ураження позалегеновий туберкульоз певної локалізації виникає у формі самостійного захворювання на фоні відносного благополуччя і за відсутності активного туберкульозного захворювання інших органів. Інкапсульовані туберкульозні вогнища, що сформувалися в первинний період розвитку інфекції, через багато років після інфікування (латентний період) можуть призводити до прогресуючого, клінічно вираженого захворювання на туберкульоз. Це може бути зумовлено несприятливими соціально-економічними умовами, екологічними факторами, віковими і гормональними змінами в організмі, імуносупресивними впливами, СНІДом тощо. Вони часто сприяють реактивації старих туберкульозних вогнищ.

В останні роки увагу до туберкульозу позалегенової локалізації зростає також і у зв'язку з розповсюдженням ВІЛ-інфекції [98, 131]. ВООЗ відносить ПЛТ до ВІЛ-індикаторних захворювань і вказує на необхідність вжиття невідкладних заходів по боротьбі з ним, оскільки лікарі про нього недостатньо обізнані, а діагностична робота знаходиться на низькому рівні [138]. ПЛТ у хворих на ВІЛ-інфекцію характеризується множинними або багатовогнищевим ураженням внутрішніх органів [67, 98, 131].

Більш висока частота ураження туберкульозом хребта пов'язана, за думкою Беллендир Е. Н., зі значною долею губчастої речовини у хребцях у порівнянні з іншими частинами скелету, а кістково-суглобовий туберкульоз, як правило, починається з ураження червоного кісткового мозку [7, 12].

Показання на туберкульозний спондиліт як найбільш часту локалізацію кістково-суглобного туберкульозу, що призводить до стійкої втрати працездатності та інвалідності, містяться у багатьох роботах вітчизняних та іноземних авторів [125, 128, 134, 156]. При цьому у більшості робіт підкреслюється, що до інвалідності призводять тяжкі запущені

випадки туберкульозного спондиліту, ускладнені деформацією та вираженими спинномозковими розладами [85, 125, 132, 158].

Причин цьому декілька: по-перше, недостатньо висока ефективність лікування (насамперед хіміотерапії); по-друге, нерідкі випадки пізнього виявлення осіб з не виліковними формами хвороби [90, 117, 169].

Як зазначалось вище, найбільш частою локалізацією ураження є грудний (50 %) та поперековий (40 %) відділи хребта, а при розповсюджених формах — грудо-поперековий [81, 85]. Ураження шийного та крижового відділів хребта зустрічається у 5–6 % випадків. Частка туберкульозного спондиліту в структурі КСТ досягає 50–60 % [31, 65, 113]. Туберкульозний спондиліт є найбільш важкою клінічною формою, що представляє серйозну медико-соціальну проблему, так як на тлі стабілізації статистичних показників, виявлення захворювання часто відбувається на пізніх стадіях, що веде до зростання кількості ускладнень (абсцеси, нориці, деформації хребта, неврологічні порушення) у пацієнтів — до 80 % і значної інвалідизації хворих — до 70–90 % [113, 137, 175]. Основна причина пізньої діагностики — це недостатня настороженість профільних фахівців [74, 75, 99]. Ряд авторів акцентують увагу на відсутність статистичного обліку ПЛТ при поєднаних з ТБ формах ураження [99, 131].

В зв'язку з тим, що найбільша кількість мієлоїдного кісткового мозку зосереджена в тілах хребців туберкульозне запалення розвивається найбільш частіше в передньому опорному комплексі хребта. Початкові вогнища виникають в крайових відділах тіл хребців поблизу міжхребцевих дисків. Вважається, що туберкульозний процес в кісткових структурах розвивається найбільш часто з первинного туберкульозного комплексу, оскільки в лімфатичних вузлах, незважаючи на ідентичність змін в них і легеневого вогнищі, процес затримується на більш тривалий час [1, 65, 74, 123, 163].

У кістковій системі (в тому числі і хребті) початок місцевого патологічного процесу виражається в тому, що навколо збудника починається реактивний запальний процес і розвивається інфекційна гранульома, а з прогресуванням запалення з'являються ділянки некрозу.

У зв'язку з тим, що туберкульозний каріозний процес починається зі специфічного запалення, уражаються саме ті відділи скелета, які найбільш багаті червоним кровотворним (мієлоїдним) кістковим мозком (губчаста кісткова речовина) [7, 12, 156]. Туберкульозне вогнище може розвиватися в центральних ділянках тіла хребця — центральний тип ураження хребця з невеликим захопленням міжхребцевих дисків; але частіше процес локалізується в прилеглих один до одного ділянках тіл хребців і в міжхребцевих ділянках диску — міжхребцевий тип туберкульозного спондиліту.

На сусідні хребці туберкульозне запалення поширюється двома шляхами: позадисковим і внутрішньодисковим [12, 34, 87, 173].

Для внутрішньодискового шляху характерно залучення в процес перш за все міжхребцевого хрящового диска з гіаліновою пластинкою. Гіалінова пластинка відіграє роль буфера, але у дорослих вона менш потужна і гомогенна, ніж у дітей, що сприяє проростанню з первинного вогнища туберкульозної гранульоми, яка може поширюватися при цьому вертикально. При такому субхондральному поширенні процесу порушується зв'язок кістки з хрящем, порушується живлення пластинки, що знижує її стійкість. В результаті відбувається переродження хрящової пластинки, проростання через неї елементів бугоркової тканини і перехід процесу на пульпозне ядро, а через останнє на другу пластинку і на сусідній хребець. При цьому зменшення висоти міжхребцевого хряща є одним з ранніх ознак спондиліта і залежить перш за все від зменшення пружності всіх його елементів, особливо пульпозного ядра, яке при проростанні або перфорації хрящової пластинки остаточно позбавляється щільного покриття,

розтікається і розм'якшується. Звуженню міжхребцевої щілини сприяє також рефлекторне підвищення тону м'язів, що виникає в зв'язку з перифокальним запаленням.

При позадисковому шляху поширення з первинного вогнища спостерігається проростання гранульоми через кортикальний шар тіла хребця в його передньому, бічному або задньому напрямках. Найчастіше первинний осередок розташовується ближче до передньої поверхні, що призводить, з одного боку, до ослаблення стійкості переднього відділу тіла хребця і його клиноподібної деформації, а з іншого боку — до поширення процесу на передню або бічну поверхню тіла підокістно або через окістя з подальшим утворенням «напливника». При виході гранульоми на бічну поверхню хребця, що не покритий передньою поздовжньою зв'язкою, напливний абсцес формується близько тіла хребців — паравертебрально, спочатку під окістями, а потім за його межами. У таких випадках напливний абсцес (одно- або двобічний) може залишатися на місці, набуваючи кулясту форму за типом «гнізда ластівки», розташованого з боку від хребетного стовпа, що спостерігається головним чином в грудному відділі хребта. У тих анатомічних зонах, де м'язи прикріплюються до тіл хребців, напливні абсцеси отримують можливість поширюватися по міжм'язових просторах, мігрувати [38, 41, 75, 205].

Незалежно від шляху поширення туберкульозного запалення, клінічна симптоматика спондиліту проявляється належністю вираженого гіпертонусу паравертебральних м'язів, який отримав образну назву «симптом віжок». Слід підкреслити, що цей симптом не є патогномонічним для запального процесу у хребтових сегментах, як специфічного, так і неспецифічного. Підвищення тону паравертебральних м'язів з формуванням анталгічних кіфотичних деформацій хребта є притаманним і для пацієнтів з остеохондрозом поперекового відділу хребта [61]. Диференціація туберкульозного і дегенеративного ураження поперекового

відділу хребта не викликає сумнівів під час спондилітичної та постспондилітичної стадій при проведенні рентгенологічного обстеження.

Описані зміни призводять до вираженої деструкції хребців. Тіло ураженого хребця в передніх відділах стискається і набуває клиноподібну форму, утворюється типовий кутовий горб (кіфотична деформація).

1.4 Паравертебральні абсцеси, як ускладнення туберкульозного ураження хребта

При туберкульозному ураженні хребта в спондилітичну фазу часто (в 60–65 % випадків) формуються паравертебральні та епідуральні абсцеси. Оболонка напливних абсцесів в типових випадках складається з двох шарів — зовнішнього та внутрішнього. Зовнішній шар має рівні контури, щільну будову та містить велику кількість судин. Цей шар пов'язаний більш тісно з прилеглими тканинами, м'язами і фасціями. У період збільшення напливного абсцесу на місцях його проростання спостерігається інфільтрація в оточуючі тканини і значна спаяність з ним зовнішньої стінки абсцесу. Надалі ж при стабілізації напливного абсцесу його зовнішня стінка ущільнюється і створюється рубцева мембрана — фіброзний мішок. Внутрішній шар представляє собою більш м'яку, тканинну мембрану, що складається з грануляційних елементів з лімфоцитами, лейкоцитами, з наявністю специфічних горбиків в різних періодах їх розвитку та розпаду, з гігантськими клітинами та гніздами сирнистого некрозу, який бідний на судини. Часто тут можна побачити нашарування, що складаються з фібрину, детриту, гнійних елементів, що утворюють внутрішній шар. У початкових стадіях розвитку цей внутрішній шар нерідко має вигляд тонкої, напівпрозорої зернистої оболонки м'яко з'єднаної із зовнішньою оболонкою. У тривало існуючих абсцесах внутрішній шар може стати значно товщій та щільніший за рахунок з'єднувальних розростань та відкладень вапна [7, 12, 99].

На сучасному етапі вважається, що в паравертебральних м'язах розвиваються туберкульозні гранульоми і вогнища некрозу так, як і в тілах уражених хребців. Таким чином, напливні абсцеси при туберкульозному спондиліті розцінюються, як вторинний активний туберкульозний процес переважно в м'якій клітковині і в сполучнотканинних утвореннях, який за походженням пов'язаний з основним кістковим ураженням. Ця гранулематозна тканина в стінках напливного абсцесу легко піддається колікваційному некрозу [67, 87, 134]. Крім м'язів, запальний процес може перейти на прилеглі органи і тканини (стінка глотки, стравоходу, аорти, кишечника, легенів) [12, 67, 156].

Шляхи поширення, протяжність і форма паравертебральних абсцесів при туберкульозі також залежать від анатомо-томографічних особливостей ураженої області. Для шийного відділу характерним є формування превертебрального (заглоточного) абсцесу. У грудному відділі абсцеси зазвичай паравертебральні і можуть поширюватися в легеневу тканину або по міжм'язовим просторам в м'які тканини спини [74, 75]. При спондиліті нижньогрудних хребців нерідко відбувається «поширення» туберкульозної гранульоми за черевинний простір з формуванням абсцесів по ходу великого поперекового м'яза (псоас-абсцеси) [74, 75]. Специфічний абсцес в поперековому відділі хребта в більшості випадків поширюється забрюшинно в товщі *m. iliopsoas*, утворюючи одно- або двосторонні скупчення в попереково-клубовій області і іноді поширюючись через м'язову лакуну на стегно і нижче. При попереково-крижовій локалізації туберкульозний абсцес зміщує передню поздовжню зв'язку, утворюючи пресакральний абсцес [66].

Абсцес приховує в собі постійну небезпеку кількох видів: токсичну (важка туберкульозна інтоксикація), механічну (здавлення сусідніх, особливо життєво важливих органів) і інфекційну (прорив і вторинне інфікування) [41, 48, 69].

1.5 Діагностика туберкульозного спондиліту

Діагностика туберкульозу хребта будується на зіставленні клінічних, лабораторних, бактеріологічних, рентгенологічних даних, результатів нових методів променевої діагностики. Слід враховувати характерний поступовий і тривалий розвиток захворювання, анамнестичні дані, супутні туберкульозні ураження інших органів, наявність контактів з туберкульозними хворими. Разом з тим, зустрічаються форми захворювання, що істотно відрізняються від типової клінічної картини, з гострими запальними проявами, стертими імунологічними показниками на тлі ослабленого імунітету [5, 27, 170, 187].

Всі діагностичні методи можна розділити на два основних типи: виявлення характерних змін в тканинах опорно — рухового апарату і виявлення збудника туберкульозу. Виділяються відповідно прямі і непрямі методи діагностики. Для виявлення характерних змін в тканинах опорно-рухового апарату прямими методами будуть морфологічні і променеві методики, непрямыми — класичні методи обстеження хворого, лабораторні дослідження, методи функціональної діагностики. Для виявлення збудника та його ідентифікації прямими методами діагностики будуть мікроскопія, виділення культури, молекулярна діагностика, непрямыми — туберкулінодіагностика, визначення антигенів, визначення протитуберкульозних антитіл — імуноферментний аналіз (ІФА).

Мікробіологічні дослідження грають найважливішу роль як при легеневому туберкульозі так і в виявленні, діагностиці та диференціальній діагностиці туберкульозного спондиліту, виборі раціональних схем хіміотерапії і оцінці їх ефективності, а також в прогнозуванні перебігу інфекційного процесу. Особливістю будь-якого патологічного матеріалу при позалегенових формах туберкульозу є олігобациллярність, що обумовлює особливе ставлення і велику ретельність при проведенні

мікробіологічного дослідження. Найбільш доступним патологічним матеріалом для бактеріологічного дослідження при ТС є гній напливних абсцесів. При норицевих формах спондиліту можливо взяття матеріалу з норицевого ходу.

Поряд з цим важливим джерелом патологічного матеріалу для бактеріологічного дослідження служать оперативні втручання. Матеріал може складатися з гнійно-некротичних мас, грануляцій, рубцевої тканини, кісткових фрагментів. Мікробіологічне дослідження включає мікроскопію, культуральне дослідження (посів), видову ідентифікацію виділеної культури і визначення лікарської стійкості збудника до протитуберкульозних препаратів [29, 36, 40, 78, 171].

Світлова мікроскопія за Цілем-Нельсену дозволяє виявити кислотостійкі мікобактерії при їх наявності більше 5000 в 1 мл досліджуваного матеріалу. Культуральний метод дослідження, або метод посіву, відрізняється більшою чутливістю і має ряд переваг в порівнянні з методом мікроскопії. Він дозволяє виявляти МБТ при наявності в досліджуваному матеріалі декількох десятків життєздатних особин збудника [40, 95, 173].

Одним із сучасних методів ідентифікації виду мікобактерії і швидкого визначення лікарської стійкості є молекулярно-генетичний метод з використанням ПЛР. Він застосовується як додатковий в складних диференційно-діагностичних випадках в висококваліфікованих лабораторіях. ПЛР дозволяє протягом декількох годин виявити унікальні по послідовності дезоксирибонуклеїнові кислоти (ДНК), специфічні для МБТ [25, 32, 40, 139].

Є. Б. Вишневська (2005) та інші автори, які займалися ПЛР-аналізом при позалегеновому туберкульозі, дають суперечливу оцінку ефективності даного методу [25, 32, 53]. Якщо в разі аналізу біологічних рідин (мокротиння, промивних мас бронхів, лаважу, ліквору, сечі і ін.) в процесі предпосівної обробки відбувається концентрування вихідного матеріалу

при центрифугуванні, то зразки тканин і кісток концентрувати не можливо. При позалегеневих локалізаціях використовують малий обсяг матеріалу, тому висока ймовірність того, що при незначній кількості МБТ в зразку вони не потраплять в досліджуваний фрагмент. Крім того, надлишок ДНК в досліджуваному матеріалі заважає проведенню специфічної ПЛР, а будь-який зразок тканини містить, крім цільової ДНК, незрівнянно більшу кількість ДНК клітин господаря. При високому вмісті МБТ в тканинах застосовують розведення виділеної ДНК, але при олігобацілярних зразках (що характерно для позалегеневого туберкульозу) розведення може привести до втрати цільової ДНК [49, 114, 146, 151].

В даний час відповідно до положень доказової медицини обґрунтовано необхідність впровадження в практику етіологічної діагностики туберкульозу органів дихання нових технологій культивування і визначення фенотипічної лікарської стійкості (ФЛС) мікобактерій (автоматизована система BACTEC MGIT 960), методів аналізу специфічної ДНК і мутацій, асоційованих зі стійкістю збудника до протитуберкульозних препаратів (ПТП) [83, 143, 166]. При чому в випадку позалегеневого туберкульозу етіологічна діагностика не являється обов'язковою, а діагностика КСТ і ТС, зокрема, ґрунтується на двох базових блоках: клініко-рентгенологічних даних і даних лабораторних досліджень. Клініко-рентгенологічні дослідження є найбільш доступними і широко застосовуються в світі, будучи основою для встановлення діагнозу КСТ. Дані комп'ютерної томографії (КТ) і магнітнорезонансної терапії (МРТ) дозволяють при високій кваліфікації лікаря досить чітко диференціювати туберкульозний спондиліт від спондиліту іншої інфекційної природи [81, 82, 137, 160]. Але з позиції доказової медицини, верифікований (доведений) діагноз КСТ повинен базуватися на даних бактеріологічного та гістологічного дослідження патологічного матеріалу [27, 91, 144].

Класичний гістологічний метод дослідження вимагає великого професійного досвіду. Туберкульоз є типовим представником

гранулематозних хвороб, тому наявність добре сформованих епітеліоїдних гранульом, казеозного некрозу і детекція етіологічного агента в препараті для мікроскопії, пофарбованому за Цілем-Нільсеном, є обов'язковими для постановки діагнозу «туберкульозний спондиліт» в розвинутих країнах світу і деяких країнах СНД (Казахстан, Росія). В нашій державі в більшості випадків діагноз КСТ ставиться на підставі лише клініко-рентгенологічних даних. Така ситуація зумовлена відсутністю науково-методичного центру, який би координував спеціалізовану медичну допомогу хворим з ПЛТ, незначною кількістю спеціалізованих відділень, які в змозі надавати сучасну високотехнологічну допомогу хворим з КСТ, та їх недостатнім оснащенням сучасною діагностичною апаратурою [38, 45, 125–128].

За даними зарубіжних авторів верифікація діагнозу гістологічними методами становить від 28,6 до 60 % [159, 179, 217]. При цьому зазначено, що при КСТ в біопсійних слайдах з вогнища деструкції кількість гранульом часто буває значно менше, ніж при туберкульозі легенів [152, 178, 187]. Все більше з'являється повідомлень про відсутність класичної морфологічної картини туберкульозного горбика при імунносупресивних станах хворого і при наявності ко-інфекції в осередку [167, 173, 181].

Застосування нових технологій в патоморфологічних дослідженнях, таких як імуногістохімічна реакція і полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі, значно підвищують відсоток позитивних знахідок (від 40–50 % до 80–90 %) і вирішують проблему диференціальної діагностики [56, 113, 135, 168].

Бактеріологічне підтвердження діагнозу залишається «золотим стандартом» фтизіатрії і є найбільш специфічним, з одного боку, і найбільш складним, з іншого. Часто мала кількість діагностичного матеріалу, низьке бактеріальне навантаження (олігобацілярність) і наявність інгібіторів росту *m. tuberculosis* (присутність крові в матеріалі) роблять бактеріологічні методи діагностики КСТ малоінформативними [52, 78, 178].

Зміст *M. tuberculosis* в легеневих зразках коливається в діапазоні 10–100 бацил/мл, тоді як в зразках, отриманих від хворих КСТ, — менш 1×10 , тобто в 10 разів менше, що знижує інформативність дослідження [36, 105, 190]. Чутливість методу мікроскопії за Цілем-Нільсеном при перегляді позалегенових зразків становить 10–37 % [78, 107, 201].

Щільне живильне середовище Левенштейна-Єнсена на яєчній основі визнане найбільш ефективним для культивування *m. tuberculosis* у всьому світі. Його висока чутливість і специфічність при посіві легеневого матеріалу хворих на активну форму туберкульозу показана багатьма авторами: 92,8 % [95], 92,7 % [130], 75,2 % [90]. При посіві матеріалу поза загостренням, при олігобацілярності (негативний результат при бактеріоскопії), висіваємість *m. tuberculosis* на середовищі може падати до 16,4–42 % [78, 201]. Пошук способів підвищення ефективності середовища ведеться постійно. Російські вчені пропонують для виділення *m. tuberculosis* додавати в живильне середовище компоненти на основі сапрогелю (0,1 % розчину гумату натрію) в поєднанні з попередньою обробкою діагностичного матеріалу ентеросгелем, що на 3,7 % дало змогу підвищити інформативність культурального методу дослідження. Швидкість зростання при цьому склала $(29,3 \pm 1,3)$ дня і значно збільшилася масивність росту колоній *m. tuberculosis* на середовищі [131, 167]. При чому в випадку КСТ рівень бактеріологічного підтвердження діагнозу також досить низька — 31,5 %.

Справжнім проривом з точки зору стандартизації технології посіву та прискорення термінів отримання результату, стали автоматизовані системи культивування *m. tuberculosis*. Відмінністю цих методів є застосування в якості поживного середовища рідкої основи (Middlebrook 7H9) з різними способами детекції зростання: колориметричним (системи MB/Bact і Bact/ALERT, Франція), радіометричним (BACTEC 460, США) і люмінесцентним (BACTEC 9000-MGIT 960, США) [219].

За даними S. D. Lawn, A. I. Zumla (2012), позитивний результат в системі ВАСТЕС отриманий при посіві лімфатичних вузлів і холодних абсцесів в 29,6 % випадків, гною — 18,4 %, біопсії — 17,9 %, аспірату кісткового мозку — 14,4 %. Загальна частка позитивних результатів посіву з усіх позалегенових зразків склала 30,1–45 %.

При посіві операційного матеріалу від хворих ТС в дослідженні китайських авторів позитивний результат отриманий в 43,8 % (31 пацієнт) [200], французьких — в 16,2 % (37 пацієнтів) [214], в індійських — 39,1–49,2 % (65 пацієнтів) [193]. Z. Zhang (2012), навів дані про виділення на щільних і рідких середовищах 92 (60,1 %) культур збудника з 153 зразків операційного матеріалу хворих ТС. Загальний час від моменту посіву до отримання результату чутливості склав 56,8 днів [180].

Як зазначалось вище, молекулярно-генетичний метод, заснований на детекції нуклеотидної послідовності IS6110 — маркера мікобактерій туберкульозного комплексу (*Mycobacterium tuberculosis-complex*). Метод ПЛР в режимі реального часу (ПЛР-РЧ), дозволяє виявляти ДНК збудника при олігобацилярності матеріалу і нездатності *m. tuberculosis* рости на штучних поживних середовищах. Аналітична чутливість методу складає від 500 бацил/мл [56, 83, 184, 200]. Діагностиці туберкульозу легенів та деяких форм ПЛТ (урологічний, туберкульоз очей) молекулярно-генетичними методами присвячено порівняно багато статей, при чому всі автори визнають цей метод як найбільш перспективний для верифікації діагнозу. Поруч з цим, етіологічній діагностиці ТС методом ПЛР присвячено небагато робіт. Слід зазначити, що в багатьох дослідженнях була відсутня контрольна група пацієнтів із захворюванням хребта нетуберкульозної етіології, що необхідно для розрахунку специфічності методу. Ряд публікацій по цій тематиці є суперечливими [113, 135, 191].

В цілому, коли референтним методом є гістологічне підтвердження діагнозу, метод ПЛР показує дуже хорошу діагностичну ефективність —

70,0–89,7 %. Але ризик отримання хибнопозитивних відповідей може погіршувати результат дослідження. Автори відзначають можливе інгібування реакції ампліфікації через часту наявність у позалегенових зразках крові білка хазяїна [25, 152, 210].

З 2010 р. ВООЗ схвалила застосування нової технології для виявлення ДНК *m. tuberculosis* в режимі реального часу в клінічних зразках з одномоментним визначенням мутації, асоційованої зі стійкістю мікроорганізму до рифампіну — автоматизоване ПЛР аналізатор GeneXpert. Система в основному спрямована на дослідження легеневого і стерильного в нормі клінічного матеріалу.

В оглядових статтях по туберкульозному спондиліту, написаних з клінічної точки зору, бактеріологічній діагностиці не приділяється належної уваги через тривалість отримання результату, або малій вибірці представлених випадків ТС [95, 133, 185]. Слід зазначити, що ці дані представлені переважно в роботах індійських, китайських та російських дослідників.

Відсоток діагностичних помилок при туберкульозному спондиліті дуже високий і рівень його за останні десятиліття має явну тенденцію до підвищення [18, 38, 104, 131].

Все вищенаведене підтверджує доцільність підвищення ефективності етіологічної діагностики ТС, що є однією з головних умов успішного лікування даного захворювання. При чому традиційні методики клініко-рентгенологічних досліджень дають високий відсоток діагностичних помилок.

Таким чином, при діагностиці туберкульозного спондиліту крім візуального огляду, при якому оцінюють ступінь деформацій хребта, вираженість неврологічної симптоматики, застосовуються променеві, бактеріологічні, цитологічні та/або гістологічні дослідження. Проте, навіть при наявності високотехнологічних методів діагностики туберкульозний спондиліт до теперішнього часу виявляють в 40–70 % випадків на пізніх

стадіях, а поширені і ускладнені форми зустрічаються у 70–80 % дорослих пацієнтів [82, 85, 104]. Пов'язано це з багатьма факторами, одним з яких є відсутність чутливого методу виявлення туберкульозного спондиліту на ранніх стадіях. При цьому слід враховувати, що туберкульозний спондиліт — соціально значуще захворювання, яке вимагає своєчасної діагностики, доступної для всіх груп пацієнтів.

Слід зазначити, що більшість робіт, присвячених ТС, стосуються, в основному, клініко-епідеміологічних аспектів захворювання. Разом з тим, відсутність єдиної методології дослідження операційного матеріалу ускладнює порівняльну оцінку ефективності класичних і сучасних мікробіологічних, а також молекулярно-генетичних методів етіологічної діагностики ТС.

Таким чином, не дивлячись на значну кількість наукових публікацій присвячених діагностиці ТС, питання етіологічної діагностики даного захворювання з наступним дослідженням чутливості збудника захворювання до АБП є не вирішеним.

1.6 Лікування туберкульозного спондиліту

До теперішнього часу в основі сучасної раціональної системи лікування ТС лежить поєднання трьох принципів (що розроблені П. Г. Корневим): плановості, комплексності та активності [65, 66].

Принцип плановості передбачає проведення широких організаційних заходів, спрямованих, перш за все, на визначення самих початкових форм кістково-суглобових уражень і на їх лікування, що забезпечує найбільшу ефективність лікувальних заходів.

Принцип комплексності забезпечується гармонічним поєднанням методів загального та місцевого лікування до однієї загальної динамічної системи.

Загальний вплив досягається антибактеріальним лікуванням та санаторно-кліматичним, місцеве — ортопедичними заходами.

Специфічна антибактеріальна терапія проводиться відповідно до прийнятих у фтизіатрії стандартів і є важливим лікувальним фактором. Її позитивна дія виявляється, насамперед, в покращенні загального стану хворих, особливо при наявності активних туберкульозних змін у легенях та інших органах. Антибіотики та хіміопрепарати специфічної дії сприяють більш швидкому відмежуванню осередків та затиханню запальних явищ.

Санаторно-кліматичне лікування передбачає використання трьох факторів: суворого режиму, раціонального харчування, аерогеліотерапії. Санаторно-кліматичне лікування необхідно проводити головним чином у місцевих санаторіях з використанням місцевих кліматичних факторів, до яких хворий добре адаптований.

Принцип активності реалізується шляхом широкого включення до загальної системи лікування планових оперативних втручань, при чому хірургічне лікування не протиставляється консервативному, а з ним поєднується до єдиного консервативно-хірургічного комплексу.

Етіотропна терапія є одним з основних компонентів лікування туберкульозу хребта. У відповідності із сучасними уявленнями у курсі хіміотерапії виділяють дві фази, які відрізняються за своїми завданнями.

Першою (початковою) стадією лікування є фаза інтенсивної хіміотерапії, задачами якої слід враховувати ліквідацію клінічних проявів захворювання; максимальну дію на популяцію мікобактерій туберкульозу, що полягає у припиненні бактеріологічного виділення (або, досягнення олігобацилярності) та запобіганні розвитку стійких до хіміопрепаратів штамів МБТ; зменшення потенціалу запалення в ураженому сегменті, ліквідацію деструктивних змін у тканинах. Крім того, інтенсивна фаза лікування є складовою частиною передопераційної підготовки або до часу її завершення потрібно визначити необхідність та можливість хірургічного втручання.

Фаза продовження хіміотерапії діє на персистируючі МБТ та забезпечує подальше розсмоктування запальних змін в ураженому сегменті та інволюцію туберкульозного процесу з мінімально можливими залишковими змінами, а також відновлення функціональних можливостей організму хворого.

Необхідність поліхіміотерапії (комплексної хіміотерапії), коли одночасно застосовується декілька протитуберкульозних препаратів, давно признана фтизіатрією як безсуперечлива істина. Однак, залишається проблема вибору того, чи іншого режиму хіміотерапії — визначення набору хіміопрепаратів, доз, кратності та шляхів їх введення.

До препаратів основного (першого) ряду, що застосовуються для етіотропної терапії, відносять ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, стрептоміцин, етамбутол. До препаратів другого ряду відносять амікацин, рифабутин, офлоксацин.

В окремих публікаціях вказується на високу активність сучасної протитуберкульозної терапії, можливість та необхідність скорочення термінів передопераційної підготовки хворих на активний туберкульозний спондиліт. Однак у практичній діяльності протитуберкульозних закладів передопераційна підготовка триває від 3 до 6 міс. Це пояснюється у першу чергу прагненням попередити загострення процесу у післяопераційний період та відсутністю досліджень, які б вивчали процес відокремлення зони специфічної деструкції від здорової тканини на фоні активної сучасної АБТ.

Несвоєчасне сліпе антибактеріальне лікування визнають неефективним, ряд авторів вважають за необхідне неодноразове проведення бактеріологічного дослідження, виконання біопсії з гістологічним і морфологічним дослідженням матеріалу [33, 38, 39, 40, 103].

Ортопедичне і антибактеріальне лікування перед оперативним втручанням має проводитися не тільки з метою компенсації процесу як найбільш вигідного для операції моменту, але і для виявлення тенденції захворювання, що визначає показання до операції. За даними провідних

фахівців СПБНДІФ, тривалість початкової (передопераційної) антибактеріальної терапії повинна бути не менше 2–3, але і не більше 4–5 місяців за умови недостатності їх ефективності [31, 48, 99, 131]. Слід враховувати, що надмірно тривала антибактеріальна терапія зменшує ефективність післяопераційного протимікробного лікування в результаті зниження чутливості збудника до препаратів, а також утворення вираженого перифокального аваскулярного тканинного бар'єру, перешкоджає проникненню в осередок достатньої кількості туберкуліностатичних речовин [20, 102, 121, 162].

Слід зазначити, що з кінця 80-х років ХХ століття в колишньому СРСР склалася стрімка система комплексного лікування хворих туберкульозом хребта з урахуванням стадії процесу: антибактеріальна терапія на фоні ліжкового ортопедичного режиму на протязі 3–4 міс. (в залежності від активності процесу), сануючі операції (абсцесотомія, некректомія) при активному процесі з наступною антибактеріальною терапією на фоні ліжкового режиму на протязі 1–2 міс. після чого другий етап оперативного втручання — стабілізація уражених хребців аутоотрансплантатами — чи одноетапне проведення операції при втраті активності процесу — економна резекція осередку з заміщенням утвореного дефекту кістковим аутоотрансплантатом й подальший ліжковий режим на протязі 3–6 міс. З урахуванням клініко-рентгенологічних даних про зниження активності процесу, ступеня приживлення трансплантата та формування мозолі між резектованими тілами хребців.

Період розвитку ідей хірургічного лікування ТС становить майже сто років. До 30-х років 20-го століття, в зв'язку з відсутністю адекватних методів знеболення, надзвичайної небезпеки доступу до тіл хребців через грудну і черевну порожнину з можливими маніпуляціями з магістральними кровоносними судинами стримувався розвиток хірургії хребта. Вперше заміщення кісткових дефектів при спондиліті попереково-крижових хребців

аутокістковим трансплантатом із вентрального ретроперитонеального доступу виконав професор В. Д. Чаклін в 1931 р. [131].

В даний час весь арсенал способів і методів хірургічного лікування спондилітів включає: радикальні операції без кісткової пластики (абсцесотомія, некректомія, резекція тіл хребців), радикально-відновлювальні операції (з спондилопластикою, з передньо-бічним спондилодезом), реконструктивні операції (при великих руйнуваннях активним процесом і при анатомо-функціональних наслідках перенесеного спондиліту), лікувально-допоміжні операції (кістково пластичні стабілізації, і коригуючі операції при ортопедичних і неврологічних ускладненнях спондиліта [26, 35, 72, 97, 194, 207]. До основних завдань хірургічного лікування спондиліту туберкульозної етіології відносяться ліквідація вогнища запалення, купіювання розвитку ускладнень, відновлення опороздатності хребетного стовпа [44, 47, 89, 94, 172, 208].

Оперативні втручання включають доступ до хребцевого стовпа і маніпуляції на хребті (резекція тіла хребця, міжхребцевого диска; декомпресія спинного мозку і нервових корінців; передній спондилодез). Крім операцій, виконаних безпосередньо в зоні зруйнованих хребців, у хворих туберкульозним спондилітом застосовують лікувально-допоміжні операції. Мета такого втручання — створення оптимальних умов для відновлення опорної функції хребта, корекції його деформації, ліквідація вторинних ускладнень і наслідків захворювання [15, 35, 50, 70, 102, 140].

Відповідно до сучасних вимог практичної хірургії кісткового туберкульозу (вибір оптимального моменту для проведення операції) активну стадію слід поділяти на два періоди: прогресування і компенсації. Поняття «компенсація» складається з ряду ознак, що свідчать про достатній високий рівень захисних сил, що забезпечують відсутність виражених явищ туберкульозної інтоксикації, нормалізації температури, відсутності або слабкої вираженості больового синдрому, помірного до 20 мм на годину

прискорення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), помірного зсуву гемограми. У той же час таку сукупність сприятливих клінічних тестів не можна ототожнювати з поняттям «затихання» або навіть «втрати активності процесу», тому що динамічне рентгенологічне дослідження переконує у відсутності ще видимих ознак репарації, а в ряді випадків можна відзначити і триваюче повільне наростання деструктивних змін [39, 46, 72, 155].

Одним із завдань передопераційного лікування є досягнення компенсації туберкульозного процесу, що дозволяє розраховувати на швидшу ліквідацію залишкових активних проявів туберкульозу силами самого організму [58, 88, 189].

Сучасна етіологічна терапія — основний метод лікування хворих на туберкульоз. Антибактеріальна терапія ефективна при будь-якій локалізації туберкульозного процесу і у всіх вікових групах. Рациональне використання антибіотиків і хіміопрепаратів дозволяє отримати високий ефект як при початкових, так і при поширених і ускладнених формах захворювання. Завдяки антибактеріальній терапії стало можливим стійке клінічне лікування більшості хворих. Крім того, застосування антибактеріальних препаратів створює додаткові можливості для хірургічного лікування туберкульозу.

Використання комбінації протитуберкульозних препаратів для лікування хворого на туберкульоз вже давно вважають найважливішим правилом антибактеріальної терапії. При прийомі кількох препаратів виникає сумарний бактеріостатичний і бактерицидний ефект. Він виникає, з одного боку, в результаті одночасного впливу препаратів на різні клітинні структури мікроба, з іншого — внаслідок підвищення бактеріостатичної активності крові і відповідно тканин хворого. Комбінація препаратів, що мають різні механізми дії, ефективна відносно мікобактерій з різною біологічною активністю, з внутрішньо- і позаклітинної локалізацією. Результат впливу комбінації препаратів на бактеріальну популяцію

максимально високий, а ймовірність формування лікарської стійкості у мікобактерій туберкульозу — мінімальна.

Результат лікування хворих багато в чому залежить від ефективності впливу протитуберкульозних препаратів на мікобактерії туберкульозу. У зв'язку з цим ступінь їх чутливості або стійкості до препаратів має важливе значення [89, 91, 209].

Розподіл мікобактерій на чутливі і стійкі проводиться на підставі критеріїв, встановлених клініко-лабораторними дослідженнями. Мірою або критерієм чутливості є мінімальна концентрація препарату, що затримує ріст мікобактерій туберкульозу при стандартних умовах. Стійкими вважають мікобактерії, які зберігають здатність до зростання при певних концентраціях протитуберкульозних препаратів в живильному середовищі.

Думки дослідників відносно термінів передопераційної антибактеріальної терапії хворих туберкульозним спондилітом на фоні жорсткого ліжкового режиму суперечливі — від декількох місяців до 8–10 місяців. Одні автори рекомендують проводити операцію у більш ранні терміни, після встановлення діагнозу — це сприяє ліквідації осередку, зниженню інтоксикації, перериванню туберкульозного процесу та покращенню репарації [60, 71, 73, 102, 189].

Інші хірурги до операції проводять антибактеріальну терапію на протязі 2–3 міс. [74, 84, 99, 164], враховуючи такий термін достатнім для купірування процесу. Є прихильники тривалої передопераційної антибактеріальної терапії — від 4 до 6 міс. та більше [31, 120, 145, 209].

Методи оперативного лікування спондилітів, що застосовуються також потребують тривалого післяопераційного ліжкового режиму — 3–6 міс. Це пов'язано з необхідністю іммобілізації хребта для попередження зміщення резектованих хребців та трансплантатів, а також для покращання репаративних процесів у зоні операції [96, 108, 216].

Дійсна практика передопераційної антибактеріальної терапії та ведення післяопераційного періоду в умовах суворого ліжкового режиму і обумовлена цим гіподинамія терміном 5–8 міс. мають для хворих негативні наслідки — порушення функції ряду органів та систем і в першу чергу серцево-судинної [33, 132, 216].

Слід зазначити, що існуючі методи оперативного лікування туберкульозних спондилітів потребують тривалого дотримання ліжкового режиму (не менш 2–4 міс. до і 2–4 міс. після операції).

Позитивний ефект кістково-пластичних операцій при різних формах туберкульозного спондиліту у ряді випадків не зберігається через розсмоктування, перелом та зміщення трансплантата, незрощення резектованих тіл хребців й утворення несправжнього суглоба. Відсоток таких незадовільних результатів, за даними різних авторів, складає від 12,5 до 40 [71, 74, 115]. Основними причинами незадовільних результатів більшість авторів враховують: тривалий ліжковий режим, наявність невидаленої аваскулярної зони та залишків зруйнованих міжтілових дисків [15, 68, 216].

Таким чином сучасний підхід в лікуванні туберкульозного спондиліту заснований на застосуванні радикальних, радикально-відновлювальних і реконструктивних операцій, застосування яких дозволило в 70,5–80 % випадків домагатися хороших результатів лікування, що суттєво перевищує ефективність консервативних методів лікування. Але до теперішнього часу залишається актуальним питання адекватної стабілізації хребта. Передній спондилодез як основоположний її компонент в переважній більшості випадків виконується аутотрансплантатом. Для поліпшення формування кісткового блоку при поширених формах спондиліту запропонований спосіб кісткової пластики ребром на судинній ніжці, моно-полікомпонентна пластика і трансплантація окістя і т. д. [31, 71, 99].

Застосування аллотрансплантатів при передньому спондилодезі ускладнюється небезпекою інфікування реципієнта, труднощами заготовки,

вірогідністю імунологічного конфлікту, етичними і моральними аспектами, крім того, потрібна ретельна підгонка кісткового ложа і алотрансплантата на всьому протязі для повного контакту, і тривала зовнішня фіксація жорстким корсетом. Алотрансплантат не володіє остеобластичним остеогенезом, як це буває при пересадці життєздатних аутоотрансплантатів, так як використовується «мертвий» матеріал [16, 70, 76, 198].

Незважаючи на хороший результат передньої кісткової пластики в найближчому післяопераційному періоді, в відділеному — частота несприятливих наслідків наростає від 16 до 40 % [62, 64, 72, 155]. При туберкульозному спондиліті виявляються різкі порушення васкуляризації кісткової тканини, фіброзні зміни кісткового мозку, зниження регенеративної здатності кісткового ложа, в яке впроваджуються трансплантат. Знижена здатність тканин до регенерації, їх «апластична» або «тканинна інертність» обумовлені негативним впливом запального процесу не тільки в зоні, що оточує осередок, а й на значній відстані від нього. Відомо, що небажана рухливість оперованого відділу хребта призводить до зрощення трансплантата з ложем тіл хребців з утворенням хондроїдної тканини, що не може сприйматися як повноцінне блокування. Процес адаптації трансплантатів істотно погіршується при великих (по протяжності) деструктивних змінах хребта. Утворені при їх резекції значної довжини міжхребцеві діастази, навіть при застосуванні прогресивних способів пластики, не завжди дозволяють забезпечити стабільність хребта на рівні спондилодезу. В цілому, після радикально-реконструктивних операцій фіброзний блок, внаслідок резорбції трансплантатів і рухливості між кінцями трансплантатів і ложем в тілах хребців, виявлявся в значному числі (5–30 %) випадків туберкульозних спондилітів [20, 26, 115, 189]. Резорбція трансплантатів нерідко веде до збільшення кіфотичної деформації хребта в післяопераційному періоді.

А. Е. Гарбузом та ін. (2001) показано, що у віддаленому післяопераційному періоді вільні кісткові трансплантати зберігають свою величину лише в 30 % випадків [34].

На практиці останніх десятиліть в вертебрології набули поширення опорні імплантати з синтетичних матеріалів: пористого нікелідатитану, вуглець-вуглецю, біосітала, а також титанові кейджі, пориста кераміка і т. д. Кожен з матеріалів, які обирають для переднього спондилодезу, має як свої переваги, так і недоліки [31, 37, 129, 208].

Слід зазначити, що кількість публікацій присвячена використанню опорних імплантів з синтетичних матеріалів при лікуванні ТС не значна і вони є суперечливі.

До основних завдань хірургічного лікування туберкульозу хребта більшість авторів відносять: радикальне видалення запального або некротичного вогнища, усунення розвинутих ускладнень, декомпресія спинного мозку, відновлення опороздатності хребта. Оперативне втручання дозволяє досягти хороших результатів в лікуванні захворювання, усунути ускладнення і зменшити відсоток інвалідизації [39, 164, 171, 199].

Оцінка ефективності втручань залежить від того, які критерії вкладають різні автори в сам термін ефективності лікування. Ряд авторів говорить про 80,5 % сприятливих результатів лікування туберкульозного спондиліту [141, 154, 216]. При цьому, як правило, автори розцінюють як сприятливі результати захворювання, коли в результаті лікування досягається затихання запального процесу. При використанні інших критеріїв оцінки ефективності лікування, наприклад рентгенологічних, результати вже не можуть бути розцінені як задовільні з такою ж частотою, тому що в значній кількості випадків (за деякими даними — до 53 %) у віддалені терміни у хворих відзначаються резорбція, перелом і відсутність кісткового зрощення трансплантатів, використовуваних в переважній більшості методик оперативного втручання [74, 102, 215, 221].

Резорбція трансплантатів нерідко веде до збільшення кіфотичної деформації хребта в післяопераційному періоді. Ряд дослідників показали, що у віддаленому післяопераційному періоді лише в 30 % випадків вільні кісткові трансплантати зберігають свою величину після радикальних реконструкцій хребта у хворих туберкульозним спондилітом.

Кісткові трансплантати, заміщаючи вентральні дефекти, в подальшому, після їх перебудови, сприяють перетворенню зруйнованої ділянки і пристосуванню його до нових умов навантаження. Найкращі результати отримані в тих випадках, коли трансплантати, заміщаючи невеликі дефекти, добре занурені і своїми поверхнями контактують з ложем [129]. Корж О. О. і Грунтовский Г. Х. (1985) встановили, що необхідна площа контакту ауто трансплантату повинна бути не менше 2,5 см [46, 62]. Менш задовільні результати пов'язані із застосуванням кісткових трансплантатів з метою з'єднання декількох уражених хребців. У таких випадках, особливо при наявності вираженої деформації, можливість контакту трансплантатів обмежується зазвичай тільки їх полюсами [129, 199]. Гарбуз А. Д. зі співавт. неодноразово спостерігали розсмоктування трансплантата і розвитку псевдоартрозів при спондиліті, що, на думку авторів, було обумовлено надмірним навантаженням на трансплантат в рухомих відділах здорових хребців, а так само і тим, що при протяжній фіксації хребта вимикається значний його відділ, що в подальшому призводить до деформуючого спондиліозу і спондилоартрозу [34, 35]. Резорбція трансплантатів нерідко веде до збільшення кіфотичної деформації хребта в післяопераційному періоді [102, 195, 221].

Відсутність застосування будь-яких конструкцій для остеосинтезу хребта у 67 % пролікованих хворих є причиною пізніх ускладнень в терміни від 2 до 7 років після операції [69, 72, 102]. Автори виявили, що найбільш частим ускладненням був прогресуючий кіфоз на рівні оперованих сегментів хребта, у 20 % хворих неспроможність переднього спондилодезу, у 31 % пацієнтів погіршення неврологічного статусу. За даними Беллендир Е. Н., кістковопластичні операції неефективні в зв'язку з тим, що

після резекції уражених тіл хребців утворюються великі міжхребцеві діастази, а регенеративна здатність кісткового ложа різко знижена [10–13]. У віддаленому післяопераційному періоді у 16–40 % хворих спостерігається резорбція, відсутність зрощення одного з кінців, перелом трансплантатів [15, 96, 199]. Безпосередньо після операції впроваджений в кістковий дефект трансплантат не виконує стабілізуючу функцію. Відновлення стабільності настає тільки після перебудови трансплантата з кісткою реципієнта в кістковий блок, для завершення репаративних процесів в подібних випадках нерідко потрібно не менше 8–10 місяців. Але навіть після багатомісячної іммобілізації хребта зовнішнім жорстким корсетом нерідко відбувається вивих трансплантата з кісткового ложа і проведений спондилодез не може вважатися ефективним [72, 131, 208].

Одночасно з розробкою методів кісткової пластики активно досліджувалася можливість використання синтетичних пластичних матеріалів: титанових, керамічних, полімерних та інших [64, 68, 115]. Використання керамічних імплантатів дозволяло вирішувати одночасно кілька завдань — забезпечити первинну стабілізацію ураженого сегмента, виключити зовнішню жорстку фіксацію, спростити і скоротити післяопераційний період [129]. Застосування імплантатів з кераміки зменшувало травматичність і час операції, так як зникла необхідність в додатковому оперативному втручанні з узяття ауто трансплантата [47, 62, 129].

1.7. Експериментальні дослідження кістково-суглобового туберкульозу

Основні відомості про патогенез туберкульозу як хронічної специфічної інфекції з часів Роберта Коха і до наших днів були отримані шляхом експериментальних досліджень, і їх успіху сприяло те, що туберкульоз відноситься до антропозоонозних інфекцій [11, 13].

Важливо підкреслити що данні дослідження проводились задовго до чіткої уяви про патогенез КСТ та в до антибактеріальну еру медицини.

Перші досліди по моделюванню кістково-суглобового туберкульозу були проведені проф. Чистовичем О. М. зі співробітниками ЛХТ в 1935 році. Заслуги і досягнення ЛХТу в розвитку експериментального туберкульозу важко переоцінити. Всесвітньо відомі до цього часу роботи П. Г. Корнєва, Е. М. Беллендіра присвячені вивченню патогенезу КСТ на експериментальних моделях даного захворювання у тварин. [13, 65, 66] Але після об'єднання Ленінградського інституту хірургії туберкульозу та НДІ фтизіопульмонології в середині 90 років XX сторіччя цей заклад став називатися Санкт-Петербурзький НДІ фтизіопульмонології, і основну увагу став приділяти вивченню експериментальних моделей легеневого туберкульозу. За останні 20 років з даного закладу вийшли поодинокі публікації присвячені експериментальному кістково-суглобовому туберкульозу.

Експериментальні дослідження по моделюванню кістково-суглобового туберкульозу проводилось також в Харківському НДІ травматології та ортопедії ім. проф. М. І. Ситенка В.В. Струковим та О. П. Скобліним (1953 р.) [116].

Дослідження О. П. Скобліна [116] показали, що при внутрішньовенному введенні кроликам емульсії туберкульозної культури бичачого типу в перший місяць розвивається велика кількість епітеліоїдних горбиків у внутрішніх органах і кістковому мозку. У тварин що дожили до двох місяців, кількість горбиків різко зменшується, вони піддаються зворотному розвитку.

На думку Е. М. Беллендіра моделювання туберкульозного запалення дає можливість вивчити характер послідовних змін в ураженому органі, розробити стандартизовані ознаки кожної стадії процесу і вивчити стадії його розвитку за даними клініко-морфологічних досліджень, класифікувати захворювання, визначити принципи патогенетичної терапії. Поряд з тим, на

експериментальних моделях специфічного запалення заснована розробка різних оперативних методик [11, 13, 51, 95].

Важливо зазначити також що переважна більшість всіх відомих моделей експериментального туберкульозу базується на внутрішньовенному гематогенному або внутрішньосуглобовому введенні мікобактерій туберкульозу, що не дозволяє, на нашу думку, повноцінно відтворити преспондилітичну стадію розвитку захворювання.

Принципово важливим, на наш погляд, є відсутність експериментальних досліджень в світовій науковій літературі присвячених дослідженню впливу на деструктивний специфічний туберкульозний запальний процес хребта антибактеріальних протитуберкульозних препаратів не лише сучасних, впровадження яких в стандарти лікування відбулося на протязі останнього десятиліття (амікацин, рифабутин, офлоксацин), що використовувалися в клінічній практиці кілька десятиліть. Єдиним виключенням є дослідження впливу стрептоміцину на перебіг туберкульозного запалення опорно-рухового апарату, проведеного О. П. Скобліним (1953 р.) [116].

1.8 Резюме

Таким чином аналіз літературних даних дозволив зробити висновок, що проблема заміщення поширених кісткових дефектів у хребті при ТС на теперішній час повністю не вирішена.

Підводячи підсумки слід зазначити, що стаціонарне лікування хворого активним туберкульозом хребта у теперішній час продовжується не менше року, причому комплекс оперативних втручань не завжди дає бажаний результат. Тривала гіподинамія призводить до появи виражених дистрофічних змін у опорно-руховому апараті та внутрішніх органах, що ускладнює реабілітацію хворих у післяопераційному періоді. По закінченню лікування до 85 % хворих виписують із стаціонару

з I–II групою інвалідності і в подальшому повинні на протязі 3–5 років кожного року по 2–4 міс. проводити у спеціалізованих стаціонарах чи санаторіях.

До теперішнього часу накопичено дуже багатий досвід хірургічного лікування туберкульозного спондиліту. Практично вирішено питання оперативних доступів до всіх відділів хребта. Багато зроблено у вирішенні задачі кістково-пластичного заміщення тіл хребців, що видаляються під час операції.

Таким чином, в даний час пріоритет хірургічного етапу в комплексному лікуванні спондилітів безсумнівний. У визначенні способу і обсягу оперативного втручання в комплексному лікуванні ТС сучасна система хірургічного лікування цих захворювань формувалася протягом останніх 40 років [31, 66, 102, 131]. Але, не дивлячись на значні успіхи в лікуванні, досягнуті в останні роки, туберкульозний спондиліт продовжує залишатися однією з найбільш складних проблем хірургії.

Висока вартість оперативного лікування, тривале перебування на ліжку стаціонару пацієнтів цієї групи і стійкі порушення працездатності населення в результаті тягнуть за собою істотні фінансові витрати, не кажучи вже про зниження якості життя хворих.

До цього часу залишається не вирішеним питання підходів до передопераційного лікування (доцільність використання АБП другого ряду, термінів доопераційного лікування, використання сучасних досягнень вертебрології в умовах фтизіоортопедії (сучасних методик переднього спондилодезу).

Принципово важливим, на наш погляд, є відсутність експериментальних досліджень в світовій науковій літературі присвячених дослідженню впливу на деструктивний специфічний туберкульозний запальний процес хребта антибактеріальних протитуберкульозних препаратів не лише сучасних, впровадження яких в стандарти лікування відбулося на протязі останнього

десятиліття (амікацин, рифабутин, офлоксацин), а й тих, що використовуються в клінічній практиці кілька десятиліть.

За матеріалами розділу опубліковано:

[36] Голка, Г. Г., Бітчук, Д. Д., Бурлака, В. В., Олійник, А. О., **Веснін В. В.** (2018). Бактеріологічне дослідження при кістково-суглобовому туберкульозі. *Врачебное дело*, 1–2(1146), 89–93.

[38] Голка, Г. Г., **Веснін, В. В.**, Бурлака, В. В., Олійник, А. О., Гаркуша, М. А. (2017). Загальні принципи діагностики туберкульозного спондиліту. *Травма*, 18(3), 95–101.

[41] Голка, Г. Г., **Веснін, В. В.**, Фадєєв, О. Г., Бурлака, В.В., Олійник, А. О. (2017). Діагностика ексудативного компонента туберкульозного запалення хребта. *Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, 2(29), 31–37.

[45] Голка, Г. Г., Фадєєв, О. Г., Істомін, Д. А., **Веснін, В. В.** (2015). Кістково-суглобовий туберкульоз як складова частина проблеми хвороби. *Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 21, 111–115.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

2.1 Матеріал і методи експериментального дослідження

2.1.1 Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту

Були розроблені «Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту» (Патент України на корисну модель № 115503) [22] та «Модель туберкульозного спондиліту» (Патент України на корисну модель № 112423) [21] у дрібних лабораторних тварин (морських свинок), яка забезпечує відтворення реальних умов перебігу туберкульозного спондиліту за його клініко-рентгенологічними ознаками з мінімальною травматизацією м'яких тканин і елементів хребтового сегмента при виконанні хірургічного втручання.

Технологія експериментального моделювання туберкульозного спондиліту у морських свинок.

Дослідження на тваринах проводилися на експериментальній базі в атестованих лабораторіях Інституту експериментальної та клінічної ветеринарної медицини УААН (Атестат про акредитацію № 2Н1327, від 14 серпня 2017р., дійсний до 13 серпня 2022 р.), згідно договору про наукове співробітництво між ХНМУ та Інститутом експериментальної та клінічної ветеринарної медицини УААН № 1102/12-16 від 05.12.2016 р.

В якості експериментальних тварин були обрані морські свинки. Такий вибір був обумовлений високою сприйнятливістю морських свинок до МБТ, а також схожістю загального плану анатомічної будови хребта цих тварин та людей [17, 56] (рис. 2.1, 2.2).

Перед початком експерименту всі тварини були обстежені на предмет наявності у них паразитарних та інфекційних хвороб. Потім тваринам була

проведена реакція Манту з 25 туберкуліновими одиницями (ТО) *m. bovis* і *m. avium*.

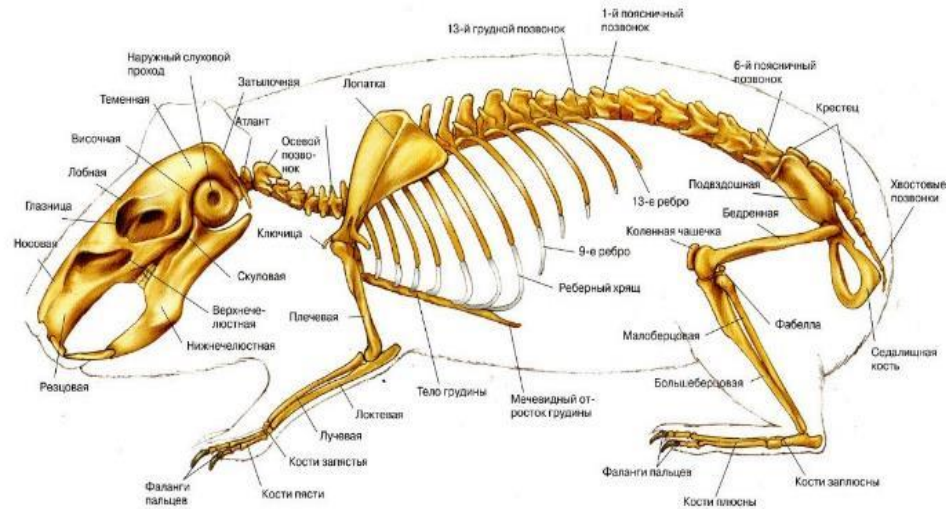


Рис. 2.1. Анатомія опорно-рухового апарата морської свинки.

У всіх відібраних тварин проба була негативна, що свідчило про відсутність імунітету до туберкульозу. Це означає, що дані тварини туберкульозом не хворіють і не хворіли.



Рис. 2.2. Нормальна рентгенанатомія морської свинки.

Експериментальне моделювання ТС проводилось шляхом введення зависі *m. bovis* штам *valle* (0,1 мг сухої маси в 1 мл) внутрішньохребцево згідно розробленого нами способу. Вибір місця зараження був обумовлений високою частотою (> 50 %) локалізації первинного остита в субхондральній зоні тіла хребця при туберкульозному спондиліті у пацієнтів.

Хірургічні втручання проводили в умовах асептики. Морську свинку знерухомлювали за допомогою внутрішньом'язового введення розчину ксилазину (5 мг на 1 кг ваги) та в положенні на правому чи лівому боці шкіру в області проекції поперекового відділу хребта вище крила клубової кістки вивільняли від шерсті та обробляли розчином йоду, операційне поле відокремлювали стерильними салфетками, виконували пошаровий зовнішньочеревний доступ до передньо-бокової поверхні тіл хребців сегментів L_{II}–L_{IV} шляхом розшарування м'язів передньої черевної стінки і відтискання парієтального листка очеревини разом з вмістом черевної порожнини в медіальний бік (рис. 2.3).

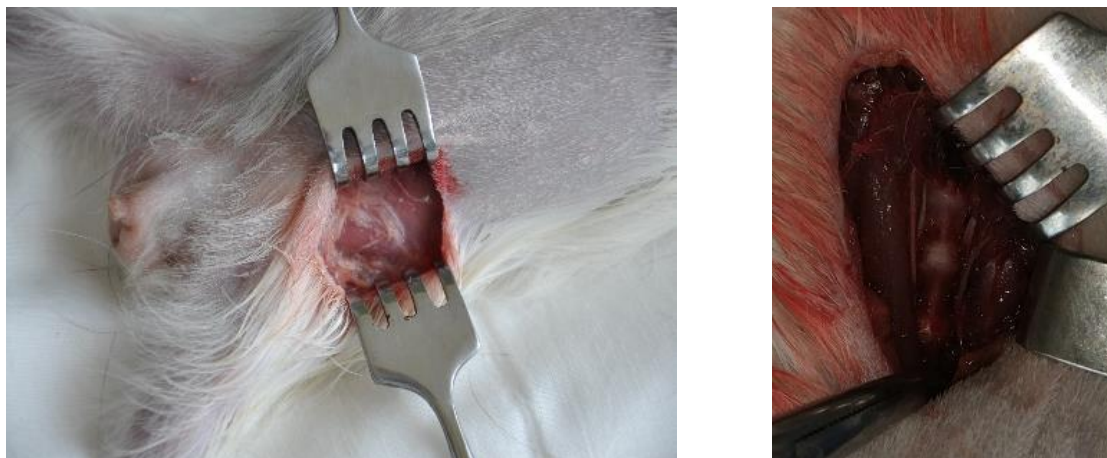


Рис. 2.3. Етапи хірургічного доступу до тіл хребців поперекового відділу у морської свинки.

Після виділення передньо-бокової поверхні тіл хребців візуалізувались сегментарні судини, останні брали на тримачі з двох боків, перев'язували та пересікали, потім в тіло хребця під візуальним контролем за допомогою шприца вводили культуру мікобактерій туберкульозу 0,5 мл зависі *m. bovis* штам *valle* (рис. 2.4).

Перев'язка сегментарних судин суттєво погіршує кровообіг в хребці, тим самим створює сприятливі умови для розвитку специфічного запального процесу.



Рис. 2.4 Введення культури мікобактерії туберкульозу в тіло хребця морської свинки.

2.1.2 Дизайн експериментального дослідження

Експерименти на морських свинках проведено відповідно до вимог Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують у експериментальних та інших наукових цілях та зобов'язуються гуманно поводитись з піддослідними тваринами (Страсбург, 1986), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження» і схвалені Комітетом з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 3 від 02.03.2016).

Експерименти були проведені на статевозрілих (більше 6 міс.) морських свинках (середня вага 350–500 грамів).

Для дослідження аспектів сучасного клініко-патоморфологічного перебігу ТС у тварин та впливу сучасної антибактеріальної терапії на розвиток специфічного деструктивного процесу нами було взято 40 морських свинок. Всі тварини були поділені на групи по 10 особин, які для уникнення можливої контамінації між собою були розміщені в різні клітки, які в свою чергу знаходились в різних кімнатах.

1, 2, 3 групи (основні) — проводилась ін'єкція 0,5 мл суспензії *m. tuberculosis* (0,1 мг сухої маси в 1 мл) в тіло хребця згідно методики.

Група № 4 — контрольна. Тваринам виконувалася ін'єкція стерильного фізіологічного розчину (0,9 % — 0,5 мл) в тіло хребця.

Група № 1 — 10 свинок — проводилося лікування специфічними антибактеріальними препаратами першого ряду (ізоніазид, стрептоміцин, ріфампіцин).

Група № 2 — 10 свинок — проводилося лікування специфічними антибактеріальними препаратами другого ряду (амікацин, рифабутин, офлоксацин).

Групи № 3, 4 — по 10 свинок — лікування не проводилося.

Специфічні АБП вводилися в дозуваннях згідно ваги тварин (парентерально) щодня.

В наукових працях провідних фахівців ЛІХТ зазначається, що в патогенезі туберкульозу найголовнішим є порушення мікроциркуляції довкола вогнища ураження, що відіграє головну роль у поширенні інфекції, її локалізації в органах і тканинах, у самому розвитку і перебігу туберкульозного запалення, тобто порушення мікроциркуляції відіграє провідну роль у первісних вогнищевих ураженнях органів.

Таким чином, створене нами, штучне, за рахунок пересікання сегментарних судин хребця, порушення мікроциркуляції — створює оптимальні умови для розвитку деструктивного специфічного запалення в даному хребці.

Післяопераційну рану пошарово ушивали з наступним динамічним клініко-рентгенологічним контролем терміном до появи клінічно-рентгенологічних ознак туберкульозного спондиліту.

Рентгенологічні ознаки туберкульозного спондиліту включають: деформацію замикальних пластинок; звуження між хребцевої щілини внаслідок руйнації міжхребцевого диску; узурацію хребців; вогнищевий остеопороз; клиноподібну деформацію хребця; компресійні переломи.

На першому етапі з експерименту після виявлення ознак преспондилітичної стадії туберкульозного спондиліту (через 1 місяць) було виведено з експерименту 16 тварин (по 4 з кожної групи). На другому етапі після виявлення клініко-рентгенологічно спондилітичної стадії також 16 тварин. Виведення з експерименту здійснювали шляхом передозування ефіру згідно вимог біоетики.

Як зазначалось вище, морські свинки першої та другої групи отримували специфічну АБТ.

В подальшому ми чекали появи постспондилітичної стадії або ремісії захворювання, але переважна кількість тварин, що залишились і в яких моделювали ТС, загинули в терміни від 3 до 4 місяців. Причиною смерті цих тварин, за результатами макроскопічного обстеження при аутопсії, стала генералізація інфекційного процесу з наступним ураженням життєво важливих органів та систем.

Постспондилітичну стадію захворювання нам вдалось отримати лише у двох морських свинок другої групи, в якій проводилося лікування специфічними АБП другого ряду. Дві морські свинки контрольної групи були в кінці експерименту без всяких ознак інфекційного процесу.

За всіма експериментальними тваринами проводилося динамічне спостереження. Морські свинки утримувались у стандартних клітках на стандартному харчовому раціоні в умовах вільного доступу до їжі і води.

Виведення експериментальних тварин з досліду проводилося за раніше розробленим графіком, відповідно з правилами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються у експериментальних і інших наукових цілях». Перед евтаназією тварини ретельно оглядали, а після неї виготовляли блоки сегментів поперекового відділу хребта, що були вражені деструктивним процесом, отримані макропрепарати піддавалися рентгенографії та патоморфологічному дослідженню.

2.1.3 Динамічне спостереження за тваринами

За всіма тваринами проводилося динамічне спостереження з детальним оглядом, зважуванням, дослідженням функції хребта, нижніх кінцівок. Під час обстеження піддослідної тварини враховували поведінку, позу і характер пересування. При оцінці нижніх кінцівок, звертали увагу на положення кінцівки, загальний вигляд і можливість активних рухів. Пальпація області хребта розширювала і доповнювала отримані дані шляхом оцінки стану шкіри, м'яких тканин, що оточують хребет. Визначалася амплітуда активних рухів в нижніх кінцівках.

2.1.4 Рентгенологічне дослідження

Рентгенологічне дослідження проводилося за показаннями від 3 до 5 разів у період спостережень за твариною. Рентгенографія хребта у двох проекціях (передньо-задній та боковій) проводилася за умов фіксації морської свинки на спеціальному верстаті і знерухомлені ксилазином (5 мг на 1 кг маси тварини). Вивчалися структура хребців, стан та розміри міжхребцевих дисків, наявність вогнищ деструкції, їх динаміка, стан паравертебральних тканин.

Рентгенологічні ознаки туберкульозного спондиліту включали: деформацію замикальних пластинок; звуження міжхребцевої щілини внаслідок руйнації міжхребцевого диску; узурацію хребців; вогнищевий остеопороз; клиноподібну деформацію хребця; компресійні переломи.

2.1.5 Патоморфологічне дослідження

Патоморфологічні дослідження проводили в атестованій лабораторії морфології сполучної тканини ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» (Свідоцтво про атестацію № 100-147/2014 р., від 21 липня 2014 р., чинно до 20 липня 2018 р.) згідно договору про наукове співробітництво між ХНМУ та ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» № 798/01-15 від 19 січня 2015 р.

Анатомічна препаровка і макроскопічне вивчення препаратів хребта проводилися безпосередньо після виведення з експерименту тварин. Макроскопічно вивчався стан хребта, м'язово-зв'язувального апарату, наявність напливних абсцесів, виготовлялися макропрепарати хребців (рис. 2.5, 2.6).



Рис. 2.5 Аутопсія. Візуалізація двобічних напливних абсцесів у морської свинки першої групи.

Для гістологічного дослідження від уражених туберкульозом тварин виділяли хребці поперекового відділу хребта, внутрішні органи, колінні суглоби. Підготовку матеріалу для гістологічного дослідження виконували за рекомендаціями Д. С. Саркісова [112].

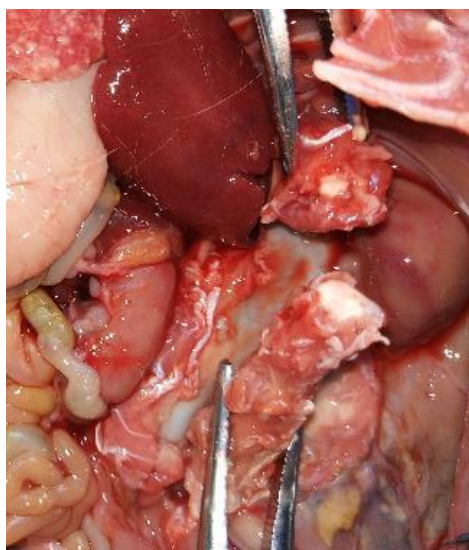


Рис. 2.6 Виділення макропрепарату сегментів поперекового відділу хребта, уражених специфічним деструктивним процесом.

Під час гістологічного аналізу оцінювали структурні особливості будови хребців морських свинок, легенів, печінки, серця, колінних суглобів.

Для гістологічного дослідження виділяли хребці морських свинок та прилеглі м'язи і фіксували у розчині з масовою часткою нейтрального формаліну 10 %. Для вивчення запального процесу в хребцях проводили декальцинацію кісток у розчині з масовою часткою азотної кислоти 4 % при температурі від 18 до 22°C. Кістки після декальцинації та прилеглі до хребців м'язи зневоднювали у спиртах зростаючої міцності (50°, 70° спирти та двічі у 96°) та у спирті з ефіром (розчин 1:1), заключали у целоїдин. Гістологічні зрізи виготовляли на санному мікротомі Reichert та забарвлювали гематоксиліном і еозином та за Ван-Гізон. Гістологічний аналіз проводили за допомогою світлового мікроскопу Axio Star Plus (Carl Zeiss) з використанням для фотографування цифрової фотокамери Canon Power Shot A610 та комп'ютерної програми AxioVision.

2.2 Матеріал і методи клінічного дослідження

2.2.1 Характеристика клінічного матеріалу

Клінічним матеріалом даного дослідження стали протоколи клініко-рентгенологічного обстеження, аналіз лікування 60 пацієнтів з активним туберкульозним спондилітом, оперованих на базі відділення кістково-суглобового туберкульозу ОПТД № 1 м. Харкова згідно договору № 1031/04-16 від 08 квітня 2016 р. та на клінічній базі кафедри травматології та ортопедії ХНМУ у відділеннях травматології та ортопедії Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова» («МКЛШНМД ім. проф. О. І. Мещанінова») Харківської міської ради в період з 2012 по 2017 роки.

Пацієнти з ТС надходили до стаціонарного лікування у відділення травматології та ортопедії МКЛШНМД ім. проф. О. І. Мещанінова після консультації лікаря-фтизіатра, який встановлював, що в епідеміологічному плані ці пацієнти не представляли ніякої загрози оточуючим, тому що хворіли на так звані «закриті» форми туберкульозного спондиліту (без наявності нориць, сполучних туберкульозних вражень легень). Лікування цих пацієнтів проводилося за консультативної допомоги лікаря-фтизіатра.

Пацієнти були розподілені на дві групи — основну та контрольну — в залежності від підходів до передопераційної підготовки і способу хірургічної стабілізації деструктивного специфічного процесу хребта.

В основну групу (група I) включені пацієнти ($n = 30$) з туберкульозним спондилітом грудних і поперекових хребців, оперованих із застосуванням розсувного титанового кейджа для вентрального міжтілового спондилодеза. Особливістю передопераційної підготовки пацієнтів даної групи було обов'язкове проведення бактеріологічного дослідження перед початком лікування з визначенням чутливості МБТ до АБП, призначення короткотермінового інтенсивного курсу специфічної антибактеріальної терапії з урахуванням результатів дослідження протягом 2–3 тижнів з наступним проведенням оперативного втручання. Підґрунтям для такого короткотермінового терміну передопераційної підготовки стали отримані нами результати експериментального дослідження. Особливістю оперативного етапу лікування в даній групі пацієнтів було виконання після сануючого етапу (декомпресійна некректомія) переднього спондилодезу з допомогою телескопічного титанового кейджа.

До контрольної групи (група II) увійшли пацієнти ($n = 30$) з туберкульозним спондилітом грудних і поперекових хребців із застосуванням традиційних підходів до оперативного лікування ТС. У пацієнтів контрольної групи передопераційна підготовка включала використання 3–5 специфічних АБП першого ряду без визначення чутливості протягом 2–3 місяців з подальшим оперативним втручанням —

декомпресивна некректомія уражених хребців, передній спондилодез аутоотрансплантантом, взятим з фрагменту ребра (в разі торакального доступу) або з крила клубової кістки при оперативному втручанні на поперековому відділі хребта. Дана група хворих аналізувалася в ретроспективному плані (на підставі аналізу історій хвороб пацієнтів, які перебували на лікуванні у відділенні кістково-суглобового туберкульозу Харківської обласної туберкульозної лікарні № 1 Харківської міської ради у 2002–2005 рр. Такий обсяг лікування пацієнтів проводився згідно наказу № 499 МОЗ України від 28.10.2003 р. «Про затвердження інструкції щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легенів» без попереднього бактеріологічного дослідження патологічного матеріалу з вогнищ деструкції; за наявності активного процесу призначалися 3–5 специфічних АБП 1 ряду терміном 2–3 місяці, обов'язково проводилося також патогенетичне лікування.

В даний час лікування хворих на кістково-суглобовий туберкульоз регламентується новим наказом МОЗ України. Важливо підкреслити, що схеми хіміотерапії хворих на туберкульозний спондиліт згідно даного наказу практично ідентичні схемам діючого на сьогодні наказу МОЗ № 620 (грудень 2014 р.)

Згідно даного директивного документу (наказ МОЗ № 620) для всіх спеціалізованих відділень України, де проводиться лікування хворих на туберкульозний спондиліт, на початковому етапі лікування повинні призначатися препарати лише 1 ряду. Хоча в передмові до розділу, що присвячений лікуванню хворих з позалегеневими формами туберкульозу і зазначено, що хворі з КСТ, в тому числі з ТС, мають високий ризик захворювання на хіміорезистентний туберкульоз, призначення препаратів другого ряду можливо лише за умов або неефективності АБП препаратами 1 ряду на протязі не менш 3 місяців, або лише при наявності бактеріологічного підтвердження захворювання з встановленням чутливості МБТ.

Таким чином, хіміотерапія в переважній кількості пацієнтів спеціалізованих закладів України згідно даного наказу проводиться лише препаратами 1 ряду, що призводить до прогресування захворювання з розвитком ускладнень (напливних абсцесів, нориць, неврологічного дефіциту, прогресування деформації хребта), що в свою чергу обумовлює суттєве збільшення термінів і погіршення результатів лікування.

На наш погляд, враховуючи літературні дані і наш досвід бактеріологічної діагностики хворих на туберкульозний спондиліт, доцільно було б дозволити використання антибактеріальних препаратів 2 ряду на початковому етапі лікування пацієнтів на ТС.

Важливо підкреслити, що наявні можливості оснащення як діагностичною апаратурою, так і кадрами спеціалізованих туберкульозних закладів в нашій країні далеко не завжди дозволять проводити етіологічну діагностику на початковому етапі лікування.

Критерії включення у дослідження: туберкульозний спондиліт в активній фазі (верифікований патоморфологічно і/або бактеріологічно).

Критерії виключення з дослідження: вік старше 75 років; операції на хребті в анамнезі; наявність декомпенсованих супутніх (НЕ туберкульозних) вражень.

Середній вік пацієнтів основної і контрольної груп склав ($38,2 \pm 9,6$) і ($40 \pm 10,8$) року відповідно ($p > 0,05$). Розподіл хворих за віком представлений в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на туберкульозний спондиліт з основної та контрольної груп порівняння за віком

Вік, роки	Групи			
	основна		контрольна	
	абс.	%	абс.	%
21–30	1	3,3	2	6,7
31–40	5	16,7	4	13,3
41–50	12	40,0	11	36,7
51–60	9	30,0	10	33,3
> 61	3	10,0	3	10,0
Всього	30	100,0	30	100,0

При порівнянні вікових показників в обох групах виявлена наступна особливість. Встановлено, що пацієнти молодого віку від 21 до 30 років суттєво менше схильні до захворювання на туберкульозний спондиліт, ніж особи старше 40 років. У пацієнтів похилого віку захворювання спостерігалось також порівняно рідко. Таким чином, розвиток ТС найбільш характерних для осіб зрілого віку.

Розподіл пацієнтів за статтю представлено на рис. 2.7. В основній групі I осіб чоловічої статі було 66,7 % ($n = 20$), жінок — 33,3 % ($n = 10$). В контрольній групі II чоловіків було 60,0 % ($n = 18$), жінок — 40,0 % ($n = 12$).

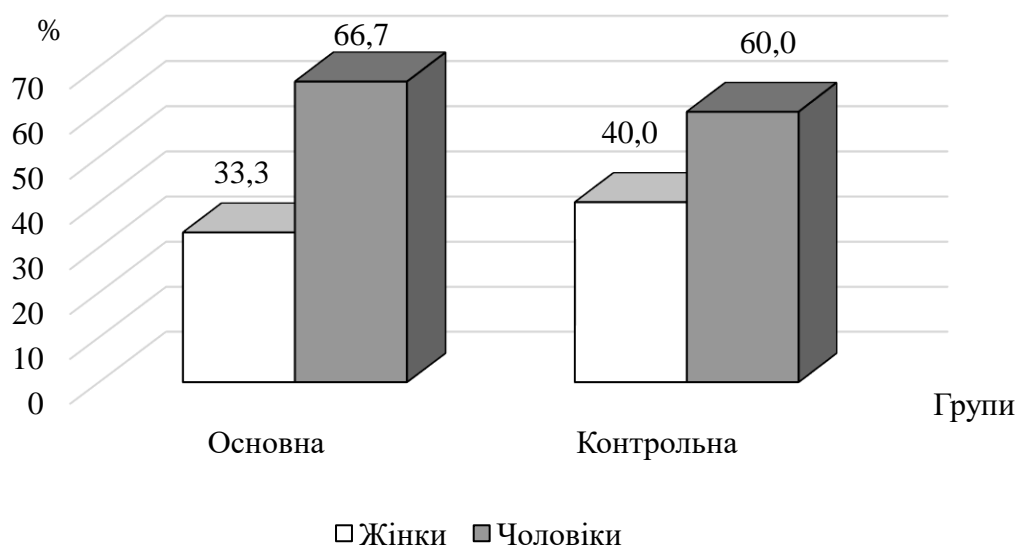


Рис. 2.7. Діаграма розподілу хворих на туберкульозний спондиліт з основної (група I) та контрольної (група II) груп за статтю.

Ураження грудного відділу хребта було виявлено у 10 (33,3 %) хворих основної групи та у 10 (33,3 %) пацієнтів контрольної групи; грудопоперекового відділу — у 10 (33,3 %) і 12 (40,0 %) хворих відповідно; поперекового відділу — у 6 (20,0 %) і 5 (16,7 %) пацієнтів відповідно; попереково-крижового відділу — у 4 (13,3 %) і 3 (10,0 %) хворих відповідно (рис. 2.8).

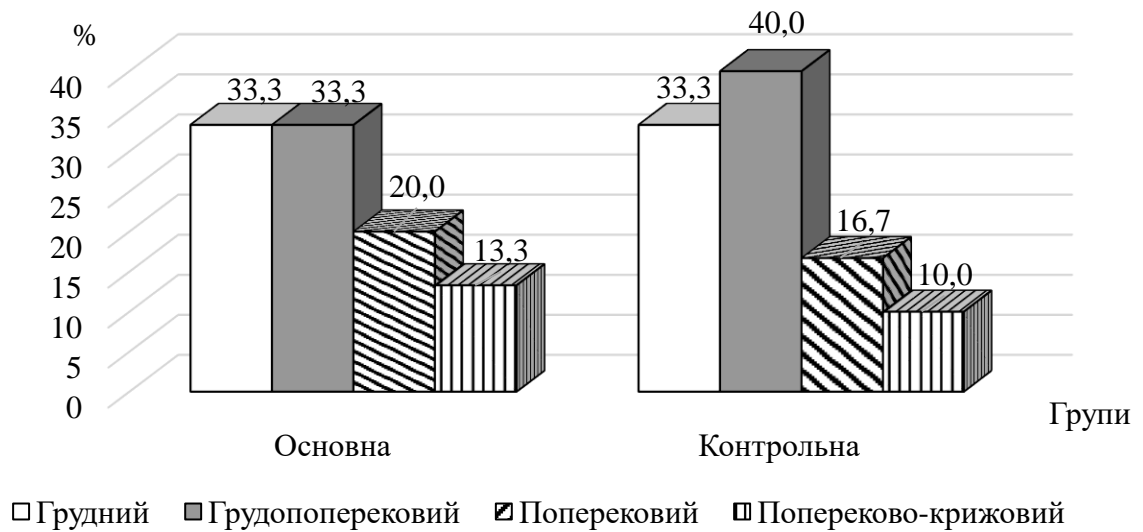


Рис. 2.8. Діаграма розподілу хворих з туберкульозним спондилітом в основній (група I) та контрольній (група II) групах за локалізацією ураження.

Розподіл хворих за локалізацією ураження та кількістю уражених хребців надано у таблиці 2.2. У переважній кількості спостережень в обох групах відмічено ураження тіл двох хребців: в I групі — 25 (83,3 %), у II групі — також 25 (83,3 %) пацієнтів. Найбільш часто, як у першій так і в другій групах уражалися груднопоперековий відділи хребта. Слід зазначити, що при локалізації деструктивного специфічного процесу в цих відділах хребта залучення у запальний процес трьох тіл хребців відмічалось більш часто. Серед хворих переважали особи з ураженням тіл хребців. Тільки у 2 пацієнтів першої групи були уражені задні відділи хребців: поперечні та суглобні відростки, дуги.

Сполучені туберкульозні ураження спостерігалися у 14 хворих на туберкульозний спондиліт (6 (20,0 %) пацієнтів I групи та 8 (26,7 %) — II групи). Найчастіше туберкульозний спондиліт поєднувався з легеневим туберкульозом — 3 (10,0 %) хворих I основної групи та 5 (16,7 %) пацієнтів II контрольної групи. По 1 (3,3 %) пацієнту з кожної групи мали туберкульоз

сечостатевої системи, туберкульоз лімфатичних вузлів та туберкульоз шкіри.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих за локалізацією та кількістю уражених хребців

Локалізація ураження	Кількість хворих							
	ураження 2 хребців				ураження 3 хребців			
	група I		група II		група I		група II	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Грудний відділ	7	23,3	8	26,7	3	10,0	2	6,7
Грудо-поперековий відділ	8	26,7	9	30,0	2	6,7	3	6,7
Поперековий відділ	6	20,0	5	16,7	—	—	—	—
Попереково-крижовий відділ	4	13,3	3	10,0	—	—	—	—
Всього	25	83,3	25	83,3	5	16,7	5	16,7

Таким чином, за віком, статтю, кількістю уражених хребтових рухових сегментів, активністю інфекційного запального процесу пацієнти основної і контрольної груп були практично ідентичним, тому проведення порівняння результатів лікування пацієнтів обох груп в найближчому (3 місяці) і віддаленому періодах (1–2 роки) може вважатися цілком коректним.

2.2.2 Клінічні дослідження

Проводилось стандартне клінічне обстеження з вивченням ортопедичного статусу. Ортопедичний статус пацієнтів оцінювався за класичною методикою В.О. Маркса [80], а неврологічний дефіцит — за схемою А.В. Тріумфова з розподілом пацієнтів з неврологічним

ускладненнями по групах шкали Франкел (ASIA IMSOP, 1992) і клінічної шкали ASIA (2006), які розподіляють хворих на п'ять категорій за ступенем вираженості неврологічного дефіциту [126].

При огляді звертали увагу на вимушене положення пацієнта, на зміну фізіологічних деформацій хребта і в першу чергу на наявність кіфотичної деформації в уражених сегментах хребтового стовпа. Виражений дефанс, біль різної інтенсивності під час пальпації паравертебральних м'язів відзначали у всіх пацієнтів обох груп.

У симптоматиці туберкульозу хребта велике місце займають неврологічні порушення, які, проявляючись у початковій стадії локальним болям, потім можуть придбати виразний сегментарний характер з іррадіацією у кінцівки, таз, живіт, грудну клітку. Найбільш грубі неврологічні порушення виникають у тих випадках, коли туберкульозний фокус руйнує задню замикаючу пластинку тіла хребця і проривається у хребтовий канал. Накопичення тут гнійно-казеозних мас створює тиск на спинний мозок, викликаючи тим самим провідникові порушення, які проявляються спастичними парезами та плегіями.

Для якісної оцінки неврологічних розладів ми використовували шкалу Frankel/Asia [139]:

A — повний перерив рухових та чутливих волокон нижче відміченого сегментарного рівня ураження (клініка поперечного ураження спинного мозку);

B — зберігається деяка наявність чутливості нижче рівня ураження, але повний руховий параліч нижче цього рівня;

C — є м'язова сила у нижніх кінцівках (3 бали та менше), але пацієнт не може пересуватися самотійно;

D — збереження м'язової сили нижче рівня ураження більше 3 балів, хворі можуть пересуватися з опорою;

Е — хворий без неврологічних симптомів. Можуть бути змінені рефлекси.

Дослідження неврологічного статусу з топічною діагностикою спинномозкових розладів проводилося за обов'язковою участю невропатолога. Визначалися ступінь та характер спінальних й корінцевих розладів, клінічні прояви рівня ураження спинного мозку. Слід зазначити, що пацієнти обох груп за ступенем неврологічних розладів принципово не відрізнялися.

Не менш важливе значення у патології і симптоматиці туберкульозу хребта мають зовнішні нориці. Їх виникнення пов'язано з проривом крізь шкірні покрови або штучним розтином напливного абсцесу. З'явлення внутрішньої або зовнішньої нориці приводить до неминучого проникнення у порожнину абсцесу і кістковий осередок вторинної гноєтворної мікрофлори, що різко погіршує стан хворого і нерідко робить сумнівним прогноз захворювання. Особливу небезпеку представляють довгі, звивисті норицеві ходи, які звичайно створюють на своєму шляху мережу відгалужень і гнійних скопищ. Постійна затримка у них гною викликає інтоксикацію організму, яка при тривалому існуванні нориці може викликати амілоїдоз.

Слід зазначити, що серед пацієнтів І групи — 5 (16,7 %) мали нориці, серед пацієнтів II групи норицеві форми захворювання мали місце у 6 хворих (20,0 %).

2.2.3 Методи променевої діагностики туберкульозного спондиліту

Методи променевої діагностики — спондилографія в двох проекціях, КТ уражених сегментів, МРТ — мали вирішальне значення в постановці попереднього діагнозу в переважній більшості випадків.

В комплексній діагностиці ТС відіграє центральну роль. В даний час променева візуалізація туберкульозного спондиліту виконується

з використанням рентгенографії, у тому числі контрастної, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографій, ультразвукової діагностики (УЗД) та інших методів променевої діагностики. Ці методи, діючи на підставі різноманітних фізичних процесів, дають різні за характером зображення, доповняючи один одного. Вони не можуть протиставлятися або виключати один одного і повинні використовуватися зі власними можливостями та конкретними діагностичними завданнями.

2.2.3.1 Оглядова спондилографія

Діагностика ТС завжди починалася з оглядової рентгенографії. Рентгенографічний метод зберігає базове значення, на його основі розроблені сучасні уявлення про захворювання скелету, що використовуються і при аналізі результатів КТ, МРТ та ін. Ніякий інший метод не дає більш виразного зображення кісткових елементів опорно-рухового апарату. При вірному технічному використанні рентгенографія і рентгенотомографія досить інформативні в характеристиці кісткової структури, масштабів руйнування і характеру обмеження його, загального структурного фону, змін в паравертебральних тканинах. У післяопераційному періоді рентгенологічні дослідження були визначальними в оцінці результатів хірургічного лікування, його ефективності, результатів кісткової пластики. Оглядові знімки у двох проекціях були прицільними, центрованими на рівень ураження і діафрагмованими.

Основними рентгенологічними ознаками спондиліта, в залежності від стадії процесу були: вогнища деструкції в тілі(ах) хребців, зниження висоти міжхребцевого проміжку, деформація і деструкція замикальних пластин тіл хребців з утворенням дефектів, кіфозування сегментів в осередках кісткового запалення, паравертебральна тінь при абсцесах і тривала відсутність репаративного кісткоутворення. Традиційна рентгенографія була в нашому дослідженні першочерговим і інформативним методом, при

якому в більшості випадків виявлялися характерні рентгенологічні ознаки кісткового запалення. Однак для більш точної і всебічної візуалізації патологічного процесу інформативність цього методу недостатня.

Стандартна рентгенографія уражених сегментів хребта в двох проекціях у всіх випадках була першочерговим об'єктивним діагностичним дослідженням. Дослідження проводилося із застосуванням аналогових і цифрових рентгенографічних установок. Даний вид обстеження проведено нами у всіх пацієнтів основної і контрольної групи при надходженні, після операції на 2–3 добу, при виписці і через 12 місяців за наступним алгоритмом:

1. У всіх випадках проводилися прицільні знімки в оглядовому та томографічному варіантах, у двох проекціях.

2. При боковій томографії в сагітальній проекції виконувалися центральний сагітальний та два парасагітальних зрізи з шириною кроку в 1 см, продовження бокової томографії диктувалося характером патології.

3. Фронтальна томографія (передньо-задня проекція) виконувалася для уточнення наявності, положення осередкової або осередково-контактної деструкції у хребцях, деструкції коренів дуг, дуговідросчатих суглобів, наявності паравертебральних абсцесів та їх співвідношення з іншими анатомічними ділянками та органами. У типових випадках виконувалися 2–3 зрізи.

4. Для попереково-крижової ділянки фронтальна томографія була більш інформативною, доповнювалася боковою при необхідності.

Рентгенографія ураженого відділу хребта виконувалася із застосуванням традиційних укладок. Томографічне дослідження дозволяло уточнити характер та локалізацію деструктивних змін у хребті.

Для вивчення особливостей деструктивного процесу та результатів кісткової пластики хребта проводилися виміри розмірів залишків тіл хребців, трансплантатів, кута кіфозу, сколіозу, бокових зміщень хребців за рентгенограмами хребта (рентгенометрія).

2.2.3.2 Фістулографія

Фістулографія проводилася у хворих із норицевим процесом (які знаходилися на лікуванні у спеціалізованих протитуберкульозних закладах) для дослідження розповсюдженості їх ходів, абсцесів та встановлення зв'язків з кістковими осередками. Фістулографія проводилася тугим заповненням норицевих ходів масляним розчином йодоліполу. Даний контрастний засіб тривало зберігається у норицевих ходах, що давало можливість відстрочити дослідження, які виявляють його переміщення.

Через добу після фістулографії проводилася повторна рентгенографія для уточнення меж норицевих ходів.

2.2.3.3 Комп'ютерна томографія

Комп'ютерне рентгенографічне дослідження виконувалося до оперативного лікування у всіх пацієнтів основної та групи порівняння на мультиспіральному томографі фірми «Сіменс». До основних КТ-ознак, що виявлялись при дослідженні пацієнтів обох груп, в залежності від фази активності запального процесу, ми відносили: КТ-ознаки кісткової деструкції одного, двох і більше тіл хребців, контактну деструкцію, наявність кісткових секвестрів, інфільтрацію превертебральної клітковини з формуванням паравертебральних, псоас-абсцесів, запальну реакцію епідуральної клітковини або формування епідурального абсцесу, зміщення (здавлення) спинного мозку і/або компресію його і корінців, нерівномірне звуження (відсутність) міжхребцевого проміжку (при реконструкції зображення) між ураженими тілами хребців.

Комп'ютерна томографія дозволила визначити ступінь і характер ураження кісткової тканини тіл хребців, в тому числі дуг, суглобів і відростків, виявити на ранніх стадіях вогнища кісткової деструкції з секвестром, уточнити обсяг і характер процесу в уражених тілах і оточуючих тканинах.

До недоліків комп'ютерної томографії відносимо обмеження візуалізації при необхідності одномоментного огляду великої кількості

сегментів хребта, що перешкоджає виявленню патології в інших відділах, навколишніх м'яких тканинах, в хребетному каналі в сагітальній проекції, спотворення даних при виражених деформаціях хребта. Разом з тим, комп'ютерна томографія «відіграє» неоціненну роль в ранній діагностиці вогнищ кісткового запалення, в оцінці динаміки результатів хірургічного лікування при ТС.

Комп'ютерну томографію уражених сегментів виконували під час вступу пацієнтів і на етапах лікування. Цей вид дослідження дозволяв визначити характер і поширеність запального процесу в грудних і поперекових хребцях, фрагментацію тіл і зміщення хребців, наявність напливних абсцесів, їх обсяг і поширення, а також ступінь стенозу хребетного каналу на рівні уражених хребців. Безцінна роль рентгенівської КТ в діагностиці запальних вогнищ в тілах хребців на ранній фазі преспондилітичної стадії — фазі оститу, при локалізації запальних вогнищ тільки в губчастій кістковій тканині хребців.

КТ вигідно відрізняється від інших методів рентгенологічного обстеження завдяки високій роздільній здатності багат шарових реконструкцій, що дає можливість отримувати зображення в різних проекціях. Крім того, в сумнівних випадках КТ дає більш повне уявлення про ступінь і характер пошкоджень, а сучасні комп'ютерні томографи дозволяють «побудувати» 3-D зображення пошкодженого інфекційно-запальним процесом сегмента.

2.2.3.4 Магнітно-резонансна томографія

Відомо, що МРТ базується на ефекті магнітного резонансу, який спостерігається у атомних ядер різних речовин, що містять непарне число протонів. Клінічні дослідження проводяться на основі резонансу ядер водню як найбільш чутливих і які входять у склад води у всі тканини, органи й середовища живого організму. В основі зображення — показники часу релаксації води вільної, пов'язаної і внутрішньоклітинної. Інтенсивність

сигналу зображення залежить від вмісту води у об'єкті. Диференціювання різних тканин у нормі ґрунтується на їх контрастності відносно один одного. Оцінка патології опирається на зміни анатомічної форми і інтенсивності сигналу від уражених тканин і органів [85, 109, 118, 144, 150].

У зв'язку з цими особливостями метод МРТ дозволяє оцінити структуру спинного мозку і його оболонок, стан субарахноїдального простору на всьому протязі, включаючи рівні компресії. Гарно візуалізуються м'якотканинний компонент кісткового процесу — абсцеси, пухлинна тканина, але без патогномонічних розрізняючих ознак між ними. У якості компримуючого фактору розрізняються фрагменти дисків, краї зміщених хребців, однак кісткові секвестри звичайно погано розрізняються. Всі зображення при МРТ по задачам діагностики можуть бути отримані у трьох проекціях — фронтальній, сагітальній, трансверзальній. Завдяки трьохмірності зображення, високій вирішальній спроможності для м'яких тканин, відсутності кісткових артефактів МРТ добре визначає екстрадуральну компресію м'якими тканинами, в тому числі абсцесами. Метод дозволяє відрізнити екстрадуральне, інтрадуральне, інтраспинальне ураження спинного мозку, їх локалізацію і розмір [119, 159, 169].

При стандартних МРТ дослідження використовують T1 та T2 зважені режими, де T — резонансна частота ядер. Різниця цих зображень залежить від різниці технічних умов їх отримання та виражається у тих чи інших різницях інтенсивності сигналу від одних тканин, так, що вони доповнюють один одного у процесі медичного аналізу. Анатомічні деталі хребта та спинного мозку у нормі краще відображаються на T1 зважених томограмах. При цьому губчаста кісткова тканина хребців має сигнал середньої інтенсивності, декілька вище, ніж м'язова тканина й формується майже повністю за рахунок кісткового мозку, що містить воду. Кортикальна кісткова тканина хребців (замикаючі пластинки, відростки) має виражений гіпоінтенсивний сигнал (темні) через низький вміст води. Міжхребцеві диски — двовипуклі, у зоні пульпозного ядра декілька світліші, ніж тіла

хребців, у зоні фіброзного кільця – гіпоінтенсивні, фіброзне кільце на T1 зважених томограмах зливається із зображенням горизонтальних замикальних пластинок хребців та подовжньої зв'язки. Спинний мозок має однорідний сигнал середньої інтенсивності. Сигнал від ліквору й задньої подовжньої зв'язки на T1 зважених зображеннях гіпоінтенсивні, вони зливаються один з одним. Самий інтенсивний сигнал — від епідуральної та підшкірної клітковини [160, 169].

На T2 зважених томограмах у нормі кортикальна кістка хребців залишається з гіпоінтенсивним сигналом, від губчастої кістки сигнал декілька знижується відносно T1 зображень, міжхребцеві диски залишаються яскравими. Головна перевага цих зображень — у високій інтенсивності сигналу від ліквору. Яскраве зображення дурального мішку, подібне мієлографічному, називають «мієлографічним ефектом». Спинний мозок при цьому чи зливається з зображенням дурального мішку (на T2 помірно зважених томограмах), чи має більш низький сигнал (на T2 виражено зважених томограмах) [99, 131, 144].

При захворюваннях хребта діагностика ґрунтується на зміні сигналів від хребців, дисків, паравертебральних тканин, на змінах їх анатомічної форми та співвідношень.

Магнітно-резонансні томограми виконані обстеженим хворим на різних томографах з напруженістю магнітного поля від 0,1 до 1,5 Тл.

Абсцеси на МРТ візуалізувалися як гіперінтенсивні у T_I ЗЗ та T_{II} утворення, які мають капсулу. Добре видні перегородки, які розділяють камери абсцесу між собою, протяжність абсцесів, співвідношення їх з оточуючими тканинами. М'які тканини навколо абсцесу запально змінені, набряклі. Епідуральні абсцеси на МРТ візуалізувались на всіх рівнях хребта, відділені від спинного мозку його оболонками та задньою подовжньою зв'язкою. Співвідношення між епідуральним абсцесом та вмістом хребтового каналу добре видно на поперечних (Пироговських) зрізах, особливо при задньобічній локалізації епідурального абсцесу.

Спинний мозок на МРТ видно на всьому протязі, можна оцінити його стан, структуру, протяжність та причину компресії. Структурна візуалізація спинного мозку особливо необхідна при розходженні даних мієлографії та неврологічного статусу при відсутності позитивної неврологічної динаміки після декомпресії спинного мозку.

Використання МРТ має протипоказання при наявності металевих конструкцій на хребті або у інших ділянках тіла, при наявності водія ритму серця та деяких вушних протезах.

МРТ відображує не кісткову структуру, а стан кісткового мозку та ділянки інфільтрації в ньому, коли ще немає примітного на рентгенограмах руйнування кісткових балок. Виконані одночасно оглядові рентгенограми та магнітно-резонансні томограми продемонстрували суттєву перевагу МРТ у виявленні туберкульозного оститу хребта, коли розміри деструкції ще малі, немає значного зниження висоти сусідніх дисків та абсцесів, тобто найбільш частих та добре відомих ознак туберкульозного спондиліту.

Таким чином, магнітно-резонансна томографія — оптимальний метод диференційної оцінки стану м'яких тканин та кісткового мозку, його висока розрізнявальна здатність, трьохмірність зображення дозволяють виявити запальні зміни дисків, інфільтративні процеси у кістковому мозку хребців на ранніх стадіях, оцінити протяжність кісткового ураження, наявність абсцесів, їх розповсюдженість та співвідношення з оточуючими тканинами, що відповідає даним інших авторів [119, 179]. МРТ — метод вибору при діагностиці спинномозкових розладів будь-якої природи, за його допомогою можливо прогнозувати результати лікування.

Важливо підкреслити, що променеві методи, до яких відносяться рентгенографія, КТ та МРТ, є провідними і базовими в процесі діагностики і диференціальної діагностики ТС. З огляду на наявність проблеми в доступності деяких з них і орієнтуючись на інформативність кожного з цих методів, можна рекомендувати певну етапність в їх застосуванні. На першому етапі діагностики, на наш погляд, необхідно при будь-якій підозрі

на запальний або деструктивний процес в хребті виконували рентгенологічне дослідження враженого сегмента хребта в двох проекціях. В подальшому при діагностичних сумнівах необхідно доповнювати обстеження КТ і МРТ, а при наявності неврологічних ускладнень захворювання проведення МРТ має бути обов'язковим.

2.2.4 Методика полімеразної ланцюгової реакції

Поширення лікарсько-стійких штамів мікобактерій туберкульозу є однією з найбільш серйозних проблем боротьби з туберкульозом в усьому світі, зокрема в Україні. Воно в значній мірі пов'язано з низькою ефективністю, точніше тривалістю проведення, аналізу лікарської чутливості МБТ при використанні традиційних мікробіологічних методів.

Розвиток молекулярно-біологічних методів швидкого визначення чутливості до протитуберкульозних препаратів засновано на ампліфікації з використанням ПЛР специфічних ділянок генів, що кодують мішені лікарських речовин, з визначенням мутацій, пов'язаних з виникненням стійкості.

Основні методи аналізу: визначення мутацій за допомогою секвенування (визначення нуклеотидних послідовностей) отриманих амплікон; гібридизація амплікон на смужках (стрипах) з олігонуклеотидних ДНК-зондами, комплементарними до відомих мутацій, — метод line probe assay (LPA) [180, 181]; гібридизація з ДНК-зондами в форматі мікробіочіпа, технології, основані на ПЛР в реальному часі (ПЛР-РЧ) [113, 168, 220].

Мультирезистентні форми туберкульозу є глобальною проблемою в багатьох частинах світу з наявністю «гарячих точок» з високим рівнем цієї форми туберкульозу. За даними першого глобального звіту ВООЗ, в 2007 році близько 50 млн людей були інфіковані штамми МБТ, стійкими, як мінімум, до одного з протитуберкульозних препаратів першого ряду. Глобальний розмах даної проблеми отримав оцінку в недавньому

дослідженні 54-х географічних областей, в якому наведені обґрунтування того, що 41 % виділених у нових хворих штамів МБТ були стійкі щонайменше до одного препарату, а 49 % були стійкі до ізоніазиду і рифампіцину [148, 153, 174–177].

Для дослідження використовували сертифіковану ПЛР тест систему «Амплі-Сенс-100» МТБ-ком. Саме дослідження і інтерпретацію результатів виконували згідно інструкції (протоколу) в сертифікованій лабораторії ОПТД №1 згідно договору № 1031/04-16 від 08 квітня 2016 р.

В основі методу ПЛР лежить виявлення специфічного фрагменту ДНК мікроорганізму шляхом накопичення (ампліфікації) копій цього фрагмента (ДНК-мішені) в процесі синтезу нових ланцюгів ДНК.

Полімеразна ланцюгова реакція це багаторазово повторюваний цикл синтезу ДНК-мішені в присутності термостабільної ДНК-полімерази, дезоксинуклеозид-трифосфатів (дНТФ), відповідного сольового буфера і олігонуклеотидних затравок – праймерів, що визначають кордони ділянки ДНК-мішені що ампліфікується.

Кожен цикл складається з трьох стадій з різними температурними режимами. На першій стадії при 93–95°C відбувається денатурація (розплітання подвійної спіралі і розходження ниток ДНК), потім при 57–62°C — відбувається утворення затравок (дволанцюгових ділянок ДНК (праймерів) до гомологічних послідовностей ДНК-мішені) які служать затравками для синтезу нових ланцюгів. І при температурі 72°C протікає синтез нових ланцюгів ДНК шляхом подовження праймера в результаті компліментарного завершення в напрямку 5'→3' кінця молекули ДНК. Матеріалом для добудовування служить дНТФ. Цей процес каталізується ферментом ДНК-полімеразою. Процес накопичення фрагментів ДНК називається ампліфікацією. У кожному циклі відбувається подвоєння числа копій ділянки що ампліфікується, що дозволяє за 30–40 циклів напрацювати фрагмент ДНК, обмежений парою вибраних праймерів, приблизно 10^8

екземплярів. Ця кількість, достатня для її детекції з допомогою електрофорезу.

Проведення ПЛР-аналізу включає 3 лабораторних етапи:

1. Обробка клінічних проб (виділення ДНК);
2. Постановка реакції ПЛР (ампліфікація);
3. Детекція продуктів ампліфікації (в даній методиці — електрофоретичний розподіл продуктів в агарозному гелі).

Вимоги до приміщень, організації і проведення робіт викладено в наказі міністерства охорони здоров'я України № 26 від 24.01.2008 Про затвердження державних санітарних норм і правил «Організація роботи лабораторій при дослідженні матеріалу, що містить біологічні патогенні агенти I–IV груп патогенності молекулярно-генетичними методами» зареєстрованому в міністерстві юстиції 7 лютого 2008 за № 88/14779.

Вибір матеріалу, що аналізується.

Вибір клінічного матеріалу для дослідження визначається найбільш імовірним місцем локалізації збудника. Принципово важливим є наявність контакту патологічного матеріалу що досліджується з вогнищем деструкції — в нашому випадку це синовіальна рідина, гній з напливних абсцесів, матеріал нориці.

Забір, доставка і зберігання матеріалу.

Забір біологічного матеріалу проводився в стерильних умовах шляхом пункції напливного абсцесу. Кількість матеріалу, для дослідження не повинна бути надмірною, оскільки разом із збудником в пробу потрапляють речовини, які можуть викликати інгібування ПЛР або можуть сприяти деградації ДНК при зберіганні та транспортуванні.

Для постановки ПЛР необхідно відібрати 0,2–1,0 мл пунктату напливного абсцесу в суху стерильну пробірку, матеріал для дослідження має бути свіжим, не охолодженим і не замороженим. Пробірки зі зразками патанатомічного матеріалу центрифугували протягом 10–15 хвилин при

12000 об/хв., ретельно видаляли піпеткою верхній шар рідини, залишали на дні близько 50 мкл. До рідкої суспензії що залишилася в пробірці додавали реактив з пробірки з набору для виділення ДНК з біопроб, ретельно перемішували за допомогою піпетки і отриману суспензію поміщали назад в пробірку, що захищується кришкою.

Виділення ДНК з біопроб.

У набір для виділення ДНК з біопроб входять:

- 2 лізуючих розчини (розчин 1 і розчин 2),
- розчин для промивання,
- сорбент,
- ТЄ буфер.

В пробірку, де міститься матеріал для аналізу з фізіологічним розчином, додавали 300 мкл розчину 1 і 10 мкл суспензії сорбент. Пробірку витримували 10 хв. при кімнатній температурі кілька разів струшуючи на вортексі. Проба центрифугувалася на центрифuzі при 8–12 тис. обертів. Надосадочний розчин видаляли і до осаду додавали 100 мкл розчину 2. Струшували на вортексі, потім осаджували сорбент протягом 15 секунд на центрифuzі. Супернатант відкидали. В пробірку додавали 1 мл промивного розчину. Струшували, центрифугували і видаляли розчин. Процедуру відмивання повторювали ще 2 рази. Після цього пробірки переносили в термостат і підсушували при 98°C. Потім до пробірок додавали 50 мкл ТЄ-буфера і перемішували на вортексі, і витримували при 98°C в термостаті. Після центрифугування з пробірок забирали водну фазу і залишок використовували в якості досліджуваного зразка ДНК для постановки реакції ампліфікації.

Згідно протоколу дослідження, оброблені таким чином проби можна зберігати при температурі 2–8°C протягом одного тижня або при температурі -20°C протягом 6 міс.

Проведення ПЛР (ампліфікація).

До складу набору для ампліфікації входять наступні реагенти (табл. 2.3):

У всіх наборах для ампліфікації сімейства АмпліСенс обов'язково застосовується «гарячий старт», який забезпечується розділом нуклеотидів та Таг-полімерази прошарком воску. Плавлення воску і перемішування реакційних компонентів відбувається не нижче ніж 95°C, що значно знижує кількість неспецифічно затравлених реакцій.

Таблиця 2.3

Комплектація набору для ампліфікації

Реактив	Об'єм (мл)
ПЛР-суміш-1 (нижня)	0,55
ПЛР-суміш-1 (верхня)	1,2
Віск для ПЛР	1,7
Мінеральне масло для ПЛР	4,0
ПКЗ (Позитивний контрольний зразок ДНК)	0,1
ДНК-буфер (буфер для збереження ДНК)	1,0
Кількість реакцій (в 25 мкл)	110 шт.

Підготовка реактивів.

1. Пробірку з воском прогрівали в термостаті при +95°C до повного розплавлення.
2. Розкапували в мікропробірки для ПЛР по 5 мкл ПЛР-суміші-1.
3. Нашаровували зверху по 12–15 мкл розплавленого воску так, щоб він повністю накривав рідину.
4. У пробірки з ПЛР-сумішню-1 на поверхню застиглого воску розкапували по 10 мкл ПЛР-суміші-2, при цьому вона не повинна

провалюватися під віск і змішуватися з ПЛР-сумішшю-1. Зверху накапували по 1 краплі масла для ПЛР.

5. У готові пробірки під масло або безпосередньо на поверхню масла вносили по 10 мкл ДНК-проб виділених з клінічних або контрольних біологічних проб.

6. Запускали програму на ампліфікаторі (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Програма ампліфікації

Цикл	Ампліфікатори з регулюванням температури матриці (швидкість нагріву-охолодження не менш 1°C/с)		
	температура, °C	час, хвилини	кількість циклів
1	95	5	1
2	95	1	42
	70	2	
3	72	1	1
4	10	зберігання	

Коли температура в комірці ампліфікатора досягала 80–95°C і програма починала виконувати паузу, поміщали пробірки в комірки ампліфікатора, закривали кришку пристрою, знімали паузу і чекали закінчення реакції (приблизно 2,5 години на ампліфікаторі з регулюванням температур матриці). Результати ПЛР оцінювали дослідженням продуктів ампліфікації методом електрофорезу в 2 % агарозному гелі.

Довжина ампліфікованих специфічних фрагментів *Mycobacterium tuberculosis/bovis* — 390 нуклеотидних пар.

Детекція продуктів ампліфікації.

1. Заливали в апарат для електрофорезу $1\times\text{TAE}$ буфер, приготовлений на дистильованій воді. До 2,0 г агарози додавали 2 мл $50\times\text{TAE}$ буфера і 100 мл дистильованої води.

2. Розплавляли агарозу на електричній плиті або в СВЧ-печі.

3. Додавали до 100 мл розпавленої агарози 5 мкл розчину бромистого етідія, перемішували.

4. Заливали агарозний гель згідно інструкції до апарату для горизонтального електрофорезу. Для заливки агарозного гелю використовували кришки для імунологічних планшетів відповідних розмірів. Для отримання кишень в агарозному гелі використовували гребінку.

5. Охолоджували агарозу до температури $50\text{--}60^{\circ}\text{C}$. Після застигання агарози обережно виймали гребінку з гелю.

6. Додавали в кожную ампліфікаційну пробірку по 5 мкл буфера для нанесення зразка.

7. Наносили в кишені гелю по 10–15 мкл ампліфіката, попередньо змішаного з буфером для зразка ($6\times\text{TAE}$ з 40 % сахарозою і 0,25 % бромфеноловим синім).

8. Підключали електрофоретичну камеру до джерела живлення і задавали напругу, відповідно напруженості електричного поля 10–15 В/см.

9. Проводили електрофоретичний розподіл продуктів ампліфікації протягом 30–45 хв.

10. Виймали гель з форми і переносили на скло трансільюмінатора. Фрагменти ампліфікованої ДНК проявляються як смуги що світяться помаранчево-червоним.

Аналіз результатів.

1. В негативному контрольному зразку (К-) замість ДНК-проби використовується ДНК-буфер — смуги відсутні. Поява смуги на рівні позитивного контролю свідчить про контамінації (забруднення) компонентів набору.

2. В позитивному контрольному зразку (K+) повинна виявлятися одна смуга, відповідна ПКЗ.

3. Проби, що аналізуються:

- відсутність смуги помаранчево-червоного кольору строго на рівні ПКЗ свідчить про відсутність ДНК шуканого збудника в аналізованій пробі;
- наявність смуги, що відповідає за електрофоретичною рухливістю позитивному контролю свідчить про присутність ДНК шуканого збудника в аналізованій пробі.

Якщо в аналізованому зразку відсутня смуга позитивного контролю, це означає, що реакція ампліфікації не пройшла (можливі причини: проба містить речовини, що інгібують ПЛР, неадекватна робота ампліфікатора, помилка виконання протоколу проведення аналізу). У цьому випадку необхідно провести повторний аналіз, починаючи зі стадії виділення ДНК.

2.2.5 Методи бактеріологічного дослідження

Відомо, що найбільш доступним та швидким методом визначення мікобактерій туберкульозу є мікроскопія. Бактеріологічними методами, які найбільш часто використовуються для визначення МБТ, є пряма мікроскопія мазків та мікроскопія мазків, підготовлених після збагачення (центрифугування, флотації, мікрофлотації) з наступним фарбуванням методом по Цілю-Нільсену або люмінесцентними фарбниками.

Бактеріологічні дослідження проводилися в бактеріологічній лабораторії ОПТД № 1 м. Харкова сумісно з лікарем-бактеріологом.

Забір та підготовку патологічного матеріалу для дослідження проводили у стерильних умовах. Отриманий шприцом пунктат напливного абсцесу та патологічний матеріал взятий при біопсії вогнища деструкції поміщали у стерильний посуд й одразу доставляли у лабораторію. Піпеткою, попередньо змоченою стерильним ізотонічним розчином хлориду натрію, забирали 2–3 мл патологічного матеріалу, переносили у флакон з бусинами й додавали ще 2–3 мл ізотонічного розчину хлориду

натрію. Флакон закривали пробкою та струшували у шуттель-апараті протягом 8–10 хв. Гомогенізовану завесь використовували для подальших досліджень.

При норицевих формах ТС на бактеріологічний аналіз брали виділення з нориці. При рясному виділенні гній збирали безпосередньо у пробірку. При скудному виділенні гною проводили промивання норицевого ходу стерильним ізотонічним розчином хлориду натрію, а зібрані у пробірку промивні води відправляли на дослідження.

Патоморфологічний матеріал, отриманий при оперативних втручаннях на хребцях складався з гнійно-некротичних мас, грануляцій, рубцевої тканини та інших субстратів. Вивчення матеріалу починали з отримання гомогенної звисі. Для цього матеріал поміщали у стерильну ступку й ретельно здрібнювали стерильними ножицями. До здрібненої звисі додавали стерильний річний пісок у кількості, рівній масі препарату, потім доливали 0,5–1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, після чого матеріал енергійно розтирали до створення кашоподібної звисі з подальшим додаванням 4–5 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Отриманій масі давали відстоятися протягом 1–1,5 хв., поверхневу частину використовували для дослідження.

Межею визначення МБТ методом бактеріоскопії є наявність у 1 мл матеріалу, що досліджується не менш 50000–100000 мікробних тіл [133, 219]. Мазок для мікроскопії готували з осадку після центрифугування матеріалу, що досліджується або отриманої звисі (операційного матеріалу, гною напливних абсцесів, промивних вод норицевого ходу). Препарат робили рівномірної товщини на площині скла в 1–1,5 см² та гарно висушували на повітрі. Іноді робили мазки для мікроскопії з частини осадку, що залишився після посіву на дні центрифужної пробірки. Піпеткою відбирали 1–2 краплі осаду й наносили на предметне скло. Після того, як мазок підсихав, його фіксували, тричі проводячи скрізь полум'я спиртівки, фарбували й досліджували під мікроскопом.

Метод прямої мікроскопії мазків при КСТ показав свою малу ефективність через олігобіцилярність патологічного матеріалу, в зв'язку з чим використовували методи збагачення. У лабораторній практиці існують різні шляхи підвищення результативності мікроскопічного методу: одним з основних є збагачення патологічного матеріалу за допомогою флотації.

Принцип методу флотації полягає у тому, що кислототривкі палички, які містяться у патологічному матеріалі, концентруються у меншому об'ємі вуглеводню, й тому полегшується у подальшому їх визначення. Цим методом можна виявити кислототривкі палички при вмісті їх у 1 мл до 1000.

Існуюча модифікація методу флотації — мікрофлотація — дозволяла вивчити малі кількості патологічного матеріалу (менш 1 мл) й будь-яку частину відцентрифугованого осаду. Завись чи осад матеріалу, що досліджується поміщали у звичайну пробірку, додавали 12–15 крапель 10 % розчину їдкого лугу (або 5–7 крапель 30 % розчину лугу) й ретельно струшували до повної гомогенізації. Потім доливали до 1/3 стерильну дистильовану воду й додавали 2–3 краплини ксилолу або іншого вуглеводню, щільно закривали гумовою пробкою й струшували у горизонтальному положенні протягом 5–7 хв. Після цього вміст пробірки переливали у коротку центрифужну пробірку й центрифугували при 1500 обертах протягом 5–10 хв. З утвореної на поверхні рідини вершковоподібної піни петлею діаметром 3 мм готували мазок на предметному склі.

Для фарбування мазків частіше використовували карболовий розчин аураміну з дофарбуванням кислим фуксином.

Внаслідок частоті олігобацилярності, а також зниженої життєздатності й ферментної активності МБТ, виділених з осередків для культуральної діагностики застосовували широкий комплекс живильних середовищ.

Передпосівну обробку патологічного матеріалу у цілях кращої гомогенізації проводили кислотами, лугом й різними детергентами

(трюхзамісний фосфат натрію, натрієва сіль ацетіл-цистеїна та ін.). В нашій державі історично склалося так, що поживні середовища на яєчній основі (Левенштейна-Йенсена, Фінна-2, Огави, Анікіна, «Нова», Попеску) отримали найбільше поширення серед щільних поживних середовищ, які застосовуються для виділення МБТ. Посів матеріалу на середовище Левенштайна-Йенсена проводили у бактеріологічній лабораторії. Зростання перших колоній на класичних середовищах відзначали через 4–8 тижнів. Слід зазначити що в останні роки з'явилися агарові середовища Міддлбука (7Н10, 7Н11) які дозволяють швидше виявити ріст мікобактерій (від 2 до 4 тижнів) і забезпечують кращі можливості для вивчення морфології колоній, ніж на яєчних середовищах. Недоліком агарозних поживних середовищ є необхідність інкубації посівного матеріалу в термостаті з вуглекислим газом, тому агарозні середовища на Україні практично не застосовуються.

2.2.6 Оперативні і пункційні методики отримання біопсійного матеріалу

Методики хірургічного отримання біопсійного матеріалу застосовували після проведення комплексу клініко-рентгенологічних і лабораторних досліджень.

Всього нами із застосуванням хірургічної біопсії обстежено 47 хворих, що надійшли в стаціонар з підозрою на спондиліт. У групі обстежених хворих було 27 чоловіків і 20 жінок. Середній вік хворих склав $(48 \pm 3,5)$ років.

Методики хірургічної біопсійної діагностики включали в себе пункції абсцесів, пункційну і трепанаційну біопсію тіл хребців. Пункції паравертебральних абсцесів виконані у 21 хворого. Діагностична пункційна біопсія тіл хребців застосована у 17 хворих. Проводилась вона під контролем електронно-оптичного перетворювача (ЕОП) та рентгенографії. Пункція забрюшинних абсцесів проводилась під контролем УЗД.

Черезкожна трепанаційна біопсія тіл хребців застосована у 9 хворих. Тривалість обстеження з використанням хірургічних методик отримання матеріалу біопсії до встановлення діагнозу склала від двох-трьох днів до двох тижнів.

2.2.7 Патоморфологічні дослідження

Патоморфологічне вивчення операційного матеріалу, отриманого у пацієнтів обох груп хворих проводилися на базі патолого-анатомічного відділу ОПТД № 1 м. Харкова. В складних випадках консультативну допомогу надавали співробітники лабораторії морфології сполучної тканини ДУ «ІПХС ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України».

Для гістологічного дослідження операційного матеріалу хворих на туберкульозний спондиліт (кісткові секвестри, некротизовані ділянки кістки, грануляції, піогенні оболонки напливних абсцесів та ін.) патологічний матеріал фіксували у 10 % розчині формаліну. Потім м'які тканини заливали у парафін, а кісткову тканину декальціювали у 5 % розчині азотної кислоти та заливали у целоїдин. Зрізи фарбували гематоксилін-еозином та пікрофуксином по Ван Гізону і проводили світлооптичне дослідження.

2.2.8 Статистичні дослідження

При статистичних дослідженнях використовували методи описової статистики: розрахунок центральних тенденцій (середнє значення, медіана), міри мінливості (стандартне відхилення). Ступінь достовірності відмінностей між порівнюваними ознаками оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента з рівнем значущості $p < 0,05$. Кореляційний аналіз проводили за Пірсоном. Попередню підготовку даних виконували в пакеті MS Excel, обробка даних проводилася за допомогою пакета прикладних програм SPSS 11.0.

За матеріалами розділу опубліковано:

[21] **Веснін, В. В.**, Голка, Г. Г. (2016). Модель туберкульозного спондиліту. Україна. Патент на корисну модель №112423.

[22] **Веснін, В. В.**, Голка, Г. Г. (2017). Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту. Україна. Патент на винахід №115503.

[23] **Веснін, В. В.**, Голка, Г. Г. (2018). *Експериментальне моделювання туберкульозного спондиліту*. III Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування», 17–18.

[24] **Веснін, В. В.**, Голка, Г. Г., Олійник, А. О. (2018). *Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту*. Інформаційний лист № 192-2018.

[36] Голка, Г. Г., Бітчук, Д. Д., Бурлака, В. В., Олійник, А. О., **Веснін В. В.** (2018). Бактеріологічне дослідження при кістково-суглобовому туберкульозі. *Врачебное дело*, 1–2(1146), 89–93.

[38] Голка, Г. Г., **Веснін, В. В.**, Бурлака, В. В., Олійник, А. О., Гаркуша, М. А. (2017). Загальні принципи діагностики туберкульозного спондиліту. *Травма*, 18(3), 95–101.

[41] Голка, Г. Г., **Веснін, В. В.**, Фадєєв, О. Г., Бурлака, В. В., Олійник, А. О. (2017). Діагностика ексудативного компонента туберкульозного запалення хребта. *Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, 2(29), 31–37.

[42] Голка, Г. Г., **Веснін, В. В.**, Фадєєв, О. Г., Олійник, А. О., Данищук, З. М., Новохатська, М. Ф. (2018). Експериментальне моделювання туберкульозного спондиліту. *Травма*, 19(5), 68–75.

[43] Голка, Г. Г., Істомін, А. Г., Олійник, А. О., Голка, Т. Г., **Веснін, В. В.** (2015). Сучасні особливості патоморфологічного перебігу специфічного (туберкульозного) та неспецифічного гоніту в експерименті. *Експериментальна і клінічна медицина*, 2(67), 10–14.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1 Результати динамічного спостереження за тваринами

За всіма тваринами проводилося динамічне спостереження з детальним оглядом, зважуванням, дослідженням функції хребта, нижніх кінцівок. Під час обстеження піддослідної тварини враховували поведінку, позу і характер пересування. При оцінці нижніх кінцівок, звертали увагу на положення кінцівки, загальний вигляд і можливість активних рухів. Пальпація області хребта розширювала і доповнювала отримані дані шляхом оцінки стану шкіри, м'яких тканин, що оточують хребет. Визначалася амплітуда активних рухів в нижніх кінцівках.

Через 1 місяць після зараження у всіх тварин основної групи спостереження зазначалося підвищення загальної температури в середньому на $0,5\text{--}1^{\circ}\text{C}$, одночасно з'являлося і наростало обмеження рухів в крупних суглобах нижніх кінцівок. Втрата маси тіла тварин становила від 20,0 до 40,0 г (в середньому 6,3–11,2 %). У шести морських свинок сформувалися напливні абсцеси на передній та медіальній поверхні стегна. Поява абсцесів могла бути наслідком руйнування кортикального шару біля вогнища деструкції з наступним залученням в запальний процес перевертебральних тканин.

Протягом наступних 4–5 тижнів продовжували зростати симптоми інтоксикації (млявість тварин, зниження апетиту), втрата у вазі становила в середньому 60 грам (в середньому 12,5–17,3 %).

В частини тварин були відмічені потовщення і інфільтрація м'яких тканин в області післяопераційного доступу та паравертебрально, відзначалася згинальна контрактура в суглобах нижніх кінцівок.

Визначалася виражена кульгавість, кінцівку тварини не навантажували, тягли за тулубом (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Зовнішній вигляд морських свинок основної групи в спондилітичній фазі захворювання.

В стадії розпалу тварини ставали в'ялими, апатичними, мало їли, рухались, втрачали вагу. Місцево спостерігалась припухлість і біль при пальпації контрактур нижніх кінцівок. Після появи напливних абсцесів, атрофія м'язів, трофічні порушення збільшувались. В ряді випадків абсцеси поширювалися на область стегна, формувалися нориці.

Слід зазначити, що морські свинки контрольної групи за весь період спостереження не проявляли ніяких ознак інфекційного запального процесу. Вони були активними, мали добрий апетит, температура тіла була нормальною (рис. 3.2).



Рис. 3.2. Зовнішній вигляд морських свинок контрольної групи.

3.2 Результати рентгенологічних досліджень

На оглядових рентгенограмах поперекового відділу хребта піддослідних тварин основної групи через 1 місяць після зараження у всіх морських свинок визначався місцевий остеопороз, спостерігалось вогнище деструкції з руйнуванням субхондральної зони (рис. 3.3).

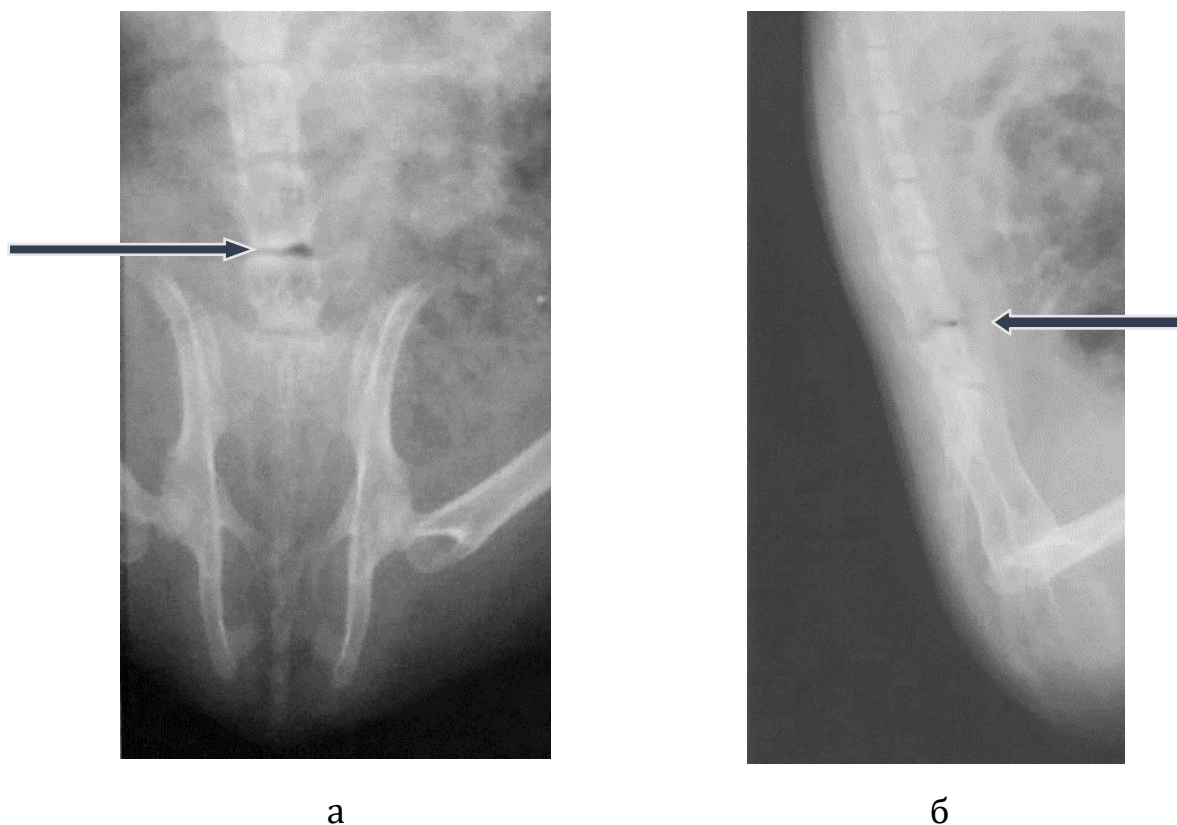


Рис. 3.3. Рентгенографія хребта морської свинки основної групи в передньо-задній (а) та боковій (б) проєкціях через 1 міс. після зараження. Візуалізація преспондилітичної стадії захворювання.

Наступне спостереження за експериментальними тваринами показало, що через 4–5 тижнів формувалася і збільшувалася в розмірі (в межах хребця) туберкульозний остит. На рентгенограмах відзначалося збільшення деструктивних вогнищ, вони займали весь хребець з переходом на суміжний сегмент. Осередки деструкції містили різної форми і розміру секвестри (рис. 3.4).

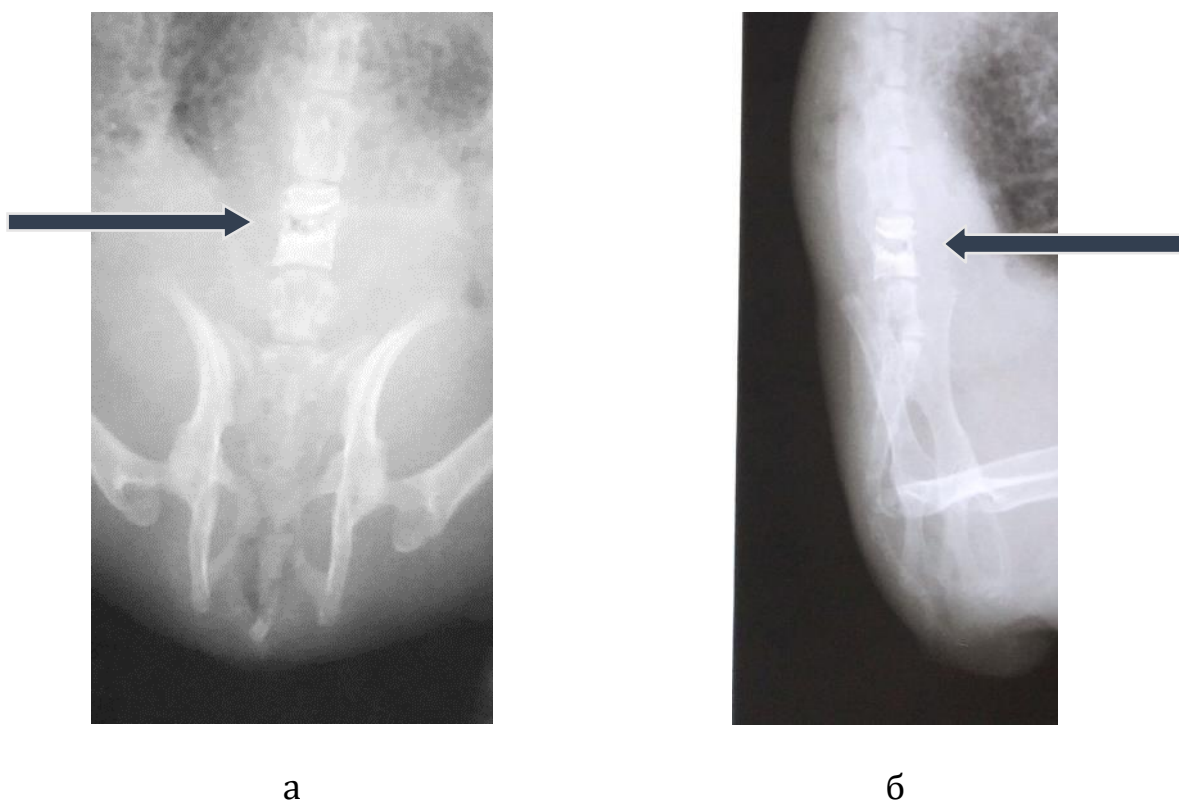


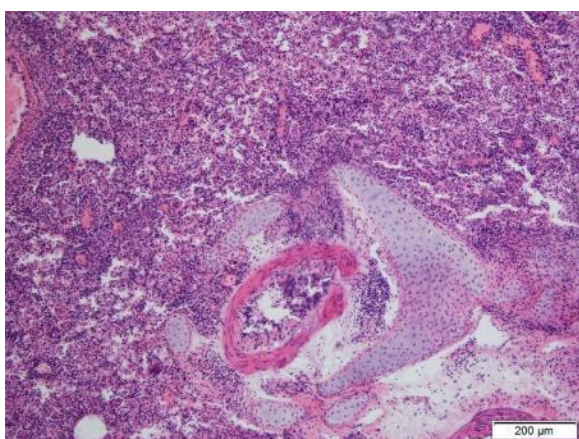
Рис. 3.4 Рентгенографія хребта морської свинки основної групи в передньо-задній (а) та боковій (б) проекціях через 2–2,5 міс. після зараження. Візуалізація контактної деструкції хребців (спондилітична стадія).

3.3 Структурні особливості внутрішніх органів морських свинок, яким моделювали туберкульоз (групи 1, 2, 3) порівняно з контролем (група 4)

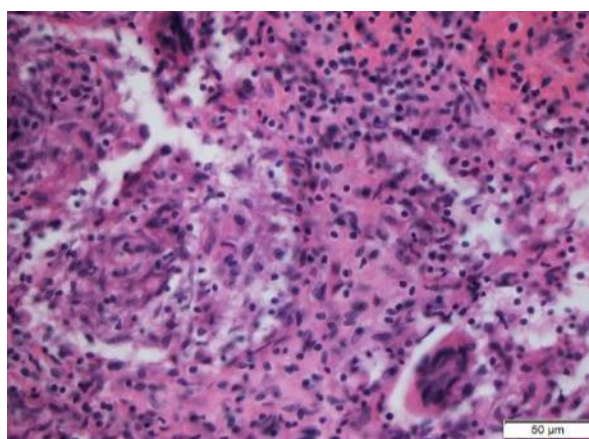
Під час мікроскопічного дослідження внутрішніх органів тварин, яким моделювали ТС і лікували специфічними АБП першого ряду, і нелікованих тварин виявлені патологічні зміни, характерні для генералізації туберкульозного патологічного процесу.

У легенях відмічено порушення організації: альвеолярна структура не простежувалася, у бронхіолах і бронхах визначали десквамацію епітелію, їхні просвіти були заповнені рідиною, перибронхіально містилися вогнища лімфоцитів та плазмодитів. Виявлено продуктивне специфічне запалення.

У всіх полях зору спостерігали множинні горбики, які мали епітеліоїдно-клітинну будову (рис. 3.5, а). Спостерігали декілька шарів епітеліоїдних клітини, макрофагів, лімфоцитів і плазматичних клітин. Поміж епітеліоїдних клітин розташовувалися багатоядерні клітини Пирогова-Лангханса (рис. 3.5, б). У зовнішніх відділах горбиків та поза їхніми межами виявлено полінуклеарні лейкоцити та фібробласти. У клітинах, розташованих ближче до інфільтратів, визначено дистрофічні та деструктивні зміни — еозинофілію цитоплазми, її вакуолізацію, гіперхромні, ексцентрично розташовані ядра. У міжклітинному просторі визначено ознаки набряку, у дрібних судинах — мікротромби.



а



б

Рис. 3.5 Фрагмент легені морської свинки після моделювання туберкульозу і лікування препаратом першої групи: а) відсутність альвеолярної структури, продуктивне специфічне запалення; б) продуктивно-епітеліоїдний горбик з гігантською клітиною Пирогова-Лангханса. Гематоксилін та еозин.

На відміну від тварин із модельованим туберкульозом, що лікували препаратами першого ряду та нелікованих у легенях морських свинок контрольної групи та у тварин, що отримували АБП 2 ряду альвеоли були в стані дистелектазів, частково розширені, заповнені незначною кількістю

рідини. Міжальвеолярні перекладини були тоненькими. Альвеолоцити розташовувалися в один ряд на базальній мембрані, мали еозинофільну цитоплазму та кругле дрібне гіперхромне ядро. Бронхіоли мали складчасту внутрішню оболонку з циліндричним однорядним епітелієм, ядра знаходилися на базальній мембрані. Бронхи характеризувалися розширеними просвітами, власна пластинка слизової оболонки була вкрита багаторядним циліндричним війчастим епітелієм, середня оболонка складалася з хрящових пластинок і гладкої м'язової тканини, зовнішня — з тонких еластичних волокон. Судини мали характерну будову, містили невелику кількість еритроцитів (рис. 3.6).

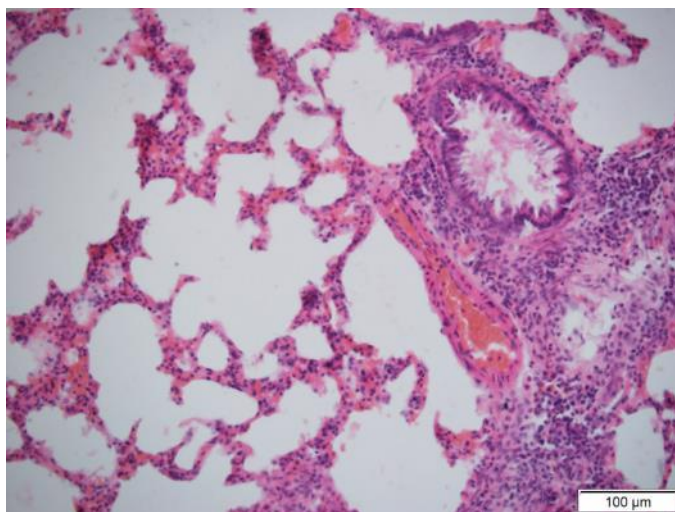
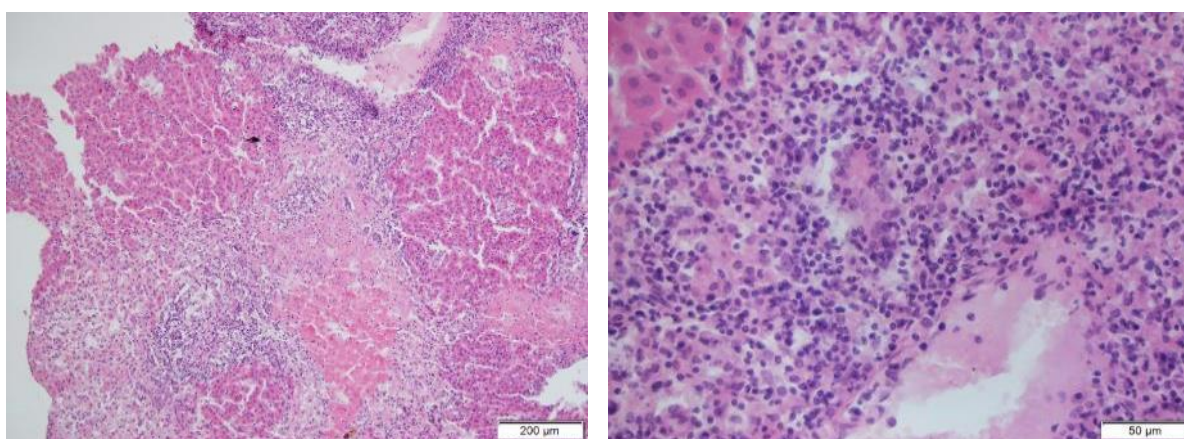


Рис. 3.6 Фрагмент легені морської свинки контрольної групи. альвеоли в стані дистелектазу, бронхіола зі складчастою оболонкою. Гематоксилін та еозин.

У процесі мікроскопічного дослідження печінки у тварин дослідних груп відмічено порушення її організації: капілярні синуси не визначено, навколо окремих збережених печінкових тріад виявлено дифузні запальні інфільтрати, гепатоцити розташовувалися окремими острівцями без утворення трабекулярної структури. У цитоплазмі гепатоцитів виявляли дрібні вакуольні включення, цитоплазматична мембрана була нечіткою,

ядра розташовувалися ексцентрично та містили дрібнозернистий хроматин (рис. 3.7, а). На решті території гістопрепаратів виявлені множинні продуктивно-некротичні горбики, які містилися навколо центральних вен, мали некротизований, або епітеліоїдно-клітинний центр. Навколо нього визначено вал з епітеліоїдних клітин, макрофагів, лімфоцитів, плазматичних клітин (рис. 3.7, б). Виявлена морфологічна картина є характерною для туберкульозного запалення. Капілярні синуси були вузькими, з поодинокими еритроцитами.



а

б

Рис. 3.7. Фрагмент печінки морської свинки з модельованим туберкульозом після дії АБП 1 ряду (група № 1): а) порушення трабекулярної структури, продуктивно-некротичні горбики; б) епітеліоїдні, лімфоїдні клітини, макрофаги, дистрофічно змінені гепатоцити. Гематоксилін та еозин.

У тварин контрольної групи та у тварин, які отримували специфічні АБП 2 ряду на гістологічних препаратах печінки чітко диференціювалася сполучнотканинна капсула та печінкові часточки. Центральні вени були розташовані по центру часточок, від них радіально відходили гепатоцити, утворюючи трабекулярну структуру. Цитоплазматична мембрана клітин чітко візуалізувалася, у цитоплазмі відмічали дрібні еозинофільні

включення, базофільно забарвлені ядра містили 2–3 ядерця. Печінкові трабекули формували з одного боку тяжи жовчних капілярів, з другого синусоїди. У стінці синусоїди виявляли ендотеліальні клітини та макрофаги. Печінкові тріади склалися з жовчного протоку артерії та вени, та розташовувались у сполучній тканині (рис. 3.8). Описана структура є характерною для норми.

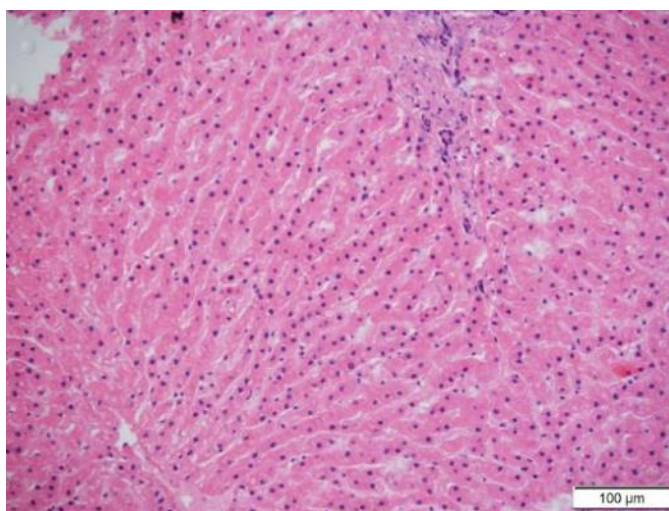
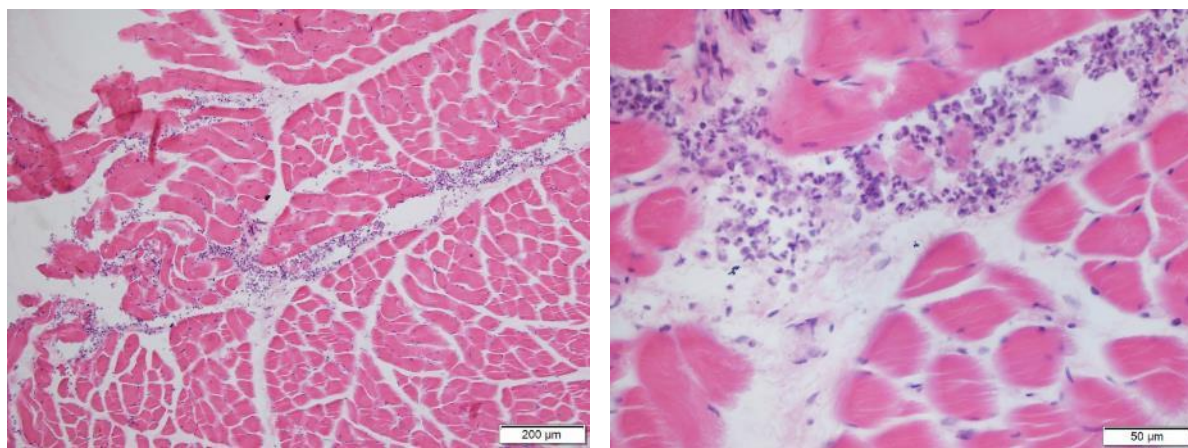


Рис. 3.8. Фрагмент печінки морської свинки групи № 2. Трабекулярна будова печінкової часточки. Гематоксилін та еозин.

Під час дослідження серця у тварин, заражених туберкульозом і лікованих АБП 1 ряду і нелікованих (група № 1 та група № 3), у міжм'язовій сполучній тканині міокарду виявлена тканинна реакція у вигляді мононуклеарних макрофагів, лімфоцитів, плазматичних клітин. Також спостерігали внутрішньотканинний набряк, розширені судини з набряклими стінками та еритроцитами в середині (рис. 3.9).

У процесі мікроскопічного дослідження серця у тварин контрольної групи та групи, що отримувала АБП 2 ряду виявлялася характерна для норми гістологічна структура. Виділяли три оболонки — ендокард, міокард та епікард. Ендокард складався із ендотеліоцитів сплющеної форми і малодиференційованих сполучнотканинних клітин, м'язово-еластичний шар, в якому визначаються гладенькі м'язові, еластичні та колагенові волокна.



а

б

Рис. 3.9. Фрагмент серцевого м'яза морської свинки з модельованим туберкульозом (група № 3): а) внутрішньотканинний набряк, дифузна запальна реакція; б) інфільтрація мононуклеарними макрофагами, лімфоцитами, плазматичними клітинами. Гематоксилін та еозин.

Міокард побудований із поперечносмугастої м'язової тканини серцевого типу. У міжм'язовій сполучній тканині виявлено численні кровоносні та лімфатичні капіляри (рис. 3.10). Кардіоміоцити мали овальне та видовжене ядро.

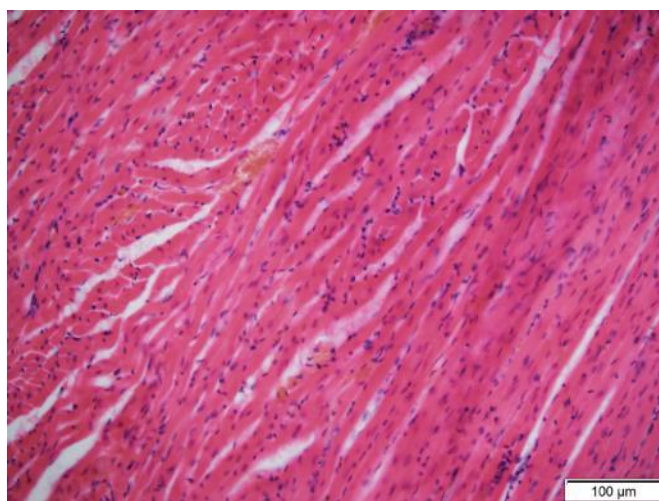
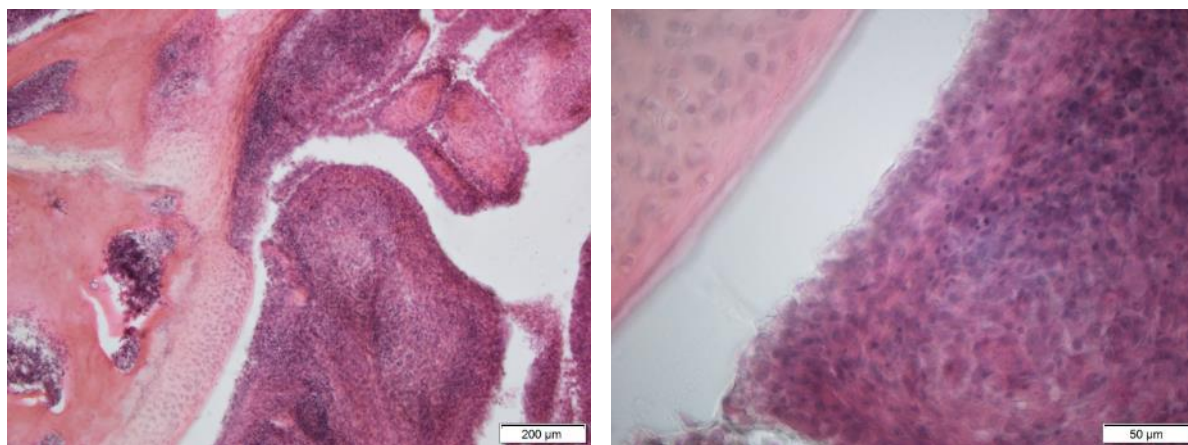


Рис. 3.10. Фрагмент серцевого м'яза морської свинки групи № 2. Волокна щільно прилягають один до одного, кардіоміоцити видовженої форми, помірно повнокрів'я судин. Гематоксилін та еозин.

Таким чином, у результаті мікроскопічного дослідження внутрішніх органів (печінки, легенів, серця) морських свинок із модельованим туберкульозом групи 1 та групи 3 підтверджено розвиток генералізованого процесу, що свідчить про адекватність обраної моделі і про низьку ефективність дії антибактеріальних препаратів першого ряду. Після консервативного лікування АБП 1 ряду в легенях і печінці виявлено специфічне продуктивне запалення, морфологічні особливості якого були однаковими в обох групах. А саме: виявляли продуктивно-некротичні або епітеліоїдно-клітинні горбики зі значною кількістю лімфоцитів, макрофагів, плазматичних клітин, багатоядерними гігантськими клітинами Пирогова-Лангганса. У серці визначено параспецифічну тканинну реакцію у вигляді дифузних моноклеарних інфільтратів, лімфоцитів, плазматичних клітин. Переважання того чи іншого типу клітин залежало від імунної системи кожної тварини. Тобто, в результаті консервативного лікування тварин АБП 1 ряду із модельованим туберкульозом не вдалося досягти пригнічення стихання гостроти процесу і запобігти генералізації туберкульозу.

3.4 Структурні особливості колінного суглоба морських свинок, яким моделювали туберкульоз на фоні генералізації туберкульозного процесу (групи 1, 3)

У процесі мікроскопічного дослідження колінних суглобів тварин із модельованим туберкульозом групи 1, 3 у яких мало місце генералізація інфекційного процесу з враженням колінних суглобів виявлені зміни, характерні для специфічної тканинної реакції. У першу чергу порушення розвивалися в синовіальній оболонці, яка розросталася в порожнину суглоба. Вони були пов'язані з гіпертрофією синовіальних ворсинок, виникненням дифузної інфільтрації моноклеарних макрофагів, лімфоцитів, плазматичних клітин (рис. 3.11).



а

б

Рис. 3.11. Фрагмент колінного суглоба тварини з модельованим туберкульозом генералізації туберкульозного процесу з враженням крупних суглобів після дії АБП 1 ряду (група 1): а) підвищена щільність хондроцитів усуглобовому хрящі, специфічний запальний процес у синовіальній оболонці; б) фрагмент рис. 3.11, а; дифузна інфільтрація мононуклеарних макрофагів, лімфоцитів, плазматичних клітин. Гематоксилін та еозин.

Просвіти судин синовіальної оболонки були розширені та містили помірну кількість еритроцитів.

Суглобовий хрящ, який вкривав стегнову та великогомілкову кістки, був нерівномірної товщини, у ньому спостерігали різну щільність хондроцитів — від значної до територій без клітин. У субхондральній кістці в міжтрабекулярних просторах серед розрідженого червоного кісткового мозку виявлено дифузну інфільтрацію мононуклеарних макрофагів, лімфоцитів, плазматичних клітин.

Таким чином, у морських свинок груп 1, 3 у колінних суглобах тварин, яким моделювали туберкульоз і в яких спостерігали генералізацію туберкульозного процесу, виявляли прояви продуктивного специфічного запального процесу.

3.5 Структурні особливості поперекового відділу хребта морських свинок, яким моделювали туберкульоз (групи 1, 2, 3)

При гістологічному дослідженні через 1 місяць після моделювання запального процесу у всіх тварин основної групи чітко виявлялася признаки запалення (інфекційного процесу).

На гістопрепаратах, виготовлених із поперекового відділу хребта морських свинок, заражених мікобактеріями туберкульозу та пролікованих специфічним АБП першого ряду у губчастій тканині тіла хребця було виявлено вогнища специфічного запального процесу, який проявлявся формуванням епітеліоїдних (центр-епітеліоїдні клітини) і некротичних (центр-казеозний некроз) горбиків. Навколо центрів горбиків виявляли вал з епітеліоїдних клітин, далі розташовувалися лімфоцити, макрофаги, плазматичні клітини, багатоядерні гігантські клітини Пирогова-Ланхганса (рис. 3.12).

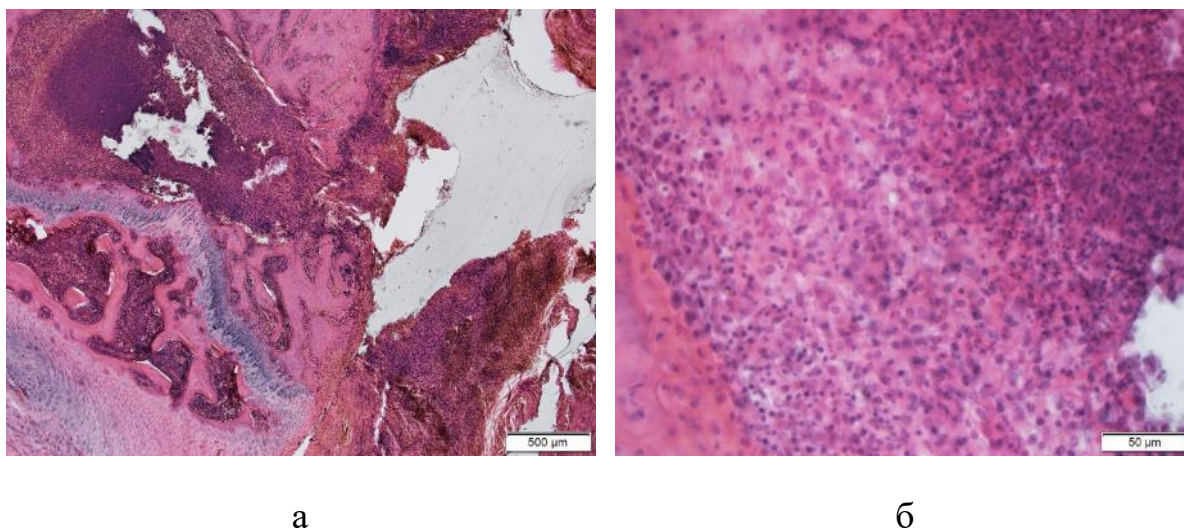


Рис. 3.12. Фрагмент тіла хребця поперекового відділу хребта морської свинки після моделювання туберкульозу та лікування специфічним АБП першого ряду: а) вогнище специфічного запального процесу, руйнування коркового шару; б) периферичний відділ некротичного горбика, макрофаги, лімфоцити, плазмоцити. Гематоксилін та еозин.

На ділянках тіла хребця спостерігали губчасту кісткову тканину з наявністю деструктивних змін. Місцями вона не містила остеоцитів, трабекули були з нерівною поверхнею, осередками лакунарної резорбції, вогнищами гомогенного розпаду. Також відмічено руйнування зони епіфізарного хряща, коркової частини тіла хребця, з розповсюдженням запального процесу в м'які тканини навколо хребця, а саме в періост, зв'язки, м'язову тканину з формуванням абсцесу. Це є характерною ознакою кісткового туберкульозу (рис. 3.13).

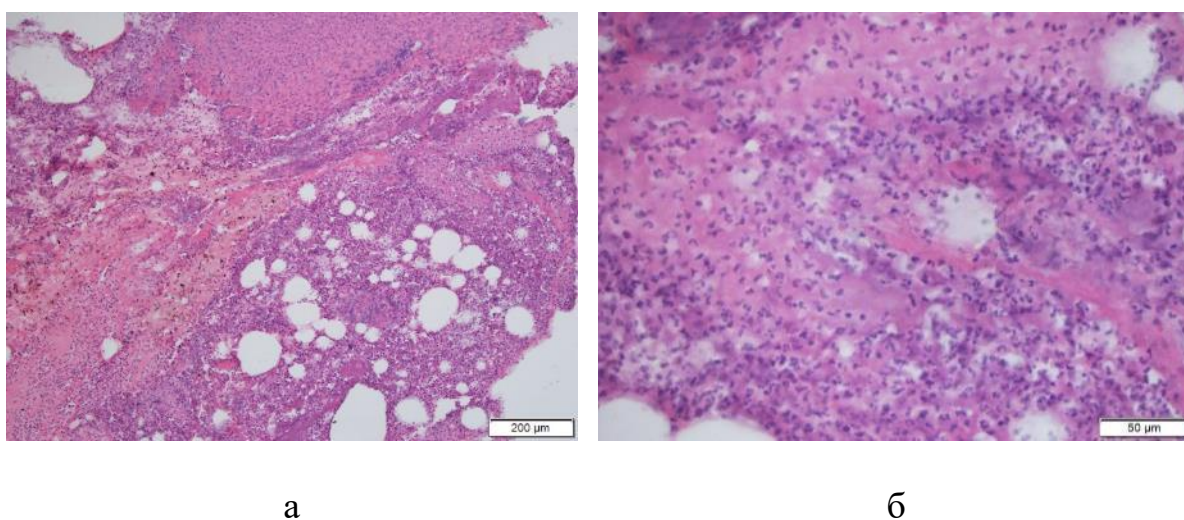


Рис. 3.13. а) Поширення запального процесу в паравертебральні м'які тканини з формуванням абсцесу; б) фрагмент рис. 3.13, а; дифузна інфільтрація лейкоцитами, казеозний некроз. Гематоксилін та еозин.

Патологічні зміни при дослідженні через 1 місяць після моделювання ТС в уражених хребцях морських свинок, які не отримували специфічні АБП характеризувались наступною картиною: при вивченні зрізу на рівні деструкції визначається інфільтрат, розташований субхондрально. Серед інфільтратів визначається некротичне вогнище з наявністю в ньому елементів розпаду.

Серед запального інфільтрату зустрічаються некротичні фокуси з зернистим розпадом клітинних елементів грануляційної тканини. Поряд

з інфільтратом спостерігається запальний набряк пухкої сполучної тканини. У субхондральній кістці на межі з описаним вище субхондральним туберкульозним вогнищем в кісткових балочках спостерігаються некротичні зміни.

У горбику висока щільність епітеліоїдних клітин, які мають характерну будову — невелике слабо базofil'не ядро, оточене рясною цитоплазмою.

У міжтрабекулярних просторах має місце деструкція кісткового мозку і формування вогнищ продуктивного запалення і епітеліоїдно-клітинних горбиків, які відрізняються один від одного. Деякі з них не містять усіх елементів горбика. Вони представлені епітеліоїдними клітинами зі світлими овальними ядрами. У крайових відділах горбиків виявляється висока щільність лімфоцитів, макрофагів і фібробластів. Плазматичні клітини поодинокі.

Туберкульозні горбики в субхондральній зоні займають значні території, їх формування пов'язано зі злиттям дрібних гранульом. У центральних відділах туберкульозних гранульом розташовуються великі вогнища клітково-тканинного некрозу. У крайових відділах має місце висока щільність, характерних для туберкульозних гранульом епітеліоїдних клітин.

В період формування вогнищ значна частина розташованих в них кісткових балок продовжувала руйнуватись, частина з них секвеструвалися, що явилось підґрунтям для створення кісткової каверни. На кісткових розпилах в таких випадках візуалізувались дефекти губчатої кістки різної форми.

Спочатку появлялася невелика ділянка специфічної грануляційної тканини, що включала в себе скопище епітеліоїдних клітин, що оточені валом із лімфоцитів і нейтрофілів. Кісткові балки, що знаходились в тісному контакті з грануляціями, «руйнувались» шляхом лакунарного розсмоктування.

В наступному при подальшому формуванні вогнища мало місце поширення запального процесу на нові ділянки кістки. В кістковій тканині спостерігалось розростання специфічної грануляційної тканини з появою туберкульозних бугорків, як правило, в центрі вогнища некрозу. При цьому по периферії проходило подальше розростання грануляції.

Однозначно спостерігались і неспецифічні зміни. Навкруги вогнища туберкульозного запалення — перифокальний набряк, заміна мієлоїдної тканини жировою, розширені і переповнені кров'яні судини, некроз, наявність пазух з некротичною тканиною, витонченість кісткових балок.

В вогнищі спостерігалось розростання туберкульозної грануляційної тканини з наявністю маленьких очагів некрозу. Грануляційна тканина в деяких місцях проростала волокнистою тканиною з наявністю кровоносних судин.

При гістологічному дослідженні в спондилітичній стадії розвитку захворювання (через 2 місяці) спостерігали вогнище, що містило щільні казеозно-некротичні маси, розділені кістковими скупченнями, невеликі кісткові секвестри, грануляції, гігантські клітини, що оточені товстим шаром сполучної тканини. Процес відокремлений, навкруги вогнища визначалась щільна кісткова тканина з остеоцитами.

Грануляційно некротичні вогнища в губчатій кістці поступово збільшувались. Навкруги казеозно-некротичних зон визначались залишки кісткових балок, що руйнувались за рахунок лакунарної резорбції, розростання волокнистої тканини, грануляції. Кісткова тканина на межі вогнища знаходиться в стані різкої перебудови.

Таким чином, прогресуюча фаза характеризувалась крупними фокусами некрозу з відсутністю епітеліоїдно-клітинного валу по периферії, маленькими вогнищами специфічної грануляційної тканини з епітеліоїдними клітинами, незначною кількістю гігантських клітин Лангханса, некрозом і розсмоктуванням кісткових балок.

Подальше прогресування туберкульозного запалення відзначалося збільшенням очагів некрозу з пошкодженнями специфічної грануляційної тканини, інфільтрацією поліморфноядерними лейкоцитами. В зоні казеозного фокусу формується специфічний гній, схожий на сирну масу, в подальшому формується порожнинно-кісткова каверна, що часто містить кісткові секвестри. Запальний процес часто поширювався на прилеглі м'які тканини.

Після лікування тварин специфічним АБП другого ряду в процесі мікроскопічного аналізу виявлені зміни, характерні для затихання запального процесу. Спостерігали склероз трабекул та кортексу, формування на межі з зоною ураження новоутвореної губчастої кісткової тканини зі значною щільністю яскраво забарвлених остеоцитів на поверхні. Клітини не формували лакун і містили великі гіперхромні ядра та базофільну цитоплазму. У міжтрабекулярних просторах розташовувалася ретикуло-фіброзна тканина (рис. 3.14).

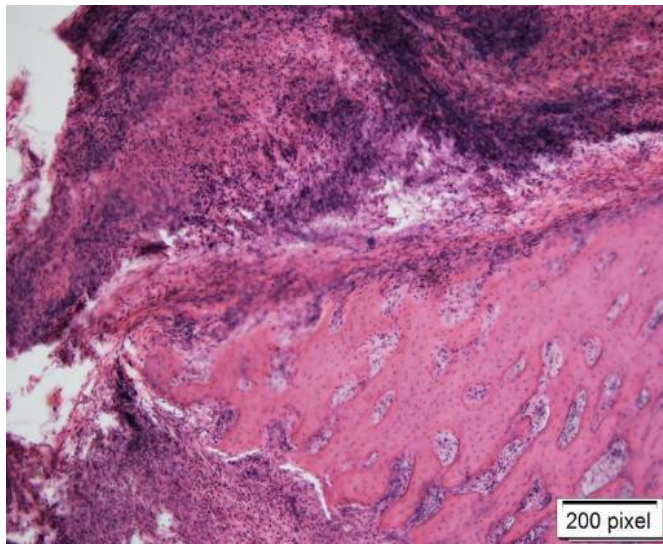


Рис. 3.14. Фрагмент тіла хребця поперекового відділу хребта морської свинки після моделювання туберкульозу та лікування специфічним АБП другого ряду. Новоутворена кісткова тканина зі значною щільністю остеоцитів. Візуалізація відмежування зони специфічного деструктивного процесу. Потовщений періост. Сполучна тканина з вогнищами дифузної інфільтрації. Гематоксилін та еозин.

Проте не відмічено відновлення цілісності тіла хребця. У зоні ураження його туберкульозним запаленням після дії специфічного АБП другого ряду формувалася сполучна тканина різного ступеня зрілості зі значною кількістю судин різного діаметру, щільно упакованих фібробластів, наявністю лімфоїдних і плазматичних клітин.

На поверхні молодій кістковій тканині відмічено формування потовщеного періосту, який відмежовував її від вогнищ сполучної тканини з ділянками дифузної запальної кругло клітинної інфільтрації, яка утворилася на місці паравертебральних абсцесів (рис. 3.15). У ній візуалізували велику кількість судин капілярного типу різного діаметру з потовщеними стінками, поміж яких хаотично розташовувалися витягнуті фібробласти, які формували різноспрямовані колагенові волокна, лімфоцити та плазмоцити.

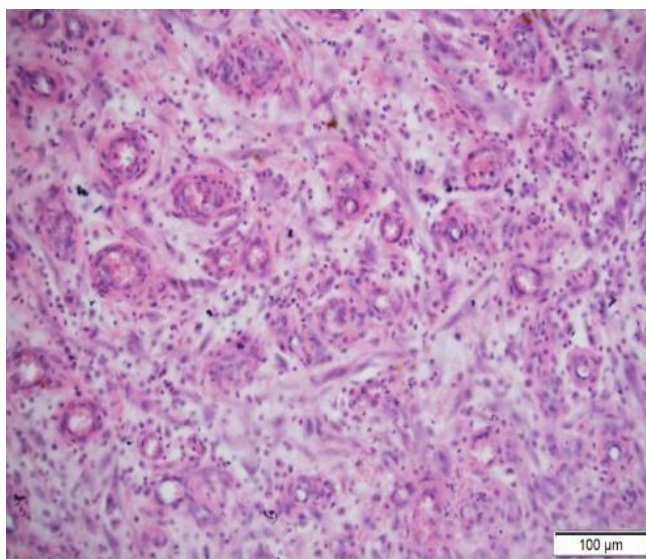


Рис. 3.15 Сполучна тканина, яка утворилася на місці паравертебрального абсцесу після моделювання туберкульозу та лікування специфічним АБП другого ряду. Гематоксилін та еозин.

При гістологічному дослідженні останньої морської свинки з основної групи в постспондилітичній фазі в хребці визначалось велике гранулематозно-некротичне вогнище. Кісткові секвестри були оточені

гранульоматозною тканиною, в частині тіла хребця, що зберіглася — велика кількість некротизованих балок. Остеогенез не виражений.

3.6 Резюме

Підводячи підсумки спостереження за морськими свинками, ми приходимо до висновку, що у всіх випадках (30 морських свинок, групи 1, 2, 3) при даному методі зараження був отриманий туберкульозний спондиліт, підтверджений клінічно, патоморфологічно.

В нашому експерименті вдалося простежити стадійність розвитку туберкульозного спондиліту у морської свинки і співвіднести фази його еволюції зі стадіями розвитку туберкульозного спондиліту, викладеними в загальноприйнятій класифікації Е. М. Белендіра у відповідності з поставленими задачами.

Виявлена ідентичність моделі туберкульозу хребта у морської свинки при внутріхребцевому способі зараження основних клінічних форм туберкульозного спондиліту у людини: до 4 тижнів розвивався туберкульозний остит (1 стадія по класифікації Е. М. Белендіра), до 8 тижнів — спостерігалось прогресування оститу з початком спондиліту (2 стадія за цією класифікацією) з послідуєчим поширенням деструкції на суміжні сегменти хребта.

Таким чином, у результаті експериментального дослідження встановлено наявність яскравого активного туберкульозного процесу в тілах хребців і паравертебральних тканинах у тварин із модельованим туберкульозом і лікуванням специфічним АБП першого ряду, а також у тварин, що не приймали специфічного лікування.

Морфологічна картина туберкульозного спондиліту характеризувалась наявністю в кістковому вогнищі фокусів коагуляційного некрозу, епітеліоїдних гранульом, великою кількістю поліморфних лейкоцитів. З часом в зоні деструкції розростались колагенові волокна

з наявністю фіброblastів, що витісняють епітеліюідні гранульоми, поступово формувалась рубцева тканина.

Слід зазначити, що активна фаза характеризувалась наявністю великих обсягів специфічної туберкульозної грануляційної тканини з великою кількістю епітеліюідних клітин і гігантських клітин Лангханса, невеликими фокусами некрозу, що оточені епітеліюідно-клітинним валом.

Малоактивна фаза характеризувалась крупними полями склерозу з малочисельними епітеліюідно-клітинними гранулемами (як правило без некрозу).

Важливо зазначити, що ступінь вираженості деструктивних змін у вражених хребцях у тварин не лікованих і тих, що приймали АБП першого ряду практично однакові.

У тварин, яким моделювали туберкульоз і лікували специфічним АБП другого ряду, виявлено пригнічення патологічного процесу з утворенням молодой кісткової та сполучної тканини різного ступеня зрілості, та наявністю зони, що відмежовує вогнище запалення від здорової тканини в ранні терміни захворювання (один місяць).

У результаті мікроскопічного дослідження внутрішніх органів морських свинок печінки, легенів, серця у тварин із модельованим туберкульозом у яких наступила генералізація туберкульозу в легенях і печінці виявлено специфічне продуктивне запалення, морфологічні особливості якого були однаковими в обох групах. У серці визначено параспецифічну тканинну реакцію у вигляді дифузних мононуклеарних інфільтратів, лімфоцитів, плазматичних клітин. У колінних суглобах тварин цих груп виявляли морфологічні прояви продуктивного запального процесу.

Вище наведене свідчить про низьку ефективність антибактеріальної дії специфічних АБП першого ряду.

На підставі гістологічного дослідження тіл хребців встановлено, що у тварин першої групи, яких лікували АБП першого ряду, та групи 3, яких не лікували, мали місце виражені морфологічні особливості

туберкульозного запалення. У тварин, яких лікували АБП другого ряду (група 2) відмічено пригнічення патологічного процесу з утворенням молодої кісткової та сполучної тканини різного ступеня зрілості хоча і без відновлення цілісності тіла хребця, але з наявністю відокремленої зони специфічної деструкції від здорової тканини в ранній стадії захворювання (преспондилітична стадія), що свідчить про високу ефективність АБП другого ряду.

Таким чином, дане дослідження показало, що проведення сучасної інтенсивної специфічної антибактеріальної терапії в умовах експерименту дозволяє досягти відмежування деструктивного процесу в порівняно ранні терміни розвитку захворювання (4 тижні).

Отримані нові знання про патоморфологічні особливості перебігу ТС на фоні проведення адекватної специфічної антибактеріальної терапії дозволяють проводити радикальні оперативні втручання на хребті без ризику генералізації туберкульозного процесу в більш ранні терміни.

На наш погляд перспективи подальших досліджень при експериментальному кістково-суглобовому туберкульозі заключаються в наступному: апробація діагностичних тестів, випробування лікарських препаратів, розробка хірургічних методів лікування, апробація використання різних патогенетичних методів лікування.

За матеріалами розділу опубліковано:

[21] **Веснін, В. В.,** Голка, Г. Г. (2016). Модель туберкульозного спондиліту. Україна. Патент на корисну модель № 112423.

[22] **Веснін, В. В.,** Голка, Г. Г. (2017). Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту. Україна. Патент на винахід №115503.

[23] **Веснін, В. В.,** Голка, Г. Г. (2018). *Експериментальне моделювання туберкульозного спондиліту*. III Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування», 17–18.

[24] **Веснін, В. В.**, Голка, Г. Г., Олійник, А. О. (2018). *Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту*. Інформаційний лист № 192-2018.

[42] Голка, Г. Г., **Веснін, В. В.**, Фадєєв, О. Г., Олійник, А. О., Данищук, З. М., Новохатська, М. Ф. (2018). Експериментальне моделювання туберкульозного спондиліту. *Травма*, 19(5), 68–75.

[43] Голка, Г. Г., Істомін, А. Г., Олійник, А. О., Голка, Т. Г., **Веснін, В. В.** (2015). Сучасні особливості патоморфологічного перебігу специфічного (туберкульозного) та неспецифічного гоніту в експерименті. *Експериментальна і клінічна медицина*, 2(67), 10–14.

РОЗДІЛ 4

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО СПОНДИЛІТУ

4.1 Діагностика туберкульозного дослідження

4.1.1 Результати біопсійних досліджень

Діагностичні труднощі при специфічному враженні хребта є загальновизнаним фактом. Діагностичні помилки при цій патології складають від 40 до 75 %. Причиною цього є поліморфізм специфічного остеомієліту з різноманітними формами перебігу, схожими за клініко-рентгенологічної картині з цілою низкою захворювань опорно-рухової системи, тривалий неконтрольований прийом різних антибактеріальних засобів до встановлення діагнозу.

Найбільш високоінформативними і часто єдино достовірними методами діагностики запального процесу в хребті являються методи, засновані на вивченні тканинного діагностичного матеріала. Різні методики хірургічного отримання біопсійного матеріалу в наших стаціонарах застосовували після проведення комплексу клініко-променевих і лабораторних досліджень.

При проведенні етіологічної діагностики у пацієнтів основної групи пункції паравертебральних абсцесів (рис. 4.1) виконані у 21 хворого з позитивним результатом у 52,4 % випадках. Позитивним результатом вважалося виявлення в пунктаті бактеріальної флори або МБТ (ПЛР або бактеріологічно), однак і їх відсутність не могла свідчити проти діагнозу ТС.

Діагностична пункційна біопсія тіл хребців, що застосована у 17 хворих, дозволила в одному (5,9 %) випадку діагностувати метастаз раку в тіло хребця, в трьох (17,6 %) — первинні пухлини хребта, у 9 (52,9 %) хворих — туберкульоз та у 4 (23,6 %) — неспецифічний остеомієліт хребта.

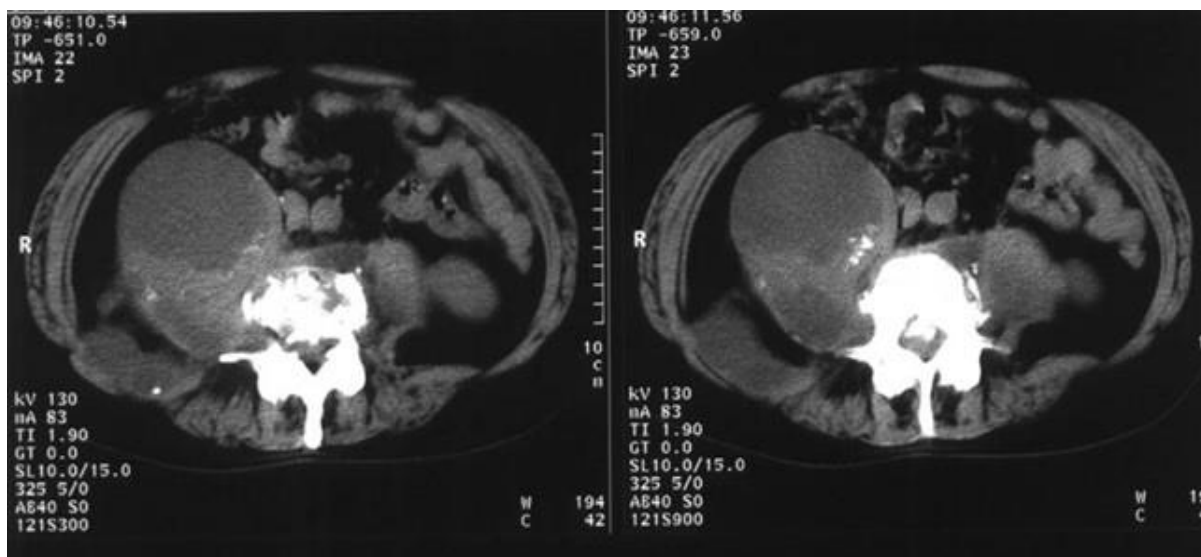


Рис. 4.1. КТ поперекового відділу хребта. Візуалізація деструкції в сегменті L_{II}–L_{III} з наявністю секвестрів, правостороннього напливного абсцесу значних розмірів.

При відсутності підтвердженого діагнозу у разі застосування пункційної біопсії виконували наступний етап методики хірургічної діагностики — черезшкірну трепанобіопсію тіл хребців (рис. 4.2).

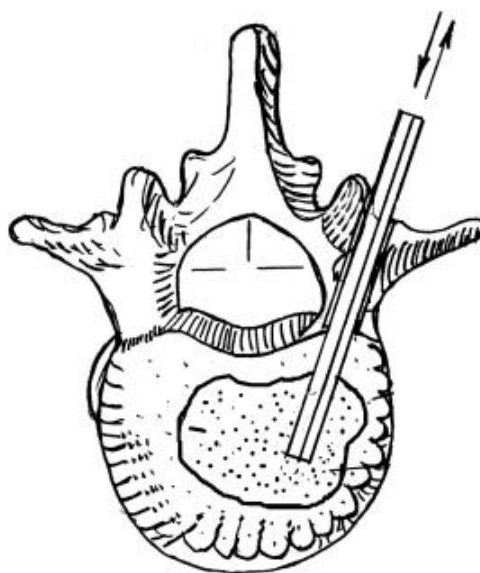


Рис. 4.2. Схема виконання трепанобіопсії тіла хребця.

Таким методом, що виконаний за допомогою ЕОП заднім доступом через корінь дуги ураженого хребця у 9 хворих, у 5 випадках діагностовано

туберкульозний спондиліт, у 1 — первинна пухлина хребта та ще у 1 — метастаз раку в тіло хребця. У 2 пацієнтів етіологію запального процесу бактеріологічним методом не виявлено. Цим хворим діагноз встановлено на підставі морфологічного дослідження.

У жодному разі використання пункційної і трепанційної біопсії ми не мали будь-яких ускладнень.

Обстеження з використанням хірургічних методик отримання матеріалу біопсії до встановлення діагнозу тривало від 2 днів до 2 тижнів.

Таким чином, використання хірургічних методик отримання біопсійного матеріалу при спондиліті та інших захворюваннях хребта у всіх випадках, що викликають будь-які труднощі при визначенні етіології патологічного процесу в хребті, дозволяє уникнути діагностичних помилок і суттєво скоротити терміни діагностичного обстеження до 2 тижнів замість 2–4 місяців, що витрачаються зазвичай для діагностичного динамічного спостереження за хворими.

Всього від 30 хворих на ТС основної групи були отримані 45 зразків патологічного матеріалу. Більше число зразків обумовлено тим, що від одного пацієнта могли надходити кілька видів операційного матеріалу з різних тканин. Біологічним матеріалом, отриманим з вогнищ деструкції, що вивчали в ході дослідження, був гній, грануляції, секвестри, фрагменти міжхребцевих дисків і кісток (рис. 4.3).



Рис. 4.3. МРТ поперекового відділу хребта. Візуалізація контактної деструкції в поперековому відділі хребта з наявністю напливних абсцесів.

4.1.2 Результати бактеріологічного дослідження

Посів матеріалу, отриманого під час біопсійних досліджень, проводили відповідно до Інструкції № 11 Наказу МОЗ № 109 (посів на щільні середовища) [127, 128] і «Керівництвом до роботи на автоматизованій системі для детекції зростання і визначення чутливості мікобактерій до протитуберкульозних препаратів ВАСТЕС™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson, США) (посів в рідку середу) [167, 178]. Для культивування *m. tuberculosis* використовували щільні яєчні поживні середовища Левенштейна-Єнсена і Фінн-П, приготовлені в бактеріологічній лабораторії відповідно до Інструкції № 11 Наказу №109 [127, 128] і сертифіковані набори реагентів для роботи з автоматизованою системою ВАСТЕС™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson, США) [167, 178].

Бактеріологічне підтвердження діагнозу нами отримано у 12 (40,0 %) хворих контрольної групи, з них у 6 (20,0 %) хворих МБТ виділені тільки методом посіву, в інших — тільки методом бактеріоскопії, і у 2 (6,7 %) випадках позитивні результати були отримані двома методами.

Аналіз інформативності результатів бактеріологічного дослідження у разі використання різного патологічного матеріалу у пацієнтів контрольної групи показав, що найбільша кількість позитивних результатів, як методом посіву, так і бактеріоскопічним, отримана із вмісту абсцесів — у 9 (30,0 %) хворих. Гній (на тампонах) та виділення з нориць мали суттєво меншу кількість знахідок — у 2 (6,7 %) хворих. Також спостерігалася низька частота виділення МБТ з операційного матеріалу, включаючи грануляції та казеозні маси, — у 5 хворих (16,7 %). Серед пацієнтів 2 групи бактеріальне підтвердження було отримане в 10 (33,3 %) хворих.

Таким чином, проведенні бактеріологічні дослідження підтверджують дані інших авторів, що особливістю всього патологічного матеріалу при КСТ є його олігобацилярність. Це обумовлює особливе відношення до мікробіологічного дослідження, велику ретельність при його

проведенні та необхідність вдосконалення бактеріологічних методів діагностики кістково-суглобового туберкульозу.

Належність виділеної культури до *m. tuberculosis-complex* підтверджували мікроскопією з фарбуванням за Цілем-Нільсеном і подальшим дослідженням методом ПЛР в режимі реального часу (ПЛР-РЧ) ампліфікацією нуклеотидної послідовності IS6110 — маркера *Mycobacterium tuberculosis-complex* на аналізаторі iCycleriQ5, BioRad (США).

4.1.3 Результати діагностики туберкульозу з використанням молекулярно-генетичних методів

Молекулярно-генетичні дослідження для виявлення ДНК *m. tuberculosis-complex* проведені в 45 зразках. Виділення тотальної ДНК з клінічних зразків проводили з використанням набору для виділення нуклеїнових кислот «Амплітуб-РВ» «М-сорб-туб-2» відповідно до інструкції виробника.

Згідно з інструкцією виробника, дослідження включало дві послідовні стадії мультиплексної ПЛР, гібридизацію отриманих ПЛР продуктів (амплікон) на біологічному мікрочіпі, реєстрацію та інтерпретації отриманих результатів. Перша стадія ПЛР служить для ампліфікації специфічної для *m. tuberculosis* нуклеотидної послідовності IS6110 і генів *m. tuberculosis*, що відповідають за резистентність до протитуберкульозних препаратів. Результати ПЛР реєстрували методом горизонтального електрофорезу в агарозному гелі, пофарбованому бромідом етидія, використовуючи систему документації гелів «GelDoc» (BioRad, США). Далі отримані амплікони розмірами 309 п.н. (IS6110), 212 п.н. (Гров), 166 п.н. (KatG), 133 п.н. (InhA) і 126 п.н. (AhpC) служать для отримання одноланцюгових ПЛР-продуктів з одночасним введенням в них флуоресцентної мітки. Для проведення гібридизації використовували 10 мкл продукту ПЛР. Облік результатів гібридизації проводили за допомогою комплексу апаратно-програмного обладнання для аналізу

зображення біологічних мікрочіпів в автоматичному режимі відповідно до рекомендацій виробника.

Ефективність ПЛР-РЧ дослідження

ДНК *m. tuberculosis-complex* була виявлена методом ПЛР-РЧ в 40 (88,9 %) з 45 зразків операційного матеріалу пацієнтів з гістологічно підтвердженим діагнозом туберкульозного спондиліту.

В цілому, підтвердження діагнозу ТС результатами ПЛР-РЧ і культуральними методами було отримано в 93,7% випадках.

Слід підкреслити значну перевагу методу ПЛР-РЧ як в чутливості, так і в швидкості отримання результату аналізу.

Таким чином, з огляду на унікальність діагностичного матеріалу і необхідність отримання культури *m. tuberculosis* не тільки для верифікації діагнозу туберкульозного спондиліту, а й для визначення лікарської чутливості штамів, необхідний комплексний підхід до вибору способів виділення збудника.

Сукупно, позитивний результат — виявлення збудника культуральним і/або молекулярно-генетичним методами із зразків операційного матеріалу — було отримано у 28 пацієнтів (93,7 %) пацієнтів основної групи з 30 хворих з гістологічно верифікованим діагнозом ТС.

При порівнянні діагностичної ефективності молекулярно-генетичний метод показав безперечну перевагу по чутливості (88,9 %) над бактеріологічними (40,0 %, сумарно при посіві на щільні і в рідку поживні середовища).

При цьому позитивний результат, отриманий методом посіву, при негативному результаті методу ПЛР-РЧ отримано лише в одному випадку.

Аналіз різних видів операційного матеріалу виявив однакову діагностичну інформативність як матеріалу, що містить гній і грануляції, так і матеріалу, що включає кісткові фрагменти.

4.2 Лікування туберкульозного спондиліту

Всім хворим з вперше діагностованим ТС перед початком лікування проводилося комплексне обстеження (клініко-рентгенологічне, лабораторне, інструментальне) (рис. 4.4), що дозволяло уточнити розповсюдженість та активність специфічного процесу, виявити ускладнення та супутні захворювання, порушення функцій різних органів та систем.



Рис. 4.4. МРТ грудного відділу хребта. Візуалізація контактної деструкції в грудному відділі хребта з наявністю епідурального абсцесу.

В пацієнтів основної групи в обов'язковому порядку перед початком лікування проводилася пункційна етіологічна діагностика захворювання. Таке обстеження дозволяло визначити локалізацію, розміри, розповсюдженість та характер деструкції тіл хребців, а також стан прилеглих до осередку паравертебральних тканин (наявність абсцесів, абсцесоподібних тіней).

Об'єктивна оцінка результатів дослідження дозволила вибрати оптимальну тактику ведення хворих з ціллю купіювання та обмеження специфічного запального процесу, корекцію функціональних порушень,

а також при необхідності, визначити об'єм операції, терміни її проведення та метод загального знеболення.

Протягом останніх десятиліть основними принципами традиційного хірургічного лікування спондилітів були радикальне видалення запального або некротичного вогнища, усунення ускладнень, декомпресія спинного мозку, відновлення опороздатності хребта. Це досягали проведенням операцій в обсязі резекцій або некректомії патологічних вогнищ в хребті, стабілізацією передніх відділів шляхом виконання спондилодеза аутотрансплантами або гомотрансплантами, задньою фіксацією за допомогою ауто- і гомотрансплантатів і тривалої до- і післяопераційної іммобілізації хворих з використанням постільного режиму і гіпсової пов'язки. Появи різних металевих конструкцій для переднього спондилодезу при травмах і захворюваннях хребта і значний досвід їх застосування дозволяє використовувати їх для стабільної іммобілізації і у випадку специфічного деструктивного процесу, що дає змогу значно скорочувати терміни реабілітації, уникати тривалого постільного режиму і пов'язаної з ним гіподинамії і відповідних ускладнень. Дані конструкції використані нами в дослідній групі хворих, аналіз результатів лікування в якій і порівняння їх з традиційними методиками дозволяє визначити можливість практичного застосування титанових розсувних кейджів в комплексному лікуванні ТС.

4.2.1 Традиційне лікування хворих на туберкульозний спондиліт у контрольній групі

Для лікування хворих на ТС на підставі традиційних підходів (контрольна група 30 хворих, нами використані методики оперативного лікування, що включають санацію абсцесів, резекцію або некректомію вогнища деструкції, стабілізацію уражених відділів хребта за допомогою переднього або передньобокowego спондилодеза аутотрансплантатом

і іммобілізацію (розвантаження) в до- і післяопераційному періоді з використанням постільного режиму.

Операції проводили в обсязі некректомії, радикальної резекції вогнищ деструкції, передньобокowego спондилодеза аутотрансплантатами. Слід зазначити, що тривалий перед і післяопераційний постільний режим у хворих цієї групи, необхідний для проведення довготривалої (2–3 місяці) передопераційної підготовки та через відсутність стабільної фіксації оперованого сегмента хребта, що також потребувало дотримання постільного режиму в межах наступних 2–4 місяців. Такий значний термін негативно позначався на функціональному стані органів і систем, особливо в період переходу на більш активний ортопедичний режим (вертикалізація і ходьба з милицями). Функціональні зміни серцево-судинної системи в контрольній групі було виявлено у 20 хворих (66,7 %), у вигляді лімфостазу нижніх кінцівок у 9 хворих (30,0 %). У 11 хворих (36,7 %) в ранньому післяопераційному періоді відзначалися симптоми венозної недостатності нижніх кінцівок.

Важливо зазначити, що оперативні втручання пацієнтам обох груп проводилися, як етап лікування, після проведення базової антибактеріальної та патогенетичної терапії.

Етіотропна терапія була одним з основних компонентів терапевтичного лікування туберкульозу хребта. У відповідності із сучасними уявленнями у курсі хіміотерапії виділяють дві фази, які відрізняються за своїми завданнями.

Першою (початковою) стадією лікування була фаза інтенсивної хіміотерапії, задачами якої слід враховувати ліквідацію клінічних проявів захворювання; максимальну дію на популяцію мікобактерій туберкульозу, що полягає у припиненні бактеріологічного виділення (або, досягнення олігобацилярності) та запобіганні розвитку стійких до хіміопрепаратів штамів МБТ; зменшення потенціалу запалення в ураженому сегменті, ліквідацію деструктивних змін у тканинах. Крім того, інтенсивна фаза

лікування була складовою частиною передопераційної підготовки або до часу її завершення визначалась необхідність та можливість хірургічного втручання.

Фаза продовження хіміотерапії діє на персистируючі МБТ та забезпечувала подальше розсмоктування запальних змін в ураженому сегменті та інволюцію туберкульозного процесу з мінімально можливими залишковими змінами, а також відновлення функціональних можливостей організму хворого.

Необхідність поліхіміотерапії (комплексної хіміотерапії), коли одночасно застосовується декілька протитуберкульозних препаратів, давно признана фтизіатрією як безсуперечлива істина. Однак, залишається проблема вибору того, чи іншого режиму хіміотерапії - визначення набору хіміопрепаратів, доз, кратності та шляхів їх введення.

Лікувальна тактика у кожному випадку захворювання визначалася індивідуально, з урахуванням наявності ускладнень, локалізації уражень, супутньої патології й особливо динаміки захворювання та врахування результатів етіологічної діагностики у хворих основної групи.

Лікування хворих на ТС в обох групах проводилось у 3 етапи:

На першому етапі лікування у пацієнтів обох груп проводилась передопераційна підготовка, направлена на зменшення проявів деструктивного процесу у хребті та інших органах, зменшення симптомів інтоксикації, профілактика розвитку побічних ефектів протитуберкульозної терапії, санація норицевих ходів.

У цей період вирішувалося питання визначення необхідності та спроможності хірургічного лікування, а також обсягу та черговості операцій.

Хіміотерапія пацієнтів контрольної групи проводилась згідно наказу № 499 МОЗ України від 28.10.2003 р. «Про затвердження інструкції щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легенів». АБП призначались сумісно з лікарем фтизіоортопедом.

4.2.2 Методика лікування хворих на туберкульозний спондиліт в основній групі

Хіміотерапія пацієнтам основної групи призначалась після дослідження патологічного матеріалу з вогнища деструкції бактеріологічним методом та методом ПЛР з встановленням чутливості до специфічних АБП терміном 2–3 тижні.

Місцеве лікування проводилося за наявності нориць.

Ортопедичний режим. Назначався в залежності від наявності ускладнень (при спинномозкових розладах перший ортопедичний режим (ОР-1), без цього ускладнення можливо застосовувати другий ортопедичний режим (ОР-2). В пацієнтів контрольної групи тривалість I етапу — 2–3 міс. і 2–3 тижні в пацієнтів основної групи.

Основними завданнями II етапу лікування у хворих обох груп були: оперативна ліквідація локального осередку у тілах хребців, відновлення опороздатності хребта, усунення компресії спинного мозку, видалення абсцесів шляхом проведення хірургічного втручання, нормалізація стану хворого після операції шляхом проведення інтенсивної післяопераційної терапії; зняття симптомів інтоксикації, стимуляція процесів остеорепарації.

Принциповими відмінностями в лікуванні пацієнтів основної і контрольної груп були наступні:

1. Обов'язкове дослідження патологічного матеріалу вогнища деструкції у пацієнтів першої групи з визначенням чутливості МБТ до АБП.
2. Короткотерміновий курс інтенсивної АБТ на протязі 2–3 тижнів з урахуванням чутливості МБТ.
3. При виконанні оперативного втручання у пацієнтів основної групи замість аутоотрансплантата використовувався розсувний телескопічний титановий кейдж.

Тривалість інтенсивного етіотропного лікування в післяопераційному періоді у третій етап лікування хворих у пацієнтів основної групи 2–3 міс.,

контрольної групи була у межах від 3 до 6 міс. І залежала від наявності ускладнень туберкульозного процесу (спинномозкових розладів, нориць), їх динаміки, швидкості зменшення активності деструктивного процесу у хребті, наявності супутніх туберкульозних вражень.

Тривалість лікування значно збільшувалася при формуванні у хворих пролежнів, контрактур у суглобах кінцівок та розвитку інфекційних ускладнень. У цих випадках, крім консервативного лікування, потрібні були повторні операції, спрямовані на ліквідацію ускладнень: некректомія, розтин та дренування гнійних набряків, епіцистостомія, тенотомія та ін.

Через 2–3 місяці після проведеного оперативного втручання за умови повної стабілізації загального стану і відсутності ускладнень, можливе зниження інтенсивності хіміотерапії з наступним переводом хворих на санаторний етап лікування або на денний стаціонар.

Руховий режим. Імобілізація оперованих пацієнтів з приводу ТС здійснювали за допомогою суворого ліжкового режиму на щиті або на функціональному ліжку без зовнішньої фіксації. Термін імобілізації хворих у післяопераційному періоді призначали індивідуально в залежності від локалізації процесу в хребті та стану опороздатності хребта. Опороздатність, в свою чергу, залежала від кількості та ступеня руйнування хребців, виду та протяжності кісткової пластики і багатьох інших причин. В грудному та поперековому відділах — від 1,5 до 3 місяців, у попереково-крижовому — 3 міс. Тривалість ліжкового режиму в пацієнтів основної групи була значно скорочена за рахунок інструментальної фіксації хребта (виконання переднього спондилодезу розсувним титановим кейджем) від 3–4 тижнів при враженні грудного відділу до 2–3 місяців при враженні поперекового відділу.

Основним завданням III етапу лікування для хворих обох груп були: кінцева санація туберкульозних осередків, запобігання розвитку стійкості

МБТ до АБП, стимуляція процесів остеорепарації, відновлення опорної функції хребта, покращення функції спинного мозку.

Даний етап лікування виконувався як у спеціалізованому стаціонарі, так і в умовах профільного санаторію, а також на ліжках денного стаціонару.

В цей період проводили також патогенетичне лікування, хворим як правило призначався третій ортопедичний режим.

Як зазначалося вище, в лікуванні ТС велике значення мали ортопедичні режими (ОР):

ОР1 — режим ліжковий, з повним розвантаженням хребта.

ОР2 — режим з частковим розвантаженням хребта. Ходьба з додатковою опорою на милицях у корсеті.

ОР3 — режим розробки рухів у хребті з дозованим навантаженням.

На етапі передопераційного лікування дотримання ортопедичного режиму забезпечувало: зменшення (виключення) навантаження на уражений сегмент хребта; зниження ризику наростання деструкції; профілактику виникнення патологічного перелому, а також прогресування деформації; зменшення вираженості больового синдрому.

Після операції функціональний спокій ураженого відділу скелета забезпечував стихання запальних явищ та створював умови для кращого відновлення опороздатності хребта. Зовнішня фіксація забезпечувала обмеження рухомості та розвантаження ураженого відділу хребта. З цією метою застосовували жорсткі та напівжорсткі засоби фіксації (корсети, бандажі).

Використання фіксуючих корсетів у хворих туберкульозним спондилітом у післяопераційному періоді дозволяло зберегти активність хворого, по можливості попередити наростання деструкції тіл та деформації хребта, зменшити больовий синдром, дозволяло раніше активізувати хворого, особливо у випадках, коли під час втручання не використовувалися засоби занурювальної фіксації (імпланти).

4.2.3 Особливості хірургічних доступів до хребта у разі туберкульозного спондиліту

Вибір раціонального доступу до осередку деструкції при ТС в обох групах пацієнтів визначав анатомо-функціональними особливостями зони ураження, характером та розповсюдженістю деструктивних змін, розповсюдженістю, локалізацією та розміром абсцесів.

При оперативних втручаннях на грудному та поперековому відділах хребта перевагу віддавали переднім доступам, які детально описані в монографії О. О.Коржа, Р. Р.Талишинського, М. І.Хвисяка [63].

При локалізації процесу в грудному відділі хребта ми віддавали перевагу трансторакальним інтраплевральним доступам. Вони забезпечують гарний огляд передньобоквої поверхні хребта, дозволяють, під контролем зору, маніпулювати на осередку та протилежному паравертебральному боці, виконувати радикальне видалення уражених хребців і заміщення дефекту трансплантатом (спондилодез).

Враховуючи, що з лівого боку по передньобоквоїй поверхні хребта проходить аорта, ми віддавали перевагу правобічному доступу.

При правобічному доступі по міжреберному проміжку на 2–3 ребра вище зони ураження робили розтин упродовж 15–20 см від паравертебральної ділянки до передньої аксилярної лінії. Після пошарового розсічення м'яких тканин грудної стінки розтинали плевральну порожнину. Рану максимально розширяли ранорозширювачами. При потребі використовували пневмоліз. При цьому створювався широкий огляд передньобоквоїй поверхні хребта в зоні ураження та прилеглих відділів хребта знизу та зверху.

Резекція ребра при проведенні доступу з початку операції значно покращувала огляд рани, що полегшувало проведення пневмолізу у випадку

облітерації плевральної зони, що дозволяло зменшити травматичність доступу та використати резектоване ребро в якості аутоотрансплантата.

У випадках локалізації патологічного процесу в грудопоперековому відділі хребта ми використовували два доступи — передньобоківий торакодiафрагмальний та екстраперітонеально-діафрагмальний. Вони забезпечують вільну маніпуляцію на тілах нижньогрудних та верхньопоперекових хребців.

При локалізації процесу на нижньогрудних й I–II поперекових хребцях переважно застосовували задньобоківий торакодiафрагмальний доступ. Розтин грудної клітини ми проводили по дев'ятому-десятому міжребер'ю, відсікаючи медіальний кут діафрагми. Це давало можливість вільно маніпулювати на тілах X, XI, XII грудних, I та II поперекових хребців.

При локалізації осередків у тілах хребців поперекової ділянки ми застосовували реберно-паховий заочеревинний доступ.

При ураженні V поперекового та I крижового хребця ми використовували заочеревинний доступ, розроблений та застосований при операціях з приводу спондилолітезу В. Д. Чакліним (1938) та І. М. Митбрейтом (1966) [131].

Застосування вище зазначених доступів значно полегшує проведення всіх маніпуляцій на хребцях, зменшує травматичність операції, скорочує час її проведення. Так як при цьому зводився до мінімуму безпосередній контакт з очервиною, то у післяопераційному періоді парез кишечника розвивався рідко.

Частота використання різних оперативних доступів у пацієнтів обох груп представлені в таблиці 4.1

Таблиця 4.1

Частота використання оперативних доступів в основній та контрольній групах хворих на туберкульозний спондиліт

Доступи / Групи	Основна (n = 30; 100%)		Контрольна (n = 30; 100%)	
	абс.	%	абс.	%
Трансторакальний інтраплевральний	10	33,3	10	33,3
Передньобоківий торакодiафрагмальний	8	26,7	10	33,3
Задньобоківий торакодiафрагмальний	2	6,7	2	6,7
Реберно-пахівий заочеревинний	3	10,0	2	6,7
Заочеревинний	7	23,3	6	20,0

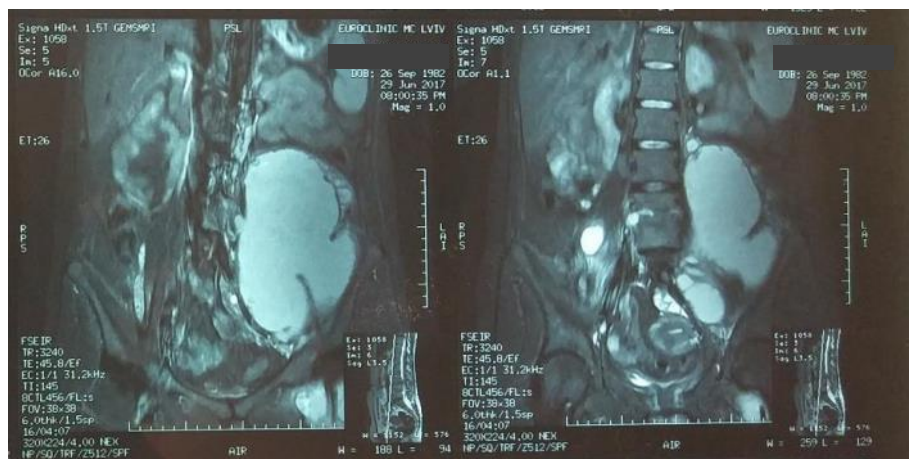
4.2.4 Абсцесотомія

Як зазначалось вище, наявність абсцесів служить обтяжуючим фактором. Вони є джерелом інтоксикації організму та можуть призводити до дисемінації туберкульозного процесу. Інфекція розповсюджується з абсцесу піднадкiстково, й виникає контактне інфікування передніх й бічних відділів тіл хребців, а при прориві абсцесу у грудну порожнину, вона — інфікується. Абсцеси слабо підлягають консервативному антибактеріальному лікуванню, перешкоджають створенню блоку між ураженими хребцями [48, 51, 111, 232], тому їх треба лікувати хірургічним шляхом.

Видалення паравертебральних абсцесів, як правило, не викликало великих труднощів. При грудній локалізації двобічних паравертебральних абсцесів ми видаляли їх одноразово. спочатку обробляли порожнину абсцесу на боці доступу й широко розкривали її. Після цього передню поздовжню зв'язку у ділянці уражених тіл хребців додатково розсікали, виходячи за межі зони деструкції, це забезпечувало у подальшому широке розкриття абсцесу. Сегментарні судини лігірували або коагулювали. Зону деструкції виділяли методом остеопериостальної декортікації, одночасно відділяли диск від передньої поздовжньої зв'язки й таким чином виділяли абсцес на протилежному боці, звідти також видаляли гнійні та казеозні маси.

При обмежених двобічних паравертебральних абсцесах, коли їх межі знаходяться у зоні деструкції, санацію проводили через деструктивну порожнину у тілах хребців.

При локалізації абсцесу у заочеревинному просторі для розсікання стінки наплевника ми робили кілька розрізів й видаляли рідкий гній відсмоктувачем. Казеозні маси видаляли кістковою ложкою, після чого порожнину промивали дезінфікуючими розчинами й розчином антибіотиків. Після осушування й обробки порожнини антисептиком до неї на 3–5 днів підводили мікроірригатор для антибіотиків (рис. 4.5).



а



б

Рис. 4.5. МРТ поперекового відділу хребта, визначається правобічний заочеревинний наплевний абсцес (а); візуалізація казеозних мас під час абсцесотомії (б).

Абсцеси, розташовані у товщі поперекових м'язів (круглої й квадратної), ми розтинали тупо на всьому протязі. Це дозволяє подовжньо розшаровувати м'язові волокна, не ушкоджуючи нервових стволів та судин,

а також широко розтинати порожнину абсцесу й обробляти її під контролем зору.

Стінки абсцесу обробляли гострими ложками й тампонами, змоченими антисептиком.

При наявності двобічних напливних абсцесів (заочеревинних) санація їх проводилась, як правило, з двох доступів.

Частота і локалізація абсцесів в групах хворих представлені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Частота утворення та локалізація абсцесів у хворих на туберкульозний спондиліт з основної та контрольної груп

Ознаки / Групи	Основна (n = 30; 100%)		Контрольна (n = 30; 100%)	
	абс.	%	абс.	%
Паравертебральні абсцеси у грудному відділі хребта	8	26,7	7	23,3
Паравертебральні абсцеси у заочеревинному просторі	7	23,3	8	26,7
Абсцеси паравертебральні внутрішньом'язові (поперекові круглий та квадратний м'язи)	9	30,0	8	26,7

4.2.5 Втручання на хребцях та хребтовому каналі

Як відмічалось вище, після виділення уражених хребців м'які тканини у зоні деструкції подовжньо розсікали, сегментарні судини лігували або коагулювали. Виділення осередку ми проводили методом остеоперіостальної декорткації, що дозволяло зберегти зв'язок окістя з тонким шаром кістки та судинні зв'язки з оточуючими м'якими тканинами та забезпечувало у післяопераційному періоді активну періостальну

регенерацію кістки. Перед виділенням осередку, проводили санацію напливного абсцесу за вказаною вище методикою. Розкриття абсцесу на боці доступу дозволяло не тільки ретельно санувати його, але й візуально оцінити характер та розповсюдженість деструктивного ураження тіл хребців.

Резекцію зони деструкції проводили ширше, орієнтуючись на здорову, гарно кровоточиву кісткову тканину. Одночасно у тілах резектованих хребців формували паз для трансплантату — боки його повинні гарно кровоточити. Формування пазу здійснювалося в межах здорових тканин. Під час резекції хребців, по мірі можливості, у передніх відділах залишалася кісткова пластина або кісткові фрагменти на передній подовжній зв'язці. Ці фрагменти тіл хребців служили додатковим джерелом остеогенезу для більш швидкого формування кісткового блоку хребців.

Заключним етапом операції було проведення остеопластичного розклинюючого передньобічного спондилодезу.

Таким чином, техніка проведення оперативних втручань полягала у виконанні кількох послідовних дій: абсцесотомія, резекція суміжних поверхонь тіл хребців, яка проводиться по всьому поперечнику (у межах здорових тканин), передньобокова декомпресія спинного мозку шляхом резекції задніх відділів тіл уражених хребців та розкриття хребтового каналу, з якого видаляли патологічні тканини (гній, грануляції), розклинюючий передньобоковий спондилодез.

Для розкриття хребтового каналу використовували методику СПБНДІФП [74, 99, 131]. При цьому виконували пересічення ніжки дуги у місці її кріплення до тіла хребця відступаючи дозадку біля 1 см, орієнтуючись по міжхребцевому отвору, при цьому широко оголювалася бокова поверхня твердої мозкової оболонки. У передній епідуральний простір вводили 1 % водний розчин метіленового синього за допомогою шприцу й голки з тупим кінцем у кількості 2–3 мл. Введений розчин зафарбовував всі патологічні тканини, що знаходилися у хребтовому каналі,

точно вказував межі розповсюдження епідурального абсцесу. Передня поверхня твердої оболонки відкривалася шляхом видалення задніх відділів тіл хребців одночасно з резекцією кісткових осередків у напрямку від спинного мозку допереду. Бокова стінка хребтового каналу протилежна доступу видалялася при розповсюдженні епідурального абсцесу й наявності ознак стиснення спинного мозку з цієї сторони. Якщо зафарбовані патологічні тканини розповсюджувалися за межі резекції уражених хребців, то зона декомпресії спинного мозку збільшувалася. Для цього, відповідно уверх або униз, вздовж хребтового каналу відступаючи від нього 0,3–0,5 см резецирувався задній відділ тіла хребця та видалявся епідуральний абсцес. При розкритті бічних поверхонь твердої мозкової оболонки треба відмітити небезпечність ураження задніх венозних сплетінь, а також корінцевих судин й самого корінця спинного мозку. Кровотеча з вен зупинялась притисненням тампонами, змоченими гарячим (50–60°C) фізіологічним розчином або перекисом водню, аплікацією колагеновою губкою, а з корінцевих судин — коагуляцією струмом малої величини.

У поперековому відділі хребта спочатку виконувалася радикальна резекція хребців, а потім декомпресія спинного мозку, починаючи з поширення зв'язку порожнини деструкції з хребтовим каналом та оголення передньої поверхні твердої мозкової оболонки.

Таким чином, оперативні втручання при активних формах туберкульозного спондиліту складались з ряду етапів. Спочатку проводились всі дії по ліквідації осередків специфічного запалення у хребцях та м'яких тканинах. Здійснюється це шляхом абсцесотомії, некректомії, секвестректомії. Після видалення патологічних тканин оцінювались розміри дефектів, залишків тіл хребців, міжхребцевих дисків та дископодібних утворень.

Другим етапом виконували резекцію тіл хребців з метою видалення «прихованих» осередків, які локалізуються у глибині тіл та на протилежному боці хребта. При видаленні цих осередків потрібна резекція

дископодібних утворень, неспроможних дисків, кісткових скоб та остеофітів, рубцевих тканин. Частини тіл хребців, що залишилися оцінювали стосовно наступної кісткової пластики, можливості створення ложа та пазів для міцного встановлення трансплантатів.

Неодмінними передумовами для успішного проведення кістково-пластичних операцій в даній групі хворих вважаємо дотримання наступних позицій:

- 1) ретельна санація порожнини абсцесу і резекція вогнища в межах здорових, добре кровоточивих тканин;
- 2) видалення залученого в процес диска з рештками субкортикальної аваскулярної пластинки;
- 3) забезпечення хорошого контакту аутотрансплантата зі стінками пазу.

Як зазначалося вище, під час резекції вогнища виділяли його методом остеоперіостальної декортикації, залишаючи зв'язок окістя з оточуючими м'якими тканинами і тонким шаром кістки, не порушуючи кровообігу окістя і створюючи сприйнятливі умови для наступної періостальної регенерації. Осередок резектували в межах здорових, добре кровоточивих тканин і обов'язково видаляли залишки диску. Стінки пазу також повинні кровоточити.

Нижче наводимо клінічні приклади оперативного лікування ТС в грудному та поперековому відділах хребта з використанням аутотрансплантатів у пацієнтів контрольної групи (рис. 4.6, 4.7).

Потрібно відзначити, що через 4–5 місяців у хворих контрольної групи за даними променевих досліджень межу трансплантата ще визначали, але він щільно контактував з материнською кісткою і поступово набував таку ж щільність.

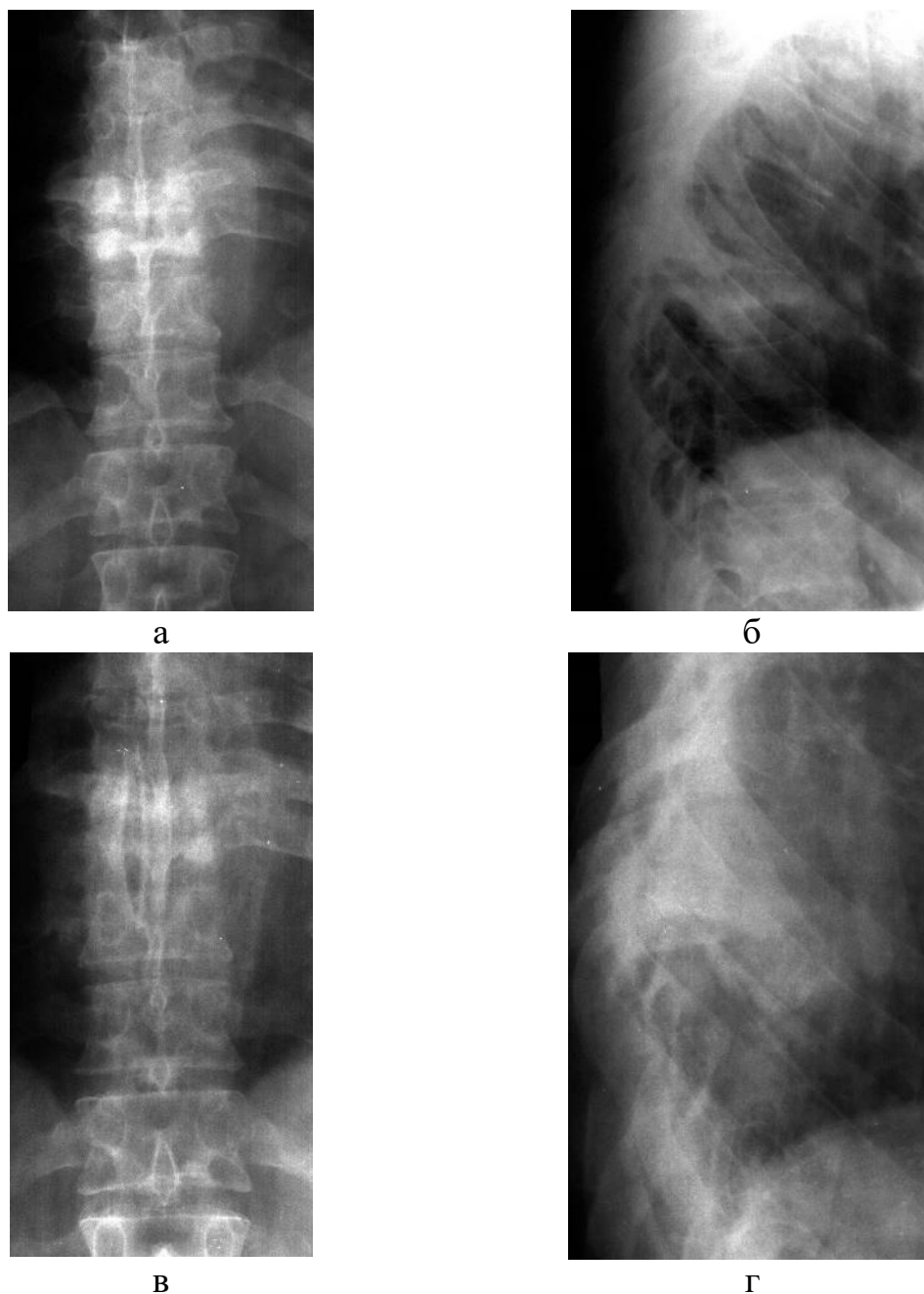


Рис. 4.6. Фотовідбитки рентгенограм пацієнтки К., історія хвороби № 5280: а, б) до операції: візуалізується контактна деструкція в сегменті D_{VII}–D_{VIII} з наявністю напливного абсцесу, кіфотичної деформації в зоні деструкції; в, г) після операції: виконана декомпресійна некректомія враженого сегмента хребта з розклинюючим спондилодезом з використанням аутоотрансплантату з ребра, що було резектоване під час виконання переднього доступу.

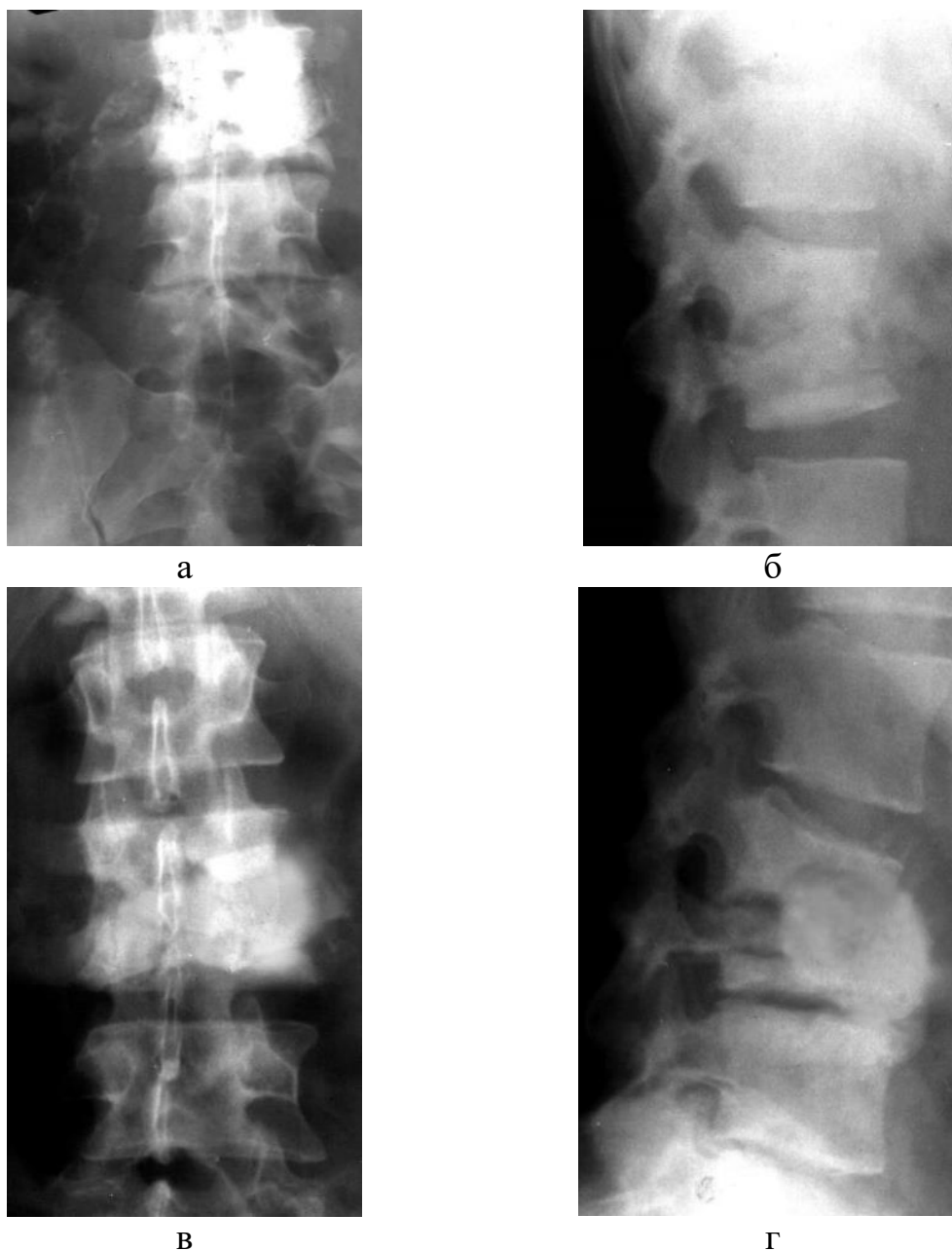


Рис. 4.7. Фотовідбитки рентгенограм пацієнтки К., історія хвороби № 137: а, б) до операції: фістулографія, на якій візуалізується контактна деструкція в сегменті $L_{II}-L_{III}$ з проникненням контрасту в зону деструкції; в, г) після операції: виконана фістулектомія, некректомія деструкції в ураженому сегменті хребта з переднім спондилодезом аутоотрансплантатом.

Зона резекції простежувалася частково. Практично в цей термін закінчувалося формування кісткової мозолі (блоку) між резектованими тілами хребців. Цим хворим виконувалась додаткова зовнішня фіксація

хребта напівжорстким корсетом. Проводилися заняття лікувальною гімнастикою для зміцнення довгих м'язів спини, м'язів черевного пресу, нижніх кінцівок.

На контрольних рентгенограмах через 6–8 місяців відзначали повну або майже повну перебудову трансплантата з формуванням кісткової мозолі між резектованими тілами хребців.

Клінічно відзначалося відновлення опороздатності хребта. Через рік з моменту операції пацієнти в більшості переносили помірне фізичне навантаження, не відчуваючи значного болю в зоні операції.

Після виконання сануючого етапу оперативного втручання пацієнтам обох груп виконувався передній спондилодез з використанням аутотрансплантату (контрольна група), або розсувного титанового кейджа (основна група).

На наш погляд, у пацієнтів з ТС використання кейджів для переднього спондилодезу порівняно з аутотрансплантатами має цілий ряд переваг.

Відомо, що титанові імпланти для передніх доступів за своїми біомеханічними показниками перевершують кістку. Такі конструкції здатні витримувати навантаження більше трьох тонн. Тест на втому металу показав, що кейджі здатні витримувати 5 мільйонів циклів з навантаженням в одну тонну [76, 115, 172]. Частота формування кісткового анкілозу при використанні титанових кейджів аналогічна такій при застосуванні кістки і досягає 80–93 % [189, 198, 208].

Поряд з цим, телескопічні тілозамісні імпланти дозволяють забезпечити:

- відновлення висоти міжтілового простору;
- фіксацію і стабілізацію опорних колон хребтового стовпа;
- індивідуально підбирати кінцеві частини відповідно до анатомії пацієнта;
- коригувати сагітальну деформацію хребта за рахунок можливості distraкції.

Поряд з цим, своєчасна рання операція після короткотермінового інтенсивного курсу АБТ у випадку ТС у пацієнтів основної групи має наступні переваги:

- значимий діагностичний потенціал;
- остаточна верифікація патології;
- оптимізація медикаментозної терапії;
- зниження частоти ускладнень;
- підвищення якості життя;
- зменшення фінансових витрат на лікування.

Загальний вигляд телескопічного кейджу представлений на рис. 4.8.

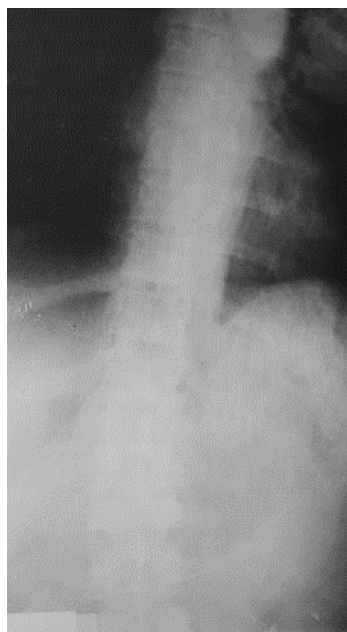


Рис. 4.8. Загальний вигляд телескопічного кейджу.

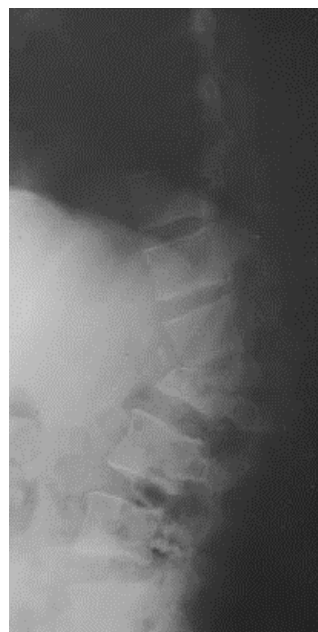
Нижче наводимо клінічні приклади оперативного лікування ТС в грудному та поперековому відділах хребта з використанням розсувного телескопічного кейджу в основній групі (рис. 4.9, 4.10).

У ближній післяопераційний період важливе значення мала корекція порушень життєво значимих функцій різних органів та систем.

За показаннями хворим проводили трансфузії, призначалися знеболюючі засоби, антибактеріальна терапія антибіотиками широкого спектру дії й обов'язково протитуберкульозними препаратами.



a



6



B

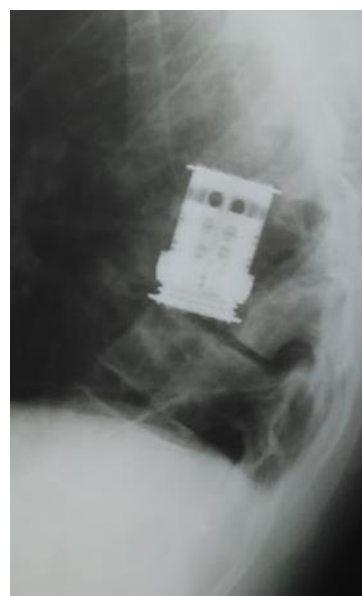
 Γ

Рис. 4.9. Фотовідбитки з рентгенограм пацієнта Р., 47 років, історія хвороби № 5280: а, б) до операції: контактна деструкція в сегменті D_Х–D_{ХІ} з напливним абсцесом, кіфотична деформація в зоні деструкції; в, г) після декомпресійної некректомії та розклинювального спондилодезу титановим телескопічним кейджем.

З ціллю купіювання основного процесу проводилася протизапальна, ноотропна та судинна терапія, дихальна гімнастика. З 2–3 доби на фоні

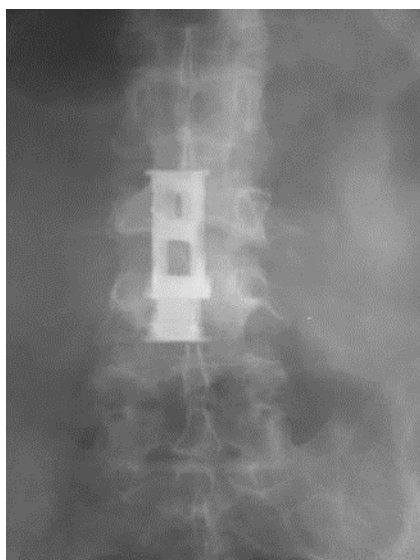
активізації хворих призначався комплекс загальнозміцнюючих вправ для м'язів верхніх та нижніх кінцівок, який поступово ускладнювався за рахунок включення вправ на координацію для дрібних і середніх м'язових груп кінцівок, а також динамічних вправ для суглобів рук й ніг.



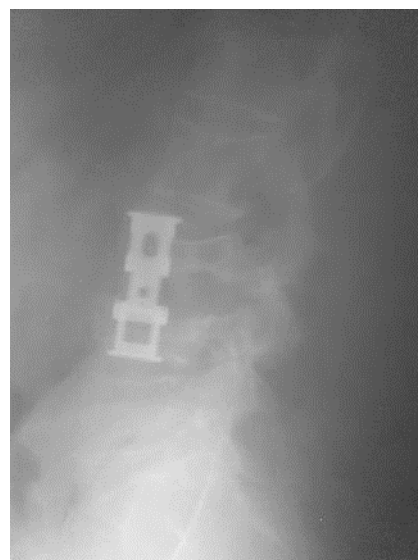
а



б



в



г

Рис. 4.10. Фотовідбитки рентгенограм пацієнтки К., історія хвороби № 137: а, б) до операції: візуалізація контактної деструкції в сегменті L_{III}–L_{IV}; в, г) після операції: виконана некректомія деструкції в ураженому сегменті хребта з переднім розклинювальним спондилодезом титановим телескопічним кейджем.

Таким чином, основними принципами комплексної терапії хворих обох груп після відновлювальних втручань на хребті були наступні:

1. Адекватна післяопераційна медикаментозна терапія. Застосовувалися медикаментозні препарати, дозволені і рекомендовані МОЗ України.

Антибактеріальна терапія.

Безпосередньо після операції протягом 3–5 діб призначали антибіотики широкого спектру дії: напівсинтетичні пеніциліни, захищені цефалоспорины, потім поновлювали курс протитуберкульозної терапії. Загальна тривалість протитуберкульозної терапії становила від 3 до 6 місяців в залежності від поширеності процесу, термінів передопераційного лікування, наявності супутніх туберкульозних уражень інших органів і систем.

Патогенетична терапія.

Хворі отримували гепатопротекторну, десенсибілізуючу, судинну терапію, вітамінотерапію і інші види медикаментозного лікування, які спрямовані на профілактику та усунення патологічних станів в ранньому післяопераційному періоді.

2. Реабілітація функціональних можливостей хребта та опорно-рухової системи.

Відновлення функціональних можливостей хребта та оптимізація стану опорно-рухової системи після радикальних пластичних операцій на хребті ґрунтувалася на ранній пасивній і активній розробці рухів, створенні режиму «розвантаження» хребта, виконанні загальної та спеціальної лікувальної гімнастики, масажу м'язів верхніх та нижніх кінцівок.

4.3 Резюме

Лікування ТС проводилося в три етапи, які описані вище.

Фаза інтенсивної терапії обох груп включала поглиблене обстеження, протитуберкульозну хіміотерапію, місцеве лікування, патогенетичну

терапію та супутнє симптоматичне лікування, яке було направлене на стабілізацію загального стану організму хворого та усунення ознак декомпенсації функції окремих органів та систем.

Хворим контрольної групи призначалася хіміотерапія згідно наказу № 499 МОЗ від 28.10.2003 р. і включала 4–5 препаратів 1 ряду (режим інтенсивної терапії). Обсяг хіміотерапії та її тривалість залежали від активності туберкульозного процесу у хребті, наявності ускладнень та супутніх туберкульозних уражень.

Пацієнтам основної групи хіміотерапія призначалась з урахуванням проведеної етіологічної діагностики. Обсяг та тривалість АБП визначалися сумісно з лікарем-фтизіоортопедом.

Патогенетична терапія проводилася у пацієнтів обох груп з метою зменшення запального процесу навколо туберкульозних осередків, попередження фіброзу, попередження та зменшення токсичного впливу протитуберкульозних препаратів на організм, підвищення імунітету, стимуляції остеорепаративних процесів, впливу на провідність нервових імпульсів у спинному мозку у паралізованих хворих.

Критерієм ефективності передопераційної підготовки хворих обох груп стало досягнення стабільного стану як за специфічним процесом, так й за супутньою патологією, що забезпечувало безпечне виконання радикально-відновлювальних операцій на хребті.

Основною відміною в об'ємі оперативного втручання у хворих основної та контрольної груп був спосіб інтраопераційної стабілізації резектованих хребців. Використання в основній групі телескопічного титанового кейджу для міжтілової опори (в порівнянні з кістковим аутоотрансплантом в контрольній групі) дало можливість активізації хворих у ранньому післяопераційному періоді та створило біомеханічні умови для запобігання зміщення імплантата та суттєвої втрати корекції деформації у післяопераційному періоді.

Обов'язковим етапом операції були дії, направлені на ліквідацію спинномозкових розладів. Усунення м'якотканинної (внаслідок грануляцій, рубців) та «деструктивної» (гноєм, казеозними масами) компресії або жорсткого стиснення мозку кістковим секвестром чи задніми структурами хребців, що сформували короткосегментарну кутову кіфотичну деформацію, проводилося шляхом резекції цього кута й реконструкції хребтового каналу.

За матеріалами розділу опубліковано:

[20] **Веснин, В. В.**, Голка, Г. Г. (2018). *Результаты оперативного лечения туберкулезного спондилита*. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні дослідження в ортопедії та травматології» (Четверті наукові читання, присвячені пам'яті академіка О. О. Коржа), 34–35.

[36] Голка, Г. Г., Бітчук, Д. Д., Бурлака, В. В., Олійник, А. О., **Веснін В. В.** (2018). Бактеріологічне дослідження при кістково-суглобовому туберкульозі. *Врачебное дело*, 1–2(1146), 89–93.

[37] Голка, Г. Г., **Веснін, В. В.** (2016). Сучасні підходи до лікування туберкульозного спондиліту. *Ортопедия, Травматология и Протезирование*, 3(604), 85–89.

[38] Голка, Г. Г., **Веснін, В. В.**, Бурлака, В. В., Олійник, А. О., Гаркуша, М. А. (2017). Загальні принципи діагностики туберкульозного спондиліту. *Травма*, 18(3), 95–101.

[41] Голка, Г. Г., **Веснін, В. В.**, Фадєєв, О. Г., Бурлака, В. В., Олійник, А. О. (2017). Діагностика ексудативного компонента туберкульозного запалення хребта. *Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, 2(29), 31–37.

[44] Голка, Г. Г., Істомін, А. Г., Фадєєв, О. Г., **Веснін, В. В.** (2016). *Сучасні аспекти лікування туберкульозного спондиліту*. VII з'їзд ортопедів-травматологів України, 305–306.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ

5.1 Віддалені результати хірургічного лікування

Критеріями порівняння результатів лікування пацієнтів основної та контрольної груп були: клінічні, рентгенологічні, фізіологічні. Природно, найбільш важливими в дослідженні були клінічні критерії, такі, як: ефективність купірування больового синдрому, терміни післяопераційного періоду, можливість активізації пацієнтів після оперативних втручань, терміни стаціонарного етапу лікування та реабілітації.

Клінічні результати лікування пацієнтів основної та контрольної груп в найближчому і віддаленому періодах суттєво відрізнялися.

При надходженні в стаціонар всі пацієнти основної та групи порівняння пред'являли скарги на біль в ураженому відділі хребта, яка посилювалася при мінімальних рухах. При огляді та пальпації визначали напруження довгих м'язів спини і вимушене положення пацієнтів («симптом віжок» по Корневу). Крім цього, у всіх пацієнтів спостерігалася виражена біль при пальпації в паравертебральних областях уражених сегментів. Порушення форми хребта в сагітальній площині, як правило, було суттєвим і полягало в локальному посиленню грудного кіфозу (при ураженні грудних хребців) або виправлення поперекового лордозу (при запальному процесі в поперекових хребцях) (табл. 5.1).

Під час контрольного огляду через рік пацієнтів контрольної групи пред'являли скарги на біль в зоні специфічного ураження хребта після фізичних навантажень. У спокої періодичні болі у пацієнтів основної групи спостерігалися тільки у 3 (10,0 %) пацієнтів, а у пацієнтів групи порівняння в 10 (33,3 %) випадків. При огляді хворих з основної групи тонус паравертебральних м'язів спини збережений, при пальпації

паравертебральних зон суміжних сегментів больовий синдром не відтворювався. В той же час 10 (33,3 %) пацієнтів групи порівняння через рік після операції пред'являли скарги на постійні болі в оперованому відділі хребта в стані спокою з посиленням болю після мінімальних навантажень, особливо в паравертебральних зонах уражених хребців.

Таблиця 5.1

Клінічна характеристика хворих на туберкульозний спондиліт з основної та контрольної груп при первинному обстеженні

Ознаки / Групи	Основна (n = 30; 100%)		Контрольна (n = 30; 100%)	
	абс.	%	абс.	%
Кутовий кіфоз на рівні уражених сегментів	26	86,7	24	80,0
Гіпертонус паравертебральних м'язів	30	100,0	30	100,0
Обмеженість рухів в ураженому відділі хребта	30	100,0	30	100,0
Нижній паропарез	15	50,0	16	53,3
Нижня параплегія	9	30,0	8	26,7
Сфінктерні порушення	10	30,0	11	36,7
Напливні абсцеси	24	80,0	23	76,7
Нориці	5	16,7	6	20,0
Інтенсивність болю за VAS, mm (M ± m)	61,5 ± 7,8		64,0 ± 7,6	

При огляді пацієнтів групи порівняння визначали гіпотрофію в паравертебральних зонах у 16 (53,3 %) пацієнтів, а при пальпації напружених м'язів і біль в паравертебральних областях в 20 (66,7 % випадків). Основною причиною больового і гіпотрофічного синдрому в паравертебральних областях у пацієнтів групи порівняння були післяопераційні ішемічні зміни в спинному м'язово-зв'язкового комплексі з ознаками структурної і функціональної недостатності основною причиною якої, на наш погляд, був тривалий постільний режим.

Клінічна характеристика хворих на туберкульозний спондиліт з основної та контрольної груп після хірургічного лікування представлена в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Клінічна характеристика хворих на туберкульозний спондиліт з основної та контрольної груп після хірургічного лікування

Ознаки / Групи	Основна (n = 30; 100%)		Контрольна (n = 30; 100%)	
	абс.	%	абс.	%
Гіпертонус паравертебральних м'язів	2	6,7	16	53,3
Нижній парепарез	4	13,3	8	26,7
Нижня параплегія	—	—	3	10,0
Сфінктерні порушення	2	6,7	5	16,7
	(M ± m)			
Інтенсивність болю за VAS, мм	22,2 ± 7,8		34,9 ± 9,1	
Термін перебування у стаціонарі, ліжко-дні	96 ± 12		190 ± 21	

Для клінічної оцінки результатів проведеного лікування пацієнтів обох груп використовували бальну шкалу, запропоновану Ульріх Е. В., Мушкіним О. Ю. [126], яка дозволяє оцінити ступінь функціональної адаптації опорно-рухової системи у пацієнтів з травмами та захворюваннями хребта, ускладненими спинальною або радикальною симптоматикою в процесі хірургічного лікування (табл. 5.3). Згідно з даною шкалою, результати лікування шкалою оцінюються об'єктивно за критеріями 1–6 («Біль; спастичність м'язів; можливість пересування; дефекація; сечовипускання; працездатність») та суб'єктивно хворим за критерієм 7 («Суб'єктивна оцінка результатів лікування»). Повному відновленню функціональних можливостей хребта й опорно-рухової системи в поєднанні з суттєвим покращенням стану хворого відповідає 70 балів. Деадаптацію опорно-рухової системи зі значним погіршенням стану пацієнта характеризує 12 балів.

Таблиця 5.3

Шкала оцінки адаптаційного статусу хворих на туберкульозний спондиліт

Критерії	Градації критерія	Бали
1	2	3
1. Біль	Відсутній	10
	Рідкий, помірної інтенсивності, не потребує прийому знеболюючих препаратів	8
	Потребує періодичного прийому аналгетиків (НПЗП — нестероїдних протизапальних препаратів)	6
	Потребує постійного прийому аналгетиків (НПЗП)	4
	Постійний, майже нестерпний, потребує прийому наркотичних аналгетиків	2

1	2	3
2. Спастичність м'язів	Відсутня	10
	Є, але не потребує спеціальної терапії	8
	Є, потребує періодичного призначення протиспастичних препаратів	6
	Потребує постійної направленої комплексної терапії	4
	Потребує хірургічної корекції	2
3. Можливість пересування	Ходьба без обмежень	10
	Ходьба без зовнішньої підтримки, але обмежена за часом чи відстанню, чи з мінімальною додатковою опорою (тростинка)	8
	Ходьба можлива тільки зі значною зовнішньою опорою (рама, милиці, канадські палички, татори для колінних суглобів)	6
	Можливість тільки повзання або пересування на колінках	4
	Пересування тільки на кріслі-каталці	2
4. Дефекація	Самостійна, порційна, регулярна	10
	Самостійна, не регулярна, не потребує очисних клізм	8
	Потребує періодичного призначення очисних клізм	6
	Потребує призначення постійних очисних клізм	4
	Потребує призначення сифонних клізм	2
5. Сечо-випускання	Порційне, самостійне, активне	10
	Порційне, самостійне, активне, з мінімальною дисфункцією – дизурією	8

Продовження таблиці 5.3

1	2	3
	Порційне, самостійне, неактивне, катетеризація не потрібна – автоматичний сечовий міхур	6
	Необхідна періодична катетеризація сечового міхура	4
	Необхідна постійна катетеризація сечового міхура	2
6. Праце- здатність	Не порушена	10
	Незначні обмеження у роботі, повний робочий день	8
	Значні обмеження у роботі, робота неповний робочий день на колишній роботі, необхідність зміни роботи	6
	Неможливість роботи повний робочий день на новій роботі	4
	Неможливість виконання будь-якої роботи	2
7. Суб'єктивна оцінка результатів лікування	Стан значно покращився	10
	Стан покращився	8
	Стан не змінився	6
	Стан ледве погіршився	4
	Значне погіршення стану	2

Ефективність проведеного лікування обчислюється за формулою (5.1), запропонованою Lassale В. (1985) [124] для оцінки результатів хірургічного лікування хворих на поперековий спинальний стеноз:

$$\text{Ефективність лікування} = \frac{\sum \text{факт2} - \sum \text{факт1}}{\sum \text{макс} - \sum \text{факт1}} \times 100\% \quad (5.1),$$

де $\sum_{факт1}$ та $\sum_{факт2}$ — фактична сума балів, отриманих на початку і наприкінці лікування;

$\sum_{макс}$ — максимальна сума балів, яка може бути отримана шляхом додавання максимальних балів для кожного оцінюваного параметра.

В залежності від показника ефективності лікування результати лікування оцінюються наступним образом:

відмінні — повне відновлення втрачених функціональних можливостей опорно-рухової системи, можливості самообслуговування та працездатності, показник ефективності лікування досягає 90–100 %;

добрі — ефективність лікування перевищує 50 %;

задовільні — ефективність лікування складає 10–50 %;

незадовільні — ефективність лікування не перевищує 10 %, або, незважаючи на проведене лікування, стан хворого погіршився.

Визначалася також інтенсивність болю в хребті за 100 мм візуальною аналоговою шкалою (visual analogue scale, VAS), згідно з якою 0 мм відповідає відсутність больових відчуттів, 100 мм - нестерпний біль.

Віддалені результати лікування ТС вивчені у 26 хворих I групи (86,7 %) і у 25 хворих II групи (83,3 %) у термін від 1 до 10 років. Решта пацієнтів були мешканцями віддалених регіонів України і простежити віддалені результати лікування у них не вдалося. Результати клінічного (також і неврологічного), рентгенологічного (в тому числі, за показаннями, дані комп'ютерної томографії) обстеження не виявили рецидивів захворювання в жодному випадку в кожній з груп хворих.

I об'єктивна, і суб'єктивна оцінка результатів лікування туберкульозного спондиліту виявилася більш високою в основній групі в порівнянні з групою контролю. За шкалою Ульріх Е. В., Мушкіна О. Ю. [124] середній бал показнику 1 «Біль» в основній групі склав $(7,8 \pm 1,2)$ бали (між «Біль відсутній» та «Біль рідкий, помірної інтенсивності, не потребує прийому знеболюючих препаратів»), в контрольній групі — $(5,4 \pm 0,8)$ бали

(між «Потребує періодичного прийому аналгетиків (НПЗП)» та «Потребує постійного прийому аналгетиків (НПЗП)»). За критерієм 2 «Спастичність м'язів» середні показники досягли: $(8,2 \pm 1,3)$ бали (між «Спастичність відсутня» та «Є, але не потребує спеціальної терапії») та $(6,2 \pm 1,1)$ бали (близько до «Є, потребує періодичного призначення протиспастичних препаратів») відповідно. Для критерію 3 «Можливість пересування» середні показники були такими: $(8,3 \pm 1,4)$ бали (між «Ходьба без обмежень» та «Ходьба без зовнішньої підтримки, але обмежена за часом чи відстанню, чи з мінімальною додатковою опорою (тростинка)») та $(6,5 \pm 1,4)$ бали (між «Ходьба без зовнішньої підтримки, але обмежена за часом чи відстанню, чи з мінімальною додатковою опорою (тростинка)») та «Ходьба можлива тільки зі значною зовнішньою опорою (рама, милиці, канадські палички, татори для колінних суглобів)») відповідно. За критерієм 4 («Дефекація») середні показники досягли: $(6,9 \pm 1,1)$ бали (між «Самостійна, не регулярна, не потребує очищаючих клізм» та «Потребує періодичного призначення очисних клізм») і $(5,1 \pm 1,2)$ бали відповідно (між «Потребує періодичного призначення очисних клізм» та «Потребує призначення постійних очисних клізм») відповідно. Критерій 5 («Сечовипускання») виявив середні показники $(7,5 \pm 1,4)$ бали (між «Порційне, самостійне, активне» та «Порційне, самостійне, активне, з мінімальною дисфункцією – дизурією») і $(6,4 \pm 1,2)$ бали відповідно (між «Порційне, самостійне, активне, з мінімальною дисфункцією – дизурією» та «Порційне, самостійне, неактивне, катетеризація не потрібна — автоматичний сечовий міхур») відповідно. Для критерію 6 («Працездатність») середні показники відповідали $(5,3 \pm 0,8)$ бали (між «Значні обмеження у роботі, робота неповний робочий день на колишній роботі, необхідність зміни роботи» та «Неможливість роботи повний робочий день на новій роботі») і $(3,0 \pm 0,6)$ бали («Неможливість роботи повний робочий день на новій роботі» та «Неможливість виконання будь-якої роботи») відповідно (рис. 5.1).

Суб'єктивна оцінка пацієнтами результатів лікування за шкалою Ульріх Е. В., Мушкіна О. Ю. [124] склала в середньому в основній групі ($8,8 \pm 1,2$) бали (між «Стан значно покращився» та «Стан покращився»); в контрольній — ($6,3 \pm 1,0$) бали (між «Стан покращився» та «Стан не змінився») (рис. 5.1).

Загальний бал оцінки функціональної адаптації стану хворих на туберкульозний спондиліт після хірургічного лікування дорівнював в середньому ($58,8 \pm 4,2$) бали в основній групі та ($38,9 \pm 4,3$) бали в контрольній групі (рис. 5.1).

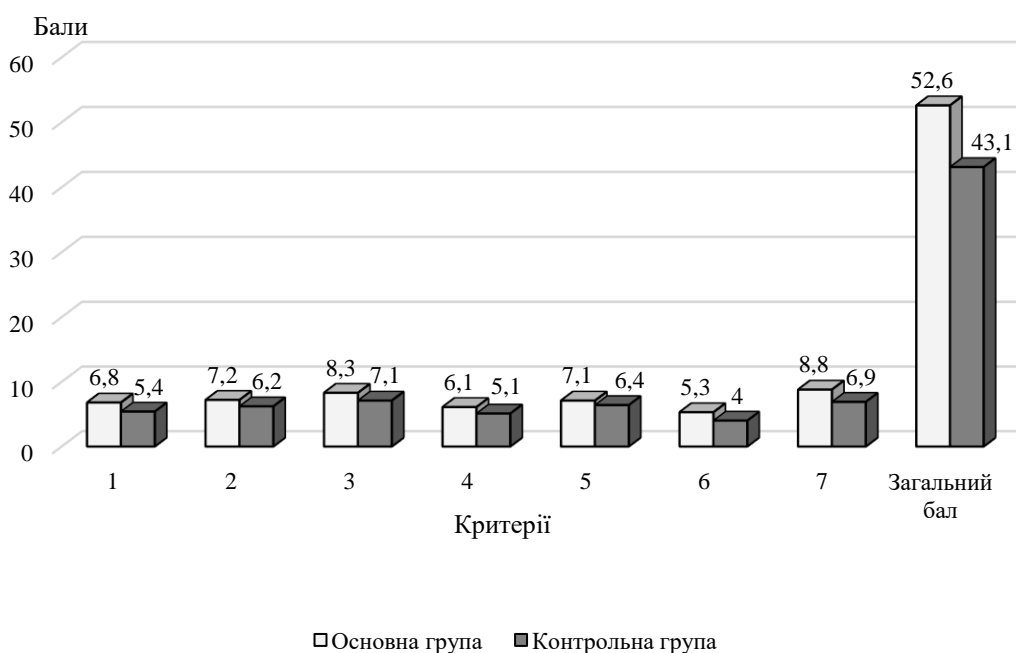


Рис. 5.1. Середні показники критеріїв функціональної адаптації хворих на туберкульозний спондиліт з основної та контрольної груп за шкалою Ульріх Е. В., Мушкіна О. Ю. (2004).

Використання методик рухової реабілітації у хворих на ТС, що ускладнений неврологічним дефіцитом, дозволило у переважній кількості випадків досягти покращення або повного відновлення втраченої спроможності пацієнта до ходьби або пересування. У хворих з тяжкими неврологічними ускладненнями ТС лише в 2 випадках не отримано позитивного ефекту. З 7 хворих з початковою картиною нижньої параплегії

(типи А та В за Frankel) в результаті лікування у 5 відновлена спроможність до самостійного пересування, в тому числі у 3 — функціонально повноцінна хода (типи Е та D за Frankel).

В зв'язку з тим, що формування кісткового блоку на рівні спондилодезу у хворих контрольної групи відбувалося через 18–24 міс. після операції, результати хірургічного лікування оцінювали не раніше цього терміну, тобто у віддаленому післяопераційному періоді.

Показник ефективності лікування хворих на туберкульозний спондиліт за шкалою Ульріх Е. В., Мушкіним О. Ю. та формулою Lassale В. [124] у віддалені терміни спостереження після хірургічного лікування також продемонстрував превалювання позитивних результатів в основній групі порівняно з контрольною. Відмінні результати отримані у 14 хворих основної групи (46,7 %) і у 8 — контрольної групи (26,7 %); добрі — у 7 (23,3 %) хворих основної групи та у 7 (23,3 %) пацієнтів контрольної групи; задовільні — у 4 (13,3 %) хворих основної групи та у 7 (23,3 %) контрольної групи, незадовільні — у 3 (10,0 %) хворих контрольної групи, незадовільних результатів у пацієнтів основної групи не було (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Ефективність лікування хворих на туберкульозний спондиліт з основної та контрольної груп у віддаленому післяопераційному періоді

Ознаки / Групи	Основна (n = 30; 100%)		Контрольна (n = 30; 100%)	
	абс.	%	абс.	%
Відмінний результат	14	46,7	8	26,7
Добрий результат	8	26,7	7	23,3
Задовільний результат	4	13,3	7	23,3
Незадовільний результат	—	—	3	10,0
Результат не простежено	4	13,3	5	16,7

Враховуючи той факт, що бальна шкала Ульріх Е. В., Мушкіна О. Ю. [126] оцінює тільки клінічні ознаки, ми модифікували цю шкалу, додавши до неї рентгенологічний критерій оцінки кісткового блоку на рівні спондилодезу. Результати лікування були розділені на хороші, задовільні і незадовільні.

До хороших віднесли клінічні спостереження з відновленням достатньої для працездатності опорно-рухової функції хребта при наявності рентгенологічно верифікованого кісткового блоку між резектованими хребцями і відсутністю скарг хворого. Загальна кількість балів за шкалою Ульріх Е. В., Мушкіна О. Ю. [124] в межах 70–56.

Задовільними вважали такі результати, при яких у разі наявності кісткового блоку зберігаються помірні больові відчуття і помірне обмеження опорно-рухової функції хребта із загальною кількістю балів 55 — 42.

Незадовільними стали результати лікування за умов обмеження функціональних можливостей хребта й опорно-рухової системи, відсутністю кісткового блоку в зоні спондилодеза. Загальна кількість балів 41 — 14.

Згідно до цієї шкали, хороших результатів лікування хворих на туберкульозний спондиліт у віддаленому післяопераційному періоді виявилось 76,9 % (20 спостережень) в основній групі та 52,0 % в контрольній (13 випадків). Задовільні результати лікування зареєстровано у 23,1 % (6 хворих) та 36,0 % (9 пацієнтів) відповідно; незадовільні результати — лише у 12,0 % в контрольній групі (3 спостереження) (рис. 5.2).

Таким чином, аналіз віддалених результатів, проведений у обстежених хворих основної групи з проведенням інтенсивної короткочасної (2–3 тижні) антибактеріальної терапії (з урахуванням чутливості МБТ до АБП) з наступним виконанням оперативного втручання з використанням телескопічного титанового роздвижного кейджу, показав, що дана методика дозволяє добитися високої ефективності лікування.

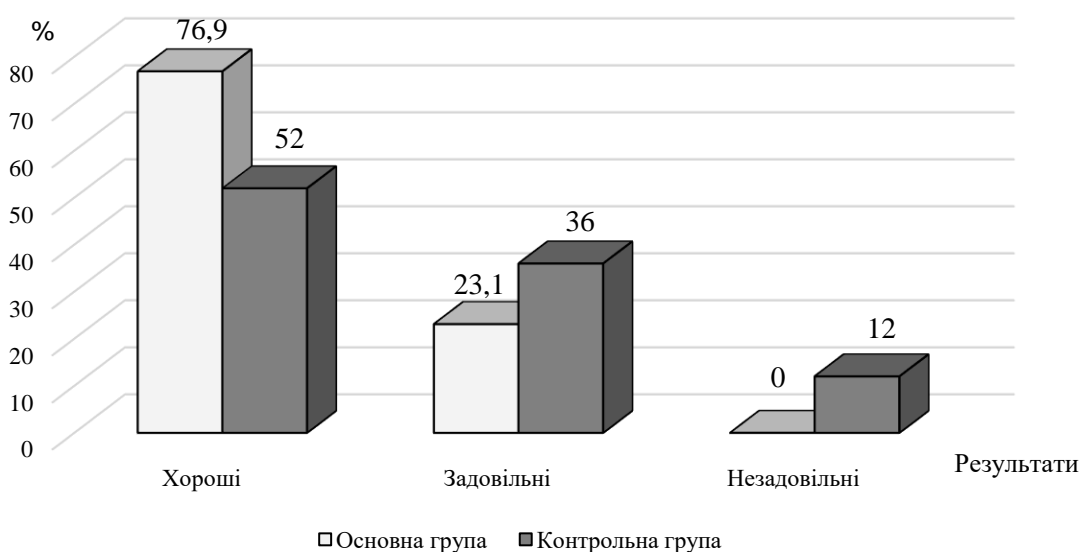


Рис. 5.2. Результати лікування хворих на туберкульозний спондиліт в основній та контрольній групах у віддаленому післяопераційному періоді за модифікованою шкалою Ульріх Е.В., Мушкіна О.Ю. [126] з урахуванням оцінки кісткового блоку на рівні спондилодеза.

Застосування методів оцінки результатів лікування ТС, які пропонуються дозволяють оцінювати ефективність його лікування не тільки з класичних позицій лікування туберкульозу та відновлення опорності хребта, але й з точки зору ліквідації неврологічних порушень, відновлення та створення умов для його соціальної адаптації.

Аналіз віддалених результатів свідчить про суттєво кращі результати лікування хворих основної групи.

Подальше підвищення ефективності лікування хворих на ТС на наш погляд буде залежати насамперед від своєчасності діагностики цього захворювання, вивчення кровозабезпечення спинного мозку, розробки схем направленої нейровазотропної терапії, удосконалення методів нейростимуляційного лікування.

Таким чином, оцінку віддалених результатів оперативного лікування спондилітів ми проводили, виходячи з анатомо-функціональних

результатів, наявності неврологічної симптоматики і ступеня відновлення працездатності пацієнта. Дані літератури підтверджують схожість поглядів інших авторів на критерії оцінки результатів оперативного лікування спондилітів. Так, С.А.Тіходеев (1990) вказує на необхідність комплексної оцінки, яка враховує купіювання неврологічних ускладнень, утворення кісткового блоку між резектованими тілами хребців, трудову і соціальну реабілітацію [129].

5.2 Аналіз післяопераційних ускладнень

Вивчено частоту ускладнень, які спостерігалися в післяопераційному періоді у пацієнтів обох груп. Ускладнення були розподілені на дві групи (найближчі та віддалені).

До найближчих ми віднесли ускладнення, безпосередньо пов'язані з операцією, що розвинулися протягом 2–3 місяців після неї: 1) нагноїння операційної рани, відходження шовкових і кетгутових лігатур; 2) післяопераційна пневмонія, ексудативний плеврит; 3) загострення запального процесу з утворенням нориць; 4) некроз шкірних країв рани і її вторинне загноєння. До віддалених ускладнень післяопераційного періоду віднесли переломи та зміщення аутоотрансплантату чи кейджа, прогресування деформації в зоні специфічного враження хребта. Дані ускладнення виявлялися через 4–6 місяців і в більш віддалені терміни після операції. Види ускладнень і їх частота представлені в таблиці 5.4. Всього констатовано 4 ускладнення, або 13,3 % від загального числа операцій у пацієнтів основної групи, та 10 ускладнень (33,3 %) від загального числа операцій у пацієнтів контрольної групи.

Таким чином, загальноприйняті методики передопераційного ведення хворих, операцій та післяопераційного лікування, що передбачають тривалий постільний режим, призводять до уповільнення процесу регенерації в зоні резекції вогнища деструкції в хребтових сегментах.

У зв'язку з цим розвивається остеопороз кісткової тканини, значно сповільнюється формування кісткового анкілозу резектованих хребців.

Таблиця 5.4

Структура ускладнень в найближчому та віддаленому післяопераційному періодах в хворих основної та контрольної групи.

Ознаки / Групи	Основна (n = 30; 100%)		Контрольна (n = 30; 100%)	
	абс.	%	абс.	%
Прогресування захворювання	—	—	2	6,7
Післяопераційна пневмонія	1	3,3	1	3,3
Ексудативний плеврит	—	—	1	3,3
Переломи, зміщення аутотранс-плантату, кейджу	—	—	3	10,0
Нагноєння післяопераційної рани	1	3,3	1	3,3
Місцеве серозне запаління	2	6,7	2	6,7

Уповільнене формування кісткового блоку, м'язова атрофія через тривалу гіподинамію, функціональні порушення ряду органів і систем організму не дозволяють проводити ранню реабілітацію хворих, в результаті чого вони змушені тривалий час користуватися корсетами і милицями до 2–3 років. Весь цей період вони є інвалідами І–ІІ груп.

Аналіз традиційного підходу до лікування спондилітів на підставі аналізу результатів лікування контрольної групи хворих дозволив зробити висновок, що передопераційний і післяопераційний періоди на тлі суворого постільного режиму, загальна тривалість яких склала в залежності від локалізації процесу від 2–3 до 4–6 місяців, обумовлювали тривалу

гіподинамію, яка негативно впливала на функціональний стан органів та систем, значно уповільнювали репаративні процеси в кістковій тканині. Так, формування кісткової мозолі між резектованими тілами хребців відбувалося в терміни від 1 до 2-х років. Вихід хворих на інвалідність I та II груп становив близько 90 % (в контрольній групі).

Слід підкреслити, що з 30 хворих основної групи тільки 5 (16,7 %) осіб змінили роботу, 7 (23,3 %) отримали інвалідність III групи, 16 (53,3 %) пацієнтів — інвалідність II групи, інші 2 (6,7%) хворих через 6–8 місяців повернулися до попередньої роботи.

Слід зазначити також, що середній термін стаціонарного лікування в пацієнтів основної групи ((96 ± 12) ліжко-днів) був суттєво менший, ніж в контрольній групі ((190 ± 21) ліжко-днів).

На наш погляд, така суттєва відмінність в термінах стаціонарного лікування зумовлена перш за все проведенням етіологічної діагностики з виявленням чутливості МБТ до АБП, з подальшим призначенням АБТ з урахуванням проведеного дослідження, проведенням короткотермінової інтенсивної передопераційної підготовки та використанням при проведенні оперативного втручання сучасних конструкцій для переднього спондилодезу, що дозволяє суттєво раніше проводити реабілітацію та вертикалізацію прооперованих пацієнтів, суттєво скоротивши стаціонарне лікування.

5.3 Резюме

При порівняльному аналізі найближчих і віддалених результатів хірургічного лікування пацієнтів обох груп з ТС грудних і поперекових хребців отримані результати, які достатньо доказово засвідчували високу клінічну ефективність запропонованої методики лікування пацієнтів основної групи. Головними підтверджуючими фактами підвищення ефективності лікування пацієнтів основної групи в проведеному

дослідженні були скорочення етапу підготовки до радикальних операцій, зниження кількості запальних ускладнень, значне скорочення термінів стаціонарного лікування, поліпшення якості життя, значно менша частота виходу на інвалідність та суттєво кращі результати лікування.

Таким чином, застосована нами методика лікування у пацієнтів основної групи з призначенням короткотермінового курсу інтенсивної специфічної АБТ з урахуванням чутливості МБТ до АБП в передопераційному періоді дозволяє досягти компенсації запального процесу і провести оперативне втручання без ризику генералізації захворювання, а проведення оперативного втручання з використанням післясануючого етапу операції спондилодезу з допомогою роздвижного кейджа (замість аутотрансплантату) дозволяє проводити ранню реабілітацію хворих у післяопераційному періоді, що сприяє нормалізації процесів обміну, прискоренню формування спондилодезу в зоні специфічного запалення, швидкому відновленню фізичної активності хворого і як наслідок — суттєве зменшення терміну лікування, та дає можливість отримати суттєво кращі результати лікування.

За матеріалами розділу опубліковано:

[20] **Веснин, В. В.**, Голка, Г. Г. (2018). *Результаты оперативного лечения туберкулезного спондилита*. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні дослідження в ортопедії та травматології» (Четверті наукові читання, присвячені пам'яті академіка О. О. Коржа), 34–35.

[37] Голка, Г. Г., **Веснін, В. В.** (2016). Сучасні підходи до лікування туберкульозного спондиліту. *Ортопедия, Травматология и Протезирование*, 3(604), 85–89.

[44] Голка, Г. Г., Істомін, А. Г., Фадєєв, О. Г., **Веснін, В. В.** (2016). *Сучасні аспекти лікування туберкульозного спондиліту*. VII з'їзд ортопедів-травматологів України, 305–306.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В результаті проведеного аналітичного огляду літератури було встановлено, що туберкульозний спондиліт в структурі кістково-суглобового туберкульозу у дорослих займає провідне положення і досягає 40–61,5 % [8, 31, 65, 93, 157, 188]. Основними проявами специфічного запального процесу у хребті є руйнування хребців, яке призводить до порушення стабільності хребта, розвитку його деформацій, хронічним болям у спині, загальним соматичним реакціям. У 40–75 % випадків запальні захворювання хребта протікають з неврологічними ускладненнями різного ступеня вираженості [48, 74, 101, 140].

Широке застосування при лікуванні спондилітів АБП без урахування чутливості бактерій до них змінило реактивність мікро- і макроорганізму, в результаті чого збільшилася кількість в'ялопротікаючих, атипових форм захворювання і, відповідно, зріс відсоток діагностичних помилок і ускладнених форм. У зв'язку з патоморфозом туберкульозного спондиліту нерідко має місце атиповий перебіг захворювання, клінічні прояви якого не відповідають звичній картині специфічного спондиліту [1, 5, 152].

Сучасна система хірургічного лікування туберкульозу хребта заснована на застосуванні радикальних, радикально-відновлювальних і реконструктивних операцій. Застосування оперативного лікування дозволило досягти значно кращих результатів, що суттєво перевищують ефективність консервативних методів лікування [10, 66, 99, 142]. Слід зазначити, що впровадження у практику хірургічних методів лікування спондиліту не забезпечило суттєвого скорочення термінів лікування та зниження інвалідності, що зумовлено перш за все тривалістю передопераційної антибактеріальної терапії на фоні жорсткого постільного

режиму на протязі 3–6 міс.; недостатнім радикалізмом резекції осередку деструкції, тривалістю постільного післяопераційного режиму на протязі 3–6 міс. [9, 18, 37, 47, 162].

Така тривала гіподинамія веде до виникнення у післяопераційному періоді низки ускладнень, і в першу чергу — серцево-судинних, порушення мінерального обміну, зниження функціональних можливостей опорно-рухової системи [31, 99, 104].

При існуючих методиках лікування тривалість перебування хворих з бмеженими формами туберкульозного спондиліту у стаціонарі складає 8–10 міс., а формування кісткового блоку між резектованими тілами хребців закінчується через 1,5–2 роки. На протязі цього періоду пацієнти є інвалідами I–II групи [31, 69, 96, 154, 171]. Тому необхідно проводити пошук шляхів суттєвого скорочення термінів передопераційної підготовки хворих, а також можливостей ранньої їх активізації після операційного втручання, що дасть змогу суттєво скоротити стаціонарний етап лікування.

Важливо зазначити, що в нашій державі в дійсний час практично не працює система надання спеціалізованої медичної допомоги хворим на кістково-суглобовий туберкульоз. Якщо проблемам лікування та діагностики легеневих форм туберкульозу приділяється певна увага з боку МОЗ України та профільних лікувальних закладів, то проблеми лікування хворих на КСТ практично залишається поза увагою цих закладів.

В нашій країні не проводяться фундаментальні дослідження, що стосуються особливостей сучасного перебігу ТС, його патоморфологічних особливостей. Останні російськомовні публікації, що присвячені експериментальному моделюванню туберкульозного спондиліту, датуються 60 роками 20 століття. Практично відсутні публікації по моделюванню ТС за останні 30 років в іноземній літературі.

На сучасному етапі Україна віднесена до групи країн з високим рівнем захворюваності на туберкульоз і має суттєво вищий рівень захворюваності, аніж у переважній більшості країн Центральної та Східної Європи [53, 196,

213].

До теперішнього часу накопичено дуже багатий досвід хірургічного лікування туберкульозного спондиліту. Практично вирішено питання оперативних доступів до всіх відділів хребта. Багато зроблено у вирішенні задачі кістково-пластичного заміщення тіл хребців, що видаляються під час операції.

Таким чином, в даний час пріоритет хірургічного етапу в комплексному лікуванні спондилітів безсумнівний. У визначенні способу і обсягу оперативного втручання в комплексному лікуванні туберкульозного спондиліту сучасна система хірургічного лікування цих захворювань формувалася протягом останніх 40 років [31, 66, 102, 131]. Але, не дивлячись на значні успіхи в лікуванні, досягнуті в останні роки, туберкульозний спондиліт продовжує залишатися однією з найбільш складних проблем ортопедичної хірургії.

Висока вартість оперативного лікування, тривале перебування на ліжку стаціонару пацієнтів цієї групи і стійкі порушення працездатності населення в результаті тягнуть за собою істотні фінансові витрати, не кажучи вже про зниження якості життя хворих.

До цього часу залишається не вирішеним питання підходів до передопераційної підготовки (доцільність використання АБП другого ряду, термінів доопераційного лікування, використання сучасних досягнень вертебрології в умовах фтизіоортопедії (сучасних методик переднього спондилодезу).

Принципово важливим, на наш погляд, є відсутність експериментальних досліджень в світовій науковій літературі, присвячених дослідженню впливу на деструктивний специфічний туберкульозний запальний процес хребта антибактеріальних протитуберкульозних препаратів не лише сучасних, впровадження яких в стандарти лікування відбулося протягом останнього десятиліття (амікацин, рифабутин,

офлоксацин), а й тих, що використовуються в клінічній практиці кілька десятиліть.

Для досягнення мети і виконання завдань дисертаційного дослідження були проведені експериментальні і клінічні дослідження.

Експериментальне дослідження проведено на 40 морських свинках обох статей віком на початку експерименту 6–7 міс. та вагою 350–500 г. Перед початком експерименту всі тварини були обстежені на предмет наявності паразитарних та інфекційних хвороб. У всіх тварин була негативною проведена реакція Манту з 25 туберкуліновими одиницями *m. bovis* і *m. avium*, що свідчило про відсутність імунітету до туберкульозу.

Тварини були поділені на 3 основні (№ 1, 2, 3) та контрольну (№ 4) групи ($n = 10$). Групи для уникнення можливої контамінації були розміщені в різні клітки, які знаходились в різних кімнатах.

В основних групах проводилось експериментальне моделювання ТС шляхом введення 0,5 мл зависі *m. bovis* штам *valle* (0,1 мг сухої маси в 1,0 мл) в тіло L_{III} хребця з пошарового зовнішньочеревного доступу, а також перев'язки сегментарних судин (з метою створення сприятливих умов для розвитку специфічного запального процесу шляхом порушення мікроциркуляції) згідно розробленої моделі (Патенти України 112423; 115503). В контрольній групі виконувалася ін'єкція стерильного фізіологічного розчину (0,9 % — 0,5 мл) в тіло L_{III} хребця. Хірургічні втручання проводили в умовах асептики. Морську свинку знерухомлювали за допомогою внутрішньом'язового введення розчину ксилазину (5 мг на 1 кг ваги).

Протокол експерименту на тваринах затверджений Комісією з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 3 від 02 березня 2016 року), відповідно з правилами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються у експериментальних і інших наукових цілях».

Лікування експериментального ТС проводилося парентерально в дозуваннях згідно ваги тварин щодня специфічними антибактеріальними препаратами: в групі № 1 — першого ряду (ізоніазид, стрептоміцин, рифампіцин); в групі № 2 — другого ряду (амікацин, рифабутин, офлоксацин). В групах № 3, 4 лікування не проводилося.

Експеримент тривав 4 міс. Виведення тварин з експерименту здійснювалося поетапно відповідно до рентгенологічних стадій туберкульозного спондиліту: на преспондилітичній стадії (через 1 міс.) — 16 тварин (по 4 з кожної групи); на спондилітичній стадії (через 2–2,5 міс.) — 16 тварин (по 4 з кожної групи). Постспондилітичну стадію (через 4 міс.) вдалось отримати лише у двох морських свинок групи № 2, в якій проводилося лікування специфічними АБП другого ряду. По дві тварини з груп № 1 (специфічна АБТ препаратами першого ряду) та № 3 (без лікування) загинули в терміни від 3 до 4 міс. через генералізацію туберкульозного процесу з ураженням життєво важливих органів та систем. Дві морські свинки контрольної групи були в кінці експерименту без всяких ознак інфекційного процесу. З експерименту тварин виводили шляхом глибокого ефірного наркозу.

В процесі експериментального дослідження проводилася оглядова рентгенографія хребта у двох проекціях (передньо-задній та боковій) за умов фіксації морської свинки на спеціальному верстаті і знерухомленні ксилазином (5 мг на 1 кг маси) за показаннями 3–5 разів.

Для морфологічних досліджень анатомічна препаровка і макроскопічне вивчення препаратів хребта проводилися безпосередньо після виведення тварин з експерименту. Макроскопічно вивчався стан хребта, м'язово-зв'язувального апарату, наявність напливних абсцесів, виготовлялися макропрепарати уражених хребців.

Для гістологічного дослідження від уражених туберкульозом тварин виділяли хребці поперекового відділу хребта, внутрішні органи, суглоби, вражені туберкульозним процесом при дисемінації захворювання. Підготовку

матеріалу для гістологічного дослідження виконували за рекомендаціями Д. С. Саркісова. Під час гістологічного аналізу оцінювали структурні особливості будови хребців морських свинок, легенів, печінки, серця, суглобів.

Для вивчення запального процесу в хребцях проводили декальцинацію кісток у розчині з масовою часткою азотної кислоти 4 % при температурі від 18 до 22°C. Кістки після декальцинації та прилеглі до хребців м'язи зневоднювали у спиртах зростаючої міцності (50°, 70° спирти та двічі у 96°) та у спирті з ефіром (розчин 1:1), заключали у целоїдин. Гістологічні зрізи виготовляли на санному мікротомі Reichert та забарвлювали гематоксиліном і еозином та за Ван-Гізон. Гістологічний аналіз проводили за допомогою світлового мікроскопу Axio Star Plus (Carl Zeiss) з використанням для фотографування цифрової фотокамери Canon Power Shot A610 та комп'ютерної програми AxioVision.

Підводячи підсумки експериментального дослідження, ми приходимо до висновку, що у всіх випадках (30 морських свинок, група 1, 2, 3) при даному методі зараження був отриманий туберкульозний спондиліт, підтверджений клінічно, патоморфологічно.

В нашому експерименті вдалося простежити стадійність розвитку туберкульозного спондиліту у морської свинки і співвіднести фази його еволюції зі стадіями розвитку туберкульозного спондиліту, викладеними в загальноприйнятій класифікації Е. М. Белендіра у відповідності з поставленими задачами.

Виявлена ідентичність моделі туберкульозу хребта у морської свинки при внутріхребцевому способі зараження основних клінічних форм туберкульозного спондиліту у людини: до 4 тижнів розвивався туберкульозний остит (1 стадія по класифікації Е.М. Белендіра), до 8 тижнів — спостерігалось прогресування оститу з початком спондиліту (2 стадія по цій класифікації) з послідуєчим поширенням деструкції на суміжні сегменти хребта.

Таким чином, у результаті експериментального дослідження встановлено наявність яскравого активного туберкульозного процесу в тілах хребців і паравертебральних тканинах у тварин із модельованим туберкульозом і лікуванням специфічним АБП першого ряду, а також у тварин, що не приймали специфічного лікування.

Морфологічна картина туберкульозного спондиліту характеризувалась наявністю в кістковому вогнищі фокусів коагуляційного некрозу, епітеліоїдних гранульом, великою кількістю поліморфних лейкоцитів. З часом в зоні деструкції розростались колагенові волокна з наявністю фібробластів, що витісняють епітеліоїдні гранульоми, поступово формувалась рубцева тканина.

Слід зазначити, що активна фаза характеризувалась наявністю великих обсягів специфічної туберкулезної грануляційної тканини з великою кількістю епітеліоїдних клітин і гігантських клітин Лангханса, невеликими фокусами некрозу, що оточені епітеліоїдно-клітинним валом.

Малоактивна фаза характеризувалась крупними полями склерозу з малочисельними епітеліоїдно-клітинними гранулемами (як правило без некрозу).

Важливо зазначити, що ступінь вираженості деструктивних змін у вражених хребцях у тварин не лікованих і тих, що приймали АБП першого ряду практично однакові.

У тварин, яким моделювали туберкульоз і лікували специфічним АБП другого ряду, виявлено пригнічення патологічного процесу з утворенням молодшої кісткової та сполучної тканини різного ступеня зрілості, та наявністю зони, що відмежовує вогнище запалення від здорової тканини в ранні терміни захворювання (один місяць).

У результаті мікроскопічного дослідження внутрішніх органів морських свинок печінки, легенів, серця у тварин із модельованим туберкульозом у яких наступила генералізація туберкульозу в легенях і печінці виявлено специфічне продуктивне запалення, морфологічні

особливості якого були однаковими в обох групах. У серці визначено параспецифічну тканинну реакцію у вигляді дифузних моноклеарних інфільтратів, лімфоцитів, плазматичних клітин. У колінних суглобах тварин цих груп виявляли морфологічні прояви продуктивного запального процесу.

Вище наведене свідчить про низьку ефективність антибактеріальної дії специфічних АБП першого ряду.

На підставі гістологічного дослідження тіл хребців встановлено, що у тварин першої групи, яких лікували АБП першого ряду, та групи 3, яких не лікували, мали місце виражені морфологічні особливості туберкульозного запалення. У тварин, яких лікували АБП другого ряду (група 2) відмічено пригнічення патологічного процесу з утворенням молоді кісткової та сполучної тканини різного ступеня зрілості хоча і без відновлення цілісності тіла хребця, але з наявністю відокремленої зони специфічної деструкції від здорової тканини в ранній стадії захворювання (преспондилітична стадія), що свідчить про високу ефективність АБП другого ряду.

Таким чином, дане дослідження показало, що проведення сучасної інтенсивної специфічної антибактеріальної терапії в умовах експерименту дозволяє досягти відмежування деструктивного процесу в порівняно ранні терміни розвитку захворювання (4 тижні).

Отримані нові знання про патоморфологічні особливості перебігу ТС на фоні проведення адекватної специфічної антибактеріальної терапії дозволяють проводити радикальні оперативні втручання на хребті без ризику генералізації туберкульозного процесу в більш ранні терміни.

На наш погляд, перспективи подальших досліджень при експериментальному кістково-суглобовому туберкульозі заключаються в наступному: апробація діагностичних тестів, випробування лікарських препаратів, розробка хірургічних методів лікування, апробація використання різних патогенетичних методів лікування.

Важливо зазначити також що переважна більшість всіх відомих моделей експериментального туберкульозу базується на внутрішньовенному гематогенному або внутрішньосуглобовому введенні мікобактерій туберкульозу, що не дозволяє, на нашу думку, повноцінно відтворити преспондилітичну стадію розвитку захворювання.

Принципово важливим, на наш погляд, є відсутність експериментальних досліджень в світовій науковій літературі присвячених дослідженню впливу на деструктивний специфічний туберкульозний запальний процес хребта антибактеріальних протитуберкульозних препаратів не лише сучасних, впровадження яких в стандарти лікування відбулося на протязі останнього десятиліття (амікацин, рифабутин, офлоксацин), що використовувалися в клінічній практиці кілька десятиліть. Єдиним виключенням є дослідження впливу стрептоміцину на перебіг туберкульозного запалення опорно-рухового апарату, проведеного О. П. Скобліним (1953 р.) [116].

В наукових працях провідних фахівців ЛІХТ зазначається, що в патогенезі туберкульозу найголовнішим є порушення мікроциркуляції довкола вогнища ураження, що відіграє головну роль у поширенні інфекції, її локалізації в органах і тканинах, у самому розвитку і перебігу туберкульозного запалення, тобто порушення мікроциркуляції відіграє провідну роль у первісних вогнищевих ураженнях органів [12, 34, 87].

Саме на порушення мікроциркуляції в зоні зараження при проведенні експерименту і була спрямована маніпуляція по перев'язці сегментарних судин у морських свинок.

В клінічній частині дисертаційного дослідження в залежності від підходів до передопераційної підготовки і способу хірургічної стабілізації деструктивного специфічного процесу хребта 60 пацієнтів були розподілені на основну і контрольну групи. Протоколи клініко-рентгенологічного обстеження, історії хвороби, аналіз результатів лікування пацієнтів основної групи ($n = 30$) з активним туберкульозним спондилітом,

оперованих на базі відділення кістково-суглобового туберкульозу Обласного протитуберкульозного диспансеру № 1 м. Харкова згідно договору № 1031/04-16 від 08.04.2016 р. та на клінічній базі кафедри травматології та ортопедії ХНМУ у відділеннях травматології та ортопедії Міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова» («МКЛШНМД ім. проф. О. І. Мещанінова») в період з 2012 по 2017 р.р. (пацієнти з так званими «закритими» формами ТС (без наявності нориць, сполучних туберкульозних уражень легенів). Лікування ТС у всіх пацієнтів проводилося за консультативної допомоги лікаря-фтізіатра і включало передопераційну підготовку, виконання радикальних декомпресивно-стабілізуючих операцій: некрсеквестректомія, декомпресія неврально-судинних структур хребтового каналу з подальшим міжтіловим спондилодезом.

В основну I групу включені пацієнти з туберкульозним спондилітом грудних і поперекових хребців, оперовані із застосуванням телескопічного титанового кейджа для вентрального міжтілового спондилодеза після проведення некрсеквестректомії. Особливістю передопераційної підготовки пацієнтів I групи було обов'язкове проведення етіологічної діагностики перед початком лікування з визначенням чутливості МБТ до АБП, призначення короткотермінового передопераційного курсу специфічної антибактеріальної терапії з урахуванням результатів етіологічної діагностики протягом 2–3 тижнів з наступним проведенням оперативного втручання. Підґрунтям для такого короткотермінового терміну передопераційної підготовки стали результати експериментального дослідження.

До II контрольної групи увійшли пацієнти ($n = 30$) з туберкульозним спондилітом грудних і поперекових хребців із застосуванням традиційних підходів до лікування ТС — передопераційна підготовка з використанням 3–5 специфічних АБП першого ряду без визначення чутливості протягом 2–3 місяців з подальшим оперативним втручанням — декомпресивна

некректомія уражених хребців і переднім спондилодезом аутотрансплантантом, взятим з фрагменту ребра (в разі торакального доступу) або з крила клубової кістки при оперативному втручанні на поперековому відділі хребта. II група хворих аналізувалася в ретроспективному плані (на підставі аналізу історій хвороби пацієнтів, які перебували на лікуванні у відділенні кістково-суглобового туберкульозу Харківської ОТЛ № 1 у 2000–2004 рр. Лікування проводилось згідно діючого на той час директивного документу — наказу № 499 МОЗ України від 28.10.2003 р.

Критерії включення у дослідження: туберкульозний спондиліт в активній фазі (верифікований патоморфологічно і / або бактеріологічно).

Критерії виключення з дослідження: вік старше 75 років; операції на хребті в анамнезі; наявність декомпенсованих супутніх (НЕ туберкульозних) уражень.

Сполучні туберкульозні ураження спостерігалися у 6 (20,0 %) пацієнтів I групи та 8 (26,7 %) — II групи. ТС супроводжували: легеневий туберкульоз (3 (10,0 %) та 5 (16,7 %) випадків відповідно), а також туберкульоз сечостатевої системи, лімфатичних вузлів та шкіри (по 1 (3,3 %) спостереженню в кожній з груп на кожен локалізацію).

Норицеву форму ТС виявлено в 5 (16,7 %) хворих основної групи та в 6 (20,0 %) — контрольної.

За віком, статтю, кількістю уражених хребтових рухових сегментів, активності специфічного запального процесу пацієнти основної і контрольної груп не мали вірогідної різниці, тому проведення порівняння результатів лікування пацієнтів обох груп в найближчому (3 місяці) і віддаленому періодах (1–2 роки) вважаємо цілком коректним.

Під час клінічних досліджень проводили стандартне ортопедичне обстеження та вивчення неврологічного статусу за клінічною шкалою ASIA.

З методів променевої діагностики використовували оглядову спондилографію в двох проекціях, комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію. У разі наявності нориць виконували фістулографію у спеціалізованому протитуберкульозному закладі.

Для етіологічної лабораторної діагностики туберкульозу використовували в обох групах хворих пунктат напливного абсцесу, виділення з нориці (при норицевих формах ТС), а також в основній групі — патологічний матеріал, взятий під час черезшкірної пункційної і трепанаційної біопсії тіл уражених хребців. Пункції паравертебральних абсцесів виконані у 21 хворого. Пункційна біопсія тіл хребців застосована у 17 хворих; проводилася під контролем ЕОП та рентгенографії. Пункція забрюшинних абсцесів проводилась під контролем УЗД. Черезшкірна трепанаційна біопсія тіл хребців застосована у 9 хворих. Обстеження з використанням хірургічних біопсійних методик від отримання матеріалу до встановлення діагнозу тривало від двох-трьох днів до двох тижнів.

Слід зазначити, що мікробіологічні дослідження грають найважливішу роль як при легеневому туберкульозі так і у виявленні, діагностиці та диференціації туберкульозного спондиліту, виборі раціональних схем хіміотерапії і оцінці їх ефективності, а також під час прогнозування перебігу інфекційного процесу. Особливістю будь-якого патологічного матеріалу при позалегенових формах туберкульозу є олігобацільярність, що обумовлює особливе ставлення і велику ретельність при проведенні мікробіологічного дослідження. Найбільш доступним патологічним матеріалом для бактеріологічного дослідження при ТС є гній напливних абсцесів. При норицевих формах спондиліту можливо взяття матеріалу з норицевого ходу.

Поряд з цим важливим джерелом патологічного матеріалу для бактеріологічного дослідження служать оперативні втручання. Матеріал може складатися з гнійно-некротичних мас, грануляцій, рубцевої тканини,

кісткових фрагментів. Мікробіологічне дослідження включає мікроскопію, культуральне дослідження (посів), видову ідентифікацію виділеної культури і визначення лікарської стійкості збудника до протитуберкульозних препаратів [29, 36, 40, 78, 171].

Світлова мікроскопія за Цілем-Нельсену дозволяє виявити кислотостійкі мікобактерії при їх наявності більше 5000 в 1 мл досліджуваного матеріалу. Культуральний метод дослідження, або метод посіву, відрізняється більшою чутливістю і має ряд переваг в порівнянні з методом мікроскопії. Він дозволяє виявляти МБТ при наявності в досліджуваному матеріалі декількох десятків життєздатних особин збудника [40, 95, 173].

Одним із сучасних методів ідентифікації виду мікобактерії і швидкого визначення лікарської стійкості є молекулярно-генетичний метод з використанням ПЛР. Він застосовується як додатковий в складних диференційно-діагностичних випадках в висококваліфікованих лабораторіях. ПЛР дозволяє протягом декількох годин виявити унікальні послідовності ДНК, специфічні для МБТ [25, 32, 40, 139].

Є.Б. Вишневська (2005) та інші автори, які займалися ПЛР-аналізом при позалегеновому туберкульозі, дають суперечливу оцінку ефективності даного методу [25, 32, 53]. Якщо в разі аналізу біологічних рідин (мокротиння, промивних мас бронхів, лаважу, ліквору, сечі та ін.) в процесі предпосівної обробки відбувається концентрування вихідного матеріалу при центрифугуванні, то зразки тканин і кісток концентрувати не можливо. При позалегенових локалізаціях використовують малий обсяг матеріалу, тому висока ймовірність того, що при незначній кількості МБТ в зразку вони не потраплять в досліджуваний фрагмент. Крім того, надлишок ДНК в досліджуваному матеріалі заважає проведенню специфічної ПЛР, а будь-який зразок тканини містить, крім цільової ДНК, незрівнянно більшу кількість ДНК клітин господаря. При високому вмісті МБТ в тканинах застосовують розведення виділеної ДНК, але при олігобацілярних зразках

(що характерно для позалегеневого туберкульозу) розведення може привести до втрати цільової ДНК [49, 114, 146, 151].

В даний час відповідно до положень доказової медицини обґрунтовано необхідність впровадження в практику етіологічної діагностики туберкульозу органів дихання. Слід зазначити, що у випадку позалегеневого туберкульозу етіологічна діагностика не являється обов'язковою, а діагностика КСТ і ТС, зокрема, ґрунтується на двох базових блоках: клініко-рентгенологічних даних і даних лабораторних досліджень. Клініко-рентгенологічні дослідження є найбільш доступними і широко застосовуються в світі, будучи основою для встановлення діагнозу КСТ. Дані КТ і МРТ дозволяють при високій кваліфікації лікаря досить чітко диференціювати туберкульозний спондиліт від спондиліту іншої інфекційної природи [81, 82, 137, 160]. Але з позиції доказової медицини, верифікований (доведений) діагноз КСТ повинен базуватися на даних бактеріологічного та гістологічного дослідження патологічного матеріалу [27, 91, 144].

Класичний гістологічний метод дослідження вимагає великого професійного досвіду. Туберкульоз є типовим представником гранулематозних хвороб, тому наявність добре сформованих епітеліоїдних гранульом, казеозного некрозу і детекція етіологічного агента в препараті для мікроскопії, пофарбованому за Цілем-Нільсеном, є обов'язковими для постановки діагнозу «туберкульозний спондиліт» в розвинутих країнах світу і деяких країнах СНД (Казахстан, Росія). В нашій державі в більшості випадків діагноз КСТ ставиться на підставі лише клініко-рентгенологічних даних. Така ситуація зумовлена відсутністю науково-методичного центру, який би координував спеціалізовану медичну допомогу хворим з ПЛТ, незначною кількістю спеціалізованих відділень, які в змозі надавати сучасну високотехнологічну допомогу хворим з КСТ, та їх недостатнім оснащенням сучасною діагностичною апаратурою [38, 45, 125–128].

Бактеріологічне підтвердження діагнозу залишається «золотим стандартом» фтизіатрії і є найбільш специфічним, з одного боку, і найбільш складним, з іншого. Часто мала кількість діагностичного матеріалу, низьке бактеріальне навантаження (олігобацілярність) і наявність інгібіторів росту *M. tuberculosis* (присутність крові в матеріалі) роблять бактеріологічні методи діагностики КСТ малоінформативними [52, 78, 178].

Чутливість методу мікроскопії за Цілем-Нільсеном при перегляді позалегенових зразків становить 10–37 % [78, 107, 201].

При посіві операційного матеріалу від хворих ТС в дослідженні китайських авторів позитивний результат отриманий в 43,8 % (31 пацієнт) [202], французьких — в 16,2 % (37 пацієнтів) [214], в індійських — 39,1–49,2 % (65 пацієнтів) [193]. Z. Zhang (2012), навів дані про виділення на щільних і рідких середовищах 92 (60,1 %) культур збудника зі 153 зразків операційного матеріалу хворих ТС. Загальний час від моменту посіву до отримання результату чутливості склав 56,8 днів [180].

Діагностиці туберкульозу легенів та деяких форм ПЛТ (урологічний, туберкульоз очей) молекулярно-генетичними методами присвячено порівняно багато статей, при чому всі автори визнають цей метод як найбільш перспективний для верифікації діагнозу. Поруч з цим, етіологічній діагностиці ТС методом ПЛР присвячено небагато робіт. Ряд публікацій по цій тематиці є суперечливими [113, 135, 191].

Методи лабораторної діагностики, яка проводилася в сертифікованих лабораторіях ОПТД № 1 м. Харкова сумісно з лікарем-бактеріологом, включали:

— молекулярно-біологічний метод швидкого визначення наявності МБТ в патологічному матеріалі та чутливості до протитуберкульозних препаратів з використанням ПЛР застосовувався у хворих основної групи. Дослідження для виявлення ДНК *m. tuberculosis-complex* проведені в 45 зразках патологічного біопсійного матеріалу, взятого з вогнищ деструкції. Наявність тотальної ДНК з клінічних зразків визначали з

використанням набору для виділення нуклеїнових кислот «Амплітуб-РВ» «М-сорб-туб-2» відповідно до інструкції виробника. Дане дослідження проводилось лише в пацієнтів основної групи;

– методи бактеріологічного дослідження патологічного матеріалу хворих обох груп з використанням прямої мікроскопії мазків та мікроскопії мазків, підготовлених після збагачення (центрифугування, флотації, мікрофлотації) з наступним фарбуванням по Цилю-Нільсену або люмінесцентними фарбниками.

– для гістологічних досліджень операційний матеріал хворих на ТС обох груп (кісткові секвестри, некротизовані ділянки кістки, грануляції, піогенні оболонки напливних абсцесів та ін.) фіксували у 10 % розчині формаліну. Потім м'які тканини заливали у парафін, а кісткову тканину декальціювали у 5 % розчині азотної кислоти та заливали у целоїдин. Зрізи фарбували гематоксилін-еозином та пікрофуксином по Ван Гізону і проводили світлооптичне дослідження.

Для лікування хворих на ТС на підставі традиційних підходів (контрольна група) використані методики оперативного лікування, що включають санацію абсцесів, резекцію або некректомію вогнища деструкції, стабілізацію уражених відділів хребта за допомогою переднього або передньобокowego спондилодеза аутотрансплантатом, іммобілізацію і розвантаження хребта в до- і післяопераційному періоді з використанням постільного режиму.

Принциповими відмінностями в лікуванні пацієнтів основної групи були наступні:

- 1) обов'язкове дослідження патологічного матеріалу вогнища деструкції з визначенням чутливості МБТ до АБТ;
- 2) короткотерміновий курс інтенсивної АБТ на протязі 2–3 тижнів з урахуванням чутливості МБТ до АБП;

3) при виконанні оперативного втручання замість аутотрансплантата використовувався роздвижний телескопічний титановий кейдж.

На наш погляд, використання кейджів для переднього спондилодезу у пацієнтів з ТС порівняно з аутотрансплантатами має цілий ряд переваг:

Титанові імпланти для передніх доступів за своїми біомеханічними показниками перевершують кісткову тканину. Такі конструкції здатні витримувати навантаження більше 3-х тонн. Частота формування кісткового анкілозу при використанні титанових кейджів при оперативному лікуванні ушкоджень хребта аналогічна такій при застосуванні кістки і досягає 80–93 % (Яблонський П. К. та ін., 2016; An H. S., Seldomridge J. A., 2016).

Поряд з цим, телескопічні тілозамісні імпланти дозволяють забезпечити:

- відновлення висоти міжтілового простору;
- фіксацію і стабілізацію опорних колон хребта;
- індивідуально підбирати кінцеві частини відповідно до анатомії хребта пацієнта;
- коригувати сагітальну деформацію хребта за рахунок можливості дистракції.

Важливо зазначити, що оперативні втручання пацієнтам обох груп проводилися, як етап лікування, після проведення базової антибактеріальної та патогенетичної терапії.

Бактеріологічне підтвердження діагнозу отримано у 12 (40,0 %) хворих контрольної групи, з них у 6 (20,0 %) хворих МБТ виділені тільки методом посіву, в 4 (13,3 %) — тільки методом бактеріоскопії, і у 2 (6,7 %) випадках позитивні результати були отримані двома методами.

Аналіз інформативності результатів бактеріологічного дослідження різного патологічного матеріалу у пацієнтів контрольної групи показав, що найбільша кількість позитивних результатів, як методом посіву, так і бактеріоскопічним, отримана із вмісту абсцесів — у 9 (30,0 %) хворих. Гній

на тампонах та виділення з нориць мали значимо меншу кількість позитивних результатів — у 2 (6,7 %) хворих ($p < 0,01$). Також низька частота виділення МБТ виявлена з операційного матеріалу, включаючи грануляції та казеозні маси — у 5 хворих (16,7 %).

Серед пацієнтів основної групи бактеріологічне підтвердження було отримане в 10 (33,3 %) хворих.

Таким чином, проведенні бактеріологічні дослідження підтверджують дані інших авторів, що особливістю будь-якого патологічного матеріалу при КСТ є його олігобацилярність. Це обумовлює особливе відношення до мікробіологічного дослідження, велику ретельність при його проведенні та необхідність вдосконалення бактеріологічних методів діагностики КСТ.

При проведенні етіологічної діагностики у пацієнтів основної групи пункції паравертебральних абсцесів виконані у 21 хворого з позитивним результатом у 11 (52,4 %) випадках. Позитивним результатом вважалося виявлення в пунктаті бактеріальної флори або МБТ (як методом ПЛР так і бактеріологічним методом), однак і їх відсутність не могло свідчити проти діагнозу ТС.

Діагностична пункційна біопсія тіл хребців, що проводилася під контролем ЕОП та рентгенографії, застосована у 17 хворих і дозволила в одному (5,9 %) випадку діагностувати метастаз раку в тіло хребця, в трьох (17,6 %) — первинні пухлини хребта, у 9 (52,9 %) хворих — туберкульоз та у 4 (23,6 %) — неспецифічний остеомієліт хребта.

Методом діагностичної черезшкірної трепанобіопсії тіл хребців, що виконана за допомогою ЕОП заднім доступом через корінь дуги враженого хребця у 9 хворих, у 5 (55,6 %) випадках діагностовано туберкульозний спондиліт, у 1 (11,1 %) — первинна пухлина хребта та ще у 1 (11,1 %) — метастаз раку в тіло хребця. У 2 (22,2 %) пацієнтів етіологію запального процесу бактеріологічним методом не встановлено. Цим хворим діагноз був встановлений на підставі патоморфологічного дослідження.

Таким чином, використання хірургічних методик отримання біопсійного матеріалу при спондиліті та інших захворюваннях хребта у всіх випадках невизначеної етіології патологічного процесу дозволяє в більшості спостережень уникнути діагностичних помилок і суттєво скоротити терміни діагностичного обстеження до 2 тижнів замість 2–4 місяців, що витрачаються зазвичай для діагностичного динамічного спостереження за хворими.

Результати молекулярно-біологічних методів етіологічної діагностики спондиліту у пацієнтів основної групи. ДНК *m. tuberculosis complex* була виявлена методом ПЛР в 40 (88,9 %) з 45 зразків операційного матеріалу пацієнтів з гістологічно підтвердженим діагнозом ТС (така кількість обумовлена тим, що в одного пацієнта бралось по кілька зразків). В цілому, підтвердження діагнозу ТС за результатами ПЛР і культуральних методів було отримано при дослідженні зразків операційного матеріалу у 28 (93,7 %) пацієнтів основної групи з гістологічно верифікованим діагнозом ТС. При порівнянні діагностичної інформативності молекулярно-генетичний метод показав безперечну перевагу над бактеріологічними методами (при посіві на щільні і в рідкі поживні середовища сумарно) — 88,9 та 40,0 % позитивних результатів відповідно; ($p < 0,05$).

Віддалені результати лікування ТС вивчені у 26 хворих I групи (86,7 %) і у 25 хворих II групи (83,3 %) у термін від 1 до 10 років. Решта пацієнтів були мешканцями віддалених регіонів України і простежити результати лікування у них не вдалося. Клінічне, рентгенологічне, неврологічне обстеження, а також в показаних випадках КТ не виявили рецидивів захворювання.

Аналіз результатів стандартного підходу до лікування хворих на ТС з контрольної групи виявив наступне. Перед- і післяопераційний періоди на тлі суворого постільного режиму загальною тривалістю в залежності від локалізації процесу від 2–3 до 4–6 міс. обумовили тривалу гіподінамію з негативним впливом на функціональний стан органів та систем

з розвитком лімфостазу нижніх кінцівок (30,0 %) та симптомами венозної недостатності нижніх кінцівок в ранньому післяопераційному періоді (36,7 %). Встановлено значне уповільнення репаративних процесів в кістковій тканині з формування кісткового блоку між резектованими тілами хребців в терміни від 1 до 2 років. Вихід хворих на інвалідність I та II груп досягав 90 %.

У хворих основної групи, де проводилася інтенсивна короткочасна (2–3 тижні) антибактеріальна терапія з урахуванням чутливості МБТ до АБП з наступним виконанням оперативного втручання з використанням телескопічного титанового роздвижного кейджу, використання методик рухової реабілітації у разі неврологічних ускладнень дозволило у 93,3 % випадків досягти покращення або повного відновлення втраченої спроможності пацієнта до ходьби або пересування. Лише у 2 (6,7 %) хворих з вираженим неврологічним дефіцитом не отримано значного регресу неврологічної симптоматики. Тільки 5 (16,7 %) осіб змінили роботу, 7 (23,3 %) отримали інвалідність III групи, 16 (53,3 %) пацієнтів — інвалідність II групи, інші 2 (6,7 %) через 6–8 місяців повернулися до попередньої роботи.

Аналіз віддалених результатів, проведений у обстежених хворих основної групи з проведенням інтенсивної короткочасної (2–3 тижні) антибактеріальної терапії (з урахуванням чутливості МБТ до АБП) з наступним виконанням оперативного втручання з використанням телескопічного титанового роздвижного кейджу, показав, що дана методика дозволяє добитися високої ефективності лікування.

Таким чином, нова методика лікування ТС в основній групі в порівнянні з традиційними стандартами хірургічних втручань в контрольній групі дозволила: 1) уникнути прогресування ТС, розвитку ускладнень захворювання ($p < 0,05$) та ускладнень, пов'язаних з трансплантатом (переломи, зміщення автотрансплантату, кейджу) ($p < 0,05$), в ранньому післяопераційному періоді; 2) суттєво підвищити ефективність лікування за рахунок збільшення відмінних результатів

(46,7 % та 26,7 % відповідно) та зменшення задовільних (13,3 та 23,3 % відповідно) та незадовільних (0,0 та 10,0 % відповідно; $p < 0,05$) результатів за загальноприйнятою бальною шкалою Ульріха Е. В., Мушкіна О. Ю., 2004 у віддалених термінах спостереження; 3) суттєво скоротити стаціонарний етап лікування ((96 ± 12) та (190 ± 21) ліжко-днів відповідно) ($p < 0,001$).

Показово, що достовірність статистичних відмінностей між результатами лікування різних груп хворих висока.

Таким чином, загальноприйняті методики передопераційного ведення хворих, операцій та післяопераційного лікування, що передбачають тривалий постільний режим, призводять до уповільнення процесу регенерації в зоні резекції вогнища деструкції в хребетних сегментах. У зв'язку з цим розвивається остеопороз кісткової тканини, значно сповільнюється формування кісткового анкілозу резектованих хребців.

Уповільнене формування кісткового блоку, м'язова атрофія через тривалу гіподинамію, функціональні порушення ряду органів і систем організму не дозволяють проводити ранню реабілітацію хворих, в результаті чого вони змушені тривалий час користуватися корсетами і милицями до 2–3 років. Весь цей період вони є інвалідами I–II груп.

Аналіз результатів лікування спондилітів за традиційним підходом в контрольній групі хворих дозволив зробити висновок, що передопераційний і післяопераційний періоди на тлі суворого постільного режиму, загальна тривалість яких склала в залежності від локалізації процесу від 2–3 до 4–6 місяців, обумовлювали тривалу гіподинамію, яка негативно впливала на функціональний стан органів та систем, значно уповільнювали репаративні процеси в кістковій тканині. Так, формування кісткової мозолі між резектованими тілами хребців відбувалося в терміни від 1 до 2 років. Вихід хворих на інвалідність I та II груп становив близько 90 % (в контрольній групі).

Причому, з 30 хворих основної групи тільки 5 осіб змінили роботу, 7 отримали інвалідність III групи, 18 пацієнтів — інвалідність II групи, інші через 6–8 місяців повернулися до попередньої роботи.

Слід зазначити також, що середній термін стаціонарного лікування в пацієнтів основної групи був суттєво менший, ніж в контрольній групі (основна група — (96 ± 12) , контрольна — (190 ± 21) днів).

На наш погляд, така суттєва відмінність в термінах стаціонарного лікування зумовлена перш за все проведенням етіологічної діагностики з виявленням чутливості МБТ до АБП, з подальшим призначенням АБТ з урахуванням проведеного дослідження, проведенням короткотермінової інтенсивної передопераційної підготовки та використанням при проведенні оперативного втручання сучасних конструкцій для переднього спондилодезу, що дозволяє суттєво раніше проводити реабілітацію та вертикалізацію прооперованих пацієнтів, суттєво скоротивши стаціонарне лікування.

Для підтвердження цієї думки був проведений кореляційний аналіз, під час якого досліджувався вплив деяких факторів (вік пацієнта, тривалість компресії структур спинного мозку, термін етіологічної діагностики ТС, тривалість постільного режиму, тривалість передопераційної підготовки інструментальний спосіб інтраопераційної стабілізації резектованих тіл хребців) на результат хірургічного лікування хворих на туберкульозний спондиліт (табл. 6.1).

Згідно з таблицею 6.1, хороший результат хірургічного лікування мав сильні й обернено пропорційні кореляційні зв'язки з усіма досліджуваними клінічними параметрами: віком хворого ($r = -0,8$; $p < 0,001$), тривалістю компресії структур спинного мозку в тижнях ($r = -0,9$; $p < 0,001$), терміном етіологічної діагностики ТС в тижнях ($r = -0,8$; $p < 0,001$), тривалістю постільного режиму в тижнях ($r = -0,9$; $p < 0,001$), тривалістю передопераційної підготовки в тижнях ($r = -0,9$;

$p < 0,001$) та інструментальним способом інтраопераційної стабілізації резектованих тіл хребців ($r = 0,7$; $p < 0,001$) (рис. 6.1).

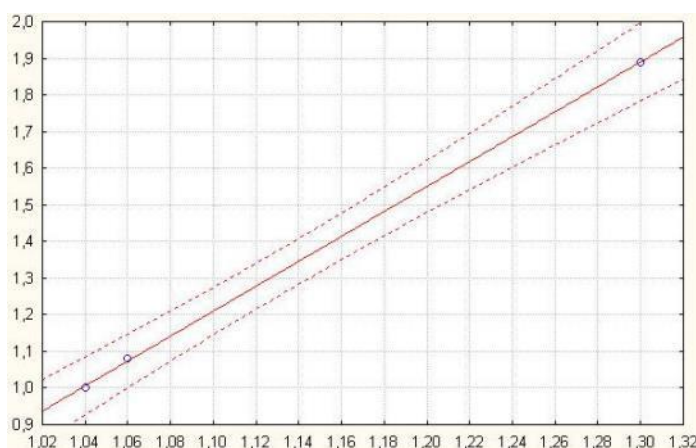
Таблиця 6.1

Характер кореляційних зв'язків між клінічними параметрами та результатом хірургічного лікування хворих на туберкульозний спондиліт

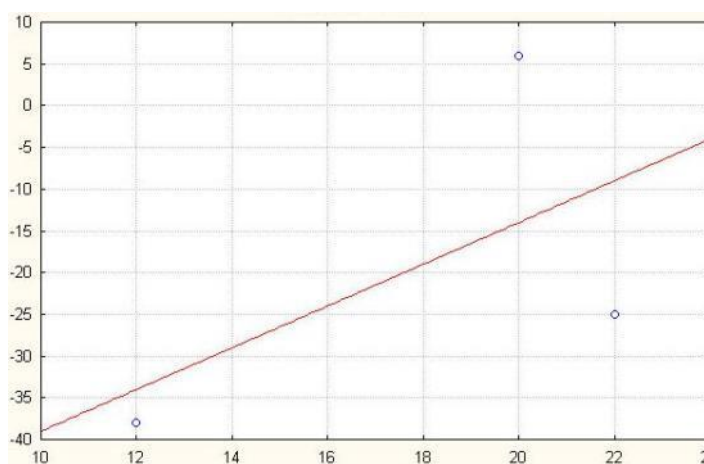
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1,0	0,0	-0,2	0,4	0,3	0,0	-0,1	-0,8
2	0,0	1,0	0,1	0,4	0,3	0,4	0,2	-0,9
3	-0,2	0,1	1,0	0,1	0,7	1,0	0,9	-0,8
4	0,4	0,4	0,1	1,0	0,9	1,0	0,9	-0,9
5	0,3	0,3	0,7	0,9	1,0	1,0	0,7	-0,9
6	0,0	0,4	1,0	1,0	1,0	1,0	-0,1	0,7
7	-0,1	0,2	0,9	0,9	0,7	-0,1	1,0	1,0
8	-0,8	-0,9	-0,8	-0,9	-0,9	0,7	-0,8	1,0

Примітка: 1 — вік хворого, 2 — тривалість компресії структур спинного мозку в тижнях, 3 — термін етіологічної діагностики ТС в тижнях, 4 — тривалість постільного режиму в тижнях, 5 — тривалість передопераційної підготовки в тижнях, 6 — інструментальна стабілізація резектованих тіл хребців, 7 — стабілізація резектованих тіл хребців утотрансплантатом, 8 — хороший результат хірургічного лікування.

Іншими словами, чим молодший був пацієнт, чим менше тривали у нього неврологічні розлади, швидше проводили етіологічну діагностику ТС і тим самим скорочували термін передопераційної підготовки та тривалість постільного режиму і застосовували інструментальний спондилодез, тим кращім був результат хірургічного лікування.



а



б

Рис. 6.1. Лінія регресії параметрів 5 (тривалість передопераційної підготовки в тижнях) до 7 (хороший результат хірургічного лікування) (а) й 1 (вік хворого) до 4 (тривалість компресії структур спинного мозку в тижнях) (б) – апроксимовані криві.

За результатами кореляційного аналізу виявлено також декілька цікавих взаємозв'язків. Від тривалості компресії структур спинного мозку помірно залежали термін перебування хворого на постільному режимі ($r = 0,4$; $p < 0,05$) та застосування інструментальної фіксації резектованих тіл хребців ($r = 0,4$; $p < 0,05$). В свою чергу, на тривалість неврологічних розладів помірно впливав вік пацієнтів ($r = 0,4$; $p < 0,05$). Цілком очікуваними виявилися прямі сильні кореляції між термінами етіологічної діагностики ТС, перебуванням на постільному режимі ($r = 0,7$; $p < 0,001$) та доопераційної підготовки ($r = 0,9$; $p < 0,001$).

Враховуючи той факт, що групи хворих відрізнялись одна від одної за методикою етіологічної діагностики, терміном передопераційної діагностики і постільного режиму, а також способом фіксації резектованих тіл хребців, очікуваними були сильні оборотно пропорційні кореляційні зв'язки між цими параметрами й інструментальним спондилодезом і сильні прямо пропорційні взаємозв'язки з кістково-пластичним спондилодезом (табл. 6.1).

Подальше підвищення ефективності лікування хворих на ТС, на наш погляд, буде залежати наперед за все від своєчасності етіологічної діагностики, вивчення кровозабезпечення спинного мозку, розробки схем направленої нейровазотропної терапії, удосконалення методів нейростимуляційного лікування.

Таким чином, при порівняльному аналізі найближчих і віддалених результатів хірургічного лікування пацієнтів обох груп з ТС грудних і поперекових хребців отримані результати, які яскраво засвідчували високу клінічну ефективність запропонованої методики лікування пацієнтів основної групи. Основними підтверджуючими фактами підвищення ефективності лікування пацієнтів основної групи в проведеному дослідженні були скорочення етапу підготовки до радикальних операцій, зниження кількості запальних ускладнень, значне скорочення термінів стаціонарного лікування, поліпшення якості життя, значно менша частота виходу на інвалідність та суттєво кращі результати лікування.

Застосована нами методика лікування у пацієнтів основної групи з призначенням короткотермінового курсу інтенсивної специфічної АБТ з урахуванням чутливості МБТ до АБП в передопераційному періоді дозволяє досягти компенсації запального процесу і провести оперативне втручання без ризику генералізації захворювання, а проведення оперативного втручання з використанням після сануючого етапу операції спондилодезу з допомогою роздвижного кейджа (замість ауто трансплантату) дозволяє проводити ранню реабілітацію хворих

у післяопераційному періоді, що сприяє нормалізації процесів обміну, прискоренню формування спондилодезу в зоні специфічного запалення, швидкому відновленню фізичної активності хворого і як наслідок — суттєве зменшення терміну лікування, та дає можливість отримати суттєво кращі результати лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення, експериментальне обґрунтування та практичне вирішення актуального завдання травматології та ортопедії, пов'язаного з покращенням результатів лікування пацієнтів з ТС шляхом удосконалення етіологічної діагностики, скорочення передопераційного періоду за рахунок призначення АБП з урахуванням чутливості МБТ та прискорення формування кісткового блоку у разі використання роздвижних титанових кейджів для переднього спондилодезу під час оперативного етапу лікування. Туберкульозний спондиліт є тяжким інвалідізуючим специфічним ураженням опорно-рухового апарату, лікування якого є складним завданням ортопедії, що потребує вирішення. Не вивченими є також сучасні клініко-морфологічні особливості захворювання, можливості етіологічної діагностики ТС, не встановлені терміни передопераційної підготовки.

1. Створена нова модель експериментального туберкульозного спондиліту на основі введення культури мікобактерій туберкульозу у тіло L_{III} хребця з штучно створеним порушенням кровообігу дозволяє відтворити стадії захворювання та вивчити сучасні особливості клініко-морфологічного перебігу захворювання.

2. За результатами експериментального моделювання виявлена ідентичність туберкульозного спондиліту у людини та моделі туберкульозу хребта у морської свинки; простежена стадійність розвитку спондиліту в експерименті, яка співпадає зі стадіями клінічної класифікації Е.М. Беллендира: до 4 тижнів розвивається туберкульозний остит (преспондилітична стадія), до 8 тижнів спостерігається прогресування спондиліту (спондилітична стадія). Під впливом сучасних АБП виявлено відсутність генералізації туберкульозу, пригнічення та відмежування локального патологічного процесу від здорових тканин вже на стадії туберкульозного оститу. Отримані результати є підставою для перегляду

термінів передопераційної підготовки та необхідності обов'язкового врахування результату дослідження чутливості МБТ до АБП.

3. Аналіз результатів етіологічної діагностики пацієнтів основної і контрольної групи засвідчує порівняно низьку ефективність бактеріологічних методів діагностики і високу ефективність ПЛР при ТС. Доведена доцільність і висока ефективність хірургічних біопсійних методик для етіологічної діагностики туберкульозного спондиліту, що дозволяє дослідити чутливість МБТ до АБП.

4. Розроблена методика оперативного лікування ТС з використанням телескопічних титанових кейджів при виконанні спондилодезу після короткотермінової інтенсивної антибактеріальної терапії на основі етіологічної діагностики є перспективним напрямком хірургічного лікування ТС.

5. Використання нової методики хірургічного лікування ТС дозволяє, у порівнянні з традиційним підходом, суттєво покращити результати лікування за рахунок значного скорочення етапу підготовки до радикальних операцій (2–3 тижні проти 2–6 місяців), значущого зниження кількості ускладнень, скорочення термінів стаціонарного лікування ((96 ± 12) проти (190 ± 21) ліжко-днів) і соціальної адаптації хворих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Отримані результати проведеного експериментального дослідження обґрунтовують ефективність використання короткочасної передопераційної АБТ протягом 3–4 тижнів з наступним проведенням оперативних втручань без ризику генералізації захворювання.

2. Використання запропонованих методик етіологічної діагностики дозволяє суттєво прискорити коректну постановку клінічного діагнозу і призначення адекватної АБТ.

3. Використання роздвижного титанового кейджу для переднього спондилодезу при оперативних втручаннях у пацієнтів з ТС суттєво покращує результати та скорочує терміни лікування, знижує ризик виникнення ускладнень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрикосов, А. И., Струков, А. И. (1961). *Патологическая анатомия*. Москва: Медгиз.
2. Альварес Фигероа, М. В., Долгова, Е. А., Шипулин, Г. А. (2007). *Разработка ПЦР тест-систем с гибридизационно-флюоресцентной детекцией продуктов амплификации для видового дифференцирования Mycobacterium tuberculosis complex. Молекулярная диагностика. Сб. трудов VI всеросс. науч.-практ. конф.* Москва, 52–60.
3. Андреевская, С. Н., Ларионова, Е. Е., Смирнова, Т. Г., Андриевская, И. Ю., Киселева, Е. А., Черноусова, Л. Н. (2016). Лекарственная чувствительность медленно растущих нетуберкулезных микобактерий. *Туберкулез и болезни легких*, 4, 43–50.
4. Андреевская, С. Н., Смирнова, Т. Г., Ларионова, Е. Е., Черноусова, Л. Н. (2012). Особенности выживания штаммов *M.tuberculosis* W кластера. Материалы I Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров» «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации». Санкт-Петербург, 170–171.
5. Ардашев, И. П., Ардашева, Е. И. (2009). Вертебральная инфекция. *Хирургия позвоночника*, 2, 68–78.
6. Ариэль, Б. М. (1997). *Патоморфоз внелегочного туберкулеза в аспекте проблемы эволюции инфекций*. Внелегочный туберкулез — актуальная проблема здравоохранения. Труды Всероссийской научно-практической конференции НИИФ МЗ РФ. Санкт-Петербург, 25–26.
7. Ариэль, Б. М., Беллендир, Э. Н. (2008). *Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза*. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу, под ред. Левашева, Ю. Н., Репина, Ю. М. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 4, 82–87.

8. Баринов, В. С., Мальченко, О. В. (2013). *Внелегочный туберкулез*. Санкт-Петербург: СпецЛит.
9. Батыршина, Я. Р., Краснов, В. А., Петренко, Т. И. (2016). Результаты лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и эффективность резекционной хирургии у пациентов с факторами риска неблагоприятных исходов. *Туберкулез и болезни легких*, 94(5), 28–34.
10. Беллендир, Э. Н. (1968). *Особенности восстановительных процессов при пластическом замещении костных полостей после удаления туберкулезных очагов в эксперименте*. (Автореф. дис. докт. мед. наук). Ленинград.
11. Беллендир, Э. Н. (1983). Экспериментальная патология и хирургия внелегочного туберкулеза и ее клиническое значение. *Хирургия внелегочного туберкулеза*. Ленинград, 13–27.
12. Беллендир, Э. Н. (2006). *Современное представление о патогенезе внелегочного туберкулеза*. Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза, Научные труды Всероссийской научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 225–226.
13. Беллендир, Э. Н., Аджамов, Б. М., Долгова, И. Б. (2003). Экспериментальная оценка новых пластических материалов в хирургии костного туберкулеза. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*, 5, 45–48.
14. Беляева, Е. Н., Старшинова, А. А., Павлова, М. В., Потепун, Т. Б., Сапожникова, Н. В., Чернохаева, И. В., Арчакова, Л. И. (2015). Сравнение клинико-рентгенологической характеристики туберкулеза при множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя. *Медицинский альянс*, 1, 214–215.
15. Беляков, М. В. (2006). *Применение углерод углеродных имплантатов для переднего спондилодеза при воспалительных заболеваниях позвоночника*. (Автореф. дис. канд. мед. наук). Санкт-Петербург.

16. Беляков, М. В., Кафтырев, А. С., Гусева, В. Н., Сердобинцев, М. С., Мушкин А. Ю. (2008). Применение небιологических пластических материалов в хирургии костно-суставного туберкулеза. *Хирургическое лечение костно-суставного туберкулеза*. Под ред. Левашева, Ю. Н., Мушкина, А. Ю. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 203–214.
17. Бергхов, П. К. (2010). *Мелкие домашние животные*. Москва: Аквариум-принт.
18. Бурлаков, С. В., Олейник, В. В., Вишневский, А. А. (2013). Влияние длительности заболевания туберкулезным спондилитом на развитие осложнений. *Травматология и ортопедия России*, 1(67), 61–66.
19. Валиев, Р. Ш., Валиев, Н. Р. (2015). Бактериостатическая активность крови больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и ее клиническое значение. *Туберкулез и болезни легких*, 5, 52–53.
20. Веснин, В. В., Голка, Г. Г. (2018). *Результаты оперативного лечения туберкулезного спондилита*. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні дослідження в ортопедії та травматології», 34–35.
21. Веснін, В. В., Голка, Г. Г. (2016). Модель туберкульозного спондиліту. Україна. Патент 112423.
22. Веснін, В. В., Голка, Г. Г. (2017). Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту. Україна. Патент 115503.
23. Веснін, В. В., Голка, Г. Г. (2018). *Експериментальне моделювання туберкульозного спондиліту*. III Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування», 17–18.
24. Веснін, В. В., Голка, Г. Г., Олійник, А. О. (2018). *Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту*. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 192-2018.

25. Вишневская, Е. Б. (1998). Особенности выделения ДНК для полимеразной цепной реакции при туберкулезе внелегочных локализаций. *Проблемы туберкулеза*, 5, 40–42.
26. Вишневский, А. А., Бурлаков, С. В., Олейник, В. В., Макаровский, А. Н., Решетнева, Е. В., Назаров, С. С. (2012). *Причины осложнений хирургического лечения туберкулезного спондилита. Материалы I Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров» «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации»*. Санкт-Петербург, 81–82.
27. Вишневский, А. А., Бурлаков, С. В., Решетнева, Е. В., Гусева, В. Н., Олейник В. В. (2012). Клинические особенности диагностики туберкулезного спондилита. *Вопросы Травматологии и Ортопедии*, 4, 47–53.
28. Вишневский, Б. И., Маничева, О. А., Вишневская, Е. Б., Оттен Т.Ф. (1998). Биологические особенности и проблемы выявления возбудителя туберкулеза внелегочной локализации. *Проблемы туберкулеза*, 2, 34–36.
29. Вишневский, Б. И., Маничева, О. А., Вишневский Е. Б. (2006). Особенности бактериовыделения и лекарственной устойчивости микобактерий при внелегочном туберкулезе. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*, 11, 18–21.
30. Вишневский, Б. И., Маничева, О. А., Яблонский, П. К. (2014). Вирулентность *Mycobacterium Tuberculosis*. *Инфекция и иммунитет*, 4(4), 319–330.
31. *Внелегочной туберкулез*. (2000). Руководство для врачей / Под ред. Васильева, А. В. Санкт-Петербург.
32. Вязовая, А. А., Мокроусов, И. В., Журавлев, В. Ю., Соловьева, Н. С., Оттен, Т. Ф., Маничева, О. А. ... Нарвская, О. В. (2016). Молекулярная характеристика мультирезистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*,

выделенных на Северо-Западе России. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*, 1, 30–33.

33. Галинская, Л. А. (2013). *Туберкулез. Профилактика и лечение*. Ростов-на-Дону: Феникс.

34. Гарбуз, А. Е., Мушкин, А. Ю., Беллендир, Э. Н., Баринов, В. С., Ягофарова, Р. К., Гусева, В. Н., Коваленко, К. Н. (2005). Клиническая классификация внелегочного туберкулеза. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*, 5, 53–57.

35. Гарбуз, А. Е., Сердобинцев, М. С., Гусева В. Н. (2002). Современная восстановительная хирургия туберкулеза позвоночника и суставов. *Проблемы туберкулеза*, 3, 27–31.

36. Голка, Г. Г., Бітчук, Д. Д., Бурлака, В. В., Олійник, А. О., Веснін В. В. (2018). Бактеріологічне дослідження при кістково-суглобовому туберкульозі. *Врачебное дело*, 1–2(1146), 89–93.

37. Голка, Г. Г., Веснін, В. В. (2016). Сучасні підходи до лікування туберкульозного спондиліту. *Ортопедия, Травматология и Протезирование*, 3(604), 85–89.

38. Голка, Г. Г., Веснін, В. В., Бурлака, В. В., Олійник, А. О., Гаркуша, М. А. (2017). Загальні принципи діагностики туберкульозного спондиліту. *Травма*, 18(3), 95–101.

39. Голка, Г. Г., Веснін, В. В., Бурлака, В. В., Олійник, А. О., Фадєєв, О. Г., (2019). Оптимізація лікування пацієнтів із туберкульозним спондилітом. *Ортопедия, Травматология и Протезирование*, 1(614), 19–24.

40. Голка, Г. Г., Веснін, В. В., Олійник, А. О., Фадєєв, О. Г., Ханік, Т. Я. (2019). Етіологічна діагностика туберкульозного спондиліту. *Травма*, 19(5), 41–46.

41. Голка, Г. Г., Веснін, В. В., Фадєєв, О. Г., Бурлака, В.В., Олійник, А. О. (2017). Діагностика ексудативного компонента туберкульозного запалення хребта. *Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, 2(29), 31–37.
42. Голка, Г. Г., Веснін, В. В., Фадєєв, О. Г., Олійник, А. О., Данищук, З. Н., Новохатська, М. Ф. (2018). Експериментальне моделювання туберкульозного спондиліту. *Травма*, 19(5), 68–75.
43. Голка, Г. Г., Істомін, А. Г., Олійник, А. О., Голка, Т. Г., Веснін, В. В. (2015). Сучасні особливості патоморфологічного перебігу специфічного (туберкульозного) та неспецифічного гоніту в експерименті. *Експериментальна і клінічна медицина*, 2(67), 10–14.
44. Голка, Г. Г., Істомін, А. Г., Фадєєв, О. Г., Веснін, В. В. (2016). *Сучасні аспекти лікування туберкульозного спондиліту*. VII з'їзд ортопедів-травматологів України, 305–306.
45. Голка, Г. Г., Фадєєв, О. Г., Істомін, Д. А., Веснін, В. В. (2015). Кістково-суглобовий туберкульоз як складова частина проблеми хвороби. *Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 21, 111–115.
46. Гордон, А. И., Викторова, И. Б. (2014). Проблемные вопросы хирургического лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. *Вестник соврем. клин. мед.*, 7(1), 39–42.
47. Грунтовский, Г. Х., Голка, Г. Г., Танцура, А. В. (1998). Оперативное лечение туберкулезного спондилита с применением керамических имплантатов. *Проблемы туберкулеза*, 5, 34–36.
48. *Диагностика и лечение внелегочного туберкулеза*. (2002). Практическое руководство / Под ред. Перельмана, М. И., Левашева, Ю. Н. Москва: Медицина и жизнь.
49. Долгова, Е. А., Альварес Фигероа, М. В., Шипулина, О. Ю. (2007). *Определение количества ДНК микобактерий в биопсийном материале и бронхоальвеолярном лаваже, полученном от ВИЧ-инфицированных больных с легочной патологией*. Молекулярная диагностика: Сборник

трудов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Москва, 68–71.

50. Івченко, Д. В., Мірошніков, В. В. (2018). Оптимізація кісткової регенерації у пацієнтів з остеопоротичними компресійними переломами тіл грудних та поперекових хребців. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 3(1), 123-129.

51. Исаев, А. А., Исаев, А. А., Поспелов, Л. Е. (2006). Трансплантация костного мозга мышам с экспериментальной моделью туберкулеза. *Костная трансплантология и тканевая инженерия*, 2(4), 51–54.

52. Камаев, Е. Ю., Бердников, Р. Б., Гринберг, Л. М., Камаева, Н. Г., Скорняков, С. Н. (2013). Этиологическая верификация туберкулезных спондилитов в различных фазах активности процесса. *Уральский медицинский журнал*, 2, 54–59.

53. Камаев, Е. Ю., Гринберг, Л. М., Камаева, Н. Г., Бобровская, К. В. (2011). *Опыт применения молекулярно-генетических методов для выявления лекарственной устойчивости M. tuberculosis, выделенных из операционного материала при туберкулезном спондилите*. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». Санкт-Петербург, 440–441.

54. Карева, Е. Н., Богородская, Е. М. (2015). Проблемы формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и возможности респираторного фторхинолона спарфлоксацина. *Туберкулез и соц. значимые заболевания*, 1, 67–74.

55. Ким, Т. М., Артыкбаева, А. К. (2016). Лекарственная устойчивость у микобактерии туберкулеза. *Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева*, 1, 33–35.

56. Киреева, С. Г., Меликян, А. Л., Александров, А. А., Владимирский, М. А. (2010). Применение полимеразной цепной реакции для дифференциальной диагностики туберкулеза и других гранулематозных

заболеваний при исследовании фиксированных биопсийных образцов. *Проблемы туберкулеза*, 7, 34–38.

57. Ковалевский, К. Л. (1948). *Морская свинка*. Москва.

58. Коваленко, Д. Г., Гарбуз, А. Е. (1985). Реконструктивная хирургия позвоночника при туберкулезном спондилите. *Ортопедия и травматология*, 6, 6–10.

59. Козлова, Т. П., Моисеева, О. В. (2014). Динамика лекарственной устойчивости и результаты лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*, 1–2, 98–99.

60. Козловский, Б. С. (1890). *Консервативное и оперативное лечение бугорчатки костей и суставов*. Санкт-Петербург.

61. Колесниченко, В. А., Гресько, И. В. (2019). Клиническая характеристика больных поясничным остеохондрозом с нарушением двигательного стереотипа. *Вестник проблем биологии и медицины*, 1(1), 125–128.

62. Корж, А. А. (1997). Современные реальности в ортопедии и травматологии и перспективы развития специальности. *Вестник травматологии и ортопедии*, 1, 3.

63. Корж, А. А., Талышинский, Р. Р., Хвисюк, Н. И. (1968). *Оперативные доступы к грудным и поясничным позвонкам*. Москва: Медицина.

64. Корж, Н. А., Кладченко, Л. А., Малышкина, С. В. (2005). Имплантационные материалы и остеогенез. Роль биологической фиксации и остеоинтеграции в реконструкции кости. *Ортопедия травматология и протезирование*, 4, 118–127.

65. Корнев, П. Г. (1953). *Костно-суставной туберкулез*. Москва: МЕДГИЗ.

66. Корнев, П. Г. (1971). *Хирургия костно-суставного туберкулеза*: в 3 т. Ленинград: Медицина.

67. Корнев, П. Г., Хохлов, Д. К. (1972). Последствия костно-суставного туберкулеза, их патогенез, клиническая характеристика и задачи предупреждения и лечения. *Ортопедия, травматология и протезирование*, 2, 1–7.
68. Корочкин, С. Б., Симонович, А. Е., Кирилова, И. А., Зайдман, А. М., Сизиков, М. Ю. (2007). Экспериментальный спондилодез с использованием комбинированного костного депротеинизированного аллотрансплантата. *Хирургия позвоночника*, 2, 71–77.
69. *Костно-суставной туберкулез*. (2003). Под. ред. Левашева, Ю. Н., Гарбуза, А. Е. Москва: Медицина и жизнь.
70. Куклин, Д. В., Мушкин, А. Ю., Сердобинцев, М. С. (2012). *Радикальная реконструкция позвоночника при многоуровневых туберкулезных спондилитах*. Современные технологии хирургического лечения деформаций и заболеваний позвоночника. Материалы III съезда хирургов-вертебрологов. Санкт-Петербург, 93–94.
71. Лавров, В. Н. (2001). Диагностика и лечение больных туберкулезным спондилитом. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*, 4, 30–32.
72. Лавров, В. Н. (2002). Новые технологии в хирургическом лечении туберкулезного спондилита. *Проблемы туберкулеза*, 2, 20–24.
73. Левашев, Ю. Н., Мушкин, А. Ю., Гришко, А. Н. (2016). Внелегочный туберкулез в России: официальная статистика и реальность. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*, 4, 3–6.
74. Левашев, Ю. Н., Репин, Ю. М. (2008). *Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу*. Санкт-Петербург: Элби-СПб.
75. Левашев, Ю. Н., Гарбуз, А. Е. (2003). *Костно-суставной туберкулез. От П. Г. Корнева до наших дней*. Москва, 201–240.
76. Ликиби, Ф., Шарретт, С., Ассад, М., Коиллард, Ч., Шабо, Г., Ривард, Ч.-Х. (2014). Гистологическое и гистоморфологическое исследование костной интеграции и пористого NiTi используемого

в качестве имплантата для межтелового спондилодеза. *Хирургия позвоночника*, 1, 121–127.

77. Лопухов, П. Д., Кирьянова, Е. В. (2014). Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. *Инфекционные болезни*, 12(1), 179–180.

78. Маничева, О. А., Догондзе, М. З., Мельникова, Н. Н. Соловьева, Н. С., Змазнова, А. Е., Вишневский, Б. И. (2015). Скорость роста штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из материала больных легочным и внелегочным туберкулезом. *Медицинский альянс*, 1, 86.

79. Маничева, О. А., Нарвская, О. В., Мокроусов, И. В., Вязовая, А. А., Журавлев, В. Ю., Барнаулов, А. О. ... Вишневский Б. И. (2011). Лекарственная устойчивость, жизнеспособность и вирулентность *in vitro* штаммов *Mycobacterium tuberculosis* различных генотипов. *Инфекция и иммунитет*, 1(4), 341–349.

80. Маркс, В. О. (1978). *Ортопедическая диагностика*: Руководство-справочник. Минск: Наука и техника.

81. Митусова, Г. М. (2002). Лучевая диагностика туберкулезного спондилита взрослых, осложненного неврологическими расстройствами: (Автореф. дис. ... канд. мед. наук). ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии МЗРФ», Санкт-Петербург.

82. Митусова, Г. М., Советова, Н. А., Титов, А. Г., Майстрович, О. А. (2003). Компьютерная томография в диагностике туберкулезного спондилита, осложненного неврологическими расстройствами. *Проблемы туберкулеза*, 6, 13–17.

83. Мокроусов, И. В., Нарвская, О. В., Вязовая, А. А., Оттен, Т. Ф., Вишневский Б. И. (2012). Геноидентификация эпидемиологически и клинически значимого варианта *Mycobacterium tuberculosis* Beijing B0/W148 I. *Туберкулез и болезни легких*, 10, 33–36.

84. Морозова, Т. И., Докторова, Н. П. (2016). Некоторые аспекты

лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*, 3, 175–176.

85. Морозова, Т. И., Паролина, Л. Е., Казимирова Н. Е. (2006). *Особенности выявления туберкулеза внелегочной локализации*. Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза: Научные труды Всероссийской научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 32–36.

86. Мурусманов, В. Х., Назиров, П. Х., Джураев, Б. М. (2010). *Особенности клинического течения резистентных форм туберкулеза позвоночника*. В кн.: Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 215.

87. Мушкин, А. Ю. (2016). *Клиническая классификация туберкулеза внелегочных локализаций*. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Под ред. Левашева, Ю. Н., Репина, Ю. М. Санкт-Петербург, 241–246.

88. Мушкин, А. Ю., Куклин, Д. В., Евсеев В. А. (2004). Инструментальная фиксация позвоночника при пояснично-крестцовых спондилитах. *Хирургия позвоночника*, 3, 50–52.

89. Надулич, К. А., Орлов, А. К., Дулаев, В. П. (2004). *Принципы хирургического лечения туберкулезных спондилитов*. Новые технологии в нейрохирургии. Материалы симпозиума. Санкт-Петербург, 267–268.

90. Назаров, С. С., Олейник, В. В. (2010). *Влияние лекарственно устойчивых МБТ на распространенность и течение туберкулезного спондилита*. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». Санкт-Петербург, 218–219.

91. Назиров, П. Х., Абдурахимов, Ш. А., Абдухаликов, А. К. (2012). *Диагностика и лечение воспалительных заболеваний позвоночника*. Современные технологии хирургического лечения деформаций

и заболеваний позвоночника. Материалы III съезда хирургов-вертебрологов. Санкт-Петербург, 121–122.

92. Нечаева, О. Б. (2015). Проект глобальной борьбы с ТБ после 2015 года. *Всемирная организация здравоохранения*, 1–6.

93. Нечаева, О. Б. (2016). Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России (2016 г.). *Аналитический обзор*, 1–4.

94. Новаченко, Н. П., Корж, А. А. (1967). *Хирургия костно-суставного туберкулеза*. Киев.

95. Овдиенко, Н. П., Косенко, В. И., Красота, Л. А. (1990). Сравнительная оценка методов заражения морских свинок при диагностике туберкулеза. *Ветеринария*, 5, 28–30.

96. Олейник, В. В., Гусева, В. Н., Советова, Н. А. (2008). *Туберкулез позвоночного столба*. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. Левашева, Ю. Н., Репина, Ю. М. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 10, 273–283.

97. Олейник, В. В., Скворцова, Л. А., Виноградова Т. И. (2008). *Этиотропное и патогенетическое лечение костно-суставного туберкулеза*. Хирургическое лечение костносуставного туберкулеза / Под ред. Ю. Н. Левашева, А. Ю. Мушкина. Санкт-Петербург, 41–46.

98. Пантелеев, А. М., Мавина, Т. А., Супрун, Т. Ю. (2007). Внелегочной туберкулез у ВИЧ инфицированных. *Проблемы туберкулеза*, 7, 16–19.

99. Перельман, М. И. (2007). *Фтизиатрия: национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа.

100. Перельман, М. И. (2011). Заглянем вперед. *Проблемы туберкулеза*, 8, 3–4.

101. Перельман, М. И., Левашов, Ю. Н. (2002). *Диагностика и лечение внелегочного туберкулеза*. Практическое руководство. Москва: Медицина и жизнь.

102. Перецманас, Е. О. (2006). *Диагностика и хирургическое лечение*

специфического и неспецифического спондилита (Автореф. дисс. ... докт. мед. наук). Москва.

103. Подрез, А. Г. (1889). Об оперативном лечении бугорчатки суставов. *Хирургический вестник*, 2, 89–135.

104. Попелянский, Я. Ю. (2003). *Ортопедическая неврология*. Москва: «МЕДпресс-информ».

105. Попов, С. А. (2016). Потенциальные возможности лабораторной диагностики для повышения эффективности лечения больных туберкулезом с лекарственно устойчивым возбудителем. *Рос. мед. журн.*, 22(1), 42–47.

106. *Порівняльні дані про розповсюдженість туберкульозу та ефективність діяльності протитуберкульозних закладів України за 2007–2017рр.* (2018). АМН України та ін. Київ.

107. Поспелов, Л. Е., Ерохин, В. В., Поспелов, А. Л., Бочарова, И. В., Гергерт, В. Я. (2010). Эффект трансплантации клеток костного мозга от мышей различных линий при экспериментальном туберкулезе. *Проблемы туберкулеза*, 7, 65–67.

108. Радченко, В. А., Корж, Н. А. (2004). *Практикум по стабилизации грудного и поясничного отделов позвоночника*. Харьков: Прапор.

109. Рейнберг, С. А. (1964). Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. Москва: МЕДГИЗ.

110. Ролье, З. Ю. (1949). Костно-суставной туберкулез. Москва: Б. И.

111. Савоненкова, Л. Н., Дубровина, В. А. (2014). Клиническое течение и эффективность лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Ульяновский медико-биолог. журн.*, 4, 22–28.

112. Саркисов, Д. С., Перов, Ю. Л. (1996). *Микроскопическая техника: руководство*. М.: Медицина, 544 с.

113. Севастьянова, Э. В., Пузанов, В. А., Смирнова, Т. Г., Ларионова, Е. Е., Черноусова, Л. Н. (2015). Оценка комплекса микробиологических и молекулярно-генетических методов исследований для диагностики туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*, 1, 35–40.

114. Семьин, М. В., Корниенко, С. В., Илевич, С. Э., Эфрон, Г. В., Хлызова, О. А. (2015). Анализ результатов молекулярно-генетического метода определения лекарственной устойчивости возбудителя у впервые выявленных больных туберкулезом легких в первые часы поступления в противотуберкулезный стационар. *Туберкулез и болезни легких*, 7, 124.
115. Сердобинцев, М. С., Олейник, В. В., Беллендир, Э. Н. (1999). Эффективность пластических операций при костно-суставном туберкулезе с применением реваскуляризации костной ткани ложа и трансплантата. *Проблемы туберкулеза*, 3, 30–33.
116. Скоблин, А. П. (1953). *Лечение санаризином экспериментального костно-суставного туберкулеза*. (Автореф. дис. ... канд. мед. наук). Харьков.
117. Скрягина, Е. М., Гуревич, Г. Л., Астровко, А. П., Солодовникова, В. В., Кралько, В. Я., Дюсьмикеева, М. И. ... Кучко А. М. (2014). Современные подходы к организации лечения туберкулеза с широкой и полной лекарственной устойчивостью. *Рецепт*, 6(98), 24–34.
118. Советова, Н. А., Васильева, Г. Ю., Соловьева, Н. С., Журавлев, В. Ю., Баулин, И. А. (2014). Туберкулезный спондилит у взрослых (клинико-лучевые проявления). *Туберкулез и болезни легких*, 2, 10–14.
119. Советова, Н. А., Савин, И. Б., Мальченко, О. В., Некачалова, А. З., Бучацкая, Л. А., Рослова, Е. В. ... Джанкаева О. Б. (2006). Лучевая диагностика внелегочного туберкулеза. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*, 11, 6–9.
120. Старшинова, А. А., Павлова, М. В., Яблонский, П. К., Сапожникова, Н. В., Виноградова, Т. И., Чернохаева, И. В., Беляева, Е. Н. (2014). Эволюция фтизиатрии — это поиск новых методов и препаратов, эффективных при лечении туберкулеза. *Практическая медицина*, 7(83), 127–132.
121. Стерликов, С. А., Васильева, И. А., Тестов, В. В. (2015).

- Эффективность лечения больных туберкулезом: проблемы и пути решения. *Туберкулез и болезни легких*, 6, 146–147.
122. Тихов, П. И. (1909). *Туберкулез суставов и костей*. Томск.
 123. Трегубов, С. Л. (1949). *Туберкулез костей и суставов*. Киев.
 124. *Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томену* (2014). ВОЗ; под ред. Т. Фридена. Женева.
 125. *Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник за 2007-2017*. (2018) / Под. ред. Толстанов О. К. Київ.
 126. Ульрих, Э. В., Мушкин, А. Ю. (2004). *Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках*. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб.
 127. Феценко, Ю. І., Мельник, В. М. (2009). *Організація лікування хворих на туберкульоз*. Київ: Здоров'я.
 128. Феценко, Ю. І., Мельник, В. М., Матусевич, В. Г. Юхимець, В. О., Новожилова, І. О. (2009). Дискусійні питання організації лікування хворих на туберкульоз легень в Україні. *Журнал практичного лікаря*, 1, 14–16.
 129. Филиппенко, В. А., Зыман, З. З., Мезенцев, В. А. (2002). Использование разных видов гидроксиапатитной керамики для пластики костных полостей. *Ортопедия, травматология и протезирование*, 2, 61–65.
 130. Филиппов, А. В., Борисов, С. Е., Иванушкина, Т. Н., Иванова, Д. А., Литвинова, Н. В., Гармаш, Ю. Ю. (2016). Безопасность новых режимов лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ. *Фтизиатрия и пульмонология*, 1(12), 49–50.
 131. *Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации* (2015). Под ред. Яблонского, П. К. Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 240.
 132. Хоменко, В. А. (2005). Совершенствование диагностики и лечения больных костно-суставным туберкулезом. (Автореф. дис. ... докт. мед. наук). Санкт-Петербург.

133. Черноусова, Л. Н. (2002). Современные тенденции и возможности микробиологической диагностики туберкулеза. *Российский медицинский журнал*, 10(16), 697–698.
134. Чистович, А. Н. (1959). *Руководство по туберкулезу*. Москва: «Медгиз».
135. Шаров, А. Н., Ерошенко, Л. А., Суханов, И. П., Кальнов, С. Л. (2002). ПЦР при диагностике туберкулеза. *БИО*, 12, 29–30.
136. Шелкова, Е. С., Романенко, В. В. (2015). Туберкулез вчера, сегодня, завтра. *Мед. алфавит*, 6, 34–43.
137. Яблонский, П. К., Васильева, И. А., Эргешов, А. Э., Марьяндышев, А. О., Самойлова, А. Г., Багдасарян, Т. Р. ... Казенный, Б. Я. (2015). *Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых*. Клинические рекомендации Национальной ассоциации фтизиатров. Санкт-Петербург, 46.
138. Яблонский, П. К., Вишневский, Б. И., Соловьева, Н. С., Маничева, О. А., Догондзе, М. З., Мельникова, Н. Н., Журавлев, В. Ю. (2016). Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* при различных локализациях заболевания. *Инфекция и иммунитет*, 6(2), 133–140.
139. Afanas'ev, M. V., Ikryannikova, L. N., Il'ina, E. N., Kuz'min, A. V., Larionova, E. E., Smirnova ... Govorun V. M. (2011). Molecular typing of *Mycobacterium tuberculosis* circulated in Moscow, Russian Federation. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 30(2), 181–191.
140. Agrawal, V., Patgaonkar, P. R., Nagariya, S. P. (2010). Tuberculosis of spine Craniovertebr Junction. *Spine*, 1(2), 74–85.
141. Akshata, J. S. (2016). Management of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) – Monitoring is the key to successful outcome. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 65(2), 447–450.
142. Al-Khudairi, N., Meir, A. (2014). Isolated tuberculosis of the posterior spinal elements. Case report and discussion of management. *Journal of the Royal*

Society of Medicine Open, 5(9), 1–6.

143. Amin, I., Idrees, M., Awan, Z., Shahid, M., Afzal, S., Hussain A. (2011). PCR could be a method of choice for identification of both pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *II BMC Research Notes*, 4, 332.

144. An, H. S., Seldomridge, J. A. (2016). Spinal infections: diagnostic tests and imaging studies. *Clin Orthop Relat Res*, 444, 27–33.

145. Ansari, S., Amanullah, F., Ahmad, K., Rauniyar, R. K. (2013). Pott's Spine: Diagnostic Imaging Modalities and Technology Advancements. *N Am J Med Sci*, 5(7), 404–411.

146. Bajwa, G. (2009). Evaluation of the role of MRI in spinal tuberculosis: a study of 60 cases. *Pak J Med Sci*, 25(6), 944–947.

147. B  lard, S., Heuvelings, C. C., Janssen, S., Grobusch, M. P. (2015). Bedaquiline for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.*, 13(5), 535–553.

148. Blair, H. A., Scott, L. J. (2015). Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Drugs*, 75(1), 91–100.

149. Castro, A. T., Mendes, M., Freitas, S., Roxo, P. C. (2015). Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. *Rev Port Pneumol (2006).*, 21(3), 144–150.

150. Chandrasekhar, Y. B. V. K., Rajesh, A., Purohit, A. K., Rani, Y. J. (2013). Novel magnetic resonance imaging scoring system for diagnosis of spinal tuberculosis: A preliminary report. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 4(2), 122–128.

151. Chawla, K., Gupta, S., Mukhopadhyay, C., Rao, P. S., Bhat S. S. (2009). PCR for *M. tuberculosis* in tissue samples. *J. Infect. Dev. Ctries*, 3(2), 83–87.

152. Colmenero, J. D., Ruiz-Mesa, J. D., Sanjuan-Jimenez, R., Sobrino, B., Morata, P. (2013). Establishing the diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis. *Eur. Spine. J.*, 22(4), 579–586.

153. Comolet, T. (2015). Multidrug-resistant tuberculosis: challenges of a globalemergence. *Bull Soc Pathol Exot.*, 108(4), 290–298.
154. Cormican, L., Hammal, R., Messenger, J., Milburn, H. J. (2016). Current difficulties in the diagnosis and management of spinal tuberculosis. *Postgrad Med. J.*, 82(963), 46–51.
155. Dai, L. Y., Jiang, L. S., Wang, W., Cui, Y. M. (2005). Single-stage anterior autogenous bone grafting and instrumentation in the surgical management of spinal tuberculosis. *Spine*, 30(20), 2342–2349.
156. Danaviah, S., Sacks, J. A., Kumar, K. P. S., Taylor, L. M., Fallows, D. A., Naicker, T. ... Kaplan, G. (2013). Immunohistological characterization of spinal TB granulomas from HIV-negative and-positive patients. *Tuberculosis*, 93(4), 432–441.
157. Daniel, K., Dunn, R. Comparison of platelet count in tuberculosis spine to other spine pathology (2013). *European Spine Journal*, 22(12), 2810–2814.
158. Demay, C., Liens, B., Burguiere, T., Hill, V., Couvin, D., Millet, J. ... Rastogi N. (2012). SITVITWEB — a publicly available international multimarker database for studying Mycobacterium tuberculosis genetic diversity and molecular epidemiology. *Infect. Genet. Evol*, 12(4), 755–766.
159. Diehn, F. E. (2012). Imaging of spine infection. *Radiol Clin North Am*, 50(4), 777–798.
160. Dunn, R., Zondagh, I., Candy S. (2011). Spinal tuberculosis: magnetic resonance imaging and neurological impairment. *Spine*, 36(6), 469–473.
161. Engstrom A. (2016). Fighting an old disease with modern tools: characteristics and molecular detection methods of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Infect Dis (Lond)*., 48(1), 1–17.
162. Fox, G. J., Mitnick, C. D., Benedetti, A., Chan, E. D., Becerra, M., Chiang, C. Y. ... Yew, W. W. (2016). Surgery as an Adjunctive Treatment for

Multidrug-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis.*, 62(7), 887–895.

163. Ganavalli, S. A., Shetty, P. C., Kulkarni, R. D., Biradar, U. (2013). Per as a diagnostic tool for extra-pulmonary tuberculosis. *J. of Clinical and Diagnostic Research*, 7(6), 1012–1015.
164. Garg, R. K., Somvanshi, D. S. (2011). Spinal tuberculosis: a review. *J. Spinal. Cord. Med.*, 34(5), 440–454.
165. Gunther, G., van Leth, F., Alexandru, S., Altet, N., Avsar, K., Bang, D. ... Lange, C. (2015). Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010–2011. *Emerg Infect Dis.*, 21(3), 409–416.
166. Hanif, S. N., Eldeen, H. S., Ahmad, S., Mokaddas, E. (2011). GeneXpert® MTB/RIF for rapid detection of Mycobacterium tuberculosis in pulmonary and extra-pulmonary samples. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 15(9), 1274–5127.
167. Hillemann, D., Gale, J., Vollmer, E. (2006). Real-time PCR assay for improved detection of Mycobacterium tuberculosis complex in paraffin-embedded tissues. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 10(3), 340–342.
168. Hillemann, D., Rusch-Gerdes, S., Boehme, C., Richter, E. (2011). Rapid Molecular Detection of Extrapulmonary Tuberculosis by the Automated GeneXpert MTB/RIF System. *J. Clinical Microbiol.*, 49(4), 1202–1205.
169. Hou, X., Sun, X., Zhang, Z., Xie, G., Zhang X. (2014). Computed tomography-guided percutaneous focal catheter infusion in the treatment of spinal tuberculosis. *Acta Orthop. Belg.*, 80, 501–507.
170. Hristea, A., Constantinescu, R. V., Exergian, F., Arama, V., Besleaga, M., Tanasescu, R. (2008). Paraplegia due to non-osseous spinal tuberculosis: report of three cases and review of the literature. *Int J Infect Dis.*, 12(4), 425–429.
171. Jain, A. K. (2010). Tuberculosis of the spine: a fresh look at an old disease. *J Bone Joint Surg Br.*, 92(7), 905–913.
172. Jain, A. K., Jain, S. (2012). Instrumented stabilization in spinal tuberculosis. *Int Orthop.*, 36(2), 285–292.

173. Kauffman, C. P. (2000). Spinal granulomatous infection. *Semin Spine Surg.*, 12(4), 191–192.
174. Kempker, R. R., Kipiani, M., Mirtskhulava, V., Tukvadze, N., Magee, M. J. (2015). Acquired Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis and Poor Outcomes among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis.*, 21(6), 992–1001.
175. Kumar, M., Kumar, R., Srivastva, A. K., Nag, V. L., Krishnani, N., Maurya, A. K. ... Babu, S. G. (2014). The efficacy of diagnostic battery in Pott's disease: A prospective study. *J. Orthop.*, 48(1), 60–66.
176. Kurbatova, E. V., Dalton, T., Ershova, J., Tupasi, T., Caoili, J. C., Van Der Walt, M. ... Cegielski, J. P. (2015). Additional drug resistance of multidrug-resistant tuberculosis in patients in 9 countries. *Emerg Infect Dis.*, 21(6), 977–983.
177. Lasunskaja, E., Ribeiro, S. C., Manicheva, O., Gomes, L. L., Suffys, P. N., Mokrousov, I. ... Narvskaya, O. (2010). Emerging multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis strains of the Beijing genotype circulating in Russia express a pattern of biological properties associated with enhanced virulence. *Microbes. Infect.*, 12(6), 467–475.
178. Lawn, S. D., Zumla A. I. (2012). Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis using the Xpert(®) MTB/RIF assay. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.*, 10(6), 631–635.
179. Lee, S., Lee, S. H., Chung, H. W., Kim, M. J., Seo, M. J., Shin, M. J. (2013). Candida Spondylitis: Comparison of MRI Findings With Bacterial and Tuberculous Causes. *AJR.*, 201, 872–877.
180. Li, L., Zhang, Z., Luo, F., Xu, J., Cheng, P., Wu, Z. ... Zhang, J. (2012). Management of drug-resistant spinal tuberculosis with a combination of surgery and individualised chemotherapy: a retrospective analysis of thirty-five patients. *Int. Orthop.*, 36(2), 277–283.
181. Ma, Y., Pang, Y., Du, J., Liu, Y., Li, L., Gao, W. (2017). Clinical outcomes for multi- and extensively drug resistant tuberculosis patients with

adjunctive resectional lung surgery in Beijing, China. *J. Thorac. Dis.*, 9(3), 841–845.

182. Matteelli, A., Centis, R., D'Ambrosio, L., Sotgiu, G., Tadolini, M., Pontali, E. ... Migliori, G. B. (2016). World Health Organization strategies for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. *Expert Rev Respir Med.*, 10(9), 991–1002.

183. Mbata, G. C., Ofondu, E., Ajuonuma, B. (2012). Tuberculosis of the spine (Pott's disease) presenting as hemiparesis. *African Journal of Respiratory Medicine*, 8(1), 18–20.

184. Mehta, P. K., Raj, A., Singh, N., Khuller, G. K. (2012). Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 66(1), 20–36.

185. Merino, P., Candel, F. J., Gestoso, I., Baos, E., Picazo J. (2012). Microbiological diagnosis of spinal tuberculosis. *Int Orthop.*, 36(2), 233–238.

186. Mor, Z., Pinsker, G., Cedar, N., Lidji, M. (2013). Grotto Epidemiology of extra-pulmonary tuberculosis in Israel, 1999-2010. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 17, 229–233.

187. Naing, C., Mak, J. W., Maung, M., Wong, S. F., Kassim, A. I. (2013). Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung*, 191(1), 27–34.

188. National Institute for Health and Clinical Excellence Clinical Guideline 33 Tuberculosis: *Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*. (2006). London.

189. Oguz, E., Sehirlioglu, A., Altinmakas, M., Ozturk, C., Komurcu, M., Solakoglu, C., Vaccaro, A. R. (2008). A new classification and guide for surgical treatment of spinal tuberculosis. *Int. Orthop.*, 32(1), 127–130.

190. Pang, Y., Zhou, Y., Zhao, B., Liu, G., Jiang, G., Xia, H. ... Zhao, Y. (2012). Spoligotyping and Drug Resistance Analysis of Mycobacterium tuberculosis Strains from National Survey in China. *PLoS ONE*, 7(3), 32976.

191. Parsons, L. M., Brosch, R., Cole, S. T. (2002). Rapid and simple

approach for identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates by PCR-based Genomic deletion analysis. *J. Clin. Microbiol.*, 40, 2339–2345.

192. Peto, M. H., Pratt, R. H., Harrington, T. A., LoBue, P. A., Lori, R. (2009). Armstrong Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clinical. Infectious. Dis.*, 49(9), 1350–1357.

193. Prasad, R., Gupta, N., Balasubramanian, V., Singh, A. (2015). Multidrug resistant tuberculosis treatment in India. *Drug Discov Ther.*, 9(3), 156–164.

194. Rasouli, M. R., Jhan, A., Randhev, D., Singh, G. (2018). MRI in spinal tuberculosis: Its use in early diagnosis and initiation of anti-tubercular therapy. *Int. J. Orthop. Sciences*, 4(4), 208–210.

195. Rasouli, M. R., Mirkoohi, M., Vaccaro, A. R., Yarandi, K. K., Rahimi-Movaghar, V. (2012). Spinal tuberculosis: diagnosis and management. *Asian Spine J.*, 6(4), 294–308.

196. Review of the National Tuberculosis Programme in Ukraine (Обзор национальной Программы по туберкулезу в Украине): World Health Organization [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/142369/e95006.pdf.

197. Salvatore, P. P., Becerra, M. C., Wiesch, P. A. Z., Hinkley, T., Kaur, D., Sloutsky, A., Cohen, T. (2016). Costs of Drug Resistance Mutations in Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*: A Household-Based Case-Control Study. *J Infect Dis.*, 213(1), 149–155.

198. Senaran, H., Atilla, P., Kaumaz, F., Acaroglu, E., Surat, A. (2004). Ultrastuctural analysis of metallic debris and tissue reaction around spinal implants in patients with late operative site pain. *Spine*, 15, 1618–1623.

199. Shunmugan, G. (2002). The Autcome of allografts and anterior instrumentation in spinal tuberculosis. *Clin. Orthop.*, 398, 60–66.

200. Siddiqui, M.A.M., Anuradha, P. R., Nagamani, K., Vishnu, P. H. (2013). Comparison of conventional diagnostic modalities, BACTEC culture with polymerase chain reaction for diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis. *J. Med.*

Allied. Sci., 3(2), 53–58.

201. Spies, F. S., von Groll, A., Ribeiro, A. W., Ramos, D. F., Ribeiro, M. O., Dalla Costa, E. R. ... da Silva, P. E. (2013). Biological cost in *Mycobacterium tuberculosis* with mutations in the *rpsL*, *rrs*, *rpoB*, and *katG* genes. *Tuberculosis.*, 93(2), 150–154.

202. Su, S. H., Tsai, W. C., Lin, C. Y., Lin, W. R., Chen, T. C., Lu, P. L. ... Chen, Y. H. (2010). Clinical Features and Outcomes of Spinal Tuberculosis in Southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.*, 43(4), 291–300.

203. Suarez-Garcia, I., Noguerado, A. (2012). Drug treatment of multidrug-resistant osteoarticular tuberculosis: a systematic literature review. *International Journal of Infectious Diseases*, 16(11), 774–778.

204. Trauner, A., Borrell, S., Reither, K., Gagneux S. (2014). Evolution of drug resistance in tuberculosis: recent progress and implications for diagnosis and therapy. *Drugs.*, 74(10), 1063–1072.

205. Tritar, F., Daghfous, H., Ben Saad S., Slim-Saidi L. (2015). Management of multidrug-resistant tuberculosis. *Rev Pneumol Clin.*, 71(2–3), 130–139.

206. Tuli, S. M. (2002). General principles of osteoarticular tuberculosis. *Clin. Orthop.*, 398, 11–19.

207. Tupasi, T., Gupta, R., Danilovits, M., Cirule, A., Sanchez-Garavito, E., Xiao, H. ... Wells, C. D. (2016). Building clinical trial capacity to develop a new treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Bull World Health Organ.*, 94(2), 147–152.

208. Vaccaro, A. R., Chiba, K., Heller, J. G., Patel, T. Ch., Thalgott, J. S., Truumees, E. ... Wang, J. C. (2002). Bone grafting alternatives in spinal surgery. *Spine J.*, 3, 206–215.

209. van Rijn, S. P., van Altena, R., Akkerman, O. W., van Soolingen, D., van der Laan, T., de Lange, W. C. ... Alffenaar, J. W. (2016). Pharmacokinetics of ertapenem in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.*, 47(4), 1229–1234.

210. Weng, C., Ho, C., Dou, H., Ho, M., Lin, H., Chang, H. ... Lu, J. (2013). Molecular typing of Mycobacterium tuberculosis isolated from adult patients with tubercular spondylitis. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 46(1), 19–23.
211. WHO Global tuberculosis report. (2014), 147. [electronic resource]: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
212. World Health Organization. (2016). *Global tuberculosis report 2016* / <http://www.who.int/tb/en/>
213. World Health Organization. (2017). *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017* / <http://www.euro.who.int/tb/en/>
214. World Health Organization: *Stop TB Strategy*. (2006). (Всемирная Организация Здравоохранения: Стратегия «Остановить ТБ»). WHO. Geneva, [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_STB_2006.368_eng.pdf.
215. Wu, S., Zhang, Y., Sun, F., Chen, M., Zhou, L., Wang, N., Zhan, S. (2016). Adverse Events Associated With the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ther.*, 23(2), 521–530.
216. Yusof, M., Hassan, E., Rahmat, N., Yunus R. (2009). Spinal tuberculosis: the association between pedicle involvement and anterior column damage and kyphotic deformity. *Spine*, 34(7), 713–717.
217. Zhang, G., Zhou, B., Li, S., Yue, J., Yang, H., Wen, Y. ... Chen X. (2014). Allele-specific induction of IL-1p expression by C/EBPp and PU. L contributes to increased tuberculosis susceptibility. *PLoS Pathogens.*, 10(10), e1004426.
218. Zhang, Z., Li, L., Luo, F., Cheng, P., Wu, F., Wu, Z. ... Xu, J. (2012). Rapid and accurate detection of RMP- and INH - resistant Mycobacterium tuberculosis in spinal tuberculosis specimens by Capital Bio™ DNA microarray: A prospective validation study. *BMC Infectious Diseases*, 12, 303.
219. Zhao, L. L., Sun, Q., Liu, H.-C., Wu, X.-C., Xiao, T.-Y.,

Zhao, X. Q. ... Wan, K.-L. (2015). Analysis of embCAB mutations associated with ethambutol resistance in multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis isolates from China. *Antimicrob Agents Chemother*, 59(4), 2045–2050.

220. Zhou, Y., Li, H. P., Li, Q. H. (2008). Differentiation of sarcoidosis from tuberculosis using real-time PCR assay for the detection and quantification of Mycobacterium tuberculosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 25(62), 93–99.

221. Zuur, M. A., Bolhuis, M. S., Anthony, R., Hertog, A. D., Van Der Laan, T., Wilffert, B. ... Alffenaar, J.-W. C. (2016). Current status and opportunities for therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, 12(5), 509–521.

ДОДАТОК А

СПИСОК ХВОРИХ (І група хворих — основна)

№	П.І.Б.	№ іст. хв.
1	Буглак О. О.	№ 11049
2	Бондаренко А. І.	№ 14740
3	Гарайдич Н. М.	№ 21924
4	Левченко В. А.	№ 32426
5	Лелітка О. М.	№10902
6	Перетятко А. П.	№11958
7	Руденко В. В.	№25256
8	Тимошевська В. М.	№ 6772
9	Дергунов О. А.	№ 33305
10	Лучко О. М.	№ 25138
11	Брич Р. І.	№2560
12	Вершок О. С.	№ 6074
13	Долгов О. М.	№ 13876
14	Познякова О. А.	№3401
15	Шкреба О. Л.	№27488
16	Ву Тхи Фіонг Тхао	№ 33525
17	Семененко І. М.	№ 35516

Усі матеріали які використані в дисертаційному дослідженні (історії хвороби, рентгенограми, лабораторні журнали) зберігаються в архіві Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» Харківської міської ради.

ДОДАТОК Б

СПИСОК ХВОРИХ (І група хворих — основна)

№	П. І. Б.	№ іст. хв.
1	Катлабуга С. В.	№ 76
2	Нгві А. А.	№ 129
3	Єгорова М. Г.	№ 195
4	Доманський Д. В.	№ 233
5	Шевченко С. В.	№ 486
6	Гринько С. А.	№ 607
7	Морозовський О. В.	№ 27
8	Пономарьов І. М.	№ 375
9	Кутєпов Є. А.	№ 393
10	Геращенко Ю. В.	№ 347
11	Самнідзе А. А.	№ 490
12	Ессін М. П.	№ 90
13	Задорожна О. В.	№ 445

Усі матеріали які використані в дисертаційному дослідженні (історії хвороби, рентгенограми, лабораторні журнали) зберігаються в архіві Комунального некомерційного підприємства «Обласний протитуберкульозний диспансер №1» Харківської обласної ради.

ДОДАТОК В

СПИСОК ХВОРИХ (II група хворих — контрольна)

№	П. І. Б.	№ іст. хв.
1	Сметана В.М.	5416
2	Абду У.А.	5996
3	Клещ В.А.	6073
4	Буряк К.А.	6236
5	Смородська Л.Н.	7551
6	Кулик І.Є.	8098
7	Мора Є.Ф.	8288
8	Штих Г.М.	8827
9	Настер Д.	9518
10	Тчкачова К.Ф.	9331
11	Качан Л.І.	3928
12	Федоровська В.В.	10705
13	Жидков В.М.	137
14	Нгуєн Х.В.	784
15	Халілов І.І.	1470
16	Сухастовський В.І.	2000
17	Маміна Н.А.	1852
18	Орябец М.Г.	2787
19	Могилка Н.А.	3445
20	Трофімов А.В.	3766
21	Орел Л.Б.	4243
22	Мамедов А.М.	5877
23	Козир С.І.	419
24	Любивець В.С.	1157
25	Котляров О.С.	1355
26	Мотилка Н.А.	2215
27	Журба Р.О.	3370
28	Кобзарь В.І.	3240
29	Рябчинський М.А.	3760
30	Дриль С.В.	3912

Усі матеріали які використані в дисертаційному дослідженні (історії хвороби, рентгенограми, лабораторні журнали) зберігаються в архіві КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №1» міста Харкова.

ДОДАТОК Г

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ
ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Голка, Г. Г., Істомін, А. Г., Олійник, А. О., Голка, Т. Г., Веснін, В. В. (2015). Сучасні особливості патоморфологічного перебігу специфічного (туберкульозного) та неспецифічного гоніту в експерименті. Експериментальна і клінічна медицина, 2(67), 10–14.
2. Голка, Г. Г., Фадєєв, О. Г., Істомін, Д. А., Веснін, В. В. (2015). Кістково-суглобовий туберкульоз як складова частина проблеми хвороби. Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 21, 111–115.
3. Голка, Г. Г., Веснін, В. В. (2016). Сучасні підходи до лікування туберкульозного спондиліту. Ортопедия, Травматология и Протезирование, 3(604), 85–89.
4. Голка, Г. Г., Веснін, В. В., Бурлака, В. В., Олійник, А. О., Гаркуша, М. А. (2017). Загальні принципи діагностики туберкульозного спондиліту. Травма, 18(3), 95–101.
5. Голка, Г. Г., Веснін, В. В., Фадєєв, О. Г., Бурлака, В. В., Олійник, А. О. (2017). Діагностика ексудативного компонента туберкульозного запалення хребта. Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2(29), 31–37.
6. Голка, Г. Г., Бітчук, Д. Д., Бурлака, В. В., Олійник, А. О., Веснін В. В. (2018). Бактеріологічне дослідження при кістково-суглобовому туберкульозі. Врачебное дело, 1–2(1146), 89–93.
7. Голка, Г. Г., Веснін, В. В., Фадєєв, О. Г., Олійник, А. О., Данищук, З. Н., Новохатська, М. Ф. (2018). Експериментальне моделювання туберкульозного спондиліту. Травма, 19(5), 68–75.

8. Голка, Г. Г., Веснін, В. В., Бурлака, В. В., Олійник, А. О., Фадєєв, О. Г., (2019). Оптимізація лікування пацієнтів із туберкульозним спондилітом. Ортопедия, Травматология и Протезирование, 1(614), 19–24.

9. Голка, Г. Г., Веснін, В. В., Олійник, А. О., Фадєєв, О. Г., Ханик, Т. Я. (2019). Етіологічна діагностика туберкульозного спондиліту. Травма, 20(2), 101–106.

10. Голка, Г. Г., Істомін, А. Г., Фадєєв, О. Г., Веснін, В. В. (2016). Сучасні аспекти лікування туберкульозного спондиліту. VII з'їзд ортопедів-травматологів України, 305–306.

11. Веснін, В. В., Голка, Г. Г. (2018). Експериментальне моделювання туберкульозного спондиліту. III Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування», 17–18.

12. Веснін, В. В., Голка, Г. Г. (2018). Результати оперативного лечения туберкулезного спондилита. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні дослідження в ортопедії та травматології», 34–35.

13. Веснін В. В., Голка Г. Г. (2016). Модель туберкульозного спондиліту. Пат. 112423 Україна, МПК G09B 23/28; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. — заявл. 18.07.2016; опубл. 12.12.2016, Бюл. № 23.

14. Веснін В. В., Голка Г. Г. (2017). Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту. Пат. 115503 Україна, МПК G09B 23/28, G09B 25/00; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. — заявл. 12.07.2017; опубл. 10.11.2017, Бюл. № 21.

15. Веснін, В. В., Голка, Г. Г., Олійник, А. О. (2018). Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту. Інформаційний лист № 192-2018.

ДОДАТОК Д


ЗАТВЕРДЖУЮ
 Головний лікар ДУ «Інститут
 патології хребта та суглобів
 ім. проф. М. І. Ситенка» АМН України
 Вирва О. Є.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «02» 10 2018р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Бактеріологічне дослідження при інфекційних запальних захворюваннях хребта
2. Ким запропоновано (адреса, виконавець): Харківський національний медичний університет, просп. Науки 4. Кафедра травматології та ортопедії. Голка Г.Г., Веснін В.В., Олійник А.О., Істомін Д.А., Бурлака В.В., Гаркуша М.А.
3. Джерело інформації: Стаття у фаховому виданні: Голка Г.Г., Бітчук Д. Д., Бурлака В.В., Олійник А.О., Веснін В.В. // Лікарська справа №1-2- (1146)- січень – березень 2018 – С. 89-93, Бактеріологічні дослідження при кістково – суглобовому туберкульозі.
4. Де та коли впроваджено: ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка» АМН України
 Загальна кількість спостережень: 34
5. Результати застосування методу за період з 01.01.2018-30.09.2018

позитивні	34
невизначені	0
негативні	0
6. Ефективність впровадження: Запропонований алгоритм лікування дозволяє суттєво покращити результати лікування.
7. Зауваження, пропозиції:

Дата _____

Підпис  зав.від.вертебрології,
 д. м. н. Куценко В. О.
 відповідальний виконавець

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Головний лікар ДУ «Інститут
 патології хребта та суглобів
 ім. проф. М. І. Ситенка» АМН України
 Вирва О. Є.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «02» 10 2018р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ


1. Найменування пропозиції про впровадження: Оперативне лікування туберкульозного спондиліту
2. Ким запропоновано (адреса, виконавець): Харківський національний медичний університет, просп. Науки 4. Кафедра травматології та ортопедії. Голка Г.Г., Веснін В.В., Олійник А.О., Істомін Д.А., Бурлака В.В., Гаркуша М.А.
3. Джерело інформації: Стаття у фаховому виданні: Голка Г.Г., Веснін В.В. // Ортопедия, травматология и протезирование №3- (604)- 2016 – С. 85-89, Сучасні підходи до лікування туберкульозного спондиліту.
4. Де та коли впроваджено: ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка» АМН України

Загальна кількість спостережень: 32
5. Результати застосування методу за період з 01.01.2018-30.09.2018

позитивні	32
невизначені	0
негативні	0

6. Ефективність впровадження: Запропонований алгоритм лікування дозволяє суттєво покращити результати лікування.
7. Зауваження, пропозиції:

Дата _____

Підпис  зав.від.вертебрології,
 д. м. н. Куценко В. О.
 відповідальний виконавець

ЗАТВЕРДЖУЮ

КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня»

В. О. Генерального директора

В. А. Ярош
(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 10 »

10

2018р.

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції про впровадження: Оперативне лікування туберкульозного спондиліту.
2. Ким запропоновано (адреса, виконавець): Харківський національний медичний університет, просп. Науки 4. Кафедра травматології та ортопедії. Голка Г.Г., Веснін В.В., Олійник А.О., Істомін Д.А., Бурлака В.В., Гаркуша М.А.
3. Джерело інформації: Стаття у фаховому виданні: Голка Г.Г., Веснін В.В.// Ортопедия, травматология и протезирование №3- (604)- 2016 – С. 85-89, Сучасні підходи до лікування туберкульозного спондиліту.
4. Де та коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Обласна клінічна лікарня» Харківської обласної ради
5. Загальна кількість спостережень: 15
6. Результати застосування методу за період з 01.01.2018-30.09.2018
 позитивні 15
 невизначені 0
 негативні 0
7. Ефективність впровадження: Запропонований алгоритм лікування дозволяє суттєво покращити результати лікування.
8. Зауваження, пропозиції: Рекомендується для подальшого впровадження з метою поліпшення результатів лікування хворих з патологією інфекційних запальних захворювань хребта

Зав. травматологічним відділення


 I. I. Спесивий
Відповідальний виконавець

Дата _____

ЗАТВЕРДЖУЮ

КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня»

В. О. Генерального директора

В. А. Ярош
(керівний установи, в якій проведено впровадження)

«10»

2018р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Сучасні підходи до комплексного лікування туберкульозного спондиліту.
2. Ким запропоновано (адреса, виконавець): Харківський національний медичний університет, просп. Науки 4. Кафедра травматології та ортопедії. Голка Г.Г., Веснін В.В., Олійник А.О., Істомін Д.А., Бурлака В.В., Гаркуша М.А.
3. Джерело інформації: Стаття у фаховому виданні: Голка Г.Г., Веснін В.В.// Ортопедия, травматология и протезирование №3- (604)- 2016 – С. 85-89, Сучасні підходи до лікування туберкульозного спондиліту.
4. Де та коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Обласна клінічна лікарня» Харківської обласної ради
5. Загальна кількість спостережень: 18
6. Результати застосування методу за період з 01.01.2018-30.09.2018

позитивні	<u>18</u>
невизначені	<u>0</u>
негативні	<u>0</u>
7. Ефективність впровадження: Запропонований алгоритм лікування дозволяє суттєво покращити результати лікування.
8. Зауваження, пропозиції: Рекомендується для подальшого впровадження з метою поліпшення результатів лікування хворих з патологією інфекційних запальних захворювань хребта

Зав. травматологічним відділення


 І. І. Спесивий
 Відповідальний виконавець

Дата _____

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар Комунального некомерційного підприємства «Міська багатoproфільна лікарня №18»

Харківської міської ради

Мейсак Г.В.
керівник установи (підпис/завідуючий впровадження)

« 15 » 2018р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Використання сучасних оперативних методик при лікуванні туберкульозного спондиліту.
2. Ким запропоновано (адреса, виконавець): Харківський національний медичний університет, просп. Науки 4. Кафедра травматології та ортопедії. Голка Г.Г., Веснін В.В., Фадєєв О.Г., Бітчук Д.Д., Бурлака В.В., Гаркуша М.А.
3. Джерело інформації: Стаття у фаховому виданні: Голка Г.Г., Веснін В.В.// Ортопедия, травматология и протезирование №3- (604)- 2016 – С. 85-89, Сучасні підходи до лікування туберкульозного спондиліту.
4. Де та коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Міська багатoproфільна лікарня №18» Харківської міської ради

Загальна кількість спостережень: 20

5. Результати застосування методу за період з 01.01.2018-30.09.2018

позитивні	20
невизначені	0
негативні	0

6. Ефективність впровадження: Запропонований алгоритм лікування дозволяє суттєво покращити результати лікування.
7. Зауваження, пропозиції:

Дата _____

Підпис _____

зав.від.гнійної
кісткової інфекції,
д. м. н. Бец Г.В.

відповідальний виконавець

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №1» м. Харкова
І. М. Кузнецова

(керівник установи, в якій проведено
впровадження)

« 01 » 10 2018р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Експериментальне моделювання туберкульозного спондиліту.
2. Ким запропоновано (адреса, виконавець): Харківський національний медичний університет, просп. Науки 4. Кафедра травматології та ортопедії. Голка Г.Г., Веснін В.В., Олійник А.О., Істомін Д.А., Бурлака В.В., Гаркуша М.А.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 112423 Україна, МПК: G09B 23/28, G09B 25/00, Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту /Веснін В.В., Голка Г.Г., – Заявл. 18.07.2016; Опубл. 12.12.2016. – бюл. №23.
4. Де та коли впроваджено: КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №1» м. Харкова
5. Загальна кількість спостережень: 22
6. Результати застосування методу за період з 01.01.2018-30.09.2018

позитивні	<u>22</u>
невизначені	<u>0</u>
негативні	<u>0</u>
7. Ефективність впровадження: Запропонований алгоритм лікування дозволяє відпрацьовувати сучасні методики оперативного лікування.
8. Зауваження, пропозиції:

Дата 24.09.2018р

Підпис А.В.Торбенко зав. від. А. В. Торбенко

Відповідальний виконавець

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Головний лікар КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №1» м. Харкова
 І. М. Кузнецова
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)

«01» 10 2018р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Бактеріологічне дослідження при інфекційних запальних захворюваннях хребта
2. Ким запропоновано (адреса, виконавець): Харківський національний медичний університет, просп. Науки 4. Кафедра травматології та ортопедії. Голка Г.Г., Веснін В.В., Олійник А.О., Істомін Д.А., Бурлака В.В., Гаркуша М.А.
3. Джерело інформації: Стаття у фаховому виданні: Голка Г.Г., Бітчук Д.Д., Бурлака В.В., Олійник А.О., Веснін В.В. // Лікарська справа №1-2- (1146)- січень – березень 2018 – С. 89-93, Бактеріологічні дослідження при кістково – суглобовому туберкульозі.
4. Де та коли впроваджено: КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №1» м. Харкова

Загальна кількість спостережень: 28

5. Результати застосування методу за період з 01.01.2018-30.09.2018

позитивні	28
невизначені	0
негативні	0

6. Ефективність впровадження: Запропонований алгоритм лікування дозволяє суттєво покращити результати лікування.
7. Зауваження, пропозиції:

Дата 14.09.2018р.

Підпис А.В. Торбенко, зав. від. А. В. Торбенко

відповідальний виконавець

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Національного наукового центру
«Інститут експериментальної і клінічної
ветеринарної медицини»
д. вет. наук, професор, академік НААН

Степан Б. Г.

(керівник установи, в якій проведено
впровадження)


« 18 » 10 2018р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Експериментальне моделювання туберкульозного спондиліту.
2. Ким запропоновано (адреса, виконавець): Харківський національний медичний університет, просп. Науки 4. Кафедра травматології та ортопедії. Голка Г.Г., Веснін В.В., Олійник А.О., Істомін Д.А., Бурлака В.В., Гаркуша М.А.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 112423 Україна, МПК: G09B 23/28, G09B 25/00, Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту /Веснін В.В., Голка Г.Г., – Заявл. 18.07.2016; Опубл. 12.12.2016. – бюл. №23.
4. Де та коли впроваджено: Національний науковий центр «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»
5. Загальна кількість спостережень: 22
6. Результати застосування методу за період з 01.01.2018-30.09.2018

позитивні	<u>22</u>
невизначені	<u>0</u>
негативні	<u>0</u>
7. Ефективність впровадження: Запропонована модель може бути використана для вивчення особливостей клінічного, патоморфологічного, рентгенологічного перебігу туберкульозного спондиліту на різних стадіях розвитку цього захворювання. Також дас могу моделювати різний об'єм реконструктивно-відновних втручань на дослідних тваринах.
8. Зауваження, пропозиції:

Завідуючий відділом вивчення
туберкульозу та бруцельозу
д. вет. наук, професор, член - кор НААН

 Завгородній А. І.
Відповідальний виконавець

Дата _____

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» Харківської міської ради

О.О.Ковальова

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 23 » 2018р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Експериментальне моделювання туберкульозного спондиліту.
2. Ким запропоновано (адреса, виконавець): Харківський національний медичний університет, просп. Науки 4. Кафедра травматології та ортопедії. Голка Г.Г., Веснін В.В., Олійник А.О., Істомін Д.А., Бурлака В.В., Гаркуша М.А.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 112423 Україна, МПК: G09B 23/28, G09B 25/00, Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту /Веснін В.В., Голка Г.Г., – Заявл. 18.07.2016; Опубл. 12.12.2016. – бюл. №23.
4. Де та коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» Харківської міської ради
5. Загальна кількість спостережень: 20
6. Результати застосування методу за період з 01.01.2018-30.09.2018

позитивні	<u>20</u>
невизначені	<u>0</u>
негативні	<u>0</u>
7. Ефективність впровадження: Запропонований алгоритм лікування дозволяє відпрацьовувати сучасні методики оперативного лікування.
8. Зауваження, пропозиції: Рекомендується для подальшого впровадження з метою поліпшення результатів лікування хворих з патологією інфекційних запальних захворювань хребта

Зав. травматологічним відділення № 1

 М.В.Перхун

Відповідальний виконавець:

Дата 16 жовтня 2018

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» Харківської міської ради

О.О.Ковальова
(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 20 » 2018р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Оперативне лікування туберкульозного спондиліту.
2. Ким запропоновано (адреса, виконавець): Харківський національний медичний університет, просп. Науки 4. Кафедра травматології та ортопедії. Голка Г.Г., Веснін В.В., Олійник А.О., Істомін Д.А., Бурлака В.В., Гаркуша М.А.
3. Джерело інформації: Стаття у фаховому виданні: Голка Г.Г., Веснін В.В.// Ортопедия, травматология и протезирование №3- (604)- 2016 – С. 85-89, Сучасні підходи до лікування туберкульозного спондиліту.
4. Де та коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» Харківської міської ради
5. Загальна кількість спостережень: 20
6. Результати застосування методу за період з 01.01.2018-30.09.2018

позитивні	<u>20</u>
невизначені	<u>0</u>
негативні	<u>0</u>
7. Ефективність впровадження: Запропонований алгоритм лікування дозволяє суттєво покращити результати лікування.
8. Зауваження, пропозиції: Рекомендується для подальшого впровадження з метою поліпшення результатів лікування хворих з патологією інфекційних запальних захворювань хребта

Зав. травматологічним відділення № 1

 М.В.Перхун

Відповідальний виконавець:

Дата 16 жовтня 2018

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор науково-дослідного
інституту реабілітації інвалідів
Вінницького національного медичного
університету імені М. І. Пирогова



проф. В.І. Шевчук

10 2018 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Експериментальне моделювання туберкульозного спондиліту.
2. Ким запропоновано (адреса, виконавець): Харківський національний медичний університет, просп. Науки 4. Кафедра травматології та ортопедії. Голка Г.Г., Веснін В.В., Олійник А.О., Істомін Д.А., Бурлака В.В., Гаркуша М.А.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 112423 Україна, МПК: G09B 23/28, G09B 25/00, Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту /Веснін В.В., Голка Г.Г., – Заявл. 18.07.2016; Опубл. 12.12.2016. – бюл. №23.

Де та коли впроваджено: відділ реабілітації інвалідів науково-дослідного інституту реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова
4. Загальна кількість спостережень: 20
5. Результати застосування методу за період з 01.01.2018-30.09.2018

позитивні	<u>20</u>
невизначені	<u>0</u>
негативні	<u>0</u>
6. Ефективність впровадження: Запропонований алгоритм лікування дозволяє відпрацьовувати сучасні методики оперативного лікування.
7. Зауваження, пропозиції: Рекомендується для подальшого впровадження з метою поліпшення результатів лікування хворих з патологією інфекційних запальних захворювань хребта

Дата _____

Підпис _____

відповідальний виконавець

Зав. відділу д мед. н. Безсмертний Ю.О.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор науково-дослідного
інституту реабілітації інвалідів
Вінницького національного медичного
університету імені М. І. Пирогова



проф. В.І. Шевчук

16 " 10 2018 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Сучасні підходи до комплексного лікування туберкульозного спондиліту.
2. Ким запропоновано (адреса, виконавець): Харківський національний медичний університет, просп. Науки 4. Кафедра травматології та ортопедії. Голка Г.Г., Веснін В.В., Олійник А.О., Істомін Д.А., Бурлака В.В., Гаркуша М.А.
3. Джерело інформації: Стаття у фаховому виданні: Голка Г.Г., Веснін В.В.// Ортопедия, травматология и протезирование №3- (604)- 2016 – С. 85-89, Сучасні підходи до лікування туберкульозного спондиліту.

Де та коли впроваджено: відділ реабілітації інвалідів науково-дослідного інституту реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова

4. Загальна кількість спостережень: 18
5. Результати застосування методу за період з 01.01.2018-30.09.2018

позитивні	<u>18</u>
невизначені	<u>0</u>
негативні	<u>0</u>
6. Ефективність впровадження: Запропонований алгоритм лікування дозволяє суттєво покращити результати лікування.
7. Зауваження, пропозиції: Рекомендується для подальшого впровадження з метою поліпшення результатів лікування хворих з патологією інфекційних запальних захворювань хребта

Дата _____

Підпис _____

відповідальний виконавець

Зав. відділу д мед. н. Безсмертний Ю.О.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар комунального закладу охорони
здоров'я Балаклійської районної ради
«Балаклійська центральна клінічна районна
лікарня» М.О. Руденко



(керівник установи, в якій проведено впровадження)

2017р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Спосіб діагностики туберкульозного спондиліту
2. Ким запропоновано (адреса, виконавець): Харківський національний медичний університет, просп. Науки 4. Кафедра травматології та ортопедії. Голка Г.Г., Веснін В.В., Фадєєв О.Г., Бітчук Д.Д., Бурлака В.В., Гаркуша М.А.
3. Джерело інформації: Стаття у фаховому виданні: Голка Г.Г., Веснін В.В., Фадєєв О.Г., Бурлака В.В., Олійник А.О., Гаркуша М.А. // Травма Том 18, №3, 2017 – С. 95-101. Загальні принципи діагностики туберкульозного спондиліту.
4. Де та коли впроваджено: КЗОЗ Балаклійської районної ради «Балаклійська центральна клінічна районна лікарня»
5. Загальна кількість спостережень: 20
6. Результати застосування методу за період з 01.01.2017-30.10.2017

позитивні	<u>20</u>
невизначені	<u>0</u>
негативні	<u>0</u>

7. Ефективність впровадження: Запропонований алгоритм діагностики дозволяє суттєво покращити терміни діагностики захворювання.
8. Зауваження, пропозиції: Рекомендується для подальшого впровадження.

Зав. травматологічним відділенням

Ю.М.Гнедушкін

Дата 17 листопада 2017 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ



Директор КНП ХОР «Обласний протитуберкульозний диспансер №1»

І. М. Калмикова

якій проведено впровадження)

01 2019р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Використання сучасних оперативних методик при лікуванні туберкульозного спондиліту.
2. Ким запропоновано (адреса, виконавець): Харківський національний медичний університет, просп. Науки 4. Кафедра травматології та ортопедії. Голка Г.Г., Веснін В.В., Фадєєв О.Г., Бітчук Д.Д., Бурлака В.В., Гаркуша М.А.
3. Джерело інформації: Стаття у фаховому виданні: Голка Г.Г., Веснін В.В.// Ортопедия, травматология и протезирование №3- (604)- 2016 – С. 85-89, Сучасні підходи до лікування туберкульозного спондиліту.
4. Де та коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Обласний протитуберкульозний диспансер №1» Харківської обласної ради

Загальна кількість спостережень: 30

5. Результати застосування методу за період з 01.01.2018-28.12.2018

позитивні	30
невизначені	0
негативні	0

6. Ефективність впровадження: Запропонований алгоритм лікування дозволяє суттєво покращити результати лікування.
7. Зауваження, пропозиції:

Дата _____

Підпис _____ зав. хірургічним від.,
Л. М. Соборова

відповідальний виконавець



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Сучасні підходи до комплексного лікування туберкульозного спондиліту.
2. Ким запропоновано (адреса, виконавець): Харківський національний медичний університет, просп. Науки 4. Кафедра травматології та ортопедії. Голка Г.Г., Веснін В.В., Олійник А.О., Істомін Д.А., Бурлака В.В., Гаркуша М.А.
3. Джерело інформації: Стаття у фаховому виданні: Голка Г.Г., Веснін В.В.// Ортопедия, травматология и протезирование №3- (604)- 2016 – С. 85-89, Сучасні підходи до лікування туберкульозного спондиліту.
4. Де та коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Обласний протитуберкульозний диспансер №1» Харківської обласної ради
5. Загальна кількість спостережень: 28
6. Результати застосування методу за період з 01.01.2018-28.12.2018

позитивні	<u>28</u>
невизначені	<u>0</u>
негативні	<u>0</u>
7. Ефективність впровадження: Запропонований алгоритм лікування дозволяє суттєво покращити результати лікування.
8. Зауваження, пропозиції: Рекомендується для подальшого впровадження з метою поліпшення результатів лікування хворих з патологією інфекційних запальних захворювань хребта

Зав. хірургічним відділенням

 Відповідальний виконавець

Дата _____

~~ЗАТВЕРДЖУЮ~~

Директор КНП ХОР «Обласний
профілігійно-психіатричний диспансер №1»

І. М. Калмикова

(через вишесказану установу, в якій проведено впровадження)

2019p.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Оперативне лікування туберкульозного спондиліту.
2. Ким запропоновано (адреса, виконавець): Харківський національний медичний університет, просп. Науки 4. Кафедра травматології та ортопедії. Голка Г.Г., Веснін В.В., Олійник А.О., Істомін Д.А., Бурлака В.В., Гаркуша М.А.
3. Джерело інформації: Стаття у фаховому виданні: Голка Г.Г., Веснін В.В.// Ортопедия, травматология и протезирование №3- (604)- 2016 – С. 85-89, Сучасні підходи до лікування туберкульозного спондиліту.
4. Де та коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Обласний протитуберкульозний диспансер №1» Харківської обласної ради
5. Загальна кількість спостережень: 25
6. Результати застосування методу за період з 01.01.2018-30.09.2018

позитивні	<u>25</u>
невизначені	<u>0</u>
негативні	<u>0</u>
7. Ефективність впровадження: Запропонований алгоритм лікування дозволяє суттєво покращити результати лікування.
8. Зауваження, пропозиції: Рекомендується для подальшого впровадження з метою поліпшення результатів лікування хворих з патологією інфекційних запальних захворювань хребта

Зав. хірургічним відділення

 Л. М. Соборова
Відповідальний виконавець

Дата _____

ЗАТВЕРДЖУЮ



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження: Бактеріологічне дослідження при інфекційних запальних захворюваннях хребта
2. Ким запропоновано (адреса, виконавець): Харківський національний медичний університет, просп. Науки 4. Кафедра травматології та ортопедії. Голка Г.Г., Веснін В.В., Олійник А.О., Істомін Д.А., Бурлака В.В., Гаркуша М.А.
3. Джерело інформації: Стаття у фаховому виданні: Голка Г.Г., Бітчук Д.Д., Бурлака В.В., Олійник А.О., Веснін В.В. // Лікарська справа №1-2- (1146)- січень – березень 2018 – С. 89-93, Бактеріологічні дослідження при кістково – суглобовому туберкульозі.
4. Де та коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Обласний протитуберкульозний диспансер №1» Харківської обласної ради

Загальна кількість спостережень: 24

5. Результати застосування методу за період з 01.01.2018-28.12.2018

позитивні	24
невизначені	0
негативні	0

6. Ефективність впровадження: Запропонований алгоритм лікування дозволяє суттєво покращити результати лікування.
7. Зауваження, пропозиції:

Дата _____

Підпис _____ зав. хірургічним від.,
Л. М. Соборова
відповідальний виконавець