



**USAID**  
ВІД АМЕРИКАНСЬКОГО НАРОДУ

**CHALLENGE TB**

ISSN 2220-5071 (Print)  
ISSN 2522-1094 (Online)

# ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований  
науково-практичний спеціалізований журнал

№ 1 (36) 2019

Проблемні питання діагностики  
нетуберкульозних мікобактеріозів

Синдром відновлення імунної системи

Саркоїдоз органів дихання  
у ВІЛ-інфікованих

Хірургічне лікування  
туберкульозу легень у дітей

**Tuberculosis**

**Lung Diseases**

**HIV Infection**

ukrainian scientific  
and practical journal

[www.tubvil.com.ua](http://www.tubvil.com.ua)  
[www.vitapol.com.ua](http://www.vitapol.com.ua)

# ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний  
спеціалізований журнал

№ 1(36)  
2019

**Головний редактор В.І. Петренко**

Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах та спеціалізованих каталогах Index Copernicus, Google Scholar, Science Index, Ulrich's Periodicals Directory, Scientific Indexing Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, CrossRef

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Україніка наукова» Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського, «Наукова періодика України»

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

#### **Подяка**

Глобальне бюро охорони здоров'я, Управління охорони здоров'я, інфекційних захворювань та харчування (HIDN) та Агентство США з міжнародного розвитку підтримали публікацію цього журналу шляхом фінансування проекту «Challenge TB» на умовах договору № AID-OAA-A-14-00029

Журнал опубліковано завдяки підтримці американського народу, наданої Агентством США з міжнародного розвитку (USAID) Зміст журналу є відповідальністю видавця та не обов'язково збігається з точкою зору USAID чи уряду Сполучених Штатів

**Tuberculosis  
Lung Diseases  
HIV Infection**

ЗАСНОВАНИЙ У ТРАВНІ 2010 РОКУ  
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ПП «ІНПОЛ ЛТМ» // 2019 р.

ukrainian scientific  
and practical journal

[www.tubvil.com.ua](http://www.tubvil.com.ua)

# ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний спеціалізований журнал

## Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16607-5079Р від 05.05.2010 р.

## Засновники

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця  
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

## Рекомендовано Вченою радою

НМУ імені О.О. Богомольця  
Протокол № 4 від 26.02.2019 р.

## Журнал включено

до Переліку наукових фахових видань  
України з медичних наук  
Додаток 9  
до наказу Міністерства освіти і науки  
України № 241 від 09.03.2016 р.

## Видавець

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 5460 від 15.08.2017 р.

## Відповідальний секретар

Берник О. М.

## Літературний редактор

Кульова В. К.

## Комп'ютерна верстка та дизайн

Корженівська А. В.

## Коректор

Теплюк В. М.

## Періодичність 4 рази на рік

Передплатний індекс 49508

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

### Ботнару В. (Botnaru Victor)

(Chisinau, Moldova)

### Голубовська О.А. (Київ)

### Гришук Л.А. (Тернопіль)

### Гульчій О.П. (Київ)

### Дзюблик І.В. (Київ)

### Дужий І.Д. (Суми)

### Костик О.П. (Львів)

### Крижанівський Д.Г. (Дніпро)

### Леймане Вайра (Leimane Vaira)

(Рига, Латвія)

### Ліндквіст Ларс (Lindquist Lars)

(Худінге, Швеція)

### Майданник В.Г. (Київ)

### Макаревич О.Е. (Мінськ, Білорусь)

### Мацегора Н.А. (Одеса)

### Мюррей М. (Murray M.) (Бостон, США)

### Островський М.М.

(Івано-Франківськ)

### Панасюк О.В. (Київ)

### Процюк Р.Г. (Київ)

### Ракішева А.С. (Алмати, Казахстан)

### Свінціцький А.С. (Київ)

### Сіренко І.О. (Харків)

### Сорока І.М. (Київ)

### Степаненко В.І. (Київ)

### Тарасюк О.О. (Львів)

### Тодоріко Л.Д. (Чернівці)

### Фещенко Ю.І. (Київ)

### Фланіган Тімоті П.

(Flanigan Timothy P.) (Провіденс,  
США)

### Хоростовська-Винімка І.

(Chorostowska-Wynimko Joanna)  
(Варшава, Польща)

### Хоффнер Свен (Hoffner Sven)

(Стокгольм, Швеція)

### Чаплінскас Саулюс (Chaplinskas

Saulius) (Вільнюс, Литва)

### Шевченко О.С. (Харків)

### Широбоков В.П. (Київ)

### Яворовський О.П. (Київ)

Секретар Шеремета Яна (sheremeta2807@gmail.com)

## Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»  
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК  
№ 1480 від 26.03.2003 р.  
Підписано до друку 7.03.2019 р.  
Замовлення № 0119ТЛ  
Ум. друк. арк. 11,85  
Формат 60×84/8  
Папір офсет. Друк офсет.  
Наклад — 1400 прим.

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

До друку приймаються наукові матеріали, які відповідають вимогам до публікацій у цьому виданні. Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

## Адреса редакції та видавця

01030, м. Київ,  
вул. М. Коцюбинського, 8а

Телефони: (044) 465-30-83,  
278-46-69, 309-69-13


E-mail: vitapol@i.com.ua

© Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2019  
www.tubvil.com.ua

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2019  
www.vitapol.com.ua

Журнал опубліковано завдяки підтримці американського народу, наданої Агентством США з міжнародного розвитку (USAID)

Зміст журналу є відповідальністю видавця та не обов'язково збігається з точкою зору USAID чи уряду Сполучених Штатів

 Надруковано на безкислотному папері

**ЮВІЛЕЇ**

- 5 Ювілей Валентини Афанасіївни Калабухи  
The anniversary of the birth of Valentina Afanasievna Kalabukha

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

- 7 Аналіз результатів хірургічного лікування туберкульозу легень у дітей  
**Ю.І. Фещенко, М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович, С.М. Шалагай, О.І. Білогорцева, Т.В. Кирилова, Б.М. Конік, Л.І. Леванда**  
Analysis of the results of the surgical treatment of tuberculosis in children  
**Yu.I. Feshchenko, M.S. Opanasenko, O.V. Tereshkovych, S.M. Shalahai, O.I. Belogortseva, T.V. Kirilova, B.M. Konik, L.I. Levanda**
- 16 Determinants of the loss to follow-up of the patients with tuberculosis and the role of the social support  
**E. Lesnic, S. Ciobanu, L. Todoriko, A. Malic**  
Детермінанти втрат відповідно до результатів спостереження за хворими на туберкульоз і роль соціальної підтримки  
**Е. Леснік, С. Чобану, Л. Тодоріко, А. Малік**
- 24 Composition of immunocompetent gingival epithelial cell in patients with chronic obstructive pulmonary disease  
**N.Yu. Emelyanova**  
Склад імунокомпетентних епітеліальних клітин ясен у хворих з хронічним обструктивним ураженням легень  
**Н.Ю. Ємельянова**
- 29 Рівень естрадіолу у хворих на легеневий туберкульоз  
**І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, І.А. Гнатенко, Ю.О. Міщенко**  
Estradiol level in patients with pulmonary tuberculosis  
**I.D. Duzhyi, G.P. Oleshchenko, I.A. Hnatenko, Yu.O. Mishchenko**
- 34 Особливості стану ефektorних клітин у хворих на туберкульоз легень з виявами гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів  
**О.М. Рекалова, О.Р. Панасюкова, Ю.О. Матвієнко, Н.І. Грабченко, С.Г. Ясирь, М.Б. Шингаєвський**  
Features of the effector cells state in patients with pulmonary tuberculosis with hypersensitivity indications to anti-TB drugs  
**O.M. Recalova, O.R. Panasiukova, Yu.O. Matviyenko, N.I. Grabchenko, S.G. Yasir, M.B. Shingayevsky**

**ВИПАДОК З ПРАКТИКИ**

- 40 Гістоплазмоз у ВІЛ-інфікованого. Клінічний випадок  
**О.Д. Ніколаєва**  
Histoplasmos in HIV infection patient. Case study  
**O.D. Nykolaeva**
- 46 Клінічний приклад застосування імуноглобуліну G при хіміорезистентному туберкульозі у поєднанні з ВІЛ-інфекцією в стані тяжкої імуносупресії  
**Н.А. Мацегора, А.В. Капрош**  
Clinical case of immunoglobulin G application with chemo-resistant tuberculosis in combination with HIV infection with severe immunosuppression  
**N.A. Matsegora, A.V. Kaprosh**

**ПРАКТИКА І ДОСВІД**

- 52 Вперше виявлений саркоїдоз органів дихання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів  
**О.Д. Ніколаєва**  
The newly detected pulmonary sarcoidosis in HIV-infected patients  
**O.D. Nykolaeva**

- 56 Особливості взаємовідносин хворого і лікаря в клініці туберкульозу  
**В.І. Сливка**  
Features of relationships of patients and the doctor in the clinic of tuberculosis  
**V.I. Slyvka**

### ОГЛЯДИ

- 63 Синдром відновлення імунної системи: етіологія, патогенез, клінічні вияви  
**О.С. Шевченко, В.І. Петренко, Л.Д. Тодоріко, О.О. Погорєлова**  
The immune reconstitution inflammatory syndrome: etiology, pathogenesis, clinical manifestations  
**O.S. Shevchenko, V.I. Pentrenko, L.D. Todoriko, O.O. Pohorielova**
- 73 Сучасний стан та перспективи діагностики захворювань легень, спричинених нетуберкульозними мікобактеріями  
**О.А. Журило, А.І. Барбова**  
Modern state and prospects of diagnostics of lung diseases caused by nontuberculous mycobacteria  
**O.A. Zhurilo, A.I. Varbova**
- 81 Перспективи впровадження консультативно-індивідуальної та симуляційної форми навчання у систему вищої медичної освіти України  
**Л.Д. Тодоріко, В.І. Петренко, О.С. Шевченко, Н.А. Литвиненко, А.Д. Тодоріко**  
Prospects for the introduction of the consultative-individual and simulation forms of education in the system of higher medical education in Ukraine  
**L.D. Todoriko, V.I. Petrenko, O.S. Shevchenko, N.A. Lytvynenko, A.D. Todoriko**

### МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 86 Позалегеновий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ (Продовження. Частина V)  
**В.І. Петренко, М.Г. Долинська, О.М. Разнатовська**  
Extrapulmonary tuberculosis and military tuberculosis in patients with TB/HIV co-infection (Continued. Part V)  
**V.I. Petrenko, M.G. Dolinska, O.M. Raznatovska**

### ДО УВАГИ АВТОРІВ

- 100 Умови публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»  
Submitting articles to the Journal «Tuberculosis, lung diseases, HIV infection»



## Ювілей Валентини Афанасіївни Калабухи

Чотирнадцятого січня 2019 року виповнилося 80 років від дня народження завідувачки відділення фтизіатрії КЗ «Новозбур'ївська обласна протитуберкульозна лікарня департаменту охорони здоров'я Херсонської облради», кандидата медичних наук Валентини Афанасіївни Калабухи.

В.А. Калабуха народилася у білоруському Поліссі. Її дитинство випало на жакливі роки нацистської окупації. Це означало холод, голод, постійний страх втратити дім, батьків, що були активними учасниками партизанського опору. Трудовий шлях Валентина Афанасіївна почала ще під час навчання в школі, працювала в радгоспі на кам'янистих землях західного Криму, куди переїхала з батьками після війни. Саме там дістала перші уроки вічної мудрості землі-годувальниці, що ділилася своїми дарами лише з тими, хто був готовий до щоденної тяжкої й самовідданої, виснажливої, але благородної праці. Саме тоді вона відчула велику повагу до людини-трудівника, зберігати здоров'я і життя якої стало сенсом її подальшого життя.

У 1958 р. В.А. Калабуха поступила на педіатричний факультет Кримського медичного інституту, який з відзнакою закінчила у 1964 р. По закінченні ВНЗ працювала лікарем школи-інтер-

нату для тубінфікованих дітей у Херсонській області. Ще з тих часів її авторитет як кваліфікованого лікаря, що може знайти контакт з будь-якою дитиною, умовити малюка і зробити укол, і проковтнути гірку пігулку, живе далеко за межами району, де Валентина Афанасіївна вже понад 25 років працює не педіатром, але ніколи не відмовляє у допомозі хворим дітям.

У 1970–1972 рр. В.А. Калабуха навчалася в клінічній ординатурі у відділенні дитячої фтизіатрії Київського науково-дослідного інституту туберкульозу і грудної хірургії імені акад. Ф.Г. Яновського (нині – ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України»), і під керівництвом корифея української фтизіопедіатрії професора С.А. Кшановського підготувала та захистила в 1973 р. кандидатську дисертацію на тему: «Ендобронхіальне введення лікарських засобів у комплексній терапії туберкульозу легень у дітей і підлітків». Разом із професором В.С. Пугачовим В.А. Калабуха була біля витоків сучасних ендоскопічних методів ендобронхіального лікування патології легень в Україні.

По закінченні клінічної ординатури В.А. Калабуха повернулася до «переднього краю» лікувальної роботи, туди, де розпочинається бороть-

ба зі страшною небезпекою на ім'я «туберкульоз» і де, на жаль, хворі так часто не знаходять кваліфікованої допомоги. Від 1973 р. Валентина Афанасіївна беззмінно завідує фтизіатричним відділенням Новозбур'ївської тублікарні Херсонського облтубдиспансеру. Попри суто практичний, на перший погляд, зміст її повсякденної діяльності, постійно продовжувала роботу з напрацювання й впровадження нових методів допомоги хворим на туберкульоз легень. Основним напрямом її досліджень стала проблема лікування туберкульозу у хворих на хронічний алкоголізм. Після курсу підготовки з питань психотерапії при алкоголізмі на кафедрі психотерапії і наркології Центрального ордена Леніна Інституту удосконалення лікарів (Москва) в клініці професора М.Є. Бурно вона вдосконалила та запровадила в практику низку методик одночасного лікування туберкульозу легень і хронічного алкоголізму із застосуванням різних схем інтенсивної протитуберкульозної поліхіміотерапії та повномасштабного патогенетичного лікування в поєднанні з гіпноугестивною та умовно-рефлекторною терапією алкогольної залежності, а також використанням засобів місцевого лікування на основі ендобронхіального й внутрішньоплеврального введення ліків. Результати досліджень узагальнено в 37 наукових публіка-

ціях та двох методичних рекомендаціях. Проблема лікування туберкульозу в осіб без визначеного місця проживання, а також із супутніми токсико- та наркоманіями стала сенсом наукового, методичного та практичного пошуку Валентини Афанасіївни.

В.А. Калабуха була делегатом ІХ і Х Всесоюзних з'їздів фтизіатрів, VI, VII і VIII з'їздів фтизіатрів УРСР, I (IX) З'їзду фтизіатрів і пульмонологів СНД, I, II та III з'їздів фтизіатрів і пульмонологів України. Від 1982 р. має вищу кваліфікаційну категорію з фтизіатрії.

Протягом 55-річного трудового шляху в медицині Валентина Афанасіївна завжди вирізнялася чуйністю, душевною щедрістю, готовністю в будь-яку хвилину прийти на допомогу і в найскладніших ситуаціях боротися за життя та здоров'я хворих, допомагати і в рамках своєї спеціальності, і співчуттям та теплим словом, і розумною порадою. Природа щедро обдарувала цю людину і внутрішньою, і зовнішньою красою. Вже понад 50 років вона веде життєвими дорогами свою сім'ю як вірна дружина і любляча мати.

*Сердечно вітаємо Валентину Афанасіївну з ювілеєм, який вона зустріла у зрілості свого професійного, суспільного та особистого життя. Зичимо їй здоров'я, щастя, довгих літ бадьорості та всіх людських благ.*

*Правління асоціації фтизіатрів і пульмонологів України*



Ю.І. Фещенко, М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович,  
С.М. Шалагай, О.І. Білогорцева, Т.В. Кирилова,  
Б.М. Конік, Л.І. Леванда

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології  
імені Ф.Г. Яновського НАМН України, Київ

## Аналіз результатів хірургічного лікування туберкульозу легень у дітей

Туберкульоз (ТБ) у дітей є складною медико-біологічною та соціальною проблемою як міжнародною, так і національного значення для багатьох країн світу і залишається однією з головних причин смертності в світі. Хірургічне лікування дає змогу підвищити результати лікування дітей, хворих на ТБ.

**Мета роботи** — ознайомлення широкого кола лікарів з власним досвідом хірургічного лікування дітей та підлітків, хворих на ТБ легень.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано результати хірургічного лікування 79 дітей, хворих на ТБ легень, за період 2008–2018 рр.

**Результати та обговорення.** Серед прооперованих пацієнтів переважали підлітки чоловічої статі. Коефіцієнт чоловіча/жіноча стать — 45 (57,0 %)/34 (43,0 %). Середній вік хворих склав 13,1 року (від 4 до 17 років). Загальна ефективність оперативного лікування за період спостереження до 10 років склала 97,5 %. Припинення бактеріовиділення, поліпшення клінічного стану, закриття порожнин розпаду і позитивна рентгенологічна динаміка — у 77 хворих (97,5 %). Післяопераційні ускладнення розвинулися у 11 (13,9 %) хворих, їх ліквідовано консервативно. Рецидиви ТБ в післяопераційний період спостерігалися у 2 (2,5 %) пацієнтів.

**Висновки.** Хірургічне лікування є можливим засобом підвищення ефективності лікування дітей, хворих на ТБ. Особливістю перебігу ТБ у дітей є частіше, ніж у дорослих, ураження специфічним процесом трахео-бронхіального дерева. Загальна ефективність оперативного лікування ТБ легень у дітей за період спостереження до 10 років склала 97,5 %. При хірургічному лікуванні ТБ легень у дітей перевагу слід надавати анатомічним резекціям, оптимальним варіантом операції є лобектомія. Відеоасистовані малоінвазивні резекції легень мають переваги над традиційними хірургічними втручаннями, дають змогу знизити травматизм операції і зменшити термін післяопераційного стаціонарного лікування. При виконанні резекцій у дітей, хворих на мультирезистентний ТБ та ТБ із розширеною резистентністю, для запобігання перерозтягнення легені слід застосовувати методи корекції об'єму гемітораксу. Наявність обмеженої деструкції у протилежній легені не є перешкодою до резекції легені.

### Ключові слова

Туберкульоз, хірургічне лікування, діти, мультирезистентний туберкульоз, відеоасистовані резекції.

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), туберкульоз (ТБ) є складною медико-біологічною та соціальною проблемою як міжнародною, так і національного значення та залишається однією з головних причин смертності в світі. На жаль, епідемія ТБ торкнулась і дітей. За оцінками ВООЗ, у 2017 р. 1 мільйон дітей захворіли на ТБ та 230 000 дітей померли від нього (в тому числі з ВІЛ-асоці-

йованим ТБ). За даними Партнерства «Зупинити ТБ», щодня в світі від ТБ помирають майже 200 дітей. І це при тому, що запобігти захворюванню дітей значно дешевше — до 3 центів на добу, а лікування, що забезпечує одужання, 50 центів на добу [12].

Епідемію ТБ у нашій країні, за критеріями ВООЗ, проголошено 1995 р. і, попри чималі зусилля, проблема залишається актуальною [8, 11]. Зростання захворюваності на ТБ дітей в Україні спостерігалось паралельно з динамікою цих показників у дорослих. За даними офіційної



статистики, збільшення захворюваності на ТБ дітей в Україні почалося з 1990 р., і тоді цей показник становив 4,6 на 100 тис. дитячого населення. Протягом останніх років спостерігаються позитивні тенденції щодо зниження захворюваності на ТБ.

Основною проблемою в лікуванні ТБ легень в Україні і світі є значне поширення медикаментозної резистентності *Micobacterium tuberculosis* (МБТ) [6, 8]. До того ж у разі необоротних морфологічних змін легеневої тканини і медикаментозної резистентності застосування протитуберкульозних препаратів I–II ряду і антибіотиків широкого спектра дії, активних до МБТ, часто є недостатнім. За таких умов хірургічні методи дають змогу значно поліпшити результати лікування хворих на ТБ і запобігти поширенню епідемії [5, 7]. Патогенетично це зумовлено тим, що найліпші умови для селекції резистентних штамів є в каверні (особливо за наявності фіброзної оболонки останньої), де мікробна популяція нараховує  $10^7$  і є практично недосяжною для належних концентрацій протитуберкульозних препаратів. Без ліквідації каверни (туберкуломи з розпадом), як основного джерела інфекції, яке постійно «підтримує» мікробну популяцію, призводить до повторного бронхогенного поширення туберкульозного процесу, неможливо досягти повного вилікування.

В Україні не розроблено єдиних стандартів щодо тактики хірургічного лікування хворих на ТБ, чітких критеріїв відбору пацієнтів для оперативного лікування з урахуванням строків та ефективності попередньої хіміотерапії, об'єму ураження та наявності бактеріовиділення. Нерідко пацієнти продовжують консервативну терапію за її очевидної безперспективності ще протягом тривалого часу і потрапляють до хірургічних стаціонарів зі значним ураженням легень, ознаками інтоксикації або з причини безпосередньої загрози життю внаслідок розвитку ускладнень ТБ [3]. Це призводить до розширення об'єму операції, оперативне втручання доводиться виконувати в несприятливих умовах за розширеними показаннями, що спричинює високу травматичність, значну крововтрату [1, 4].

Особливо гостра ця проблема щодо дітей і підлітків, хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) і туберкульоз із розширеною медикаментозною резистентністю (РРТБ). Зазвичай це діти, інфіковані внаслідок сімейного контакту, з соціально неблагополучних сімей. Проблема ускладнюється тим, що в Україні є відділення дитячої фтизіатрії, але немає жодного спеціалізованого дитячого фтизіохірургічного, а проведення оперативного

лікування у дітей, хворих на МРТБ/РРТБ, має свої особливості [3].

**Мета роботи** — ознайомлення широкого кола лікарів із власним досвідом хірургічного лікування дітей та підлітків, хворих на ТБ легень.

Завдання — оцінити власні результати хірургічного лікування дітей та підлітків, хворих на ТБ легень.

### Матеріали та методи

Проаналізовано результати хірургічного лікування 79 хворих на ТБ легень дітей за період 2008–2018 р. У дослідженні взяли участь діти та підлітки віком до 18 років.

Дослідження проводили у акредитованій клініці ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМНУ) (Акредитаційний сертифікат, вища категорія, серія МЗ, № 013556, дата видачі сертифікату Головною акредитаційною комісією МОЗ України — 21 липня 2017 р., реєстраційний номер 10001. Термін дії сертифікату — до 06 липня 2020 року). Дослідження проводили на базі відділення торакальної хірургії і інвазивних методів діагностики (хірургічного відділення № 2) НІФП НАМНУ відповідно до принципів Гельсинської декларації. Прокол ухвалив етичний комітет НІФП НАМНУ. На проведення дослідження було отримано інформовану згоду батьків дітей або їхніх опікунів.

Проаналізовано історії хвороб прооперованих хворих (форма № 003/0), виписки з історій хвороб з інших стаціонарів; «Журнал запису оперативних втручань у стаціонарі» — форма № 008/0, а також офіційні документи патоморфологічної лабораторії — «Журнал реєстрації результатів гістологічної діагностики операційного та біопсійного матеріалу». Для аналізу клінічних даних хворих також частково використано локальну електронну базу даних НІФП НАМНУ, сформовану із застосуванням програм MS MED Scientific і «EMCiMED».

Використовували мікробіологічний, молекулярно-генетичний і рентгенологічний методи. Комплексне рентгенологічне дослідження хворих передбачало рентгенографію органів грудної порожнини (ОГП) у двох проекціях та спіральну комп'ютерну томографію (СКТ ОГП). Рентгенографію ОГП виконували перед операцією, на 1–3-тю і на 12–15-ту доби після операції та перед випискою. Спіральну комп'ютерну томографію (СКТ ОГП) виконували перед операцією, після операції (за показаннями), через 2 міс після операції, через 6–12 міс і в подальшому раз на рік.

Діагностику туберкульозу легень проводили відповідно до чинних стандартів [1]. У разі введення пацієнта в дослідження за критерієм МРТБ легень враховували дані про виділення мікобактерій ТБ, резистентних як мінімум до комбінації протитуберкульозних препаратів I ряду (ізоніазиду і рифампіцину). Визначали випадок МРТБ за даними тесту лікарської стійкості МБТ, отриманими за допомогою посіву клінічного матеріалу (харкотиння, ексудату або казеозних мас, отриманих під час операції) в лабораторії мікробіології НІФП НАМНУ і/або за документально підтвердженою випискою під час направлення хворого до інституту (форма № 027/У).

### Результати та обговорення

Серед прооперованих пацієнтів переважали підлітки чоловічої статі. Середній вік – 13,1 року (від 4 до 17 років). Наймолодшим був чотирирічний хлопчик, якому виконано відеоасистовану нижню лобектомію зліва. Коефіцієнт чоловіки/жінки – 45 (57,0%)/34 (43,0%). 9 (11,4%) пацієнтів прооперовано з приводу рецидивів ТБ легень. У 26 (32,9%) хворих був МРТБ/РРТБ. Розподіл за профілем резистентності був таким: 20 (76,9%) хворих на МРТБ і 6 (23,1%) на РРТБ.

У 15 (19,0%) хворих спостерігалася дисемінація на боці операції, у 12 (15,2%) виявлено туберкульозні зміни в контралатеральній легені. У 6 хворих (7,6%) до операції спостерігалася кровохаркання. Двобічний деструктивний туберкульозний процес діагностовано у 12 (15,2%) хворих. У 6 (7,6%) дітей діагностовано пролапс мітрального клапана, 4 (5,1%) – вегето-судинну дистонію, у 4 (5,1%) – цукровий діабет I типу, у 1 (1,3%) дитини – вірусний гепатит С, у 2 (2,5%) – вірусний гепатит В, у 1 (1,3%) – клиноподібний грудний хребець, у 2 (2,5%) – дисплазію кульшових суглобів, у 1 (1,3%) – доліхосігму, у 4 (5,1%) – алергійний риніт, у 4 (5,1%) – бронхіальну астму, у 2 (2,5%) – токсичний гепатит, у 1 (1,3%) – тривожно-депресивні розлади (панічні атаки), у 2 (2,5%) дітей була природжена вада серця, у 2 (2,5%) – подвоєна нирка, у 1 (1,3%) – пієлонефрит.

Розподіл дітей за формами ТБ представлено в табл. 1.

Усі хворі в перед- і післяопераційний періоди проконсульговані дитячими фтизіатрами НІФП НАМНУ. Проведено курс передопераційної протитуберкульозної хіміотерапії відповідно до чинних нормативних документів. При МРТБ (РРТБ) легень курс лікування до операції тривав від 6 до 18 міс. Згідно з рекомендаціями дитячого фтизіатра, призначали препарати II ряду і антибіотики широкого спектра дії, активні щодо

Таблиця 1. Розподіл хворих за формами туберкульозного процесу

Клінічна форма	Кількість хворих	
	Абс.	%
Фіброзно-кавернозний	26	32,9
Дисемінований	12	15,2
Туберкуломи	22	27,8
Туберкульоз внутрішньогрудних лімфовузлів	1	1,3
Туберкульозний плеврит	9	11,4
Емпієма плеври	7	8,9
Пневмоторакс	2	2,5
Загалом	79	100

Таблиця 2. Дані ендоскопічного дослідження на момент госпіталізації для хірургічного лікування

Ендоскопічна картина	Кількість хворих	
	Абс.	%
Без патології	24	30,4
Ендобронхіт I–III ступеня	18	22,8
Горбикова форма ТБ	15	19,0
Інфільтративно-горбикова форма ТБ	9	11,4
Посттуберкульозний рубцевий стеноз	4	5,1
Ознаки перенесеного туберкульозу без порушення прохідності трахеобронхіального дерева	9	11,4
Загалом	79	100

МБТ. Тому на момент операції у більшості пацієнтів уже не виділялися МБТ.

Лише у 6 (7,6%) пацієнтів виявлено бактеріовиділення на момент переведення до хірургічного відділення. З них 4 (5,1%) дітей виділяли МБТ, стійкі до понад двох протитуберкульозних препаратів I ряду. На час оперативного лікування у більшості дітей досягнуто стабілізації туберкульозного процесу. Ознаки інтоксикації, лихоманка і/або бактеріовиділення спостерігалася лише у 6 (7,6%) пацієнтів.

Передопераційну підготовку проводили у таких напрямках:

- досягнення можливої стабілізації туберкульозного процесу;
- досягнення можливої компенсації фізіологічних функцій систем організму;
- досягнення санації трахеобронхіального дерева;
- корекція супутньої патології.

Ключовими елементами передопераційної підготовки були протитуберкульозна терапія і санація трахеобронхіального дерева. Слід зауважити, що особливістю перебігу ТБ у дітей є частіше,

Таблиця 3. Види оперативних втручань у дітей, хворих на ТБ

Вид	Кількість хворих	
	Абс.	%
Лобектомія	19	24,1
Сегментектомія	14	17,7
Пневмонектомія	1	1,3
Плевректомія з декортикацією	6	7,6
Плевректомія з декортикацією з коригуючою торакопластикою	1	1,3
Лобектомія з коригуючою торакопластикою	1	1,3
Комбінована резекція (в/частка +S6) з коригуючою торакопластикою	1	1,3
Полісегментарні резекції	2	2,5
VATS-резекції легені	10	12,7
Відеоторакоскопічна санація плевральної порожнини	7	8,9
Відеоторакоскопія з біопсією плеври	9	11,4
Відеоторакоскопія з біопсією плеври і внутрішньогрудних лімфовузлів	1	1,3
Відеоасистована біопсія легені	2	2,5
Відеоасистована коагуляція бул, плевродез	2	2,5
Інші	3	3,8
Загалом	79	100

ніж у дорослих, ураження специфічним процесом трахеобронхіального дерева. У табл. 2 представлено дані ендоскопічної картини на момент госпіталізації дітей, скерованих на хірургічне лікування.

На етапі обстеження і передопераційної підготовки у 37 (46,8%) дітей виявлено ознаки перенесеного ТБ трахеобронхіального дерева або «свіжих» туберкульозних змін. У 15 (19,0%) дітей під час фібробронхоскопії (ФБС) діагностовано горбикову форму ТБ і у 9 (11,4%) – інфільтративно-горбикову форму ТБ трахеобронхіального дерева, що потребувало проведення небулайзерної терапії з туберкулостатиками і лікувальних ФБС до операції. Посттуберкульозний рубцевий стеноз виявлено у 4 (5,1%), ознаки перенесеного ТБ без порушення прохідності трахеобронхіального дерева – у 9 (11,4%) випадках. Види оперативних втручань наведено в табл. 3.

Застосовували напрацьовані в клініці торакальної хірургії і інвазивних методів діагностики НІФП НАМНУ новітні інтраопераційні методики і способи профілактики післяопераційних ускладнень та рецидивів ТБ. Так, під час резекційних втручань у хворих на МРТБ (РРТБ) на верхній частці виконували апікальну плевректо-

мію як засіб профілактики верхівкових залишкових плевральних порожнин. За потреби в корекції об'єму гемітораку використовували модифіковані методики торакопластики, що забезпечують адекватний об'єм корекції плевральної порожнини за мінімального косметичного дефекту. У 15 (19,0%) дітей застосовано френікотрипсію, у 28 (35,4%) – пневмоперитоніум у післяопераційний період з метою запобігання реактивації процесу внаслідок перерозтягнення легені. У 10 (12,7%) пацієнтів виконано відеоасистовані резекції (VATS) легень: відеоасистовану лобектомію – у 7 (8,9%), відеоасистовану резекцію S6 – у 2 (2,5%), відеоасистовану резекцію S1–2 – у 1 (1,3%).

Ефективність хірургічного лікування оцінювали за такими критеріями:

- припинення бактеріовиділення в післяопераційний період (метод дослідження мазка харкотиння за флоатцією і бактеріологічний метод);
- регресія туберкульозного процесу за клінічними даними (нормалізація температури тіла, зменшення кількості харкотиння, поліпшення загального самопочуття тощо);
- закриття порожнин розпаду підтверджене під час рентгенологічного дослідження (у 100% хворих рентген-контроль виконували за методами рентгенографії і комп'ютерної рентгенографії перед операцією і через 2 міс після втручання);
- не ліквідовані післяопераційні ускладнення і рецидиви ТБ;
- післяопераційна летальність.

Загальна ефективність оперативного лікування за період спостереження до 10 років становила 97,5%. Тобто досягти припинення бактеріовиділення, поліпшення клінічного стану, закриття порожнин розпаду і позитивної клінічної і рентгенологічної динаміки вдалося у 77 (97,5%) хворих. Післяопераційної летальності не було. Післяопераційні ускладнення розвинулися у 11 (13,9%) хворих. У всіх випадках їх ліквідовано, і вони не вплинули на загальний результат лікування. У 2 (2,5%) дітей після лобектомії виникла мікрофістула з формуванням обмеженої залишкової плевральної порожнини. Ускладнення ліквідовано шляхом виконання лікувальних ФБС з коагуляцією мікрофістули. У 5 (6,3%) випадках спостерігалось недорозправлення легені в ранній післяопераційний період. У 3 (3,8%) хворих виконано повторну відеоторакоскопію з санацією і додатковим дренажуванням залишкової плевральної порожнини. В 1 (1,3%) випадку після відеоторакоскопічної санації емпієми плеври, що виникла внаслідок перфорації каверни,

тривалий час спостерігалися скид повітря по дренажах і недорозправлення легені, що потребувало кількох повторних дренавань і відеоторакоскопічної санації порожнини плеври. У 1 (1,3%) хворої після пульмонектомії була підвищена резорбція ексудату із залишкової плевральної порожнини з дискомфорними явищами та клінічно значущим зміщенням органів межистіння. В 1 (1,3%) випадку виник післяопераційний синдром Бернара—Горнера і в 1 (1,3%) — нагноєння післяопераційної рани. Ці ускладнення ліквідовано консервативними методами.

Рецидиви ТБ в післяопераційний період зареєстровано у 2 пацієнтів. У 1 (1,3%) хворого з МРТБ після комбінованої резекції (верхня частка +S6 справа) з коригуючою торакопластиком через 4 роки після операції помічено порожнину розпаду в лівій легені. Ще 1 дитина (з родини ромів) не отримувала призначеного фтизіатром лікування. Через 2 роки діагностовано рецидив ТБ. Безпосередньо рецидиви в обох випадках не пов'язані з оперативним лікуванням, однак обидва випадки пояснили невдалим лікуванням.

Усіх хворих, згідно з рекомендаціями дитячого фтизіатра, в післяопераційний період лікували відповідно до чинних стандартів із застосуванням протитуберкульозних препаратів I—II ряду і антибіотиків, активних щодо МБТ.

На підставі аналізу даних літератури, можна констатувати, що наші результати хірургічного лікування ТБ легень у дітей можуть бути цікавими широкому колу лікарів. Повідомлень про хірургічне лікування ТБ легень у дітей небагато. А.Ю. Разумовський і співавт. поділилися власним досвідом виконання 160 відеоасистованих (ВАТС) резекцій легень у дітей з різною патологією. За даними авторів, середня тривалість виконання ВАТС резекцій становила  $(100 \pm 25)$  хв, конверсію в торакотомію виконано в 7 випадках. У 2 хворих спостерігалися інтраопераційні ускладнення: пошкодження артерії до 6-го сегмента; кровотеча з міжреберних судин і зрощень в ділянці міжреберних розрізів при торакотомії. У післяопераційний період після ВАТС резекції легень в 2 випадках був пневмоторакс і в одному — тривале скупчення рідини в плевральній порожнині. В одному спостереженні післяопераційний період ускладнився формуванням бронхіальних норниць, з приводу чого виконували селективну оклюзію бронха, торакооскопічне ушивання бронхіальних норниць. Середня тривалість післяопераційного стаціонарного лікування становила 8,2 доби [2]. Отже, хірургічне лікування дітей з використанням ВАТС-технології — перспективний шлях розвитку торакальної хі-

рургії. А невелика кількість повідомлень у доступних спеціалізованих наукових джерелах про виконання ВАТС-операцій у дітей, хворих на ТБ, дає підстави для удосконалення згаданого напрямку і проведення подальших досліджень.

Окремо проаналізовано результати хірургічного лікування 26 дітей з МРТБ (РРТБ) легень. Успішним лікування було у 25 (96,2%). Проведений R.C. Harris [10] системний метааналіз 1024 повідомлень про результати лікування хворих на МРТБ доводить, що у випадку застосування хірургічного методу успішний результат зареєстровано у 81,9%. Водночас у разі лише консервативної терапії досягнуто успіхів тільки у 59,7% хворих. У доступній літературі останніх років не знайдено повідомлень з оцінкою результатів хірургічного лікування МРТБ/РРТБ легень саме у дітей. Існує багато повідомлень про результати хірургічного лікування МРТБ різних вікових груп [1, 9, 13–16]. Так, L. Bai і співавт. [4] повідомляють про ефективність хірургічного лікування 172 пацієнтів, серед яких були й діти. Однак окремо результати лікування дітей не оцінюють. Якщо порівняти наші результати з даними літератури про ефективність хірургічного лікування хворих на МРТБ різних вікових груп, то наші показники вищі (97,5 і 81,9%). Це можна пояснити малою кількістю наших спостережень і високою репаративною здатністю дитячого організму. Патоморфоз МРТБ /РРТБ дає підстави припустити можливість розвитку рецидивів ТБ у групі прооперованих дітей з плином часу, особливо у хворих з двобічним ураженням.

#### Клінічний приклад

Пацієнт К., 4 роки (рис. 1), госпіталізований у НІФП НАМУ з діагнозом: «ВДТБ (S6 лівої



Рис. 1. Пацієнт К., 4 роки, госпіталізований з діагнозом ВДТБ (S6 лівої легені (туберкулома))

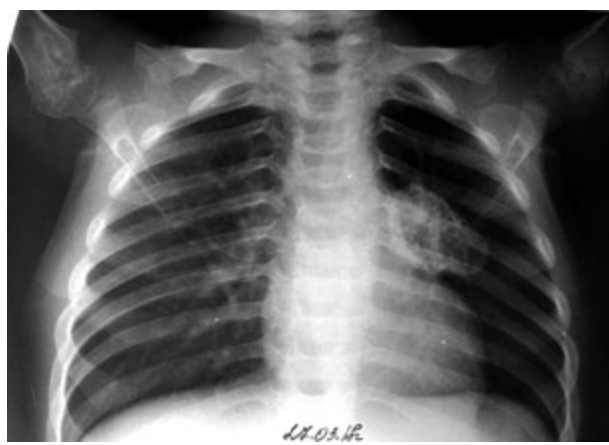


Рис. 2. Пацієнт К., 4 роки, рентгенограма до операції

легені (туберкулома). Дестр + МБТ – М – МГ – К – Резист. 0 Гіст. 0 кат. 1 ког. 2 (2018). В анамнезі вказано на тубконтакт з дідусем, дитина не вакцинована. Виявлений за пробою Манту, обстежений рентгенологічно (рис. 2). Помітні зміни в лівій легені (рис. 3). В ПТД за місцем проживання проведено лікування за 1-ю кат.: ІФ 120 доз HRZE, ПФ 38 доз HR. У зв'язку з формуванням туберкуломи з деструкцією скерований для визначення тактики лікування в НІФП НАМНУ.

Під час обстеження виявлено горбикову форму ТБ трахеї та обох головних бронхів. Прове-

дено курс небулайзерної терапії (інгаляції з ізоніазидом, лазолваном). У дитини спонділоепіфізарна дисплазія, дисплазія обох кульшових суглобів та клиноподібна деформація грудних хребців. Це ускладнювало хірургічне втручання, оскільки хлопчик потребував постійного перебування в спеціальному ортопедичному корсеті.

Після повного розсмоктування специфічних змін у трахеобронхіальному дереві виконано типову відеоасистовану нижню лобектомію зліва з роздільною обробкою елементів кореня частки. Післяопераційний період без ускладнень. Пацієнт перебував у хірургічному відділенні в післяопераційний період 15 діб і виписаний в задовільному стані (рис. 4). Патологогістологічний висновок: фіброзно-кавернозний ТБ нижньої частки лівої легені; морфологічні ознаки активності специфічного запального процесу.

### Висновки

1. Хірургічне втручання є можливим засобом підвищення ефективності лікування дітей, хворих на туберкульоз легень в умовах епідеміологічної ситуації в Україні.

2. Особливістю перебігу туберкульозу у дітей є частіше, ніж у дорослих, ураження специфічним процесом трахеобронхіального дерева. У 37 (46,8%) дітей виявлено ознаки перенесеного туберкульозу трахеобронхіального дерева або «свіжих» туберкульозних змін.

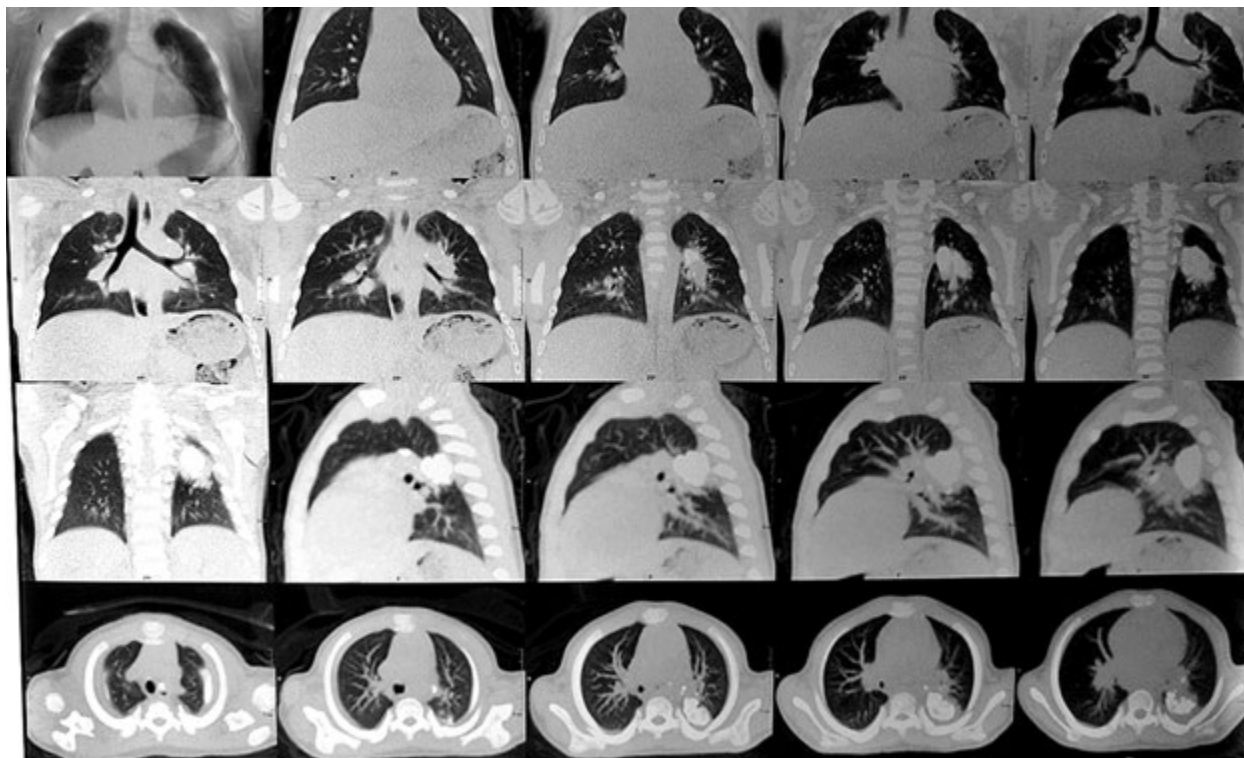


Рис. 3. КТ ОГК до операції (туберкулома в S6 лівої легені)

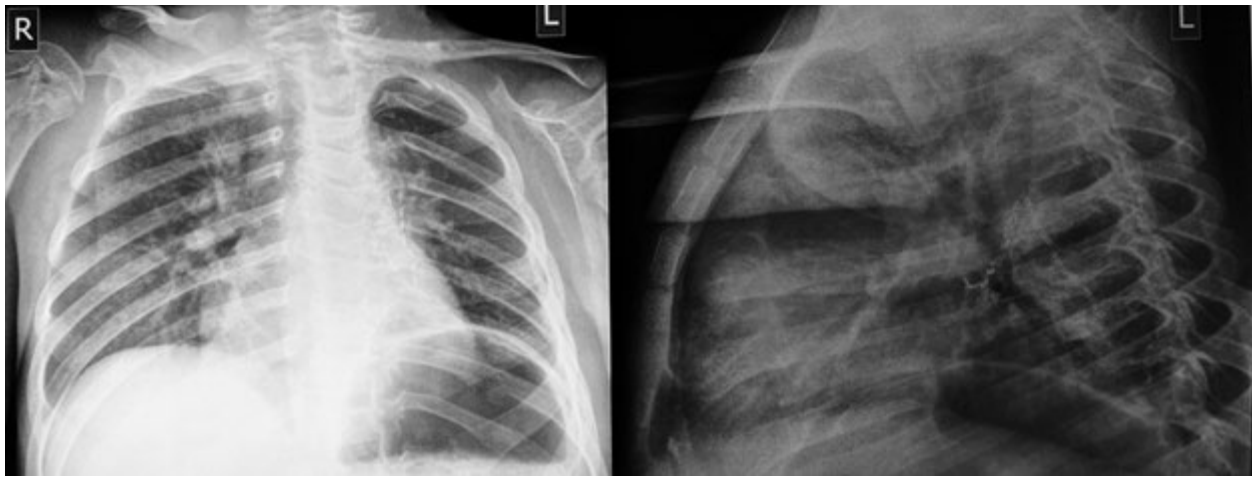


Рис. 4. Пацієнт К., 4 роки, рентгенограма після операції

3. Загальна ефективність оперативного лікування туберкульозу легень у дітей в строки спостереження до 10 років становила 97,5%. При цьому результати хірургічного лікування хворих на МРТБ (РРТБ) легень у нашому дослідженні вищі, ніж за даними метааналізу. Це можна пояснити малою кількістю наших спостережень і високою репаративною здатністю дитячого організму.

4. При хірургічному лікуванні туберкульозу легень у дітей перевагу слід надавати анатомічним резекціям, оптимальним варіантом операції є лобектомія. Відеоасистовані малоінвазивні

резекції легень мають переваги над традиційними хірургічними втручаннями з використанням торакотомії, дають змогу знизити травматизм операції і зменшити термін післяопераційного стаціонарного лікування.

5. При виконанні резекцій у дітей, хворих на МРТБ/РРТБ, для запобігання перерозтягнення легені слід застосовувати методи корекції об'єму гемітораку (пневмоперитонеум, френікотрипсію або один із варіантів торакопластики). Обмежена деструкція у протилежній легені не є перешкодою до резекції легені.

**Джерело фінансування:** робота виконана за кошти державного бюджету.

**Конфлікт інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — Ю.І. Фещенко, М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович; збір матеріалу — О.В. Терешкович, О.І. Білогорцева, Т.В. Кирилова; обробка матеріалу — О.В. Терешкович, С.М. Шалагай; написання тексту — О.В. Терешкович, С.М. Шалагай; статистичне опрацювання даних — Б.М. Конік, Л.І. Леванда; редагування тексту — М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович, С.М. Шалагай.

Протокол дослідження ухвалений етичним комітетом НІФП НАМНУ. На проведення дослідження було отримано інформовану згоду батьків дітей або їхніх опікунів.

## Список літератури

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз», 04.09.2014 р. № 620.
2. Разумовский А.Ю. и др. Торакоскопическая резекция легких у детей // Вестн. РГМУ.— 2009.— № 6.— С. 23—27.
3. Фещенко Ю.І., Білогорцева О.І. Туберкульоз у дітей та підлітків в Україні, динаміка основних показників за 10 років // Укр. пульмонолог. журн.— 2016.— № 2.— С. 27—29.
4. Bai L., Hong Z., Gong C. et al. Surgical treatment efficacy in 172 cases of tuberculosis-destroyed lungs // Eur. J. Cardiothorac. Surg.— 2012.— Vol. 41 (2).— P.335—340. 10.1016/j.ejcts.2011.05.028.
5. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S. et al. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review // J. Thorac. Dis.— 2017.— Vol. 9 (7).— P.2093—2101. doi:10.3390-ijms18020341.
6. Dheda K., Gumbo T., Maartens G. et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis // Lancet Respir. Med.— 2017.— Vol. 17.— P. 2213—2600. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30079-6.
7. Dewan R.K., Pezzella A.T. Surgical aspects of pulmonary tuberculosis: an update // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.— 2016.— Vol. 8.— P. 835—846. doi: 10.1177/0218492316661958.
8. Galli L., Lancellata L., Garazzino S. et al. Recommendations for treating children with drug-resistant tuberculosis // Italian Pediatric TB Study Group. Pharmacol. Res.— 2016.— Vol. 105.— P. 176—182.
9. Harausz E.P., Garcia-Prats A.J., Seddon J.A. et al. New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis. Practice-based Recommendations // J. Respir. Crit. Care Med.— 2017.— Vol. 195 (10).— P. 1300—1310. doi: 10.1164/rccm.201606-1227CI.
10. Harris R.C., Khan M.S., Martin L.J. et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // BMC Infect. Dis.— 2016.— Vol. 16.— P. 262. doi: 10.1186/s12879-016-1585-0.
11. Joint T.B., Raviglione M. URL HIV and viral hepatitis (JTH) newsletter в 2018 г.: [https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/tb\\_20120321/ru/](https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/tb_20120321/ru/) (дата звернення: 10.02.2019).
12. Kumari M., Shah I. Need for Revision of Guidelines for Management of DR-TB in Children // Indian Pediatr.— 2017.— Vol. 54 (2).— P. 164—165.

13. Klotz L.V., Lindner M., Hatz R.A. Pulmonary Tuberculosis-Is Surgery still Necessary? // Zentralbl. Chir.— 2015.— Vol. 1.— P. 36–42. doi: 10.1055/s-0035-1546249
14. Marfina G.Y., Vladimirov K.B., Avetisian A.O. et al. Bilateral cavitary multidrug- or extensively drug-resistant tuberculosis: role of surgery // J. Cardiothorac. Surg.— 2018.— Vol. 53 (3).— P. 618–624. doi: 10.1093/ejcts/ezx350.
15. Ots O.N., Agkatsev T.V., Perel'man M.I. Surgical treatment for pulmonary tuberculosis with Mycobacterium resistance to drugs // Probl. Tuberk. Bolezn. Legk.— 2009.— № 2.— P. 42–49.
16. Wang L., Xia F., Li F. et al. Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A case series // Eur. J. Cardiothorac. Surg.— 2018.— Vol. 53 (3).— P. 618–624. doi: 10.1097/MD.00000000000009109.

Ю.И. Фещенко, Н.С. Опанасенко, А.В. Терешкович, С.Н. Шалагай, О.И. Белогорцева, Т.В. Кирилова, Б.Н. Коник, Л.И. Леванда

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

## Анализ результатов хирургического лечения туберкулеза легких у детей

Туберкулез (ТБ) у детей является сложной медико-биологической и социальной проблемой как международного, так и национального значения для многих стран мира и остается одной из главных причин смертности в мире. Хирургическое лечение позволяет повысить результаты лечения детей, больных ТБ.

**Цель работы** — ознакомление широкого круга врачей с собственным опытом хирургического лечения детей и подростков, больных ТБ легких.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты хирургического лечения 79 детей, больных ТБ легких, за период 2008—2018 гг.

**Результаты и обсуждение.** Среди прооперированных пациентов преобладали подростки мужского пола. Коэффициент мужской/женский пол — 45 (57,0 %)/34 (43,0 %). Средний возраст больных составил 13,1 года (от 4 до 17 лет). Общая эффективность оперативного лечения за период наблюдения до 10 лет составила 97,5 %. Прекращение бактериовыделения, улучшение клинического состояния, закрытие полостей распада и положительная рентгенологическая динамика — в 77 больных (97,5 %). Послеоперационные осложнения развились у 11 (13,9 %) больных и были ликвидированы консервативно. Рецидивы ТБ в послеоперационный период отмечены у 2 (2,5 %) пациентов.

**Выводы.** Хирургическое лечение — возможное средство повышения эффективности лечения детей, больных ТБ. Особенность течения ТБ у детей — более частое, чем у взрослых, поражение специфическим процессом трахео-бронхиального дерева. Общая эффективность оперативного лечения ТБ легких у детей за период наблюдения до 10 лет составила 97,5 %. При хирургическом лечении ТБ легких у детей предпочтение следует отдавать анатомическим резекциям, оптимальным вариантом операции является лобэктомия. Видеоассистированные малоинвазивные резекции легких имеют преимущества перед традиционными хирургическими вмешательствами, позволяют снизить травматизм операции и уменьшить срок послеоперационного стационарного лечения. При выполнении резекции у детей, больных мультирезистентным ТБ и ТБ с расширенной резистентностью, для предотвращения перерастяжения легкого следует применять методы коррекции объема гемиторакса. Наличие ограниченной деструкции в противоположном легком не является препятствием к резекции легкого.

**Ключевые слова:** туберкулез, хирургическое лечение, дети, мультирезистентный туберкулез, видеоассистированные резекции.

Yu.I. Feshchenko, M.S. Opanasenko, O.V. Tereshkovych, S.M. Shalahai, O.I. Belogortseva, T.V. Kirilova, B.M. Konik, L.I. Levanda

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

## Analysis of the results of the surgical treatment of tuberculosis in children

Tuberculosis (TB) in children is a complex of medical, biological and social problem of both international and national importance for many countries of the world and remains one of the main causes of death in the world. Surgical treatment can improve the results of treatment of children with TB.

**Objective** – to familiarize a wide range of doctors with their own experience in the surgical treatment of children and adolescents with pulmonary TB.

**Materials and methods.** The results of surgical treatment of 79 children with lung tuberculosis in the period from 2008 to 2018 are reported.

**Results and discussion.** Male adolescents prevailed among the operated patients. The male/female sex ratio is 45 (57.0 %)/34 (43.0 %). The average age of patients was 13.1 years (from 4 to 17 years). The overall effectiveness of surgical treatment in the observation period up to 10 years was 97.5 %. Sputum conversion, improvement of the clinical condition, closure of the cavities and positive X-ray dynamics in 77 patients (97.5 %). Postoperative complications developed in 11 (13.9 %) patients and were eliminated conservatively. Recurrences of TB in the postoperative period were observed in 2 (2.5 %) patients.

**Conclusions.** Surgical treatment is possible by increasing the effectiveness of treating children with TB. The peculiarity of the course of TB in children is more frequent than in adults, the impression of a specific process of the tracheobronchial tree. The overall effectiveness of surgical treatment of pulmonary TB in children in follow-up periods up to 10 years was 97.5 %. In the surgical treatment of TB of the lungs in children, preference should be given anatomical resection, the best option for surgery is lobectomy. Minimally invasive resections of the lungs have advantages over traditional surgical interventions, can reduce the injury of the operation and reduce the period of postoperative inpatient treatment. When performing resection in children with multidrug-resistant TB and preXDR TB, to prevent overdistension of the lungs, methods of correcting hemithorax volume should be used. The presence of limited destruction in the opposite lung is not an obstacle to the resection of the lung.

**Key words:** tuberculosis, surgical treatment, children, multidrug-resistant tuberculosis, VATS.

---

**Контактна інформація:**

Опанасенко Микола Степанович, д. мед. н., проф., гол. лікар, зав. відділення торакальної хірургії і інвазивних методів діагностики  
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10  
E-mail: opanasenko@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 12 лютого 2019 р.





E. Lesnic<sup>1</sup>, S. Ciobanu<sup>2</sup>, L. Todoriko<sup>3</sup>, A. Malic<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

<sup>2</sup> Institute of Phthysionpneumology «Chiril Draganiuc», Republic of Moldova

<sup>3</sup> HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

## Determinants of the loss to follow-up of the patients with tuberculosis and the role of the social support

Tuberculosis represents a major global health problem. The major social determinants of tuberculosis and poor disease outcome are social and economic inequalities, high level of migration, rapid urbanization.

**Objective** – to assess the major determinants of the lost to follow-up tuberculosis patients and the role of the social support.

**Materials and methods.** A retrospective selective, descriptive study was performed on the social, economic and epidemiological peculiarities, case-management, diagnosis, radiological aspects and microbiological characteristics of 272 lost to follow-up Moldovan patients with pulmonary tuberculosis of which 151 were interviewed.

**Results and discussion.** It was established that the most of the patients were men, young aged, in the economical vulnerable state, without social assistance and epidemiologically endangered. One third of the sample avoided primary health care units, addressed directly to the hospitals and were diagnosed with severe, microbiological positive and drug-resistant forms of tuberculosis. The patients required during the interview the social and financial support, but the poor accessibility of the social organizations, associated with a high proportion of those which will change their resident place endanger the treatment completion in one third of the sample.

**Conclusions.** After a national implementation of DOT strategy the poor treatment outcomes, increased due to standardized approach of the tuberculosis patient.

The most of the patients treated after loss to follow-up were men, in early and middle adulthood, economically vulnerable, without social protection and from the epidemiological endangered groups.

Patient's avoidance of the primary health care staff, direct addressing to the hospital with severe forms of tuberculosis, microbiological positive status were the characteristics that showed the importance of a high vigilance regarding high risks for therapeutic drop-up.

### Key words

Tuberculosis, risk factors, loss to follow-up.

Tuberculosis represents a major global health problem [14]. In the Republic of Moldova (RM) 4211 tuberculosis cases were notified in 2015, 3608 were new cases, 85% of them were tested by rapid diagnostic methods, 95% had known HIV status, 90% had pulmonary tuberculosis and 64% were bacteriologically confirmed [1]. The national implementation of the WHO recommended DOT (Directly Observed Treatment) strategy contributed to the decreased treatment effec-

tiveness (2010 – 52%, 2011 – 62%, 2012 – 62%, 2013 – 76%, 2014 – 75.8%) which is the lowest in the European region [1]. The low success rate was linked with the high rate of lost to follow-up patients: 2010 – 12.2%, 2011 – 10.7%, 2012 – 8.1%, 2013 – 81% and 2014 – 5.8% [1]. There is an important difference of the treatment success rate among cohorts types. In 2014 the treatment success rate in the drug-susceptible HIV-negative patients constituted 79%, HIV-positive patients 47% and in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) cohort 53% [1]. The major contribut-

ing factor of the treatment effectiveness represents the right combination of the drugs according to the susceptibility results [13]. For a better drug-resistance surveillance and early diagnosis rapid molecular test (GeneXpert MTB/Rif) is used starting with 2014 by 15 Moldovan Health Care specialized institutions offering a 45% sensibility [7]. However the conventional methods: Lowenstein Jenson and BACTEC cultures remain the golden standard for *Mycobacterium tuberculosis* complex detection due to the simplicity and low cost [16]. According to the WHO guidelines the treatment of rifampicin-resistant at GeneXpert MTB/Rif test or MDR-TB patients is performed with second-line drugs during the 24 months [17]. Low treatment adherence and high rate of lost to follow-up patients contributed to the development of a short conventional MDR-TB regimen lasting 9 months and showed promising results in MDR-TB patients with non-complicated tuberculosis (excluding extrapulmonary tuberculosis and pregnancy) [17].

The major social determinants of tuberculosis and poor disease outcome are social and economic inequalities, high level of migration, rapid urbanization. Such determinants determine the polarization of the public health interventions, poor housing, low environmental conditions, malnutrition, geographic and cultural barriers in access of the health care [1, 8, 9]. It was identified a strong association of social isolation, poverty, unhealthy nutrition and persistence of tuberculosis in extremely poor populations: gypsies, drug users, alcohol consumers, homeless people, migrants [4]. There are several risk factors that influence disease outcome: a) the infection with resistant strains (is linked with the prevalence of MDR-TB patients in the community, high population density, urban residence, poor indoor ventilation and pollution); b) the patient's biological characteristics (male sex, phytogenic ages (early childhood, adolescence, early and late adulthood), patient's immune suppressed status: HIV infection, diabetes, cancer, silicosis, chronic respiratory diseases, gastrointestinal diseases, underweight, other immune suppressive conditions (chronic immune suppressive treatment with corticosteroids, immune modulators and anti-neoplastic diseases), lack of BCG vaccination, harmful habits (tobacco smoking, alcohol abuse, illicit drug using); d) patient's low accessibility to tuberculosis screening methods and health care and poor treatment compliance [1].

According to the WHO estimations RM remains a high risk zone showing an inadequate concern regarding the social determinants of the health. In the actual globalizational process, the major risk factors involved in the disease epidemic state are: lack of social

protection and medical insurance, geographic and economic barriers, cultural behaviour and stigma [16]. Only the complementarity of the primary health care and specialised sectors, and community/social support can ensure the maximum effectiveness of TB control actions. The aim of the study was to assess the determinants of tuberculosis patient's loss to follow up and the role of the social support.

## Materials and methods

It was performed a retrospective selective, descriptive study on social, economic and epidemiological risk factors, case-management, diagnosis, radiological aspects and microbiological characteristics of 272 lost to follow up Moldovan patients with pulmonary tuberculosis. The inclusion criteria were: age > 18 years old, diagnosis of pulmonary tuberculosis, patient treated after a previous loss to follow-up in the period 01.01.2010–31.12.2016, signed informed consent. The investigational schedule included demographic, social and epidemiological data: sex (male/female ratio), age (distribution in age groups), demographic characteristics (urban/rural residence), educational level, socio-economic status (employed, unemployed, retired, disabled, student), health insurance status, migration and detention history, close contact with an infectious source, co-morbidities (HIV-infection, diabetes, psychiatric diseases, immune suppressive treatment), health care seeking behavior, way of the patient's detection. All selected patients were diagnosed and managed according to the national clinical protocol.

For the assessment of patient's social requirements it was performed a pre-designed interview-schedule containing open-ended and close-ended questions, reflecting various aspects of the social state: civil status, number of the family members, patient's monthly income, stigma signs, his necessities for the social support, the nearest social supporting institution and its accessibility. The sample size was 151 interviewed patients, which were 55.51% cases of the selected group. They were informed about the purpose of the study, were assured about their confidentiality and anonymity and the informed consent was taken. Statistic analysis was carried out using the quantitative and qualitative research methods. Statistical survey was performed using Microsoft Excel XP soft.

## Results and discussion

Clinical study established the predominance of male sex and a male/female ratio = 3.85/1. Repartition of the patients into three age groups, identified that the largest represented was 35–54 aged group, followed by the 18–34 years group (Fig. 1).

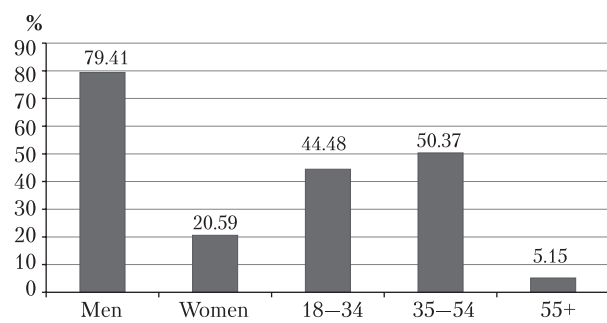


Fig. 1. Distribution of the patients according to sex and age groups

Note. 18—34 years group, 35—54 years group, 55 years old and more.

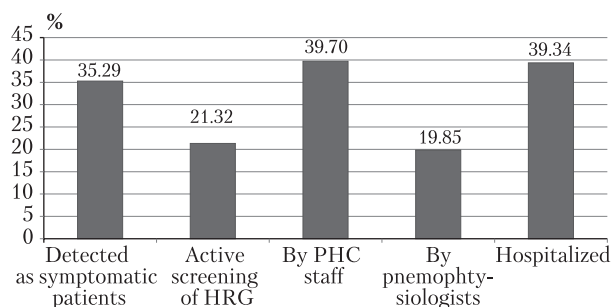


Fig. 2. Distribution of the patients according to detection particularities

Note. HRG — high risk groups, PHC — primary health care.

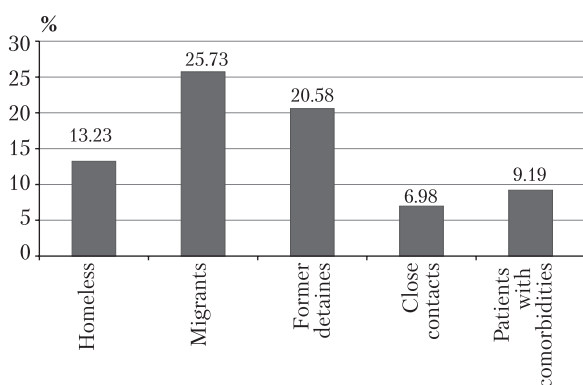


Fig. 3. Distribution of the patients in high risk groups

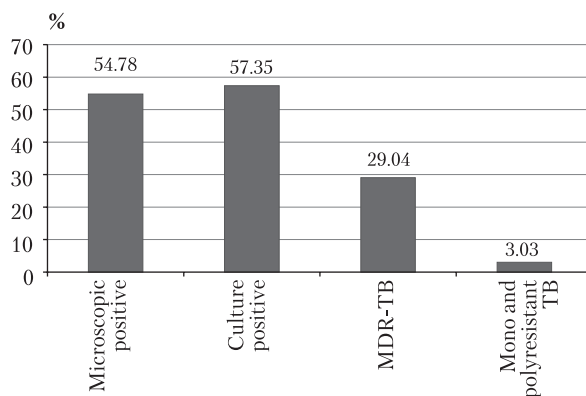


Fig. 4. Distribution of the patients according to the microbiological features

Studying detection case-management it was identified that general medical staff of the primary health care units was involved in the detection of the one third of the sample 108 (39.71%), of which two thirds as symptomatic patients and one third during the screening of the high risk groups. Pulmonologists detected only every fifth patient: 54 (19.85%) cases. A high number of patients, 107 (39.34%), came to the specialized hospitals avoiding primary health care settings (Fig. 2).

Distributing patients in high risk groups for tuberculosis morbidity was identified that the highest rate represented those epidemiological endangered, such as persons with a history of migration in the last year and former detainees. They constituted one half of the sample. Close contacts with sick people were established in a low proportion due to the low quality of the cross-examination of the tuberculosis clusters. Patients with co-morbidities were in low proportion (every tenth), of which HIV infected were 25 (9.19%), diabetes had 2 (0.73%) and psychic disorders — 4 (1.47%) cases. Alcohol abused or were chronic alcoholics 26 (9.56%) cases, were active tobacco smokers 178 (65.44%) and drug users 5 (1.84%) patients (Fig. 3).

When assessing the laboratory features of the enrolled patients, it was identified that one half of the sample was microscopic positive for acid-fast bacilli and had positive results for culture on solid Lowenstein-Jensen either liquid MGIT BACTEC media. Drug sensitivity testing identified that one third of the sample was multidrug-resistant and in a lower proportion were identified patients infected with mono- or poly-resistant strains (Fig. 4).

Distributing patients according, to the previous disease history, it was established that one half of the sample was treated with the standard regimen for new cases and one half received re-treatment regimen. Patients with a previous lost to follow-up were every fifth (Fig. 5).

Identifying the radiological forms it was established that pulmonary infiltrative tuberculosis prevailed in the selected sample, however severe types such as fibro-cavernous and disseminated forms were diagnosed in every fifth patient. When distributing patients according to the number of the affected lungs, it was established that both lungs were affected in two thirds of the sample and lung destruction was established in one half of the group. Associated extrapulmonary localizations were established in a limited proportion (Fig. 6).

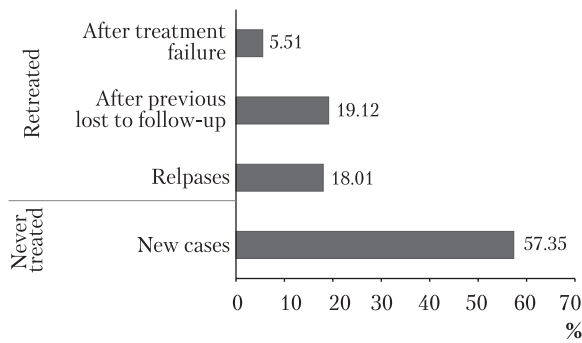


Fig. 5. Distribution of the patients according to previous history of the tuberculosis treatment

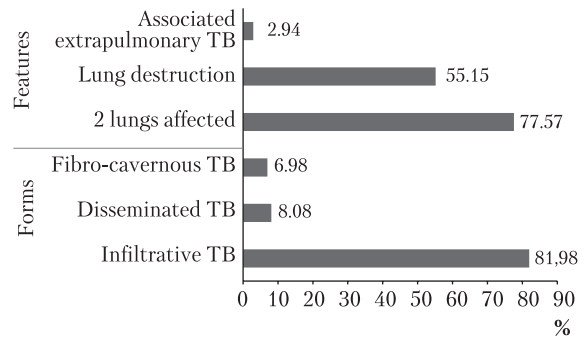


Fig. 6. Distribution of the patients according to the radiological features of tuberculosis

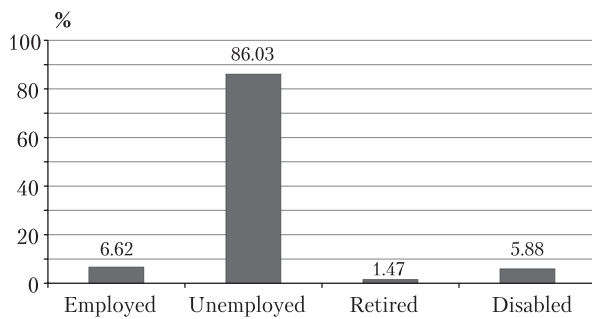


Fig. 7. Distribution of the patients according to economic state

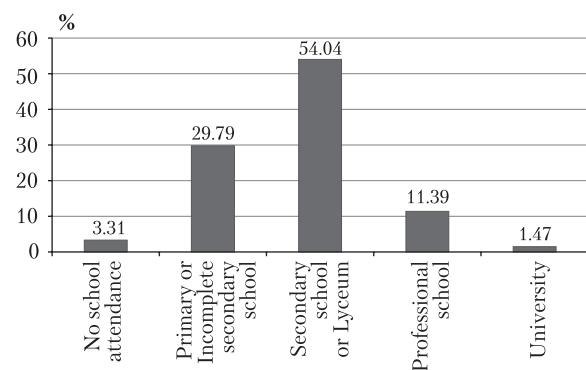


Fig. 8. Distribution of the patients according to the educational level

Distributing patients in groups according to the economic status, it was established that employed persons, contributing to the health budget by paying taxes, health insurance policy and social taxes were in a very low proportion. The low rate of disease disabled and retired patients demonstrated the low accessibility of social funds for tuberculosis patients. The majority of the sample was constituted from unemployed patients. Health insurance represents the major condition for accessing health care in the RM regardless the free of charge of tuberculosis case-management. Patients without

insurance were in high proportion: 102 (86.03%) cases (Fig. 7).

Assessing the educational level, it was established that one half of the sample graduated secondary school or lyceum. However, every third patient had low level of education (primary or incomplete secondary) or even had no studies. Professional school or college graduated every tenth patient and the university level was established in a limited number of cases (Fig. 8).

When assessing the civil state, patients were distributed in groups: single state, which included unmarried, divorced and widows, and married or

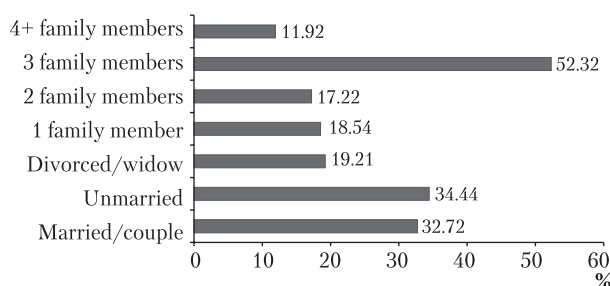


Fig. 9. Distribution of the patients in civil groups and number of the family members

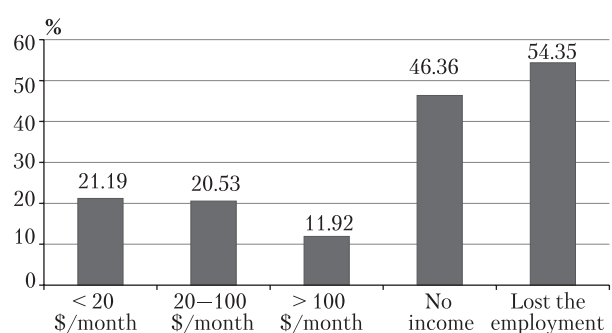


Fig. 10. Distribution of the patients in economic groups

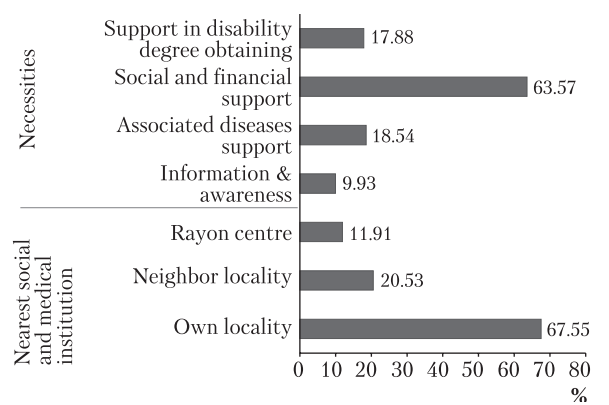


Fig. 11. Distribution of the patients according to the accessibility of the social assistance and their necessities

living in couple group. Single state had one half of the sample and married was every third patient. A minor proportion did not declare the civil state. However, when they were asked about the number of the family members, two thirds of the sample declared having three and more family members (Fig. 9).

The major research outcome was the assessment of the real social-economic state of the patient and perceived stigma. When patients were asked about the personal income, one half of the sample answered «lack of income» and one half answered «lost the job/employment due to the disease». Every fifth before being sick had less than 20 \$ per month personal income (Fig. 10). Exposed data could be defined as stigma signs. At the question if the financial support represents a measure for improving the treatment compliance 88 (58.28%) patients answered «yes».

When the patients were asked about their assistance requirements the most of them, 96 (63.57%), answered «social and financial support» and in a lower proportion asked for the «support of the associated diseases» and support in the, «disability degree obtaining». Disability degree document permits to the patient to have social and financial conventional assistance. A minor part asked for information about the «disease evolution and awareness regarding the treatment» (Fig. 11).

When they were asked about the accessibility of the social assistance organizations, the most of them (67.55%) answered the presence in the «own locality» and one third mentioned the necessity to take medium and large distance buses for arriving at the social assistance services. When they were asked what type of the social assistance is needed, one half answered «nutritional products» and every fifth asked for the «transport allowance» for coming every day to the specialized out-patient setting to receive the treatment. A low rate of the sample asked for the clothes, hygienic products and written informative papers such as books, magazines or newspapers (Fig. 12).

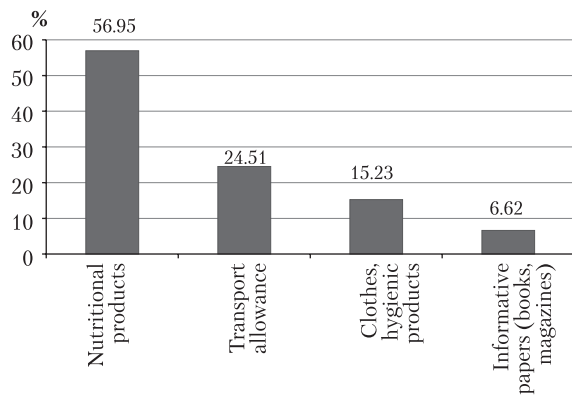


Fig. 12. Distribution of the patients according to the desired social assistance

When they were asked about where they desire to be treated, the most of them, 108 (71.52%) preferred the hospital, 35 (23.18%) treatment in ambulatory conditions (out-patient settings) and 7 (4.63%) medical specialized organizations from abroad. At the question if they will change the residence, as an important requirement for the patient's follow-up 111 (73.51%) answered «no» and 40 (26.49%) «yes».

The study assessed all social, economic and epidemiological risk factors, as well as disease related characteristics, such as tuberculosis radiological forms, severity, the microbiological characteristics of 272 patients treated after «loss to follow-up». The sample included patients treated during 6 years in the frame of the clinical subdivisions of the Institute of Pneumophtysiology.

Obtained data were in concordance with the national published papers [3, 4, 7]. Summarizing obtained data in the actual study it was argued that young, men are more exposed to drop up the tuberculosis treatment than the general tuberculosis cohort. Case-detection was performed in a similar proportion by primary health care staff, as well as during the direct addressing of the patient to the specialized hospitals. By the other hand, the general cohort of the tuberculosis patients usually use the primary health care level in detection, diagnosis and follow-up [7].

Epidemiological endangered patients, such as those with history of migration and imprisonment were in a higher proportion in our study comparing with the Moldovan series studies, demonstrating their vulnerability, as well as the higher risk of spreading the infection [6]. A higher rate of microbiological positive and drug-resistant patients, as well as the high rate of the retreated case with severe forms argued the importance of the epidemiological vigilance regarding those patients.

A Moldovan project report on the assessment of the risk factors associated with the treatment adherence of the drug-resistance patients established a similar high rate of the economical vulnerable patients, with low level of education and insufficient knowledge about the disease. The study established a lower proportion of the patients requiring the social assistance as our study [3].

The actual study identified a high rate of stigmatized patients assessed through the losing the employment due to tuberculosis, having no any social assistance provided by the state or community organizations and desiring to be treated in the hospital due to high social and economic vulnerability. The same problems were defined by the international studies [8–10]. The social and financial support was required by the most of the patients, by the other side the low accessibility of the social supportive organizations was established in a high proportion, as in published data [10]. Transport allowance and the desire to change the place of residence showed a greater risk to drop-up the treatment in the future.

Bioethical committee acceptance was obtained on 28.02.2016, N 14, of Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy Chisinau, Republic of Moldova.

The research was performed through an individual grant offered in the frame of the PhD study of Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy Chisinau, Republic of Moldova.

**No conflicts of interest.**

**Participation of authors:** concept and research design – E. Lesnic, L. Todoriko; collection of material – S. Ciobanu, A. Malic; collect of material – E. Lesnic; writing the text – E. Lesnic; statistical processing of data – S. Ciobanu, A. Malic; editing text – E. Lesnic, L. Todoriko.

## Conclusions

After a national implementation of DOT strategy the poor treatment outcomes, increased due to standardized approach of the tuberculosis patient.

The most of the patients treated after loss to follow-up were men, in early and middle adulthood, economically vulnerable, without social protection and from the epidemiological endangered groups.

Patient's avoidance of the primary health care staff, direct addressing to the hospital with severe forms of tuberculosis, microbiological positive status were the characteristics that showed the importance of a high vigilance regarding high risks for therapeutic drop-up.

When interviewing the most of the patients required the social and financial support, but the low accessibility of the social organizations was established in a high proportion.

Raising awareness among social vulnerable patients about the treatment completion, emphasizing that the treatment is free of charge and will not be started after the drop-up probably will improve treatment outcome.

## References

- Centers for disease control and prevention. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacteria tuberculosis in health-care settings, Appendix B. Tuberculosis risk assessment workseet, 2006.— [https://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/pdf/appendixb\\_092706.pdf](https://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/pdf/appendixb_092706.pdf).
- Centrul Național de Management în Sănătate [National Centre for the Management in Health]. Anuarul statistic al sistemului de sănătate din Moldova [Statistic annuary of the heath system in Moldova], 2015.
- Ciobanu A. et al. Raport de studiu: Evaluarea factorilor de risc asociați aderenței la tratamentul pacienților cu tuberculoză multidrogrezistentă [Risk factos in the assessment of the adherence of patients with multidrug-resistant tuberculosis].— Chișinău: Centrul Național de Management în Sănătate, 2010.— 75 p.
- Ciobanu S., Lesnic E., Todoriko L. et al. Predictive exogenous conditions for tuberculosis treatment default // Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection.— 2015.— N 4 (22).— P. 35–39.
- Haynes R., Yao X., Degani A. Interventions for helping people to follow prescription for medications // Cochr. Database Syst. Rev.— 2005.— N 19 (4).— CD000011.
- Lesnic E., UzdrisV., Ciobanu S. Predictors for treatment default among patients with pulmonary tuberculosis // Curierul Medical [Medical Curier], Chișinău.— 2014.— N 57 (4).— P. 24–31.
- Lesnic E., Ustian A., Niguleanu A. et. al. Social features of patients with pulmonary tuberculosis // Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection.— 2016.— N 2 (25).— P. 36–40.
- Park S. Predictors of treatment success for multidrug resistant tuberculosis // Infect. Chemother.— 2016.— N 48 (4).— P. 350–352.
- Pardeshi G. Time of default in tuberculosis patients on directly observed treatment // J. Glob. Infect. Dis.— 2010.— N 2 (3).— P. 226–230.
- Vasydevan K., Jayakumar N. Smear conversion, treatment outcomes and the time of default in registered tuberculosis patients, Southern India // J. Clin. Diagn. Res.— 2014.— N 8 (10).— P. 10–16.
- World Health Organization. Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings, 1999.
- World Health Organization. Brief Guide on Tuberculosis Control for Primary Health Care Providers.— Geneva, 2004.
- World Health Organization. Guidelines for the treatment of tuberculosis, 2010.
- World Health Organization. The global plan to stop TB 2011–2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. Geneva, 2011.— [http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/tb\\_globalplantostoptb2011-2015.pdf](http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/tb_globalplantostoptb2011-2015.pdf)
- World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis. Geneva, 2013.— [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181164/9789241549172\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181164/9789241549172_eng.pdf?sequence=1)
- World Health Organization. End TB Strategy. Geneva, 2014.— [https://www.who.int/tb/strategy/End\\_TB\\_Strategy.pdf](https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf)
- World Health Organization. Treatment guidelines for drug resistant tuberculosis, 2016.— <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf?sequence=1>.

Е. Леснік<sup>1</sup>, С. Чобану<sup>2</sup>, Л. Тодоріко<sup>3</sup>, А. Малік<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Державний університет медицини і фармації імені Ніколая Тестеміцану, Кишинів, Республіка Молдова

<sup>2</sup> Інститут фтизіопульмонології «Кирило Драганюк», Кишинів, Республіка Молдова

<sup>3</sup> ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

## Детермінанти втрат відповідно до результатів спостереження за хворими на туберкульоз і роль соціальної підтримки

Туберкульоз є серйозною проблемою громадського здоров'я в усьому світі. Основними соціальними детермінантами туберкульозу та низької ефективності його лікування є соціальна й економічна нерівність, високий рівень міграції, швидка урбанізація.

**Мета роботи** — оцінити основні детермінанти втрат зі спостереження хворих на туберкульоз і роль соціальної підтримки.

**Матеріали та методи.** Проведено вибіркоче ретроспективне описове дослідження соціальних, економічних та епідеміологічних особливостей діагностики та ведення випадків, оцінка радіологічних та мікробіологічних показників 272 пацієнтів із Республіки Молдова з туберкульозом легень, втрачених зі спостереження, з яких 151 був опитаний.

**Результати та обговорення.** Встановлено, що більшість пацієнтів були чоловічої статі молодого віку, економічно уразливі, без соціальної допомоги, які перебували в контакт з хворими на туберкульоз. Кожен третій пацієнт не звертався по первинну медико-санітарну допомогу, а приходив безпосередньо в спеціалізовану лікарню, де було діагностовано тяжкі форми туберкульозу, мікробіологічно позитивні, зі стійкими штамми.

**Висновки.** Після національної реалізації стратегії DOT збільшилася кількість випадків з поганими результатами лікування через стандартизований підхід до хворого на туберкульоз.

Більшість пацієнтів, яких лікували після втрати з-під подальшого спостереження, були чоловіки в молодому і середньому зрілому віці, економічно уразливі, без соціального захисту та з груп, що перебувають під загрозою епідеміологічного впливу.

Уникнення пацієнтом персоналу первинної медико-санітарної допомоги, пряме звернення до лікарні з тяжкими формами туберкульозу, позитивний мікробіологічний статус — ось ті характеристики, які засвідчили важливість особливої пильності щодо груп високого ризику стосовно переривання курсів терапії.

**Ключові слова:** туберкульоз, фактори ризику, втрати щодо спостереження.

Э. Лесник<sup>1</sup>, С. Чобану<sup>2</sup>, Л. Тодорико<sup>3</sup>, А. Малик<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственный университет медицины и фармации имени Николая Тестемичану, Кишинев, Республика Молдова

<sup>2</sup> Институт фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюк», Кишинев, Республика Молдова

<sup>3</sup> ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

## Детерминанты потерь согласно результатам наблюдения за больными туберкулезом и роль социальной поддержки

Туберкулез представляет собой серьезную проблему для здоровья во всем мире. Основными социальными детерминантами туберкулеза и низкой эффективности его лечения являются социальное и экономическое неравенство, высокий уровень миграции, быстрая урбанізація.

**Цель работы** — оценить основные детерминанты потерь из-под наблюдения больных туберкулезом и роль социальной поддержки.

**Материалы и методы.** Было проведено выборочное ретроспективное, описательное исследование социальных, экономических и эпидемиологических особенностей диагностики и ведения случаев, оценку радиологических и микробиологических характеристик 272 пациентов из Республики Молдова с туберкулезом легких, потерянных из-под наблюдения, из которых 151 были опрошены.

**Результаты и обсуждение.** Большинство пациентов были мужчины молодого возраста, экономически уязвимые, без социальной помощи и находящиеся в туберкулезном контакте. Каждый третий не обращался за первичной медико-санитарной помощью, а приходил непосредственно в специализированную больницу, где были диагностированы тяжелые формы туберкулеза, микробиологически положительные с лекарственно-устойчивыми штаммами.

**Висновки.** Після національної реалізації стратегії DOT кількість плохих результатів лікування збільшилося із-за стандартизованого підходу к больному туберкульозом.

Більшість пацієнтів, яких лічили після втрати із-під наступного спостереження, були чоловіки в ранньому і середньому зрілому віці, економічно вразливі, без соціальної захисти і із груп, перебуваючих під загрозою епідеміологічного впливу.

Уникнення пацієнтом персоналу первинної медико-санітарної допомоги, пряме звернення в лікарню з важкими формами туберкульозу, позитивний мікробіологічний статус — це ті характеристики, які показали важливість високої бдительності в стосунку груп високого ризику переривання курсу терапії.

**Ключові слова:** туберкульоз, фактори ризику, втрата із спостереження.

---

**Контактна інформація:**

Леснік Євеліна Володимирівна, к. мед. н., асист. кафедри фізіопневмології  
MD 2001, Республіка Молдова, м. Кишинів, бульв. Штефан чел Маре, 165  
E-mail: evelinalesnic@yahoo.com.

Стаття надійшла до редакції 5 лютого 2019 р.





N.Yu. Emelyanova

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Composition of immunocompetent gingival epithelial cell in patients with chronic obstructive pulmonary disease

The influence of somatic pathology on oral cavity diseases particularly periodontal tissues is of great interest of dentists due to difficulty of diagnosis, frequent recurrences and lack of treatment standards. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and coronary heart disease (CHD) are highly often comorbid with lesions of periodontal complex. These somatic diseases are not only the most leading causes of disability in patients but they are also characterized by development of systemic hypoxia, which suppresses regenerative and reparative processes in periodontal tissues.

**Objective** – to study immunocompetent gum cells in patients with cardiopulmonary pathology.

**Materials and methods.** We examined 239 patients with verified diagnosis of COPD and CHD: the main group – 130 patients with COPD comorbid with CHD, comparison group N 1 – 38 patients with COPD, and comparison group N 2 – 71 patients diagnosed with CHD. We performed clinical dental examination and scraping from a surface of gum epithelium to study the cellular composition (neutrophils, monocytes, lymphocytes). A relative amount of immunocompetent cells with CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> markers has been identified using the indirect immunocytochemical peroxidase method.

**Results and discussion.** COPD, CHD and periodontitis are mutually complicating diseases. Typing of gum leukocytes on the expression of differentiation clusters (CD markers) on their surface made it possible to establish that the percentage of CD4<sup>+</sup> cells (T helper-inducers) – 44,00 [39,00; 48,00] and CD8<sup>+</sup> cells (cytotoxic T-lymphocytes) – 27,00 [23,00; 31,25], in all study groups, the specific weight of natural killers (CD16<sup>+</sup>) was increased. Typical feature of patients with COPD and COPD in combination with CHD is high level of leukocyte infiltration of the gingival epithelium and high expression of immune cells.

**Conclusions.** The changes in periodontal tissues change the ratio of T-cell populations with predominance of T-killers. A detailed study of the components of pathogenesis in this category of patients will allow us to develop required correction methods and stabilize the progression of pathological changes in the periodontium.

### Key words

Chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, periodontal, oral mucosa, epithelial cells, leukocytes.

In recent years, the literature widely discusses the pathological changes in tissues of the organs and tissues of oral cavity, which are caused by systemic influence in case of diseases of internal organs [6]. The presence of such influence often causes the

development of changes in the periodontal tissues and influences the main links of their pathogenesis [3]. One such somatic pathology is chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and coronary heart disease (CHD) that is often associated with it.

COPD is characterized by a persistent progressive restriction of airway patency and is associated

Table 1. Distribution of immunocompetent cells in gingival scraping preparations of patients (Me,  $q_{25}$ — $q_{75}$ )

Parameter	Main group	Comparison group 1	Comparison group 2	Control
Leukocytes (in the field of view) $\times 40$	19.00 (16.75; 22.00) p = 0.001 $p_1 = 0.001$	22.00 (21.00; 24.00) p = 0.001	19.00 (16.00; 23.00) p = 0.001	7.50 (5.00; 8.75)
Neutrophils (%)	90.00 (89.00; 93.00) p = 0.001	90.00 (87.75; 92.25) p = 0.001	90.00 (88.00; 92.00) p = 0.001	95.00 (94.00; 96.00)
Lymphocytes (%)	5.00 (4.00; 6.00) p = 0.001 $p_2 = 0.001$	5.00 (4.00; 6.00) p = 0.001	5.00 (4.00; 7.00) p = 0.001	2.500 (1.00; 3.00)
Monocytes (%)	5.00 (4.00; 5.25) p = 0.001	5.00 (4.00; 6.00) p = 0.001	5.00 (4.00; 6.00) p = 0.001	3.00 (2.00; 3.00)

Note. p — The level of significance of the significant difference in comparison with the control;  $p_1$  and  $p_2$  — significance level of the significant difference in comparison with group 1 and 2.

with an increased chronic inflammatory effect on harmful particles.

The systematic influence of irritants in the presence of genetic predisposition leads to the development of an abnormal inflammatory process in the small bronchi accompanied by the infiltration of alveolar walls by alveolar macrophages, T-lymphocytes, and neutrophils which lead to the development of walls fibrosis followed by their narrowing. Metaplasia of epithelium develops with the death of its cilia, hypertrophy of submucosal glands, impairment of drainage function, increased production of mucus and sputum appears which eventually changes its rheological characteristics and becomes viscous [7].

COPD and CHD are among the leading causes of disability in patients and are characterized by the development of systemic hypoxia, which in turn inhibits regenerative and reparative processes in periodontal tissues [2, 4].

Today, a special interest of researchers belongs the study of structural changes in gingival tissue in patients with somatic pathology using exfoliative cytology and immunohistochemistry [1].

It is known that inflammatory periodontal changes most often occur against decreased bactericidal potential of neutrophilic leukocytes, polyclonal activation of B-lymphocytes, high level of antibacterial antibodies and impaired function of T-lymphocytes. In this case, the general and local immunity is impaired, the ratio of T-lymphocytes varies. Despite the fact that the level of lymphocytes sharply increases in case of inflammation, it is constantly present in epithelium of healthy gums in a minimal amount (mainly T-lymphocytes). When inflammatory changes occur, the relative and absolute composition of T-lymphocytes shifts (they changes by phenotype on CD4 and CD8 at a normal ratio of 1 : 1 or 1 : 12).

It is also known that epithelium of a healthy gum contains small number of natural killers (NK cells)

with immunophenotypic markers CD16. However, if pathological changes occur in the periodontium, their number may increase and they manifest cytotoxic activity.

Intensive migration of neutrophils and T-lymphocytes into the gum during inflammation is realized under the influence of cytokines and is mediated by adhesive molecules of ICAM-1 (CD54).

**Objective** — to study immunocompetent gum cells in patients with cardiopulmonary pathology.

## Materials and methods

Study patients were divided into groups according to the diagnoses as follows: main group consisted of 130 patients with verified diagnosis of COPD with concomitant CHD, comparison group 1 — 38 patients with COPD, comparison group 2 — 71 patients with CHD. The control group consisted of 20 somatically healthy patients.

COPD was verified on the basis of history, general clinical examination, chest radiography and respiration function (RF) according to the provisions of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2016 [5]. CHD was diagnosed according to the recommendations of the Society of Cardiologists.

Cytological examination was carried out in the scrapings of gingival epithelium, collecting the material by a standard procedure, followed by staining with azur-eosin to study the cellular composition (neutrophils, monocytes, and lymphocytes).

Using an indirect immunocytochemical peroxidase method, a relative amount of immunocompetent cells with CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> markers was determined. The resulting preparations were examined with a light microscope to determine the antigen-positive cells. Since the data distribution law did not correspond to the normal one, the median and interquartile range were calculated, the Mann—Whitney criterion was used to compare the quantitative parameters.

Table 2. Phenotypic features of cells in patients of all groups (Me,  $q_{25}$ — $q_{75}$ )

Parameter, %	Main group	Comparison group 1	Comparison group 2	Control
CD4	44.00 (39.00; 48.00) p = 0.001 p <sub>2</sub> = 0.001	45.00 (41.50; 49.00) p = 0.001	42.00 (37.00; 44.00) p = 0.001	36.00 (31.25; 39.00)
CD8	27.00 (23.00; 31.25) p = 0.001 p <sub>2</sub> = 0.001	27.50 (24.75; 33.00) p = 0.001	23.00 (20.00; 25.00) p = 0.001	17.00 (15.25; 18.75)
CD4/CD8	1.67 (1.44; 1.91) p = 0.001 p <sub>2</sub> = 0.001	1.62 (1.44; 1.72) p = 0.001	1.80 (1.62; 1.94) p = 0.001	2.05 (1.89; 2.24)
CD16	26.00 (24.00; 28.00) p = 0.001 p <sub>2</sub> = 0.001	26.00 (25.00; 27.25) p = 0.001	23.00 (18.00; 26.00) p = 0.001	14.00 (12.00; 16.00)
CD54	32.00 (24.00; 40.25)	28.00 (25.00; 39.00)	36.00 (29.00; 39.00) p = 0.001	29.00 (25.25; 35.75)
CD95	44.50 (39.00; 47.00) p = 0.001 p <sub>2</sub> = 0.001	45.00 (43.00; 46.25) p = 0.001	31.00 (28.00; 35.00) p = 0.001	19.50 (18.00; 23.75)

Note. p— The level of significance of the significant difference in comparison with the control; p<sub>1</sub> and p<sub>2</sub> — significance level of the significant difference in comparison with group 1 and 2.

## Results and discussion

Cytological study established that the number of leukocytes in the preparations of the gingival epithelium of the control patients completely corresponded to the norm values. At the same time, studies of gingival epithelium showed that cytological preparations of patients of all groups had marked leukocyte infiltration (mainly in the group of patients with COPD), which had significant differences not only from the control, but also from the patients of the main group and the comparison group 2.

The analysis of the percentage of lymphocytes, neutrophils and monocytes showed that all parameters corresponded to those observed in those dental diseases accompanied by inflammation.

Typing of gum leukocytes on the expression of differentiation clusters (CD markers) on their surface made it possible to establish that the percentage of CD4<sup>+</sup> cells (T helper-inducers) and CD8<sup>+</sup> cells (cytotoxic T-lymphocytes) significantly increased in patients of all groups compared with similar parameters of practically healthy patients.

A significant decrease in the ratio of the main subpopulations of lymphocytes (CD4/CD8) was characteristic due to increase of CD8, especially in patients with a history of COPD (the main group is 1.67 (1.44, 1.91) and the comparison group 1 — 1.62 (1.44, 1.72), respectively). Obtained data completely correlate with the results of previous studies, which noted that the changes in periodontal tissues

change the ratio of T-cell populations with predominance of T-killers.

Obtained data indicate that in the absence of pathological changes in periodontium, the number of cells carrying the marker of natural killers (CD16<sup>+</sup>) is insignificant, and it increases along with the diseases.

In all study groups, the specific weight of natural killers (CD16<sup>+</sup>) was increased, and again in the groups of patients with verified COPD this increase was most intensive.

Macrophages and monocytes interact with lymphocytes with the help of molecules of intercellular adhesion ICAM-1 (CD54<sup>+</sup>). According to the obtained results the most pronounced expression of ICAM-1 (CD54<sup>+</sup>) was observed in the comparison group 2 (with IHD, and in the main group where CHD was associated with COPD).

The main function of apoptosis is to balance cell proliferation, to eliminate damaged, transformed and infected cells.

During the study it was possible to establish that in all groups the number of cells carrying receptor for programmed cell death (CD95<sup>+</sup>) was increased, and the most significant increase of the expression of this parameters r was observed in the group of patients with COPD.

## Conclusions

Bronchocardial pathology is one of the leading causes of the onset of chronic periodontal disease.

Typical feature of patients with COPD and COPD in combination with CHD is an increased level of leukocyte infiltration of the gingival epithelium and increased expression of immune cells. Thus, a

detailed study of the components of pathogenesis in this category of patients will allow us to develop required correction methods and stabilize the progression of pathological changes in the periodontium.

**The authors declare no conflict of interest.**

The study was funded from the state budget within the framework of a scientific topic, the state registration number was 0116U004975. All procedures were conducted in accordance with the ethical standards of the institution regarding clinical practice and with the Helsinki Declaration of 1964, as amended.

**References**

1. Devi K.R., Madhavi D., Kumari K. Nuclear anomalies in exfoliated buccal cells of occupationally lead exposed population // Int. J. Pharma. Bio. Sci.— 2011.— N 2 (4).— P. 710—716.
2. Isham Huizar, Anagha Malur, Janki Patel et al. The role of PPAR $\gamma$  in carbon nanotube-elicited granulomatous lung inflammation. Respir // Res.— 2013.— N 14 (1).— P. 7. doi: 10.1186/1465-9921-14-7.
3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2016. Retrieved from: www.goldcopd.com.
4. Shen T.C., Chang P.Y., Lin C.L. Risk of periodontal diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study // Medicine.— 2015.— N 94 (46).— P. 2047. doi: 10.1097/MD.0000000000002047.
5. Tonetti M.S., Van Dyke T.E. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases // J. Periodontol.— 2013.— N 84 (4).— P. 24—29. doi: 10.1902/jop.2013.1340019.
6. Van der Beil Peter. The relationship between periodontal diseases and the cardiovascular system // Problems of Dentistry.— 2014.— N 6.— P. 4—8. doi: 10.18481/2077-7566-2014-0-6-4-9.
7. Zeng X.T., Tu M.L., Liu D.Y. Periodontal disease and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of observational studies // PLoS One.— 2012.— N 7 (10).— P. 46508. doi: 10.1371/journal.pone.0046508.

Н.Ю. Ємельянова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

## Склад імунокомпетентних епітельних клітин ясен у хворих з хронічним обструктивним ураженням легень

Вплив соматичної патології на захворювання порожнини рота, зокрема тканин пародонта, представляє великий інтерес для лікарів-стоматологів, що пов'язано зі складністю діагностики, частими рецидивами і відсутністю стандартів лікування. Одними з таких захворювань, що мають високий ступінь коморбідності з ураженнями пародонтального комплексу, є хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і часто поєднана з нею ішемічна хвороба серця (ІХС). Ці соматичні захворювання не тільки є одними з провідних причин інвалідності у пацієнтів, але і характеризуються розвитком системної гіпоксії, яка в свою чергу гальмує регенеративні та репаративні процеси в тканинах пародонта.

**Мета роботи** — вивчення імунокомпетентних клітин ясен у пацієнтів з кардіопульмональною патологією.

**Матеріали та методи.** Обстежено 239 хворих із підтвердженим діагнозом ХОЗЛ та ІХС. Основна група складалася зі 130 хворих на ХОЗЛ з ІХС, група порівняння № 1 — з 38 хворих на ХОЗЛ та група порівняння № 2 — з 71 пацієнта з діагнозом ІХС. Окрім клінічного стоматологічного огляду, проводили зішкрібок з поверхні епітелію ясен для визначення клітинного складу (нейтрофіли, моноцити, лімфоцити). Визначали відносну кількість імунокомпетентних клітин із маркерами CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> за допомогою непрямого імуноцитохімічного пероксидазного методу.

**Результати та обговорення.** ХОЗЛ, ІХС та пародонтит є взаємообтяжуючими захворюваннями. Вивчення лейкоцитів ясен за рівня експресії кластерів диференціювання (маркери CD) на їх поверхні дало змогу встановити збільшений відсоток клітин CD4<sup>+</sup> (Т-хелпери-індуктори) — 44,00 [39,00; 48,00] і CD8<sup>+</sup>-клітин (цитотоксичні Т-лімфоцити) — 27,00 [23,00; 31,25] у всіх дослідних групах та збільшену питому вагу природних кілерів (CD16<sup>+</sup>). Характерною особливістю хворих на ХОЗЛ і ХОЗЛ у поєднанні з ІХС є підвищений рівень лейкоцитарної інфільтрації епітелію ясен і підвищена експресія імунних клітин.

**Висновки.** Зміни в тканинах пародонта зсувають співвідношення популяцій Т-клітин з переважаням Т-кілерів. Детальне вивчення компонентів патогенезу у цієї категорії пацієнтів дасть змогу нам розробити необхідні методи корекції і стабілізувати прогресування патологічних змін у пародонті.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, пародонт, слизова оболонка порожнини рота, епітеліальні клітини, лейкоцити.

Н.Ю. Емельянова

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

## Состав иммунокомпетентных эпителиальных клеток десны у больных с хроническим обструктивным поражением легких

Влияние соматической патологии на заболевания полости рта, в частности тканей пародонта, представляет большой интерес для врачей-стоматологов, что связано со сложностью диагностики, частыми рецидивами и отсутствием стандартов лечения. Одними из таких заболеваний, имеющих высокую степень коморбидности с поражением пародонтального комплекса, являются хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и часто сочетаемая с ней ишемическая болезнь сердца (ИБС). Данные соматические заболевания не только являются одними из ведущих причин инвалидности у пациентов, но и характеризуются развитием системной гипоксии, которая в свою очередь тормозит регенеративные и репаративные процессы в тканях пародонта.

**Цель работы** — изучение иммунокомпетентных клеток десны у пациентов с кардиопульмональной патологией.

**Материалы и методы.** Обследовано 239 больных с подтвержденным диагнозом ХОЗЛ и ИБС. Основная группа состояла из 130 больных ХОЗЛ с ИБС, группа сравнения № 1 — из 38 больных ХОЗЛ и группа сравнения № 2 — из 71 пациента с диагнозом ИБС. Кроме клинического стоматологического осмотра, проводили соскоб с поверхности эпителия десны для изучения клеточного состава (нейтрофилы, моноциты, лимфоциты). Определяли относительное количество иммунокомпетентных клеток с маркерами CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> с помощью непрямого иммуноцитохимического пероксидазного метода.

**Результаты и обсуждения.** ХОЗЛ, ИБС и пародонтит являются взаимоотягощающими заболеваниями. Изучение лейкоцитов десен при уровне экспрессии кластеров дифференцировки (маркеры CD) на их поверхности позволило установить увеличенный процент клеток CD4<sup>+</sup> (Т-хелперы-индукторы) — 44,00 [39,00; 48,00] и CD8<sup>+</sup>-клеток (цитотоксические Т-лимфоциты) — 27,00 [23,00; 31,25] во всех опытных группах и увеличенный удельный вес естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>). Характерной особенностью больных ХОЗЛ и ХОЗЛ в сочетании с ИБС является повышенный уровень лейкоцитарной инфильтрации эпителия десны и повышенная экспрессия иммунных клеток.

**Выводы.** Изменения в тканях пародонта сдвигают соотношение популяций Т-клеток с преобладанием Т-киллеров. Детальное изучение компонентов патогенеза у данной категории пациентов позволит нам разработать необходимые методы коррекции и стабилизировать прогрессирование патологических изменений в пародонте.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, пародонт, слизистая оболочка полости рта, эпителиальные клетки, лейкоциты.

---

### Контактна інформація:

Емельянова Наталья Юріївна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу комплексного зниження ризику, лікар-стоматолог  
61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А  
E-mail: natadenta@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 21 лютого 2019 р.



І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, І.А. Гнатенко, Ю.О. Міщенко  
Сумський державний університет

## Рівень естрадіолу у хворих на легеневий туберкульоз

**Мета роботи** — вивчити гормональний стан хворих на туберкульоз легень на прикладі естрадіолу за різних його форм і спробувати встановити можливий взаємозв'язок між патогенезом туберкульозу та рівнем гормону.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 64 хворих на туберкульоз легень, у 18 були чутливі до антибактеріальних препаратів форми вперше діагностованого туберкульозу (ВДТБ) легень і у 46 — на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), тобто на резистентні форми. Контрольну групу склали 5 жінок та 8 чоловіків, які не мали захворювань легень і не хворіли в минулому. У них визначали рівень естрадіолу для встановлення нормального показника у нашому регіоні. У жінок контрольної групи рівень естрадіолу коливався в межах 0,14–0,7 нмоль/л, отже, в середньому в нашому регіоні становив 0,42 нмоль/л, що ми і приймали за норму. У чоловіків він коливався від 0,03 до 0,19 нмоль/л, що у середньому становило 0,11 нмоль/л. Ця цифра вважалася за нормальний рівень естрадіолу у чоловіків.

**Результати та обговорення.** Встановлено, що у чоловіків, хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю мікобактерій туберкульозу до антибактеріальних препаратів, зростає рівень естрадіолу в крові до 0,27 нмоль/л, що перевищує норму в 2,5 разу. При МРТБ він збільшувався до 0,44 нмоль/л, що перевищує норму в 3,5 разу і свідчить про залучення додаткових резервів організму в боротьбі з туберкульозною інфекцією. У жінок, хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю мікобактерій туберкульозу, зменшився рівень естрадіолу до 0,2 нмоль/л, тобто у 2,1 разу, що може свідчити про гальмування захисних сил організму, а при МРТБ спостерігалася збільшення рівня естрадіолу у 1,4 разу — до 0,6 нмоль/л. Це може свідчити про напруження захисних сил організму з метою подолання туберкульозної інфекції.

**Висновки.** Автори висловлюють гіпотезу, за якою рівень естрадіолу впливає на опірність організму до туберкульозної інфекції — як чутливої до антибактеріальних препаратів, так і резистентної, що підтверджується меншою захворюваністю жінок.

### Ключові слова

Туберкульоз, естрадіол, гормональний фон.

У двадцять першому столітті туберкульоз продовжує залишатися світовою проблемою. Дефіцит вітаміну D, внутрішня активність та сезонні зміни імунної системи, сезонні коливання та зміни у харчуванні, залежність від віку і статі, несвоєчасність діагностики й лікування туберкульозу продовжують бути важливими чинниками, які можуть відігравати роль у розвитку туберкульозу [15]. Сучасні методи діагностики туберкульозу поліпшили ситуацію з виявлення недуги, але вони не дають змоги

точно встановити абациллярність хворого, поза-легеневі форми туберкульозу, дитяче латентне інфікування [17]. Почали частіше з'являтися генералізовані форми туберкульозу з безсимптомним перебігом на тлі імунодефіцитних станів [6]. Туберкульоз легень у 65–85% випадків перебігає з параспецифічними, нетиповими чи замінними симптомами і синдромами, що нерідко спричиняє запізніле його діагностування [1].

Хоча боротьба з туберкульозом в Україні триває з часу набуття незалежності, згадана проблема залишається актуальною. Так, у 1995 р., коли було зареєстровано епідемію туберкульозу, у нашій державі виявлено 21 459 вперше діаг-

ностованих на туберкульоз (ВДТБ) при захворюваності 41,7 на 100 тис. населення. У 2014 р., без врахування окупованих територій, туберкульоз діагностовано у 25 543 хворих, тобто захворюваність зросла до 59,5 на 100 тис. населення [13]. Пік захворюваності припадає на вікову групу 21–39 років. У хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) переважає феномен вторинної резистентності [4]. Поширення мультирезистентних штамів мікобактерій небезпечно тим, що туберкульоз поступово сповзає у категорію невиліковних [5]. Отже, проблема діагностики і лікування хворого на туберкульоз не звучується [10, 11].

Висока захворюваність на деструктивні форми легеневого туберкульозу з бактеріовиділенням та туберкульоз контактних осіб [13]. Усе це вимагає подальшого удосконалення діагностики хвороби, особливо з погляду на вельми складний патогенез [2, 9].

Останнім часом з'явилися докази взаємозв'язку між станом імунітету, гормональної системи і туберкульозним процесом [6, 14]. Позаяк жінки менше хворіють на туберкульоз, ніж чоловіки, ми вирішили вивчити особливості головного жіночого гормону естрадіолу у хворих на туберкульоз легень і плеври.

За біохімічною будовою естрадіол є стероїдним гормоном з максимальною естрогенною активністю. У жінок він виробляється переважно в яєчниках, а також у сітчастій зоні кіркової речовини надниркових залоз та у підшкірній основі. У невеликих кількостях естрадіол утворюється в процесі периферійного перетворення андрогенних гормонів. Контролюють секрецію естрадіолу фолікулостимулювальний (ФСГ) та лютеїнізуючий (ЛГ) гормони і пролактин. Під час вагітності на синтез естрадіолу впливає хоріонічний гонадотропін. У жінок естрадіол забезпечує формування статевої системи за жіночим типом, розвиток жіночих вторинних статевих ознак, становлення і регуляцію менструальної функції, забезпечує формування підшкірної основи за жіночим типом, зумовлює закриття епіфізарних точок росту. У чоловіків естрадіол утворюється в сім'яних залозах та кірковій речовині надниркових залоз. Значна його кількість продукується у периферійних тканинах, головним чином у жировій, за рахунок перетворення андрогенів [2].

Гормональний фон жінок репродуктивного віку, хворих на туберкульоз легень, характеризується відносною естрогенією. Туберкульозна інтоксикація у хворих зі вперше виявленим туберкульозом легень жінок зумовлює зниження рівня естрадіолу. Застосування гормональної терапії у більшос-

ті жінок, хворих на туберкульоз легень, сприяє нормалізації рівня естрадіолу [3]. Доведено залежність між функціональними та морфологічними змінами ендометрію і активністю туберкульозного процесу [8]. Причинно-наслідкові зв'язки між рівнем естрадіолу та туберкульозом легень у чоловіків взагалі не досліджували.

Туберкульоз залишається однією з важливих медико-соціальних проблем не лише в Україні. Частота захворюваності на туберкульоз жінок значно менша, ніж чоловіків: співвідношення 1 : 12–1 : 16 [2, 5, 13, 14]. Причину цього не встановлено.

**Мета роботи** — вивчити гормональний стан хворих на туберкульоз легень на прикладі естрадіолу за різних його форм і спробувати встановити можливий взаємозв'язок між патогенезом туберкульозу та рівнем гормону.

### Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 64 хворі на туберкульоз легень. Серед обстежених було 13 жінок та 51 чоловік. У 46 (75%) обстежених був МРТБ. У 8 (10%) чоловіків діагностовано ко-інфекцію (МРТБ/ВІЛ). У 14 (27%) осіб зафіксовано поєднання легеневого процесу із синдромом плеврального випоту (СПВ). Останній був ознакою туберкульозного плевриту у 10 (85%) хворих із ВДТБ і у 4 (15%) хворих на емпієму плеври при МРТБ. Усі були чоловіками. У 18 (25%) осіб із ВДТБ зареєстровано медикаментозно чутливий процес.

Контрольну групу склали 5 жінок та 8 чоловіків ( $p \leq 0,05$ ), які не мали захворювань легень і не хворіли в минулому. У них визначали рівень естрадіолу для встановлення нормального показника у нашому регіоні.

Для визначення рівня естрадіолу в крові застосовували імуноферментний аналіз (ІФА), а саме принцип конкурентного імуноферментного дослідження. Інтенсивність кольорової реакції була зворотно-пропорційна кількості естрадіолу в зразку.

У жінок контрольної групи рівень естрадіолу коливався в межах 0,14–0,7 нмоль/л, отже, в середньому в нашому регіоні становив 0,42 нмоль/л, що ми і приймали за норму. У чоловіків він коливався від 0,03 до 0,19 нмоль/л, що у середньому становило 0,11 нмоль/л. Ця цифра вважалася за нормальний рівень естрадіолу у чоловіків ( $p \leq 0,05$ ).

### Результати та обговорення

У хворих із чутливим до антибактеріальних препаратів ВДТБ легень рівень естрадіолу у чоловіків коливався від 0,19 до 0,34 нмоль/л, що в середньому становить 0,27 нмоль/л. Тобто

перевищував нормальний показник майже у 2,5 разу ( $p \leq 0,05$ ). У жінок цієї групи кількість естрадіолу коливалася від 0,18 до 0,22 нмоль/л, що в середньому становить 0,2 нмоль/л. Отже, кількість естрадіолу у хворих жінок була меншою у 2,1 разу ( $p \leq 0,05$ ).

У хворих на МРТБ чоловіків рівень естрадіолу коливався від 0,06 до 0,81 нмоль/л, що у середньому склало 0,44 нмоль/л. Таким чином, рівень естрадіолу перевищував норму майже у 3,5 разу ( $p \leq 0,05$ ).

У жінок, хворих на МРТБ, спостерігалися коливання рівня естрадіолу від 0,002 до 1,2 нмоль/л. Отже, середній рівень гормона становив 0,6 нмоль/л, тобто більше, ніж у нормі, в 1,4 разу ( $p \geq 0,05$ ), але невірогідно.

У чоловіків, хворих на ВДТБ, ускладнений СПВ, рівень естрадіолу коливався від 0,17 до 0,35 нмоль/л, що в середньому становило 0,26 нмоль/л, тобто вище від норми у 2 рази ( $p \leq 0,05$ ). Вміст естрадіолу коливався від 0,15 до 0,2, що у середньому становило 0,18 нмоль/л ( $p \geq 0,05$ ). Тобто він був вищим від норми, але невірогідно.

У хворих з ко-інфекцією рівень естрадіолу коливався від 0,2 до 0,34 нмоль/л, що в середньому становило 0,27 нмоль/л, тобто вище від норми в 2,5 разу ( $p \leq 0,05$ ).

Таким чином, у чоловіків, хворих на ВДТБ, чутливий до антибактеріальних препаратів, спостерігалось збільшення рівня естрадіолу у 2,5 разу ( $p \leq 0,05$ ), що можна розцінювати як реакцію організму хворого на туберкульоз легень, спрямовану на «ізоляцію» чи ліквідацію останнього. У хворих цієї ж підгрупи в разі поєднання туберкульозу легень із туберкульозним плевритом збільшення вмісту естрадіолу було практично тотожним (0,26 нмоль/л;  $p \leq 0,05$ ). У чоловіків, хворих на МРТБ, рівень естрадіолу виявився збільшеним порівняно з контролем (0,11 нмоль/л) у 4 рази ( $p \leq 0,05$ ). Тобто у цих хворих, коли туберкульозний процес виявився агресивнішим (резистентним до антибактеріальних засобів), організм, окрім інших «шляхів захисту», значно збільшив кількість естрадіолу порівняно із чут-

ливим ВДТБ у 1,6 разу. Отже, збільшення рівня естрадіолу при захворюванні на туберкульоз легень у чоловіків можна вважати однією із захисних реакцій, спрямованих на ліквідацію туберкульозу. Додатковим підтвердженням такої думки є значніше зростання рівня естрадіолу у хворих на активніший туберкульоз легень, яким є МРТБ. Показники естрадіолу у хворих з ВДТБ, чутливий до антибактеріальних препаратів, були меншими у 2,1 разу. Це засвідчує зменшення резистентності організму, що й призвело до розвитку туберкульозу. Однак рівень естрадіолу у хворих на МРТБ жінок перевищував його середній контрольний показник у 1,4 разу ( $p \geq 0,05$ ), тобто значно менше, ніж у чоловіків (у 1,4 разу;  $p \geq 0,05$ ). Останні цифри, на нашу думку, свідчать про обмежені можливості організму хворих жінок збільшувати кількість естрадіолу при туберкульозі легень, оскільки його рівень в їхньому організмі в нормі вже перевершує такий у організмі чоловіків. Цим пояснюється менша схильність до захворювання на туберкульоз.

## Висновки

У чоловіків, хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю мікобактерій туберкульозу до антибактеріальних препаратів, зостав рівень естрадіолу в крові до 0,27 нмоль/л, що перевершує норму в 2,5 разу. При МРТБ він збільшувався до 0,44 нмоль/л, що перевищує норму в 3,5 разу і свідчить про залучення додаткових резервів організму в боротьбі з туберкульозною інфекцією.

У хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю мікобактерій туберкульозу жінок зменшився рівень естрадіолу до 0,2 нмоль/л, тобто у 2,1 разу, що може свідчити про гальмування захисних сил організму, а при МРТБ спостерігалось збільшення рівня естрадіолу у 1,4 разу — до 0,6 нмоль/л. Це може свідчити про напруження захисних сил організму з метою подолання туберкульозної інфекції.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчити і порівняти рівень естрадіолу за різних форм туберкульозу. Вивчити взаємовідношення між рівнем естрадіолу і тестостерону у хворих на легеневий туберкульоз.

Висловлюється подяка співробітникам кафедри загальної хірургії, радіаційної медицини та фізіотерапії О.О. Мельник та О.О. Немцовій.

**Джерело фінансування:** за кошти державного бюджету.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — І.Д. Дужий; збір та обробка матеріалу — І.А. Гнатенко; написання тексту — І.А. Гнатенко, Г.П. Олещенко; статистичне опрацювання даних — Ю.О. Міщенко; редагування тексту — І.Д. Дужий. Дослідження пройшло розгляд Комітетом з етики при медичному інституті СумДУ, витяг № 01-03 від 04.03.2019 р.



## Список літератури

1. Дужий І.Д., Хижня Я.В. Альтернатива консервативному лікуванню сучасного туберкульозу // Перспективи розвитку медичної науки і освіти: збірник тез доповідей Всеукр. наук.-метод. конф., присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, 16–17 листопада 2017 р.— Суми: СумДУ, 2017.— С. 91.
2. Захурдаева Л.Д. Эстрогены: биологические и фармакологические эффекты. Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика.— [http://healthua.com/journal/MAZG\\_PDF\\_for\\_site/2010/MAZG\\_08\\_2010.pdf#page=39](http://healthua.com/journal/MAZG_PDF_for_site/2010/MAZG_08_2010.pdf#page=39).
3. Клічук Р.В., Польова С.П., Дубініна В.Г., Волянська А.Г. Особливості гормональної контрацепції у жінок репродуктивного віку, хворих на туберкульоз легень // Буковинський медичний вісник.— 2011.— Т. 15, № 4 (60).— С. 24–26.
4. Ліскіна І.В., Кузовкова С.Д., Журило О.А. та ін. Клініко-лабораторні особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2011.— № 2 (5).— С. 5–11.
5. Мельник В.М., Приходько А.М., Ареф'єва Л.В. Історія виникнення і розвитку хіміорезистентного туберкульозу // Укр. пульмонол. журн.— 2012.— № 2.— С. 59–61.
6. Николаян Л.Т., Айрапетян А.О., Петросян Р.С., Бегларян Н.Р. Случай генерализованного внелегочного туберкулеза с бессимптомным течением // Туберкулез и болезни легких.— 2016.— № 6.— С. 8–12.
7. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Серебряков В.А. и др. Иммуный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии // Клин. иммунол.— 2008.— № 6.— С. 27–31.
8. Романюк О.В. Функціональний і морфологічний стан ендометрію у жінок, що хворіють на туберкульоз легень // Клінічна анатомія та оперативна хірургія.— 2015.— Т. 14, № 4.— С. 84–86.— Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch\\_2015\\_14\\_4\\_20](http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch_2015_14_4_20).
9. Cox H., McDermaid C. XDR tuberculosis can be cured with aggressive treatment // The Lancet.— 2008.— Vol. 372, Is. 9647.— P. 1363–1365. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61205-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61205-2).
10. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник.— К.: 2015.— С. 11–12.
11. Устінов О.В. Загальнодержавна програма протидії туберкульозу винесена на громадське обговорення.— К.: МОПІОН; <http://www.umj.com.ua/article/119901>.
12. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Зайков С.В. та ін. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні // Укр. пульмонол. журн.— 2016.— № 1.— С. 5–9.
13. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турченко Л.В. Концепція реформування протитуберкульозної служби та оптимізація протитуберкульозних заходів в Україні (проект) // Укр. пульмонол. журн.— 2015.— № 1.— С. 5–9.
14. Erbay G., Senol G., Anar C. Relationship between tuberculosis and female hormone levels in post-menopausal women // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.— 2016.— N 47 (1).— P. 78–83.
15. Fares A. Seasonality of tuberculosis // J. Global Infectious Diseases.— 2011.— Vol. 3.— P. 46–55. <https://doi.org/10.4103/0974-777x.77296>.
16. Ferraz J.C., Melo F.B., Alluquerque M.F. et al. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis // Braz. J. Med. Biol.— 2006.— Vol. 11.— P. 1387–1397. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2006005000032>.
17. Slim-Saidi L., Mehiri-Zeghal E., Ghariani A., Tritar F. New methods of diagnosis in tuberculosis // Rev. Pneumol. Clin.— 2015.— Vol. 71 (2–3).— P. 110–121. doi: 10.1016/j.pneumo.2015.02.002.

И.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, И.А. Гнатенко, Ю.О. Мищенко  
Сумский государственный университет

## Уровень эстрадиола у больных легочным туберкулезом

**Цель работы** — изучить гормональное состояние больных туберкулезом легких на примере эстрадиола при различных его формах и попытаться установить возможную взаимосвязь между патогенезом туберкулеза и уровнем гормона.

**Материалы и методы.** Под наблюдением авторов находились 64 больных туберкулезом легких, 18 из них имели чувствительные к антибактериальным препаратам формы впервые диагностированного туберкулеза (ВДТБ) легких и 46 – мультирезистентный туберкулез (МРТБ), то есть резистентные формы. Контрольную группу составили 5 женщин и 8 мужчин, которые не имели заболеваний легких и не болели в прошлом. Им был определен уровень эстрадиола с целью установления нормального показателя в нашем регионе. У женщин контрольной группы уровень эстрадиола колебался в пределах 0,14–0,7 нмоль/л, следовательно, в среднем в нашем регионе составил 0,42 нмоль/л, что мы и принимали за норму. У мужчин он колебался от 0,03 до 0,19 нмоль/л, что в среднем составило 0,11 нмоль/л. Эта цифра считалась нормальным уровнем эстрадиола у мужчин.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что у мужчин, больных ВДТБ с сохраненной чувствительностью микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам, возрастал уровень эстрадиола в крови до 0,27 нмоль/л, что превышает норму в 2,5 раза. При МРТБ он увеличивался до 0,44 нмоль/л, что превышает норму в 3,5 раза и свидетельствует о вовлечении дополнительных резервов организма в борьбу с туберкулезной инфекцией. У женщин, больных ВДТБ с сохраненной чувствительностью микобактерий туберкулеза, уменьшился уровень эстрадиола до 0,2 нмоль/л, то есть в 2,1 раза, что может свидетельствовать об угасании защитных сил организма, а при МРТБ наблюдалось увеличение уровня эстрадиола в 1,4 раза – до 0,6 нмоль/л. Это может свидетельствовать о напряжении защитных сил организма с целью преодоления туберкулезной инфекции.

**Висновки.** Автори висказують гіпотезу, згідно якої рівень естрадіола впливає на спроможність організму к туберкульозній інфекції – як чутливої до антибактеріальних препаратів, так і резистентної, що підтверджується меншою захворюваністю жінок.

**Ключові слова:** туберкульоз, естрадіол, гормональний фон.

I.D. Duzhyi, G.P. Oleshchenko, I.A. Hnatenko, Yu.O. Mishchenko  
Sumy State University, Sumy, Ukraine

## Estradiol level in patients with pulmonary tuberculosis

**Objective** – to study the hormonal state of patients with pulmonary tuberculosis by the example of estradiol with its various forms and try to establish a possible relationship between the pathogenesis of tuberculosis and the level of the hormone.

**Materials and methods.** Under the supervision of the authors, there were 64 patients with pulmonary tuberculosis, 18 of whom had sensitive TB and 46 – multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). The control group consisted of 5 women and 8 men who have no illnesses of lungs and in the past there is no anamnesis. They were determined the level of estradiol to establish a normal index in our region. In women of the control group, the level of estradiol fluctuated within the range of 0.14–0.7 nmol/l, the average in our region was 0.42 nmol/l, which we took as the norm. In men, it ranged from 0.03 to 0.19 nmol/l, which averaged 0.11 nmol/l. This level was considered to be the normal level of estradiol in men.

**Results and discussion.** Established, that in men with firstly diagnosed tuberculosis and with the sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to antibacterial drugs, the level of estradiol in the blood increased to 0.27 nmol/l, which exceeded the norm by 2.5 times. At MDR-TB cases, it increased to 0.44 nmol/l, exceeding the norm by 3.5 times and indicates the involvement of additional reserves of the body in the fight against TB infection. In women with firstly diagnosed tuberculosis with susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*, the level of estradiol decreased to 0.2 nmol/l, i.e. 2.1 times, which may indicate a deterioration of the body's defenses, and at MDR-TB there was an increase in the level of estradiol in 1.4 times – to 0.6 nmol/l. It may indicate tension of the body's protective forces in order to overcome the tuberculosis infection.

**Conclusions.** The authors express the hypothesis that the level of estradiol affects the resistance of an organism to tuberculosis infection – both sensitive to antibacterial drugs and resistant, which is confirmed by a lower incidence in women.

**Key words:** tuberculosis, estradiol, hormonal background.

---

### Контактна інформація:

Дужий Ігор Дмитрович, д. мед. н., проф., зав. кафедри загальної хірургії, радіаційної медицини та фізіотрії, акад. АН ВШ України  
40021, м. Суми, вул. Гамалея, 1/39  
Тел. (0542) 65-65-55.  
E-mail: gensurgery@med.sumdu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 30 листопада 2018 р.



О.М. Рекалова, О.Р. Панасюкова, Ю.О. Матвієнко,  
Н.І. Грабченко, С.Г. Ясирь, М.Б. Сінгаєвський

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

## Особливості стану ефекторних клітин у хворих на туберкульоз легень з виявами гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів

Протитуберкульозне лікування майже у 50,0 % хворих призводить до виникнення побічних реакцій.

**Мета роботи** — оцінити стан ефекторних клітин у хворих на туберкульоз легень залежно від клінічних виявів гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів.

**Матеріали та методи.** Клініко-імунологічне дослідження проведено у 38 хворих на туберкульоз легень, яких було розподілено на дві групи: 1-ша — з типовими клінічними виявами гіперчутливості до протитуберкульозних засобів; 2-га — без видимих клінічних ознак гіперчутливості. Контрольну групу склали 30 донорів крові. Стан ефекторних клітин оцінювали за показниками Т-, В-систем імунітету та станом фагоцитуючих клітин.

**Результати та обговорення.** Під час порівняльного аналізу стану ефекторних клітин у хворих на туберкульоз обох груп виявлено, що у пацієнтів 1-ї групи вірогідно вищий відсоток лейкоцитів і лімфоцитів у крові та виразніша напруженість гуморального імунітету, про що свідчать високі рівні імуноглобулінів класу Е, дрібних циркулюючих імунних комплексів та високий титр протитуберкульозних антитіл.

**Висновки.** Зниження фагоцитарного числа нейтрофілоцитів та моноцитів крові є несприятливим фактором, який може супроводжувати формування анергії цих важливих для протитуберкульозного захисту клітин. Маркерами гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень можуть бути підвищені рівні IgE в крові (у 3 рази і більше від контрольних), дрібних циркулюючих імунних комплексів (у 1,5 рази і більше від контрольних), що супроводжується високим титром протитуберкульозних антитіл (у 6 разів і більше від контрольного). Це свідчить про схильність до алергійних реакцій та в разі клінічних симптомів алергії потребує відповідної корекції лікування.

### Ключові слова

Туберкульоз легень, імунітет, гіперчутливість, протитуберкульозні препарати.

Поширення захворюваності на туберкульоз в Україні змушує до використання інтенсивнішої хіміотерапії зі збільшенням кількості препаратів та тривалості лікування, що призводить до частого виникнення побічних реакцій [4, 10]. Хоча майже 85% випадків туберкульозу успішно лікують, пов'язані з терапією побічні ефекти, зокрема алергійні та шкірні реакції,

гепатотоксичність, порушення функції органів травлення та неврологічні розлади, призводять до зниження ефективності терапії [13]. В Україні серед загальної кількості побічних реакцій, що виникають у разі застосування протитуберкульозних засобів, 46% імуноопосередковані, передусім — алергійного генезу, і не завжди їх просто клінічно виокремити серед токсичних реакцій на медикаменти [11].

Вивчення імунологічних особливостей непереносності протитуберкульозних лікарських засобів у хворих на туберкульоз легень дасть

змогу своєчасно розпізнати їх та поліпшити діагностування алергії в суперечливих випадках.

**Мета роботи** — оцінити стан ефекторних клітин у хворих на туберкульоз легень залежно від клінічних виявів гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів.

### Матеріали та методи

Проведено клініко-імунологічне обстеження 38 хворих на туберкульоз легень, які перебували в стаціонарі в туберкульозних відділеннях ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України». Залежно від типових клінічних виявів гіперчутливості до протитуберкульозних лікарських засобів (гостра кропив'янка, набряки обличчя, рук та ніг, алергійний васкуліт, свербіж шкіри в пахових ділянках та ін.) хворих розподілено на дві групи. До 1-ї увійшло 20 пацієнтів з клінічними виявами гіперчутливості до протитуберкульозних лікарських засобів, серед яких було 12 чоловіків та 8 жінок середнього віку ( $(32,2 \pm 2,1)$  року). За характером захворювання вперше діагностований туберкульоз був у 7 (35,0%), хронічний — у 13 (65,0%) хворих; у 11 був інфільтративний, у 6 — дисемінований, у 2 — фіброзно-кавернозний і у 1 — міліарний туберкульоз. До складу 2-ї групи увійшли 18 пацієнтів без видимих клінічних ознак гіперчутливості. Серед них було 10 чоловіків та 8 жінок середнього віку ( $(27,6 \pm 1,1)$  року). За характером захворювання вперше діагностовано туберкульоз у 10 (55,6%), хронічний — у 8 (44,4%) хворих. У 12 пацієнтів був інфільтративний туберкульоз, у 6 — дисемінований. Контрольну групу склали 30 донорів крові без клініко-лабораторних ознак соматичної та інфекційної патології віком від 19 до 57 років ( $(32,5 \pm 2,2)$  року). Серед них було 22 чоловіки та 8 жінок.

Для обчислення абсолютного вмісту в периферичній крові окремих популяцій лімфоцитів користувалися показниками лейкограми, визначеними на гематологічному аналізаторі (ABX-micros 60, Франція). Фенотипування Т-лімфоцитів ((загального пулу Т-лімфоцитів периферичної крові ( $CD3^{+19^{-}}$ ), їхній субпопуляційний склад; Т-хелперних клітин ( $CD3^{+4+8^{-}}$ ), Т-цитотоксичних клітин ( $CD3^{+4-8^{+}}$ ), вміст В-лімфоцитів ( $CD3^{-19^{+}}$ ), натуральних кілерів крові ( $CD3^{+16^{-}}$ ), обчислення імунорегуляторного індексу —  $PII (CD3^{+4+8^{-}})/(CD3^{+4+8^{-}})$ ) проводили за допомогою двокольорової проточної лазерної цитометрії (FacsCalibur, Канада) з використанням моноклональних антитіл до диференціальних антигенів (Beckman Coulter, США; BD Biosciences, США) [9]. Проліферативну відповідь лімфоцитів

(Лф) на ФГА вивчали в реакції бластотворення (РБТЛ) [2]. Функціонування В-клітин характеризували за рівнями сироваткових імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G, Е, який визначали за методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем «Хема-Медіка» (Росія) [6]. Рівні циркулюючих імунних комплексів (ЦК) середнього та малого розміру оцінювали у тесті мікропреципітації в поліетиленгліколі (3,5 та 7% розчин ПЕГ-6000 відповідно) з використанням комерційних тест-систем «Хема-Медіка» і обліком результатів на аналізаторі-спектрофотометрі  $\mu$ Quant (BioTek, США) [6]. Специфічну реактивність оцінювали в тестах *in vitro* за показниками бластотворення лімфоцитів під впливом БЦЖ [2] та вмістом протитуберкульозних Ig G-антитіл у сироватці крові, який визначали за методом імуоферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем «Туб-тест IgG Демедітек Діагностикс (GMBH)», Німеччина [1]. Стан фагоцитарної ланки імунітету характеризували за вмістом гранулоцитів та моноцитів у крові, їхньою здатністю до поглинання тест-об'єктів (*Staphylococcus aureus*), за показником фагоцитозу і фагоцитарного числа Мц та НГ, мічених флюорохромами (FITC), та рівнями їхнього кисеньзалежного метаболізму, а саме: за спонтанним утворенням активних форм кисню (АФК) клітинами, а також стимульованим зимозаном, з розрахунком коефіцієнта стимуляції, що дорівнює співвідношенню стимульованого АФК до спонтанного АФК, яке визначали за методом проточної цитофлюориметрії [12].

Зберігання результатів досліджень та їхню математичну обробку проводили за допомогою ліцензійних програмних продуктів (пакет Microsoft Office Professional 2007). Під час аналізу даних використовували параметричні (t-тест вірогідності Ст'юдента) або непараметричні (двовибірковий тест Уїлкоксона) статистичні методи [7].

### Результати та обговорення

Встановлено, що клінічні вияви гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз (1-ша група) супроводжувалися вірогідним підвищенням у крові порівняно з донорами та хворими 2-ї групи абсолютного вмісту лейкоцитів та лімфоцитів ( $p \leq 0,05$ ; табл. 1). Вміст загального пулу Т-лімфоцитів периферичної крові ( $CD3^{+19^{-}}$ ), їхній субпопуляційний склад ( $CD3^{+4+8^{-}}$ ,  $CD3^{+4-8^{+}}$ ), рівень В-лімфоцитів ( $CD3^{-19^{+}}$ ) і натуральних кілерів крові ( $CD3^{+16^{+}}$ ) вірогідно не відрізнялися від контрольних значень. З боку В-системи імунітету зміни характеризувалися

Таблиця 1. Показники гемограми та клітинного імунітету у хворих на туберкульоз легень (М ± m)

Показник	Здорові особи (n = 30)	Хворі на туберкульоз	
		1-ша група (n = 20)	2-га група (n = 18)
Вміст лейкоцитів, 10 <sup>9</sup> /л	6,8 ± 0,4	9,1 ± 1,1**	6,7 ± 0,6
Вміст лімфоцитів, %	34,8 ± 1,7	35,5 ± 3,7	32,6 ± 4,6
Вміст лімфоцитів, 10 <sup>9</sup> /л	2,34 ± 0,16	3,10 ± 0,30**	2,10 ± 0,22
Вміст гранулоцитів, %	57,9 ± 2,0	55,8 ± 4,4	58,2 ± 3,2
Вміст гранулоцитів, 10 <sup>9</sup> /л	3,97 ± 0,31	4,99 ± 0,80	4,05 ± 0,54
Вміст моноцитів, %	5,9 ± 0,7	5,7 ± 0,6	6,4 ± 0,7
Вміст моноцитів, 10 <sup>9</sup> /л	0,38 ± 0,04	0,53 ± 0,11	0,42 ± 0,05
Вміст еозинофілів, %	2,0 ± 0,5	4,5 ± 2,6	3,7 ± 0,6
Вміст еозинофілів, 10 <sup>9</sup> /л	0,15 ± 0,04	0,45 ± 0,28	0,26 ± 0,08
Вміст CD <sup>3+19+</sup> Лф, %	67,2 ± 1,2	67,6 ± 2,7	57,9 ± 4,9
Вміст CD <sup>3+19+</sup> Лф, 10 <sup>9</sup> /л	1,53 ± 0,09	1,89 ± 0,29	1,33 ± 0,28
Вміст CD <sup>3+4+8+</sup> Лф, %	38,6 ± 1,2	40,6 ± 2,4	30,4 ± 3,3**
Вміст CD <sup>3+4+8+</sup> Лф, 10 <sup>9</sup> /л	0,89 ± 0,06	1,15 ± 0,22	0,72 ± 0,16
Вміст CD <sup>3+4+8+</sup> Лф, %	26,4 ± 1,3	26,9 ± 2,2	29,5 ± 2,9
Вміст CD <sup>3+4+8+</sup> Лф, 10 <sup>9</sup> /л	0,60 ± 0,04	0,77 ± 0,16	0,68 ± 0,15
ІРІ, ум. од.	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,1 ± 0,1**
Вміст CD <sup>3+19+</sup> Лф, %	11,1 ± 1,0	8,7 ± 1,4	7,3 ± 1,2
Вміст CD <sup>3+19+</sup> Лф, 10 <sup>9</sup> /л	0,25 ± 0,03	0,24 ± 0,05	0,17 ± 0,04
Вміст CD <sup>3+16+</sup> Лф, %	9,2 ± 1,1	10,4 ± 1,4	15,7 ± 3,0*
Вміст CD <sup>3+16+</sup> Лф, 10 <sup>9</sup> /л	0,22 ± 0,03	0,28 ± 0,06	0,35 ± 0,08
Рівні імуноглобулінів, г/л:			
– IgA	2,9 ± 0,1	3,7 ± 0,4	3,5 ± 0,4
– IgM	1,6 ± 0,1	3,6 ± 0,8*	3,1 ± 0,5*
– IgG	13,4 ± 0,4	18,1 ± 1,5*	19,7 ± 1,7*
– IgE, МО/л	82,3 ± 19,4	254,1 ± 78,4**	86,4 ± 17,8
Рівні ЦІК, ум. од.:			
– середніх	43,3 ± 5,9	45,8 ± 8,7	20,1 ± 4,9**
– дрібних	436,4 ± 23,3	648,5 ± 74,3**	432,8 ± 53,5
Рівень протитуберкульозних антитіл, U/ml			
РБТЛ з ФГА, %	4,5 ± 0,6	28,1 ± 11,2*	17,5 ± 9,0
РБТЛ з ФГА, %	57,7 ± 1,7	54,6 ± 3,8	53,5 ± 4,2
РБТЛ з БЦЖ, %	3,3 ± 0,8	6,3 ± 1,2*	7,8 ± 1,7*

Примітка. \* Різниця показника з контролем статистично значуща (p < 0,05); \*\* різниця між показниками 1-ї і 2-ї груп статистично значуща (p < 0,05).

посиленням функціональної активності В-лімфоцитів, що виявлялося у підвищенні сироваткових рівнів загальних імуноглобулінів класів М, G (p ≤ 0,05) і свідчило про активність запального специфічного процесу в усіх хворих на туберкульоз (обох груп). Але рівень ЦІК у хворих 1-ї групи був вищим порівняно з 2-ю групою, особливо вміст дрібних ЦІК (також відносно норми), що, імовірно, можна пояснити алергійною реакцією. Активність алергійної реакції у хворих 1-ї групи відображав також вірогідно вищий рівень IgE відносно як контрольного, так і у пацієнтів 2-ї групи (p < 0,05). Цілковито ймовірно, що відсутність активації клітин з цитотоксичною активністю (на відміну від таких у хворих 2-ї групи) могло бути пов'язаним з пригніченням функції цих клітин під впливом алергійної реакції.

У пацієнтів без клінічних виявів гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів (2-га група) дисбаланс імунорегуляторних клітин виявлявся вірогідним зниженням імунорегуляторного індексу за рахунок зменшення вмісту Т-хелперів/індукторів (CD<sup>3+4+8+</sup>) та вірогідним підвищенням загальної кількості натуральних кілерів крові (CD<sup>3+16+</sup>) (p < 0,05), що супроводжувалося, як і в 1-й групі, підвищеними сироватковими рівнями імуноглобулінів класів М, G, а також зниженням вмісту середніх ЦІК.

Функціональна активність Т-лімфоцитів у відповідь на ФГА була в межах норми в обох групах. Проліферативна активність лімфоцитів у відповідь на специфічний антиген (БЦЖ) у пацієнтів обох груп була вірогідно вищою за контроль (p < 0,05), але без помітної різниці між

Таблиця 2. Стан фагоцитуючих клітин у хворих на туберкульоз легень ( $M \pm m$ )

Показник	Здорові особи (n = 30)	Хворі на туберкульоз	
		1-ша (n = 20)	2-га група (n = 18)
Показник фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів, %	49,5 ± 2,2	60,3 ± 4,8*	74,5 ± 6,4*
Фагоцитарне число гранулоцитів, ум. од.	8,7 ± 0,5	7,7 ± 0,8	10,3 ± 0,8 <sup>#</sup>
Утворення активних форм кисню гранулоцитами, ум. од.:			
– спонтанне	14,9 ± 1,2	49,3 ± 6,3*	37,1 ± 8,5*
– стимульоване	115,5 ± 16,8	322,8 ± 52,9*	295,9 ± 30,0*
Коефіцієнт стимуляції	7,8 ± 1,0	8,3 ± 1,9	9,4 ± 2,3
Показник фагоцитозу моноцитів, %	54,3 ± 2,1	60,6 ± 3,7	72,3 ± 6,1*
Фагоцитарне число моноцитів, ум. од.	8,8 ± 0,6	8,3 ± 0,6	10,5 ± 0,9 <sup>#</sup>
Утворення активних форм кисню моноцитами, ум. од.:			
– спонтанне	18,7 ± 6,0	44,9 ± 7,5*	36,0 ± 8,9
– стимульоване	179,8 ± 12,7	150,3 ± 11,0	147,2 ± 14,2
Коефіцієнт стимуляції	10,7 ± 1,3	4,4 ± 0,8*	5,2 ± 1,4*

Примітка. \* Різниця цього показника з контролем статистично значуща ( $p < 0,05$ ); <sup>#</sup>різниця між показниками 1-ї і 2-ї груп хворих на МРТБ статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

ними. Зазначені зміни супроводжувалися підвищенням вмісту протитуберкульозних антитіл у сироватці крові хворих із клінічними виявами алергії (1-ша група) — ( $28,1 \pm 11,2$ ) U/ml за норми ( $4,5 \pm 0,6$ ) U/ml. Це могло бути пов'язаним з гіперактивацією В-ланки імунітету та свідчило про активнішу роботу В-клітин у хворих з непереносністю ліків.

У пацієнтів обох груп поглинальна здатність (показник фагоцитозу) нейтрофільних гранулоцитів була підвищена, але вірогідно не відрізнялася між групами і супроводжувалася посиленням спонтанної і стимульованої продукції активних форм кисню гранулоцитами у хворих обох груп ( $p < 0,05$ ), що свідчило про виразну активізацію гранулоцитів у хворих обох груп (табл. 2). Функціональний резерв гранулоцитів (коефіцієнт стимуляції) був збережений.

Функціональна активність моноцитів периферичної крові (показник фагоцитозу) у пацієнтів обох груп також була підвищена приблизно однаковою мірою, дещо більше — у хворих 2-ї групи. У пацієнтів 1-ї групи це супроводжувалося виразнішою активізацією кисенезалежного метаболізму моноцитів. При цьому функціональний резерв моноцитів (коефіцієнт стимуляції) у пацієнтів обох груп був зниженим ( $p < 0,05$ ), що свідчило про виснаження цих клітин із суттєвим впливом на формування імунологічної недостатності у хворих обох груп.

Активність нейтрофілоцитів та моноцитів за показником фагоцитарного числа в 1-й групі хворих була вірогідно менша, ніж у 2-й, хочай перебувала у межах фізіологічної норми, що можна трактувати неоднозначно. Це могло свідчити про пригнічення поглинальної функції фагоцитуючих

клітин або, навпаки, — про деяке посилення перетравлювальної функції фагоцитів на тлі підвищеного утворення активних форм кисню, як наслідок гіперактивації клітин проблемними препаратами. Але останнє на тлі ознак виснаження моноцитів (зниження функціонального резерву) є, безумовно, несприятливим, оскільки може призвести до формування анергії цих важливих для протитуберкульозного захисту клітин.

Отже, клінічні вияви гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів, за показниками імунограми, супроводжувалися у хворих на туберкульоз легень лейко-, лімфоцитозом, високими рівнями імуноглобулінів класу Е (у 3 рази вищі від контрольних) і дрібних ЦІК (у 1,5 рази вищі за контрольні), високим титром протитуберкульозних антитіл (у 6 разів вищим за контрольний), що свідчило про виразне напруження гуморального імунітету у хворих з гіперчутливістю до протитуберкульозних препаратів.

Виявлені зміни стану імунної системи у пацієнтів з клінічними виявами збігаються з деякими даними літератури стосовно типових змін стану імунної системи, які спостерігаються при алергійних захворюваннях, а саме: зростання кількості Т-хелперів (фенотип  $CD^{3+}CD^{4+}$ ) [3, 8], підвищення рівнів IgG [3], IgM [5], загального IgE; підвищення рівня ЦІК [3], підвищення кисенезалежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів [8]. За даними літератури, організм навіть здорової людини з «латентною сенсibiliзацією» (підвищення алергеноспецифічних IgE у сироватці крові до широкої панелі алергенів), реагує посиленням функціонування систем, спрямованих на елімінацію антигену (фагоцитарних реакцій моноцитів і нейтрофілів, спон-

танної та індукованої редуруючої здатності нейтрофілів) [5].

## Висновки

1. Особливостями стану ефекторних клітин у хворих на туберкульоз легень із гіперчутливістю до протитуберкульозних препаратів є вірогідно вищий відсоток лейкоцитів і лімфоцитів у крові та виразніша напруженість гуморального імунітету, яка виявляється великими рівнями імуноглобулінів класу Е, дрібних ЦІК та високим титром протитуберкульозних антитіл.

2. Зменшення фагоцитарного числа нейтрофілоцитів та моноцитів крові є несприятливим

фактором, який може супроводжувати формування анергії цих важливих для протитуберкульозного захисту клітин.

3. Маркерами гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень можуть бути підвищені рівні ІgЕ в крові (у 3 рази порівняно з контрольними), дрібних ЦІК (у 1,5 разу і більше від контрольних), що супроводжується високим титром протитуберкульозних антитіл (у 6 разів і більше від контрольного), що свідчить про схильність до алергійних реакцій та в разі клінічних симптомів алергії потребує відповідної корекції лікування.

**Джерело фінансування:** роботу виконано за кошти державного бюджету.

**Конфлікт інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція й дизайн дослідження — О.М. Рекалова, О.Р. Панасюкова; збір і обробка матеріалу — О.Р. Панасюкова, Ю.О. Матвієнко, Н.І. Грабченко, С.Г. Ясирь, М.Б. Сингаєвський; статистична обробка даних — О.Р. Панасюкова, Ю.О. Матвієнко, Н.І. Грабченко; написання тексту — О.М. Рекалова, О.Р. Панасюкова, Ю.О. Матвієнко.

**Етичні аспекти.** Всі процедури, що виконувались у дослідженнях із залученням пацієнтів, були у відповідності з етичними стандартами НІФП НАМНУ щодо клінічної практики і з Гельсінською декларацією 1964 р. з поправками. Дослідження пройшло розгляд з Комітетом з етики, № 6/2017 від 12.05.2017. Пацієнти підписували форми інформативної згоди, в яких вони погодились на лікування та всі необхідні діагностичні процедури.

## Список літератури

1. Васильева Е.В. и др. Применение иммуноферментного анализа для оценки гуморального и клеточного иммунного ответа при туберкулезе.— В кн. Развитие научных исследований и надзор за инфекционными заболеваниями: матер. междунар. конф. / Под. ред. А.Б. Жебуна — СПб.: ФГУН НИИЭМ имени Пастера Роспотребнадзора, 2010.— 6 с.
2. Григорьева М.П., Копелян И.И. Разработка микромодификации культивирования клеток крови человека // Бюл. экспер. биол. и мед.— 1972.— Т. 74, № 8.— С. 119—122.
3. Зайков С.В., Богомолов А.Е., Яковенко О.К. Лабораторная диагностика аллергических заболеваний.— URL: <http://phthisiatry.at.ua/statti-kafedri/Zaukov.pdf> (дата звернення: 07.02.2018).
4. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких.— 2017.— № 6.— С. 22—29.
5. Квятковская С.В., Зурочка А.В., Рябова Л.В. Оценка иммунного статуса у клинически здоровых лиц с «латентной сенсibilизацией» в зависимости от наличия или отсутствия отягощенного семейного аллергологического анамнеза // Экол. иммунол.— 2005.— Т. 7, № 23.— С. 224—225.
6. Ковальчук Л.В. и др. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа.— М.: Изд-во Российского гос. мед. ун-та, 2001.— 15 с.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.— К.: МОРИОН, 2000.— 320 с.
8. Маркина О.В., Зурочка А.В., Рябова Л.В. Иммунологические особенности сочетанной аллергопатологии // Экол. иммунол.— 2005.— Т. 7, № 23.— С. 227.
9. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: пос. для врачей-лаборантов.— М., 2001.— 53 с.
10. Туберкулез: информ. бюл. ВОЗ.— 2016. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/> (дата звернення: 20.04.2017).
11. Фещенко Ю.І. та ін. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз // Укр. пульмонол. журн.— 2008.— № 4.— С. 8—13.
12. Lehmann A.K., Sornes S., Halstensen A. Phagocytosis: measurement by flow cytometry // J. Immunol. Methods.— 2000.— Vol. 243, N 1—2.— P. 229—242.
13. Ramappa V., Aithal G.P. Hepatotoxicity Related to Antituberculosis Drugs: Mechanisms and Management // J. Clin. Exp. Hepatol.— 2013.— Vol. 3, N 1.— P. 37—49.

Е.М. Рекалова, О.Р. Панасюкова, Ю.А. Матвієнко, Н.І. Грабченко, С.Г. Ясирь, М.Б. Сингаєвський  
 ГУ «Національний інститут фтизиатрії та пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

## Особенности состояния эффекторных клеток у больных туберкулезом легких с проявлениями гиперчувствительности к противотуберкулезным препаратам

Протитуберкулезное лечение почти у 50,0 % больных приводит к возникновению побочных реакций.

**Цель работы** — оценить состояние эффекторных клеток у больных туберкулезом легких в зависимости от клинических проявлений гиперчувствительности к противотуберкулезным препаратам.

**Матеріали і методи.** Клинико-иммунологическое исследование проведено у 38 больных туберкулезом легких, которые были разделены на две группы: 1-я — с типичными клиническими проявлениями гиперчувствительности к противотуберкулезным лекарственным средствам; 2-я — без видимых клинических признаков гиперчувствительности. Контрольную группу составили 30 доноров крови. Состояние эффекторных клеток оценивали по показателям Т-, В-систем иммунитета и состоянию фагоцитирующих клеток.

**Результаты и обсуждение.** Сравнительный анализ эффекторных клеток у больных туберкулезом обеих групп выявил, что у пациентов 1-й группы достоверно выше процент лейкоцитов и лимфоцитов в крови и более выражена напряженность гуморального иммунитета, которая проявлялась высокими уровнями иммуноглобулинов класса Е, мелких циркулирующих иммунных комплексов и высоким титром противотуберкулезных антител.

**Выводы.** Снижение фагоцитарного числа нейтрофилов и моноцитов крови является неблагоприятным фактором, который может сопровождать формирование анергии этих важных для противотуберкулезной защиты клеток. Маркерами гиперчувствительности к противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом легких могут быть повышенные уровни IgE в крови (в 3 раза и выше контрольных), мелких ЦИК (в 1,5 раза и выше контрольных), что сопровождается высоким титром противотуберкулезных антител (в 6 раз и выше контрольного). Это свидетельствует о склонности к аллергическим реакциям и при наличии клинических симптомов аллергии требует соответствующей коррекции лечения.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, иммунитет, чувствительность, противотуберкулезные препараты.

O.M. Recalova, O.R. Panasiukova, Yu.O. Matviyenko, N.I. Grabchenko, S.G. Yasir, M.B. Shingayevsky  
SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

## Features of the effector cells state in patients with pulmonary tuberculosis with hypersensitivity indications to anti-TB drugs

Treatment of tuberculosis in almost 50.0 % of patients leads to side effects.

**Objective** — to evaluate of the state of effector cells in patients with pulmonary tuberculosis, depending on the presence of clinical manifestations of hypersensitivity to anti-TB drugs.

**Materials and methods.** Clinical and immunological examination was performed in 38 patients with pulmonary tuberculosis, which were divided into two groups: 1 — with the presence of typical clinical manifestations of hypersensitivity to anti-TB drugs; 2 — without apparent clinical signs of hypersensitivity, the control group consisted of 30 donors of blood. The state of effector cells was evaluated according to T-cell, B-cell immunity and phagocyte cell status.

**Results and discussion.** A comparative analysis of the status of effector cells in patients with tuberculosis in both groups revealed that patients in group 1 had a significantly higher percentage of leukocytes and lymphocytes in the blood, and a more pronounced tension of humoral immunity, manifested by high levels of Immunoglobulin E Class, small circulating immune complexes and high titer of anti-tuberculosis antibodies.

**Conclusions.** The decrease in the phagocyte count of neutrophils and monocytes in the blood is an adverse factor that may accompany the formation of the anergy of these important cells for anti-tuberculosis protection. Markers of the presence of hypersensitivity to anti-tuberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis may be elevated levels: IgE in the blood (3 times and above the control), small CIC (1.5 times and above control), accompanied by a high titre of anti-TB antibodies (at 6 times and above the control), indicating a predisposition to allergic reactions and in the presence of clinical symptoms of allergy requires appropriate correction of treatment.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, immunity, hypersensitivity, anti-tuberculosis drugs.

### Контактна інформація:

Рекалова Олена Михайлівна, д. мед. н., зав. лабораторії клінічної імунології  
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10  
Тел. (044) 275-42-22. E-mail: pulmonol@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 13 лютого 2019 р.





О.Д. Ніколаєва

Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

## Гістоплазмоз у ВІЛ-інфікованого. Клінічний випадок

У статті описано випадок розвитку гістоплазмозу у ВІЛ-інфікованого хворого та можливості діагностики і лікування. Збудник захворювання — *Histoplasma capsulatum* (диморфний гриб). Зниження імунітету істотно підвищує ризик інфікування гістоплазмою. Генералізований перебіг зазвичай спостерігається у ВІЛ-інфікованих. Розпізнати гістоплазмоз складно, особливо в неендемичних районах. Підтверджує діагноз виділення збудника з харкотиння, зішкрібків слизової оболонки, з крові, пунктатів абсцесів, лімфатичних вузлів, печінки, селезінки, кісткового мозку, з мазка, а також виділення культури гриба.

Хвора А., 1975 р. н., звернулася до лікаря зі скаргами на підвищення температури тіла, кашель, слабкість. На комп'ютерній томографії грудної порожнини від 12.07.2017 р. інфільтративно-осередкових змін не виявлено, лімфатичні вузли середостіння 3–7 мм. УЗД черевної порожнини: збільшені лімфатичні вузли до 13–15 мм. Рівень CD4 — 2,5 % 10 кл./мкл крові. 13.07.2017 р. діагностовано вперше діагностований туберкульоз легень мезентеріальних лімфатичних вузлів, Дестр.(–), МБТ0 М– К0 P0 Гіст. 0 кат. 3 ког. 3. Розпочато лікування за схемою: ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід. На тлі лікування температура нормалізувалася, стан поліпшився, і 23.10.2017 р. рівень CD4 становив 10 % 197 кл./мкл. Від 10.10.2017 р. отримує антиретровірусні препарати за схемою: долутегравір, емтрицитабін, тенофовір. У січні на УЗД зауважено значне зменшення мезентеріальних лімфатичних вузлів. 27.03.2018 р. раптом піднялася температура до 39,0 °С, кашель, озноб. На оглядовій рентгенограмі органів грудної клітки 13.04.2018 р. помічено осередково-інфільтративні зміни в S1,2 правої легені, паратрахеальні лімфатичні вузли розміром 39 × 28 мм, біфуркаційні — 15 × 8 мм. Процес у легенях розцінено як туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і легень. У мокротинні мікобактерій туберкульозу (мазок, GeneXpert і посів) не визначалися. Хвора отримувала ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід, левофлоксацин і канаміцин. На тлі терапії стан хворої погіршився. На рентгенограмі від 7.06.2018 р.: ліва легеня прозора. Праворуч у верхній, середній і нижній частках легені S6,9 помітна поліморфна дисемінація, в нижній і середній — ділянки консолидації. Праворуч паратрахеальні лімфатичні вузли до 45 мм, бронхопультмональні — до 15 мм. Для верифікації діагнозу проведено торакоскопію із біопсією легеневої тканини і лімфатичних вузлів. Гістологічно — гістоплазмоз легень і лімфатичних вузлів. Призначено ітраконазол. Через 1 міс лікування температура нормальна, на рентгенограмі — позитивна динаміка процесу розсмоктування осередково-інфільтративних змін. Хворій рекомендовано продовжити прийом ітраконазолу по 200 мг двічі на добу протягом 12 міс.

**Висновки.** Коли неефективна протитуберкульозна терапія у ВІЛ-інфікованого та немає бактеріовиділення, треба мати на увазі і мікотичне ураження лімфатичної системи та легень.

### Ключові слова

Гістоплазмоз, алгоритм діагностики, диференційна діагностика.

Гістоплазмоз — захворювання, яке рідко зустрічається в Україні. Тому ми вирішили описати випадок гістоплазмозу, діагностованого у ВІЛ-інфікованого.

Збудник захворювання — *Histoplasma capsulatum*. Це диморфний гриб, що існує в тканинній і культуральній формах. Тканинна форма локалізується в клітинах органів ретикулоендотеліальної системи (печінка, селезінка, лімфатичні вузли). Збудник хвороби зберігається в ґрунті. У забрудненні (зараженні) ґрунту певну роль

відіграє виділення гриба інфікованими тваринами та птахами (кажани, коти, собаки, кури, шпаки та ін.). Інфікування людей відбувається повітряно-пиловим шляхом. Випадків зараження людини від хворих людей і тварин не спостерігалось. Гістоплазмоз поширений у країнах Африки і Америки, зустрічається також в Європі та Азії, поодинокі випадки гістоплазмозу описано в нашій країні. Воротами інфекції найчастіше є органи дихання. Спори гриба з пилом потрапляють у бронхи і альвеоли, там вони перетворюються в дріжджоподібні форми, укорінюються в тканинах і зумовлюють первинний легеневи осередок. З потоком лімфи збудник проникає в регіонарні лімфатичні вузли, зумовлюючи в них запальний процес. Наявність гриба в тканині призводить до формування гранульоматозного процесу, який характеризується некрозом, виразкою або петрифікацією легеневої тканини і лімфатичних вузлів, рідше — абсцедуванням. Ця форма мікозу за перебігом нагадує первинний туберкульоз легень. Антигени гістоплазм проникають у загальне коло кровообігу і призводять до алергійної перебудови організму (що виявляють за допомогою внутрішньошкірної проби з гістоплазміном) та вироблення специфічних антитіл. На цьому процес може закінчитися, не даючи виразної симптоматики, іноді він перебігає у вигляді безсимптомної форми. В інших випадках настає гематогенна дисемінація гриба по всьому організму з ураженням багатьох органів. Процес швидко прогресує і часто призводить до летального наслідку.

Для виникнення подібної форми велике значення має стан імунної системи. Зниження імунітету істотно підвищує ризик інфікування гістоплазмою. Такий перебіг, як правило, спостерігається у ВІЛ-інфікованих. Порівняно з аспергільозом і кандидозом гістоплазмоз зустрічається рідше (у 0,5% хворих зі СНІД). Гістоплазмоз у ВІЛ-інфікованих перебігає як гематогенно-дисемінований процес і характеризується лихоманкою, лімфаденопатією, значним збільшенням печінки і селезінки, постійними виявами слугують кашель та інфільтрати в легенях [3]. Спостерігаються лейкопенія і анемія [1, 2, 4]. Перебіг гістоплазмозу тяжкий, навіть на початкових стадіях.

При ВІЛ-інфекції летальність сягає понад 80% (без терапії), у разі раннього призначення протимікозних препаратів вона знижується до 15%. У хворих на СНІД летальність досягає 100%.

Розпізнати гістоплазмоз складно, особливо в районах, які не є ендемічними для даного захворювання. Підтверджують діагноз виділення збудника з харкотиння, зіскобів слизової оболонки, з крові, пунктів абсцесів, лімфатичних

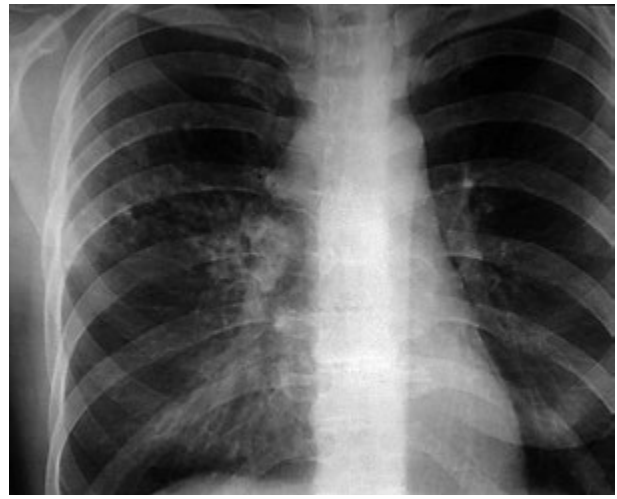


Рис. 1. Помітно осередково-інфільтративні зміни в правій легені, збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів

вузлів, печінки, селезінки, кісткового мозку. Термін визначення гістоплазмозу при посіві становить 2—4 тиж, гістологічне визначення гістоплазмозу становить 43%. Найрезультативнішим є визначення полісахаридного капсулярного антигену в сечі (95%) або в сироватці крові (85%) [2, 4]. Ми наводимо випадок гістоплазмозу, який спостерігали протягом 2018 р. в клініці ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України».

*Хвора А., 1975 р.н.,* звернулася до лікаря зі скаргами на підвищення температури тіла, кашель, слабкість.

У анамнезі: ВІЛ-інфікована в 2004 р., на момент обстеження рівень CD4 становив 843 кл./мкл. Лікування не отримувала, в СНІД-центр по медичну допомогу не зверталася. В липні 2017 р. стала помічати схуднення, підвищення температури тіла, слабкість. Звернулася по медичну допомогу. Під час дослідження на КТ грудної порожнини від 12.07.2017 р. інфільтративно-осередкових змін не виявлено, лімфатичні вузли середостіння 3—7 мм. УЗД черевної порожнини: збільшені лімфатичні вузли до 13—15 мм. Рівень CD4 — 2,5% 10 кл./мкл.

Встановлено діагноз: ВДТБ 13.07.2017 мезентеріальних лімфатичних вузлів, Дестр.—, МБТ 0, М—, К0, Резист. 0, Гіст. 0, Кат. 3, Ког. 3 (2017). Розпочато лікування за такою схемою: ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід. Лікування переносила незадовільно, спостерігалися побічні реакції на піразинамід (токсичний гепатит), етамбутол (алергійний дерматит).

На тлі лікування температура нормалізувалася, стан поліпшився, і 23.10.2017 р. рівень CD4 становив 10%, 197 кл./мкл. Від 10.10.2017 р.



Рис. 2. На КТ від 6.06.2018 р. простежується прогресування процесу: збільшення осередково-інфільтративних тіней у правій легені

отримує АРВ-препарати за схемою: долутегравір, емтрицитабін, тенофовір. Протягом листопада 2017 р. отримувала флюконазол з приводу кандидозу стравоходу. В січні на УЗД помічено значне зменшення мезентеріальних лімфатичних вузлів. У лютому діагностовано інфекційний мононуклеоз. Отримувала лікування. Погіршився стан у лютому 2018 р. після лікування з приводу інфекційного мононуклеозу. 27.03.2018 р. раптом піднялася температура тіла ( $39,0^{\circ}$ ), з'явилися кашель, лихоманка. Під час ОГК (оглядова рентгенограма органів грудної клітки) 13.04.2018 р. виявлено осередково-інфільтративні зміни в S1,2 правої легені, паратрахеальні лімфатичні вузли розміром  $39 \times 28$  мм, біфуркаційні  $15 \times 8$  мм (рис. 1).

Лікування туберкульозу подовжено. Процес у легенях розцінено як туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і легень. У харкотинні МБТ за мазком, GeneXpert і посівом не визначались. Лікували хвору за стандартом другої категорії (НЛТБ): ізоніазид, рифампіцин, етамбутол і піразинамід. Терапія протягом місяця ефекту не дала. На тлі лікування температура тіла підвищилася до  $40^{\circ}\text{C}$ , посилювався кашель. З огляду на неефективність лікування і тяжкий імунодефіцит до лікування додали левофлоксацин і канаміцин. Стан імунітету на той час: CD 47% 104 кл./мкл. На тлі інтенсивного лікування протитуберкульозними препаратами і дезінтоксикаційної терапії стан хворої погіршився. Рентгенологічно від 7.06.2018 р.: ліва легень прозора. Праворуч у верхній, середній і нижній частках легені S6,9 спостерігається поліморфна дисемінація, в нижній і середній частках — ділянки консолидації. Праворуч паратрахеальні лімфатичні вузли до 45 мм, бронхопульмональні до 15 мм. Рідина в плевральних порожнинах не визначається. Порівняно із 13.04.2018 р. простежується негативна динаміка процесу (рис. 2).



Рис. 3. КТ через місяць після початку лікування гістоплазмозу

З огляду на негативну динаміку захворювання і відсутність бактеріовиділення хворій рекомендовано провести морфологічну діагностику — торакоскопію з біопсією легеневої тканини і лімфатичних вузлів.

Загальний аналіз крові: лейкоцити —  $11,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ; еритроцити —  $4,55 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ; гемоглобін — 121 г/л; тромбоцити —  $434 \cdot 10^9/\text{л}$ ; гранулоцити — 76,9; лімфоцити — 16,7; ШОЕ — 7 мм/год.

Бронхоскопія: трахея і доступні огляду бронхи прохідні, дифузно гіперемовані, зона біфуркації інфільтрована. Проведено біопсію слизової оболонки.

Гістологія: № 633 від 12.06.2018 р. — досить дрібні фрагменти стінки бронха. Виразно потовщена слизова оболонка за рахунок її гіперплазії та помірної дисплазії. У підслизовій основі — ознаки набряку, неспецифічна грануляційна тканина. Мінімальні ознаки запалення. В кількох зрізах у підслизовій основі виявлено гранульомоподібне скупчення гістіоцитів з ознаками некробіозу. Елементи плоскоклітинної папіломи.

Висновок: підозра на гранульоматозний запальний процес.

Проведено відеоторакоскопію з біопсією S2 праворуч (крайова резекція).

Гістологія: № 640 від 19.06.2018 р. — в паренхімі легені визначається гострий гранульоматозний запальний процес. Гранульоми епітеліоїдноклітинні з центральною зоною некробіозу (ознак казеозного некрозу не виявлено), схильні до злиття та формування зливних осередків. Повсюдно у процес залучено бронхіоли. Окрім того, є непрямі гістологічні вияви асоційованої респіраторно-цинтиціальної вірусної інфекції (RSV-вірус).

Вирішено проводити додаткову диференціальну діагностику мікобактеріозу, грибової інфекції.

Забарвлення тканини за Цілем—Нільсеном: у гранульомах типові паличкоподібні КСБ не виявлені, рідко спостерігаються лише поодинокі,

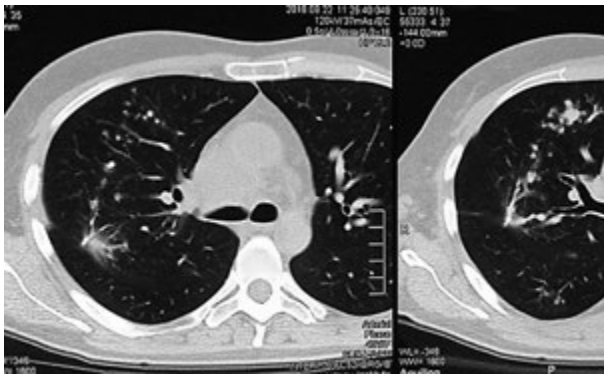


Рис. 4. КТ після 3 міс лікування з приводу гістоплазмозу легень

зміненої форми КСБ. Забарвлення на грибову інфекцію за Гоморі та ШИК-реакція: у некробіозі гранульом та просвітах бронхіол помітно структури мікроміцетів кокової форми, за морфологією можлива поєднана інфекція: *Candidae spp.* та *Histoplasma*. Прогресування гранульоматозного запального процесу, переважно внаслідок грибової інфекції.

Діагноз: гістоплазмоз з ураженням лімфатичних вузлів і легень.

Протитуберкульозні препарати відмінено, призначено ітраконазол по 200 мг тричі на добу. На тлі лікування стан хворої значно поліпшився: температура тіла знизилася до 37,2 °С, зменшився кашель. Через 2 тиж дозу ітраконазолу зменшено, хвора отримує по 200 мг двічі на добу. Переносність лікування задовільна.

КТ від 10.07.2018 р.: на серії КТ зрізів справа в верхній частці S2,3, середній частці й нижній S6,9 виявлено ділянки посиленого, деформованого легеневого малюнка з фокусами інфільтративно-осередкових змін. Справа в S2 ланцюжок танталових швів. У середостінні збільшений конгломерат лімфатичних вузлів з некрозом до 43 мм (рис. 3).

Лікування ітраконазолом продовжено.

КТ контроль від 22.08.2018 р.: на серії КТ-зрізів справа в верхній частці S2,3, середній частці,

нижній S6,9 помітно ділянки посиленого деформованого легеневого малюнка с фокусами осередково-інфільтративних змін. Справа в верхній частці S2 візуалізується ланцюжок танталових швів. Трахея і бронхи прохідні. В середостінні збільшені лімфатичні вузли справа у вигляді конгломерату розмірами до 36 мм, який має неоднорідну структуру за рахунок некрозу.

Порівняно з КТ від 10.07.2018 р. — позитивна динаміка процесу. Хвора приймає ітраконазол по 200 мг двічі на добу. Ще через 2 міс лікування скарг немає. Лікування переносить задовільно. Проведено контрольне рентгенологічне дослідження.

КТ від 24.10.2018 р.: на серії КТ-зрізів справа у верхній частці S2,3, середній частці, нижній S6,9 помітні ділянки посиленого деформованого легеневого малюнка с ділянками консолідації паренхіми неправильної форми, груп осередків. Справа у верхній частці S2 простежується ланцюжок танталових швів на тлі ділянки консолідації паренхіми. Трахея і бронхи прохідні. В середостінні збільшені лімфатичні вузли справа у вигляді конгломерату розмірами до 34 мм, який має неоднорідну структуру за рахунок некрозу.

Порівняно з КТ від 22.08.2018 р. — позитивна динаміка процесу, зменшення осередково-інфільтративних змін, зменшення конгломеративного лімфатичного вузла (рис. 4).

Хворій рекомендовано продовжити прийом ітраконазолу по 200 мг двічі на добу протягом 12 міс. На час контролю стану імунітету рівень CD4 становив 180 кл./мкл. За даними літератури, рекомендовано проводити лікування гістоплазмозу за такими критеріями: прийом препаратів > 12 міс, стан CD4 > 150 кл./мкл, прийом АРТ понад 6 міс, рівень полісахаридного антигену в сечі і сироватці крові до 4,1 ОД [1].

Якщо протитуберкульозна терапія у ВІЛ-інфікованого неефективна й немає бактеріовиділення, слід мати на увазі й мікотичне ураження лімфатичної системи і легень.

Конфлікту інтересів немає.

## Список літератури

1. Барлетт Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции.— Балтимор, Мэриленд, Соединенные Штаты Америки, 2012.— 531 с.
2. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе.— Клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ.— 2007.— 552 с.
3. Хоанг Тхи Тху Ха, Охног Х., Трам НТ, Хай ПТ и др. Гистоплазмоз в легочной инфекции. Пациенты из госпиталей в Ханое, Вьетнам Appl Microbiol Открытый доступ 3: 139. doi: 10.4172/2471-9315.1000139.
4. Хоффман К., Рокштро Ю.К. Лечение ВИЧ-инфекции.— М.: Р. Валент, 2010.— 648 с.

О.Д. Николаева

Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, Киев

## Гистоплазмоз у ВИЧ-инфицированного. Клинический случай

В статье приведен случай развития гистоплазмоза у ВИЧ-инфицированного больного, описаны возможности диагностики и лечения. Возбудитель заболевания — *Histoplasma capsulatum* (двуморфный грибок). Снижение иммунитета существенно повышает риск инфицирования гистоплазмозом. Генерализованное течение гистоплазмоза наблюдается у ВИЧ-инфицированных. Диагностика гистоплазмоза представляет значительные трудности, особенно в районах, которые не являются эндемичными. Для подтверждения диагноза используют выделение возбудителя из мокроты, соскобов слизистой полости рта, из крови, пунктатов абсцессов лимфатических узлов, печени, селезенки, костного мозга, микроскопию мазка, выделение культуры гриба.

Больная А., 1975 г. р., обратилась к врачу с жалобами на повышение температуры тела, кашель, слабость. На компьютерной томографии грудной клетки от 12.07.2017 г. инфильтративно-очаговых изменений не выявлено, лимфатические узлы средостения 3–7 мм. УЗИ брюшной полости: определяются увеличенные лимфатические узлы до 13–15 мм. Уровень CD4 — 2,5 % 10 кл./мкл крови. 13.07.2017 г. диагностировано: впервые диагностированный туберкулез легких мезентериальных лимфатических узлов, Дестр.(–), МБТО М– К0 Р0 Гист. 0 кат. 3 ког. 3. Назначено лечение по схеме: изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид. На фоне лечения температура нормализовалась, состояние улучшилось, и 23.10.2017 г. уровень CD4 составил 10 % 197 кл./мкл. С 10.10.2017 г. получает АРВ-препараты по схеме: долутегравир, эмтрицитабин, тенофовир. В январе на УЗИ отмечено значительное уменьшение мезентериальных лимфатических узлов. 27.03.2018 г. внезапно у больной поднялась температура тела до 39,0 °С, кашель, озноб. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки 13.04.2018 г. выявлены очагово-инфильтративные изменения в S1,2 правого легкого, паратрахеальные лимфатические узлы размером 39 × 28 мм, бифуркационные – 15 × 8 мм. Процесс в легких был расценен как туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и легких. В мокроте микобактерий туберкулеза (мазком, GeneXpert и посевом) не определялись. Лечение: изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид, левофлоксацин и канамицин. На фоне терапии состояние больной ухудшилось. Рентгенологически 7.06.2018 г.: левое легкое прозрачное. Справа в верхней, средней и нижней долях легкого S6,9 отмечается полиморфная диссеминация, в нижней и средней долях — участки консолидации. Справа паратрахеальные лимфатические узлы до 45 мм, бронхопальмональные — до 15 мм. В целях уточнения диагноза проведена торакоскопия с биопсией легочной ткани и лимфатических узлов. Гистологически — гистоплазмоз легких и лимфатических узлов. Получала итраконазол. Через месяц лечения: температура нормальная, на рентгенограмме — положительная динамика процесса (рассасывание очагово-инфильтративных изменений). Больной рекомендовано продолжить прием итраконазола по 200 мг дважды в сутки в течение 12 мес.

**Выводы.** При отсутствии эффекта от противотуберкулезной терапии у ВИЧ-инфицированного больного и отсутствии бактериовыделения необходимо учитывать возможное микотическое поражение лимфатической системы и легких.

**Ключевые слова:** гистоплазмоз, алгоритм диагностики, дифференциальная диагностика.

O.D. Nykolaeva

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Ukraine, Kyiv, Ukraine

## Histoplasmosis in HIV infection patient. Case study

The article presents a case of the development of histoplasmosis in an HIV-infected patient, describes the possibilities of diagnosis and treatment. The causative agent of the disease is *Histoplasma capsulatum* (dimorphic fungi). Reduced immunity significantly increases the risk of histoplasma infection. Generalized histoplasmosis occurs in HIV-infected patients. Diagnosis of histoplasmosis is very difficult, especially in areas that are not endemic. To confirm the diagnosis, the pathogen is isolated from sputum, scrapings of the oral mucosa, blood, punctate abscesses of the lymph nodes, liver, spleen, bone marrow, smear microscopy, and culture of the fungus.

Patient A., born in 1975, went to the doctor with complaints of fever, cough, weakness. On CT Scan of

the chest from 12.07.2017, infiltrative focal changes were not detected, mediastinal lymph nodes 3–7 mm. Ultrasound examination of the abdominal cavity: enlarged lymph nodes are determined to 13–15 mm. The CD4 level is 2.5 % 10 cells/ $\mu$ l blood. 13.07.2017, diagnosed: first diagnosed pulmonary and mesenteric lymphatic tuberculosis, Destr.(–), MBT0. Treatment prescribed according to the regimen: isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide. During treatment, the temperature returned to normal, the condition improved, and on October 23, 2017, the CD4 level was 10 % 197 cells/ $\mu$ l. From 10.10.2017, she receives ART drugs: dolutegravir, emtricitabine, tenofovir. In January, a significant decrease in the mesenteric lymph nodes was observed on ultrasound. 03/27/2018, the patient suddenly had a telado temperature of 39.0 °C, cough, chills. On a radiograph of the chest on April 13, 2018, focal infiltration changes in S1,2 of the right lung, paratracheal lymph nodes measuring 39 × 28 mm, bifurcation – 15 × 8 mm were revealed. The process in the lungs was regarded as tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes and lungs. In the sputum *Mycobacterium tuberculosis* (smear, GeneXpert and culture) were not determined. Treatment: isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide, levofloxacin and kanamycin. During therapy, the patient's condition worsened. X-ray 7.06.2018: the left lung is transparent. On the right in the upper, middle and lower lobes of the lung S6,9 polymorphic dissemination is noted, in the lower and middle lobes – areas of consolidation. On the right paratracheal lymph nodes up to 45 mm, bronchopulmonary – up to 15 mm. In order to clarify the diagnosis, a thoracoscopy was performed with a biopsy of lung tissue and lymph nodes. Histologically – histoplasmosis of the lungs and lymph nodes. Received itraconazole. After a month of treatment: the temperature is normal, on the radiograph – a positive dynamics of the process (resorption of focal infiltration changes). For patient was recommended to continue taking itraconazole 200 mg twice a day for 12 months.

**Conclusions.** In the absence of the effect of anti-tuberculosis therapy in an HIV-infected patient and the absence of bacteria excretion, it is necessary to take into account possible mycotic damage to the lymphatic system and lungs.

**Key words:** histoplasmosis, diagnostics, differential diagnostics.

---

**Контактна інформація:**

Ніколаєва Ольга Дмитрівна, к мед н., доц. кафедри фтизіатрії і пульмонології  
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9  
E-mail: demenikos@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 31 січня 2019 р.



Н.А. Мацегора, А.В. Капрош

Одеський національний медичний університет

## Клінічний приклад застосування імуноглобуліну G при хіміорезистентному туберкульозі у поєднанні з ВІЛ-інфекцією в стані тяжкої імуносупресії

Хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) у поєднанні з ВІЛ-інфекцією є однією з найскладніших проблем фтизіатрії. Особливу зацікавленість викликає контингент хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4 у плазмі крові до 50 кл/мкл, що свідчить про прогресування ВІЛ та розвиток тяжкої імунодепресії. У таких пацієнтів частіше спостерігаються тяжкі генералізовані форми з поліорганными ураженнями, позалегеновими локалізаціями туберкульозу (ТБ).

Ми представляємо клінічний випадок хворої В., 27 років. Клінічний діагноз: В-20 ВІЛ-інфекція ІV клінічної стадії. А19.0 МРТБ (24.07.2015) обох легень (дисемінований) дестр + (фаза інфільтрації); туберкульоз внутрішньогрудних та внутрішньочеревних лімфатичних вузлів, туберкульоз кишечника; мбт + мг + риф + м + к + рез. 1 + (HRES) рез. 2 + (Et) гіст. 0 кат. 4 (новий випадок) ког. 2 (2015).

Ускладнення: дихальна недостатність 1-го ступеня. Вторинна анемія, тяжкий перебіг. Кахексія. Глибока імуносупресія. Поліорганна недостатність.

Супутні захворювання: ексfolіативний дерматит; тромбоцитопенічна пурпура; орофарингеальний кандидоз; первинний гіпотиреоз середньої тяжкості, декомпенсація; токсичний гепатит; хронічна ниркова недостатність 2-го ступеня; енцефалопатія; нейроретиніт вірусного генезу (CMV, Toxo, Rub); генітальний герпес; аменорея.

Пацієнтка отримувала разом зі стандартним лікуванням препарат внутрішньовенного імуноглобуліну G (у якості патогенетичного впливу) з розрахунку 4 мл/кг внутрішньовенно крапельно у два етапи. Вводили повільно (30 кр./хв) після 17-ї години.

**Висновки.** Внаслідок застосування внутрішньовенного імуноглобуліну (IgG) у комбінації зі стандартними схемами протитуберкульозних препаратів другого ряду та антиретровірусної терапії досягнуто поліпшення клініко-лабораторних даних та зменшення виявів синдрому відновлення імунної системи.

### Ключові слова

Хіміорезистентний туберкульоз, ВІЛ-інфекція.

Хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) у поєднанні з ВІЛ-інфекцією є однією з найскладніших проблем фтизіатрії [6]. Така коморбідність призвела до зростання показників захворюваності та смертності й зміни уявлення про класичний туберкульозний процес, який у хворих з ВІЛ-інфекцією перебігає атипово і нестандартно [7].

Особливу зацікавленість викликає контингент хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4 у плазмі крові до 50 кл/мкл, що свідчить про прогресування ВІЛ та розвиток тяжкої імунодепресії. У таких пацієнтів частіше спостерігаються тяжкі генералізовані форми з поліорганными ураженнями, позалегеновими локалізаціями туберкульозу (ТБ) [1, 5]. У хворих з рівнем CD4-лімфоцитів до 200 кл/мкл будова туберкульозної гранульоми кардинально відрізняється від класичної. На тлі імунодефіциту, зумовленого ВІЛ,

гранульома неструктурована через брак природних бар'єрів, що сприяє поширенню казеозних мас у органи та тканини гематогенним шляхом та розвитку поліорганного ураження [3].

Діагностика генералізованих та позалегенових форм ХРТБ на тлі ВІЛ є частково ускладненою через олігобацилярність, а також те, що позалегенові форми ТБ не мають патогномонічних для нього симптомів [4]. Тому в разі підозри на ТБ потрібно намагатися отримати біологічний матеріал для мікроскопічного, культурального, молекулярно-генетичного та патогістологічного досліджень. Також через труднощі виявлення збудника ТБ зростає доцільність використання інструментальних методів діагностики, зокрема візуалізації – комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ), ультразвукового дослідження (УЗД) [3, 5].

Окремо слід виділити синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), або імунореактивності у хворих на ХРТБ/ВІЛ. Погіршення клінічного стану хворих спостерігається після початку протитуберкульозної терапії (ПТТ). Таку реакцію пов'язують зі стимуляцією імунної відповіді ендотоксинами зруйнованих мікобактерій [2, 10]. Посилення виявів ССЗВ також спостерігається через кілька тижнів після початку прийому антиретровірусної терапії (АРВТ), приблизно від 10 до 180 діб, але частіше протягом перших 60 діб. Що нижчий рівень CD4-лімфоцитів, то вища частота виникнення синдрому імунореактивності [2, 9]. Маніфестні вияви синдрому: лихоманка, генералізована аденопатія, увеїт, інфільтрати в легенях, полісерозит, неврологічні розлади, ураження нових органів та систем, активізація опортуністичних та ВІЛ-асоційованих захворювань, навіть на тлі ефективної АРВТ й ПТТ [8].

Тобто цілком очевидно, що труднощі лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ у стані виразної імуносупресії не подолано. Актуальним є питання про можливість превентивної, або прямої корекції ССЗВ на тлі поєднаної терапії. З огляду на потребу в імунологічній підтримці під час лікування ХРТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією на тлі глибокої імуносупресії, ми використовували препарат внутрішньовенного імуноглобуліну IgG у комбінації зі стандартними схемами ПТТ другого ряду та АРВТ.

**Клінічний випадок.** *Хвора В.*, 27 років. Клінічний діагноз: В-20 ВІЛ-інфекція ІV клінічна стадія. А19.0 МРТБ (24.07.2015) обох легень (дисемінований) дестр. + (фаза інфільтрації); туберкульоз внутрішньогрудних та внутрішньочеревних лімфатичних вузлів, туберкульоз кишечника; мбт + мг + риф. + м + к + рез. 1 +

+ (HRES) рез. 2 + (Et) гіст. 0 кат. 4 (Новий випадок) ког. 2 (2015).

Ускладнення: дихальна недостатність 1-го ступеня. Вторинна анемія, тяжкий перебіг. Кахексія. Глибока імуносупресія. Поліорганна недостатність.

Супутні захворювання: ексфолювативний дерматит; тромбоцитопенічна пурпура, орофарингальний кандидоз; первинний гіпотиреоз середньої тяжкості, декомпенсація; токсичний гепатит; хронічна ниркова недостатність 2-го ступеня; енцефалопатія; нейроретиніт вірусного генезу (CMV, Toxo, Rub); генітальний герпес; аменорея.

Потрапила до Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру зі скаргами на підвищення температури тіла до 39 °С, виразну слабкість, схуднення на 15 кг за останніх 4 міс, задуху під час фізичного навантаження, сухий кашель, свербіж та лущення шкіри.

Анамнез хвороби: на туберкульоз не хворіла. Востаннє флюорографію виконано в 2012 р. (норма). В травні 2015 р. проходила медичну комісію, виявлено патологічні зміни в легенях. Скеровано до фтизіатра. Під час дообстеження: позитивний результат на ВІЛ, мікроскопія мокротиння КСБ +, ПЛР + мбт + риф +. Діагностовано туберкульоз. Госпіталізовано до відділення хіміорезистентного туберкульозу Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру.

Огляд: загальний стан тяжкий, шкіра суха з ділянками виразного лущення. Набряки гомілок, петехіальний висип на передній поверхні обох гомілок (рис. 1).

Над легенями перкуторний звук укорочений, послаблене везикулярне дихання, у нижніх відділах поодинокі сухі свистячі хрипи, ЧД 22 уд./хв. Межі серця розширені. Тони серця приглушені, ритмічні, PS = ЧСС = 86 уд./хв, АТ – 100/60 мм рт. ст.

Язик обкладений білим нальотом з ознаками кандидозу. Живіт під час пальпації здутий, болісний у надчеревній ділянці та в правому підребер'ї, печінка збільшена на 12 см, нирки не пальпуються, під час постукування по поперековій ділянці відчувається біль з обох боків.

Загальний аналіз крові: лейкоцити –  $14,5 \cdot 10^9$ /л; лімфоцити – 18%, моноцити – 2%, гранулоцити – 74,1%; еозинофіли – 15%; паличкоядерні – 12%; сегментоядерні – 62,1%; гемоглобін – 70 г/л; еритроцити –  $2,1 \cdot 10^{12}$ /л; тромбоцити –  $50 \cdot 10^9$ /л; ШОЕ – 80 мм/год.

Біохімія крові: загальний білірубін – 54 мкм/л; тимолова проба – 13 од.; АЛТ – 120 О/л; АСТ – 115 О/л; сечовина – 15,4 ммоль/л; креатинін – 180 мкмоль/л; глюкоза – 5,2 ммоль/л. Тироксин (вільний) – 0,648.





Рис. 1. Зовнішній вигляд хворої В., 27 років, до лікування

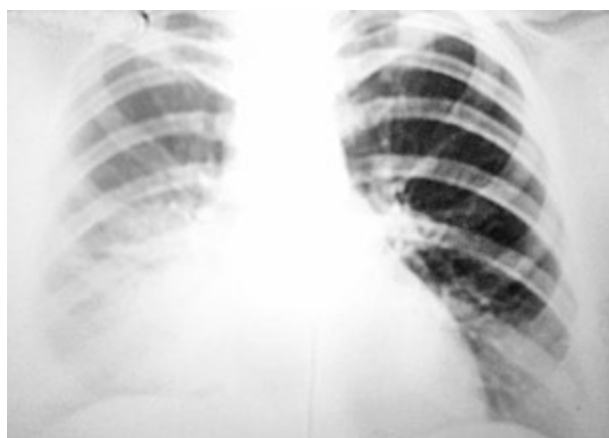


Рис. 2. Рентгенограма ОГП хворої на ХРТБ/ВІЛ до лікування

Кількість CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів становила 22 кл/мкл, вірусне навантаження – 1380500 РНК коп/мл. ПЛР(+) CMV, Toxo, Rub.

Посів мокротиння на рідке живильне середовище «Вастес»: КСБ1+, корд-фактор. Тест медикаментозної чутливості (ТМЧ) до препаратів першого ряду: рез. 1 + HRSE. У разі посіву мокротиння на тверде живильне середовище Левенштейна—Єнсена отримано ріст мікобактерії та результати ТМЧ зі стійкістю до етіонаміду.

На оглядовій рентгенограмі органів грудної порожнини (ОГП): справа верхньої та середньої частки малоінтенсивні осередки, в S9 та середній частці фокус інфільтрації з деструкціями. Зліва в S3, S6 осередки. Збільшені лімфовузли в коренях легень (рис. 2).

Під час МРТ органів черевної порожнини виявлено збільшення внутрішньочеревних лімфовузлів.

Хворій призначено внутрішньовенний імуноглобулін «Біовен» 5% з розрахунку 4 мл/кг внутрішньовенно-крапельно у два етапи. Вводили повільно (30 крапель/хв) та після 17-ї години.

На другу добу стан хворої поліпшився, знизилася температура тіла до 37,8 °С, наліт на слизовій оболонці язика зменшився, помітно зменшився петехіальний висип пурпури. Свербіж шкіри зник, лущення припинилося (рис. 3).

Призначено ПТТ препаратами другого ряду, згідно з результатами ТМЧ, а також «Бісептол 480» по 2 таблетки/добу, флуконазол по 200 мг/добу, «Квамател» по 20 мг двічі на добу, «Урсохол» по 2 капсули ввечері, тироксин по 100 мл, «Ліпін» по 50 мл та «Тівортін» по 100 мл внутрішньовенно-крапельно, тіотріазолін по 4,0 мл в/в (100 мг), «Мілдракор» по 5,0 мл в/в (500 мг), «Суфер» по 5,0 мл в/в (100 мг заліза).

Через 2 тиж стан хворої стабільний, на ПТТ реакція задовільна, температура тіла 37,0 °С. Повторно призначено лабораторні дослідження крові.

Загальний аналіз крові: лейкоцити –  $9,1 \cdot 10^9$ /л; лімфоцити – 48%, моноцити – 11%, гранулоцити – 63,4%; еозинофіли – 5%; паличкоядерні – 6%; сегментоядерні – 57,4%; гемоглобін – 102 г/л; еритроцити –  $3,43 \cdot 10^{12}$ /л; тромбоцити –  $90 \cdot 10^9$ /л; ШОЕ 54 мм/год.

Біохімія крові: загальний білірубін – 28,0 мкм/л; тимолова проба – 9,0 од.; АЛТ – 56 О/л; АСТ – 42 О/л; сечовина – 9,8 ммоль/л; креатинін – 132 мкмоль/л; глюкоза крові – 5,1 ммоль/л.

Після повторної консультації у інфекціоніста Одеського обласного центру по боротьбі зі СНІДом додатково призначено АРВТ. Перед початком АРВТ знову хвора отримала «Біовен» за схемою.



Рис. 3. Вигляд хворої після лікування

Через 1 міс лікування — стан хворої стабільний. Скарги тільки на слабкість. Згідно зі схемою, повторно внутрішньовенно введено імуноглобулін. Лабораторні дані через місяць лікування також поліпшилися.

Загальний аналіз крові: лейкоцити —  $3,8 \cdot 10^9/\text{л}$ ; лімфоцити — 42 %, моноцити — 10 %, гранулоцити — 60,4 %; еозинофіли — 4 %; паличкоядерні — 2 %; сегментоядерні — 57,4 %; гемоглобін — 110 г/л; еритроцити —  $4,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ; тромбоцити —  $105 \cdot 10^9/\text{л}$ ; ШОЕ — 41 мм/год.

Біохімія крові: загальний білірубін — 22,0 мкм/л; тимолова проба — 7,0 од.; АЛТ — 17 О/л; АСТ 33 О/л; сечовина — 8,0 ммоль/л; креатинін — 105 мкмоль/л; глюкоза крові — 5,7 ммоль/л.

Мікроскопія мокротиння: кислотостійкі бактерії не виявлено.

Через 4 міс лікування стан хворої задовільний. Препарати переносять добре. Апетит поліпшився, маса тіла збільшилася на 7 кг. Слизова оболонка язика без нальоту. На оглядовій рентгенограмі ОГП помітно розсмоктування значної частини осередків та інфільтрації, на місці деструкції фіброзний тяж, зменшення та ущільнення внутрішньогрудних лімфовузлів. Настала конверсія мокротиння. Кількість  $\text{CD4}^+$ -лімфоцитів також збільшилася до 135 кл/мкл. Вірусне навантаження ВІЛ також значно зменшилося (< 40 РНК коп./мл).

Загальний аналіз крові: лейкоцити —  $4,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ; лімфоцити — 39 %, моноцити — 5,0 %, гранулоцити — 60,4 %; еозинофіли — 4 %; паличкоядерні — 2 %; сегментоядерні — 57,4 %; гемоглобін — 115 г/л; еритроцити —  $4,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ; тромбоцити —  $195 \cdot 10^9/\text{л}$ ; ШОЕ — 38 мм/год.

Біохімія крові: загальний білірубін — 20,0 мкм/л; тимолова проба — 6,0 од.; АЛТ — 25 О/л; АСТ —



Рис. 4. Рентгенограма ОГП хворої на ХРТБ/ВІЛ після лікування

30 О/л; сечовина — 7,2 ммоль/л; креатинін — 101,5 мкмоль/л; глюкоза крові — 5,7 ммоль/л.

Після закінчення лікувального курсу знизилася температура тіла, збільшилася маса тіла на 14 кг, поліпшилися показники загального та біохімічного аналізів крові.

На рентгенограмі ОГП помітно розсмоктування осередково-інфільтративних змін у легенях, ущільнення та зменшення внутрішньогрудних лімфовузлів (рис. 4).

### Висновки

Внаслідок застосування препарату внутрішньовенного імуноглобуліну (IgG) у комбінації зі стандартними схемами протитуберкульозних препаратів другого ряду та АРВТ досягнуто збільшення кількості  $\text{CD4}^+$ -лімфоцитів, знижен-

ня вірусного навантаження ВІЛ, ліквідації опортуністичних інфекцій без виразних побічних реакцій та зменшення виявів синдрому відновлення імунної системи.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — Н.А. Мацегора, А.В. Капрош; збір матеріалу — А.В. Капрош; обробка матеріалу — Н.А. Мацегора, А.В. Капрош; статистична обробка даних — Н.А. Мацегора, А.В. Капрош; написання тексту — Н.А. Мацегора, А.В. Капрош; редагування тексту — Н.А. Мацегора.

## Список літератури

1. Голубовська О.А., Ніколаєва О.Д., Климанська Л.А. та ін. Клінічні форми туберкульозу у хворих на ВІЛ-інфекцію // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2014.— № 4 (19).— С. 5–12.
2. Каминская Г.О., Абдулаев Р.Ю., Мартынова Е.В. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких // Туберкулез и болезни легких.— 2009.— № 11.— С. 40–48.
3. Мельник В.М., Новожилова О.І., Матусевич В.Г. та ін. Патоморфоз туберкульозу легень за клінічним перебігом, рентгенологічними та бактеріологічними змінами в умовах епідемії // Укр. пульмонолог. журн.— 2007.— № 2.— С. 49–52.
4. Наказ МОЗ України від 04.09.2014 № 620 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі «Туберкульоз. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах [Текст].— 363 с.— [http://www.dec.gov.ua/mtd/\\_tuber.html](http://www.dec.gov.ua/mtd/_tuber.html).
5. Петренко В.І., Долинська М.Г., Разнатовська О.М. Позалегеновий і міліарний туберкульоз у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2018.— № 1.— С. 90–95
6. Петренко В.І., Процюк Р.Т. Проблема туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2015.— № 2 (21).— С. 16–29.
7. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турчинов Л.В. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні // Укр. пульмонолог. журн.— 2016.— № 3.— С. 5–10.
8. French M.A. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: areappraisal // Clin. Infect. Dis.— 2009.— N 48.— P. 101–107.
9. French M.A., Lenzo N., John M. et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with HAART // HIV Med.— 2000.— N 1.— P. 107–115.
10. Huru K., Mulu K., Mengistu G. et al. Immune Reconstitution syndrome in an antiretroviral treatment of tuberculosis patient // Jpn. J. Infect. Dis.— 2008.— Vol. 61.— P. 205–209.

Н.А. Мацегора, А.В. Капрош

Одесский национальный медицинский университет

## Клинический пример применения иммуноглобулина G при химиорезистентном туберкулезе в сочетании с ВИЧ-инфекцией в состоянии тяжелой иммуносупрессии

Химиорезистентный туберкулез (ХРТБ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией является одной из самых сложных проблем фтизиатрии. Особый интерес вызывает контингент больных ХРТБ/ВИЧ с уровнем CD4 в плазме крови ниже 50 кл/мкл, что свидетельствует о прогрессировании ВИЧ и развитии тяжелой иммунодепрессии. У таких пациентов чаще наблюдаются тяжелые генерализованные формы с полиорганными поражениями, внелегочными локализациями туберкулеза (ТБ).

Мы представляем клинический случай больной В., 27 лет. Клинический диагноз: В-20 ВИЧ-инфекция IV клинической стадии. А19.0 МРТБ (24.07.2015) обоих легких (диссеминированный) дестр. + (фаза инфильтрации); туберкулез внутригрудных и внутрибрюшных лимфатических узлов, туберкулез кишечника; мбт + мг + риф. + м + к + рез. 1 + (HRES) рез. 2 + (Et) гист. 0 кат. 4 (новый случай) ког. 2 (2015).

Осложнения: дыхательная недостаточность 1-й степени. Вторичная анемия, тяжелое течение. Кахексия. Глубокая иммуносупрессия. Полиорганный недостаточность.

Сопутствующие заболевания: эксфолиативный дерматит; тромбоцитопеническая пурпура; орофарингеальный кандидоз; первичный гипотиреоз средней тяжести, декомпенсация; токсический гепатит; хроническая почечная недостаточность 2-й степени; энцефалопатия; нейроретинит вирусного генеза (CMV, Toxo, Rub); генитальный герпес; аменорея.

Пациентка получала вместе со стандартным лечением препарат внутривенного иммуноглобулина G (в качестве патогенетического воздействия) из расчета 4 мл/кг внутривенно капельно в два этапа. Вводили медленно (30 капель/мин) после 17.00.

**Выводы.** В результате применения внутривенного иммуноглобулина (IgG) в комбинации со стандартными схемами противотуберкулезных препаратов второго ряда и антиретровирусной терапии было достигнуто улучшение клинико-лабораторных данных и уменьшение проявлений синдрома восстановления иммунной системы.

**Ключевые слова:** химиорезистентный туберкулез, ВИЧ-инфекция.

N.A. Matsegora, A.V. Kaprosh  
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

## Clinical case of immunoglobulin G application with chemo-resistant tuberculosis in combination with HIV-infection with severe immunosuppression

Chemo-resistant tuberculosis in combination with HIV infection is one of the most difficult problems of modern phthiology. Of particular interest is the contingent of patients with MDR TB/HIV with a level of CD 4 in blood plasma below 50 cells/ $\mu$ l, indicating the progression of HIV, and the development of severe immunosuppression in the patient's body. Such patients are more likely to have severe, generalized forms with multiple organ lesions, extra-pulmonary localizations tuberculosis (TB).

We represent a clinical case of a patient V., 27 years old. Clinical diagnosis: B-20 HIV-infection IV clinical stage. A19.0 MDR TB (24.07.2015), both lungs (disseminated) destruction + (infiltrative phase) tuberculosis of the intrathoracic and intraabdominal lymph nodes, intestinal tuberculosis; mbt + mg + rif + m + c + resist 1 + (HRES) resist 2 + (Et) hist 0 cat 4 (new case) coh 2 (2015).

Complications: respiratory failure, type 1. Secondary anemia, severe course. Cachexia. Severe immunosuppression. Polyorganic insufficiency.

Concomitant diseases: exfoliative dermatitis. Thrombocytopenic purpura. Oropharyngeal candidiasis. Primary hypothyroidism, moderate, decompensation. Toxic Hepatitis. Stage 2 of chronic renal disease. Encephalopathy. Neuroretinitis of the viral genesis (CMV, Toxo, Rub). Genital herpes. Amenorrhea.

The patient received with the standard treatment the intravenous immunoglobulin G, as a pathogenic effect, at a rate of 4 ml/kg intravenously in two steps. It was introduced slowly (30 drops/ minute) and after 5 pm.

**Conclusions.** As a result of the use of the intravenous immunoglobulin (Ig G) in combination with the standard regimens of second-line anti-TB drugs and antiretroviral therapy, improved clinical features and laboratory data and reduced manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome.

**Key words:** chemo-resistant tuberculosis, HIV-infection.

---

### Контактна інформація:

Мацегора Ніна Анатоліївна, проф. кафедри фтизіопульмонології  
65003, Одеса, вул. Отамана Головатого, 30  
E-mail: nmatsegora@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 8 лютого 2019 р.



О.Д. Ніколаєва

Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

## Вперше виявлений саркоїдоз органів дихання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

**Мета роботи** — визначити клінічні, рентгенологічні особливості вперше виявленого саркоїдозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

**Матеріали та методи.** Дані 6 ВІЛ-інфікованих пацієнтів (3 жінок, 3 чоловіків, середній вік 42,4 року, діапазон — 28–61 рік) з уперше виявленим саркоїдозом за період спостереження 2006–2018 рр. Розглянуто: рівень CD4<sup>+</sup>-клітин, ознаки або симптоми хвороби, залежність розвитку саркоїдозу від терміну призначення антиретровірусної терапії. Рентгенограми (n = 6) і комп'ютерну томографію (КТ) (n = 6) оцінено за такими критеріями: наявність лімфаденопатії, легеневих вузликів, фокальних консолидацій, ретикулярних або зернистих змін, наявності симптому матового скла, кіст або фіброзу.

**Результати та обговорення.** У середньому інтервал між двома діагнозами становив рік. Рівень CD4<sup>+</sup>-клітин був 412 кл./мкл (діапазон CD4<sup>+</sup> 34–795 кл./мкл). У всіх пацієнтів під час встановлення діагнозу саркоїдозу були легеневі ознаки або симптоми. Рентгенограми показали лімфаденопатію, легеневі вузлики, фокальні консолидації, ретикулярні зміни, симптом матового скла, кісти. КТ засвідчила лімфаденопатію, вузлики, потовщення міжчасточкових перегородок, фокальні консолидації, ретикулярні помутніння, ефект матового скла і кісти.

**Висновки.** Рентгенологічні і клінічні особливості вперше виявленого саркоїдозу органів дихання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів аналогічні саркоїдозу у пацієнтів без ВІЛ-інфекції. Рівень CD4<sup>+</sup> у більшості пацієнтів був вищим за 200 кл./мкл. Розвиток саркоїдозу залежить від збереження або відновлення рівня CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, і в більшості випадків рівень CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів перевищує 200 кл./мкл.

### Ключові слова

ВІЛ-інфекція, саркоїдоз органів дихання, клінічні і рентгенологічні ознаки.

Саркоїдоз — мультиорганна запальна хвороба, яка має змінний клінічний перебіг. Діагноз уточнюють у разі характерних епітеліоїдноклітинних гранульом без казеозного некрозу мікобактеріальної і мікотичної інфекції. Етіологія саркоїдозу невідома, хоча розглядали інфекційні, генетичні, а також чинники навколишнього середовища [1, 2]. Концепція, що CD4<sup>+</sup>-лімфоцити відіграють важливу роль у патогенезі саркоїдозу, виникла на підставі спостережень, що у пацієнтів із саркоїдозом інтенсивно нагромаджуються CD4<sup>+</sup>-лімфоцити на ділянках гранулематозного запалення [3, 4]. Утворення гранульом супроводжується специфічною Т-клітин-

ною відповіддю. Відносний дефіцит CD4-лімфоцитів може протидіяти формуванню саркоїдних гранульом, оскільки вони відіграють центральну роль у їхньому формуванні. Основна структурна одиниця саркоїдної гранульоми — макрофаг. Невідомий антиген активізує проліферацію лімфоцита — хелпера Th1, який секретує цитокіни (інтерферон-гамма, інтерлейкін-2), що стимулюють трансформацію макрофагів і моноцитів у епітеліоїдні і багатоядерні гігантські клітини [1, 4].

Уперше виявлений саркоїдоз органів дихання рідко виявляють у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [5]. Про поєднання ВІЛ-інфекції та саркоїдозу повідомляють не часто, оскільки вважають, що відносний дефіцит CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів може про-

тидіяти розвитку саркоїдозу, де ці клітини відіграють центральну роль у формуванні гранульоми [4, 5].

У нашій практиці ми зіткнулися з кількома ВІЛ-інфікованими пацієнтами, у яких розвинувся саркоїдоз.

**Мета роботи** — визначити особливості клінічного і рентгенологічного перебігу захворювання у хворих з уперше виявленим саркоїдозом органів дихання, залежність розвитку саркоїдозу від рівня CD4<sup>+</sup> у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

### Матеріали та методи

Ми проаналізували дані клінічного спостереження за 6 пацієнтами з саркоїдозом органів дихання, встановленим одночасно з діагностикою ВІЛ-інфекції або одразу після цього в період 2006–2018 рр. в Інституті епідеміології і інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України. Пацієнтів вводили в дослідження, якщо діагноз саркоїдозу було встановлено протягом місяця до або після виявлення ВІЛ-інфекції та якщо були доступні рентгенологічні й клінічні дані.

Наводимо дані 6 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які спостерігалися в клініці з приводу вперше виявленого саркоїдозу. Жінок було 3, чоловіків — також 3, віком від 28 до 61 року. Середній вік — 42,4 року.

Проаналізовано такі дані: часовий інтервал між діагнозом ВІЛ і саркоїдозом, клінічні й рентгенологічні ознаки, рівень CD4<sup>+</sup>-клітин, супутні захворювання, перебіг хвороби, призначення АРВ-терапії, ефективність лікування.

Рентгенограми (6 = 6), виконані протягом 6 тиж до встановлення діагнозу, вивчали для оцінки лімфаденопатії, фокальних паренхіматозних консолидацій, ретикулярних і зернистих змін, кіст або порожнин, фіброзу і розміру легеневику вузликів. За КТ (6 = 6) оцінювали на предмет лімфаденопатії, потовщення міжчасточкових перегородок, лінійних помутнінь, фокальних помутнінь, ефекту матового скла, кіст або порожнин, фіброзу, розміру і розподілу легеневику вузликів.

### Результати та обговорення

Під час діагностування саркоїдозу у всіх пацієнтів були одна або більше легеневику ознак чи симптомів: задишка (n = 1), кашель (n = 4), біль у грудях (n = 1). У одного з них також були позалегеневі ознаки або симптоми: збільшення привушних залоз, периферичних лімфатичних вузлів. Ніяких додаткових симптомів у хворих не зауважено. Перебіг саркоїдозу у ВІЛ-інфікованих не відрізнявся від такого у пацієнтів без ВІЛ-інфекції.

У 2 пацієнтів проведено біопсію периферичного лімфатичного вузла, яка показала неказеозні гранульоми, сумісні з діагнозом саркоїдозу, з негативним забарвленням для кислотостійких організмів і грибів.

Середній інтервал між діагнозом ВІЛ-інфекції та саркоїдозу становив рік, з діапазоном від 1 доби до 2 років. У 4 пацієнтів саркоїдоз виявлено протягом місяця під час обстеження з приводу ВІЛ-інфекції. Середній рівень CD4<sup>+</sup>-клітин становив 412 кл./мкл (діапазон CD4<sup>+</sup> 34–795).

У 2 пацієнтів, саркоїдоз розвинувся після початку антиретровірусної терапії (АРВТ) і часткового відновлення імунної системи через 2 роки після діагностування ВІЛ-інфекції. У них індекс CD4<sup>+</sup> становив 516 і 795 кл./мкл.

Під час рентгенографічного дослідження у 5 пацієнтів виявлено розширення середостіння за рахунок внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, у 4 — легеневі вузлики, у 2 — фокальні консолидації, у 2 — ретикулярні помутніння, у одного хворого засвідчено значний фіброз.

За даними КТ, у 5 пацієнтів помічено внутрішньогрудні лімфатичні вузли, у 4 — середостіння, у 5 — вузлики (перибронховаскулярні й субплевральні), у 4 — потовщення міжчасточкових перегородок, у 5 — фокальні помутніння, у 3 — лінійні помутніння, у 1 — ефект матового скла і у 1 — значні фіброзні зміни. Зв'язку між рентгенографічними особливостями саркоїдозу та індексом CD4<sup>+</sup>-клітин не зауважено.

У 1 хворого діагностовано 1-шу стадію саркоїдозу, у 4 — 2-гу і у 1 — 3-тю. Лікували хворих із 2-ю і 3-ю стадіями. За хворою з 1-ю стадією саркоїдозу спостерігали. Протягом року поступово зменшувалися лімфатичні вузли середостіння. Хворі з 2-ю і 3-ю стадіями саркоїдозу отримували метилпреднізолон з позитивним ефектом. Усім хворим, згідно з Протоколом АРВТ (ZT/ЗТС/EFV, TDF/FTC/EFV, ABC/ЗТС/LPV/r) [2] призначено лікування ВІЛ-інфекції. Переносність була задовільною. Усі вони закінчили лікування з позитивним результатом (зменшення лімфатичних вузлів і розсмоктування осередково-інфільтративних змін у легенях). Лише в одного хворого із 3-ю стадією саркоїдозу сформувалися значні фіброзні зміни.

Оприлюднені дані мають значення для проведення диференціальної діагностики. Слід надавати увагу рівню CD4<sup>+</sup> і наявності інтоксикаційного синдрому, який частіше вказує на туберкульозну або іншу інфекцію. Насамперед слід виключали специфічний процес і мікотичне ураження лімфатичних вузлів. Низький рівень CD4, лихоманка, пітливість, схуднення — симп-

томи, що вказують на потребу в дослідженні лімфатичних вузлів і легень щодо інфекційного ураження. Основним методом диференціальної діагностики є проведення біопсії лімфатичного вузла з використанням не тільки традиційного гістологічного дослідження, а й забарвлення гістологічних препаратів за методами Ціля—Нільсена на наявність мікобактеріальної інфекції (туберкульоз або мікобактеріоз) і Гоморі для вилучення мікотичного ураження.

Конфлікту інтересів немає.

### Список літератури

1. Визель А.А. Пульмонология / Под ред. А.Г. Чучалина.— М.: ГЭОТАР-Медіо, 2009.— С. 681—695.
2. Наказ МОЗ України від 12.07.2011 року № 551 «Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків».
3. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory

### Висновки

1. Рентгенологічні і клінічні особливості вперше виявленого саркоїдозу органів дихання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів аналогічні таким у пацієнтів без ВІЛ-інфекції.

2. Рівень CD4<sup>+</sup> у більшості пацієнтів перевищував 200 кл./мкл. Перебіг саркоїдозу залежить від збереження або відновлення рівня CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів. У більшості випадків він перевищує 200 кл./мкл.

Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (Wasog), Statement of Sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1999.— Vol. 160.— P. 736—755.

4. Gerce A.K., Hunning G. The immunology of sarcoidosis // Clin. Chest Med.— 2008.— Vol. 29 (3).— P. 379—390.
5. Haramati L.B., Lee G., Singh A., Molina P.L. The newly detected pulmonary sarcoidosis in VIL-infected patients // Radiology.— 2001.— Vol. 218.— P. 242—246.

О.Д. Николаева

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

## Впервые выявленный саркоидоз органов дыхания у ВИЧ-инфицированных пациентов

**Цель работы** — определить клинические, рентгенологические особенности впервые выявленного саркоидоза у ВИЧ-инфицированных.

**Материалы и методы.** Шесть ВИЧ-инфицированных пациентов (3 женщины, 3 мужчины, средний возраст 42,4 года, диапазон — от 28 до 61 года) с впервые выявленным саркоидозом наблюдали в период 2006—2018 гг. Были рассмотрены: уровень CD4<sup>+</sup>-клеток, признаки или симптомы заболевания, зависимость развития саркоидоза от сроков назначения антиретровирусной терапии. Выполнены рентгенограммы (n = 6) и компьютерная томография (КТ) (n = 6), на основании которых были рассмотрены следующие критерии: наличие лимфаденопатии, легочных узелков, фокальных консолидаций, ретикулярных или зернистых изменений, симптома матового стекла, кист или фиброза.

**Результаты и обсуждение.** Средний интервал между установлением диагнозов составил год. Уровень CD4<sup>+</sup>-клеток был 412 кл./мкл (диапазон CD4<sup>+</sup> 34—795 кл./мкл). У всех пациентов при постановке диагноза саркоидоза были легочные признаки или симптомы. На рентгенограммах выявили лимфаденопатию, легочные узелки, фокальные консолидации, ретикулярные изменения, симптом матового стекла, кисты. По результатам КТ — лимфаденопатию, узелки, утолщение междольковых перегородок, фокальные консолидации, ретикулярные помутнения, эффект матового стекла и кисты.

**Выводы.** Рентгенологические и клинические особенности впервые выявленного саркоидоза органов дыхания у ВИЧ-инфицированных пациентов аналогичны таковым у пациентов без ВИЧ-инфекции. Уровень CD4<sup>+</sup> у большинства пациентов был более 200 кл./мкл. Развитие саркоидоза зависит от сохранения или обновления уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, и в большем количестве случаев он превышал 200 кл./мкл.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, саркоидоз органов дыхания, клинические и рентгенологические признаки.

O.D. Nykolaeva

P.L. Shupyk National Medikal Academy of Postgraduate Education of Ukraine, Kyiv, Ukraine

## The newly detected pulmonary sarcoidosis in HIV-infected patients

**Objective** – to determine the clinical, X-ray examination features in the newly detected sarcoidosis in HIV-infected patients.

**Materials and methods.** Data of 6 HIV-infected patients (3 women, 3 men, middle age 42.4, range (28–61 years) with the newly detected sarcoidosis, that had been observed during 2006–2018 years. The level of CD4<sup>+</sup>-cells, signs or symptoms of disease, dependence of development of sarcoidosis on the terms of setting of ART-treatment were considered. X-rays examinations (n = 6) and computer tomography (KT) (n = 6) were performed, where next criteria: presence of lymphadenopathy, pulmonary nodules, interlobular septal thickening, focal consolidations, reticular opacities, ground glass opacity, cysts or fibrosis were considered.

**Results and discussion.** The average interval between two diagnoses was 1 year. A level of CD4-cells was 412 cells/ $\mu$ L (range of CD4<sup>+</sup> 34–795 cells/ $\mu$ L). All patients had pulmonary signs or symptoms of sarcoidosis. X-rays examinations showed a lymphadenopathy, pulmonary nodules, focal consolidations, reticular opacities, ground glass opacity, and cysts. CT scans showed a lymphadenopathy, pulmonary nodules, interlobular septal thickening, focal consolidations, reticular opacities, ground glass opacity.

**Conclusions.** The X-ray examinations and clinical features in the newly detected pulmonary sarcoidosis in HIV-infected patients are analogical to sarcoidosis in nonHIV-infection patients. A level of CD4<sup>+</sup>-cells in most patients had more 200 cells/ $\mu$ L. Development of sarcoidosis depends from conservation or updating of level of CD4<sup>+</sup> of lymph cells, and in the greater amount of cases, the level of CD4<sup>+</sup> of lymph cells had been exceeded 200 cells/ $\mu$ L.

**Key words:** HIV infection, pulmonary sarcoidosis, clinical and radiological signs.

---

### Контактна інформація:

Ніколаєва Ольга Дмитрівна, к мед н., доц. кафедри фтизіатрії і пульмонології  
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9  
E-mail: demenikos@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 31 січня 2019 р.





В.І. Сливка

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»,  
Чернівці

## Особливості взаємовідносин хворого і лікаря в клініці туберкульозу

Зі зростанням науково-технічного і виробничого потенціалу людства, підвищенням здатності впливати на стан довкілля і на кардинальні умови свого існування дедалі важливішим стає моральне спрямування конкретних дій. Все більшого значення набувають цінності, яким людина підпорядковує свою діяльність. Якщо раніше у людській культурі домінували релігійно-конфесійні, пізнавальні, естетичні й утилітарно-практичні цінності тощо, то нині настає час, коли визначальними для людини і людства повинні стати цінності етичні — саме від них залежатиме спрямування суспільного, культурного і суто людського розвитку.

Окрім морально-етичних особистісних якостей, лікар повинен мати належну фахову підготовку та володіти навичками й уміннями, потрібними для професійної діяльності, вміти адекватно оцінювати стан пацієнта та власні професійні можливості й ризики, бути витриманим і впевненим у своїх силах, самостійним у прийнятті рішень та готовим відповідати за них, ініціативним, наполегливим, цілеспрямованим, а також володіти такими комунікативними якостями, як особиста привабливість, ввічливість, повага до оточення, тактовність, уважність, спостережливість, комунікабельність, доступність, довіра до оточення та уміння завойовувати довіру до себе.

Однак, попри значну кількість лікарів, до яких пацієнти уникають звертатися або звертаються лише за крайньої потреби, тобто неможливості вибору, дуже багато лікарів не лише ефективно працюють, а й наближаються до змалюваного образу «ідеального лікаря». На нашу думку, вирішального значення тут набувають психологічна підготовка і психологічна готовність лікарів до професійної діяльності та її наслідків. Загальноприйнята думка про те, що лікарі повинні любити хворих, з наших міркувань, хибна за своєю суттю. Лікарі повинні любити здорових і намагатися допомогти хворим стати здоровими. А щодо хворих лікарі повинні відчувати радше повагу та розуміння. По-перше, кожна емоція шкодить раціональному мисленню, а отже, погіршує результати лікарської інтервенції. По-друге, нам складно заподіяти біль близьким людям, а відтак, любов обмежує можливості як діагностики, так і лікування пацієнта.

В умовах поширення в суспільстві етичного нігілізму та прагматизму відмова від моральних засад лікарської справи створює певні професійні, соціальні та юридичні проблеми. Питання медичної етики й деонтології особливо загострилися наприкінці минулого століття. Це відбувалося на тлі змін соціально-економічних відносин, кризи охорони здоров'я. Цьому сприяли залишковий принцип фінансування, низька зарплатня, утворення ринкових відносин у медицині, що раніше були їй не притаманні. Зростали явища дегуманізації, відчуження лікаря та пацієнта, що було зумовлено втіленням у медицину нових методів інструментального та лабораторного дослідження, зниженням значення контакту «лікар – пацієнт».

### Ключові слова

Взаємовідносини, хворий, лікар-фтизіатр, туберкульоз.

**Ф**тизіатрія донедавна залишалася гідним прикладом поєднання трьох найважливіших лікарських принципів: гуманізму, що історично склався, індивідуального підходу до пацієнта і технологічного прогресу. Сучасна

тенденція до переважання високих технологій у більшості медичних спеціальностей добре відома. Вона свідчить про зростання ролі третього принципу і зниження впливу перших двох [5, 8, 10].

Попри це, клінічна школа волає про крайню потребу звернути увагу на неприпустимість роз-

риву між технологічним прогресом і гуманітарним компонентом у фтизіатрії [15].

Один із поетів образно зауважив, що «усі види прогресу стають реакційними, якщо рушиться людина» [7].

Істотні передумови для успіху лікування — це довіра хворого до медицини і авторитету конкретного лікаря. Ідеалом останнього є високий професіонал, який надає хворому не лише кваліфіковану, а й чуйну, зігріту любов'ю і теплом, медичну допомогу. Інакше не минути негативної характеристики з боку пацієнтів: «Лікар-то знає, але бездушний» [2, 20, 22].

І.П. Павлов згадував розповіді учнів С.П. Боткіна про те, що в їхніх руках виявлялися неідеальні ті рецепти, які робили чудеса в руках вчителя. Це підтверджує стару лікарську істину: «Важливо не лише, що призначено, але також як і ким» [19].

Неприпустимий підхід до хворих як до сукупності «випадків хвороби», котру досить просто лікувати стандартними режимами призначення ліків. Адже кожен хворий — це людина зі своїми генетичними особливостями, віком, особливостями алергії й імунітету, метаболізму, психіки і дуже багатьма іншими чинниками [14, 27].

Залишається в повній силі старе положення великого терапевта М.Я. Мудрова про те, що «лікування не полягає ні в лікуванні хвороби, ні в лікуванні причин — лікування полягає в лікуванні хворого». Тому в межах стандартів потрібна індивідуалізація лікарської тактики з поясненням хворому властивостей і механізму дії ліків. Тоді хворий, як писав М.Я. Мудров, «приймає ці ліки із захопленням» [6, 13].

Хворий на туберкульоз опиняється в стані стресу, який може бути причиною психологічної кризи, особливості подолання якої зумовлюють типи реагування пацієнта на захворювання, міру співпраці з медичним персоналом. Наслідки лікування багато в чому залежать від того, як побудовані взаємовідносини в системі лікар — пацієнт, наскільки активний пацієнт у своїх діях, спрямованих на одужання [1, 4, 26].

На думку S. Hanry [41], підвищення довіри до лікарів і позитивні результати лікування спонукають хворих не переривати його. За оцінкою Всесвітньої організації охорони здоров'я, приблизно половина хворих з хронічними недугами не виконують рекомендацій лікаря.

Гуманітарну роботу з хворими на туберкульоз медичний персонал проводить в недостатньому об'ємі, наслідком чого є недовіра до свого лікаря у 16% уперше виявлених хворих на цю недугу [18].

Пацієнти, що потерпають від будь-якого захворювання, повинні не лише ознайомитися з ін-

формацією про нього, а й зрозуміти, усвідомити, утримати в пам'яті і застосувати ці знання в житті. Тільки в цьому разі можна досягти дотримання медичних рекомендацій і розуміння користі терапії, що перевищує незручності, пов'язані з нею. Проте, за даними дослідників [24, 34, 38], у хворих на туберкульоз значно менші можливості щодо концентрації уваги, запам'ятовування, навчання і набуття нових навичок, ніж у здорових.

Роботи зарубіжних дослідників, присвячені вивченню прихильності хворого до терапії, зазвичай ґрунтуються на оцінці комплаєнтності, під якою розуміють міру готовності пацієнта виконувати лікарські рекомендації. Це поняття описує поведінку хворого відносно будь-яких лікарських медикаментозних і немедикаментозних рекомендацій. Проте найчастіше під комплаєнтністю розуміють дотримання пацієнтом режиму терапії. Було введено поняття «кооперативність», що враховує не лише виконання пацієнтом лікарських рекомендацій, а і його думку про захворювання [39, 40, 46, 51].

Переваги пацієнтів під час визначення міри своєї участі в ухваленні рішень з питань лікування різні. Дехто надає перевагу активнішій участі в процесі, а хтось хоче повністю покладатися на рішення лікарів [3].

Згідно з результатами досліджень, пацієнти відкидали інформаційну модель взаємовідносин з лікарем, що передбачає повну автономію хворого і мінімальну роль лікаря [12]. З чотирьох запропонованих моделей взаємовідносин 27,9% осіб вибрали інтерпретаційну, коли лікар інформує пацієнта про хворобу і допомагає зробити правильний вибір лікування. На дорадчу модель, де всі питання вирішують на основі довіри, діалогу і взаємної згоди, вказали 28,7% хворих. Патерналістську модель, коли метод лікування вибирає лікар і рекомендує його хворому, обрали 24% опитаних. На думку 41,1% хворих, між лікарем і пацієнтом не повинно бути ніяких таємниць, 32,6% хворих вважали, що лікар повинен приховувати від пацієнтів несприятливий результат захворювання, а 25,3% утруднювалися дати відповідь [1, 19, 55].

Результати цього дослідження свідчать про те, що довіру до лікаря не втрачено. Пацієнти, які відчують сприятливе ставлення до себе з боку лікаря і активно залучаються до ухвалення рішень стосовно їхнього лікування, як правило, більше мотивовані для його продовження. Отже, автори вважають оптимальним підходом застосування дорадчої і контрактної моделей стосунків [45, 53].

Розвиток комунікативних навичок лікаря багато дослідників вважають ключовим момен-

том у встановленні партнерських стосунків у системі лікар — пацієнт. Лікарі повинні мати гнучку позицію і адаптувати стиль власної поведінки до особи пацієнта [35].

Дослідження, проведене серед лікарів загальної практики, свідчить, що, з одного боку, вони більше схильні апелювати до інтелекту хворого з вищою освітою, детально розповідаючи про механізм дії ліків, а з іншого — пропонували емоційнішу підтримку пацієнтам з низьким рівнем освіти [18, 54].

За дорадчої моделі лікар і пацієнт спільно приймають рішення. Науковці помітили, що на вибір моделі взаємовідносин впливав соціально-економічний статус пацієнта: що він нижчий, то більше пацієнтів прихильні до патерналістської моделі. Проте поведінка хворих у процесі терапії динамічна, і його моделі можуть змінюватися на різних етапах лікування [52].

Під час опису динаміки взаємовідносин лікаря і хворого на туберкульоз дослідники вказували на важливість регламентації поведінки пацієнта саме на першому етапі терапії, а для цього в усіх випадках потрібно знати особливості особи хворого [49].

Про все, що стосується протитуберкульозної терапії, хворий повинен дізнаватися від лікаря, а не з інших джерел, тому багато дослідників наголошують на важливості гнучкості в процесі ухвалення рішень з урахуванням індивідуальної різниці в освітньому рівні пацієнтів. Ще більше стиль поведінки лікаря впливає на ставлення до лікування пацієнта. Дослідники вказують на таку складову, як мотиваційна криза, спричинена невдоволенням медичних співробітників своєю працею, становищем у суспільстві й іншими чинниками [10, 17, 32].

У деяких дослідженнях проведено оцінку професійного вигорання (ПВ) у лікарів-фтизіатрів. ПВ є сукупністю емоційних, когнітивних, мотиваційних, поведінкових і соматичних порушень у лікарів-фтизіатрів. Його можна схарактеризувати як процес поступової втрати емоційної, когнітивної і фізичної енергії, що виявляється симптомами емоційної і фізичної втом, особистої усунутості і зниження задоволення від виконаної роботи [17, 25, 28].

Синдром професійного емоційного вигорання (СПЕВ) — це реакція організму, що виникає внаслідок тривалої дії професійних стресів середньої інтенсивності. Доведено, що сучасні навантаження призводять до формування синдрому емоційного вигорання у 16% фтизіатрів, що може несприятливо позначитися на здоров'ї самих лікарів і ефективності роботи. Це вимагає проведення в протитуберкульозних установах комп-

лексу профілактичних індивідуальних і організаційно-адміністративних заходів із поліпшення психоемоційного і фізичного стану здоров'я лікарів-фтизіатрів [23, 29, 31].

Автори зазначають, що однією з причин СПЕВ є спілкування з пацієнтами, неприхильними до лікування, які зловживають алкоголем, наркотиками, а також робота з хронічними невиліковними хворими і такими, котрі помирають. Особливою категорією пацієнтів лікаря-фтизіатра є хворі на туберкульоз із ВІЛ-інфекцією, які вирізняються анозогнозичним і ейфоричним ставленням до хвороби [11, 16, 30].

Особливе ставлення потрібне і до пацієнтів з хронічними невиліковними формами, що супроводжуються, як правило, глибокою соціальною дезадаптацією, низькою мотивацією до диспансерного спостереження і перебування в стаціонарі, яке зазвичай закінчується порушенням лікарняного режиму. Було запропоновано такий термін, як «тяжкий пацієнт», для тих хворих, з якими не вдається встановити нормальних взаємовідносин, що негативно ставляться до лікування, не виконують лікарських рекомендацій [9, 33].

Деякі автори вказують на проблему стигматизації і дискримінації хворих на туберкульоз з боку оточення, що через прагнення пацієнта приховати своє захворювання від оточення може призводити до пізнього звернення по медичну допомогу, пізньої діагностики захворювання і ухилення від лікування. Внаслідок соціальної ізоляції пацієнта, коли він втрачає підтримку сім'ї, друзів і знайомих, посилюється психологічний дискомфорт, що вимагає підвищення ролі лікаря [43, 47].

Науковці довели, що лікарське втручання мало позитивний вплив на зменшення сприйняття хворим на туберкульоз стигми, і це підвищувало кількість пацієнтів, які завершили терапію [44].

Описано позитивний досвід залучення до роботи з формування прихильності до лікування хворих на туберкульоз психолога, психотерапевта, нарколога, соціального працівника. Запропоновано використовувати «мультипрофесійну команду», модель якої успішно застосовують для ведення ВІЛ-інфікованих. У якості переваг такої роботи автор вказує на підвищення прихильності до лікування хворих на туберкульоз, значне зниження навантаження на лікаря-фтизіатра, а також профілактику СПЕВ у медичних працівників [36].

Згідно з Етичним кодексом лікаря України, лікар повинен будувати свої стосунки з пацієнтом на основі взаємної довіри і відповідальності, надаючи перевагу над усіма моделями взаємовід-

носин моделі терапевтичної співпраці. Проте хворий на туберкульоз не лише пацієнт, що потребує медичної допомоги, а й джерело інфекції, небезпечне для оточення. Тому у фтизіатричній спеціальності з'являється особливий аспект взаємовідносин «лікар — пацієнт», який може посилювати частку патерналізму разом із саморуйнівною поведінкою певної частини хворих на туберкульоз із низькою прихильністю до лікування [21]. У процесі лікування хворих на туберкульоз взаємовідносини лікаря і хворого багато в чому ґрунтуються на патерналізмі [5, 7].

Нині у вітчизняній літературі немає дослідження ролі патерналізму у фтизіатричній практиці.

Ще одна сторона лікарської діяльності — робота з близьким оточенням пацієнта, вплив якого на процес лікування мало вивчений. Дослідження, проведене серед загальносоматичних хворих, свідчить, що лікарі надають перевагу в стосунках з родичами пацієнта патерналістській моделі поведінки [25, 32].

У фтизіатрії робота з близьким оточенням має особливе значення, оскільки має на меті не лише зміцнення терапевтичної співпраці в системі «лікар — хворий», а й профілактичну діяльність стосовно профілактики розвитку захворювання туберкульозу у контактних осіб. Проте в доступній літературі практично немає згадки про взаємодію лікаря-фтизіатра і родичів пацієнта. Не вивчено й питання вибору оптимальної моделі професійної поведінки лікаря-фтизіатра, взаємо-

зв'язки з психологічними особливостями пацієнта [6, 37].

На закінчення слід зазначити, що ефективна взаємодія між лікарем і пацієнтом є істотним чинником, котрий впливає на успіх терапії. Позаяк хворий на туберкульоз є не лише пацієнтом, що потребує медичної допомоги, а й джерелом інфекції, небезпечною для оточення, фтизіатрична спеціальність відрізняється від інших кончою потребою в постійному контролі за прихильністю до лікування, активною взаємодією не лише з самим пацієнтом, а й членами його сім'ї [1, 6].

Ця робота ускладнюється тим, що серед пацієнтів протитуберкульозних диспансерів висока частка соціально дезадаптованих осіб з саморуйнівною поведінкою, низькою прихильністю до терапії, що може стати причиною професійного вигорання медичних працівників [6, 42].

Ще одну категорію складають хронічні хворі з невиліковними формами туберкульозу, зокрема ВІЛ-асоційованим, що потребують комплексної паліативної допомоги. В таких умовах потрібен лікарю-фтизіатру розвиток комунікативних навичок, і не лише знання особливостей терапевтичної поведінки хворих на туберкульоз, а й уміння в різних ситуаціях застосовувати ту або ту модель поведінки у взаємовідносинах з пацієнтом. У фтизіатричних стаціонарах треба відновити ту гуманітарну складову, якою завжди вирізнялася протитуберкульозна робота в Україні. Цей напрям — один зі шляхів до поліпшення наслідків лікування хворих [5, 9, 21, 50].

Конфлікту інтересів немає.

## Список літератури

- Ахтирський О.І., Скороходова Н.О. Формування у хворих на туберкульоз прихильності до лікування // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2016.— № 2.— С. 16—21.
- Баранова Г.В., Золотова Н.В., Стрельцов В.В. и др. Динамика психоэмоционального состояния больных туберкулезом легких на фоне психологического сопровождения противотуберкулезной химиотерапии // Туберкулез и болезни легких.— 2016.— № 94 (3).— С. 44—51.
- Білан М.О., Носикова Т.В., Шперно О.Г. та ін. Сімейний лікар — первинна ланка у виявленні туберкульозу // Сімейна медицина.— 2016.— № 1.— С. 143—146.
- Валецький Ю.М. Психологічні особливості та психоневротичні розлади у хворих на туберкульоз легень // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень.— 2015.— № 3 (2).— С. 366—372.
- Воліна Л.М. Роль психотерапії в процесі лікування хворих на туберкульоз легень // Зупинимо туберкульоз в Україні.— 2012.— № 12.— С. 21. <http://www.helpme.com.ua/ua/tb/article/id.121/cid.5/default.html>.
- Губенко І.Я., Карнацька О.С., Шевченко О.Т. Основи загальної і медичної психології, психічного здоров'я та міжособового спілкування: підручник.— К.: Медицина, 2013.— 296 с.
- Зливков В.Л., Лукомська С.О. Спес Гіппократа: основи психології спілкування для медичних працівників.— Ніжин: Видавець ПП Лисенко М.М, 2017.— 208 с.
- Золотова Н.В., Стрельцов В.В., Баранова Г.В. и др. Модель психологической реабилитации больных туберкулезом легких в условиях стационара // Туберкулез и болезни легких.— 2018.— № 96 (4).— С. 7—10. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-4-12-19.
- Ковальова О.М., Сафаргаліна-Корнілова Н.А., Герасимчук Н.М. Деонтологія в медицині: підручник.— Харків, 2014.— 258 с.
- Лимар Л.В. Модель конструктивної взаємодії в системі відносин «Лікар—пацієнт» // Вісник післядипломної освіти.— 2010.— № 1.— С. 225—231.
- Мельник Л.А., Нечосіна О.В., Пилипас Ю.В., Долинська М.Г. Соціально-психологічна підтримка хворих на туберкульоз для формування прихильності лікаря // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2017.— № 2.— С. 97—105.
- Новожилова І.О. Стигматизація хворих на туберкульоз // Укр. пульмонолог. журн.— 2018.— № 3.— С. 59—68.
- Пальмова Л.Ю., Гурылева М.Э. Особенности взаимоотношений медицинский работник—пациент в пульмонологической практике // Туберкулез и болезни легких.— 2015.— № 3.— С. 42—47. doi: 10.21292/2075-1230-2015-0-3-61-65.

14. Пасечник И.П. Професиональный имидж врача: необходимость вынужденная или осознанная? // *Новости медицины и фармации [Интернет]*.— 2013.— N 10. <http://www.mif.ua.com/archive/article/36355>.
15. П'ятночка І.Т., Корнага С.І., П'ятночка В.І. Психопрофілактика у практиці лікаря-фізіатра // *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*.— 2013.— № 2.— С. 16–18.
16. П'ятночка І.Т., Корнага С.І., Тхорик Н.В. Про прихильність до лікування хворих на туберкульоз // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*.— 2015.— № 1.— С. 108–112.
17. Степанов Ю.М., Кононов І.М., Латфуліна А.В., Шендрик Л.М. Взаємовідносини лікаря та пацієнта — основа ефективного лікування // *Медична освіта*.— 2011.— № 1.— С. 80–81. doi: <https://doi.org/10.11603/me.v0i1.818>.
18. Стрельцов В.В., Золотова Н.В., Баранова Г.В. и др. Особенности оказания психологической помощи больным туберкулезом легких в фазе интенсивной химиотерапии (в условиях стационара) // *Туберкулез и болезни легких*.— 2014.— № 2.— С. 22–27.
19. Стрельцов В.В., Золотова Н.В., Баранова Г.В., Ахтямова А.А. Психологическая реабилитация больных туберкулезом легких на различных этапах терапии // *Консультативная психология и психотерапия*.— 2015.— № 2.— С. 57–77.
20. Судакова О.С., Могілевич У.О. Вплив психологічної гендерної ролі на взаємовідносини «лікар-пацієнт» // *Медична психологія*.— 2013.— № 8 (2).— С. 28–31.
21. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз. Наказ МОЗ України від 04.09.2014 № 620 [Интернет]. К.: МОЗ України, 2014 [цитовано Лют 10]. [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014\\_620\\_TB/2014\\_620\\_YKPM\\_D\\_TB.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_620_TB/2014_620_YKPM_D_TB.pdf).
22. Юдин С.А. Компетентность медицинских и социальных факторов при реабилитации во фтизиатрии [диссертация].— Волгоград, 2015.— 427 с.
23. Юдин С.А., Барканов О.Н., Борзенко А.С., Деларю В.В. Компетентность оказания медицинской, социальной и психологической помощи во фтизиатрии (в оценках врачей и пациентов) // *Туберкулез и болезни легких*.— 2017.— № 95 (4).— С. 7–10. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-4-7-10>.
24. Юдин С.А., Барканов О.Н., Борзенко А.С., Деларю В.В. Оценка информированности врачей о социальных проблемах пациентов // *Туберкулез и болезни легких*.— 2015.— № 12.— С. 23–25.
25. Ясинов Д.А., Половинко І.О., Смагіна Л.Т. Ефективність психологічного супроводу прихильності до лікування туберкульозу на стаціонарному етапі // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*.— 2014.— № 1.— С. 55–59.
26. Andersen B.L., DeRubeis R.J., Berman B.S. et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation // *J. Clin. Oncol.*— 2014.— Vol. 32 (15).— P. 1605–1619. doi: [10.1200/JCO.2013.52.4611](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.4611).
27. Ambaw F., Mayston R., Hanlon C., Alem A. Burden and presentation of depression among newly diagnosed individuals with TB in primary care settings in Ethiopia // *BMC Psychiatry*.— 2017.— Vol. 17 (1).— P. 57. doi: [10.1186/s12888-017-1231-4](https://doi.org/10.1186/s12888-017-1231-4).
28. Banerjee A., Sanyal D. Dynamics of doctor-patient relationship: A cross-sectional study on concordance, trust, and patient enablement // *J. Family Community Med.*— 2012.— Vol. 19 (1).— P. 12–19. doi: [10.4103/2230-8229.94006](https://doi.org/10.4103/2230-8229.94006).
29. Barker I., Steventon A., Williamson R., Deeny S.R. Self-management capability in patients with long-term conditions is associated with reduced healthcare utilisation across a whole health economy: cross-sectional analysis of electronic health records // *BMJ Qual. Saf.*— 2018.— Vol. 27 (12).— P. 989–999. doi: [10.1136/bmjqs-2017-007635](https://doi.org/10.1136/bmjqs-2017-007635).
30. Biller-Andorno N., Lee T.H. Ethical physician incentives — from carrots and sticks to shared purpose // *New Engl. J. Med.*— 2013.— Vol. 368 (11).— P. 980–982. doi: [10.1056/NEJMp1300373](https://doi.org/10.1056/NEJMp1300373).
31. Chung H., Lee H., Chang D.S. et al. Doctor's attire influences perceived empathy in the patient-doctor relationship // *Patient Educ. Couns.*— 2012.— Vol. 89 (3).— P. 387–391. doi: [10.1016/j.pec.2012.02.017](https://doi.org/10.1016/j.pec.2012.02.017).
32. Daix A.T., Bakayoko-Yéou A.S., Koné Z. et al. Ivory Coast physician's knowledge and attitudes about smoking in patients with tuberculosis // *Rev. Mal. Respir.*— 2015.— Vol. 32 (5).— P. 513–518. doi: [10.1016/j.rmr.2014.04.105](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2014.04.105).
33. de Oliveira J.A.C., Anderson M.I.P., Lucchetti G. et al. Approaching Spirituality Using the Patient-Centered Clinical Method // *J. Relig. Health.*— 2019.— Vol. 58 (1).— P. 109–118. doi: [10.1007/s10943-017-0534-6](https://doi.org/10.1007/s10943-017-0534-6).
34. Dodor E.A. The feelings and experiences of patients with tuberculosis in the Sekondi-Takoradi Metropolitan district: implications for TB control efforts // *Ghana Med. J.*— 2012.— Vol. 46 (4).— P. 211–218.
35. Elwyn G., Frosch D., Thomson R. et al. Shared decision making: a model for clinical practice // *J. Gen. Intern. Med.*— 2012.— Vol. 27 (10).— P. 1361–1367. doi: [10.1007/s11606-012-2077-6](https://doi.org/10.1007/s11606-012-2077-6).
36. Ferrer R.L., Burge S.K., Palmer R.F., Cruz I. Practical Opportunities for Healthy Diet and Physical Activity: Relationship to Intentions, Behaviors, and Body Mass Index // *Ann. Fam. Med.*— 2016.— Vol. 14 (2).— P. 109–116. doi: [10.1370/afm.1886](https://doi.org/10.1370/afm.1886).
37. Frieden T.R. Evidence for Health Decision Making — Beyond Randomized, Controlled Trials // *N. Engl. J. Med.*— 2017.— Vol. 377.— P. 465–475. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMr1614394>.
38. Gómez G., Aillach E. Ways to improve the patient-physician relationship // *Curr. Opin. Psychiatry.*— 2013.— Vol. 26 (5).— P. 453–457. doi: [10.1097/YC.O.0b013e328363be50](https://doi.org/10.1097/YC.O.0b013e328363be50).
39. Greene J., Hibbard J.H., Alvarez C., Overton V. Supporting Patient Behavior Change: Approaches Used by Primary Care Clinicians Whose Patients Have an Increase in Activation Levels // *Ann. Fam. Med.*— 2016.— Vol. 14 (2).— P. 148–154. doi: [10.1370/afm.1904](https://doi.org/10.1370/afm.1904).
40. Gutierrez N., Kindratt T.B., Pagels P. et al. Health literacy, health information seeking behaviors and internet use among patients attending a private and public clinic in the same geographic area // *J. Community Health.*— 2014.— Vol. 39 (1).— P. 83–89. doi: [10.1007/s10900-013-9742-5](https://doi.org/10.1007/s10900-013-9742-5).
41. Henry S.G., Holt Z.B. Frustrated Patients and Fearful Physicians // *J. Gen. Intern. Med.*— 2017.— Vol. 32 (2).— P. 148–149. doi: [10.1007/s11606-016-3868-y](https://doi.org/10.1007/s11606-016-3868-y).
42. Jackson G.L., Powers B.J., Chatterjee R. et al. The patient centered medical home. A systematic review // *Ann. Intern. Med.*— 2013.— Vol. 158 (3).— P. 169–178. doi: [10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00579](https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00579).
43. Kaplan J.E., Keeley R.D., Engel M. et al. Aspects of patient and clinician language predict adherence to antidepressant medication // *J. Am. Board. Fam. Med.*— 2013.— Vol. 26 (4).— P. 409–420. doi: [10.3122/jabfm.2013.04.120201](https://doi.org/10.3122/jabfm.2013.04.120201).
44. Loken E., Gelman A. Measurement error and the replication crisis // *Science.*— 2017.— Vol. 355 (6325).— P. 584–545. doi: [10.1126/science.aal3618](https://doi.org/10.1126/science.aal3618).
45. Mallia P. The Nature of the Doctor-Patient Relationship: Health Care Principles through the phenomenology of relationships with patients.— Springer Science & Business Media, 2012.— 86 p.
46. Pawlikowska T., Zhang W., Griffiths F. et al. Verbal and non-verbal behavior of doctors and patients in primary care consultations — how this relates to patient enablement // *Patient Educ. Couns.*— 2012.— Vol. 86 (1).— P. 70–76. doi: [10.1016/j.pec.2011.04.019](https://doi.org/10.1016/j.pec.2011.04.019).
47. Sacristán J.A. Clinical research and medical care: towards effective and complete integration // *BMC Med. Res. Methodol.*— 2015.— Vol. 15.— P. 4. doi: [10.1186/1471-2288-15-4](https://doi.org/10.1186/1471-2288-15-4).
48. Safa M., Boroujerdi F.G., Talischi F., Masjedi M.R. Relationship of Coping Styles with Suicidal Behavior in Hospitalized Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Substance Abusers versus Non-Substance Abusers // *Tanaffos.*— 2014.— Vol. 13 (3).— P. 23–30.
49. Schaad B., Bourquin C., Panese F., Stiefel F. How physicians make sense of their experience of being involved in hospital users' complaints and the associated mediation // *BMC Health Serv. Res.*— 2019.— Vol. 19 (1).— P. 73. doi: [10.1186/s12913-019-3905-8](https://doi.org/10.1186/s12913-019-3905-8).

50. Schneider A., Wartner E., Schumann I. et al. The impact of psychosomatic co-morbidity on discordance with respect to reasons for encounter in general practice // J. Psychosom. Res.— 2013.— Vol. 74 (1).— P. 82–85. doi: 10.1016/j.jpsychores.2012.09.007.
51. Sims T., Tsai J.L. Patients respond more positively to physicians who focus on their ideal affect // Emotion.— 2015.— Vol. 15 (3).— P. 303–318. doi: 10.1037/emo0000026.
52. Ssegooba W., Kirenga B., Muwonge C. et al. Patients at isfaction with TB care clinical consultations in Kampala: a cross sectional study// Afr. Health Sci.— 2016.— Vol. 16 (4).— P. 1101–1108. doi: 10.4314/ahs.v16i4.28.
53. Stange K.C. In This Issue: Confronting Constraints on Individual Behavior & Outcomes // Ann. Fam. Med.— 2016.— Vol. 14 (2).— P. 98–99.
54. Tzelepis F., Sanson-Fisher R.W., Zucca A.C., Fradgley E.A. Measuring the quality of patient-centered care: why patient-reported measures are critical to reliable assessment // Patient Prefer. Adherence.— 2015.— Vol. 9.— P. 831–835. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484696>. doi: 10.2147/PPA.S81975.
55. Verghese A., Charlton B., Kassirer J.P. et al. Inadequacies of Physical Examination as a Cause of Medical Errors and Adverse Events: A Collection of Vignettes // Am. J. Med.— 2015.— Vol. 128 (12).— P. 1322–1324. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.06.004.

В.И. Сливка

ГГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

## Особенности взаимоотношений больного и врача в клинике туберкулеза

С ростом научно-технического и производственного потенциала человечества, повышением способности влиять на состояние окружающего бытия и на кардинальные условия своего существования более важной становится моральная направленность конкретных действий. Все большее значение приобретают ценности, которым человек подчиняет свою деятельность. Если ранее в человеческой культуре доминировали религиозно-конфессиональные, познавательные, эстетические и утилитарно-практические ценности и тому подобное, то теперь наступает время, когда определяющими для человека и человечества должны стать ценности этические — именно от них будет зависеть направленность общественного, культурного и сугубо человеческого развития.

Кроме морально-этических личностных качеств, врач должен иметь надлежащую профессиональную подготовку и владеть навыками и умениями, необходимыми в профессиональной деятельности, уметь адекватно оценивать состояние пациента и собственные профессиональные возможности и риски, быть выдержанным и уверенным в своих силах, самостоятельным в принятии решений и готовым отвечать за них, инициативным, настойчивым, целеустремленным, а также владеть такими коммуникативными качествами, как личная привлекательность, вежливость, уважение к окружающим, тактичность, внимательность, наблюдательность, коммуникабельность, доступность, доверие к окружению и умение завоевывать доверие к себе.

Однако, невзирая на значительное количество врачей, к которым пациенты избегают обращаться или обращаются лишь в случае крайней необходимости, то есть невозможности выбора, очень многие врачи не только эффективно работают, но и приближаются к обрисованному образу «идеального врача». По нашему мнению, решающее значение здесь имеет психологическая подготовка и психологическая готовность врачей к профессиональной деятельности и ее последствиям. Общепринятое мнение о том, что врачи должны любить больных, с нашей точки зрения, ошибочно по своей сути. Врачи должны любить здоровых и пытаться помочь больным стать здоровыми. А относительно больных врачи должны чувствовать скорее уважение и понимание. Во-первых, каждая эмоция вредит рациональному мышлению, а следовательно, ухудшает результаты врачебной интервенции. Во-вторых, нам сложно причинить боль близким людям, а следовательно, любовь ограничивает возможности как диагностики, так и лечения пациента.

В условиях распространения в обществе этического нигилизма и прагматизма отказ от моральных принципов врачебного дела создает определенные профессиональные, социальные и юридические проблемы. Вопросы медицинской этики и деонтологии особенно заострились в конце прошлого века. Это происходило на фоне изменений социально-экономических отношений, кризиса здравоохранения. Этому способствовали остаточный принцип финансирования, низкая зарплата, создание рыночных отношений в медицине, которых раньше не было. Росли явления дегуманизации, отчуждения врача и пациента, что было предопределено воплощением в медицину новых действующих методов инструментального и лабораторного исследования, снижением значения контакта «врач — пациент».

**Ключевые слова:** взаимоотношения, больной, врач-фтизиатр, туберкулез.

V.I. Slyvka

HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

## Features of relationships of patients and the doctor in the clinic of tuberculosis

With the scientific, technological and industrial potential of humanity on the rise, as well as advancement in the ability to improve the environment and significantly change its conditions of existence, the moral question of our exact actions becomes more acute. As time goes, more meaning is given to the concepts and values of humanity. Formerly, if the dominating principles in culture were based off of religious, esthetic and utilitarian-practical values, as well as curiosity, then today, the main principles for the well being of humanity should be dictated by ethics, as they will be crucial for the development of both culture and society.

Other than moral and ethical individual qualities, a doctor must have the required professional training, have the skills and knowledge needed in practice, know how to adequately evaluate the patient as well as their own practical abilities and risks, be able to endure and have confidence in their own capabilities, as well as have communicative aspects – such as personal appeal, kindness, respect for surrounding people, tactfulness, being observant, available, and trustful, as well as being able to obtain trust easily.

However, despite the considerable amount of doctors who patients avoid, or only visit in dire need, a large amount of practitioners not only effectively do their job, but also come close to the depiction of the «perfect doctor». Our opinion is that psychological preparation as well the doctors readiness is of utmost importance. Physicians should have affection to both the ill and the healthy. Concerning the ill, doctors must feel more respect and be more understanding. First of all, any emotion might harm rational thinking, thus worsen potential results of intervention. Second, we inherently don't want to harm our loved ones, this way close relationships might inhibit both diagnostics and treatment.

In current conditions with the popularity of nihilistic and pragmatic ideas in society, the refusal of moral constructs creates certain professional, social and juristic problems. The issue of medical ethics and deontology has become more acute in the end of the previous century. This happened on the back of changes in the sphere of social economics and medicine, fueled by low pay rates, improper financing and the creation of a market in the field, something that isn't characteristic of medicine. Growing are occurrences of dehumanization, as well as the distance between doctor and patient expanding, which is caused by new laboratory research methods and instrumental diagnostics.

**Key words:** relationship, patient, TB doctor, tuberculosis.

---

### Контактна інформація:

Сливка Віктор Іванович, к мед н., доц. кафедри фтизіатрії та пульмонології  
58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2  
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 22 лютого 2019 р.



О.С. Шевченко<sup>1</sup>, В.І. Петренко<sup>2</sup>, Л.Д. Тодоріко<sup>3</sup>,  
О.О. Погорелова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>3</sup>ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

## Синдром відновлення імунної системи: етіологія, патогенез, клінічні вияви

В умовах поширення захворюваності на ВІЛ-інфекцію у багатьох країнах світу та в Україні, зокрема, пізнього виявлення хворих та збільшення потужності антиретровірусної терапії лікарям усе частіше доводиться зустрічатися із синдромом відновлення імунної системи. Поліморфізм його виявів і відстроченість настання симптомів від початку антиретровірусної терапії ускладнюють вчасні діагностику цього патологічного стану та призначення адекватного лікування. У цій роботі проведено огляд літературних джерел із проблематики синдрому відновлення імунної системи та систематизовано особливості його етіології, патогенезу й клінічних виявів. Описано основні причини та механізми виникнення демаскуючої й парадоксальної форми синдрому відновлення імунної системи. Проаналізовано світові епідеміологічні дані щодо поширеності синдрому відновлення імунної системи та смертності від різних його форм. Розглянуто основні варіанти синдрому відновлення імунної системи, а саме туберкульоз-асоційований, криптокок-асоційований та асоційований із саркомою Капоші. Також описано найспецифічніші локалізації ураження, такі як центральна нервова система, шкіра та слизові оболонки. Описано критерії діагностики найпоширеніших форм синдрому відновлення імунної системи. Наведено основні рекомендації щодо лікування та профілактики синдрому відновлення імунної системи, які базуються на клінічних дослідженнях у світі, а також думки експертів щодо застосування певних методів лікування за різних станів, асоційованих із синдромом відновлення імунної системи. Визначено основні проблеми та подальші перспективи досліджень у цьому напрямку.

### Ключові слова

Синдром відновлення імунної системи, ВІЛ-інфекція, антиретровірусна терапія, опортуністичні інфекції.

### Етіологія і епідеміологія

Перші повідомлення про синдром відновлення імунної системи (СВІС) датуються початком застосування зидовудину, коли було описано виникнення лихоманки і лімфаденіту у пацієнта з нетуберкульозним мікобактеріозом на тлі ВІЛ-інфекції [19, 23]. Наступну серію випадків описано М.А. French та співавт. Йшлося про туберкульозний мікобактеріоз, спричинений *Mycobacterium avium-intracellulare*, з атипичною локалізацією. Ця серія випадків виникла після монотерапії зидовудином [18].

Вияви СВІС вкрай варіабельні і залежать від патогену, який виступає на перший план. Однак

можна виділити два основних типи СВІС-парадоксальний і демаскуючий (рис. 1).

У разі парадоксальної форми СВІС симптоми асоційовані з раніше діагностованою опортуністичною інфекцією, яка загострюється або рецидивує після початку антиретровірусного лікування. За демаскуючої форми СВІС після початку АРТ раніше опортуністична інфекція, яка не була діагностована, маніфестує з виразним запальним компонентом. Оскільки не існує специфічних тестів для діагностики СВІС, він є діагнозом вилучення і встановлюють його лише тоді, коли емпіричне лікування інших станів не дало позитивного ефекту.

Ще складніша ситуація спостерігається в разі демаскуючої форми СВІС, позаяк виникають певні труднощі в диференціальній діагностиці СВІС, і нової опортуністичної інфекції, яка може



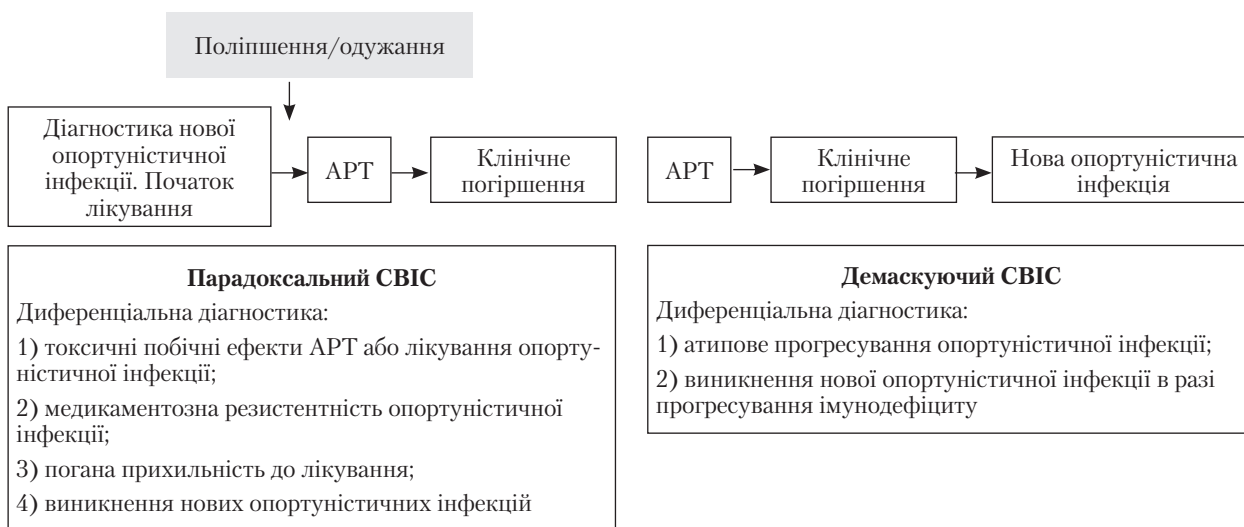


Рис. 1. Парадоксальний і демаскуючий синдром відновлення імунної системи

виникнути на тлі імунодефіциту, що спостерігається на початку АРТ. Деякі дослідники пропонують визначати опортуністичні інфекції, які виникають в перших 6 міс від початку АРТ, як демаскуючий СВІС [21, 38].

СВІС асоційований з безліччю інфекційних і неінфекційних агентів (табл. 1) [3, 10, 13, 14, 19, 20, 22, 24, 27, 31, 40, 43].

До основних факторів ризику розвитку СВІС належать виразна імуносупресія (низький рівень  $CD4^+$ ) і високий ступінь дисемінації опортуністичних інфекцій до моменту початку АРТ (табл. 2).

Загальна смертність від СВІС, за різними даними, становить 0–15% залежно від регіону проживання хворих, асоційованих опортуністичних інфекцій та рівня імуносупресії [1, 29, 37]. Найбільша летальність спостерігається при СВІС-асоційованому ураженні центральної нервової системи (ЦНС): при криптококовому менінгіті, асоційованому зі СВІС, рівень летальності становить у середньому 20,8%, при туберкульозному менінгіті – до 75% [2, 37, 48].

### Патогенез

На початку розвитку СВІС підвищується рівень прозапальних медіаторів – С-реактивного білка, цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-12, ФНП- $\alpha$ ) [4, 5, 7, 11, 44].

Висока частота виникнення СВІС у пацієнтів із наднизьким рівнем  $CD4^+$  і дисемінованими опортуністичними інфекціями до початку АРТ дає змогу припустити, що високе патогенне навантаження відіграє ключову роль у розвитку гіперергічних запальних реакцій на початку відновлення імунної системи [5, 7, 33].

Початок АРТ супроводжується швидким підвищенням концентрації  $CD4^+$  Т-лімфоцитів у периферичній крові. У низці публікацій опи-

сано гіперергічну СВІС-асоційовану відповідь у пацієнтів із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ [8, 9, 18, 32, 36]. Однак детальне дослідження Т-клітинної імунної відповіді на *M. tuberculosis* дало змогу виявити високий рівень виділення ІФН- $\gamma$  у пацієнтів як з ТБ-СВІС, так і зі СВІС [17, 36, 47]. Крім того, у низці досліджень вказують на зниження регуляторної функції імунної системи, а саме рівня ІЛ-10, у пацієнтів зі СВІС [30, 42]. Продемонстровано зниження кількості рецепторів, що пригнічують натуральні кілери [9] і підвищення активності NK [12]. Натуральні кілери у пацієнтів із парадоксальним ТБ-СВІС демонстрували підвищену експресію  $CD107a$  – дегрануляційного маркера безпосередньо перед початком СВІС. Автори припустили, що підвищений лізис клітин, інфікованих *M. tuberculosis*, підвищує антигенне навантаження [41].

Не менш важливу роль, ніж  $CD4^+$  Т-лімфоцити, в розвитку СВІС відіграють моноцити, макрофаги і нейтрофіли. Ці клітини відповідальні за первинну клітинну імунну відповідь і беруть участь у формуванні гранульоми. На пізніх стадіях нелікованої ВІЛ-інфекції гранульоми зазвичай не формуються, проте в разі успішного початку АРТ розпочинається їхнє формування [51]. При цьому більшість смертельних випадків демаскуючого СВІС при ко-інфекції ТБ/ВІЛ спостерігається саме в разі інтенсивного формування макрофагальних легеневих інфільтратів [26]. Також при СВІС може спостерігатися гнійне запалення, асоційоване з підвищеною активністю нейтрофілів [25, 30]. Деякі дослідження вказують на підвищення вмісту цитокінів та хемокинів мієлоїдної природи [6, 39, 44], а також матриксних металопротеїназ (ММП), зокрема ММП-7 [15, 16, 45, 49, 50].

Таблиця 1. Клінічні особливості перебігу СВІС

Стан	Клінічні особливості
<b>Патогено-асоційовані</b>	
<b>Бактерії</b>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Лихоманка, лімфаденіт, поширення легневих інфільтратів, плевральний випіт, гепатомегалія, парадоксальний або демаскуючий туберкульозний менінгіт, туберкулома
Нетуберкульозні мікобактерії: <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> , <i>Mycobacterium genavense</i> , <i>Mycobacterium kansasii</i> , <i>Mycobacterium scrofulaceum</i> , <i>Mycobacterium xenopi</i>	Лихоманка, лімфаденіт (гнійний), легневі інфільтрати, утворення каверн, виразні запальні зміни
БЦЖ	Дитячий вік, вакциноасоційоване ураження, місцева реакція, лімфаденіт
<i>Bartonella spp.</i>	Гранульоматозний спленіт
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Синдром Рейтера
<b>Віруси</b>	
Герпесвіруси:	
Цитомегаловірус	Увеїт, ретиніт
<i>Varicella zoster</i>	Оперізуючий лишай, енцефаліт, поперечний мієліт, стромальний кератит
<i>Herpes simplex</i> 1, 2	Виразки на шкірі і слизових оболонках, енцефаломієліт
Вірус Ебштейна—Барр	Неходжкінські лімфоми, лімфома Беркітта
Герпесвірус-8	Саркома Капоші, хвороба Каслмана
Віруси гепатитів В і С	Гепатит, швидко прогресуючий цироз печінки
Поліомавіруси:	
JS-вірус	Парадоксальна (клінічне погіршення, прогресування уражень) або демаскуюча прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
ВК-вірус	Менінгоенцефаліт
Контагіозний молоск	Гострі або рецидивуючі шкірні папули
Парвовірус В19	Енцефаліт, еритробластопенія
Вірус папіломи людини	Бородавки (гострий початок/рецидив/прогресування)
<b>Гриби</b>	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Менінгіт з підвищенням внутрішньочерепного тиску, лімфаденіт, пневмоніт
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Демаскуюча пневмоцистна пневмонія, парадоксальне погіршення після початку лікування з наростанням гіпоксії, виникненням нових легневих інфільтратів; зрідка — організуюча пневмонія
<i>Histoplasma spp.</i>	Гостра лімфаденопатія з утворенням нориць
<i>Candida spp.</i>	Зазвичай демаскуюча форма, слизово-шкірні ураження (рот, стравохід)
<i>Tinea corporis</i>	Запальні зміни шкіри
<b>Паразити</b>	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Внутрішньочеребральні ураження (кільцеподібні тіні)
<i>Schistosoma mansoni</i>	Еозинофілія, ентерит, коліт, поліпоз кишечника
<i>Leishmania major</i>	Шкірні ураження, увеїт
<i>Leishmania infantum</i>	Шкірний лейшманіоз, вісцеральний лейшманіоз
<i>Leishmania braziliensis</i>	Ураження шкіри, слизових оболонок
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Гастроінтестинальні або дисеміновані ураження, пневмоніт, ентерит, еозинофілія, гепатит
Криптоспоридії	Термінальний ілеїт, дуоденіт, холангіт, виразки травного каналу
Мікроспоридії	Кератокон'юнктивіт
<b>Не патоген-асоційовані</b>	
<b>Автоімунні</b>	
Хвороба Граве, синдром Гієна—Барре, ревматоїдний артрит, поліміозит, системний червоний вовчак, рецидивуючий поліхондрит	Можливе виникнення нових автоімунних захворювань або загострення вже діагностованих
<b>Ураження шкіри</b>	
Еозинофільний фолікуліт, себорейний дерматит, акне	Запальні зміни
<b>Інші</b>	
Саркоїдоз	Виникнення або загострення гранульоматозного запалення (зазвичай через 12 міс від початку АРТ) у пацієнтів з $CD4^+ > 200$ , зазвичай легенева локалізація, можливі шкірні ураження (папули, вузлики) і/або інтраабдомінальні
Інтерстиційна лімфоїдна пневмонія	Лихоманка, респіраторний дистрес-синдром
СВІС-асоційоване ураження центральної нервової системи	Лейкоенцефалопатія, демієлінізація, набряк головного мозку

Таблиця 2. Фактори ризику розвитку СВІС

Група	Фактор
Асоційовані з організмом хворого	Низький рівень CD4 <sup>+</sup> на початку АРТ Опортуністичні інфекції до початку АРТ Генетична схильність (гени HLA-A, -B44, -DR4)
Асоційовані з патогеном	Ступінь дисемінації опортуністичної інфекції
Асоційовані з лікуванням	Нетривале лікування опортуністичної інфекції до початку АРТ Швидке зниження вірусного навантаження

Роль патоген-специфічної клітинно-опосередкованої імунної відповіді при СВІС відображено на рис. 2.

### Клініка

Період маніфестації симптомів СВІС варіабельний і найчастіше триває від кількох діб до 6 міс від початку АРТ. Початок зазвичай гострий, переважають симптоми запалення, які можуть бути генералізованими або локальними. У разі парадоксального СВІС симптоми раніше діагностованих опортуністичних інфекцій можуть рецидивувати або погіршуватися. Якщо до початку АРТ розпочато адекватне лікування опортуністичних інфекцій, симптоми можуть бути стертими. Клінічні особливості, асоційовані з різними формами СВІС, наведено в табл. 1.

### Лікування і профілактика синдрому відновлення імунної системи

Оскільки СВІС є переважно антиген-асоційованою патологією, лікування опортуністичних інфекцій та зниження антигенного навантаження є важливим аспектом терапії більшості форм СВІС [35]. Крім того, хворим часто потрібна під-

тримувальна терапія, така як інфузійна і кисень [34]. Ключовим аспектом у лікуванні хворого і відновлення імунної відповіді є АРТ, тому не рекомендують її переривати, а в разі виникнення лікарської взаємодії і лікарської токсичності важливо замінити деякі препарати. У разі скасування АРТ існує високий ризик прогресування опортуністичних інфекцій, а також розвитку АРТ-резистентності.

Крім того, в лікуванні як демаскуючого, так і парадоксального СВІС широкого поширення набули протизапальні препарати — нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і глюкокортикоїди. Рандомізовані контрольовані дослідження засвідчили високу ефективність перорального прийому преднізолону при ТБ-СВІС. Застосування глюкокортикоїдів при інших формах СВІС базується тільки на думках експертів. Використання системних кортикостероїдів на тлі ВІЛ асоційовано з низкою побічних ефектів, таких як реактивація герпес-вірусної інфекції, прогресування саркоми Капоші, кандидоз шкіри і слизових оболонок, а також гіперглікемія, гіпертензія, остеопороз, виразки шлунка [28, 35]. Отже, глюкокортикоїди слід застосовувати

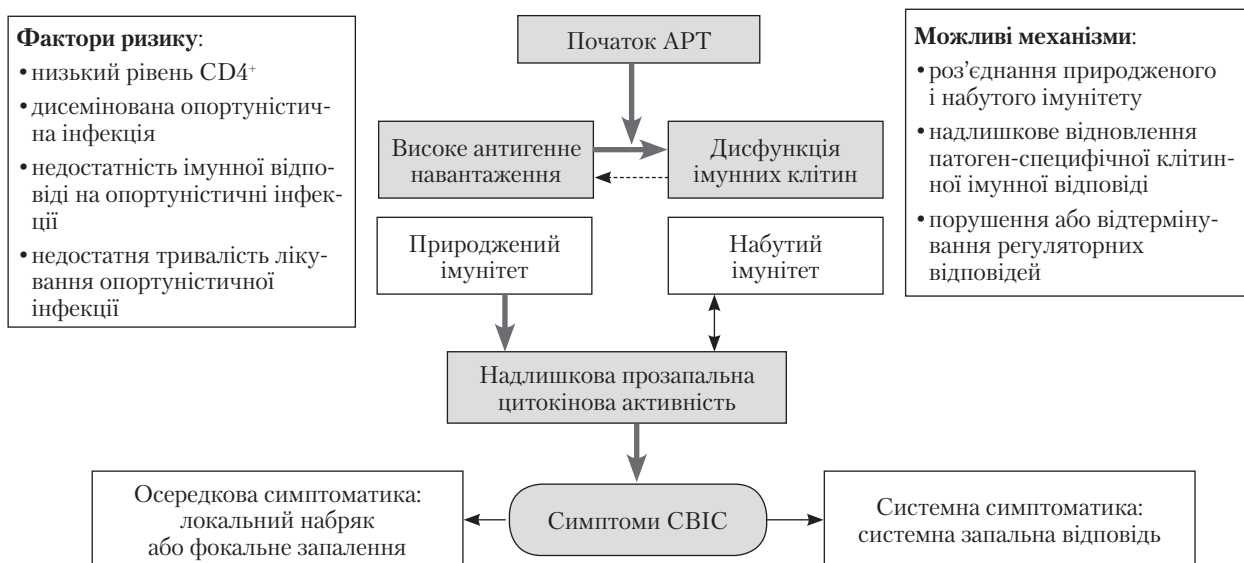


Рис. 2. Патогенез розвитку синдрому відновлення імунної системи

Таблиця 3. Клінічні характеристики СВІС при туберкульозі і криптококової інфекції

Показник	При туберкульозі	При криптококової інфекції
Захворюваність	2–54%	13–45%
Ключові фактори ризику	Недостатня тривалість протитуберкульозної терапії перед початком АРТ	Маркери грибового інфікування: фунгемія, високий титр криптококових антигенів
Початок	< 3 міс У середньому 14 діб	<12 міс У середньому 4–9 міс
Диференціальний діагноз	Медикаментозна стійкість ТБ Медикаментозна токсичність Інші опортуністичні інфекції Погана прихильність до лікування	Рецидив криптококового менінгіту Стійкість до флюконазолу Інші опортуністичні інфекції
Основні методи діагностики	Культуральне або молекулярно-генетичне дослідження на медикаментозну резистентність Тести для виявлення інших можливих опортуністичних інфекцій	Посів спинномозкової рідини для виявлення грибів (посів може бути негативним при терапії флюконазолом; позитивний результат культурального дослідження через 3 міс протигрибової терапії, ймовірно, свідчить про невдале лікування, ніж про СВІС)
Лікування	Преднізолон по 1,5 мг/кг 14 діб, потім по 0,75 мг/кг 14 діб	Оптимізація/посилення протигрибової терапії Терапевтичні спинномозкові пункції для зниження внутрішньочерепного тиску Глюкокортикостероїди за важкого перебігу, резистентного до інших видів терапії

тільки в разі тяжких форм СВІС, якщо немає протипоказань. За менш тяжких форм СВІС доцільно призначати НПЗП, однак не слід забувати про такі побічні ефекти, як ураження травного каналу і нефротоксичність.

Хоча ад'ювантна терапія глюкокортикостероїдами показана при деяких формах туберкульозу (зокрема, при туберкульозному менінгіті), ТБ-СВІС може розвинути на тлі їхнього прийому [33]. Профілактика СВІС базується на профілактиці опортуністичних інфекцій при пізніх формах ВІЛ-інфекції (наприклад, призначення котримоксазолу для запобігання пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*), регулярне проведення скринінгу для виявлення субклінічних виявів опортуністичних інфекцій (наприклад, визначення криптококового антигену в сироватці крові при рівні  $CD4^+ < 100$ ), зменшення можливих факторів ризику (див. табл. 2) і оптимальний початок АРТ.

Клінічні особливості СВІС при туберкульозі і криптококової інфекції описано в табл. 3.

### Туберкульоз-асоційований СВІС

ТБ-СВІС є найпоширенішою формою СВІС і спостерігається у 9,7–24,5% хворих на ТБ після початку АРТ [37].

Спостерігаються обидві форми ТБ-СВІС – парадоксальна і демаскуюча, однак парадоксальну форму описують частіше [47]. Парадоксальна форма ТБ-СВІС виявляється як повне або часткове погіршення респіраторних (кашель, задишка) і загальноінтоксикаційних (схуднення, нічна

пітливість, лихоманка) симптомів, а також виникають нові інфільтрати на рентгенограмі або збільшуються наявні. У разі парадоксальної форми ТБ-СВІС можливе ураження лімфовузлів, що супроводжується їхнім збільшенням і нагноєнням [35]. Ураження ЦНС часто летальне і виявляється виникненням і наростанням менінгеальної симптоматики, підвищенням внутрішньочерепного тиску внаслідок збільшення туберкулом головного мозку або внутрішньочерепних абсцесів [2]. Можливі виникнення епідуральних абсцесів, спондиліту, радикуломієлопатії [33]. Часто уражаються печінка і селезінка (гранульоматозне ураження, що призводить до гепатиту і/або мікроабсцесів), інші абдомінальні органи (лімфаденопатія, перитоніт), опорно-рухова система (моно-, поліартрит) [28]. У крові наростає анемія, підвищується рівень С-реактивного білка.

Диференціальна діагностика ТБ-СВІС передбачає виявлення інших інфекційних захворювань (пневмонія, грип і т. ін.), демаскування інших опортуністичних інфекцій (наприклад, пневмоцистна пневмонія), побічних ефектів протитуберкульозних препаратів (наприклад, артропатія, зумовлена піразинамідом), розвиток мультирезистентного туберкульозу [28]. Позаяк лабораторні тести для діагностики ТБ-СВІС не розроблено, такий діагноз є діагнозом вилучення.

Рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження засвідчили ефективність глюкокортикостероїдів (1,5 мг/кг/добу 14 діб, потім 0,75 мг/кг/добу 14 діб), однак слід пам'ятати, що після

відміни їх симптоми СВІС можуть рецидивувати, що вимагає продовження курсу глюкокортикостероїдів. Імовірно, позитивний ефект при ТБ-СВІС можуть мати також інші імуномодельовальні препарати, такі як талідомід і монтелукаст, але їхню ефективність не досліджували в рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях [34, 35].

Основна профілактика розвитку ТБ-СВІС полягає в дотриманні часового інтервалу між початком протитуберкульозного і антиретровірусного лікування. У пацієнтів з рівнем  $CD4^+$  < 50 АРТ слід починати через 2 тиж після початку протитуберкульозного лікування. У пацієнтів з вмістом  $CD4^+$  > 50 АРТ — у проміжок від 2 до 8 тиж. У пацієнтів з туберкульозним менінгітом АРТ — через 8 міс [48].

Крім того, важливою складовою в профілактиці ТБ-СВІС є запобігання захворюванню на ТБ шляхом призначення ізоніазиду ВІЛ-інфікованим, особливо в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ [25].

### **Криптокок-асоційований синдром відновлення імунної системи**

Парадоксальний криптокок-асоційований СВІС виявляють у 13–45% ВІЛ-інфікованих, у яких починають АРТ після початку лікування криптококового менінгіту. В середньому симптоми СВІС реєструють через 4–9 тиж після початку АРТ, проте його можна відстрочити аж до року [7]. Зазвичай криптокок-асоційований СВІС супроводжується поверненням симптомів менінгіту (головний біль, ригідність потиличних м'язів, розлади зору, блювота) і появою інших симптомів ураження ЦНС (підвищення внутрішньочерепного тиску, непритомність, судоми, осередкова неврологічна симптоматика). Зрідка можуть спостерігатися лімфаденіт, пневмоніт, ураження очей [35].

Смертність при криптокок-асоційованому СВІС становить від 13 до 36% [7]. Ризик його виникнення підвищується у пацієнтів з високим вмістом криптококів у спинномозковій рідині, а також у випадках, коли не вдалося вилікувати криптококовий менінгіт до початку АРТ [34].

Криптокок-асоційована парадоксальна форма СВІС також є діагнозом вилучення, тому потрібно дослідити спинномозкову рідину для вилучення рецидиву криптококового менінгіту, а також менінгітів іншої етіології [35].

Через брак даних клінічних випробувань ведення пацієнтів з парадоксальною формою криптокок-асоційованого СВІС базується тільки на думках експертів. Найважливішим етапом у лікуванні є елімінація криптокока, що потре-

бує оптимізації антикриптококового лікування. Підвищення внутрішньочерепного тиску слід усувати регулярними терапевтичними спинномозковими пункціями. У тяжких випадках можливе застосування глюкокортикостероїдів. У пацієнтів із загрозливими для життя виявами СВІС глюкокортикостероїди потрібно негайно призначати в комбінації з амфотерицином В (для запобігання рецидиву криптококового менінгіту) [35].

Ранній початок АРТ (протягом 14 діб після лікування опортуністичної інфекції) був пов'язаний із меншою ймовірністю прогресування або смерті від СНІДу порівняно з початком АРТ після завершення лікування опортуністичної інфекції, без надмірного ризику СВІС [17, 32, 36, 47].

Демаскуючу форму криптокок-асоційованого СВІС реєструють у 1% хворих після початку АРТ та у 33% із криптококовою антигенемією на момент початку АРТ [12, 25, 26, 30, 41, 42, 51]. Критерії демаскуючої форми криптокок-асоційованого СВІС:

- лімфоцитоз > 50 клітин/мкл у спинномозковій рідині;
- персистуюче підвищення внутрішньочерепного тиску, рефрактерне до терапії;
- швидке наростання ураження ЦНС;
- гнійний лімфаденіт;
- пневмоніт;
- гранульоматозне запалення, що виявляється під час гістологічного дослідження [35].

Пацієнти з АРТ-асоційованим криптококозом повинні отримувати таке саме лікування, як і пацієнти, які не приймають АРТ:

- посилена протигрибкова терапія;
- терапевтичні спинномозкові пункції для зниження внутрішньочерепного тиску [48].

### **СВІС, асоційований із саркомою Капоші**

Саркома Капоші — найчастіше ВІЛ-асоційоване злоякісне захворювання, спричинене реплікацією герпес-вірусу 8-го типу [44]. Виявляється локалізованими або поширеними шкірно-слизовими гіперпігментованими ураженнями, часто з набряком, схильними до дисемінації з ураженням органів дихання та травлення [7]. Лікування обмежується відновленням імунної системи за допомогою АРТ, а також застосуванням цитотоксичної хіміотерапії в разі прогресування захворювання.

Парадоксальна форма СВІС, асоційованого із саркомою Капоші, виникає в 7–31% випадків після початку АРТ і виявляється через 1–22 тиж (у середньому через 12 тиж) після початку АРТ. Імовірність розвитку СВІС залежить від тяжкості

ураження, доступності лікування та рівня імуносупресії [29].

До факторів ризику СВІС, асоційованого із саркомою Капоші, належать:

- застосування АРТ як єдиної терапії саркоми Капоші;
- тяжке ураження саркомою Капоші на початку АРТ;
- рівень ВІЛ-1 РНК > 10<sup>5</sup> коп./мл;
- виявлення ДНК герпес-вірусу 8-го типу в плазмі крові [29].

Лікування СВІС, асоційованого з саркомою Капоші, передбачає системну хіміо- (ліпосомальні антрацикліни — доксорубіцин), променеви терапію в разі обструкції дихальних шляхів, АРТ. Призначати глюкокортикостероїди не рекомендують, бо вони можуть підвищувати реплікацію герпес-вірусу 8-го типу [28]. Профілактика СВІС полягає в використанні системної хіміотерапії перед призначенням АРТ.

### Ураження шкіри і слизових оболонок при СВІС

Ураження шкіри і слизових оболонок можуть бути спричинені вірусом простого герпесу, *Varicella zoster*, вірусом контагіозного моллюска, папіломавірусом людини, грибами (кандидоз, трихофітія) [38]. Можливі виникнення і посилення папульозних або вугрових висипань [38]. Лікування таких хворих передбачає елімінацію патогену, що зумовив ураження, і симптоматичну терапію.

### Ураження ЦНС при СВІС

Ураження ЦНС є причиною більшості смертей від СВІС [28]. До найпоширеніших варіантів ураження ЦНС при СВІС належать ТБ-СВІС, криптокок-асоційований СВІС, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія і СВІС, асоційований із токсоплазмозом [24, 43]. Харак-

терними для СВІС-асоційованої мультифокальної лейкоенцефалопатії є підвищення контрастності уражених ділянок і мас-ефект, спричинений інтерстиціальним набряком [39].

СВІС-асоційоване ураження ЦНС також було описано у випадках, коли не виявляли опортуністичних інфекцій та з'явилося припущення, що перебудова імунної відповіді націлена на ВІЛ-білки в ЦНС або антигени носіїв, що в подальшому призводить до автоімунних процесів [6, 45]. Такий стан характеризується CD8<sup>+</sup>-інфільтрацією периваскулярних просторів і супроводжується високим ризиком летальності. Глюкокортикостероїдна терапія може бути ефективна в низці випадків [50].

### Висновки

У всьому світі підвищується рівень доступності антиретровірусної терапії, проте доти, доки АРТ будуть починати тільки за вираженої імуносупресії (CD4<sup>+</sup> < 50), синдром відновлення імунної системи залишатиметься серйозною проблемою. Клінічні вияви і епідеміологія багатьох його форм вивчені досить добре, проте досі не розроблено специфічних діагностичних тестів і не проведено рандомізованих клінічних випробувань, які допомогли б розробити ефективний алгоритм лікування згаданого синдрому. Профілактика синдрому відновлення імунної системи полягає в лікуванні ВІЛ-інфекції до настання виразної імуносупресії, профілактиці опортуністичних інфекцій на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції, діагностиці та лікуванні опортуністичних інфекцій до початку АРТ, оптимальному її початку. Лікування синдрому відновлення імунної системи складається насамперед із елімінації патогену і зниження антигенного навантаження. Також важливі патогенетичне і симптоматичне лікування, в низці випадків — застосування глюкокортикостероїдів.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — О.С. Шевченко, В.І. Петренко; обробка матеріалу, написання тексту — О.О. Погорелова; редагування тексту — Л.Д. Тодоріко.

### Список літератури

1. Ablanedo-Terrazas Y., Alvarado-De La Barrera C., Reyes-Teran G. Towards a better understanding of Kaposi sarcoma-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *AIDS*.— 2013.— N 27.— P. 1667–1669. doi: 10.1097/QAD.0b013e328360106b.
2. Agarwal U., Kumar A., Behera D. et al. Infected with HIV: meningitis a potentially life threatening manifestation // *AIDS Res. Ther.*— 2012.— N 9 (1).— P. 17. doi: 10.1186/1742-6405-9-17.
3. Balkhair A., Ahamed S., Sankhla D. Masking immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): a report of five cases and review of the literature // *Sultan Qaboos Univ. Med. J.*— 2011.— N 11.— P. 95–103.
4. Barber D.L., Andrade B.B., McBerry C. et al. *Ucobacterium avium*-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *J. Immunol.*— 2014.— N 192.— P. 676–682. doi: 10.4049/jimmunol.1301004.
5. Boulware D.R., Bonham S.C., Meya D.B. et al. Paucity of initial cerebro spinal fluid inflammation in cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome // *J. Infect. Dis.*— 2010.— N 202.— P. 962–970. doi: 10.1086/655785.
6. Boulware D.R., Hullsiek K.H., Puronen C.E. et al. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death // *J. Infect. Dis.*— 2011.— N 11.— P. 1637–1646. doi: 10.1093/infdis/jir134.

7. Boulware D.R., Meya D.B., Bergemann T.L. et al. Clinical features and serum biomarkers in HIV immune reconstitution inflammatory syndrome after cryptococcal meningitis: a prospective cohort study // *PLoS Med.*— 2010.— N 7.— P. e1000384. doi: 10.1371/journal.pmed.1000384.
8. Bourgarit A., Carcelain G., Martinez V. et al. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients // *AIDS.*— 2006.— N 20.— P. 1–7. doi: 10.1097/01.aids.0000202648.18526.bf.
9. Bourgarit A., Carcelain G., Samri A. et al. Tuberculosis-associated immune restoration syndrome in HIV-1-infected patients involves tuberculin-specific CD4 Th1 cells and KIR-negative gammadelta T cells // *J. Immunol.*— 2009.— N 183.— P. 3915–3923. doi: 10.4049/jimmunol.0804020.
10. Calligaro G., Meintjes G., Mendelson M. Pulmonary manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome // *Curr. Opin. Pulmon. Med.*— 2011.— N 17.— P. 180–188. doi: 10.1097/MCP0b013e328344f692.
11. Conesa-Botella A., Meintjes G., Coussens A.K. et al. Corticosteroid therapy, vitamin D status, and inflammatory cytokine profile in the HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome // *Clin. Infect. Dis.*— 2012.— N 55.— P. 1004–1011. doi: 10.1093/cid/cis577.
12. Conradie E., Foulkes A.S., Ive P. et al. Natural killer cell activation distinguishes Mycobacterium tuberculosis-mediated immune reconstitution syndrome from chronic HIV and HIV/MTB coinfection // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.*— 2011.— N 3.— P. 309–318. doi: 10.1097/QAI.0b013e31822e0d15.
13. Dets P.D., Lockwood D.N. Leprosy occurring as immune reconstitution syndrome // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*— 2008.— N 102.— P. 966–968. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.06.003.
14. Dhasmana D.J., Dheda K., Ravn P. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: pathogenesis, clinical manifestations and management // *Drugs.*— 2008.— N 68.— P. 191–208. doi: 10.2165/00003495-200868020-00004.
15. Elkington P.T., Green J.A., Friedland J.S. Analysis of matrix metalloproteinase secretion by macrophages // *Methods Mol. Biol.*— 2009.— N 531.— P. 253–265. doi: 10.1007/978-1-59745-396-7\_16.
16. Elkington P.T., Ugarte-Gil C.A., Friedland J.S. Matrix metalloproteinases in tuberculosis // *Eur. Respir. J.*— 2011.— N 2.— P. 456–464. doi: 10.1183/09031936.00015411.
17. Elliott J.H., Vohith K., Saramony S. et al. Immunopathogenesis and diagnosis of tuberculosis and tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome during early antiretroviral therapy // *J. Infect. Dis.*— 2009.— N 11.— P. 1736–1745. doi: 10.1086/644784.
18. French M.A., Mallal S.A., Dawkins R.L. Zidovudine-induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients // *AIDS.*— 1992.— N 6.— P. 1293–1297.
19. French M.A., Price P., Stone S.F. Immune restoration disease after antiretroviral therapy // *AIDS.*— 2004.— N 18.— P. 1615–1627.
20. Fukunaga A., Iwamoto Y., Inano S. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome mimics a relapse of AIDS-related Burkitt lymphoma // *Internal. Med.*— 2013.— N 52.— P. 2265–2269.
21. Huruy K., Mulu A., Mengistu G. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV/AIDS patients during highly active antiretroviral therapy in Addis Ababa, Ethiopia // *Jpn J. Inf. Dis.*— 2008.— N 61.— P. 205–209.
22. Intalaporn P., Poovorawan Y., Suankratay C. Immune reconstitution syndrome associated with parvovirus B19-induced pure red cell aplasia during highly active antiretroviral therapy // *J. Infect.*— 2006.— N 53.— P. 79–82. doi: 10.1016/j.jinf.2005.10.011.
23. Jacobson M.A., McGrath M.S., Joseph P. et al. Zidovudine-induced fever // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*— 1989.— N 2.— P. 382–388.
24. Lawn S.D. Immune reconstitution disease associated with parasitic infections following initiation of antiretroviral therapy // *Curr. Opin. Inf. Dis.*— 2007.— N 20.— P. 482–488.
25. Lawn S.D., Meintjes G. Pathogenesis and prevention of immune reconstitution disease during antiretroviral therapy // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*— 2011.— N 4.— P. 415–430. doi: 10.1586/eri.11.21.
26. Lawn S.D., Wainwright H., Orrell C. Fatal unmasking tuberculosis immune reconstitution disease with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: the role of macrophages // *AIDS.*— 2009.— N 1.— P. 143–145. doi: 10.1097/QAD.0b013e32831d2a98.
27. Lee C.H., Tzao C., Chang T.H. et al. Case of pulmonary cryptococcosis mimicking hematogenous metastases in an immunocompetent patient: value of absent 18F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography/CT scan // *Korean J. Radiol.*— 2013.— N 14.— P. 540–543. doi: 10.3348/kjr.2013.14.3.540.
28. Leshe E. Evidence base for using corticosteroids to treat HIV-associated immune reconstitution syndrome // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*— 2006.— N 3.— P. 469–478. doi: 10.1586/14787210.4.3.469.
29. Letang E., Lewis J.J., Bower M. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma: higher incidence and mortality in Africa than in the UK // *AIDS.*— 2013.— N 27.— P. 1603–1613. doi: 10.1097/QAD.0b013e328360a5a1.
30. Lim A., D'Orsogna L., Price P., French M.A. Imbalanced effector and regulatory cytokine responses may underlie mycobacterial immune restoration disease // *AIDS Res. Ther.*— 2008.— N 5.— P. 9. doi: 10.1186/1742-6405-5-9.
31. Lin R.J., Song J. An unusual cause of chest pain: Mycobacterium avium complex and the immune reconstitution inflammatory syndrome // *J. Hosp. Med.*— 2011.— N 6.— P. 309–311. doi: 10.1002/jhm.676.
32. Mahnke Y.D., Greenwald J.H., DerSimonian R. et al. Selective expansion of polyfunctional pathogen-specific CD4(+) T cells in HIV-1-infected patients with immune reconstitution inflammatory syndrome // *Blood.*— 2012.— N 119.— P. 3105–3112. doi: 10.1182/blood-2011-09-380840.
33. Marais S., Meintjes G., Pepper D.J. et al. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome // *Clin. Infect. Dis.*— 2013.— N 56.— P. 450–460. doi: 10.1093/cid/cis899.
34. Marais S., Wilkinson R.J., Pepper D.J., Meintjes G. Management of patients with the immune reconstitution inflammatory syndrome // *Curr. HIV/AIDS Rep.*— 2009.— N 3.— P. 162–171.
35. Meintjes G., Scriven J., Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome // *Curr. HIV/AIDS Rep.*— 2012.— N 3.— P. 238–250. doi: 10.1007/s11904-012-0129-5.
36. Meintjes G., Wilkinson K.A., Rangaka M.X. et al. Type 1 helper T cells and FoxP3-positive T cells in HIV-tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2008.— N 178.— P. 1083–1089. doi: 10.1164/rccm.200806-858OC.
37. Muller M., Wandel S., Colebunders R. et al. IeDEA Southern and Central Africa. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.*— 2010.— N 10.— P. 251–261. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70026-8.
38. Novak R.M., Richardson J.T., Buchacz K. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: incidence and implications for mortality // *AIDS.*— 2012.— N 26.— P. 721–730. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283511e91.
39. Oliver B.G., Elliott J.H., Price P. et al. Mediators of innate and adaptive immune responses differentially affect immune restoration disease associated with Mycobacterium tuberculosis in HIV patients beginning antiretroviral therapy // *J. Infect. Dis.*— 2010.— N 11.— P. 1728–1737. doi: 10.1086/657082.
40. Passos L., Talhari C., Santos M. et al. Histoplasmosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *An. Bras. Dermatol.*— 2011.— N 86.— P. 168–172.

41. Pean P., Nerrienet E., Madec Y. et al. Cambodian Early versus Late Introduction of Antiretroviral Drugs (CAMELIA) study team. Natural killer cell degranulation capacity predicts early onset of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected patients with tuberculosis // *Blood*.— 2012.— N 14.— P. 3315–3320. doi: 10.1182/blood-2011-09-377523.
42. Seddiki N., Sasson S.C., Santner-Nanan B. et al. Proliferation of weakly suppressive regulatory CD4+ T cells is associated with over-active CD4+ T-cell responses in HIV-positive patients with mycobacterial immune restoration disease // *Eur. J. Immunol.*— 2009.— N 2.— P. 391–403. doi: 10.1002/eji.200838630.
43. Sun H.Y., Hung C.C., Colebunders R. The immune reconstitution inflammatory syndrome related to HIV co-infections: a review // *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.*— 2012.— N 31.— P. 919–927. doi: 10.1007/s10096-011-1413-9
44. Tadokera R., Meintjes G., Skolimowska K.H. et al. Hypercytokinaemia accompanies HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome // *Eur. Resp. J.*— 2011.— N 37.— P. 1248–1259. doi: 10.1183/09031936.00091010
45. Tadokera R., Meintjes G.A., Wilkinson K.A. et al. Matrix metalloproteinases and tissue damage in HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome // *Eur. J. Immunol.*— 2014.— N 1.— P. 127–136. doi: 10.1002/eji.201343593.
46. Tappuni A.R. Immune reconstitution inflammatory syndrome // *Adv. Dent. Res.*— 2011.— N 23 (1).— P. 90–96 doi: 10.1177/0022034511399915.
47. Tieu H.V., Ananworanich J., Avihingsanon A. et al. Immunologic markers as predictors of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV and tuberculosis coinfecting persons in Thailand // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.*— 2009.— N 11.— P. 1083–1089. doi: 10.1089/aid.2009.0055.
48. Torok M.E., Farrar J.J. When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis // *N. Eng. J. Med.*— 2011.— N 365.— P. 1538–1540. doi: 10.1056/NEJMe1109546.
49. Volkman H.E., Pozos T.C., Zheng J. et al. Tuberculous granuloma induction via interaction of a bacterial secreted protein with host epithelium // *Science*.— 2010.— N 327.— P. 466–469. doi: 10.1126/science.1179663.
50. Walker N.F., Clark S.O., Oni T. et al. Doxycycline and HIV infection suppress tuberculosis-induced matrix metalloproteinases // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2012.— N 9.— P. 989–997. doi: 10.1164/rccm.201110-1769OC.
51. Walker N.F., Meintjes G., Wilkinson R.J. HIV-1 and the immune response to tuberculosis // *Future Virol.*— 2013.— N 1.— P. 57–80. doi: 10.2217/fvl.12.123.

О.С. Шевченко<sup>1</sup>, В.И. Петренко<sup>2</sup>, Л.Д. Тодорико<sup>3</sup>, О.А. Погорелова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

<sup>3</sup>ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

## Синдром восстановления иммунной системы: этиология, патогенез, клинические проявления

В условиях распространения заболеваемости ВИЧ-инфекцией во многих странах мира и в Украине, в частности, позднего выявления больных и увеличения мощности антиретровирусной терапии врачам все чаще приходится встречаться с синдромом восстановления иммунной системы. Полиморфизм его проявлений и отсроченность наступления симптомов от начала антиретровирусной терапии затрудняют своевременную диагностику этого патологического состояния и своевременное назначение адекватного лечения. В данной работе проведен обзор литературных источников по проблематике синдрома восстановления иммунной системы и систематизированы особенности его этиологии, патогенеза и клинических проявлений. Описаны основные причины и механизмы возникновения демаскирующей и парадоксальной формы синдрома восстановления иммунной системы. Проанализированы мировые эпидемиологические данные о распространенности синдрома восстановления иммунной системы и смертности от различных его форм. Рассмотрены основные варианты синдрома восстановления иммунной системы, а именно туберкулез-ассоциированный, криптококк-ассоциированный и ассоциированный с саркомой Капоши. Также описаны наиболее специфические локализации поражения, такие как центральная нервная система, кожа и слизистые оболочки. Описаны критерии диагностики наиболее распространенных форм синдрома восстановления иммунной системы. Приведены основные рекомендации по лечению и профилактике синдрома восстановления иммунной системы, основанные на проведенных клинических исследованиях в мире, а также мнения экспертов по применению определенных методов лечения при различных состояниях, ассоциированных с синдромом восстановления иммунной системы. Определены основные проблемы и дальнейшие перспективы исследований в этом направлении.

**Ключевые слова:** синдром восстановления иммунной системы, ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, оппортунистические инфекции.



O.S. Shevchenko<sup>1</sup>, V.I. Pentrenko<sup>2</sup>, L.D. Todoriko<sup>3</sup>, O.O. Pohorielova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

## The immune reconstitution inflammatory syndrome: etiology, pathogenesis, clinical manifestations

Increasing of HIV-infection incidence in many countries of the world and in Ukraine in particular, late identification of patients and an increase in the power of antiretroviral therapy requires the doctors to treat the immune reconstitution inflammatory syndrome. The polymorphism of its manifestations and the delay in the onset of symptoms from the start of antiretroviral therapy make it difficult to diagnose this pathological condition timely and prescribe adequate treatment. In this work, a review of the literature on the problems of the immune reconstitution inflammatory syndrome has been conducted and the characteristics of its etiology, pathogenesis and clinical manifestations have been systematized. The main causes and mechanisms of the appearance of the unmasking and paradoxical forms of the immune reconstitution inflammatory syndrome were described. The global epidemiological data on the prevalence of immune reconstitution inflammatory syndrome and mortality from its various forms were analyzed. The main variants of the immune reconstitution inflammatory syndrome, namely tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome, cryptococcus-associated immune reconstitution inflammatory syndrome, and immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma, are considered. The most specific lesion sites, such as the central nervous system, skin, and mucous membranes were described. The criteria for the diagnosis of the most common forms of the immune reconstitution inflammatory syndrome were summarized. The main recommendations for the treatment and prevention of the immune reconstitution inflammatory syndrome, based on the world clinical researches, as well as expert opinions on the use of certain treatment methods for various conditions associated with the immune reconstitution inflammatory syndrome were presented. The main problems and future prospects of research in this direction were identified.

**Key words:** immune reconstitution inflammatory syndrome, HIV-infection, antiretroviral therapy, opportunistic infections.

---

### Контактна інформація:

Шевченко Ольга Станіславівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фізіотрії та пульмонології

61022, м. Харків, просп. Науки, 4

E-mail: diva5002007@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 13 лютого 2019 р.



О.А. Журило, А.І. Барбова

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

## Сучасний стан та перспективи діагностики захворювань легень, спричинених нетуберкульозними мікобактеріями

Нині в світі впроваджують у практику різноманітні схеми фенотипової і генотипової діагностики *M. tuberculosis* та нетуберкульозних мікобактерій, які є збудниками мікобактеріозів. Це потрібно для того, щоб максимально скоротити терміни ідентифікації мікобактерій. Використання цих методів дає змогу дістати повнішу інформацію щодо збудника туберкульозу і мікобактеріозів у разі захворювання з невеликим бактеріовиділенням.

Мета роботи — оцінка ситуації щодо поширення захворювань на мікобактеріоз та аналіз перспектив фено- і генотипової діагностики цих захворювань.

У літературному огляді наведено відомості про збудників мікобактеріозів — нетуберкульозних мікобактерій. Схарактеризовано різні підходи до їхньої класифікації. Викладено сучасні методи виявлення і ідентифікації нетуберкульозних мікобактерій, проведено оцінку їхньої ефективності. Великої уваги надано методам генотипової діагностики мікобактеріозів. Аналіз основних наукових джерел свідчить, що актуальною проблемою сьогодення є прогресуюче збільшення захворюваності на мікобактеріози. Лабораторна діагностика їхніх збудників ускладнена.

**Висновки.** На сьогодні мікобактеріози є серйозною проблемою як для лікарів-клініцистів, так і для фахівців лабораторної служби. Значна різноманітність збудників, складнощі з проведенням преаналітичного етапу, неоднозначність методів мікроскопічного дослідження і культивування, впровадження в практику принципово нових методів ідентифікації вимагають розробки нормативних документів, що регламентують алгоритми лабораторної діагностики і ідентифікації етіологічно значущих нетуберкульозних мікобактерій. Особливо гостро це питання стоїть у зв'язку зі значним зростанням захворюваності на ВІЛ-інфекцію і збільшенням кількості пацієнтів з виразними імунodefіцитами.

### Ключові слова

Мікобактеріоз, нетуберкульозні мікобактерії, фенотипова діагностика, генотипова діагностика.

Нині в світі впроваджують в практику різноманітні схеми фенотипової і генотипової діагностики *M. tuberculosis* (збудник туберкульозу) та нетуберкульозних мікобактерій (НТМБ), які є збудниками мікобактеріозів. Це потрібно для того, щоб максимально скоротити терміни ідентифікації мікобактерій. Використання цих методів дає змогу дістати повнішу інформацію щодо збудника туберкульозу і мікобактеріозів у разі захворювання з невеликим бактеріовиділенням [7, 24].

Виявлення збудника та видова ідентифікація мікобактерій можуть бути досягнуті за рахунок комплексного застосування у лабораторній практиці бактеріоскопічного, бактеріологічного (культурального) і молекулярно-генетичних методів. Їхнє використання у діагностиці дає змогу в найкоротші терміни визначити медикamentозну чутливість мікобактерій до антимікобактеріальних препаратів (АМБП), виявити НТМБ і призначити адекватний режим хіміотерапії в інтенсивну фазу лікування, що підвищує ефективність лікування [7, 10].

У першій половині ХХ ст. було опубліковано низку повідомлень про виділення з мокротиння

мікобактерій, які не належали до *M. tuberculosis* [7]. Нині рід *Mycobacterium* налічує понад 100 видів, і їхня кількість продовжує рости [16, 24]. Два з них (*M. tuberculosis* і *M. leprae*) зумовлюють добре відомі захворювання. Крім того, ще кілька видів мікобактерій входять до так званого *M. tuberculosis complex*. Це *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*. Інші мікобактерії поширені в довкіллі як сапрофіти, але в деяких випадках можуть бути етіологічними чинниками тяжкої патології. Мікобактерії, що не належать до туберкульозного комплексу, називають нетуберкульозними мікобактеріями, мікобактеріями довкілля (*environmental mycobacteria*), мікобактеріями іншими, ніж туберкульоз (*mycobacteria other than tuberculosis*), збудниками мікобактеріозів, анонімними, опортуністичними, атиповими мікобактеріями. Нині найчастіше використовують термін «нетуберкульозні мікобактерії». Важливою різницею НТМБ стосовно комплексу *M. tuberculosis* вважали те, що вони практично не передаються від людини до людини, проте цей факт останнім часом ставлять під сумнів [24].

Захворювання, що зумовлюють НТМБ, відомі ще з кінця дев'ятнадцятого століття: в 1868 р. було описано туберкульоз курей. Збудник цього захворювання відрізнявся від *M. tuberculosis* і був пізніше ідентифікований як *M. avium*. Один із перших випадків захворювання легень, зумовленого *M. avium complex* (MAC), описано в 1943 р. у хворого на силікоз. Проте як патогени для людини НТМБ почали вивчати тільки з 50-х років ХХ століття, коли з'явилися повідомлення про низку випадків легеневи́х захворювань, спричинених ними. У 1954 р. А. Timple і Е. Рупуон запропонували класифікацію НТМБ, яку зазвичай називають класифікацією Рупуон і яку найширше використовують. Згідно з нею, НТМБ за швидкістю зростання, морфології колоній і здатності до пігментотворення розподіляють на 4 основних групи [26].

Групи 1, 2, 3 — це мікобактерії, що зростають повільно, вимагають для появи видимого зростання колоній приблизно стільки ж часу, скільки *M. tuberculosis*. Далі їх диференціюють щодо здатності продукувати жовтий пігмент: фотохромогени (утворюють пігмент на світлі) — *M. kansasii*, *M. marinum* і *M. simiae*, скотохромогени (не вимагають світла для синтезу пігменту) — *M. gordonae*, *M. szulgai* і *M. scrofulaceum*, нефотохромогени (не синтезують пігмент) — *M. avium complex*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. ulcerans*, *M. terrae*, *M. haemophilum* і *M. genavense*.

Група 4 — це швидкозростаючі мікобактерії (на звичайних поживних середовищах приблиз-

но за 7 діб) — *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. smegmatis* і *M. flavescens* [9].

Цю класифікацію використовують мікробіологи, хоча останнім часом вона поступово втрачає своє значення у зв'язку з розробкою сучасних методів ідентифікації НТМБ (молекулярно-генетичних, високоефективної рідинної хроматографії). Крім того, ця класифікація не враховує ступінь патогенності НТМБ і клінічні вияви патології, що вони зумовлюють. НТМБ демонструють широкий спектр патогенності: від НТМБ, які рідко бувають патогенними для людини, наприклад, *M. gordonae*, до НТМБ, які майже завжди зумовлюють захворювання, наприклад, *M. ulcerans* або *M. kansasii* [9, 26].

Останніми роками запропоновано кілька класифікацій НТМБ за ступенем патогенності. До облигатно-патогенних мікобактерій належать мікобактерії, високпатогенні для людини і тварин: *M. tuberculosis*, *M. bovis* і *M. leprae*. До потенційно патогенних — мікобактерії, здатні зумовлювати захворювання людини за певних умов: *M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. ulcerans* та ін. До сапрофітних — мікобактерії, які виявляють у довкіллі і, як правило, безпечні для людини: *M. gordonae*, *M. phlei*, *M. terrae*, *M. triviale*, *M. flavescens*, *M. gastri* та ін. Слід наголосити, що уявлення про патогенність тих або тих видів НТМБ останніми роками зазнають зміни [9].

У НТМБ описано різні чинники вірулентності (як ступеня патогенності), проте бракує одного з головних чинників вірулентності *M. tuberculosis* — корд-фактора. На рідких середовищах і при внутрішньоклітинному розвитку добре виявляється характерний корд-фактор (тригало́за-6,6-диміколат), що зумовлює зближення бактеріальних клітин *M. tuberculosis* у мікроколоніях, їхній ріст у вигляді серпантиноподібних утворень («кіс») і має стосунок до вірулентності збудника.

Треба зауважити, що найбільш значущі в клінічній практиці НТМБ, такі як *M. avium-intracellulare complex* (MAC-complex), *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, які часто виявляють у воді і ґрунті, структурно і біохімічно схожі з *M. tuberculosis*. У пацієнтів з легеневи́ми захворюваннями, зумовленими НТМБ, часто діагностують такі захворювання легень: хронічне обструктивне захворювання, муковісцидоз, бронхоектази, пневмоконіоз, перенесений туберкульоз, альвеолярний протейно́з і ін. Пацієнти з порушеннями продукції гамма-інтерферону або ІЛ-12 схильні до тяжких мікобактеріальних інфекцій [17–19, 22].

Протягом багатьох років для диференціації пацієнтів, що мають і не мають ознак прогресу

захворювання, використовували терміни «колонізація» або «носіїство». Проте нині встановлено, що у багатьох з цих пацієнтів, які, як вважалося, були носіями НТМБ, під час комп'ютерної томографії виявляють ознаки захворювання і спостерігається повільне клінічне і рентгенологічне прогресування хвороби [25].

*M. avium-intracellulare* найчастіше виділяються після *M. tuberculosis*. До процесу залучаються легені. Клінічна картина подібна до легеневого туберкульозу, проте описано випадки ураження шкіри, м'язової тканини і кісткового скелета, зокрема остеомієліт хребта. МАС належать до збудників опортуністичних інфекцій, що ускладнюють синдром набутого імунodefіциту. Встановлено, що інфекція МАС у ВІЛ-інфікованих зазвичай розвивається після того, як кількість CD4-лімфоцитів знижується до рівня за 50,0 кл./мл і виявляється у вигляді дисемінованого захворювання [19].

*M. fortuitum* і *M. chelonae* характеризуються надзвичайно швидким зростанням. Первинне виділення культури займає 1–5 тиж, але за подальшого субкультивування для зростання цих мікобактерій потрібно лише 5 діб. Мікобактерії цих видів не вимогливі до складу поживних середовищ і ростуть на більшості з них. *M. fortuitum* найчастіше асоціюється з посттравматичними і післяопераційними інфекціями шкіри і м'яких тканин. *M. chelonae* – частіша причина легневих інфекцій і дисемінованих захворювань. Ці швидкозростаючі мікобактерії є причиною внутрішньолікарняних інфекцій [25].

*M. marinum* зумовлює басейнову гранульому. *M. marinum* є у водному середовищі, як у прісній, так і солоній воді. Ураження, як правило, виникають на ділянках, що травмуються.

*M. ulcerans* спричинює виразку Бурулі, зустрічається в регіонах зі спекотним тропічним кліматом і найчастіше – в Африці, Австралії і Мексиці. Збудник проникає в шкіру через дрібні порізи переважно на розгинальних поверхнях кінцівок. Через 4–6 тиж під шкірою утворюється пухлина, яка потім покривається виразками. Виразка з некрозом у центрі має зриті краї і може збільшуватися, захоплюючи усю кінцівку.

*M. kansasii* призводить до найпоширенішого захворювання легень, що за клінічною картиною нагадує туберкульоз легень. Без лікування процес повільно прогресує. *M. kansasii* може зумовити дисеміновані процеси у імунікомпроментованих пацієнтів. Ймовірно також ураження шкіри і м'яких тканин, схожі з ураженнями, спричиненими *M. marinum*, розвиток остеомієліту, лімфаденіту, перикардитів і інфекцій сечостатевого шляхів [19, 25].

Висока частота поширення в довіллі зумовлює потребу в багатократному виділенні НТМБ з джерела ураження для підтвердження їхньої етіологічної ролі. Американська торакальна спілнота розробила критерії, які використовують для встановлення етіологічної ролі НТМБ у ВІЧ-позитивних і ВІЧ-негативних пацієнтів. Це наявність клінічної симптоматики; інфільтративні, осередкові або кавернозні ураження або множинні дрібні осередки чи множинні бронхоектази, виявлені під час комп'ютерної томографії; позитивні результати культурального дослідження як мінімум двох окремих зразків мокротиння або позитивний результат культурального дослідження трансbronхіальної чи легеневої біопсії [19].

Важливе значення для діагностики мікобактеріозів має вдосконалення методів. Поява високоспецифічних і високочутливих методів ідентифікації НТМБ, а саме: культивування в автоматизованих системах з використанням рідких поживних середовищ, молекулярно-генетичні методи і метод високопродуктивної рідинної хроматографії міколових кислот (High Performance Liquid Chromatography – HPLC), MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization), TOF MS (Time of Flight Mass-Spectrometry) – мас-спектрометрія значно розширили можливості лабораторної діагностики. Усе це сприяло підвищенню швидкості та якості діагностики мікобактеріозів [9].

Нині найбільшій увазі надають НТМБ, що зростають повільно, ідентифікованим за допомогою молекулярно-генетичних методів [1, 3, 4, 13–15, 20, 31].

Для діагностики туберкульозу ВООЗ прийнято алгоритм, який включає двократне дослідження зразків мокротиння, зібраних за 24 год. Ця кратність зумовлена тим, що за збільшення кількості досліджень ймовірність виділення мікобактерій зростає лише на 2,0%. Проте цей підхід не можна однозначно використовувати відносно діагностики мікобактеріозів. Слід враховувати можливу транзиторну колонізацію слизових оболонок верхніх дихальних шляхів НТМБ з довілля, тому виділення мікроорганізмів цієї групи з мокротиння не завжди є критерієм для постановки діагнозу. З цієї причини Американська торакальна спілнота встановила, що для діагнозу «мікобактеріоз» належить отримати три ранкових зразки, зібраних в різні дні з інтервалом приблизно в тиждень. Це забезпечує зниження ризику контамінації клінічного матеріалу НТМБ з довілля [20]. У разі використання в якості дослідного матеріалу бронхоальвелярного лаважу для верифікації діагнозу досить одноразового виділення мікобактерій [27, 29].

До стандартних методів розрідження і деконтамінації мокротиння можна зарахувати: обробку матеріалу 10,0% розчином трьохзаміщеного фосфорнокислого натрію, 4,0% розчином їдкового натру, 3,0% сірчаною кислотою. Трьохзаміщений фосфорнокислий натрій ( $\text{Na}_3\text{PO}_4$ ) добре пригнічує супутню мікрофлору і протягом 2–3 діб зберігання матеріалу при температурі (+4) °C не ушкоджує мікобактерії і мало впливає на їхню здатність до зростання на поживних середовищах. Проте залишається відкритим питання про його вплив на швидкозростаючі НТМБ, які можуть відрізнятися за будовою клітинної стінки. Натрію гідроокис і сірчана кислота дуже токсичні щодо як контамінуючих біологічний матеріал мікроорганізмів, так і мікобактерій. Тому потрібно суворо дотримувати вказаного часу обробки [2, 5, 12].

Оскільки описані вище методи мають низку недоліків, у нормативних документах наведено альтернативні, до яких належить метод із використанням N-ацетил L-цистеїну (NALC). Препарат NALC, який використовують в якості муколітичного розчину, швидко розріджує мокроту і дає змогу значно знизити концентрацію деконтамінуючої речовини ( $\text{NaOH}$ ) до 1,0%. Метод мінімізує негативний вплив етапу деконтамінації на ростові властивості мікобактерій.

Проблема щодо якості деконтамінації частково зумовлює низьку чутливість культурального методу дослідження на мікобактерії, яка становить до 80,0–90,0% [20, 25, 27]. Преаналітичні помилки, які спричинюють зміну життєздатності мікобактерій в отриманому клінічному матеріалі, пов'язані з умовами зберігання і підготовки проб, можуть сягати від 50,0 до 68,0% усіх помилок в діагностиці туберкульозу. На жаль, даних про вплив цих чинників на діагностику мікобактеріозів у літературі не представлено [8]. Під час підготовки проб для виділення НТМБ слід враховувати, що використання деконтамінантів за будь-яких умов побічно або безпосередньо впливає на ростові властивості мікобактерій. Так, деконтамінанти можуть знищити і частину популяції мікобактерій. Унаслідок обробки деякими з них може загинути до 90,0% мікобактерій [11]. Крім того, мікобактерії, що виділяються з дихальних шляхів, оточені великою кількістю слизу, що утрудняє їхню концентрацію. Тому потрібно розробляти щадні методи обробки, що дають змогу, з одного боку, пригнітити швидкозростаючі умовно-патогенні мікроорганізми, а з іншого — максимально зберегти життєздатність мікобактерій [5].

Клітинна стінка мікобактерій має ознаки, властиві грампозитивним мікроорганізмам, проте на відміну від них містить значно більше

ліпідів. Цей факт істотно впливає на сприйняття основних барвників, які застосовують для бактеріоскопічного дослідження нативного і обробленого матеріалу, а також чистих культур мікобактерій. Практично всі мікобактерії нечутливі до анілінових барвників, що само собою створює додаткові труднощі в діагностиці мікобактеріозів. Застосування спеціальних методів забарвлення за методом Циля—Нільсена і сприйнятливості до флюорохромних барвників (аурамін і родамін) дає змогу виявити мікобактерії в клінічному матеріалі, але, на жаль, неможливо провести диференціальну діагностику НТМБ з мікобактеріями туберкульозного комплексу [9, 12].

Культивування мікобактерій на поживних середовищах — поширений метод діагностики мікобактеріозів. Для забезпечення максимальної чутливості цього методу мають значення тип поживного середовища, а також використання добавок і підтримка оптимальної температури інкубації [9].

Проте культивування НТМБ істотно відрізняється від культивування *M. tuberculosis complex*. В першу чергу це пов'язано з високою неоднорідністю цієї групи мікроорганізмів. Загальноприйнятою методикою виділення мікобактерій з клінічного матеріалу вважають культивування на щільних (Левенштейн—Єнсен, Фінн II) і рідких (Міддлбрук) середовищах. Останнім часом в лабораторіях набули поширення автоматичні і напіваавтоматичні системи культивування. Проте залишається відкритим питання про вибір оптимальної комбінації середовища при виділенні НТМБ з клінічного матеріалу. Так, якщо використовувати тільки рідкі живильні середовища, то зберігається ризик не виділення з матеріалу таких НТМБ, що ростуть повільно, як *M. xenopi*, що зумовлено досить уповільненим метаболізмом цього мікроорганізму. З іншого боку, занадто активний ріст деяких НТМБ може бути помилково розцінено як контамінація матеріалу сапрофітною мікрофлорою. З цієї причини потрібна візуальна оцінка всіх негативних флаконів з використанням, або прямої мікроскопії, або пересівання на щільні живильні середовища [3].

Використання тільки щільних живильних середовищ також обмежує можливість виділення деяких мікроорганізмів з НТМБ через особливості їхнього метаболізму, а також різницю в температурному оптимумі під час культивування деяких НТМБ.

Оскільки в разі використання тільки класичних мікробіологічних методів виникає низка проблем, пов'язаних із виділенням та ідентифікацією НТМБ, досить часто на практиці використовують додаткові методи, до яких можна

зарахувати, зокрема, молекулярно-генетичні дослідження. За останній час ідентифікація НТМБ, що проводять у лабораторіях протитуберкульозної служби різних країн, вийшла на якісно новий рівень. Передусім це пов'язано з появою новітніх високоспецифічних і високоточних методів діагностики, серед яких молекулярно-генетичні методи зробили найбільший стрибок, особливо порівняно з біохімічними тестами і з методом високопродуктивної рідинної хроматографії міколових кислот [6].

Найбільше поширений у лабораторних дослідженнях, що проводять в протитуберкульозних закладах, метод лінійного аналізу ДНК-зондами (LIPA), призначений для ампліфікації ДНК з подальшою гібридизацією на нейлонових мембранах, так званих ДНК-стрипах з маркерними олігонуклеотидними зондами. Запропоновані діагностичні набори дають змогу ідентифікувати види НТМБ, що часто зустрічаються і клінічно-значущі. Згаданий метод дає змогу досліджувати культуру, що виросла, як на щільному, так і на рідкому живильному середовищі [6].

У спеціалізованих лабораторіях наукового профілю використовують молекулярно-генетичну ідентифікацію мікобактерій за геном 16S rРНК, який має високу консервативність: за різниці в послідовності навіть на 1,0% (і більше) можна говорити про видову відмінність зразків. Результати секвенування послідовності 16S rРНК для кожного виду вносять у загальнодоступні бази даних, які служать як для ідентифікації вже відомих НТМБ, так і реєстрації нових видів. Окрім консервативних ділянок, для видової диференціації використовують аналіз двох гіперваріабельних послідовностей (так звані ділянки А і В) в гені 16S rРНК. Як правило, достатньо аналізу послідовності ділянки А для визначення видової належності більшості НТМБ. Ділянку В аналізують у разі опису нових видів або видів, що не диференціюються тільки за ділянкою А, і консервативних послідовностей. Наприклад, послідовності 16S rРНК *M. chelonae* і *M. abscessus* відрізняються тільки 4 п.н., що утрудняє їхню диференціацію за цим методом [21]. Деякі види з недавньою дивергенцією можуть містити дуже схожі послідовності гена 16S rРНК (наприклад, різниця між *M. szulgai* і *M. malmoense* складає два нуклеотиди) [28, 30].

Окрім описаних методик, для розв'язання проблеми видової диференціації застосовують мультилокусне секвенування (Multi Locus Sequence Typing, MLST). Цей аналіз полягає в секвенуванні певного набору генів. Кожен штам характеризується специфічним «алельним профілем» або сиквенс-типом за вибраними локуса-

ми. Метод дає змогу ідентифікувати бактерії до підвиду, проте цей аналіз досить складно впровадити в рутинну лабораторну діагностику через трудомісткість і високу вартість [21].

Широко застосовують методи, пов'язані з аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (PRA method) послідовності гена, що кодує білок теплового шоку 65 кДа (Hsp65). Розмір рестрикційних фрагментів, як правило, видоспецифічний. Ця методика хоч і є відносно швидкою та дає змогу визначати багато видів НТМБ, які не ідентифікуються фенотипічними методами, але, як і MLST, не є актуальною в рутинній практиці бактеріологічних лабораторій протитуберкульозної мережі [21].

Усі згадані вище методи широко використовують у спеціалізованих мікробіологічних лабораторіях. Проте варто зауважити, що при цьому на ідентифікацію потрібно забагато часу і засобів. Оптимальним розв'язанням цієї проблеми є поява абсолютно нової системи, яка зробила революцію в сучасній мікробіології. Це метод активованої для матриці лазерної десорбції/іонізації MALDI TOF MS – час прольотної мас-спектрометрії. Заснований він на багатократній дії імпульсів лазера на заздалегідь покриту матрицею бактерійну клітину із подальшою іонізацією білків. Матриця є речовиною ( $\alpha$ -ціано-4-гідроксикорична кислота), яка здатна знижувати деструктивні характеристики лазерного випромінювання і підвищувати подальшу іонізацію аналізованої речовини. Далі отримані іонізовані білки рухаються до детектора, який міститься в аналізаторі. Програмне забезпечення приладу оцінює час прольоту часток і перетворює цю інформацію в спектр молекулярних мас (мас-спектр), представлений у вигляді відношення маси і заряду. Мас-спектр порівнюють зі спектрами з бази даних, і на підставі наявності певних білків, їхньої маси і кількості ідентифікують бактерії. Важливою перевагою є те, що цей метод забезпечує високу продуктивність, специфічність, чутливість, а також неперевершену швидкість аналізу, потребує менше однієї хвилини, проте і він не є ідеальним. Якість діагностики залежить від наявності певних баз даних, що впливає на вартість ідентифікації. Також на ідентифікацію можуть впливати умови культивування мікроорганізмів, методи підготовки проб і низка інших чинників [9].

Видова ідентифікація має принципово важливе значення для вибору клінічної тактики, оскільки дає змогу не лише оцінити можливу участь НТМБ у патологічному процесі, а й визначає вибір антимікробної хіміотерапії. Хоча НТМБ належать до роду *Mycobacterium*, багато

хто з них помітно відрізняється від *M. tuberculosis complex* щодо медикаментозної чутливості до АМПБ. Більшість видів НТМБ мають природну медикаментозну стійкість як до АМПБ, так і препаратів інших груп. Загалом існує кілька методів визначення антибіотикорезистентності у мікобактерій. Більшість із них ґрунтуються на культивуванні мікобактерій на щільних або рідких живильних середовищах з додаванням антимікробних препаратів у різних концентраціях. Одним із найперспективніших є метод, який ґрунтується на подвійному серійному мікророзведенні препаратів різних груп для визначення мінімальних інгібуючих концентрацій. Виробник пропонує дві тест-системи: для тих мікобактерій, що ростуть повільно (13 найменувань препара-

тів), і швидкоростучих (15 найменувань препаратів) НТМБ (Sensititre®) [23].

Таким чином, на сьогодні мікобактеріози є серйозною проблемою як для лікарів-клініцистів, так і фахівців лабораторної служби. Різноманітність збудників, складнощі проведення преаналітичного етапу, неоднозначність методів мікроскопічного дослідження і культивування, впровадження в практику принципово нових методів ідентифікації вимагають розробки нормативних документів, що регламентують алгоритми лабораторної діагностики та ідентифікації етіологічно значущих НТМБ. Особливо гостро це питання стоїть у зв'язку зі значним зростанням захворюваності на ВІЛ-інфекцію і збільшенням кількості пацієнтів з виразними імунodefіцитами.

**Конфлікту інтересів немає.** Кожен з авторів однаковою мірою брав участь у написанні статті.

## Список літератури

1. Альховик О.И., Дымова М.А., Чередниченко А.Г. Распространенность нетуберкулезных микобактерий в Сибири // Проблемы медицинской микологии.— 2016.— № 18 (2).— С. 37.
2. Гольшевская В.И., Севастьянова Э.В. Современное состояние микробиологической диагностики туберкулеза в России. Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких.— М., 2006.— С. 17—18.
3. Долгова В.В., Меньшикова В.В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство.— М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2013.— 808 с.
4. Елисеев П.И. Роль молекулярно-генетических методов Ге-потуре в повышении эффективности диагностики туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий и микобактериозов: автореф. дис. ...канд. мед. наук. ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России.— СПб, 2013.— 23 с.
5. Ерохин В.В., Гольшевская В.И., Шульгина М.В. Культуральные методы диагностики туберкулеза: уч. пос.— М.— Тверь: ООО «Издательство «Трида», 2008.— 208 с.
6. Лабинская А.С., Костюкова Н.Н. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика.— М.: Бино, 2013.— 752 с.
7. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии.— М.: МНПЦБТ, 2008.— 256 с.
8. Лопачов К.В., Сабгайда Т.П., Попов С.А. Новый интегральный показатель «эпидемиологический потенциал туберкулеза» // Социальные аспекты здоровья населения.— 2009.— № 1.— URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/105/30/lang.ru>.
9. Майрова А.А. Идентификация нетуберкулезных микобактерий и выбор оптимальной комбинации методов для их видовой дифференциации: автореф. дис. ...канд. биол. наук. ФГУЗ «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора РФ.— М., 2007.— 26 с.
10. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз.— СПб: Медицинская пресса, 2005.— 218 с.
11. Перельман М.И. Туберкулез.— М., 2003.— 233 с.
12. Севастьянова Э.В., Гольшевская В.И. Выявление туберкулеза методом микроскопии. Уч. пособие.— М.— Тверь: ООО «Издательство «Трида», 2008.— 100 с.
13. Эргешов А.Э. Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование) // Пульмонология.— 2016.— № 26 (3).— С. 303—308.
14. Adekambi T. RpoB gene sequence-based characterization of emerging non-tuberculous mycobacteria with descriptions of *Mycobacterium bolletii* sp. nov., *Mycobacterium phocaicum* sp. nov. and *Mycobacterium aubagnense* sp. // Nov. Int. J. Syst. Evol. Micro.— 2006.— Vol. 56.— P. 133—143. doi: 10.1099/ijs.0.63969-0.
15. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections // Int. J. Tuberc. Lung. Dis.— 2010.— Vol. 14 (6).— P. 665—671.
16. Euzebi J. List of bacterial names with standing in nomenclature // Genus *Mycobacterium*.— 2003.— Vol. 12.
17. Field S.K., Cowie R.L. Lung disease due to the more common nontuberculous mycobacteria // Chest.— 2006.— Vol. 129.— P. 1653—1672. Doi: <https://doi.org/10.1378/chest.129.6.1653>.
18. Field S.K., Fisher D., Cowie R.L. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients without HIV infection // Chest.— 2004.— Vol. 126.— P. 566—581. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.126.2.566>.
19. Griffith D.E. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2007.— Vol. 175.— P. 367—416. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>.
20. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Eliot B.A. An official ATS IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2007.— Vol. 175.— P. 367—416. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>.
21. Hall L., Doerr K., Wohlfiel S. et al. Evaluation of the MicroSeq system for identification of mycobacteria by 16S ribosomal DNA sequencing and its integration into a routine clinical mycobacteriology laboratory // J. Clin. Microbiol.— 2003.— Vol. 41.— P. 1447—1453. doi: 10.1128/JCM.41.4.1447-1453.2003.
22. Heifets L. Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria // Semin. Respir. Crit. Care Med.— 2004.— Vol. 25 (3).— P. 283—295. doi: 10.1055/s-2004-829501.
23. Huitt G.A., Daley C.L. Clinic in chest medicine. Nontuberculous mycobacteria // Elsevier.— 2015.— Vol. 36 (1).— P. 125. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.11.006>
24. Katoch V. Infections due to nontuberculous mycobacteria (NTM) // Indian J. Med. Res.— 2004.— Vol. 120.— P. 290—304.
25. Marras T.K. Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario, 1997—2003 // Thorax.— 2007.— Vol. 62.— P. 661—666. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.070797>.

26. Marras T.K., Daley C.L. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria // *Clin. Chest. Med.*— 2003.— Vol. 23.— P. 553–567. doi: [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(02\)00019-9](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(02)00019-9).
27. Mase S.R., Ramsay A. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*— 2007.— Vol. 11.— P. 485–495.
28. McNabb A.D. Assessment of partial sequencing of the 65-kilodalton heat shock protein gene (*hsp65*) for routine identification of mycobacterium species isolated from clinical sources // *J. Clin. Microbiol.*— 2004.— Vol. 42.— P. 3000–3011. doi: [10.1128/JCM.42.7.3000-3011.2004](https://doi.org/10.1128/JCM.42.7.3000-3011.2004).
29. Pye A., Hili S.L., Bharadwa P. Effect of storage and postage on recovery and quantization of bacteria in sputum samples // *J. Clin. Pathol.*— 2008.— Vol. 61.— P. 352. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2007.051490>.
30. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990's // *J. Clin. Microbiol. Rev.*— 2003.— Vol. 2.— P. 319–354. doi: [10.1128/CMR.16.2.319-354.2003](https://doi.org/10.1128/CMR.16.2.319-354.2003).
31. Tortoli E., Rindi L., Garcia M.J. et al. Proposal to elevate the genetic variant MAC-A, included in the *Mycobacterium avium* complex, to species rank as *Mycobacterium chimaera* sp. nov. // *J. Syst. Evol. Micr.*— 2004.— Vol. 54.— P. 1277–1285. doi: <https://dx.doi.org/10.1099/ijs.0.02777-0>.

О.А. Журило, А.И. Барбова

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

## Современное состояние и перспективы диагностики заболеваний легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями

Сейчас в мире внедряют в практику разнообразные схемы фенотипической и генотипической диагностики *M. tuberculosis* и нетуберкулезных микобактерий, которые являются возбудителями микобактериозов. Это нужно для того, чтобы максимально сократить сроки идентификации микобактерий. Использование этих методов позволяет получить полную информацию о возбудителе туберкулеза и микобактериозов в случае заболевания с небольшим бактериовыделением.

Цель работы — оценка ситуации относительно распространения заболеваний микобактериозами и анализ перспектив фено- и генотипической диагностики этих заболеваний.

В литературном обзоре приведены сведения о возбудителях микобактериозов — нетуберкулезных микобактериях. Охарактеризованы различные подходы к их классификации. Изложены современные методы выявления и идентификации нетуберкулезных микобактерий, проведена оценка их эффективности. Уделено внимание современным методам генотипической диагностики микобактериозов. Анализ основных научных источников свидетельствует, что актуальной проблемой в настоящее время является прогрессирующее увеличение заболеваемости микобактериозами. Наблюдаются трудности в лабораторной диагностике их возбудителей.

**Выводы.** В настоящее время микобактериозы представляют серьезную проблему как для врачей-клиницистов, так и для специалистов лабораторной службы. Значительное разнообразие возбудителей, сложности проведения преаналитического этапа, неоднозначность методов микроскопического исследования и культивирования, внедрение в практику принципиально новых методов идентификации требуют разработки нормативных документов, которые бы регламентировали алгоритмы лабораторной диагностики и идентификации этиологически значимых нетуберкулезных микобактерий. Особенно остро этот вопрос стоит в связи со значительным ростом заболеваемости ВИЧ-инфекцией и увеличением количества пациентов с выраженными иммунодефицитами.

**Ключевые слова:** микобактериоз, нетуберкулезные микобактерии, фенотипическая диагностика, генетическая диагностика.

О.А. Zhurilo, A.I. Barbova

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

## Modern state and prospects of diagnostics of lung diseases caused by nontuberculous mycobacteria

Nowadays, in the world, various patterns of phenotypic and genotypic diagnostics of *M. tuberculosis* and nontuberculous mycobacteria, which are the causative agents of mycobacteriosis, are being introduced into practice. This is necessary in order to minimize the time of identification of mycobacteria. Using these methods allows you to get complete information about the causative agent of tuberculosis and mycobacteriosis in the case of the disease with a small bacterial excretion.



The aim of the work is to assess the situation regarding the spread of mycobacteriosis diseases and analysis of prospects for the phenotypic diagnosis of these diseases.

To the literary review, information is driven about the causative agents of mycobacteriosis – nontuberculous mycobacteria. Various approaches to their classification are characterized. The modern methods of revealing and authentication of nontuberculous mycobacteria are expounded; the estimation of their efficiency is conducted. Attention is paid to modern methods of genotypic diagnosis of mycobacteriosis. The analysis of the main scientific sources shows that the current problem is a progressive increasing in the incidence of mycobacteriosis and there are difficulties in laboratory diagnostics of their pathogens.

**Conclusions.** Currently, mycobacteriosis are a serious problem for both clinicians and laboratory specialists. A significant variety of pathogens, the complexity of the pre-analytical stage, the ambiguity of microscopic examination and cultivation methods, the introduction of principally new identification methods into practice require the development of regulatory documents that would regulate the algorithms of laboratory diagnosis and identification of etiologically significant NTMB. This issue is particularly acute due to a significant increase in the incidence of HIV infection and increasing in the number of patients with severe immunodeficiencies.

**Key words:** mycobacteriosis, nontuberculous mycobacteria, phenotypic diagnostics, genetic diagnostics.

---

**Контактна інформація:**

**Журило Олександр Анатолійович**, д. мед. н., зав. лабораторії мікробіології і біохімії  
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10  
E-mail: [microbio@ifp.kiev.ua](mailto:microbio@ifp.kiev.ua)

Стаття надійшла до редакції 23 січня 2019 р.



Л.Д. Тодоріко<sup>1</sup>, В.І. Петренко<sup>2</sup>, О.С. Шевченко<sup>3</sup>,  
Н.А. Литвиненко<sup>4</sup>, А.Д. Тодоріко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>3</sup> Харківський національний медичний університет

<sup>4</sup> ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

## Перспективи впровадження консультативно-індивідуальної та симуляційної форми навчання у систему вищої медичної освіти України

Трансформація методології навчання в європейських університетах відбувається через збільшення питомої ваги самонавчання за методикою консультативно-індивідуальної форми із залученням платформи симуляційного центру, що є однією з умов запровадження фундаментального освітнього принципу в реаліях глобалізації та трансформації в постіндустріальне середовище — безперервна освіта протягом усього життя.

Інформаційно-комунікативні технології (ІКТ) розвивають ідеї програмованого навчання, відкривають абсолютно нові, ще до кінця не досліджені технологічні варіанти засвоєння інформації, пов'язані з унікальними можливостями сучасних комп'ютерів і телекомунікацій. Прикладом цього є впровадження телемедицини, що дає змогу проводити високого рівня консультації та вести дебати у реальному часі за участі широкого кола різнопрофільних фахівців у форматі «лікарські дебати». Перспективами вищої освіти стають «хмаркові технології», а освіта перестає обмежуватися якимись часовими та просторовими рамками. Цьому сприяють створення широкої бібліотечної мережі, суттєве розширення представлення наукової літератури на Інтернет-ресурсах з безкоштовним доступом до електронно-інформаційних носіїв.

**Висновки.** Складний період освітніх інтеграційних процесів та реформаторських змін передбачає ефективне впровадження досвіду розвинених країн для підготовки мобільного творчого спеціаліста високої кваліфікації з широким залученням потенціалу когнітивно-креативних та інтелектуально-творчих напрямів через впровадження консультативно-індивідуальної форми навчання з широким застосуванням можливостей симуляційної медицини у систему вищої медичної освіти України. Створення електронних ресурсних центрів є ефективним інструментом не тільки симуляційного навчання, а й об'єктивного оцінювання професійної компетентності, а також є підґрунтям для управлінських рішень стосовно контролю за якістю надання та виконання медичних послуг.

### Ключові слова

Симуляційна медицина, консультативно-індивідуальна форма, інформаційно-комунікативні технології.

Основою навчання в європейських університетах є самонавчання за методикою консультативно-індивідуальної форми із залученням платформи симуляційного центру, що є однією з умов запровадження фундаментального освітнього принципу реалій глобалізації та трансформації в постіндустріальне середови-

ще — безперервна освіта протягом усього життя [1, 4, 11].

Під час впровадження нових методів та форм організації освітнього процесу особливу увагу мають надавати самостійній роботі студентів. Її виконують за завданням і під методичним керівництвом викладача, але без його безпосередньої участі. Вона вимагає кількості додаткових і, зокрема, ілюстративних матеріалів, а також передбачає роботу в симуляційному центрі, створення якого є нагальною проблемою сучасної

медичної школи. Самостійна робота в галузі медицини спрямована на розвиток лікарського мислення, формування практичних навичок і вмінь та їхнє безперервне удосконалення. Студент вчиться критично мислити, розв'язувати проблеми на основі аналізу відповідної інформації, приймати продумані рішення.

У зв'язку зі сказаним вище в умовах стрімкого прогресу науки і техніки особливої актуальності набуває питання якості освіти, саме тому величезний інтерес зумовлюють інноваційні технології та впровадження інтерактивного навчання, що створює платформу та можливості для безперервного навчання і вдосконалення [6]. Інформаційно-комунікативні технології (ІКТ) розвивають ідеї програмованого навчання, відкривають абсолютно нові, ще до кінця не досліджені технологічні варіанти засвоєння інформації, пов'язані з унікальними можливостями комп'ютерів і телекомунікацій. Прикладом цього є впровадження телемедицини, що дає змогу проводити високого рівня консультації та вести дебати у реальному часі за участі широкого кола різнопрофільних фахівців, у форматі «лікарських дебатів» [8].

Перспективами вищої освіти стають «шмаркові технології», а освіта перестає обмежуватися якимись часовими та просторовими рамками [3, 6]. Безперечно, у цих реаліях надзвичайно важливою є організація самостійної роботи студента. Для цього потрібно створити широку бібліотечну мережу, суттєво розширити видавництво наукової літератури та її представлення на Інтернет-ресурсах із безплатним доступом до електронно-інформаційних носіїв. До прикладу, на електронних носіях на сервері дистанційного навчання більшості вищих навчальних закладів розміщені календарні та тематичні плани лекцій, практичних занять, перелік практичних навичок та додаткові матеріали для їхнього засвоєння, перелік тем для самостійної роботи та конспекти, що допомагають ліпше їх засвоїти у зручний для студента та лікаря-слухача час [7].

Отже, сучасне інформаційне суспільство диктує нагальну потребу в інформатизації освіти, мета якої полягає в глобальній раціоналізації інтелектуальної діяльності за рахунок використання нових інформаційних технологій, радикального підвищення ефективності і якості підготовки спеціалістів з новим типом мислення, яке відповідає вимогам постіндустріального суспільства [6, 9].

Перехід до нових комп'ютерно-орієнтованих технологій навчання, створення умов для їхньої розробки, апробації і впровадження, раціональне поєднання нових інформаційних технологій

навчання з традиційними — складне педагогічне завдання, яке потребує вирішення цілого комплексу психолого-педагогічних, організаційних, навчально-методичних, технічних та інших проблем [9, 10]. Одним із доволі тяжких на цьому шляху питань є спроба створення симуляційних центрів для широкого впровадження інноваційних технологій навчання, оскільки вони потребують значних капіталовкладень.

Програмні симуляційні пакети, які мають забезпечити засвоєння навички і контроль за нею, повинні відповідати вимогам педагогічної доцільності і виправданості їхнього застосування, тобто програмний продукт слід наповнити таким інформаційним змістом, що дає змогу за допомогою комп'ютера найефективніше засвоїти те чи те вміння, і використовують тільки тоді, коли воно має беззаперечний педагогічний ефект [5]. Передусім це стосується демонстрації процесів і методик, реалізація яких у реальних умовах є утрудненою, а в багатьох випадках і неможливою.

Ще один аспект пов'язаний із функцією викладача. В умовах широкого доступу до інформації вона суттєво трансформується і набуває дещо іншого змісту: ретрансляційні методи репродуктивного характеру стають спадщиною і відходять у далеке минуле, натомість викладач бачиться навігатором, який допомагає розставити акценти, окреслити варіанти вирішення тієї чи тієї задачі, проаналізувати недоліки та переваги кожного з них і таким чином підштовхнути до формування студентом самостійного висновку. Найважливішим тут видається опанування алгоритму логічного мислення, аналізу, творчого пошуку як головних передумов виникнення нового знання [10].

Безперечно, що в основу застосування можливостей сучасних ІКТ у навчальному процесі повинні бути покладені загальнонавчальні дидактичні принципи освіти. До них належать: єдність навчання; виховання і безперервний розвиток; науковість і систематичність; усвідомлення і творча активність студентів під час навчання; наочність; міцність засвоєння знань; формування професійних вмінь та навичок; диференційований підхід до навчання кожного студента (індивідуальність) [2].

Отже, у процесі вибору методики представлення і перевірки рівня засвоєння предметних знань і вмінь студентом потрібно враховувати мотиваційний аспект, індивідуально-особистісні, психофізіологічні особливості кожного із них. Важливим є забезпечення визначення і наступного врахування індивідуального початкового навчального рівня, тобто визначення об'єму і глибини засвоєння опорних знань з використанням

комп'ютерної програми оцінки базисного рівня знань з конкретного предмета.

Для реалізації програмних засад формування когнітивно-креативних та інтелектуально-творчих напрямів навчання слід змінити методологію викладання з формуванням стійких координат комунікативного простору особистості. Зокрема, слід переорієнтуватися на соціотемпераментні особливості особистості з урахуванням соціотипу.

Чимало фахівців у галузі освіти акцентують увагу на тій особливості європейських стандартів освіти, що основне завдання університету (й викладача) полягає в науково-дослідній роботі, а не в розробці теоретичних лекцій, тобто в отриманні не так теоретичних знань, як практичних навичок проведення самостійного наукового пошуку та вмінні алгоритмізувати і удосконалити власні фахові навички. Фактично європейський університет покликаний готувати науковців, водночас як українські ВНЗ готують теоретиків [1].

Оскільки навчальний процес зміщується з підвалин тотального запам'ятовування і все більше базується на інтернет-технологіях та використанні гаджетів типу Google Glass, що мають доступ до величезних ресурсів баз даних, які постійно оновлюються, то освіта перестає обмежуватися будь-якими часовими чи просторовими рамками і набуває рис безперервного навчання [8]. Такий підхід зумовлює динаміку змін координат комунікативного простору, оскільки, з одного боку, не треба переобтяжувати мозок непотрібними знаннями, а з іншого, вивільнений розумовий резерв переорієнтується на розвиток здатності думати, аналізувати, аргументувати і, у підсумку, приймати вірні рішення (когнітивна трансформація).

Безумовно, такий підхід створює передумови до більшої автономізації та відповідальності за своє життя й професійний ріст. Відпадає потреба в так званих органах, що контролюють рівень засвоєння знань, практичних навичок і вмінь.

У таких випадках може йтися про відпадання потреби в екзаменах і викладачах, що їх проводять. Люди стануть здобувати освіту собі самі, причому реально усвідомлюючи, які знання, власне, їм потрібні, і маючи можливість у процесі життя трансформувати свої вміння відповідно до нагальних потреб суспільства за принципом безперервного розвитку і отримання знань протягом усього життя.

У розвинених країнах зростає зайнятість в інтелектуальній сфері з широким залученням потенціалу когнітивно-креативних та інтелектуально-творчих напрямів. Створюють передумови до того, що інтелектуально-інформаційні продукти будуть дорожчими за матеріальні товари.

## Висновки

Складний період освітніх інтеграційних процесів та реформаторських змін передбачає ефективне впровадження досвіду розвинених країн для підготовки мобільного, творчого спеціаліста високої кваліфікації з широким залученням потенціалу когнітивно-креативних та інтелектуально-творчих напрямів через впровадження консультативно-індивідуальної форми навчання з широким застосуванням можливостей симуляційної медицини у систему вищої медичної освіти України.

Створення електронних ресурсних центрів є ефективним інструментом не тільки симуляційного навчання, а й об'єктивного оцінювання професійної компетентності, а також є підґрунтям для управлінських рішень стосовно контролю за якістю надання та виконання медичних послуг.

Динамічне забезпечення педагогічного процесу новітніми інформаційними технологіями, систематичне оновлення та поповнення матеріалів позитивно впливає на перспективу подальшої професійної орієнтації майбутніх лікарів, дасть змогу підвищити якість освіти, конкурентноспроможність та мобільність випускників медичних закладів.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження – Л.Д. Тодоріко, В.І. Петренко; збір матеріалу – Л.Д. Тодоріко, О.С. Шевченко, Н.А. Литвиненко, А.Д. Тодоріко; обробка матеріалу – Л.Д. Тодоріко, В.І. Петренко; написання тексту – Л.Д. Тодоріко; статистичне опрацювання даних – А.Д. Тодоріко, О.С. Шевченко; редагування тексту – В.І. Петренко.

## Список літератури

1. Бойчук Т.М., Геруш І.В., Ходоровський В.М. Сервер дистанційного навчання БДМУ – ефективний інструмент організації та контролю самостійної роботи студентів // Матер. Х ювілейної Всеукр. навч.-наук. конф. з міжнар. участю «Кредитно-модульна система організації навчального процесу у вищих медичних (фармацевтичному) навчальних закладах України на новому етапі». – 2013. – № 2. – С. 73–76.
2. Козарь Т.П. Розвиток системи освіти України на ринку міжнародних освітніх послуг // Держава та регіони: науково-виробничий журнал Запоріжжя. Державне управління. – 2009. – № 2. – С. 95–99.
3. Лешшина С.М., Миндрол М.А., Тищенко Е.В., Обухова Н.В. Использование интерактивных методов обучения в самостоятельной аудиторной работе студентов медицинского университета // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 3. – С. 100–105.
4. Петренко В.І., Долинська М.Г., Гульгай В.В. та ін. Ресурсний центр з туберкульозу – перша в Україні комплексна плат-

- форма для симуляційного до- та післядипломного навчання медиків та спеціалістів немедичних галузей, залучених до контролю за туберкульозом // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2017.— № 1.— С. 16—19.
5. Тодоріко Л.Д., Тодоріко А.Д., Подвербецкая Е.В. Развитие творческих способностей и психологические аспекты преподавания в высшей медицинской школе // Матер. V междунар. науч.-практ. конф. Министерства образования Республики Беларусь.— Гомель: БелГУТ, 2014.— С. 71—73.
  6. Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Шевченко О.С. та ін. Перспективи вищої освіти у динаміці змін координат комунікативного простору // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2017.— № 29 (2).— С. 80—83.
  7. Тодоріко Л.Д., Сем'янів І.О., Єременчук І.В. Сучасні технології навчання у вищій медичній школі // Матер. Всеукр. навч.-наук. конф. з міжнар. участю «Досягнення і перспективи впровадження кредитно-модульної системи організації навчального процесу у вищих медичних (фармацевтичному) навчальних закладах України за допомогою відеоконференц-зв'язку»; 2014 трав. 15—16, Тернопіль.— Тернопіль: ТДМУ, 2014.— С. 311—312.
  8. Тодоріко Л.Д., Тодоріко А.Д., Єременчук І.В. Інноваційні технології та впровадження інтерактивного навчання в рамках Болонського процесу // Матер. міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. «Вища освіта в Україні і Болонський процес: стан, проблеми і перспективи».— 2013.— С. 70—73.
  9. Тодоріко Л.Д., Тодоріко А.Д., Сем'янів І.О. Педагогічно-психологічні аспекти застосування інформаційних технологій навчання при підготовці майбутнього лікаря // Матер. XII Всеукр. навч.-метод. конф. з міжнар. участю, присвяченої пам'яті ректора, чл.-кор. НАМН України, проф. Л.Я. Ковальчука «Реалізація закону України «Про вищу освіту» у вищій медичній та фармацевтичній освіті України».— Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2015.— С. 234—235.
  10. Тодоріко Л.Д., Шевченко О.С., Шевченко Р.С. Вплив стилю педагогічної діяльності викладача на ставлення студента до навчання // Матер. XIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні питання якості медичної освіти (з дистанційним підєднанням ВМ (Ф) НЗ України за допомогою відеоконференц-зв'язку)».— Тернопіль: ТДМУ, 2016.— С. 114—115.
  11. Todoriko L.D., Boiko A.V., Semianiv I.O. et al. The role of up-to-date teaching technologies in learning phthysiology timely questions under conditions of prospective organization of the health care industry // Клінічна та експериментальна патологія.— 2013.— № 12 (3).— С. 211—213.

Л.Д. Тодоріко<sup>1</sup>, В.І. Петренко<sup>2</sup>, О.С. Шевченко<sup>3</sup>, Н.А. Литвиненко<sup>4</sup>, А.Д. Тодоріко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», Черновці

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ

<sup>3</sup> Харківський національний медичний університет

<sup>4</sup> ГУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

## Перспективи внедрения консультативно-индивидуальной и симуляционной формы обучения в систему высшего медицинского образования Украины

Трансформация методологии обучения в европейских университетах происходит из-за увеличения удельного веса самообучения по методике консультативно-индивидуальной формы с привлечением платформы симуляционного центра, что является одним из условий внедрения фундаментального образовательного принципа в реалиях глобализации и трансформации в постиндустриальную среду — непрерывное образование в течение всей жизни.

Информационно-коммуникативные технологии (ИКТ) развивают идеи программированного обучения, открывают совершенно новые, еще до конца не исследованные технологические варианты усвоения информации, связанные с уникальными возможностями современных компьютеров и телекоммуникаций. Примером этого является внедрение телемедицины, которая позволяет проводить консультации высокого уровня и вести дебаты в реальном времени с участием широкого круга разнопрофильных специалистов в формате «врачебных дебатов». Перспективами высшего образования становятся «облачные технологии», а образование перестает ограничиваться какими-либо временными и пространственными рамками. Этому способствуют создание широкой библиотечной сети, существенное расширение представления научной литературы на Интернет-ресурсах с бесплатным доступом к электронно-информационным носителям.

**Выводы.** Сложный период образовательных интеграционных процессов и реформаторских изменений предусматривает эффективное внедрение опыта развитых стран для подготовки мобильного творческого специалиста высокой квалификации с широким привлечением потенциала когнитивно-креативных и интеллектуально-творческих направлений посредством внедрения консультативно-индивидуальной формы обучения с широким применением возможностей симуляционной медицины в систему высшего медицинского образования Украины. Создание электронных ресурсных центров является эффективным инструментом не только симуляционного обучения, но и объективной оценки профессиональной компетентности, а также основой для управленческих решений по контролю качества предоставления и выполнения медицинских услуг.

**Ключевые слова:** симуляционная медицина, консультативно-индивидуальная форма, информационно-коммуникативные технологии.

L.D. Todoriko<sup>1</sup>, V.I. Petrenko<sup>2</sup>, O.S. Shevchenko<sup>3</sup>, N.A. Lytvynenko<sup>4</sup>, A.D. Todoriko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup>O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>4</sup>SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

## Prospects for the introduction of the consultative-individual and simulation forms of education in the system of higher medical education in Ukraine

The transformation of the teaching methodology in European universities is connected with the increase in the proportion of self-study according to the method of consultative-individual form involving the platform of the simulation center, which is one of the conditions for the introduction of the fundamental educational principle of continuous education throughout of life in the modern realities of globalization and transformation into the postindustrial environment.

Information and communication technologies (ICT) develop the ideas of programmed learning, provide completely new technological options for assimilating information related to the unique capabilities of modern computers and telecommunications. An example of this is the introduction of telemedicine, which allows to provide high level consultations and real time debate with the participation of a wide range of diverse specialists in the format of «medical debates». The perspectives of higher education are «cloud technologies» which cease limits of time and space. This is facilitated by the creation of a broad library network, a significant expansion of the presentation of scientific literature on Internet resources with free access to electronic information media.

**Conclusions.** The difficult period of educational integration processes and reforms requires the effective implementation of the experience of developed countries to prepare a mobile, creative highly qualified specialist with extensive involvement of the potential of cognitive-creative and intellectual-creative directions through the introduction of an consultative-individual form of education with a wide application of the possibilities of simulation medicine to the higher education system of Ukraine. The creation of electronic resource centers is an effective tool for simulation training and for an objective assessment of professional competence, and is also the basis for management decisions to monitor the quality of provision and performance of medical services.

**Key words:** simulation medicine, consultative-individual form, information and communication technologies.

---

### Контактна інформація:

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фізотерапії та пульмонології  
58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2  
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 15 лютого 2019 р.

В.І. Петренко<sup>1</sup>, М.Г. Долинська<sup>2</sup>, О.М. Разнатовська<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Проект USAID «Посилення контролю за туберкульозом в Україні», Київ

<sup>3</sup> Запорізький державний медичний університет

## Позалегеневий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ\*#

### ТУБЕРКУЛЬОЗ КИШЕЧНИКА

Ураження кишечника часто супроводжує занедбаний туберкульоз легень. У «доантибактеріальну» еру залучення до процесу кишечника спостерігалось в більшості хворих у термінальній стадії («смертельний пронос одержимого сухотами», Гіппократ). На сьогодні відсутність патогномонічних симптомів та розрішення захворювання під впливом антибактеріального лікування з приводу туберкульозу інших локалізацій не дає змоги об'єктивно реєструвати прижиттєву поширеність туберкульозу кишечника. Значна кількість випадків туберкульозу кишечника діагностується тільки на автопсії хворих із дисемінованим туберкульозним процесом. Зараження кишечника може відбуватися через:

- заковтування мокротиння;
- гематогенну дисемінацію;
- поширення процесу з сусідніх органів.

Кишечник може також уражатися під час проникнення інфекції аліментарним шляхом.

Найчастіше процес локалізується в ілеоцекальній ділянці, що пов'язано з уповільненим пасажом кишкового вмісту та рясністю лімфоїдної тканини. Рідше уражаються червоподібний відросток та пряма кишка. Мікобактерії проникають у підслизистий лімфоїдний шар, де спричиняють лімфаденіт, ендартеріїт, утворення гранульом та казеозний некроз із наступним рубцюванням.

За макроскопічними ознаками виділяють такі форми захворювання:

- виразкова (60%), що характеризується множинними поверхневими виразками, концентричними ураженнями слизової оболонки;

- гіпертрофічна (10%), що характеризується рубцюванням, фіброзом та пухлиноподібними утвореннями;
- виразково-гіпертрофічна (30%), що характеризується запальною інфільтрацією довкола ілеоцекального клапана, потовщенням та виразками на стінці кишки.

Перебіг захворювання може бути гострим або хронічним. Типовим є хронічний перебіг із загостреннями протягом кількох тижнів або місяців. Неспецифічний хронічний біль у животі є найпоширенішим симптомом (80–90%). При ураженні прямої кишки хворі відчувають печіння у періанальній ділянці. Зустрічається зниження апетиту, пронос, закреп, кишкові кровотечі. Вираженими є загальні симптоми (лихоманка, втрата ваги, слабкість).

Інфільтрація у правій клубовій ділянці може бути пропальована у 25–59% випадків. При ураженні прямої кишки інфільтрація зазвичай виявляється під час ректального дослідження, можливі нориці. Внаслідок ураження очеревини може розвинути асцит.

Поширеними ускладненнями є розвиток нориць та обструктивна кишкова непрохідність.

### Діагностика

Як і в решті випадків туберкульозу, найбільш достовірним є *культуральне* або *молекулярно-генетичне* виявлення мікобактерій у матеріалі. Хоча можна досліджувати випорожнення, найбільш інформативним є матеріал біопсії кишечника, отриманий під час колоноскопії (дає змогу встановити діагноз у майже 80% випадків).

Колоноскопичні знахідки включають виразки, стриктури, вузлики, псевдополіпи, фіброзні тяжі,

\* Продовження. Початок у № 1—4. — 2018.

# Петренко В.І., Долинська М.Г., Разнатовська О.М. Позалегеневий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію ТБ/ВІЛ. — К.: ДКС ЦЕНТР, 2015. — 114 с.

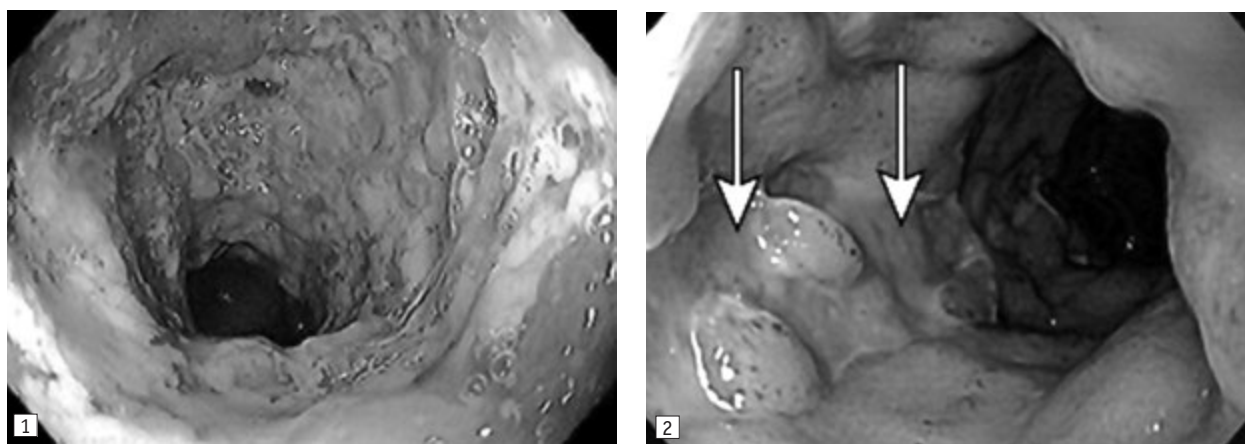


Рис. 54. Виразки слизової оболонки сліпої та висхідної ободової кишки

1 — концентрично розташовані при туберкульозі; 2 — повздож розташовані (стрілки) при хворобі Крона. Колоноскопична картина. Фото Harshad Devarbhavi та Louis M. Wong Kee Song, MD, (©2014 UpToDate).

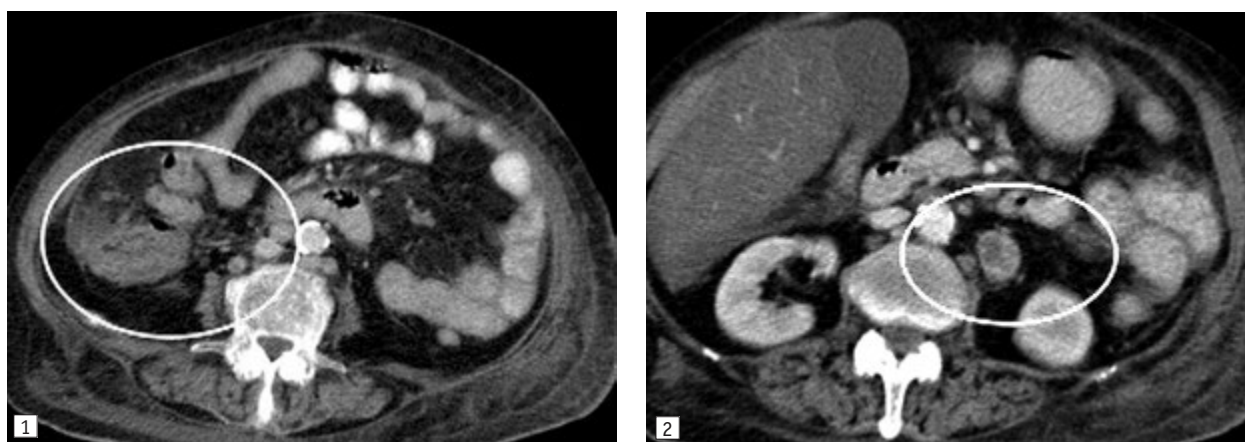


Рис. 55. КТ-ознаки туберкульозу кишечника

1 — циркулярне потовщення кишкової стінки в ілеоцекальній ділянці з підсиленням інтими, підслизовий набряк, перифокальна ексудація, ретракція і трабекуляція жирової тканини, потовщення очеревини; 2 — казеозний некроз заочеревинних лімфовузлів. Фото надано Н.В. Дереш.

нориці, деформацію ілеоцекального клапана. Колоноскопична картина потребує диференційної діагностики із хворобою Крона (рис. 54).

КТ із оральним або внутрішньовенним контрастуванням найчастіше виявляє концентричне потовщення стінки ілеоцекального відділу кишки з/без дилатації проксимально розташованого відділу клубової кишки. Може зустрічатися асиметричне потовщення медіальної стінки сліпої кишки. Характерна регіональна лімфаденопатія із просвітліннями, що відповідають казеозним змінам у лімфатичних вузлах та ущільненням по периферії (рис. 55).

Колонографія може виявити виразки слизової оболонки, стриктури, деформації сліпої кишки, дефект контрастування ілеоцекального клапана, але ці зміни зазвичай неспецифічні.

Гістологічне дослідження уражених ділянок кишки виявляє типові туберкульозні гранульоми із казеозним центром, із якого виділяються кислотостійкі мікобактерії, але менш ніж у 33%

випадків. Допоміжне значення мають такі ознаки, як зливні гранульоми, діаметр гранульом більше 400 мкм, більше 5 гранульом у зразку з одного сегмента кишки, підслизисте розташування гранульом\*.

Враховуючи складнощі підтвердження діагнозу туберкульозу кишечника, у випадках, коли діагноз не підтверджений культурально або гістологічно, або є обґрунтована підозра щодо туберкульозної етіології процесу, яка ґрунтується на клінічних, ендоскопічних та рентгенологічних даних, дослідники рекомендують призначення емпіричного лікування.

#### Лікування

Якщо захворювання діагностовано одночасно із такими ускладненнями, як кишкова непро-

\* На відміну від туберкульозу, при хворобі Крона гранульоми поодинокі, дрібні, не зливаються і не мають казеозного центру; характерна також наявність запалення у ділянках, що під час ендоскопічного дослідження виявлялися незміненими.



хідність, кровотеча, перфорація кишки, перитоніт, показано невідкладне хірургічне втручання. У всіх випадках призначаються стандартні схеми протитуберкульозної терапії. Відповідь на адекватну антибіотикотерапію зазвичай швидка: стан хворих поліпшується протягом двох тижнів, повне розсмоктування запальних змін підтверджується контрольним колоноскопічним дослідженням через 2–3 міс. Проте описані випадки погіршення кишкової прохідності внаслідок рубцювання навіть у разі ефективного лікування.

Хворих із нетяжкою кишковою обструкцією та невеликими норицями можна вести консервативно. Якщо здійснюється резекція кишки, слід виконувати її якомога економніше. За множинних стриктур можна проводити стриктуропластику з метою уникнути масивної резекції. У лікуванні резидуальних стриктур можна використувати балонну дилатацію сліпої кишки, але досвід застосування цього втручання у лікуванні туберкульозу кишечника обмежений.

Якщо відповіді на протитуберкульозну терапію не спостерігається, слід вжити заходів для виключення хвороби Крона або злоякісних новоутворень. З цією метою також може знадобитися лапароскопічне або лапаротомічне втручання.

## ТУБЕРКУЛЬОЗ ШКІРИ

Туберкульоз шкіри нині зустрічається досить рідко (1–2% серед усіх випадків туберкульозу). Як і переважна більшість форм позалегеневого туберкульозу, шкірна локалізація частіше реєструється на тлі ВІЛ-інфекції. Клінічні форми туберкульозу шкіри класифікуються не тільки за клінічними проявами, а й за шляхами проникнення інфекції у шкіру, наявністю мікроорганізмів усередині уражень, станом імунної реактивності. За шляхом потрапляння виділяють:

- екзогенне зараження (туберкульозний шанкр, бородавчатий туберкульоз шкіри);
- поширення на шкіру процесу із внутрішніх органів (скрофулодерма);
- автоінокуляцію мікобактерій через потрапляння мокротиння, сечі, калу (туберкульоз природних отворів);
- ураження шкіри внаслідок гематогенного поширення інфекції (туберкульозний вовчак, гострий міліарний туберкульоз шкіри, метастатичні туберкульозні абсцеси).

Окрему категорію становить туберкулід, який пов'язують із реакцією гіперчутливості до мікобактеріальних антигенів, а не безпосередньо з інфекцією.

Шкірні ураження можуть містити або не містити мікобактерії. До бацилярних форм належать

первинний туберкульоз шкіри, скрофулодерма, туберкульоз природних отворів, гострий міліарний туберкульоз шкіри, метастатичні туберкульозні абсцеси. В цих випадках можливе виявлення мікобактерій у біопсійному матеріалі. При бородавчатому туберкульозі та туберкульозному вовчаку бактеріологічна діагностика зазвичай неможлива.

Такі форми туберкульозу, як туберкульоз природних отворів, метастатичний туберкульозний абсцес та міліарний туберкульоз шкіри, зумовлені слабким імунним захистом і, відповідно, частіше зустрічаються у ВІЛ-позитивних хворих. При цих формах туберкульозу шкіри туберкулінова шкірна проба часто негативна. Натомість із потужною імунною відповіддю пов'язані бородавчатий туберкульоз, туберкульозний вовчак і туберкулід.

Туберкульозне ураження шкіри, що пов'язане із контактним шляхом зараження, реєструється дуже рідко. Цей шлях проникнення мікобактерій призводить до первинного туберкульозу шкіри (туберкульозний шанкр) та бородавчатого туберкульозу.

### Туберкульозний шанкр

Туберкульозний шанкр виникає за умови потрапляння у шкіру досить великої кількості МБТ, частіше після мікротравм, у осіб, які неінфіковані туберкульозом. Частіше реєструється у дітей. Після інкубаційного періоду, що триває протягом 2–4 тиж, у місці проникнення *M. tuberculosis* розвивається коричнево-червона папула щільної консистенції, без ознак гострого запалення. Папула швидко розпадається з утворенням поверхневої безболісної виразки розміром до 1–1,5 см у діаметрі. Краї виразки, як правило, м'які, підриті. Через 3–8 тиж від моменту виникнення виразки виникає регіонарний лімфаденіт.

Під час гістологічного дослідження вогнищ ураження спочатку виявляється гостре неспецифічне запалення, схильне до утворення абсцесів. Через 2–3 тиж, коли розвивається специфічна алергія, утворюється типова туберкульозна гранульома. Туберкульозний шанкр загоюється самостійно через 4–12 днів; до цього часу туберкулінові реакції стають позитивними.

### Бородавчатий туберкульоз

Бородавчатий туберкульоз зазвичай реєструється при контактному зараженні осіб, які вже мають сильний протитуберкульозний імунітет. Зараження зазвичай реєструють у працівників, які обробляють шкіру тварин, зоотехніків, патологоанатомів, лаборантів, ветеринарів. Перші

вияви хвороби нагадують велику бородавку. Сам вузлик представлений туберкульозною грануляційною тканиною й оточений перифокальним запальним інфільтратом. Поступово збільшуючись, він перетворюється на бляшкоподібне утворення з характерними ознаками: у центральній частині вогнища виражений гіперкератоз; сіруваті бородавчаті розростання, розділені між собою борозенками і тріщинами, з яких виділяється гній; навколо них — інфільтрат темно-червоного кольору і бузковий вінець гіперемії (рис. 56). У певних випадках вогнища представлені великими пухлиноподібними бородавчати-ми утвореннями, різко відмежованими від здорової шкіри. Розширення вогнища по периферії відбувається повільно. Одночасно в центральній частині може відбуватися атрофія шкіри. Зазвичай присутня регіонарна лімфаденопатія. Ураження може існувати роками, хоча можливе і спонтанне вилікування. Гістологічне дослідження виявляє типову туберкульозну гранульому із клітинами Пирогова—Лангханса, але без казеозу. Мікобактерії туберкульозу зазвичай не виділяються.

### Коліквативний туберкульоз

Коліквативний туберкульоз (скрофулодерма) спостерігається переважно в дітей і підлітків, що страждають на туберкульоз підшкірних лімфатичних вузлів. Захворювання є результатом прямого поширення інфекції із глибинних вогнищ (лімфатичні вузли, рідше кістки та суглоби) на шкіру та підшкірну клітковину.

Характеризується появою в підшкірній жировій клітковині одного або кількох щільних, чітко обмежених вузлів, завбільшки з велику горошину або лісовий горіх. Поступово збільшуючись, вузли можуть досягати величини курячого яйця, з'єднуються з поверхневими шарами шкіри, що мають ціанотично-червоні кольори (рис. 57).

Надалі вузли розм'якшуються і перетворюються на холодні абсцеси, що розкриваються одним або кількома отворами, з яких виділяється рідкий, крихтовидний гній з частками некротичної тканини. Збільшення перфораційного отвору веде до утворення виразок з тонкими, м'якими, ціанотичними звисаючими краями і нерівним дном із млявими жовтуватими грануляціями, що кровоточать. У мазках із виділень виразок можна виявити мікобактерії. Гістологічне дослідження виявляє туберкульозну гранульому, оточену ділянками некрозу.

Перебіг процесу хронічний з тенденцією до спонтанного вилікування. Після загоєння виразок залишаються рубці у вигляді «містків».



Рис. 56. Бородавчатий туберкульоз шкіри

Фото з електронного ресурсу <http://www.dermnetnz.org>. Так само в рис. 57—62.



Рис. 57. Скрофулодерма

### Туберкульоз природних отворів

Туберкульоз природних отворів (міліарно-виразковий туберкульоз шкіри) розвивається у хворих із тяжким пригніченням CD4, зокрема на тлі ВІЛ-інфекції, при тяжкому перебігу туберкульозу легень, нирок та травного тракту. *M. tuberculosis* потрапляють на шкіру і слизові оболонки з мокротинням, сечею, калом та іншими виділеннями, тому вогнища ураження розташовуються в зоні природних отворів: рота, ніздрів, вульви, заднього проходу.

Первинним морфологічним елементом є округлий червоно-жовтий горбик, який швидко покривається виразками. Виразки різко болісні, неглибокі, мають округлі або нерівні «штамповані» контури із запаленим вінцем по периферії. Дно виразок жовтувате, мляво гранулюється, покриті дрібними вузликами. Розташовані близько одна до одної виразки мають між собою фістульні ходи, які відкриваються норицевими отворами. Під час введення зонда в норицю створюється враження порожнечі — «симптом дупла».

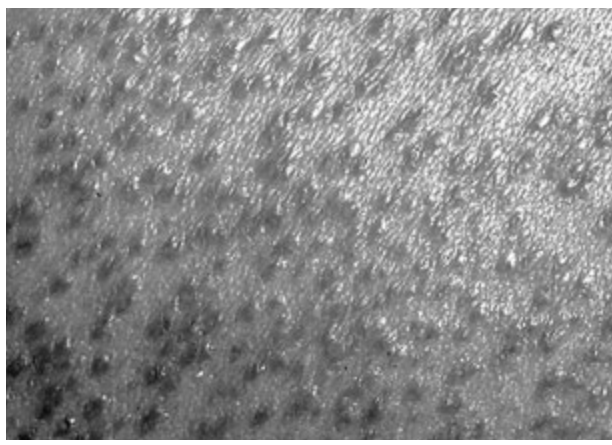


Рис. 58. Міліарний туберкульоз шкіри

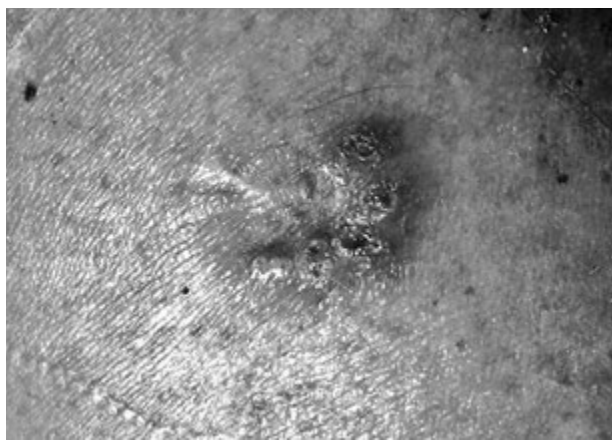


Рис. 59. Туберкульозна гумма



Рис. 60. Туберкульозний вовчак

В мазках із виділень виразок можна виявити мікобактерії.

Поява виразкових уражень навколо природних отворів зазвичай є несприятливою прогностичною ознакою перебігу туберкульозу внутрішніх органів.

### Міліарний туберкульоз шкіри

Міліарний туберкульоз шкіри є шкірним виявом міліарного (генералізованого) туберкульозу. Навіть серед ВІЛ-позитивних хворих на міліарний туберкульоз зустрічається рідко. Шкірні ураження мають вигляд дрібних червоно-фіолетових папул або пустул із геморагіями та умбілікаціями (рис. 58). Якщо відбувається зворотний розвиток, утворюються атрофічні, втягнуті рубці, оточені «німбом» гіперпігментації. В біопсійних зразках знаходять численні мікроабсцеси і мікобактерії; типова туберкульозна гранульома може не виявлятися, зокрема на тлі низького рівня CD4. Прогноз зазвичай несприятливий і зумовлений генералізацією процесу.

### Метастатичний туберкульозний абсцес

Метастатичний туберкульозний абсцес (туберкульозна гумма) виникає на тлі тяжкої імунодепресії. Може розвинути унаслідок реактивації старих вогнищ. На будь-якій частині тіла виникають поодинокі або множинні м'які флюктуючі вузли, які з часом прориваються назовні, якщо не були своєчасно дреновані (рис. 59). Біопсійне дослідження виявляє масивний некроз і велику кількість мікобактерій.

### Туберкульозний вовчак

Туберкульозний вовчак (*lupus vulgaris*) вважають найчастішою формою туберкульозу шкіри.

Ураження є результатом лімфо- та гематогенного поширення інфекції із внутрішніх органів до шкіри.

У представників європеїдної раси локалізується переважно на шкірі обличчя і шиї. У жителів тропіків та субтропіків частіше уражає нижні кінцівки та сідниці.

Первинним елементом вовчака є горбик (люпома) — напівкруглої форми, буро-рожевого кольору, м'якої консистенції, безболісний при пальпації. Люпома складається із множинних мікроскопічних горбиків 2–5 мм. Консистенція залозиста, тістувата. При натисненні на люпому предметним склом (діаскопія) спостерігається феномен «яблучного желе». При натисканні гудзиковий зонд легко проникає у тканину люпоми, утворюючи вдавлення. Горбики розташовуються у поверхневих шарах шкіри, схильні до злиття з утворенням поверхневого вовчаковидного інфільтрату буро-рожевого кольору, що у деяких випадках покривається виразками, — так звана плоска форма (рис. 60). Туберкульозні горбики згодом фіброзуються. Люпоми схильні до периферичного збільшення, злиття, утворення поверхневих інфільтратів. Інфільтрати руб-

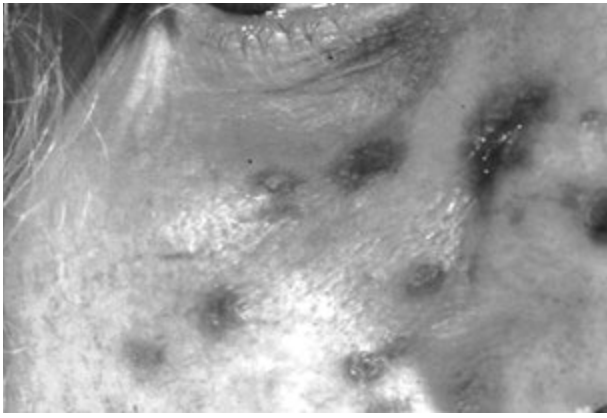


Рис. 61. Папуло-некротичний туберкульоз

цюються з формуванням деформуючих рубців. Гістологічне дослідження виявляє типову туберкульозну гранульому. Мікобактерії у матеріалі не виявляються, або виявляються у невеликій кількості.

### Туберкульді

Специфічною формою туберкульозу шкіри є туберкульді. Ще триває дискусія щодо зв'язку між туберкульдами та туберкульозом. Під туберкульдами розуміють генералізовані шкірні висипання у пацієнтів із середнім або високим імунітетом до туберкульозу. Стан пацієнтів зазвичай задовільний, при цьому в них:

- позитивна туберкулінова шкірна проба;
- туберкульозне ураження внутрішніх органів або лімфовузлів;
- негативний результат мікроскопічного та культурального дослідження мазка на патогенні мікобактерії в уражених тканинах;
- ураження шкіри, які загоюються в стані ремісії або у процесі лікування туберкульозу.

Виділяють три типи туберкульдів: папуло-некротичний туберкульоз, індуративна еритема Базена, ліхеноїдна скрофулодерма.

Туберкульді можна розділити на дві групи: істинні туберкульді та факультативні туберкульді. У виникненні першого типу туберкульдів *M. tuberculosis* відіграє визначальну роль в етіології захворювання, при факультативних туберкульдах мікобактерії можуть бути одним зі збудників захворювання. Раніше вважали, що всі ці стани є наслідком гіперчутливості до наявності антигенів мікобактерій у носія з раніше набутим імунітетом до туберкульозу; однак сьогодні є розуміння, що туберкульоз — не єдина причина більшості випадків захворювання. Папулонекротичний туберкульоз та міліарна скрофулодерма вважаються істинними туберкульдами, а індуративна еритема Базена — факультативним ту-

беркулідом. Незалежно від того, які патофізіологічні механізми спричинюють захворювання, було погоджено, що папуло-некротичний туберкульоз та ліхеноїдна скрофулодерма є істинними реакціями гіперчутливості, а не результатом місцевого інфікування туберкульозом шкіри. Підставою для цього твердження є таке спостереження: ці ураження не дають позитивного результату мазка або культурального дослідження, хоча ДНК мікобактерій може бути виявлена у біоптатах. Більше того, усі туберкульді супроводжуються грануломатозним запаленням та певними ступенями некрозу та васкуліту. Це вказує на те, що такі ураження були спричинені вивільненням мікобактеріальних антигенів у місці супутньої інфекції або інфекції в анамнезі.

### Папуло-некротичний туберкульоз шкіри

При папуло-некротичному туберкульозі шкіри висипання розташовуються розсіяно на гомілках, стегнах, обличчі, сідницях, розгинальних поверхнях верхніх кінцівок, переважно в ділянці суглобів. Дрібні, безболісні, червонуватого кольору з синюшним відтінком папули мають щільну консистенцію. Їх колір змінюється у міру регресу. Спочатку горбки мають колір нормальної шкіри або рожевий, потім набувають застійно-синюшного відтінку, по периферії є зона гіперпігментації. В центрі горбиків виникає некроз (жовтувато-біла ділянка, псевдопустула), який може сформувати невелику, досить глибоку круглу виразку, покриту буро-коричневою кіркою (рис. 61). Після загоєння елемента залишається «штампований» рубчик, який нагадує рубець після вітряної віспи, але менший.

### Ліхеноїдна скрофулодерма

Ліхеноїдна скрофулодерма (лишай золотушних) є висипкою з численних маленьких безболісних твердих перифолікулярних папул, схожих на лишай, розташованих групами, або бляшок, які найчастіше уражають дітей або молодих людей. Висипання прогресує та зникає через кілька тижнів або місяців, не залишаючи рубців. Дослідження біоптату шкіри з гістологічним аналізом виявляє поверхневі, перифолікулярні епітеліоїдні гранульоми, що розміщуються довкола волосяних фолікулів та потових залоз без ознак некрозу. Зазвичай мікобактерії у біоптаті не виявляються, хоча шкірна туберкулінова проба часто є вираженою.

### Індуративна еритема Базена

Індуративна еритема Базена — це туберкульоз-асоційований панікуліт, що проявляється численними болісними рецидивуючими вузловими

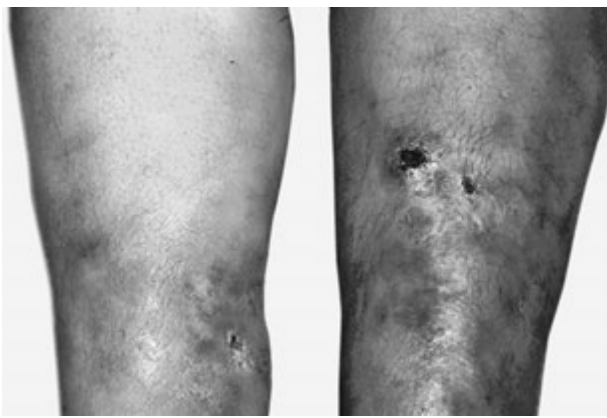


Рис. 62. Індуриативна еритема Базена



Рис. 63. Туберкульозна виразка

Kannan S., Thakkar R., Dcruz Anil K. Tuberculosis masquerading as oral malignancy. Case Report // Indian J. Med. Paediat Oncol.— 2011.— Vol. 32, N 3.— P. 180—182.

потовщеннями, вкритими виразками, що частіше уражають нижні кінцівки у жінок (рис. 62).

Пацієнти з захворюваннями судин в анамнезі можуть бути більш схильні до появи уражень внаслідок переохолодження.

Ураження є хронічними; вони повільно загоюються або не загоюються взагалі; залишають атрофічні гіперпігментовані рубці. Діагноз виставляється у разі виявлення у гістологічному дослідженні трьох із чотирьох елементів: 1) септичний панікуліт; 2) некроз жирової тканини; 3) васкуліт маленьких або великих судин; 4) гранульоми. Мікобактерії у зразках виявляють рідко. Приблизно у 10 % випадків тест ампліфікації нуклеїнових кислот на *M. tuberculosis* може бути позитивним. Є припущення, що *M. bovis* та *M. marinum* також можуть викликати індуриативну еритему Базена. Розглядаються також інші (немікобактеріальні) причини захворювання.

#### Лікування

Здійснюється за стандартним режимом.

## ТУБЕРКУЛЬОЗ СЛИЗОВОЇ ПОРОЖНИНИ РОТА

Вважається, що частка туберкульозу ротової порожнини становить 0,1—5 % від загальної захворюваності на туберкульоз. Останніми роками прояви туберкульозу в порожнині рота знову частішають — як наслідок дії багатьох факторів, серед яких головним є поява ВІЛ-інфекції. Туберкульоз ротової порожнини є причиною 1,33 % опортуністичних інфекцій, асоційованих з ВІЛ-інфекцією.

Захворювання може розвинути як у первинному, так і у вторинному періоді інфекції. За даними систематичного аналізу, серед опублікованих описів випадків туберкульозу ротової порожнини, що були підтверджені даними бактеріологічного та гістологічного аналізу, 17 % трапилися в дітей у віці від 1 до 13 років, які не були вакциновані БЦЖ при народженні.

Ураження туберкульозом ротової порожнини відбувається відносно рідко через низьку концентрацію мікобактерій у порожнині рота, завдяки очищаючій дії слини, порівняно незначну скупченість лімфоїдної тканини на поверхні язика й антагоністичну активність умовно-патогенних мікроорганізмів у ротовій порожнині. Втім, залучення легень призводить до збільшення концентрації мікобактерій туберкульозу в порожнині рота, тоді як порушення цілісності слизової оболонки порожнини рота через вживання тютюну, носіння травмуючих зубних протезів або погану гігієну порожнини рота призводить до автоінокуляції.

Найбільш поширеною локалізацією уражень є язик (32,4 %, при цьому туберкульоз язика був виявлений у 0,8 % захворювань язика в регіонах, ендемічних для туберкульозу), на другому місці за поширеністю — нижня щелепа (21,4 %). На м'якому піднебінні ураження локалізується в 8 % випадків. Локалізація інфекції на губах, слизовій оболонці щік та яснах описана відповідно у 9, 8 та 16 % випадків. Найрідше ушкодження локалізується на твердому піднебінні (5 % випадків).

Найчастіше туберкульозне ураження виявляється виразкуванням (55 %). Виразки частіше поодинокі, з індукованими, нечітко окресленими краями та твердим некротичним дном (58 %) або покриті сіруватим чи жовтуватим нальотом (42 %) (рис. 63).

Виразки можуть поєднуватися з утворенням кірок або папул та появою тріщин і зазвичай характеризуються безболісністю, локальним підвищенням температури, еластичністю та нерухомістю.

Дифузні ураження зустрічаються рідко і виявляються у вигляді гранульом на яснах, зливних ерозій або дифузних папул на слизовій оболонці

рота, що поширюються на одну або більше зон ротової порожнини. Описана макрохейлія. Щелепний остеомієліт найчастіше проявляється у вигляді інфільтрації з ознаками атипового оститу або захворювання навколорубних тканин з вертикальним руйнуванням кістки або деструктивним остеолізом, виділенням крові, ексудату або гною через синуси чи зубні лунки. В літературі описаний випадок виділення кісткових спікул через ясна. Після загоєння виразок залишаються глибокі рубці, що деформують губу. При виразковому ураженні верхньої губи утворюється типовий клиноподібний дефект, рубець стягує та деформує бокові частини губи (рис. 64), спотворюється вимова, утруднюється вживання їжі. При ураженні обох губ може виникнути мікростома.

Ураження зазвичай безболісні, проте хворі можуть скаржитися на біль, що частіше виникає під час вживання їжі, утруднення мовлення, слинотечу, неприємний запах та кровотечу з рота.

Слід зазначити, що у більшості хворих на туберкульоз легень із бактеріовиділенням мікрофлора порожнини рота змінена, у змивах із ротової порожнини, мазках з ротової порожнини і язика практично не знаходять компонентів нормальної мікрофлори, втім, частота виявлення *M. tuberculosis* у біологічному матеріалі становить до 75,0% навіть за відсутності специфічних туберкульозних уражень ротової порожнини. У більшості хворих на туберкульоз легень виявляється такий симптомокомплекс ураження порожнини рота:

1. Значна поширеність та інтенсивність карієсу. Локалізація каріозного процесу в пришийкових ділянках зуба та множинний характер патології, висока частота ускладнень.
2. Низький рівень гігієни порожнини рота.
3. Хронічний перебіг, часта генералізація захворювань тканин пародонта.
4. Хронічний катаральний та гіпертрофічний гінгівіт.



Рис. 64. Деформація правого боку рота

Chauhan V., Mahesh D.M., Panda P. et al. Tuberculosis Cutis Orificialis (TBCO): A Rare Manifestation of Tuberculosis // Assoc. Physicians India.— 2012.— Vol. 60.— P. 126—127.

5. Поєднання уражень слизової оболонки порожнини рота з патологічними змінами губ, щік, слизової кутів рота та альвеолярного відростка.
6. Значна пастозність слизової оболонки щік та блідість слизової оболонки порожнини рота.
7. Прояви геморагічного синдрому у вигляді петехій.
8. Поєднання лейкоплакії та запальних процесів слизової оболонки порожнини рота.
9. Хронічний кандидоз, переважно гіперпластична та атрофічна форми.
10. Десквамативний глосит та складчастість язика.
11. Поєднання проявів екзофоліативного та ангулярного хейлітів (рис. 65).

#### Діагностика

Діагностика заснована на виявленні *M. tuberculosis* та специфічної гранульоми у біопсійному матеріалі. Слід зазначити, що з огляду на поширену погану гігієну порожнини рота в ослаблених хворих із поширеним туберкульозом легень, ураження слизової оболонки рота та губ (тубер-



Рис. 65. Ангулярний хейліт (1), гіпертрофія і блідість ясен (2), лейкоплакія (3)

Фото надані Л.Г. Єрмаковою.

	Ознака виявлена	Ознака не виявлена	
Прогностична цінність позитивного результату	Ознака є → Істинно позитивний результат	Хибнонегативний результат ←	Чутливість
Специфічність	Ознаки немає → Хибнопозитивний результат	Істинно негативний результат ←	Прогностична цінність негативного результату

Рис. 66. «Чотирипільна таблиця», що ілюструє клінічне значення показників інформативності

кульоз природних отворів) потребують диференційної діагностики із афтозним стоматитом та неспецифічними запальними ураженнями ротової порожнини. Оскільки лікування туберкульозу ротової порожнини зазвичай не потребує додаткових втручань порівняно з туберкульозом легень, у більшості випадків, за виявлення легеневого туберкульозу, лікування призначається без гістологічного підтвердження діагнозу. Втім, якщо ураження не розсмоктується протягом перших тижнів лікування, слід все ж таки провести гістологічне дослідження з метою виключення злоякісних новоутворень, що можуть мати подібний зовнішній вигляд або поєднуватись із туберкульозом ротової порожнини.

#### Лікування

Здійснюється за стандартним режимом.

## ДОДАТКИ

### Додаток 1

#### Головні визначення доказової медицини

##### Метааналіз:

1. Визначення Міжнародної асоціації епідеміологів: «об'єднання результатів різних досліджень... яке складається з якісного компонента (наприклад, використання таких заздалегідь визначених критеріїв включення в аналіз, як повнота даних, відсутність явних недоліків в організації дослідження тощо) і кількісного компонента (статистична обробка наявних даних)».
2. I. Chalmers і D.G. Altman\* «Систематичні огляди»: метааналіз визначено як «якісний систематичний огляд літератури... або... кількісний синтез первинних даних з метою отримання сумарних статистичних показників».

**Ризик** — ймовірність виникнення несприятливого результату, набирає значення в інтервалі від 0 (ризик відсутній) до 1 (несприятливий резуль-

тат настане обов'язково), зазвичай виражається у відсотках.

**Відносний ризик (ВР)** — відношення частоти події в тій частині вибірки, де фактор діє, до частоти в частині вибірки, де фактор не діє.

**95 % довірчий інтервал (95 % ДІ)** — граничні значення статистичної величини, яка з імовірністю 95% перебуватиме в цьому інтервалі при вибірці більшого обсягу.

**Показники інформативності діагностичних методів** (рис. 66):

- Чутливість — здатність діагностичного методу давати правильний результат, який визначається як частка істинно позитивних результатів серед усіх проведених тестів.
- Специфічність — здатність діагностичного методу не давати за відсутності захворювання хибнопозитивних результатів, який визначається як частка істинно негативних результатів серед осіб, у яких немає захворювання, в групі досліджуваних.
- Прогностична цінність позитивного результату — ймовірність захворювання за позитивного результату діагностичного дослідження.
- Прогностична цінність негативного результату — ймовірність відсутності захворювання за негативного результату діагностичного дослідження.

### Додаток 2

#### Алгоритм ведення хворих на ТБ залежно від типу випадку туберкульозу на момент встановлення діагнозу\*\*

#### Категорії хворих на туберкульоз

**До 1-ї категорії** належать хворі на вперше діагностований ТБ різних локалізацій із бактеріовиділенням (ВДТБ МБТ(+)), а також хворі з іншими (тяжкими) формами захворювання різних локалізацій без бактеріовиділення (ВДТБ МБТ(-)): міліарним, дисемінованим ТБ, деструктивним легенеvim ТБ (при поодиноких

\* Systematic Review. I. Chalmers and D. G. Altman (eds), BMJ Publishing Group, London, 1995, 117 p.

\*\* Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз.

Випадок ТБ згідно з анамнезом попереднього лікування	Результат мікроскопії мазка	Категорія	Обсяг мікробіологічного обстеження	Режим лікування
ВДТБ НЛТБ РТБ ЛПП ІТБ	КСБ(+)	1, 2	<p><b>Обов'язково:</b> Посів на рідке середовище (1 зразок) та посів на щільне середовище (1 зразок)</p> <p><b>Рекомендовано:</b> Молекулярно-генетичні тести. ТМЧ до препаратів І ряду на рідке середовище. У разі посіву на рідке середовище мокротиння від хворих, що мають результат «Риф+», проводити одразу визначення ТМЧ до І ряду, аміноглікозидів (амікацин/канаміцин) та фторхінолонів (левофлоксацин). ТМЧ до препаратів ІІ ряду у разі визначення резистентності до рифампіцину або МРТБ. Посів на щільне середовище (2 зразки) з одно-разовим проведенням ТМЧ в разі відсутності можливості проведення дослідження на рідке середовище</p>	<p>4-компонентний для 1, 2 кат. <b>У разі «Риф+»</b> за умови посіву мокротиння на рідке середовище стандартизований режим за 4 кат. до отримання ТМЧ (макс. 1,5 міс) <b>Обов'язково</b> хворим із високим ризиком МРТБ: • діти 0–17 років; • ВІЛ-інфіковані; • контакти МРТБ (емпіричний режим за ТМЧ-джерела); • НЛ-2 (з поточної когорти). <b>Далі за результатами ТМЧ</b> (не пізніше 1–1,5 міс): • перехід у 4 кат. • залишається в 1, 2 кат. <b>У разі «Риф+»</b> за відсутності росту культури або при моно-, полірезистентності до будь-яких препаратів І ряду пацієнт залишається у 4 кат.</p>
ВДТБ НЛТБ ЛПП ІТБ	КСБ(-)	1–3	<p><b>Обов'язково:</b> Посів на рідке середовище (1 зразок) і посів на щільне середовище (1 зразок) з ТМЧ до препаратів І ряду на рідке середовище, ТМЧ до препаратів ІІ ряду в разі визначення стійкості до рифампіцину або МРТБ. Посів на щільне середовище (2 зразки) з одно-разовим проведенням ТМЧ у разі відсутності можливості проведення дослідження на рідке середовище.</p> <p><b>Рекомендовано:</b> Молекулярно-генетичні тести <b>У разі «Риф+»:</b> див. вище (як для КСБ(+))</p>	<p>4-компонентний для 1, 2, 3 кат. <b>У разі «Риф+»:</b> див. вище (як для КСБ(+))</p>
Риф-ТБ МРТБ РРТБ	КСБ(+)	4.1. 4.2.	ТМЧ до препаратів ІІ ряду при встановленні резистентності до рифампіцину або МРТБ на рідке або щільне середовище	Індивідуальні режими за 4 кат.
Полі-, моно-резистентний ТБ (який потребує лікування понад 12 міс)	КСБ(+)	4.3.		Індивідуальні режими для полі-, монорезистентного туберкульозу



порожнинах понад 3 см або за наявності більше 3 порожнин меншого розміру); менінгітом, казеозною пневмонією, туберкульозним перикардитом, перитонітом, ТБ кишечника, ТБ хребта з неврологічними ускладненнями, уrogenітальним ТБ; ТБ внутрішньогрудних лімфовузлів з ураженням більше 2 груп з одного боку або 2 і більше груп з обох боків.

У випадку, коли ВДТБ з МБТ(+) або МБТ(-) має підтверджений контакт із хворим зі встановленим діагнозом МРТБ (високий рівень ризику МРТБ), такий випадок реєструється до 1 кат. (з метою реєстрації нового випадку захворювання) та одразу ж закривається з результатом лікування «невдача лікування, переведення до 4 кат.». Потім проводиться реєстрація випадку за кат. 4, і до моменту отримання ТМЧ МБТ (на рідке середовище або результатів щодо стійкості до рифампіцину, отриманих за допомогою молекулярно-генетичного тесту) лікується за режимом 4 кат. згідно з ТМЧ джерела (максимум 1–1,5 міс).

Якщо МРТБ не підтверджується (культура позитивна, резистентність не виявлено) відповідно до рішення ЦЛКК ХРТБ хворий продовжує лікування за схемою 4 кат.

У разі підтвердження МРТБ або негативної культури, або коли не вдалося отримати результат культурального дослідження — хворі продовжують розпочате лікування у 4 кат. згідно з ТМЧ джерела або отриманими результатами ТМЧ. Такі випадки ТБ є пріоритетними з точки зору швидкого визначення наявності або відсутності мультирезистентності, тому мають бути в першу чергу продіагностовані за допомогою проведення ТМЧ МБТ (культуральним на рідке середовище, молекулярно-генетичним методами).

**До 2-ї категорії** належать будь-які випадки раніше лікованого легеневого і позалегенового ТБ, що реєструють для повторного лікування: рецидив ТБ різної локалізації (РТБ+/-); пацієнти, які лікуються після невдалого попереднього лікування (НЛТБ з МБТ+), та пацієнти, які відновили лікування після того, як вони вважалися такими, що вибули з-під нагляду (ЛПП з МБТ+), інший (ІТБ з МБТ+/-).

У випадку, коли раніше лікований хворий з МБТ+ має високий ризик МРТБ (поточна невдача лікування за 2 кат. за мазком/культурою), а молекулярно-генетичні методи дослідження щодо визначення стійкості до рифампіцину недоступні, такий випадок залишається у 2 кат., і до моменту отримання ТМЧ МБТ лікується за стандартами 2 кат. Такий хворий має бути ізольований від інших хворих зі з'ясованою резистентністю. За відсутності МРТБ залишається у 2 кат. та продовжує режим лікування за

2 кат., або перереєстровується у 4 кат. (у разі виявлення профілю полірезистентності, яка потребує лікування комбінацією ПТП I та II ряду більше 12 міс за індивідуальними схемами). У разі підтвердження МРТБ — перереєстровується у 4 кат. та продовжує лікування за режимом 4 кат. згідно з отриманими результатами ТМЧ. Такі випадки ТБ є пріоритетними з точки зору швидкого визначення наявності або відсутності мультирезистентності, тому мають бути в першу чергу продіагностовані за допомогою культурального дослідження на рідкому середовищі та молекулярно-генетичними методами.

У разі, коли РТБ з МБТ(+) або МБТ(-) має підтверджений контакт із хворим зі встановленим діагнозом МРТБ (високий рівень ризику МРТБ), такий випадок реєструється до 2 кат. (з метою реєстрації нового випадку захворювання) та одразу ж закривається з результатом лікування «невдача лікування, переведення до 4 кат.». Потім проводиться реєстрація випадку за кат. 4, і до моменту отримання ТМЧ МБТ (на рідке середовище або результатів щодо стійкості до рифампіцину, отриманих за допомогою молекулярно-генетичного тесту) лікується за режимом 4 кат. згідно з ТМЧ джерела (максимум 1–1,5 міс).

*Примітка.* Згідно з рекомендаціями ВООЗ, на тимчасовий стандартизований режим лікування за 4 (МРТБ) кат. переводяться лише хворі з високим ризиком МРТБ, які мають результат «Риф+» за даними молекулярно-генетичних методів. Тому вони мають бути обов'язково обстежені за допомогою такого методу діагностики.

У разі встановлення клініко-рентгенологічної «невдачі лікування» за 2 кат. (тобто у раніше лікованого хворого з непідтвердженим останнім випадком туберкульозу) стандартизований режим лікування за 4 (МРТБ) кат. не призначається. У такому разі вживаються усі можливі заходи для виключення іншої етіології поточного захворювання, отримання діагностичного матеріалу (ендо-, торако/плевроскопічні, хірургічні методи, біопсія тощо) для поглибленого мікробіологічного дослідження або виключаються інші можливі причини невдачі (неадекватність добо-вих доз, порушення призначеного режиму лікування, недотримання ДОТ тощо). Винятком із цього алгоритму можуть бути хворі на ТБ/ВІЛ коінфекцію з невдачею лікування 1 курсу та тільки за рішенням обласної ЦЛКК ХРТБ.

**До 3-ї категорії** належать хворі з новими випадками (ВДТБ) без бактеріовиділення (ВДТБ МБТ-), яких не зараховано до 1 кат.

У випадку, коли ВДТБ за МБТ- має підтверджений тісний контакт із хворим зі встановленим

діагнозом МРТБ (високий рівень ризику МРТБ), такий хворий має бути негайно обстежений за допомогою молекулярно-генетичних методів дослідження. У разі позитивного результату дослідження без виявлення стійкості до рифампіцину такий хворий лікується в рамках 1 кат. з обов'язковою корекцією лікування у разі отримання даних щодо наявності хіміорезистентних форм ТБ після отримання даних ТМЧ МБТ. У разі отримання результату «Риф+» такий хворий за рішенням ЦЛКК ХРТБ має бути переведений на лікування за стандартною схемою 4 кат. з корекцією лікування після отримання даних ТМЧ на рідкому або щільному середовищі.

**До 4-ї категорії** належать хворі на МРТБ, РРТБ, Риф-ТБ та хворі з підтвердженими випадками ХРТБ, які згідно з профілем резистентності потребують лікування тривалістю понад 12 міс.

Не реєструються до 4 кат. випадки МРТБ, коли результат ТМЧ отриманий після смерті хворого. Такі випадки закриваються в межах категорії, в якій хворий отримував лікування (1, 2 чи 3 кат.) з результатом «помер».

У зв'язку із включенням до 4 кат. різних категорій хворих, які будуть отримувати різні індивідуальні режими хіміотерапії (згідно з ТМЧ МБТ) або тільки паліативне лікування, з метою забезпечення коректності та прозорості розрахунків потреби у ПТП II ряду, а також епідеміологічних показників щодо поширення зазначених форм ТБ, 4 кат. розділено на підкатегорії, у тому числі:

- випадки МРТБ, що підтверджені ТМЧ;
- випадки ризику МРТБ, які за рішенням ЦЛКК ХРТБ зареєстровані до 4 кат.: хворі які мали підтверджений контакт із хворим на МРТБ (у тому числі, ті, в яких відсутній ріст культури); ВІЛ-інфіковані хворі, які мали невдачу лікування 1 курсу (у тому числі, ті, в яких відсутній ріст культури);
- випадки ТБ із розширеною резистентністю МБТ до ПТП за результатами ТМЧ МБТ (РРТБ);
- випадки ХРТБ (випадки полірезистентності до ізоніазиду), які згідно з профілем резистентності потребують лікування тривалістю більше 12 міс;
- випадки рифампіцинрезистентного туберкульозу (Риф-ТБ), підтвердженого за допо-

могою молекулярно-генетичних або бактеріологічних методів;

- випадки ХРТБ для хворих, яким призначення протитуберкульозного лікування не рекомендоване (тяжкі побічні реакції, тяжка супутня патологія, призначене паліативне лікування, доведена неприхильність тощо).

У разі Риф-позитивного тесту, отриманого за допомогою молекулярно-генетичних методів за відсутності росту культури або при моно-, полірезистентності до будь-яких препаратів I ряду, пацієнт залишається у 4 кат.

У разі зміни в процесі лікування підкатегорій з різних причин (зміна профілю резистентності за ТМЧ МБТ, переведення на паліативне лікування, або, навпаки, основний діагноз не змінюється, але зазнає змін його визначення: після запису нової підкатегорії лікування у дужках вписується дата її зміни. Якщо підкатегорія не змінюється, дата у дужках не ставиться.

*Примітка.* Хворі, які до виходу чинного УКПМД спостерігалися у 4 кат. як ХРТБ, підлягають перереєстрації за результатами проведеної ревізії та обстеження з дотриманням такого Алгоритму:

- перереєстрація до 5.1 кат. (для спостереження) — за відсутності бактеріовиділення та стабільної рентгенкартини (продуктивні вогнища, циротичні зміни, стабільні порожнини розпаду, стабільні туберкуломи) протягом останніх 2 обстежень з інтервалом не менше 1 міс;
- перереєстрація до 2 кат. (для лікування) — хворі з бактеріовиділенням із чутливим та ХРТБ, який потребує схемного лікування тривалістю не більше 12 міс (розділ 4.5.10.), якщо вони не мають інших показань до паліативного лікування. У разі відмови від лікування або порушенні його режиму такі хворі залучаються до лікування за рішенням суду у встановленому законодавством порядку.
- перереєстрація до 4 кат. — хворі з хіміорезистентним ТБ, який передбачає схемне лікування тривалістю понад 12 міс. У разі відмови від лікування або порушенні його режиму такі хворі (за рішенням ЦЛКК ХРТБ) залучаються до лікування за рішенням суду.

## Додаток 3

## Алгоритм для ведення тяжких хворих з ВІЛ-інфекцією і підозрою на туберкульоз\*



<sup>1</sup> Хворий вважається тяжким за наявності таких небезпечних ознак: частота дихання > 30 за хв, температура > 39 °С, пульс > > 120 уд./хв і нездатність йти без сторонньої допомоги.

<sup>2</sup> У людей з невідомим ВІЛ-статусом тестування на ВІЛ проводиться відповідно до національних рекомендацій. В умовах високої поширеності ВІЛ-інфекції тяжких хворих необхідно обов'язково відразу ж обстежити за допомогою молекулярно-генетичного методу, незалежно від ВІЛ-статусу.

<sup>3</sup> Підозрою на ТБ у дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, вважається наявність у дорослого або підлітка будь-якого з таких симптомів: кашель, лихоманка, втрата маси тіла або пітливість у нічний час. Імовірним випадком ТБ у дітей, які живуть з ВІЛ, вважається наявність у дитини

будь-якого з таких симптомів (погане набирання ваги, лихоманка, кашель) або контакт із хворим ТБ в анамнезі.

<sup>4</sup> Першочергова увага має бути приділена підтримуючій терапії для збереження життя хворого – наприклад, киснева терапія і парентеральні антибіотики. Якщо таке лікування проводити неможливо, хворого потрібно негайно направити до медичного закладу більш високого рівня, а не витратити час на додаткові діагностичні дослідження. Використання антибіотиків широкого спектра дії (крім фторхінолонів).

<sup>5</sup> Усі люди з ТБ і ВІЛ-інфекцією мають отримувати АРТ незалежно від кількості лімфоцитів CD4. Спочатку слід розпочинати лікування ТБ, потім протягом перших 8 тиж після початку

\* Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД.

протитуберкульозного лікування необхідно розпочати АРТ (див. Клінічний протокол з антиретровірусної терапії).

<sup>6</sup> Оцінка для прийняття рішення про проведення АРТ включає визначення стадії ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ та/або визначення кількості лімфоцитів CD4, щоб встановити доцільність призначення АРТ (див. Клінічний протокол з антиретровірусної терапії).

<sup>7</sup> Обстеження на ТБ включає рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, бактеріологічне дослідження мокротиння, дослідження пунктату лімфатичного вузла для бактеріоскопічного і культурального виявлення кислотостійких бактерій, УЗД органів черевної порожнини. При диференційній діагностиці у хворих з негативним молекулярно-генетичним тестом, але наявністю кислотостійких бактерій у мокроті або пробі іншого матеріалу подумайте про атипіві мікобактерії.

<sup>8</sup> Якщо буде прийняте рішення про призначення емпіричної ТБ-терапії, хворий має бути зареєстрований як хворий на ТБ без бактеріологічного підтвердження (1 кат.) і має бути проведений повний курс терапії (2 HRZE 4 HRE).

#### Додаток 4

#### Загальні підходи до лікування ТБ/ВІЛ\*

- Лікування хворих на ТБ/ВІЛ розпочинають із призначення протитуберкульозної терапії.
- Лікування ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів проводиться за тими ж схемами та тривалістю, що і у ВІЛ-негативних пацієнтів.
- Якщо пацієнт вже отримує АРТ, її продовжують, а за необхідності проводять корекцію лікування з урахуванням особливих ситуацій (сумісності АРВ та АМБ препаратів і препаратів ЗПТ).
- Призначення АРТ усім хворим на ТБ/ВІЛ здійснюється незалежно від кількості CD4-клітин і підвищує ефективність лікування цих хворих.
- Профілактичне лікування ко-тримоксазолом усім хворим на ТБ/ВІЛ здійснюється незалежно від кількості CD4-клітин.
- Після завершення основного курсу АМБТ протирецидивне профілактичне лікування застосовується тільки:
  - у разі необхідності призначення АРТ пацієнтам із вираженим імунодефіцитом;
  - при захворюванні на ВІЛ-інфекцію після вилікування ТБ.

\* Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД.

# Умови публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»

Авторські рукописи мають відповідати умовам публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція». Умови, наведені нижче, враховують вимоги МОН України до наукових фахових видань, у яких публікуються результати дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук (накази МОН України № 1111 від 17.10.2012 р., № 1112 від 17.10.2012 р., № 32 від 15.01.2018 р.), а також вимоги Міжнародного комітету редакторів медичних журналів щодо авторських робіт, поданих до біомедичних видань (International Committee of Medical Journal Editors).

Статті публікуються українською, англійською або російською мовами.

Авторські оригінали надсилаються в електронній та паперовій формах (обидві версії ідентичні) або через сайт журналу.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори (якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно цифрами 1, 2, 3 тощо персоналізувати їх); міста, країни (для іноземців);
- ілюстративний матеріал;
- список цитованої літератури;
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 3 до 7 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті) трьома мовами: українською, російською та англійською (переклад має бути точним);
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути розміром не менше ніж 3 × 4 см;
- поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідальності за листування, для опублікування в журналі;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті;
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **трьома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції.** Просимо перевіряти правильність написання. Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впровадження транслітерації українського алфавіту латиницею».

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

СТАТТЯ надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

РИСУНКИ, ТАБЛИЦІ, ДІАГРАМИ та формули мають бути включені в текст.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їх згадування в статті.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подаються в оригінальному або електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше ніж 300 dpi і збережені у форматах tiff чи jpg. Надписи та позначення на рисунках мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити. На зворотному боці фотокартки наклеюють ярлик із зазначенням назви статті, підпису до рисунка, верху та низу зображення.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, які містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазна-

чена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

ІНШІ СТАТТІ (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Кожна публікація не англійською мовою супроводжується анотацією англійською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Кожна публікація не українською мовою супроводжується анотацією українською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.care-statement.org>), а до оформлення рандомізованих досліджень — стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equator-network.org>.

У кінці статті необхідно додати таку інформацію:

**1. Подяка (за потреби).** Подяки висловлюються співробітникам, які брали участь у зборі інформації, виконанні деяких частин дослідження тощо, але не є співавторами статті. Журнал дотримується принципів авторства, викладених у COPE та ICMJE.

**2. Джерела фінансування.** Вкажіть джерела фінансування дослідження. Вказати, на що були витрачені кошти: збір даних, їхній аналіз, дизайн випробувань, набір пацієнтів тощо. Чи було дослідження проведено за кошти державного бюджету в рамках теми НДР закладу (з номером держреєстрації) чи за кошти гранту (вказати № гранту). Напишіть, якщо Ви отримували гонорар за написання рукопису від комерційних організацій чи інших зацікавлених сторін.

**3. Конфлікт інтересів.** Конфлікт інтересів включає зв'язки із будь-якою не зазначеною в статті організацією чи юридичною особою, наприклад, гонорари, освітні гранти, участь у якості спікерів, членство, робота, консультації, акціонерна власність, експертні висновки чи патентно-ліцензійні угоди, особисті або професійні відносини.

*Будь ласка, вкажіть характер конфлікту інтересів для кожного автора.*

**4. Внесок кожного автора.** Якщо авторів кілька, вкажіть внесок кожного співавтора до рукопису, наприклад, пошук літератури, дизайн дослідження, збір, статистичне опрацювання, аналіз, інтерпретація даних, написання, редагування статті тощо.

**5. Етичні аспекти.** Вкажіть, чи всі процедури, які виконуються в дослідженнях із залученням пацієнтів, були у відповідності з етичними стандартами закладу щодо клінічної практики і з Гельсінської декларацією 1964 р. з поправами. Значить, чи пройшло дослідження розгляд Комітетом з етики, вкажіть номер схвалення.

Вкажіть, чи батьки або опікуни пацієнтів підписували форми інформованої згоди, в яких вони погодилися на лікування та всі необхідні діагностичні процедури, згоди на публікування фотографій та результатів дослідження в спеціалізованих виданнях.

*(Підписані форми Інформованої згоди пацієнтів повинні бути збережені авторами. Направляти їх у редакцію не потрібно).*

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими мовами (латиницею).

Посилання на статті із журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша і остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерело, опубліковані іноземними мовами, оформлюють аналогічно. **УВАГА!** У зв'язку з входженням до міжнародних наукометричних баз внесено зміни до оформлення списків літератури. Бібліографічні посилання кирилицею необхідно дублювати англійською мовою (назву брати з англійського резюме) і зазна-

чати мову написання статті в дужках (Ukrainian) або (Russian).

Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви — згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланнями <https://www.slovnyk.ua/translit.php>, <https://passport.org.ua/vazhливо/transliteratsiya>.

Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою. Автори можуть вказувати свій ID ORCID (Open Researcher and Contributor ID).

Усі статті, надіслані для публікації у розділах журналу

«Оригінальні дослідження» та «Огляди» підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Решта — оцінюється головним редактором чи членами редколегії.

Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що визначає рівень унікальності статті (Unicheck: <https://unicheck.com>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректуру авторам не висилають, всю додрукарську підготовку редакція проводить за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку вже опубліковані статті або надіслані в інші видання.

**Рукописи надсилати на адресу:**

01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а  
E-mail: [vitalopol@i.com.ua](mailto:vitalopol@i.com.ua)

## Ліцензійні умови використання наукової статті в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»

Ліцензіар \_\_\_\_\_

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю журналу «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» ПП «ІНПОЛ ЛТМ», безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову статтю, і передає йому такі права:

- 1) на опублікування статті в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково в мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) на перевірку тексту рукопису на плагіат;
- 5) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- 6) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 7) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар \_\_\_\_\_

(МП наукової установи,  
що засвідчує підпис Ліцензіара)

## Зразки дублювання джерел англійською мовою

### Стаття

Шостакович-Корецька Л.Р., Литвин К.Ю., Волікова О.О. та ін. Характеристика церебрального токсоплазмозу у пацієнтів з ВІЛ: ретроспективний аналіз 135 випадків у Дніпропетровському регіоні // Вісник наукових досліджень.— 2017.— № 4.— С. 86–90. doi: 10.11603/2415-8798.2017.4.8404.

Sagan D., Goździuk K., Korobowicz E. Predictive and prognostic value of preoperative symptoms in the surgical treatment of pulmonary aspergilloma // J. Surg. Res.— 2010.— Vol. 163 (2).— P. 35–43. doi:10.1016/j.jss.2010.06.039.

Shostakovych-Koretska LR, Lytvyn KYu, Volikova OO, Bilokon OO, Mishkoy IP, Chykarenko ZO, et al. Kharakterystyka tserebralnoho toksoplazmозu v patsientiv z VIL: retrospektyvnyy analiz 135 vyypadkiv u Dnipropetrovskomu rehioni [Characteristics of cerebral toxoplasmosis in HIV patients: retrospective analysis of 135 cases in the Dnepropetrovsk region]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2017;4:86-90. doi:10.11603/2415-8798.2017.4.8404 (in Ukr).

Sagan D, Goździuk K, Korobowicz E. Predictive and prognostic value of preoperative symptoms in the surgical treatment of pulmonary aspergilloma. *J Surg Res*. 2010;163(2):35-43. doi:10.1016/j.jss.2010.06.039.

### Книжка

Дужий І.Д. Труднощі діагностики захворювань плеври.— Суми: ВВП «Мрія-1» ТОВ.— 2008.— 560 с.

Duzhyi ID. Trudnoshchi diahnostryky zakhvoryuvan' plevry [Difficulty of diagnosing of pleural diseases] (Ukr). Sumy. «Mriya-1» TOV; 2008:560.

# Інформована згода пацієнта на публікацію його фотографії у спеціалізованому медичному виданні

Я, \_\_\_\_\_,  
ПІБ пацієнта або його батьків (законних представників)

надаю свою згоду на фотографування мене (або дитини, або особи, законним представником якої є) та усвідомлюю, що мої фотографії будуть опубліковані з освітньою метою у медичному виданні (включно з електронною версією).

Предмет фотографії \_\_\_\_\_

Даючи згоду, я розумію, що не отримаю за це оплату і можу відкликати свою згоду лише до моменту опублікування фотографії.

Мені пояснили, що у разі відмови від фотографування якість та кількість медичних послуг, які мені надаються, не погіршаться.

Я розумію, що знімки будуть доступні широкому загалу, і хоча видавець не буде публікувати мої персональні дані та мінімізує можливість впізнати мене (закриє зображення та надписи, що прямо вказують на мене, за можливості не показуватиме моє обличчя повністю), все ж існує ймовірність, що мене можуть впізнати. Проте я висловлюю згоду, зважаючи на те, що публікація сприятиме підвищенню інформованості та освітнього рівня медичних працівників.

Погоджуючи і підписуючи цю інформовану згоду, я підтверджую, що її положення були мені чітко і зрозуміло роз'яснені.

Підпис пацієнта \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_