

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

# ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований  
науково-практичний спеціалізований журнал

№ 3 (38) 2019

Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ у пацієнтів  
фтизіопульмонологічного профілю

Стан протеолітичної системи  
у хворих на туберкульоз легень

Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції  
в Причорноморському регіоні України  
(2006–2018 рр.)

**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

**№ 3(38)  
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»

**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 № 1 від 05.09.2019 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.

## Комп'ютерна верстка та дизайн

Корженівська А. В.

## Коректор

Теплюк В. М.

Періодичність 4 рази на рік

## 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 19.09.2019 р.

Замовлення № 0319ТЛ

Ум. друк. арк. 11,62

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.

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

03179, м. Київ,


вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

Телефон (044) 298-00-60

E-mail: vitapol3@gmail.com

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

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

 Надруковано на безкислотному папері

Передплатний індекс 49508

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5 Ко-інфекція туберкульоз/ВІЧ у госпіталізованих пацієнтів фтизіопульмонологічного профіля: частота, форми поразення, особливості діагностики (по даним високоспеціалізованого учредження)  
**И.В. Лискина, С.Д. Кузовкова, Л.М. Загаба, О.Д. Николаева**  
Tuberculosis and HIV co-infection in inpatients of phthisio-pulmonological profile: frequency, form of lesion, diagnostic features (according to data of highly specialized institution)  
**I.V. Liskina, S.D. Kuzovkova, L.M. Zagaba, O.D. Nikolaeva**
- 14 Вплив порушень неспецифічної та системної клітинної відповіді на ефективність хіміотерапії мультирезистентного туберкульозу легень  
**І.Л. Платонова, М.І. Сахелашвілі, Н.Є. Лаповець, О.А. Ткач, Г.В. Щурко**  
Influence of violations of non-specific and systemic cell response to the efficiency of the chemotherapy of pulmonary multidrugresistant tuberculosis  
**I.L. Platonova, M.I. Sahelashvili, N.E. Lapovets, O.A. Tkach, G.V. Schurko**
- 20 Стан протеолітичної системи у хворих на туберкульоз легень  
**І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, І.А. Гнатенко**  
The state of the proteolytic system in patients with pulmonary tuberculosis  
**I.D. Duzhiy, G.P. Oleshchenko, I.A. Hnatenko**
- 27 Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції в Причорноморському регіоні України (2006–2018 рр.)  
**К.О. Талалаєв, В.С. Гойдик, Р.С. Вастьянов, А.В. Тодорова**  
HIV infection epidemic situation in the black sea region of Ukraine (2006–2018)  
**K.O. Talalayev, V.S. Goidyk, R.S. Vastyanov, A.V. Todorova**

## ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

- 36 Антифосфоліпідний синдром як причина грудного болю і синдрому плеврального випоту  
**І.Д. Дужий, М.Л. Кузьоменська, О.І. Дужа-Еластал, А.С. Ніколаєнко, В.О. Олещенко, А.В. Юрченко, Н.О. Дмитренко**  
Antiphospholipid syndrome as a cause of chestpain and pleural effusion syndrome  
**I.D. Duzhyi, M.L. Kuzomenska, O.I. Duzha-Elastal, A.S. Nikolaienko, V.O. Oleshchenko, A.V. Yurchenko, N.O. Dmytrenko**
- 42 Клінічний випадок специфічного генералізованого лімфаденіту, ускладненого міліарним туберкульозом легень  
**В.М. Заячук, Н.О. Грицок, І.Я. Макойда, О.П. Мельник-Шеремета, О.Б. Молодовець, Л.А. Баблюк, О.Б. Голубчак, М.Д. Шийка**  
Clinical case of specific generalized lymphadenitis complicated by miliary tuberculosis of lungs  
**V.M. Zaiachuk, N.O. Hrytsiuk, I.Ya. Makoida, O.P. Melnyk-Sheremeta, O.B. Molodovets, L.A. Bubluk, O.B. Holubchak, M.D. Shyika**

## **ПРАКТИКА І ДОСВІД**

- 52 Сучасні підходи до лікування кашлю як провідного симптому респіраторної патології  
**Л.Д. Тодоріко, В.І. Петренко, І.О. Сем'янів, О.С. Шевченко, В.В. Якимець**  
Current approaches of cough treatment, as the leading symptom of respiratory pathology  
**L.D. Todoriko, V.I. Petrenko, I.O. Semianiv, O.S. Shevchenko, V.V. Yakimets**

## **МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

- 60 Консолідовані настанови ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу  
Частина 2  
WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment  
Part 2
- 73 **ТЕЗИ VII НАУКОВОГО СИМПОЗИУМУ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ  
«ІМУНОПАТОЛОГІЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОРГАНІВ ДИХАННЯ І ТРАВЛЕННЯ»  
8—9 жовтня 2019 р., Тернопіль, Україна**  
Theses of VII Scientific Symposium with international participation  
«Immunopathology in diseases of the respiratory and digestive system»  
8—9 October, 2019, Ternopil, Ukraine

## **ДО УВАГИ АВТОРІВ**

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



И.В. Лискина<sup>1</sup>, С.Д. Кузовкова<sup>1</sup>, Л.М. Загаба<sup>1</sup>,  
О.Д. Николаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии  
имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup>Национальная медицинская академия  
последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

## Ко-инфекция туберкулез/ВИЧ у госпитализированных пациентов фтизиопульмонологического профиля: частота, формы поражения, особенности диагностики (по данным высокоспециализированного учреждения)

**Цель работы** — уточнение распространенности туберкулезной инфекции у госпитализированных ВИЧ-положительных пациентов фтизиопульмонологического стационара за 2014–2018 гг. и особенностей ее диагностики при поражении органов грудной полости.

**Материалы и методы.** Методом ретроспективного анализа обработана медицинская документация клиники Института за период 2014–2018 гг. Сформирована база данных, включающая всех пациентов с ВИЧ-инфекцией, пролеченных в стационаре, из которой в дальнейшем была отобрана группа больных с заключительным клиническим диагнозом «ко-инфекция туберкулез/ВИЧ». Среди них было 195 (68,9%) мужчин и 88 (31,1%) женщин. Средний возраст мужчин составил ( $37,0 \pm 0,5$ ), женщин — ( $38,0 \pm 1,2$ ) года. Выделены подгруппы пациентов с учетом локализации туберкулезного процесса в грудной полости. Учитывали общие клинические данные пациентов, наличие сопутствующей патологии, методы диагностики, локализацию и распространенность туберкулезного процесса.

**Результаты и обсуждение.** Среди 496 госпитализированных ВИЧ-положительных пациентов с различной патологией органов грудной полости диагноз туберкулеза, то есть наличие ко-инфекции ВИЧ-ТБ, был установлен в 283 (57,1%) случаях. В 46 (16,3%) случаях диагноз ВИЧ-инфекции установлен впервые во время госпитализации. Коморбидная патология присутствовала у 184 (65,0%) пациентов.

Преобладало специфическое поражение легких — 123 (44%) случая, чаще всего — инфильтративная форма (48,8%). В 33% случаев имело место распространенное туберкулезное поражение — легочное и внелегочное (с вовлечением плевры или лимфатических узлов). В 13% случаев диагностировано изолированное поражение плевры. Основными методами лабораторной диагностики были классические бактериологические методы — простая микроскопия и культуральный посев, положительные результаты которых были получены только в половине всех исследований, а также молекулярно-генотипические тесты. Установлено преобладание мультирезистентных штаммов микобактерий туберкулеза (66,7%).

Приблизительно в половине случаев (44,9%) дополнительно выполнены малоинвазивные процедуры или оперативные вмешательства с лечебно-диагностической целью. Гистологическое исследование подтвердило диагноз туберкулеза в 92% случаев, при отсутствии морфологических признаков были уточнены/установлены диагнозы других оппортунистических заболеваний.

**Выводы.** У госпитализированных ВИЧ-положительных пациентов фтизиопульмонологического профиля в структуре оппортунистической заболеваемости преобладает туберкулезная инфекция — 57,1%. Наибольший удельный вес составляют больные с туберкулезом легких (44%), достаточно большую группу (33%) формируют пациенты с распространенным поражением органов грудной полости.

Положительные результаты традиционных бактериологических исследований были получены приблизительно в половине случаев, что потребовало расширения диагностического алгоритма с выпол-

нением малоинвазивных диагностических процедур с биопсией пораженных тканей и последующим гистологическим исследованием.

Анализ результатов лабораторной диагностики туберкулеза в случаях ко-инфекции ТБ/ВИЧ показал, что наибольшую результативность обеспечивает применение не только разных методов микробиологических исследований, но важной составляющей в диагностическом поиске является гистологическое исследование биопсийного материала.

## Ключевые слова

Ко-инфекция ТБ/ВИЧ, лабораторная диагностика, органы грудной полости.

Несмотря на успехи научно-практических исследований последних десятилетий по изучению особенностей патогенеза, клинического течения и лечения ВИЧ-инфекции, остановить распространение заболевания в мире в настоящее время не удастся. По данным UNAIDS, ежегодно в мире инфицируются ВИЧ 2,3–3,2 млн людей [11].

По рейтинговой оценке UNAIDS, в 2013 г. Украина находилась на 22-й позиции среди 123 стран мира по оценочному количеству людей с ВИЧ-инфекцией. С 1995 г. распространение ВИЧ-инфекции в Украине приобрело характер эпидемии, и на сегодняшний день Украина остается регионом с высоким уровнем распространения ВИЧ. По уточненным статистическим оценкам в отношении ВИЧ/СПИДа, на начало 2017 г. в Украине зарегистрировано 237 тыс. лиц с ВИЧ всех возрастных категорий. В группе лиц старше 15 лет уровень распространенности ВИЧ составил 0,61 %, который является наиболее высоким среди государств Европы и стран постсоветского пространства.

Согласно публикуемым сведениям ежегодного Информационного бюллетеня «ВІЛ-інфекція в Україні» заболеваемость ВИЧ-инфекцией постоянно растет, наблюдается только тенденция к снижению ежегодного темпа прироста. Также параллельно увеличивается количество смертельных исходов от СПИДа. По оценкам экспертов, эпидемическая ситуация стремительно ухудшается с 2014 г., судя по одному из основных ее индикаторов — количеству новых случаев ВИЧ-инфекции. В 2017 г. этот показатель вырос на 6,6 % по сравнению с 2016 г., что соответствует динамике эпидемии приблизительно 10-летней давности. Согласно оценкам экспертов UNAIDS, в Украине на начало 2018 г. зарегистрировано до 240 тыс. лиц с ВИЧ, и только каждый второй знал о своем диагнозе. На 01.05.2018 г. на учете состояли 143 766 ВИЧ-позитивных пациентов, причем каждый третий из них — на стадии СПИДа [5].

Наиболее распространенным СПИД-индикаторным заболеванием в Украине, как и ранее, остается туберкулез (ТБ), причем независимо от того, применяют антиретровирусную терапию

у этих пациентов или нет. В период с 2012 по 2016 г. в стране сохранялся рост заболеваемости на ТБ/ВИЧ (2012 г. — 12,2 на 100 тыс. населения, 2016 г. — 13,2 на 100 тыс. населения). Постоянно увеличивается и доля ко-инфекции ТБ/ВИЧ в структуре заболеваемости [4, 10].

Туберкулез у лиц, инфицированных ВИЧ, представляет собой эпидемию в эпидемии. ВИЧ-инфекция является одним из наиболее важных факторов риска развития туберкулеза [8]. Если опасность заболевания ТБ на протяжении всей жизни ВИЧ-негативных лиц колеблется от 5 до 10 %, то у ВИЧ-позитивных пациентов ежегодный риск развития выраженных форм составляет 8 % [1]. По-видимому, наибольшей опасности развития активного ТБ подвергаются те пациенты, которые ранее были инфицированы ВИЧ, а затем микобактерией туберкулеза (МБТ). Показано, что ТБ может увеличивать скорость репликации ВИЧ, ускоряя таким образом наступление стадии СПИДа [2].

По последним данным ВОЗ, ко-инфекция ТБ/ВИЧ является одной из главных проблем мирового здравоохранения. У лиц с ко-инфекцией вероятность развития активного ТБ в 29,6 раза выше по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции [14]. Туберкулез является основной причиной смерти лиц с ВИЧ-инфекцией, доля которой в смертельных исходах, связанных с ВИЧ, составляет один к пяти.

Известно, что на ранних стадиях ВИЧ-инфекции (число CD4-лимфоцитов в периферической крови превышает 350 клеток/мкл) ТБ развивается как заболевание легких [12]. На поздних стадиях заболевания клинические признаки ТБ часто бывают атипичными, развиваются внелегочные системные процессы. Симптомы, как правило, конституциональные, поражают костный мозг, кости, мочеполовую систему, пищеварительный тракт, печень, периферические лимфатические узлы и центральную нервную систему.

Медики обращают внимание и на сложности своевременной диагностики ТБ в связи с особенностями течения заболевания, в частности на фоне прогрессирования ВИЧ. Вследствие ати-



пичного и порой злокачественного течения многие случаи ко-инфекции ВИЧ/ТБ диагностируют поздно, что может приводить к летальным исходам. Излечения от ТБ достигают в 30% случаев, у многих пациентов возникают рецидивы заболевания, часть пациентов умирают в течение 1–3 лет от прогрессирования ТБ и присоединения других оппортунистических инфекций [10].

Все изложенное выше представляет актуальность исследований разных аспектов ко-инфекции ТБ/ВИЧ среди населения Украины — эпидемиологических, популяционных, клинико-диагностических, социально-экономических.

**Цель работы** — уточнение распространенности туберкулезной инфекции среди госпитализированных ВИЧ-положительных пациентов фтизиопульмонологического стационара за 2014–2018 гг. и особенностей ее диагностики при поражении органов грудной полости.

### Материалы и методы

Исследование проводилось методом ретроспективного анализа медицинской документации (статистических талонов, амбулаторных карт, историй болезни, электронных историй болезни) клиники ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины» за период 2014–2018 гг. Вначале была сформирована выборка всех ВИЧ-инфицированных пациентов, пролеченных в стационаре. Из нее в дальнейшем была отобрана группа больных с заключительным клиническим диагнозом «ко-инфекция туберкулез/ВИЧ», всего 283 случая. Среди них было 195 (68,9%) мужчин и 88 (31,1%) женщин. Средний возраст мужчин составил  $37,0 \pm 0,5$  (диапазон от 13 до 64 лет), женщин —  $38,0 \pm 1,2$  (диапазон от 3 до 75 лет). Выделены отдельные подгруппы пациентов с учетом локализации туберкулезного процесса в грудной полости. Принимали во внимание клинико-морфологическую форму ТБ легких. У всех пациентов учитывали общие клинические данные, в том числе — наличие сопутствующей патологии, результаты различных методов диагностики обеих инфекций, локализацию и распространенность туберкулезного процесса.

В указанный период исследования всего было два случая смертельных исходов (оба — мужчины) с генерализованной формой ТБ на стадии СПИДа.

### Результаты и обсуждение

За 5-летний период исследования среди всех 496 госпитализированных ВИЧ-положительных пациентов с различной патологией органов грудной полости диагноз ТБ, то есть наличие

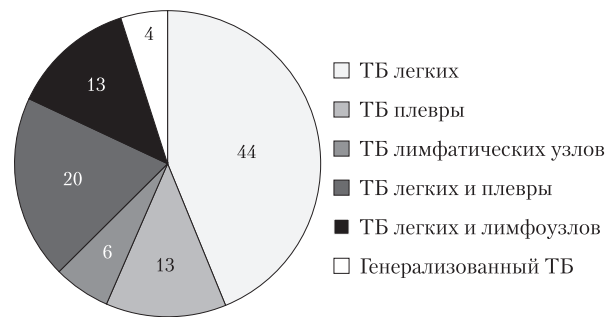


Рисунок. Удельный вес разных форм поражений ТБ органов грудной полости, %

ко-инфекции ВИЧ-ТБ, был установлен в 283 (57,1%) случаях.

Среди этих пациентов в 46 (16,3%) случаях диагноз ВИЧ-инфекции установлен во время госпитализации методом быстрого выявления ВИЧ, в других случаях она была диагностирована ранее, до момента госпитализации. Количество CD4-клеток в периферической крови было известно в 54 (19,1%) случаях. Количество клеток варьировало в широком диапазоне — от 15 до 1 000 клеток/мкл, причем оно не было связано с распространенностью туберкулезного поражения и не было привязано к поражению определенного органа или органов.

Немаловажное значение имеет наличие коморбидной патологии у ВИЧ-положительных пациентов [3]. В группе исследования у 184 (65,0%) пациентов была установлена различная сопутствующая патология. Наиболее часто диагностировали гепатиты В и С или их сочетание, всего был 81 (44,0%) такой случай. Только у 8 (4,3%) пациентов был установлен диагноз «токсический гепатит», вероятнее всего, медикаментозного происхождения. Реже диагностировали орофарингеальный кандидоз (17 случаев; 9,2%), различные заболевания желудочно-кишечного тракта (16 случаев; 8,7%), герпетическую инфекцию (7 случаев; 3,8%), в единичных наблюдениях — другие заболевания.

Проанализированы основные локализации и распространенность туберкулезного процесса в грудной полости. На рисунке представлен удельный вес поражения туберкулезным процессом разных органов за указанный период исследования.

Очевидно, что у ВИЧ-положительных больных преобладало специфическое поражение легких, в 123 случаях был установлен диагноз «туберкулез легких» (44% случаев). Этот результат вполне согласовывается с ранее опубликованными сведениями [10]. Среди этих случаев по клинико-морфологическим формам у 43 (35,0%) пациентов был установлен диссеминированный ТБ



Таблиця 1. Ежегодные результаты бактериологической диагностики МБТ у пациентов с ко-инфекцией, абс.

Год	Бактериологические исследования						Результаты определения резистентности штаммов МБТ					Всего случаев
	Простая микроскопия			Культуральное исследование			Метод МГ*	Чувствительность	Монорезистентность	Полирезистентность	Мультирезистентность	
	+	-	0	+	-	0						
2014	22	36	1	13	17	18	5	8	2	5	4	67
2015	31	37	—	21	20	9	15	12	3	2	12	73
2016	17	29	2	18	21	2	15	9	2	1	19	49
2017	15	31	—	22	21	1	15	11	3	4	11	47
2018	21	25	1	26	16	1	22	8	7	2	16	47
Всего	106	158	4	100	95	31	72	48	17	14	62	283

Примечание. \* Тест-система GeneXpert MBT/RIF.

легких; в 60 (48,8%) случаях — инфильтративный, еще в 8 (6,5%) наблюдениях диагностирован очаговый ТБ. В единичных случаях были выявлены туберкулемы легких и фиброзно-кавернозный ТБ, а также посттуберкулезные изменения в легких. Эти данные также вполне согласуются с результатами исследования А.С. Шевченко (2013) [10].

На втором месте по частоте диагностики оказались случаи ТБ легких с сочетанным поражением плевры или внутригрудных лимфатических узлов, которые совокупно составили 33%. Этот факт можно рассматривать в качестве косвенного свидетельства тенденции к развитию распространенного туберкулезного процесса у пациентов на фоне ВИЧ-инфекции. Генерализованный ТБ был диагностирован в 4% случаев, как правило — милиарная форма туберкулезной инфекции. В одном из этих случаев посмертно диагностирована конкурирующая оппортунистическая инфекция — генерализованный ТБ и криптококкоз, послужившая причиной летального исхода.

У ВИЧ-инфицированных пациентов диагноз активного ТБ базируется на клинических данных с учетом результатов рентгенологических и микробиологических исследований. В случае латентного ТБ ведущее значение приобретают туберкулино- и иммунодиагностические тесты [15]. Согласно протоколам ВОЗ [13], основным методом диагностики туберкулезной инфекции является результат микробиологического исследования. Приоритетны именно бактериологические исследования [9]. Современные методы диагностики ТБ условно можно разделить на две большие группы — фенотипические или классические методы, включающие световую и люминесцентную микроскопию, а также культуральное исследование микроорганизмов, которое позволяет, кроме уточнения вида микобактерии, выяс-

нить чувствительность ее к имеющимся противотуберкулезным препаратам, установить профиль химиорезистентности микобактерий у каждого конкретного больного. Вторая группа — это молекулярно-генетические (МГ) технологии, основанные на выявлении ДНК возбудителя, что позволяет в дальнейшем проводить генетическую идентификацию и также выполнять тест на медикаментозную чувствительность [1].

В настоящее время все эти методы широко используются в клинической практике, в том числе и метод молекулярно-генетической идентификации МБТ, хотя его использование в клинической практике ограничивается наличием и ценой расходных материалов. Представляем обобщенные результаты различных бактериологических исследований по выявлению МБТ в нашей группе пациентов с учетом года исследования (табл. 1).

Анализ представленных данных свидетельствует прежде всего о тенденции к снижению ежегодного абсолютного количества пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ в последние 5 лет. Этот факт можно объяснить высокой настороженностью врачей-инфекционистов в отношении развития ТБ на фоне ВИЧ-инфекции и соответствующим назначением превентивного лечения таким пациентам.

Наиболее часто в лабораторной диагностике инфекции использовали простую микроскопию наиболее доступного для исследования биоматериала (мокроты или промывных вод бронхов). По нашим данным, результаты были получены в 264 (93,3%) случаях. Несколько меньшим было количество культуральных исследований, всего их выполнено 195 (68,9%).

Следует отметить, что приблизительно в половине случаев классических фенотипических бактериологических исследований (простая микроскопия — 59,8%, культуральное исследование —

Таблица 2. Морфологическая диагностика туберкулезного процесса при малоинвазивных процедурах и оперативных вмешательствах у ВИЧ-инфицированных пациентов, абс.

Год	Малоинвазивное или оперативное вмешательство			Всего	Гистологическое заключение			Всего случаев
	ФБС*	ВТС**	Операция***		Прямые признаки ТБ	Косвенные признаки ТБ	Характерные признаки ТБ отсутствуют	
2014	1	25	4	30	20	7	3	30
2015	1	16	12	29	22	5	2	29
2016	2	15	4	21	14	4	2	20
2017	1	19	6	26	20	3	2	25
2018	—	13	8	21	12	8	1	21
Всего	5	88	34	127	88	27	10	125

Примечание. \*Фибробронхоскопия с прямой биопсией стенки бронха и/или трансбронхиальной биопсией легочной ткани; \*\*видеоторакоскопия с биопсией парietальной плевры и/или краевого участка легкого; \*\*\*операции: резекция сегмента или доли легкого; удаление лимфатического узла.

48,7%) были получены отрицательные результаты, то есть эти пациенты не выделяли МБТ. И если у части больных с повторной госпитализацией в анамнезе отмечены положительные результаты микробиологического исследования на МБТ, даже с известным профилем химиорезистентности, то в случае впервые диагностированного ТБ на фоне ВИЧ потребовалось выполнение дополнительных диагностических процедур. Были использованы как метод молекулярно-генетической диагностики, так и гистологическое исследование биопсийного материала, полученного при выполнении малоинвазивных лечебно-диагностических процедур.

Всего было выполнено 72 (25,4%) молекулярно-генетические исследования (как правило, методом GeneXpert MBT/RIF). Используют этот метод преимущественно при подозрении на развитие ТБ по клиническим признакам и с целью диагностики мультирезистентного ТБ. Отмечена тенденция к росту количества таких исследований в последние годы (см. табл. 1).

Достаточно показательны результаты тестов медикаментозной чувствительности штаммов МБТ в период исследования. Были представлены результаты по 141 (49,8%) случаю. В ряде случаев из группы исследования профиль резистентности МБТ был известен на момент госпитализации и снова не повторялся. Кроме того, у пациентов без бактериовыделения установить чувствительность штаммов МБТ не представлялось возможным.

Среди больных с ко-инфекцией и результатами теста медикаментозной чувствительности чувствительные штаммы МБТ выявлены в 34,0% случаев, а среди штаммов с наличием химиорезистентности (всего 93 случая; 66,0%) отмечено значительное преобладание именно мультирезистентных МБТ (66,7%). Полученные резуль-

таты вполне согласуются с ранее полученными результатами подобных исследований [6, 7, 10]. А именно, в более ранних исследованиях было установлено, что впервые диагностированный лекарственно-устойчивый ТБ у больных с ВИЧ-инфекцией характеризуется тяжелой структурой лекарственной устойчивости (ЛУ) с выраженным преобладанием множественной (73,1%) и широкой (16,4%) ЛУ возбудителя. Отмечена практически тотальная ЛУ к изониазиду, стрептомицину и рифампицину. У многих штаммов микобактерий определена устойчивость к противотуберкулезным препаратам резервного ряда, среди которых особенно следует отметить офлоксацин, ЛУ к которому отмечается у каждого четвертого больного. Вышеуказанные особенности ЛУ микобактерий у больных ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, значительно затрудняют выбор химиотерапии, что, несомненно, отражается на эффективности лечения и существенно увеличивает летальность среди пациентов данной категории [6].

Пациентам без бактериовыделения показано проведение малоинвазивных диагностических процедур и дополнительного гистологического исследования биопсийного материала. Кроме того, у небольшого количества больных были показания к выполнению дополнительного оперативного вмешательства при туберкулезном поражении (табл. 2). Соответственно, выполнялись фибробронхоскопия (5 случаев; 1,8%), видеоторакоскопия (88 случаев; 31,1%) в лечебно-диагностических целях. Всего было проведено 93 (32,9%) процедуры за 5 лет. Фибробронхоскопия выполнялась при поражении легких (в том числе — бронхов), а видеоторакоскопия (ВТС) — при вовлечении плевры в патологический процесс, иногда — при патологии внутригрудных лимфатических узлов. В двух

случаях ВТС материал на гистологическое исследование не был направлен. В 34 (12,0%) случаях были выполнены оперативные вмешательства, из них в 14 случаях — при ограниченных формах поражений легких. Еще в 19 случаях проводили эксцизионную биопсию лимфатических узлов с целью уточнения характера их поражения. В одном случае с диагностической целью выполнена биопсия внутригрудного лимфатического узла и краевого отдела легкого.

Согласно обобщенным результатам гистологического исследования, за указанный период получено 125 образцов биологического материала (табл. 2). Из них в 88 (70,4%) случаях в пораженной ткани при гистологическом исследовании выявлены прямые морфологические признаки специфического воспалительного процесса (типичные туберкулезные гранулемы с центральным некрозом). Еще в 27 (21,6%) случаях определялись косвенные признаки туберкулезного поражения (отдельные скопления эпителиоидных клеток и/или лимфоцитарная инфильтрация с наличием многоядерных макрофагов, и/или очаговые некротические изменения и прочее), а в 10 (8,0%) случаях морфологические признаки ТБ не были обнаружены.

Стоит отметить, что из 34 оперативных вмешательств у четверых ВИЧ-инфицированных пациентов с патологией легких при гистологическом исследовании морфологические признаки туберкулезного воспаления не были выявлены, в остальных наблюдениях диагноз туберкулезного воспаления был подтвержден. Это объясняется следующими фактами. В одном случае у пациента с микробиологически верифицированным мультирезистентным ТБ в анамнезе было обнаружено образование в легком неясной природы. При его удалении в результате гистологического исследования был установлен диагноз абсцесса легкого. На момент операции при бактериологическом исследовании МБТ не обнаружены, отрицательный результат был получен и при исследовании операционного материала. В трех других случаях у пациентов был установлен диагноз ТБ легких (по клинико-рентгенологическим и/или лабораторным данным) в сочетании с периферической лимфаденопатией. С целью уточнения патологических изменений именно лимфатических узлов были проведены эксцизионные биопсии соответствующих структур. В двух случаях при гистологическом исследовании материала обнаружены морфологические признаки неспецифического воспалительного процесса, а в одном — признаки развития истинного лимфопролиферативного процесса. Собственно результаты гистологического

исследования позволили уточнить наличие коморбидной патологии в представленных случаях.

При выполнении видеоторакоскопических операций (всего 86 вмешательств с гистологическим исследованием), преимущественно по поводу плеврита неясного генеза, в шести случаях диагноз туберкулезного поражения плевры не подтвержден. Морфологическое исследование снова-таки уточнило развитие сопутствующих заболеваний в большинстве случаев. У двух пациентов диагностировали неспецифическое воспаление плевры, причем у одного из них на фоне гепатита С и изолированного туберкулезного поражения лимфатических узлов; у другого — на фоне ограниченного ТБ правого легкого (по клинико-рентгенологическим данным): в обоих случаях МБТ не были выявлены при бактериологическом исследовании разного биоматериала во время пребывания пациентов в стационаре. Еще в одном случае установлен диагноз реактивного плеврита на фоне ограниченного инфильтративного ТБ легких, без микробиологической верификации. Также в одном случае установлен диагноз эмпиемы плевры на фоне диссеминированного ТБ легких и гепатита С и получены отрицательные результаты классических бактериологических исследований. И еще в двух случаях были установлены такие гистологические диагнозы: хронический фибринозный плеврит (на фоне мультирезистентного инфильтративного ТБ легких по данным анамнеза, на момент госпитализации МБТ не обнаружены) и фиброзный плеврит (с бактериологическим подтверждением наличия МБТ). Таким образом, только в одном из шести этих случаев было подтверждено наличие МБТ при культуральном микробиологическом исследовании операционного материала.

Во всех пяти случаях диагностических фибро-бронхоскопий при подозрении на поражение бронхов специфическим туберкулезным процессом, по результатам морфологического исследования, был подтвержден клинический диагноз.

Результативность гистологического исследования в отношении диагностики туберкулезного процесса с учетом характера выполненных хирургических вмешательств составила: при фибро-бронхоскопии — 100%; при ВТС — 93,0% и по результатам резекций легкого или эксцизионных биопсий лимфатических узлов — 88,2%.

Общая результативность гистологической диагностики составила 92,0%. Если учитывать только наличие прямых морфологических признаков туберкулезного воспаления в материале биопсий и операционном материале, то уровень





І.В. Ліскіна<sup>1</sup>, С.Д. Кузовкова<sup>1</sup>, Л.М. Загаба<sup>1</sup>, О.Д. Ніколаєва<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

## Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ у госпіталізованих пацієнтів фтизіопульмонологічного профілю: частота, форми ураження, особливості діагностики (за даними високоспеціалізованого закладу)

**Мета роботи** — визначення поширеності туберкульозної інфекції в госпіталізованих ВІЛ-позитивних пацієнтів фтизіопульмонологічного стаціонару за 2014–2018 рр. та особливостей її діагностики при ураженні органів грудної порожнини.

**Матеріали та методи.** Методом ретроспективного аналізу опрацьовано медичну документацію клініки Інституту за період 2014–2018 рр. Сформовано базу даних, яка охоплює всіх пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, пролікованих у стаціонарі, з якої надалі було відібрано групу хворих із заключним клінічним діагнозом «ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ». Серед них було 195 (68,9%) чоловіків та 88 (31,1%) жінок. Середній вік чоловіків складав ( $37,0 \pm 0,5$ ), жінок — ( $38,0 \pm 1,2$ ) року. Виокремлено підгрупи пацієнтів з урахуванням локалізації туберкульозного процесу в грудній порожнині. До уваги брали загальні клінічні дані пацієнтів, наявність супутньої патології, методи діагностики, локалізацію та поширеність туберкульозного процесу.

**Результати та обговорення.** Серед 496 госпіталізованих ВІЛ-позитивних пацієнтів із різною патологією органів грудної порожнини діагноз туберкульозу, тобто наявність ко-інфекції ВІЛ/ТБ, був установлений у 283 (57,1%) випадках. У 46 (16,3%) випадках діагноз ВІЛ-інфекції встановлено вперше під час госпіталізації. Коморбідна патологія визначена у 184 (65,0%) пацієнтів.

Переважало специфічне ураження легень — 123 (44%) випадки, найчастіше — інфільтративна форма (48,8%). У 33% випадках мав місце розповсюджений туберкульозний процес — у легенях та позалегеново (із залученням плеври або лімфатичних вузлів). У 13% випадків діагностовано ізольоване ураження плеври. Основними методами лабораторної діагностики були класичні бактеріологічні методи — проста мікроскопія та культуральний посів, позитивні результати яких були отримані лише в половині усіх досліджень, а також молекулярно-генотипові тести. Встановлено переважання мультирезистентних штамів мікобактерій туберкульозу (66,7%).

Приблизно в половині випадків (44,9%) додатково проводили малоінвазивні процедури або оперативні втручання з лікувально-діагностичною метою. Гістологічне дослідження підтвердило діагноз туберкульозу в 92% випадків, при відсутності морфологічних ознак були уточнені/встановлені діагнози інших опортуністичних захворювань.

**Висновки.** У госпіталізованих ВІЛ-позитивних пацієнтів фтизіопульмонологічного профілю в структурі опортуністичної захворюваності переважає туберкульозна інфекція — 57,1%. Найбільшу питому вагу складають хворі на туберкульоз легень (44%), також досить велику групу (33%) формують пацієнти з розповсюдженим ураженням органів грудної порожнини.

Позитивні результати традиційних бактеріологічних досліджень були отримані приблизно в половині випадків, що вимагало розширення діагностичного алгоритму з проведенням малоінвазивних діагностичних процедур з біопсією уражених тканин та подальшим гістологічним дослідженням.

Аналіз результатів лабораторної діагностики туберкульозу у випадках ко-інфекції ТБ/ВІЛ показав, що найбільшу результативність забезпечує застосування не тільки різних методів мікробіологічних досліджень, але важливою складовою діагностичного пошуку є гістологічне дослідження біопсійного матеріалу.

**Ключові слова:** ко-інфекція ТБ/ВІЛ, лабораторна діагностика, органи грудної порожнини.

I.V. Liskina<sup>1</sup>, S.D. Kuzovkova<sup>1</sup>, L.M. Zagaba<sup>1</sup>, O.D. Nikolaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>P.L. Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv, Ukraine

## Tuberculosis and HIV co-infection in inpatients of phthisio-pulmonological profile: frequency, form of lesion, diagnostic features (according to data of highly specialized institution)

**Objective** – to clarify the prevalence of tuberculosis infection in HIV-positive inpatients of the TB hospital for 2014–2018 and features of its diagnosis in the affection of the chest cavity organs.

**Materials and methods.** The method of retrospective analysis was used to process medical records of the Institute's clinic for the period 2014–2018. A database has been formed that includes all patients with HIV infection treated in the hospital, from which a group of patients with a final clinical diagnosis of co-infection tuberculosis and HIV was subsequently selected.

Among them were 195 (68.9 %) men and 88 (31.1 %) women. The average age of men was ( $37.0 \pm 0.5$ ), women – ( $38.0 \pm 1.2$ ) years. Separate subgroups of patients were selected, taking into account the localization of the tuberculous process in the chest cavity. The general clinical data of patients, the presence of comorbidities, diagnostic methods, localization and prevalence of the tuberculous process were taken into account.

**Results and discussion.** Among 496 hospitalized HIV-positive patients with various pathologies of the chest cavity, the diagnosis of tuberculosis, that is, the presence of HIV-TB co-infection, was established in 283 (57.1 %) cases. In 46 (16.3 %) cases the diagnosis of HIV infection was established for the first time during hospitalization. Comorbid pathology was present in 184 (65.0 %) patients.

Specific lung damage prevailed, 123 (44 %) cases, most often infiltrative tuberculosis (48.8 %). In 33 % of cases, there was a widespread tuberculous lesion – pulmonary and extrapulmonary (pleura or lymph nodes were involved). Isolated pleural lesion was diagnosed in 13 % of cases. The main methods of laboratory diagnostics were classical bacteriological methods – simple direct light microscopy and MBT culture, the positive results of which were obtained in only half of all studies, as well as molecular-genotypic tests. Prevalence of multidrug-resistant MBT strains was found (66.7 %).

In about half of the cases, (44.9 %), additional mini-invasive procedures or surgical interventions with therapeutic and diagnostic purposes were performed. Histological examination confirmed the diagnosis of tuberculosis in 92 % of cases, whereas in the absence of signs of tuberculosis, diagnoses of other opportunistic diseases were most often specified/established.

**Conclusions.** In HIV-positive inpatients of a phthisiopulmonary profile, tuberculosis infection prevails in the structure of opportunistic morbidity, 57.1 %. The largest proportion of patients consist cases with pulmonary tuberculosis (44 %), is also a large group (33 %), formed by patients with the extended lesion of the organs of the chest cavity.

Positive results of traditional bacteriological studies were obtained in approximately half of the cases, which required an expansion of the diagnostic algorithm with the implementation of mini-invasive diagnostic procedures with biopsy of the affected tissues and subsequent histological examination.

Analysis of the results of laboratory diagnostics of tuberculosis in cases of TB/HIV co-infection showed that the use of not only different microbiological research methods is most effective, but an important component in the diagnostic search is the histological examination of biopsy material.

**Key words:** TB/HIV co-infection, laboratory diagnostics, chest cavity organs.

---

### Контактна інформація:

Ліскіна Ірина Валентинівна, д. мед. н., ст. наук. співр., зав. лабораторії патоморфології  
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10  
Тел. (044) 275-55-11  
E-mail: liskina@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 24 липня 2019 р.



І.Л. Платонова, М.І. Сахелашвілі, Н.Є. Лаповець,  
О.А. Ткач, Г.В. Щурко

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

## Вплив порушень неспецифічної та системної клітинної відповіді на ефективність хіміотерапії мультирезистентного туберкульозу легень

**Мета роботи** — установити порушення в системі імунітету, які обтяжують перебіг та знижують результативність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.

**Матеріали та методи.** Порівняльний аналіз порушень у ланці неспецифічної та системної клітинної імунної відповіді проведено у 44 хворих на вперше діагностований деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень (ВДД МРТБЛ) з ефективною, малоефективною та неефективною антимікобактеріальною терапією.

**Результати та обговорення.** У хворих на ВДД МРТБЛ з неефективною та малоефективною терапією порівняно з ефективно лікованими наявний різко виражений гуморальний тип імунної відповіді: підвищений у середньому на 20–25 % вміст IgA ( $p < 0,05$ ), IgM ( $p < 0,05$ ), IgE ( $p < 0,05$ ) та рівень циркулюючих імунних комплексів ( $p < 0,05$ ); знижений вміст катіонних лізосомальних білків (КЛБ) гранулоцитарних лейкоцитів ( $p < 0,001$ ), пригнічена проліферативна активність Т-лімфоцитів на неспецифічний (ФГА;  $p < 0,05$ ) та специфічний (ППД-Л;  $p < 0,05$ ) мітоген. У неефективно лікованих пацієнтів у 2,0 разу частіше виявляли пригнічення на 30–50,0 % і більше проліферативної активності Т-лімфоцитів, в 1,7 разу зростання частки осіб з ознаками туберкулінової анергії специфічних Т-лімфоцитів та у 1,5 разу питомої ваги хворих зі зниженим вмістом КЛБ гранулоцитів. Суттєві порушення в системі імунітету констатувалися у 70 % хворих з неефективним і у 29,4 % з ефективним лікуванням.

**Висновки.** Прогресуванню специфічного процесу та зниженню ефективності антимікобактеріальної терапії мультирезистентного туберкульозу легень сприяють: наявність Т-клітинної імунодепресії у вигляді зменшення більше ніж на 30,0 % Т-лімфоцитарного пулу та пригнічення їхньої проліферативної активності; туберкулінова толерантність специфічних Т-лімфоцитів, фагоцитарна недостатність, зумовлена зниженням на 30–50,0 % вмісту КЛБ гранулоцитарних лейкоцитів.

### Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз легень, імунітет, ефективність хіміотерапії.

На сьогодні у світі та в Україні зокрема зберігається тенденція до збільшення кількості хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) та туберкульоз із розширеною медикаментозною резистентністю мікобактерій туберкульозу (МБТ) до антимікобактеріальних препаратів (АМБП). У 2014 р. Україна вперше ввійшла до списку п'яти країн світу і досі залишається в п'ятірці перших з найвищим тягарем

щодо МРТБ (2/3 частки від усього світового МРТБ) [3, 8, 12].

Поява та поширення лікарсько-стійких штамів МБТ до АМБП є визначальними факторами й однією з причин зниження ефективності етіотропної терапії, що становить значну небезпеку для оточення та несприятливо позначається на епідемічній ситуації з туберкульозу в цілому [1, 4, 7].

Доведено, що виникнення, перебіг, ефективність лікування та наслідки специфічного запалення значною мірою зумовлені імунологічною реактивністю організму [2, 5, 6, 9, 11]. Тому



виявлення ключових порушень у системі імунітету, які сприяють виникненню та розвитку захворювання, відкриває перспективи для застосування цілеспрямованої імунотерапевтичної терапії як одного з можливих варіантів підвищення результативності лікування МРТБ, що є актуальним та важливим.

**Мета роботи** — установити порушення в системі імунітету, які обтяжують перебіг та знижують результативність лікування хворих на МРТБ легень.

### Матеріали та методи

Вивчення порушень у ланці неспецифічної та системної клітинної імунної відповіді проведено у 44 хворих на вперше діагностований деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень (ВДД МРТБЛ), які перебували на стаціонарному лікуванні в КУ ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» упродовж 2014–2015 рр. Чоловіків було 68,2% (30), частка жінок становила 31,8% (14). Дисемінований процес діагностували у 72,7% (32) осіб, інфільтративну форму — у 27,3% (12). Резистентність МБТ до двох основних АМБП I ряду — ізоніазиду (H) та рифампіцину (R) — виявляли в 11,4% (5), RH+ до інших АМБП I ряду — у 25,0% (11), RH+ до АМБП I та II ряду — у 31,8% (14), розширену резистентність — у 31,8% (14) пацієнтів. Схему лікування хворих на ВДД МРТБЛ призначали з урахуванням тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ до АМБП відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу надання первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної високоспеціалізованої медичної допомоги. Туберкульоз», затвердженого наказом МОЗ України від 04.09.2014 № 620.

Для встановлення та визначення порогових значень порушень у системі імунітету, які могли б впливати на перебіг специфічного запалення та результативність лікування, проведено аналіз вихідних значень (до початку лікування) імунологічних показників у хворих з різною ефективністю антимікобактеріальної терапії (АМБТ), зокрема: ефективною, малоефективною та неефективною. Ефективність хіміотерапії (ХТ) оцінювали на етапі завершення інтенсивної фази лікування за загальноприйнятими критеріями: показниками знебацелення та динамікою рентгенологічних змін у легеневій тканині. Дослідні групи хворих на ВДД МРТБЛ формували залежно від результативності лікування. У 1-шу групу ввійшли 17 пацієнтів з ефективною ХТ, у яких спостерігали позитивну рентгенологічну картину та припинення бактеріовиділення. Друга група —

17 хворих з малоефективною ХТ, у яких під дією АМБТ зазначено знебацелення та незначну позитивну або ж відсутню рентгенологічну динаміку. Третя група — 10 пацієнтів з неефективною ХТ, у яких протягом інтенсивної фази лікування бактеріовиділення не припинялося (чи відбувалася його реверсія) і рентгенологічна динаміка була негативною. Сформовані групи були близькими за клінічними формами, структурою резистентності МБТ до АМБП.

Оцінку порушень системної клітинної відповіді проводили на основі визначення показників загальної кількості Т-лімфоцитів (Е-РУК), їхньої проліферативної активності в реакції бласттрансформації лімфоцитів з фітогемаглютиніном (РБТЛ з ФГА), які відображали загальну картину Т-клітинної відповіді. Специфічний протитуберкульозний імунітет характеризували показники імунного розеткотворення (І-РУК) та РБТЛ з туберкуліном (ППД-Л). Дослідження бласттрансформувальної активності лімфоцитів з мітогенами ФГА (фірма Reanal, США) та ППД-Л проводили мікрометодом І.І. Копелян та М.П. Григор'євої (1972).

Неспецифічну клітинну відповідь оцінювали за показниками фагоцитарної активності нейтрофілів: фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного індексу (ФІ), загальної окисно-відновної активності нейтрофілів у тесті відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест), катіонних лізосомальних білків (КЛБ) гранулоцитів. Функціональні особливості В-системи імунітету характеризували імуноглобуліни IgA, IgM, IgG, IgE, рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Визначення імунологічних тестів проводили за загальноприйнятими методиками. Межі норми встановлювали на основі результатів досліджень, отриманих у 30 практично здорових осіб, донорів.

Статистичну обробку даних здійснювали методом варіаційної статистики з обчисленням середніх величин (M), похибки вибіркового дослідження (m), середньоквадратичного відхилення ( $\sigma$ ), коефіцієнта (t), різниці вірогідності (p) за таблицею Стюдента [10] та за допомогою комп'ютерного пакета програм у системі Excel.

### Результати та обговорення

У наукових публікаціях [5, 6] наведено результати досліджень характеру порушень та динаміки змін у системі імунітету в процесі лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Завданням цього етапу роботи було вивчити особливості імунологічної реактивності хворих на ВДД МРТБЛ з ефективною, мало-

Таблиця 1. Особливості вихідних імунологічних порушень у хворих на МРТБ легень з різною ефективністю хіміотерапії (М ± m)

Показник	Результативність інтенсивної хіміотерапії			
	Донори (n = 30)	1-ша група (n = 17)	2-га група (n = 17)	3-тя група (n = 10)
ФЧ	6,8 ± 0,5	6,2 ± 0,3	7,1 ± 0,5	6,0 ± 0,4
ФІ, %	67,1 ± 3,1	55,7 ± 1,9*	61,7 ± 2,8	57,3 ± 2,0*
НСТ, %	9,3 ± 0,8	22,1 ± 1,4*	21,7 ± 1,6*	21,0 ± 1,1*
КЛБ, %	78,6 ± 2,4	67,1 ± 2,1*	64,1 ± 3,1*	57,7 ± 1,8**
Е-РУК, %	46,1 ± 2,8	33,1 ± 2,0*	29,4 ± 2,3*	29,6 ± 1,5*
РБТЛ з ФГА, %	45,6 ± 2,1	32,8 ± 1,2*	27,9 ± 2,0**	28,6 ± 1,7**
І-РУК, %	4,2 ± 0,3	8,8 ± 0,3*	8,5 ± 0,2*	8,8 ± 0,4*
РБТЛ з ППД-Л, %	1,3 ± 0,2	3,0 ± 0,4*	1,7 ± 0,2 <sup>#</sup>	1,9 ± 0,3**
IgA, г/л	1,88 ± 0,11	4,66 ± 0,15*	5,83 ± 0,17**	5,07 ± 0,13**
IgM, г/л	1,15 ± 0,09	2,56 ± 0,12*	3,51 ± 0,14**	2,97 ± 0,10**
IgG, г/л	12,8 ± 1,5	25,6 ± 1,6*	27,4 ± 1,9*	21,9 ± 2,3*
IgE, МО	62,5 ± 9,4	142,5 ± 5,4*	151,8 ± 6,3*	161,3 ± 6,5**
ЦІК, од. опт. щільн.	78,1 ± 5,6	165,9 ± 6,2*	187,1 ± 7,1**	184,1 ± 5,9**

Примітка. \* Різниця достовірна відносно групи донорів ( $p < 0,05$ — $0,001$ ); <sup>#</sup> різниця достовірна відносно групи хворих з ефективною ХТ ( $p < 0,05$ — $0,001$ ).

ефективною та неефективною АМБТ, установити та визначити порогові значення порушень, які могли б ускладнювати перебіг специфічного процесу та впливати на ефективність ХТ.

Аналіз результатів досліджень виявив різні за інтенсивністю порушення вихідного (базового) імунного фону у хворих на ВДД МРТБЛ. Практично у третини пацієнтів відмічено різке пригнічення імунітету, а саме: у 29,5% осіб — зменшення відносно показників норми на 35—50,0% кількості Т-лімфоцитів та пригнічення їхньої функціональної активності; у 27,3% хворих — туберкулінову толерантність специфічних Т-лімфоцитів; у половини осіб (47,7%), — недостатність кисеньнезалежного метаболізму гранулоцитів зі зниженням більше ніж на 20,0% вмісту КЛБ.

Установлено, що у хворих на ВДД МРТБЛ з різною ефективністю АМБТ картина вихідного імунного фону та глибина порушень відрізнялися. В осіб з малоефективною (2-га група) і неефективною (3-тя група) ХТ характер початкових імунологічних порушень близький. Статистично підтвердженими були зміни в системі імунітету між 1-ю та 2-ю і 3-ю групами. Дослідження показали, що в неефективно лікованих осіб специфічне запалення супроводжувалося функціональними порушеннями фагоцитарного захисту, зумовленими різким пригніченням кисеньнезалежного метаболізму гранулоцитів. Так, у хворих 3-ї групи вихідні значення КЛБ відповідали величинам (57,7 ± 1,8)%, у пацієнтів 2-ї та 1-ї — (64,1 ± 3,1)% ( $p < 0,05$ ) і (67,1 ± 2,1)% ( $p < 0,01$ ) відносно (78,6 ± 2,4) у донорів (табл. 1).

Потрібно відзначити, що в 1-й групі хворих базові значення недостатності вмісту КЛБ гра-

нулоцитів зазначено у 47,1% (у 8 із 17) осіб, у яких зниження КЛБ до 20,0% відмічено в 62,5% (5), у межах 30—50,0% — у 37,5% (3) пацієнтів. У 2-й групі зниження КЛБ виявляли у 58,8% (у 10 із 17) обстежених, до 20,0% — у 50,0% (5) і в межах 30—50,0% — у 50,0% (5 осіб). У 3-й групі відносно 1-ї в 1,7 разу зростала до 80,0% (у 8 з 10) питома вага хворих зі зниженим вмістом КЛБ гранулоцитів. У цій групі зменшення величин КЛБ до 20,0% виявляли у 37,5% (3) пацієнтів, на 30—50,0% — у 62,5% (5) осіб, що в 1,7 та 1,3 разу частіше, ніж у 1-ї та 2-ї групах.

Неповноцінність фагоцитарного захисту у хворих з неефективною та малоефективною ХТ порівняно з ефективно лікованими поєднувалася з виразнішими порушеннями в ланці Т-клітинного імунітету, серед яких — зменшення загальної популяції Т-лімфоцитів (Е-РУК;  $p < 0,05$ ) та пригнічення їхньої функціональної активності (РБТЛ з ФГА;  $p < 0,05$ ). Вихідні величини Е-РУК у хворих 1, 2, 3-ї груп становили: (33,1 ± 2,0)%, (29,6 ± 1,5)% ( $p < 0,05$ ), (29,4 ± 2,3)% ( $p < 0,05$ ) відповідно, що на 28,0; 36,2; 35,7% менше від показників у донорів ( $p < 0,001$ ). Аналогічну закономірність у сформованих групах констатували також для показників РБТЛ з ФГА, величина якої дорівнювала: (32,8 ± 1,2)% у 1-ї групі, (27,9 ± 2,0)% ( $p < 0,05$ ) і (28,6 ± 1,7)% ( $p < 0,05$ ) у 2-ї та 3-ї групах.

Виявлено, що серед пацієнтів з низькою ефективністю ХТ удвічі зростала частка осіб зі зниженою на 30—65% проліферативною активністю Т-лімфоцитів. Так, у 2-ї і 3-ї групах, на відміну від 1-ї, пригнічення РБТЛ з ФГА на 55—65,0%

Таблиця 2. Вихідні значення проліферативної активності Т-лімфоцитів у реакції РБТЛ з ФГА у хворих на МРТБ легень з різною ефективністю хіміотерапії

Група	Проліферативна активність Т-лімфоцитів (РБТЛ з ФГА)							
	Нижня межа норми		Пригнічення на 10—15%		Пригнічення на 30—50%		Пригнічення на 55—65%	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-ша група (ефективна ХТ), n = 17	7	41,2	5	29,4	5	29,4	—	—
2-га група (малоефективна ХТ), n = 17	3	17,6	5	29,4	6	35,3	3	17,6
3-тя група (неефективна ХТ), n = 10	2	20,0	2	20,0	3	30,0	3	30,0

установлено у 17,6% (у 3 із 17) та 30,0% (у 3 із 10) відповідно, що вказувало на значне пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів та, відповідно, на неповноцінність Т-клітинної імунної відповіді. У хворих 1-ї групи пригнічення РБТЛ з ФГА більше ніж на 50% не встановлено (табл. 2).

Вихідні показники специфічного протитуберкульозного імунітету у трьох групах хворих характеризував збільшений у 2 рази відносно донорів пул специфічних до туберкуліну Т-лімфоцитів (І-РУК). Базові показники І-РУК відповідали ( $8,8 \pm 0,3$ ) у 1-й групі, ( $8,5 \pm 0,2$ ) у 2-й та ( $8,8 \pm 0,4$ ) % у 3-й групах.

Водночас проліферативна здатність специфічних Т-лімфоцитів у відповідь на ППД-Л суттєво відрізнялася. У 1-й групі вихідні показники РБТЛ з ППД-Л становили ( $3,0 \pm 0,4$ ), у 2-й і 3-й групах — ( $1,7 \pm 0,2$ ) ( $p < 0,05$ ) та ( $1,9 \pm 0,3$ ) % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Зменшення середньоарифметичного значення показника РБТЛ з ППД-Л у 2-й і 3-й групах хворих відбувалося за рахунок зростання частки осіб з ознаками туберкулінової анергії, на яку припадало 41,2 (у 7 із 17) і 40,0% (у 4 із 10), а частка осіб з гіперактивною специфічною відповіддю складала: 11,8 (2) і 10,0% (1), відповідно. У групі ефективно лікованих хворих, навпаки, зростала приблизно у 3 рази: 35,3% (у 6 із 17) — питома вага осіб з гіперактивними специфічними реакціями, а туберкулінову толерантність специфічних Т-лімфоцитів виявляли приблизно в 1,7 разу рідше, у 23,5% (у 4 із 17) хворих.

У хворих на ВДД МРТБЛ порівняно з групою донорів різко активована гуморальна ланка імунітету. Проте інтенсивність антитілоутворення IgA, IgM, IgG, IgE та комплексоутворення ЦІК у хворих з неефективною (малоефективною) терапією приблизно на 20—25% вища, ніж в ефективно лікованих. Зокрема в 1-й групі хворих вміст IgA становив ( $4,66 \pm 0,15$ ), а у 2-й та 3-й — ( $5,83 \pm 0,17$ ) ( $p < 0,001$ ) та ( $5,07 \pm 0,13$ ) г/л ( $p < 0,05$ ) відповідно; IgM — ( $2,56 \pm 0,12$ ) від-

носно ( $3,51 \pm 0,14$ ) ( $p < 0,01$ ) і ( $2,97 \pm 0,10$ ) г/л ( $p < 0,05$ ); IgE — ( $142,5 \pm 5,4$ ) відносно ( $151,8 \pm 6,3$ ) ( $p > 0,05$ ) і ( $161,3 \pm 6,5$ ) МО ( $p < 0,05$ ); ЦІК — ( $165,9 \pm 6,2$ ) відносно ( $187,1 \pm 7,1$ ) ( $p < 0,05$ ) і ( $184,1 \pm 5,9$ ) од. опт. щільн. ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Посилене продукування імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів на тлі пригнічення клітинних реакцій (фагоцитарної активності нейтрофілів, проліферативної здатності Т-лімфоцитів у відповідь на ФГА), зниження катіонних лізосомальних білків гранулоцитарних лейкоцитів, зростання питомої частки туберкулінових анергій опосередковано вказувало на супресію Тх-1 (Т1-хелперної) імунної відповіді та її перебіг за гуморальним типом, що відмічено у хворих на МРТБ, здебільшого в неефективно лікованих, і давало підстави вважати ці порушення такими, що ускладнюють перебіг процесу та впливають на результативність лікування.

Дослідженнями підтверджено в 70% пацієнтів з малоефективною та неефективною ХТ наявність суттєвих базових порушень у системі імунітету. У осіб 2-ї (у 52,9%) та 3-ї (у 60,0%) груп в 1,8 та 2,0 разу частіше, ніж в осіб 1-ї (у 29,4%), спостерігали пригнічення на 30—50,0% і більше проліферативної активності Т-лімфоцитів на дію ФГА, в 1,7 разу зростання питомої частки хворих з ознаками туберкулінової анергії специфічних Т-лімфоцитів (41,2 і 40,0% відповідно), в 1,5 разу питомої ваги хворих (сумарно 69,4%) зі зниженим вмістом гранулоцитарних катіонних лізосомальних білків. Зниження на 30—50,0% КЛБ в 1,7 разу частіше виявляли у хворих з неефективною ХТ. Аналогічні за інтенсивністю порушення в системі імунного захисту відмічено лише у 29,4% (у 5 із 17) ефективно лікованих пацієнтів.

## Висновки

До прогресування специфічного процесу, спричиненого мультирезистентними штамми МБТ, та зниження ефективності ХТ призводять: при-

гнічення клітинних реакцій неспецифічного та системного імунітету — наявність Т-клітинної імунодепресії у вигляді зменшення більше ніж на 30,0% Т-лімфоцитарного пулу та пригнічення їхньої проліферативної активності; туберкулінова толерантність специфічних Т-лімфоцитів, фагоцитарна недостатність пов'язана зі знижен-

ням на 30,0–50,0% вмісту катіонних лізосомальних білків гранулоцитарних лейкоцитів.

Хворих на МРТБ потрібно розглядати як пріоритетну групу для застосування на ранніх етапах специфічного лікування імунотерапевтичних засобів — одного з факторів підвищення результативності АМБТ.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — І.Л. Платонова, М.І. Сахелашвілі; збір матеріалу — О.А. Ткач, М.І. Сахелашвілі; імунологічні дослідження — І.Л. Платонова, Н.Є. Лаповець, Г.В. Щурко; статистична обробка даних — Н.Є. Лаповець, Г.В. Щурко; опрацювання та аналіз матеріалу — І.Л. Платонова, М.І. Сахелашвілі; написання тексту — І.Л. Платонова.

## Список літератури

1. Литвиненко Н.А. Фактори ризику щодо виникнення розширеної та пре-розширеної резистентності МБТ серед пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом // Сучасні медичні технології.— 2014.— № 2.— С. 36–42.
2. Мордык А.В., Батищева Т.Л., Брюханова Н.С., Пузырева Л.В. Влияние иммунологических нарушений на исход впервые выявленного инфильтративного туберкулеза у социально сохраненных пациентов // Инфекция и иммунитет.— 2014.— Т. 4, № 4.— С. 353–358.
3. Нізова Н.М., Павлова О.В., Щербінська А.М. та ін. Туберкульоз в Україні: Аналітично-статистичний довідник МОЗ України.— К.: «Бланк-Прес», 2015.— 116 с.
4. Овчинникова Ю.З., Корнева Н.В., Старшинова А.А. и др. Низкая эффективность химиотерапии у детей в условиях широкого распространения лекарственной устойчивости возбудителя // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2014.— № 3 (18).— С. 107–108.
5. Платонова І.Л., Лаповець Н.Є., Штибель Г.Д. та ін. Паралелі імунологічних порушень у хворих на вперше діагностований хіміочутливий і мультирезистентний туберкульоз легень // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2016.— № 2.— С. 50–55.
6. Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Ткач О.А. та ін. Динаміка змін у системі імунітету хворих на мультирезистентний туберкульоз легень протягом інтенсивної фази лікування // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2017.— № 3.— С. 77–83.
7. Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Варицька Г.О., Сенько Ю.О. Вартість-ефективність скороченого 12-місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2017.— № 2 (29).— С. 11–17.
8. 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.
9. Чернушенко Е.Ф., Панасюкова А.Р. Иммунологические механизмы прогрессирования туберкулеза // Екологічні проблеми у фізіатрії і пульмонології: Матер. наук.-практ. конфер.— К.: Б. в., 2004.— С. 222–225.
10. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований.— СПб: ВМедА, 2011.— 318 с.
11. Flynn J.L., Chan J. Immune evasion by Mycobacterium tuberculosis: living with the Enemy // Curr. Opin. Immunol. Cell Mol. Biol.— 2003.— Vol. 15.— P. 450–455.
12. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015.— Geneva: WNO, 2015.— 68 p.

І.Л. Платонова, М.І. Сахелашвілі, Н.Є. Лаповець, Е.А. Ткач, Г.В. Щурко  
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

## Влияние нарушений неспецифического и системного клеточного ответа на эффективность химиотерапии мультирезистентного туберкулеза легких

**Цель работы** — установить нарушения в системе иммунитета, отягощающие течение и снижающие результативность лечения больных мультирезистентным туберкулезом легких.

**Материалы и методы.** Сравнительный анализ нарушений в звене неспецифического и системного клеточного иммунного ответа проведен у 44 больных с впервые диагностированным деструктивным мультирезистентным туберкулезом легких (ВДД МРТБЛ) с эффективной, малоэффективной и неэффективной антимикобактериальной терапией.

**Результаты и обсуждение.** У больных ВДД МРТБЛ с неэффективной и малоэффективной терапией по сравнению с успешным лечением отмечен резко выраженный гуморальный тип иммунного ответа — повышенные в среднем на 20–25% содержание IgA ( $p < 0,05$ ), IgM ( $p < 0,05$ ), IgE ( $p < 0,05$ ) и уровень циркулирующих иммунных комплексов ( $p < 0,05$ ); пониженное содержание катіонних лізосомальних білків (КЛБ) гранулоцитарних лейкоцитів ( $p < 0,001$ ), подавлення проліферативної активності Т-лімфоцитів на неспецифічний (ФГА;  $p < 0,05$ ) і специфічний (ППД-Л;  $p < 0,05$ ) митоген. У пацієнтів з неефективним лікуванням в 2,0 рази частіше спостерігалося



подавлення на 30–50,0 % и более пролиферативной активности Т-лимфоцитов, в 1,7 раза увеличилась доля лиц с признаками туберкулиновой анергии специфических Т-лимфоцитов и в 1,5 раза возрос удельный вес больных с пониженным содержанием КЛБ гранулоцитов. Существенные нарушения в системе иммунитета констатировались у 70 % больных с неэффективным и у 29,4 % с эффективным лечением.

**Выводы.** Прогрессирование специфического процесса и снижение эффективности антимикобактериальной терапии мультирезистентного туберкулеза легких вызывают: наличие Т-клеточной иммунодепрессии в виде уменьшения более чем на 30,0% Т-лимфоцитарного пула и угнетение их пролиферативной активности; туберкулиновая толерантность специфических Т-лимфоцитов, фагоцитарная недостаточность, обусловленная снижением на 30,0–50,0% содержания КЛБ гранулоцитарных лейкоцитов.

**Ключевые слова:** мультирезистентный туберкулез легких, иммунитет, эффективность химиотерапии.

I.L. Platonova, M.I. Sahelashvili, N.E. Lapovets, O.A. Tkach, G.V. Schurko  
Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

## Influence of violations of non-specific and systemic cell response to the efficiency of the chemotherapy of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis

**Objective** – is to establish violations in the immune system that aggravate the course and reduce the effectiveness of the treatment of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis.

**Materials and methods.** A comparative analysis of violations of the nonspecific and systemic cellular immune response at the link was performed in 44 patients with a newly diagnosed destructive multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (NDD MDR-TB) with effective, not very effective and ineffective antimycobacterial therapy (AMBT).

**Results and discussion.** In patients with NDD MDR-TB inefficient and not very effective therapy, compared to patients treated efficiently, available pronounced humoral type immune response: increased by an average of 20–25 % content of IgA ( $p < 0.05$ ), IgM ( $p < 0.05$ ), IgE ( $p < 0.05$ ) and the level of circulating immune complexes ( $p < 0.05$ ); reduced content of cationic lysosomal proteins (CLP) of granulocytic leukocytes ( $p < 0.001$ ), suppressed proliferative activity of T-lymphocytes on nonspecific (FSH,  $p < 0.05$ ) and specific (PPD-L,  $p < 0.05$ ) mytogens. In patients with treatment failure 2.0 times more frequently observed inhibition of 30 – 50.0 % or more proliferative activity of T-lymphocytes, the proportion of individuals with signs of tuberculin anergy of specific T-lymphocytes increased in 1.7 times and the proportion of patients with a decreased content of CLP granulocytes increased in 1.5 times. Significant disorders in the immune system were detected in 70 % of patients with ineffective and 29.4 % of patients with effective treatment.

**Conclusions.** Progression specific process and reduce of the efficiency AMBT MDR-TB contribute: the presence of T-cell immunosuppression expressed by a decrease of more than 30.0 % of the T-lymphocyte pool and inhibition of their proliferative activity; tuberculin tolerance of specific T-lymphocytes, phagocytic insufficiency is caused by a decrease of 30.0–50.0 % of the CLP content of granulocytic leukocytes.

**Key words:** multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, immunity, effectiveness of chemotherapy.

---

### Контактна інформація:

Платонова Ірина Львівна, к. біол. н., ст. наук. співр., зав. лабораторії молекулярно-генетичних досліджень НДІ епідеміології та гігієни Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького 79005, м. Львів, вул. Зелена, 12  
E-mail: Platonova\_IL@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 24 липня 2019 р.



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

## Стан протеолітичної системи у хворих на туберкульоз легень

Актуальність проблеми підвищення захворюваності на туберкульоз в Україні та у світі залишається незаперечною. На думку авторів, які на підставі даних літератури описали проблему поширеності туберкульозу в Україні, основними чинниками, що зумовлюють збільшення кількості випадків цього захворювання, залишаються несвоєчасність діагностики легеневого туберкульозу та труднощі його лікування з огляду на все більшу поширеність мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) та туберкульозу з розширеною резистентністю.

**Мета роботи** — установити залежність стану протеолітичної системи у хворих на туберкульоз легень залежно від чутливості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів.

**Матеріали та методи.** Обстежено 66 хворих на туберкульоз легень. У першій групі було 39 (59,1 %) хворих на чутливий до протитуберкульозних препаратів туберкульоз, у другій — 27 (40,9 %) хворих на МРТБ. Вивчено стан протеолітичної системи на прикладі нейтрофільної еластази.

**Результати та обговорення.** Швидкість зсідання еритроцитів у середньому становила  $(32,2 \pm 2,7)$  у хворих на чутливий туберкульоз та  $(23,6 \pm 3,3)$  мм/год у хворих на МРТБ, що більше в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ). Останнє може бути наслідком загальмованої реактивності у хворих з мультирезистентними формами туберкульозу легень. Рівень нейтрофілів у хворих першої групи становив  $4,0 \cdot 10^9$ /л, у хворих другої групи —  $3,7 \cdot 10^9$ /л ( $p > 0,05$ ). Значення нейтрофільної еластази у хворих на чутливий туберкульоз достовірно перевищувало норму в 1,5 разу ( $p < 0,01$ ). У хворих на МРТБ рівень нейтрофільної еластази перевищував нормальні показники в 1,1 разу ( $p > 0,05$ ), що статистично не було достовірним. Рівень нейтрофільної еластази у хворих на чутливий туберкульоз легень порівняно з хворими на МРТБ легень достовірно перевищував в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ), що, на думку авторів, може свідчити про гальмування реактивності організму.

**Висновки.** Автори вважають, що вищий рівень нейтрофільної еластази свідчить про своєчасно виявлений активний туберкульоз легень, менший — про за давний мультирезистентний туберкульоз легень.

### Ключові слова

Туберкульоз легень, нейтрофільна еластаза, протеолітична система, патогенетична терапія.

Туберкульоз (ТБ) залишається невирішеною медичною та соціально-економічною проблемою і загрозою людства в цілому та Україні зокрема. Причинами цього є нестабільна економічна ситуація в країні, поширеність ВІЛ-інфекції та хіміорезистентних форм ТБ, збільшення кількості хворих на позалегеневі форми ТБ, недостатнє знання медичними працівниками сучасних методів діагностики ТБ, організаційні прорахунки щодо виявлення та надання допомоги хворим на ТБ і недосконалість контролю-

ваного лікування на амбулаторному етапі [7]. До інших чинників, що зумовлюють погіршення епідемічної ситуації в Україні, є скорочення ліжкового фонду, руйнація стрункої системи протитуберкульозної служби в нашій державі, скорочення фінансування протитуберкульозних заходів, перебої з постачанням протитуберкульозних препаратів (ПТП), збільшення кількості хворих на ТБ у місцях позбавлення волі, поширення міграції населення у світовому масштабі, труднощі з отриманням медичної допомоги взагалі, прогресування безробіття, бідність, алкоголізм, наркоманія тощо [4, 9].

У 2017 р. у світі на туберкульоз захворіли приблизно 10 млн осіб, а 1,6 млн осіб, зокрема й 0,3 млн ВІЛ-інфікованих, померли від цього захворювання [12]. Мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) на сьогодні становить одну з основних проблем у галузі охорони здоров'я взагалі, оскільки стосується особливостей виживання мікроорганізмів у сучасному, переважно некерваному, екологічному середовищі. Відомо ж бо, що щорічно з'являється кілька десятків нових препаратів медичного, ветеринарного, аграрного і промислового застосувань, спрямованих на скорочення життя різних видів тваринного та рослинного світу, які заселили Планету. Людство у своєму зверхньому «занесенні» вважає себе переможцем у цій борні, забуваючи, що теж належить до живої популяції. Хто легше пристосовується: мікроформи чи макроформи? Доводити зайве. Більшість макроформ життя зникло, а мікроформи, зокрема й мікобактерії туберкульозу (МБТ), залишаються незмінними протягом тисячоліть, якщо не більше. У будь-якому разі їхніх представників виявлено в муміфікованих «залишках» єгипетських поховань та в артефактах вічної мерзлоти. До того ж людина за означений період стала вразливішою до впливу довкілля, а мікроорганізми, зокрема мікобактерії туберкульозу, – стійкішими, особливо за останні десятиліття, виростивши поміж себе мультирезистентні штами. Чим це може закінчитися?

За оцінками ВООЗ, наразі виявлено 558 000 хворих на ТБ зі стійкістю до рифампіцину – одного з найактивніших препаратів першої ланки терапії ТБ. У 82% з-поміж цих хворих зареєстровано МРТБ. У період 2000–2017 рр. завдяки своєчасній діагностиці та адекватно підібраному лікуванню було врятовано 54 млн людських життів. З 2017 р. Україна посідає 2-е місце поміж країн Європи за кількістю хворих на 100 тис. населення, а саме у 2017 р. у нашій країні зареєстровано 27 121 хворого на ТБ, що становить 63,9 на 100 тис. населення. За проблемність ТБ в Україні свідчить той факт, що наша держава входить до п'яти країн світу з найбільшим відсотком резистентного до ліків ТБ. На сьогодні в закладах охорони здоров'я на обліку перебувають 34 966 українців, з-поміж яких приблизно 8 тис. становлять хворі на МРТБ. До того ж у 2017 р. в Україні зареєстровано 1097 хворих на ТБ із розширеною резистентністю [12].

За рекомендаціями ВООЗ з метою інтенсифікації діагностики окремих випадків ТБ перевагу віддають мікробіологічним методам виявлення збудника. На сьогодні втілено в життя низку таких методів. Кожен з них нарівні з перевагами має й суттєві недоліки. Зокрема мікро-

скопія мазка є швидким поширеним методом, проте малочутливим. Для виявлення МБТ в 1 мл біологічного матеріалу необхідно не менше ніж 70–100 тис. мікробних тіл. Окрім цього, метод є неспецифічним, оскільки дає змогу виявити не лише МБТ, а й інші кислотоустійкі бактерії. Золотим стандартом діагностики вважають посів на тверді поживні середовища. Метод має високу специфічну чутливість, дає інформацію стосовно резистентності збудника до ПТП, але його виконання є довготривалим, близько 2 міс.

Ці питання частково вирішило впровадження сучасних посівів на рідкі поживні середовища (на аналізаторі ВАСТЕС 960) та молекулярно-генетичні дослідження. Останні дають змогу виявляти ДНК МБТ, зокрема на апараті GeneXpert МБТ/RIF і лінійного зонд-аналізу. Але можливості таких досліджень обмежено значною вартістю витратних матеріалів. Окрім цього, апаратуру для їх проведення зосереджено в обмеженій кількості закладів, що спричинює проблеми з транспортуванням біологічного матеріалу для виконання таких досліджень.

Ураховуючи усе наведене вище, питання вчасного виявлення ТБ вимагає нагального пошуку нових методів діагностики.

Патогенез ТБ є складним та різноманітним, а участь у ньому протеолітичної системи здається безсумнівною, у будь-якому разі у фазі розпаду. Уточнення цієї ланки патогенезу, на нашу думку, зможе розширити діагностичні можливості та можливості патогенетичного лікування ТБ легень і, відповідно, підвищити його ефективність. Проте стан протеолітичної системи та її окремих складників при ТБ, практично, не було вивчено, що підкреслює актуальність проблеми.

Опубліковано поодинокі праці, присвячені впливу «протеолітиків» на деякі зони дихальної системи при гострих і хронічних неспецифічних запальних процесах у легенях та плеврі. У них відповідну роль відведено нейтрофільній еластазі [1, 3, 5, 6, 8, 11]. Установлено, що цей фермент належить до класу серинових протеїназ. У людському організмі одним з головних її продуцентів вважають нейтрофіли [1, 11]. Еластаза є біохімічним маркером запального процесу та може відігравати вирішальну роль у патогенезі порушень дихальної системи й поліорганної недостатності [2]. Основним регулятором активності ферменту плазми крові є протеїназний  $\alpha$ 1-інгібітор ( $\alpha$ 1-ІІ), який забезпечує антипротеолітичну й антиеластазну активність крові [2].

Високу клініко-діагностичну інформативність визначення активності лейкоцитарної еластази та  $\alpha$ 1-ІІ доведено під час прогнозування септи-



цемії, при політравмах, у разі раннього виявлення респіраторного дистрес-синдрому, диференціальної діагностики запальних і незапальних процесів при плевральних випотах та ревматоїдних артритих [10].

Досліджено значення активних нейтрофілів у знищенні МБТ за індукцією макрофагального апоптозу [2]. Ці самі автори повідомляють, що дегрануляційна активність нейтрофілів спричиняє не тільки руйнацію МБТ, а й значне пошкодження легеневої тканини.

Питанням дослідження протеолітичної системи у хворих на ТБ займалися деякі іноземні дослідники [2]. Автори обстежили 53 хворих з різними формами ТБ легень. До першої групи увійшли хворі з ексудативним характером запалення в гострій та підгострій фазі. Другу групу склали особи з переважно продуктивним характером запалення в торпідній фазі. Третю — хворі, проліковані протягом 5–6 міс ПТП. Науковці визначали рівень еластази нейтрофілів у сироватці крові й еластазоподібну активність сироватки. Дослідження показали, що у хворих першої, другої та третьої груп рівні еластази нейтрофілів у сироватці крові становили ( $12,4 \pm 0,82$ ), ( $6,8 \pm 1,17$ ) та ( $5,6 \pm 0,47$ ) Од/мл відповідно. Автори дійшли висновку, що гострота туберкульозного процесу в легенях має вплив на зростання рівня еластази порівняно як зі здоровими особами, так і з іншими групами хворих.

**Актуальність теми.** Оскільки в опрацьованій нами літературі наявні лише поодинокі повідомлення щодо стану протеолітичної системи у хворих на ТБ, вивчення цього ферменту у хворих на ТБ легень є надзвичайно актуальним, оскільки розширює не лише діагностичні можливості за підозри на ТБ і, отже, відповідає сучасним запитам як науки, так і суспільства, а й уточнює можливості та напрям патогенетичного лікування ТБ легень.

**Мета роботи** — установити залежність стану протеолітичної системи у хворих на ТБ легень залежно від чутливості МБТ до ПТП.

### Матеріали та методи

Під нашим клінічним спостереженням перебувало 66 хворих на ТБ легень, які лікувалися у стаціонарному відділенні Сумського обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру протягом 2016–2018 рр.

Усіх хворих було розподілено на дві групи залежно від стійкості МБТ до ПТП. Першу групу склали 39 (59,1%) осіб, у яких мікобактерії були чутливими до ПТП. До другої групи увійшли 27 (40,9%) досліджених, що мали МРТБ легень,

стійкий щонайменше до двох найефективніших ПТП — ізоніазиду та рифампіцину ( $p > 0,05$ ). Критеріями виключення з дослідження були: поєднання ТБ легень з ТБ іншої локалізації та ТБ легень без підтвердженого бактеріовиділення.

Контрольну групу склали 35 здорових осіб, вивчення рівня еластази в них було наведено в попередньому дослідженні [6].

В обох групах переважали особи чоловічої статі: у першій групі їх було 34 (87,2%), у другій групі — 21 (77,8%) особа ( $p > 0,05$ ), що дає право стверджувати про репрезентативність обох груп.

Поміж хворих першої групи переважали жителі міст: 21 (53,8%) особа, у другій групі жителів міст було 23 (85,2%) хворих ( $p < 0,05$ ). Відносні цифри свідчать, що МРТБ частіше спостерігався поміж осіб — мешканців міст: в 1,6 разу, що свідчить про наявність ризику щодо розвитку активного МРТБ саме в містах. Чинниками розвитку МРТБ можуть бути інтенсивність міського життя, «забрудненість» довкілля, тісний контакт з можливим джерелом тощо.

За віковим цензом хворі обох груп були тотожними. Середній вік хворих першої групи становив ( $41 \pm 2,2$ ) року, другої групи — ( $46 \pm 4,6$ ) року ( $p > 0,05$ ).

У першій групі були: вісім (20,5%) пенсіонерів за віком, двоє (5,1%) інвалідів за загальним захворюванням, двоє (5,1%) студентів, лише четверо (10,3%) працюючих, безробітними були 23 (59,0%) хворих. У другій групі були: двоє (7,4%) пенсіонерів за віком, шестеро (22,2%) працюючих хворих, решта — 19 (70,4%) — були безробітними працездатного віку. Отже, за соціальним становищем групи хворих не відрізнялися ( $p > 0,05$ ). Ми бачимо, що в абсолютних та відносних цифрах безробітних осіб у групі хворих на МРТБ було більше, хоча і не достовірно. Все ж цей чинник (безробіття), на нашу думку, можна зарахувати до ризиків розвитку МРТБ. Чому? З нашої точки зору, хворі не працюють саме тому, що в них сформувався «відповідний» морально-психологічний «феномен», який «забезпечує життєве задоволення». Відомо, що у хворих на ТБ існує характерний саме для них тип гомеостазу. Чи може рівень протеолітичної системи бути одним із чинників наявної внутрішньої рівноваги — гомеостазу? Це є одним з питань, яке ми спробували вирішити в процесі виконання цієї роботи.

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять до пакета Microsoft Office Home & Business, 2016 (ліцензія X20-34344-01), на персональному комп'ютері Everest у програмі Excel методом варіаційної статистики з використанням

Таблиця. Рівень нейтрофільної еластази у хворих на туберкульоз легень

Показник	Група хворих				Контрольна група <sup>а</sup>
	Перша група (n = 39)		Друга група (n = 27)		
	Діапазон	Середнє значення	Діапазон	Середнє значення	
Нейтрофільна еластаза, нмоль/хв · мл	35,2–215,1	110,1 ± 11,8* <sup>а</sup>	34,6–163,1	78,4 ± 9,2*	75,0
Кількість нейтрофілів, × 10 <sup>9</sup> /л	1,8–11,6	4,0	1,9–7,9	3,7	—

Примітка. \* Статистично підтверджені відмінності між показниками у хворих першої та другої групи ( $p < 0,05$ ); <sup>а</sup> статистично підтверджені відмінності між показниками досліджених хворих та контрольної групи ( $p < 0,01$ ); <sup>б</sup> за даними попередніх досліджень [6].

критерію Стьюдента—Фішера. Відмінність показників вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

За клінічною формою ТБ розподіл хворих мав такий вигляд. У першій групі інфільтративний ТБ діагностовано в 17 (43,6%) осіб, дисемінований ТБ — у 16 (41,0%), туберкулому легені — у чотирьох (10,2%) хворих, фіброзно-кавернозний ТБ легень — у двох (5,1%) осіб. У другій групі інфільтративний ТБ виявлено у 13 (48,1%) хворих, дисемінований ТБ — у 12 (44,4%) осіб, туберкулому легені — у двох (7,4%);  $p > 0,05$ . Наведені цифри свідчать про репрезентативність досліджених груп хворих.

Ко-інфекцію ВІЛ/СНІД-туберкульоз виявлено у двох (0,7%) досліджених на хіміорезистентний ТБ легень. У хворих на чутливий ТБ такого поєднання не встановлено.

У хворих другої групи, окрім стійкості МБТ до рифампіцину та ізоніазиду, було встановлено резистентність до етамбутолу у 17 (63,0%) хворих, до піразинаміду — у 13 (48,1%) осіб та в усіх 100,0% хворих — до стрептоміцину. Окрім цього, до канаміцину, капреоміцину й амікацину стійкість встановлено у чотирьох (14,8%), семи (25,9%) та 17 (63,0%) хворих відповідно. До левофлоксацину зафіксована резистентність у семи (25,9%) хворих, до офлоксацину — у шести (22,2%) осіб та до моксифлоксацину — у семи (25,9%) досліджених. Отже, у семи хворих, окрім стійкості МБТ до рифампіцину й ізоніазиду, встановлено поєднання стійкості до одного з ін'єкційних препаратів та одного з фторхінолонів — тобто розширену резистентність МБТ до антибактеріальних препаратів.

Отже, ще до вивчення стану протеолітичної системи в деяких хворих другої дослідженої групи (МРТБ) було встановлено поєднання туберкульозу з ВІЛ/СНІД-інфекцією та наявність розширеної резистентності МБТ до ПТП, що, на нашу думку, свідчило про негативний перебіг захворювання. Ураховуючи все перелічене вище, ми порівняли рівень лейкоцитів у хво-

рих обох груп. Встановлено, що середній їхній рівень становив  $5,8 \cdot 10^9$ /л та  $5,3 \cdot 10^9$ /л відповідно, але достовірно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ).

Рівень швидкості зсідання еритроцитів у середньому становив ( $32,2 \pm 2,7$ ) мм/год у хворих на чутливий ТБ та ( $23,6 \pm 3,3$ ) мм/год у хворих на МРТБ, що більше в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ). Останнє може бути наслідком загальмованої реактивності у хворих на мультирезистентні форми ТБ легень.

Рівень нейтрофілів у хворих першої групи становив  $4,0 \cdot 10^9$ /л, у хворих другої групи —  $3,7 \cdot 10^9$ /л ( $p > 0,05$ ). Хоча рівень нейтрофілів достовірно не відрізнявся у хворих обох груп (таблиця), бачимо натяк на зменшення кількості цих форм лейкоцитів у хворих на МРТБ, а вони, як відомо, є головним бар'єром на шляху МБТ в організмі людини.

Рівень нейтрофільної еластази у хворих обох груп ми порівняли з рівнем нейтрофільної еластази у відносно здорових осіб (див. таблицю). Установлено, що у хворих із чутливими формами специфічного процесу рівень еластази коливався від 35,2 до 215,1 нмоль/хв · мл, що в середньому становило  $110,1 \pm 11,8$ . У хворих на МРТБ (друга група) рівень еластази коливався від 34,6 до 163,1 нмоль/хв · мл (середнє значення —  $78,4 \pm 9,2$ ;  $p > 0,05$ ).

Отже, рівень нейтрофільної еластази у хворих першої групи перевищував її значення у здорових осіб в 1,5 разу, що достовірно вище за її показники у здорових осіб ( $p < 0,01$ ). Рівень нейтрофільної еластази у хворих другої групи перевищував її значення у здорових осіб в 1,1 разу, але ця різниця була недостовірною ( $p > 0,05$ ). Водночас рівень еластази у хворих на чутливий до антибактеріальних препаратів уперше діагностований ТБ легень перевищував її рівень у хворих на мультирезистентні форми ТБ на 24,3 нмоль/хв · мл, або в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ). Зазначене вище свідчить про гальмівний вплив форми захворювання з негативним перебігом, якою є МРТБ, на природну резистентність організму хворого, складовою частиною якого є протеолітична система,

а в нашому дослідженні — нейтрофільна еластаза. Наголосимо, що йдеться саме про ТБ легень, спричинений резистентними МБТ.

Окрім цього, достовірно вищим був рівень швидкості зсідання еритроцитів у хворих із чутливими формами ТБ порівняно з таким у хворих із мультирезистентними формами ТБ, що підтверджує більшу активність гуморального імунітету за сприятливого перебігу ТБ (чутливого) на цьому етапі. Цю тезу, на нашу думку, підтверджує й різний рівень нейтрофілів у хворих порівнюваних груп, а саме більша їхня кількість у хворих на чутливий ТБ порівняно з МРТБ.

## Висновки

1. Значення нейтрофільної еластази у хворих на чутливий туберкульоз достовірно перевищувало норму в 1,5 разу ( $p < 0,01$ ). У хворих на мультирезистентний туберкульоз рівень нейтрофільної еластази перевищував нормальні показники в 1,1 разу ( $p > 0,05$ ), що статистично не було достовірним.

2. Рівень нейтрофільної еластази у хворих на чутливий туберкульоз легень порівняно з хвори-

ми на мультирезистентний туберкульоз легень достовірно був більшим в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ).

3. За наявності нейтрофільної еластази на рівні ( $110,1 \pm 11,8$ ) нмоль/хв · мл можна думати про своєчасно виявлений чутливий туберкульоз легень, а при його рівні ( $78,4 \pm 9,2$ ) нмоль/хв · мл — про несвоєчасно виявлений туберкульоз легень з наявною резистентністю чи схильністю до такої, що вимагає корекції антибактеріальної терапії та патогенетичної терапії.

4. Швидкість зсідання еритроцитів та рівень нейтрофільних лейкоцитів деякою мірою є додатковими маркерами, нарівні з нейтрофільною еластазою, несприятливого перебігу туберкульозу легень.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчити кількісні зміни вмісту нейтрофільної еластази в динаміці переходу чутливої форми ТБ легень у МРТБ, що може прояснити первинність протеолітичної системи за умови такого патоморфозу ТБ чи, навпаки, її залежність від несприятливого перебігу ТБ легень. Кореляцію стану протеолітичної системи з клініко-рентгенологічними формами ТБ та бактеріологічними показниками буде наведено в наступній праці.

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

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — І.Д. Дужий; збір та обробка матеріалу — Г.П. Олещенко; написання тексту — Г.П. Олещенко, І.А. Гнатенко; статистичне опрацювання даних — І.А. Гнатенко, Г.П. Олещенко; редагування тексту — І.Д. Дужий. Дослідження пройшло розгляд комісії з питань дотримання біоетики під час проведення експериментальних та клінічних досліджень медичного інституту Сумського державного університету, витяг з протоколу № 3/6 від 25 червня 2019 р.

## Список літератури

- Геренг Е.А., Суходоло І.В., Плешко Р.И. и др. Морфологические и биохимические маркеры воспалительных реакций в слизистой оболочке бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень сибирской медицины.— 2009.— № 3.— С. 11–17. doi: 10.20538/1682-0363-2009-3-11-16.
- Доценко В.Л., Спирина А.Я., Макинський А.И. и др. Эластаза лейкоцитов в плазме крови больных туберкулезом и ее роль в нарушении регуляции процессов свертывания крови // Вопросы медицинской химии.— 2000.— № 2.— С. 176–183.
- Капустник В.А., Мельник О.Г. Особливості метаболізму в сполучній тканині при пневмоконіозі і хронічному пілово-му бронхіті // Експ. і клін. мед.— 2012.— № 1.— С. 137–141.
- Курпіта В., Кузін І., Терлеєва Я. та ін. Аналітично-статистичний довідник. Туберкульоз в Україні.— К.: 2018.— 105 с.— <https://phc.org.ua/sites/default/files/uploads/files/проект%20довідника%20ТБ%202018.pdf>.
- Патент № 99452 України, МПК G01N33/68 (2006.01). Спосіб неінвазивної скринінгової етіопатогенетичної діагностики синдрому спонтанного пневмотораксу / І.Д. Дужий, С.О. Голубничий, В.М. Голубнич, Г.П. Піддубна.— № u201412078; заявл. 10.11.14; опубл. 10.06.15, Бюл. № 11.
- Патент № 114430 України, МПК A61B10/00 G01N33/50 (2006.01) A61N5/10 (2006.01). Спосіб попередньої верифікації синдрому плеврального випоту / І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, І.Я. Гресько, В.О. Олещенко.— № u201609074; заявл. 29.08.16; опубл. 10.03.17, Бюл. № 5.
- Петренко В.І., Прошок Р.Г. Проблема туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2015.— № 2 (21).— С. 16–29.
- Суховская О.А. Изменения активности эластазы, коллагеназы и защитных реакций в патогенезе бронхитов: дис. ...доктора биол. наук.— СПб, 2001.— 271 с.
- Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турченко Л.В. (05 лютого 2015). Концептуальні засади оптимізації протитуберкульозних заходів і реформування протитуберкульозної служби України.— <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/feschenko2015.pdf>.
- Яровая Г.А. Свойства и клинико-диагностическое значение определения эластазы из панкреатической железы и полиморфноядерных лейкоцитов // Лаб. медицина.— 2006.— № 8.— С. 43–49.
- Kuwahara I., Lillehoj E.P., Lu W.J. et al. Neutrophil elastase induces IL-8 gene transcription and protein release through p38/NF-κB activation via EGFR transactivation in a lung epithelial cell line // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.— 2006.— Vol. 291.— P. 407–416.
- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2017.— Geneva: WHO, 2018. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).

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

## Состояние протеолитической системы у больных с туберкулезом легких

Актуальность проблемы повышения заболеваемости туберкулезом в Украине и в мире остается неоспоримой. По мнению авторов, на основании данных литературы описавших проблему распространенности туберкулеза в Украине, основными факторами, обуславливающими увеличение количества случаев этого заболевания, остаются несвоевременность диагностики легочного туберкулеза и трудности его лечения, учитывая все большую распространенность мультирезистентного туберкулеза (МРТБ) и туберкулеза с расширенной резистентностью.

**Цель работы** — установить зависимость состояния протеолитической системы у больных с туберкулезом легких в зависимости от чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам.

**Материалы и методы.** Обследовано 66 больных туберкулезом легких. В первой группе было 39 (59,1 %) больных с чувствительным к противотуберкулезным препаратам туберкулезом, во второй — 27 (40,9 %) больных МРТБ. Изучено состояние протеолитической системы на примере нейтрофильной эластазы.

**Результаты и обсуждение.** Скорость оседания эритроцитов в среднем составила  $(32,2 \pm 2,7)$  мм/ч у больных с чувствительным туберкулезом и  $(23,6 \pm 3,3)$  мм/ч у больных с МРТБ, что больше в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). Последнее может быть следствием заторможенной реактивности у больных с мультирезистентными формами туберкулеза легких. Уровень нейтрофилов у больных первой группы составлял  $4,0 \cdot 10^9$ /л, у больных второй группы —  $3,7 \cdot 10^9$ /л ( $p > 0,05$ ). Уровень нейтрофильной эластазы у больных с чувствительным туберкулезом достоверно превышал норму в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ). У больных с МРТБ уровень нейтрофильной эластазы превышал нормальные показатели в 1,1 раза ( $p > 0,05$ ), что статистически не было достоверным. Уровень нейтрофильной эластазы у больных с чувствительным туберкулезом легких по сравнению с больными с МРТБ легких достоверно был выше в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), что, по мнению авторов, может свидетельствовать о торможении реактивности организма.

**Выводы.** Авторы считают, что высокий уровень нейтрофильной эластазы свидетельствует о своевременно обнаруженном активном туберкулезе легких, низкий — о запущенном мультирезистентном туберкулезе легких.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, нейтрофильная эластаза, протеолитическая система, патогенетическая терапия.

I.D. Duzhiy, G.P. Oleshchenko, I.A. Hnatenko  
Sumy State University, Sumy, Ukraine

## The state of the proteolytic system in patients with pulmonary tuberculosis

Based on literature data, the authors outlined the state of the problem of tuberculosis in Ukraine. The urgency of the problem in their opinion is the late timing of the diagnosis of pulmonary tuberculosis and the complexity of its treatment in view of the increasing prevalence of MDR tuberculosis and XDR tuberculosis.

**Objective** — to establish the dependence of the state of the proteolytic system in patients with pulmonary tuberculosis depending on the sensitivity of mycobacterium tuberculosis to antituberculosis drugs.

**Materials and methods.** Were examined 66 patients with pulmonary tuberculosis. In the first group were 39 (59.1 %) patients with tuberculosis, sensitive to anti-TB drugs, in the second group — 27 (40.9 %) patients with MDR TB. The state of the proteolytic system is studied on the example of neutrophil elastase.

**Results and discussion.** The erythrocyte sedimentation rate was  $(32.2 \pm 2.7)$  mm/h in patients with sensitive tuberculosis and  $(23.6 \pm 3.3)$  mm/h in patients with MDR TB, which is more than 1.4 times ( $p < 0.05$ ). It may be the result of inhibited reactivity in patients with multi-resistant forms of pulmonary tuberculosis. The level of neutrophils in patients of I group was  $4.0 \cdot 10^9$ /l, in patients with the II group —

$3.7 \cdot 10^9/l$  ( $p > 0.05$ ). The value of neutrophil elastase in patients with susceptible tuberculosis significantly exceeded the norm by 1.5 times ( $p < 0.01$ ). In patients with MDR TB the level did not exceed the normal values 1.1 times ( $p > 0.05$ ), which was statistically not reliable. The level of neutrophil elastase in patients with sensitive pulmonary tuberculosis was significantly higher in 1.4 times than patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis ( $p < 0.05$ ), which according to authors suggests inhibition of the reactivity of the organism.

**Conclusions.** The authors believe that a higher level of neutrophilic elastase is evidenced by the active lung tuberculosis detected in a timely manner, and less — about the late MDR TB of the lungs.

**Key words:** tuberculosis of the lungs, neutrophil elastase, proteolytic system, pathogenetic therapy.

---

**Контактна інформація:**

Дужий Ігор Дмитрович, д. мед. н., проф., академік АН ВШ України, зав. кафедри загальної хірургії, радіаційної медицини та фізіотерії медичного інституту Сумського державного університету  
40022, м. Суми, вул. Троїцька, 48  
Тел. (0542) 65-65-55  
E-mail: gensurgery@med.sumdu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 24 липня 2019 р.





К.О. Талалаєв, В.С. Гойдик, Р.С. Вастьянов, А.В. Тодорова  
Одеський національний медичний університет

## Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції в Причорноморському регіоні України (2006—2018 рр.)

**Мета роботи** — аналіз епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції в Причорноморському регіоні України — в Одеській, Миколаївській та Херсонській областях — за період з 2006 до 2018 рр.

**Матеріали та методи.** У дослідженні використано аналітичний метод. Досліджено офіційні статистичні дані щодо захворюваності, поширеності та смертності від ВІЛ-інфекції протягом 2006—2018 рр.

**Результати та обговорення.** У період з 2006 до 2018 рр. в областях Причорноморського регіону України показники захворюваності на ВІЛ-інфекцію (на 100 тис. населення) щорічно перевищували середній по Україні: в Одеській області — у середньому в 2,1 разу, у Миколаївській — у 2,2 разу, у Херсонській — у 1,3 разу. Водночас в Одеській та Миколаївській областях поширеність ВІЛ-інфекції на 100 тис. населення була в 2,3—2,7 разу вищою, ніж у середньому по Україні. Протягом 2006—2018 рр. в областях Причорноморського регіону країни найвищі показники смертності від СНІДу на 100 тис. населення реєстрували в Одеській області.

Проведений аналіз епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції протягом 2006—2018 рр. в областях Причорноморського регіону України дає змогу констатувати значне зростання показників захворюваності, поширеності та смертності.

Основними шляхами передачі ВІЛ серед дорослого населення в Україні є статевий та парентеральний. Переважна більшість інфікування парентеральним шляхом відбувається внаслідок споживання ін'єкційних наркотиків.

**Висновки.** Складну ситуацію, яка склалася в країні з ВІЛ-інфекцією, здатна виправити низка організаційних заходів, спрямованих на вдосконалення наявних та/або організацію та впровадження до практичної роботи державних і регіональних закладів охорони здоров'я нових заходів з метою покращення епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції в країні та у Причорноморському регіоні.

### Ключові слова

ВІЛ-інфекція, захворюваність, поширеність, смертність, епідемічна ситуація.

На сьогодні, попри стрімкий прогрес науки в розумінні структури та властивостей вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), шляхів запобігання інфікуванню та методів лікування, ВІЛ-інфекція залишається однією з основних глобальних проблем громадського здоров'я. Так, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) декларує, що станом на 2018 р. ВІЛ-інфекція

стала причиною смерті 35 млн жителів Землі [9]. Кількість людей, які інфікувалися ВІЛ у 2017 р., склала близько 1,8 млн, тобто щодня в світі з'являлися 5 тис. нових ВІЛ-інфікованих [9, 12].

Протягом значного терміну ВІЛ-інфекцію не розглядають як суто медичну проблему, надавши їй статусу соціально значущої хвороби, яка тісно пов'язана із соціально-економічним станом певного регіону. Соціальна небезпека ВІЛ полягає в ураженні переважно працездатного населення та осіб репродуктивного віку, що супроводжуєть-

ся значним обмеженням їх функціонування в суспільстві, а також знижує демографічні показники країни [6, 13]. Відомо також, що ВІЛ-інфекція відрізняється надзвичайною складністю епідемічного процесу зі значною пропорцією «прихованого» компонента [1].

Для подолання епідемії ВІЛ-інфекції в світі Об'єднаною програмою Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІД (ЮНЕЙДС) було розроблено програму Fast track, згідно з якою в 2020 р. кількість дорослих людей у світі, які щорічно інфікуються ВІЛ, має зменшитися до 500 тис. При цьому 90 % ВІЛ-інфікованих повинні знати про свій ВІЛ-позитивний статус, 90 % людей, що живуть з ВІЛ (ЛЖВ) та знають про це, повинні отримувати антиретровірусну терапію (АРТ). У 90 % ЛЖВ, які отримують АРТ, вірусне навантаження має бути знижено до невизначеного рівня [8]. Однак, попри успіх, якого досягнуто в забезпеченні ВІЛ-інфікованих АРТ та скороченні кількості померлих від СНІДу, світ має загрозу недосягнення мети Fast track [16].

Так, наприклад, у США в 2017 р. ВІЛ-інфекцію було діагностовано вперше в 38 739 осіб. За даними 2015 р., у США було офіційно зареєстровано 1 122 900 дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ. У цій країні серед усіх людей, що живуть з ВІЛ-інфекцією (як діагностованою, так і ні), 63 % отримали медичну допомогу з приводу ВІЛ, а в 51 % було досягнуто супресію вірусу [14].

У 2017 р. у 30 з 31 країни Європейського союзу та Європейської економічної зони загалом було діагностовано 25 353 випадки ВІЛ-інфекції (6,2 випадки на 100 тис. населення). Країнами, де було зареєстровано найбільше нових випадків ВІЛ, стали Латвія та Естонія (18,8 та 16,6 на 100 тис. населення відповідно), а в Словаччині та Словенії цей показник був найменшим — 1,3 та 1,9 на 100 тис. відповідно [11].

Відносно сприятливою щодо поширення ВІЛ є ситуація у Великій Британії: у 2017 р. тут було виявлено 4 363 нових випадки ВІЛ-інфекції, а загальна кількість людей, що живуть з ВІЛ, становила 101 600 осіб. У Сполученому Королівстві в 2017 р. діагноз ВІЛ було встановлено 92 % інфікованих, з них 98 % отримували АРТ, а в 97 % осіб було досягнуто супресію вірусу [10].

Згідно з даними ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», в Україні протягом 2017 р. діагноз ВІЛ-інфекції було вперше встановлено 18 194 особам (42,8 на 100 тис.). За даними 2017 р. кількість людей, які живуть з ВІЛ в Україні, становить 141 371 особа (333,3 на 100 тис. населення). АРТ в Україні отримують 88 270 осіб, супресії вірусу було досягнуто в 82,6% обстежених [1].

Найвищі показники захворюваності на ВІЛ-інфекцію зареєстровано в південно-східних регіонах України — в Одеській, Дніпропетровській, Миколаївській та Херсонській областях. З огляду на захворюваність та поширеність ВІЛ-інфекції найбільше занепокоєння викликають області, що належать до Причорноморського регіону України — Одеська, Миколаївська та Херсонська [4, 15]. Наявність морських портів, велика кількість трудових мігрантів, а також активний розвиток туризму створюють сприятливі умови для поширення ВІЛ-інфекції в цьому регіоні.

**Мета роботи** — аналіз епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції в Україні та зокрема в Одеській, Миколаївській та Херсонській областях за період з 2006 по 2018 рр.

### Матеріали та методи

Для здійснення цього аналізу використано дані інформаційних бюлетенів «ВІЛ-інфекція в Україні» № 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, оперативну інформацію про офіційно зареєстровані випадки ВІЛ-інфекції, СНІДу та смертей, зумовлених СНІДом за грудень місяць 2018 р., видану ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» спільно з ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», а також дані Європейського центру з профілактики та контролю захворюваності (ECDC) та Європейського регіонального бюро ВООЗ «HIV/AIDS surveillance in Europe. 2018. 2017 data». Наше дослідження є фрагментом НДР кафедри соціальної медицини, громадського здоров'я та медичного права Одеського національного медичного університету за темою «Соціально-управлінський та економіко-правовий аспекти реформи системи охорони здоров'я в Україні на сучасному етапі з урахуванням засад предикативної медицини».

### Результати та обговорення

У табл. 1 наведено дані, надані ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», стосовно кількості нових випадків ВІЛ-інфекції, виявлених в Одеській, Миколаївській, Херсонській областях та в цілому по Україні протягом 2006—2018 рр.

З аналізу наведених даних видно, що в період з 2006 до 2011 р. зберігалася стійка тенденція до щорічного збільшення захворюваності на ВІЛ-інфекцію в Україні. У 2012 р. вперше, починаючи з 1999 р., відмічено зменшення кількості нових випадків ВІЛ-інфекції на 1,6% порівняно з показником 2011 р. Проте вже в 2013 р. знову було



Таблиця 1. Захворюваність на ВІЛ-інфекцію та відсоток офіційно зареєстрованих споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН) серед нових випадків ВІЛ-інфекції в Україні в 2006—2018 рр. (на 100 тис. населення)

Рік	Регіон							
	Одеська		Миколаївська		Херсонська		Україна	
	Загальна, n (%)	СІН, %	Загальна, n (%)	СІН, %	Загальна, n (%)	СІН, %	Загальна, n (%)	СІН, %
2006	1470 (61,3)	37,1	1049 (86,3)	41,8	495 (44,1)	46,7	16078 (34,4)	44,3
2007	1704 (71,2)	28,1	1167 (96,6)	40,4	550 (49,4)	49,6	17669 (38,0)	40,1
2008	1555 (65,2)	27,7	1189 (98,5)	38,2	589 (53,0)	39,6	18963 (40,9)	37,0
2009	1568 (65,9)	30,3	1130 (94,8)	34,1	591 (54,0)	33,2	19840 (43,2)	35,8
2010	2143 (90,0)	26,6	1107 (92,8)	30,4	560 (51,1)	26,4	20489 (44,7)	33,8
2011	2080 (87,1)	19,2	1132 (95,6)	27,7	716 (65,8)	42,6	21177 (46,2)	31,1
2012	2300 (96,2)	19,6	1129 (96,0)	22,5	565 (52,2)	32,7	20743 (45,5)	28,6
2013	2751 (114,8)	21,5	1081 (92,5)	23,8	557 (51,9)	20,8	21631 (47,6)	27,0
2014	2622 (109,4)	19,0	1086 (93,1)	21,4	531 (49,6)	24,1	19273* (44,8)	24,2
2015	2382 (99,5)	13,4	863 (74,3)	21,1	521 (48,9)	21,9	15869* (37,0)	21,7
2016	2157 (90,3)	13,1	1031 (89,3)	17,6	583 (55,0)	20,4	17066* (40,0)	21,8
2017	2699 (113,5)	14,3	923 (80,0)	17,3	634 (59,9)	27,0	18194* (42,8)	22,0
2018	2593 (109,2)	—**	858 (74,9)	—**	508 (48,4)	—**	18099* (42,8)	—**

Примітка. \* Без урахування АР Крим та м. Севастополя і частини зони проведення АТО (з 2015 р.); \*\* дані відсутні на момент спостереження.

зареєстровано зростання показника захворюваності на ВІЛ-інфекцію в Україні на 4,6%.

У 2014 р., за статистичними даними, відмічено зменшення абсолютної кількості осіб з уперше діагностованою ВІЛ-інфекцією. Проте це пов'язано не з покращенням епідемічної ситуації, а з тим, що, починаючи з 2014 р., дані епідеміологічного аналізу надано без урахування АР Крим та міста Севастополя. Окрім того, починаючи з 2015 р., відсутні статистичні дані з частини зони проведення АТО.

Основними шляхами передачі ВІЛ серед дорослого населення в Україні є статевий та парентеральний. Переважна більшість інфікування парентеральним шляхом відбувається внаслідок споживання ін'єкційних наркотиків. При цьому в 2008 р. відбулася зміна домінуючих шляхів передачі ВІЛ в Україні — зі штучного парентерального за вживання ін'єкційних наркотиків на статевий, переважно при гетеросексуальних контактах. Відсоток нових випадків інфікування ВІЛ статевим шляхом продовжує

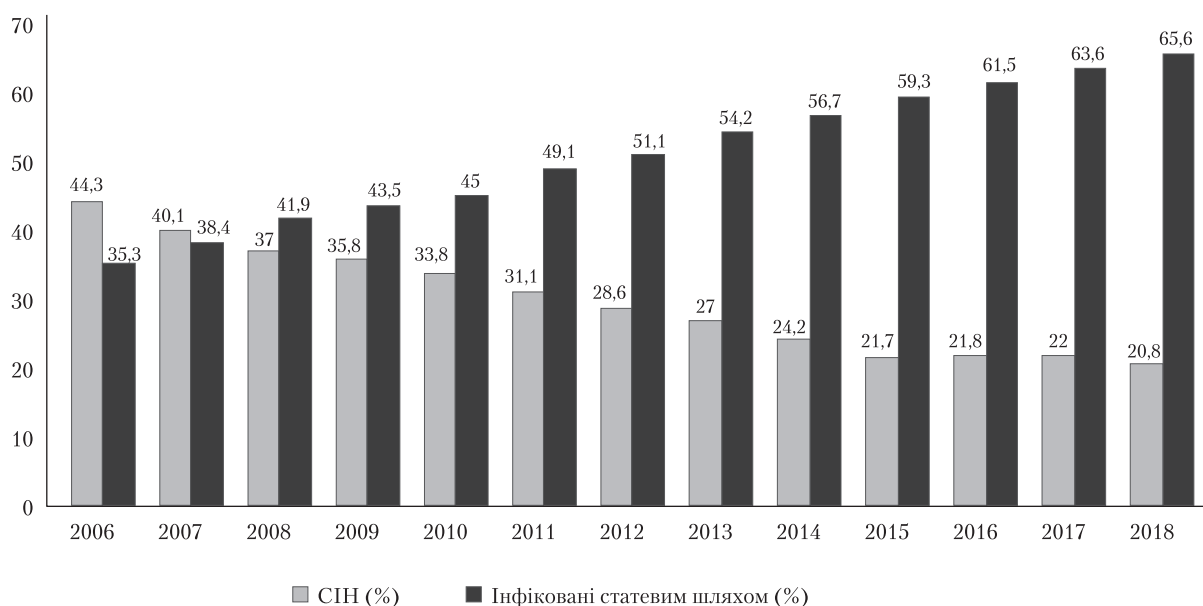


Рис. 1. Переважні шляхи передачі ВІЛ серед громадян України в 2006—2018 рр.

Розрахунки проведено з урахуванням дітей, народжених ВІЛ-позитивними жінками, ВІЛ-статус яких остаточно не встановлено.



Рис. 2. Кількість людей, у яких уперше діагностовано ВІЛ протягом 2006—2018 рр., інфікованих статевим гомосексуальним та гетеросексуальним шляхами

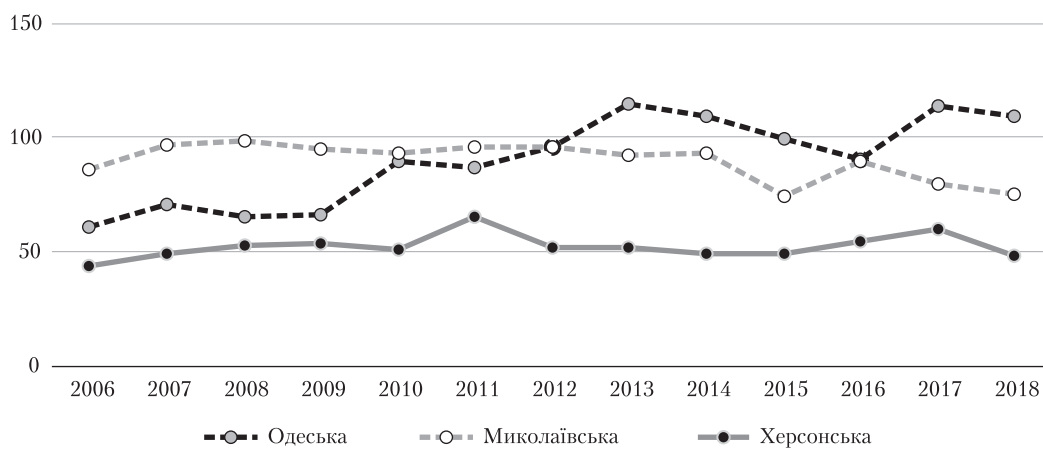


Рис. 3. Захворюваність на ВІЛ-інфекцію (на 100 тис. населення) в Одеській, Миколаївській та Херсонській областях у період з 2006 до 2018 р.

невпинно зростати на тлі зменшення випадків інфікування внаслідок споживання ін'єкційних наркотиків (рис. 1).

За даними 2017 р., наданими Європейським центром з профілактики та контролю захворюваності (ECDC) та Європейським регіональним бюро ВООЗ, в Україні більшість нових випадків інфікування ВІЛ унаслідок споживання ін'єкційних наркотиків реєструють серед чоловіків, тоді як основними шляхами передачі ВІЛ серед жінок є статевий та гетеросексуальний. Також в Україні щороку збільшується кількість нових випадків ВІЛ-інфекції серед чоловіків, що мають статеві контакти з чоловіками (ЧСЧ) (рис. 2).

Аналізуючи ситуацію щодо захворюваності на ВІЛ-інфекцію в Причорноморському регіоні України, треба констатувати, що, попри певні коливання темпу приросту захворюваності за період з 2006 по 2018 рр., вона залишається вкрай незадовільною. А незначне покращення епідемічної ситуації на кінець терміну спостереження можна відзначити лише в Миколаївській області (рис. 3).

В усіх досліджуваних областях показники захворюваності на ВІЛ-інфекцію (на 100 тис. населення) щороку перевищували середній по Україні: в Одеській області — у середньому в 2,1 разу, у Миколаївській — у 2,2 разу, у Херсонській — у 1,3 разу.

Серед усіх областей Причорноморського регіону в Одеській області в період з 2006 до 2018 р. відмічено найменший відсоток споживачів ін'єкційних наркотиків серед осіб, яких було вперше взято на облік з приводу ВІЛ-інфекції. Цей показник в Одеській області щороку був меншим за середній по Україні.

У Миколаївській та Херсонській областях відсоток інфікованих унаслідок споживання ін'єкційних наркотиків суттєво не відрізнявся від середнього по Україні.

Станом на 01.04.2019 р. у закладах охорони здоров'я України на обліку перебували 142 076 ВІЛ-інфікованих осіб. Починаючи з 2006 р., поширеність ВІЛ-інфекції в Україні стабільно зростає. Зниження показників поширеності ВІЛ-інфекції у 2014 р. порівняно з 2013 р., а також

Таблиця 2. Поширеність ВІЛ-інфекції в Україні в 2006—2018 рр. (на 100 тис. населення), п (%)

Рік	Регіон			
	Одеська	Миколаївська	Херсонська	Україна
2006	8820 (368,2)	4001 (330,1)	1396 (125,0)	71958 (154,3)
2007	9905 (414,2)	4564 (378,9)	1770 (159,7)	81741 (176,2)
2008	10821 (454,0)	5224 (434,3)	2121 (191,8)	91717 (198,6)
2009	11204 (470,7)	5753 (483,6)	2444 (223,7)	101182 (220,9)
2010	12395 (521,3)	6143 (519,2)	2739 (251,9)	110401 (242,0)
2011	13302 (559,6)	6570 (557,7)	3087 (285,8)	120148 (264,3)
2012	14583 (609,8)	6799 (579,0)	3241 (300,2)	129136 (283,4)
2013	16400 (687,6)	7150 (612,1)	3571 (333,2)	139573 (308,4)
2014	18102 (758,7)	7575 (650,7)	3828 (358,8)	137970 (322,5) <sup>1</sup>
2015	19550 (821,5)	7832 (676,2)	4021 (378,8)	126604 (297,2) <sup>1</sup>
2016	19731 (830,2)	8381 (728,4)	4214 (399,3)	132945 (313,3) <sup>1</sup>
2017	21032 (885,4)	8846 (769,6)	4463 (423,3)	141371 (333,3) <sup>1</sup>
2018	—*	—*	—*	142076 (336,5) <sup>2</sup>

Примітка. <sup>1</sup> Без урахування АР Крим та м. Севастополя та частини зони проведення АТО (з 2015 р.); <sup>2</sup> станом на 01.04.2019 р.; \* дані відсутні на період спостереження.

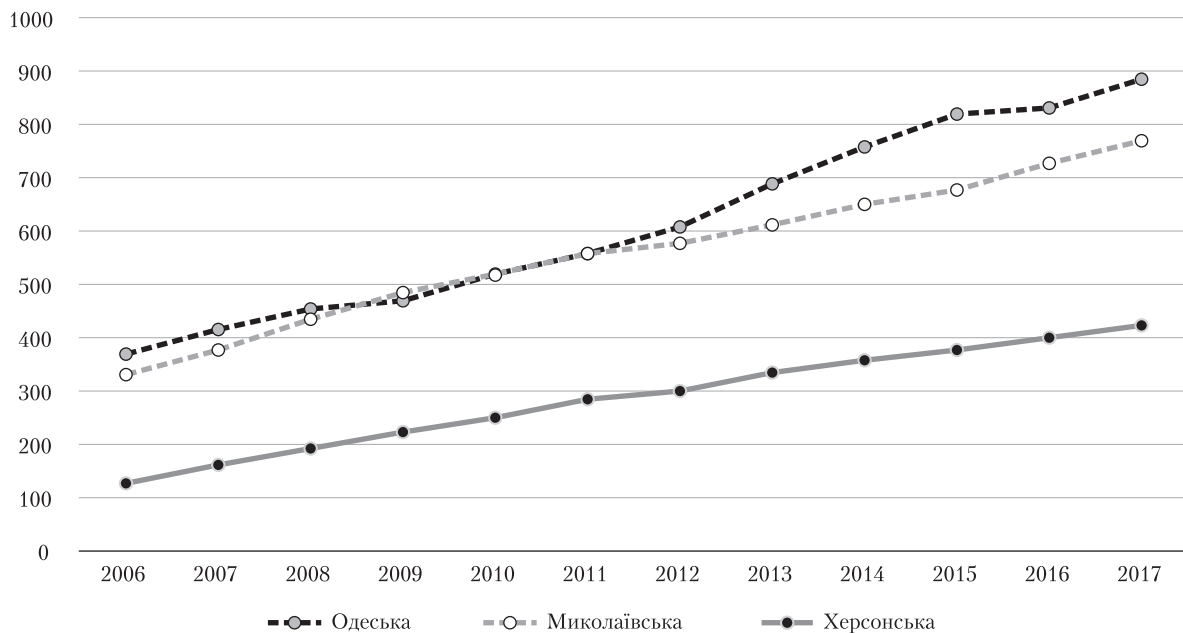


Рис. 4. Поширеність ВІЛ-інфекції (на 100 тис. населення) в Одеській, Миколаївській та Херсонській областях у період з 2006 до 2017 р.

у 2015 р. порівняно з 2014 р. пояснюють відсутністю даних стосовно епідемічної ситуації в АР Крим та м. Севастополі з 2014 року та в частині зони проведення АТО з 2015 р. (табл. 2).

Аналогічну картину спостерігають і в Причорноморському регіоні (рис. 4). Найбільш критичною є ситуація в Одеській та Миколаївській областях, де поширеність ВІЛ-інфекції на 100 тис. населення в 2,3—2,7 рази вищою, ніж середній показник по Україні.

На жаль, на сьогодні, попри значні зусилля та значний обсяг фінансування АРТ для ВІЛ-ін-

фікованих як з Державного бюджету, так і з міжнародних фондів боротьби з епідемією ВІЛ/СНІДу, в Україні смертність від СНІДу продовжує зростати (табл. 3). Так, у цілому по Україні показник охоплення АРТ групи медичного нагляду станом на 01.01.2018 р. становить 68,3%.

Серед областей Причорноморського регіону України в період з 2006 до 2008 р. найвищі показники смертності від СНІДу на 100 тис. населення реєстрували в Миколаївській області, а починаючи з 2009 і до 2018 р. — в Одеській області (рис. 5).

Таблиця 3. Смертність від СНІДу в Україні в 2006—2018 рр. (на 100 тис. населення), п (%)

Рік	Регіон			
	Одеська	Миколаївська	Херсонська	Україна
2006	144 (6,0)	107 (8,8)	47 (4,2)	2420 (5,2)
2007	110 (4,6)	163 (13,4)	32 (2,9)	2507 (5,4)
2008	95 (4,0)	60 (5,0)	34 (3,1)	2710 (5,8)
2009	136 (5,7)	49 (4,1)	38 (3,5)	2591 (5,6)
2010	220 (9,2)	59 (5,0)	41 (3,8)	3096 (6,8)
2011	441 (18,5)	111 (9,4)	46 (4,2)	3736 (8,2)
2012	315 (13,2)	112 (9,5)	29 (2,7)	3870 (8,5)
2013	290 (12,1)	118 (10,1)	37 (3,4)	3514 (7,7)
2014	366 (15,3)	131 (11,2)	33 (3,1)	3426 (8,0)*
2015	326 (13,6)	112 (9,6)	35 (3,3)	3032 (7,1)*
2016	334 (14,0)	132 (11,4)	74 (7,0)	3253 (7,6)*
2017	455 (19,1)	134 (11,6)	76 (7,2)	3298 (7,7)*
2018	503 (21,2)	157 (13,7)	58 (5,5)	3448 (8,1)

Примітка. \* Без урахування АР Крим та м. Севастополя та частини зони проведення АТО (з 2015 р.).

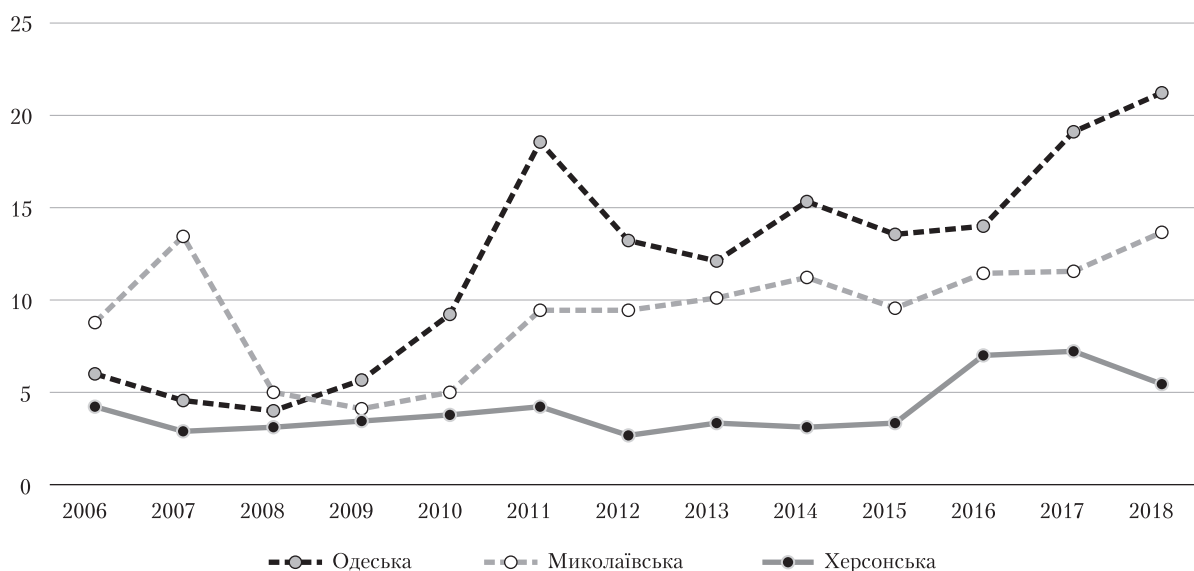


Рис. 5. Смертність від СНІДу (на 100 тис. населення) в Одеській, Миколаївській та Херсонській областях у період з 2006 до 2018 р.

Підсумовуючи аналіз офіційних статистичних даних, необхідно зазначити, що на сьогодні в Україні епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції є найнесприятливішою серед країн Європи. Втрата контролю над АР Крим та м. Севастополем, а також частиною зони проведення АТО у 2014 та 2015 р. з великою ймовірністю призвела до погіршення епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції, реальні масштаби якої наразі важко оцінити повною мірою.

Ще одним з пускових чинників сучасного прискорення поширення епідемії ВІЛ-інфекції в Україні стало погіршення економічної ситуації в Україні, зниження рівня життя населення, що призвело до зменшення використання громадяна-

ми контрацепції під час статевих актів. Скорочення програм по боротьбі з ВІЛ/СНІДом у 2013—2017 р. є можливою причиною значного зростання кількості нових випадків ВІЛ-інфекції в Україні та збільшення смертності від СНІДу [15].

«0% дискримінації» — саме так звучить одна з основних цілей програми Fast track 2020. На жаль, на сьогодні в Україні й досі гостро постає проблема стигматизації та дискримінації людей, що живуть з ВІЛ [8]. Страх дискримінації є досить поширеною причиною відмови від звернення у спеціалізовані центри по боротьбі з ВІЛ та, як наслідок, неотримання АРТ та продовження подальшого поширення ВІЛ-інфекції серед населення України [7].

Протягом 2006–2018 рр. області Причорноморського регіону України – Одеська, Миколаївська та Херсонська – займали провідні позиції за показниками захворюваності та поширеності ВІЛ і смертності від СНІДу. При цьому станом на 2018 р. в Одеській області загалом функціонувало 45 закладів охорони здоров'я, що надають АРТ, у Миколаївській області таких закладів було 12, а в Херсонській – 25 [1].

Серед причин такої складної епідемічної ситуації можна зазначити наявність у південних областях торговельно-морських портів, що зумовлює великий обсяг трудової міграції населення, а також розвиток туристичної інфраструктури та його побічний наслідок – розвиток секс-туризму [2, 3, 5]. В Україні комерційний секс є незаконним, отже, його працівники не можуть в офіційному порядку бути обстеженими на наявність ВІЛ-інфекції та бути забезпеченими засобами до- та постконтактної профілактики. Окрім цього, південь України, а зокрема м. Одеса, є досить популярними не лише серед трудових мігрантів, а й серед молодих людей – іноземних громадян, які перебувають в Україні з метою отримання вищої освіти.

## Висновки

1. У період з 2006 до 2018 р. в Україні зростали показники захворюваності на ВІЛ-інфекцію. Лише в 2012 р. в Україні відмічено від'ємний темп приросту захворюваності на ВІЛ-інфекцію порівняно з 2011 р.

2. У період з 2006 до 2018 р. в областях, які належать до Причорноморського регіону України, показники захворюваності на ВІЛ-інфекцію (на 100 тис.) щороку перевищували середній по Україні: в Одеській області – у середньому

в 2,1 разу, у Миколаївській – у 2,2 разу, у Херсонській – в 1,3 разу.

3. До 2007 р. включно домінантним шляхом інфікування ВІЛ в Україні був парентеральний унаслідок вживання ін'єкційних наркотиків. Починаючи з 2008 р. переважає інфікування ВІЛ статевим шляхом, зокрема під час гетеросексуальних контактів. При цьому щороку зростала кількість нових випадків ВІЛ-інфекції серед осіб ключової групи – чоловіків, які мають статеві контакти з чоловіками.

4. Протягом 2006–2018 рр. поширеність ВІЛ-інфекції в Україні стабільно зростає. В Одеській та Миколаївській областях поширеність ВІЛ-інфекції на 100 тис. населення була в 2,3–2,7 разу вищою за середній показник по Україні.

5. У період з 2006 до 2018 р. в Україні відмічено щорічне зростання показників смертності від СНІДу. Серед областей, що належать до Причорноморського регіону країни, у період з 2009 і до 2017 р. найвищі показники смертності від СНІДу на 100 тис. населення реєстрували в Одеській області.

6. Складну ситуацію, яка склалася в країні з ВІЛ-інфекцією, здатна виправити низка організаційних заходів, спрямованих на вдосконалення наявних та/або організацію та впровадження до практичної роботи державних і регіональних закладів охорони здоров'я нових заходів з метою покращення епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції в країні та в Причорноморському регіоні.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у визначенні загальних заходів державних та регіональних закладів охорони здоров'я, спрямованих на покращення епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції в країні в цілому та у Причорноморському регіоні зокрема.

**Джерело фінансування:** наукове дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи «Соціально-управлінський та економіко-правовий аспекти реформи системи охорони здоров'я в Україні на сучасному етапі з урахуванням засад предиктивної медицини» кафедри соціальної медицини, громадського здоров'я та медичного права Одеського національного медичного університету (№ державної реєстрації 0117U004736). Кошти на зазначене дослідження не виділялися. Гонорар за написання рукопису від комерційних організацій чи інших зацікавлених сторін автори не отримували.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція та дизайн дослідження – К.О. Талалаєв, В.С. Гойдик; збір матеріалу – К.О. Талалаєв, А.В. Тодорова; обробка матеріалу – К.О. Талалаєв, В.С. Гойдик; написання тексту – К.О. Талалаєв, Р.С. Вастьянов; статистичне опрацювання даних – А.В. Тодорова, К.О. Талалаєв; редагування тексту – К.О. Талалаєв, Р.С. Вастьянов.

**Епічні аспекти.** Під час дослідження пацієнти не залучалися, діагностичні процедури не проводилися. Етичні аспекти не порушені. На тваринах дослідження не проводилися.

## Список літератури

1. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 47. 2018.— <https://phc.org.ua/sites/default/files/uploads/documents/files/8996daa51af04118a9a24efbe09d1c49.pdf>.
2. Гоженко А.И., Гойдык В.С., Стоянова И.А. Заболеваемость моряков и портовиков СПИДом и её влияние на ВИЧ-инфицированность населения причерноморского региона // Вісник морської медицини.— 2010.— № 2.— С. 21–28.
3. Гойдык В.С., Ковтунович Л.Л., Гойдык Н.С. та ін. Актуальні

проблеми у боротьбі з епідемією ВІЛ-інфекції в Одеській області та шляхи їх подолання // Журнал Національної академії медичних наук України.— 2016.— № 1 (22).— С.87–92.—[http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu\\_2016\\_22\\_1\\_11](http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2016_22_1_11).

4. Гойдик Н.С., Гойдик В.С., Шухтін В.В., Гоженко А.І. Огляд епідеміологічної ситуації з ВІЛ-інфекції /СНІДу в Одеській області // Вісник морської медицини.— 2009.— № 3.— С. 27–30.
5. Гойдык В.С., Гоженко А.И. Задачи профессиональной реабилитации ВИЧ-инфицированных работников транспорта //

- Актуальные проблемы транспортной медицины.— 2010.— № 3 (21).— С. 33—37.
6. Семигіна Т.В., Вовкогон О.Ю. Поширення соціально небезпечних хвороб та їх профілактика.— 2010.— <http://ekmair.ukma.edu.ua/handle/123456789/960>.
  7. Чатковская-Цыбуля В.А., Шухтина И.Н., Гойдык В.С., Шухтин В.В. Оценка психоэмоционального состояния ВИЧ-инфицированных мужчин // Актуальные проблемы транспортной медицины.— 2017.— № 4 (50).— С. 131—137.
  8. 90-90-90. An ambitious treatment target to help end AIDS epidemic. UNAIDS. October 2014.— <http://etedashboardny.org/90-90-90-an-ambitious-treatment-target-to-help-end-the-aids-epidemic/>
  9. Global Statistics. <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/global-statistics>.
  10. HIV and AIDS in the United Kingdom (UK).— <https://www.avert.org/professionals/hiv-around-world/western-central-europe-north-america/uk>.
  11. HIV/AIDS surveillance in Europe. 2018. European center for disease prevention and control. WHO Regional office for Europe.— <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hiv-aids/publications/2018/hiv-aids-surveillance-in-europe-2018-2018>.
  12. HIV/AIDS. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
  13. HIV/AIDS: A Threat to Decent work, Productivity and Development. International Labor Organization.— Geneva, 2000.
  14. Overview Data & Trends: U.S. Statistics.— <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/statistics>.
  15. Statistics on HIV/AIDS in Ukraine on 01.05.2018.— <http://www.aids.ua/enews/statistics-on-hiv-aids-in-ukraine-on-01052018-12329.html>.
  16. The 22nd International AIDS Conference (AIDS 2018) Amsterdam, Netherlands 23-27 July 2018.— <https://www.unaids.org/en/resources/campaigns/AIDS2018>.

К.А. Талалаев, В.С. Гойдык, Р.С. Вастьянов, А.В. Тодорова  
Одесский национальный медицинский университет

## Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Причерноморском регионе Украины (2006—2018 гг.)

**Цель работы** — анализ эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в Причерноморском регионе Украины — в Одесской, Николаевской и Херсонской областях — в период с 2006 по 2018 г.

**Материалы и методы.** В исследовании использован аналитический метод. Были исследованы официальные статистические данные по заболеваемости, распространенности и смертности от ВИЧ-инфекции в течение 2006—2018 гг.

**Результаты и обсуждение.** В период с 2006 по 2018 г. в областях Причерноморского региона Украины показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией (на 100 тыс. населения) ежегодно превышали средний по Украине: в Одесской области — в среднем в 2,1 раза, в Николаевской — в 2,2 раза, в Херсонской — в 1,3 раза. В этот же интервал времени в Одесской и Николаевской областях распространенность ВИЧ-инфекции на 100 тыс. населения была в 2,3—2,7 раза выше, чем в среднем по Украине. В течение 2006—2018 гг. в областях Причерноморского региона страны самые высокие показатели смертности от СПИДа на 100 тыс. населения регистрировались в Одесской области.

Проведенный анализ эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в течение 2006—2018 гг. в областях Причерноморского региона Украины позволяет констатировать значительный рост показателей заболеваемости, распространенности и смертности.

Основными путями передачи ВИЧ среди взрослого населения в Украине половой и парентеральный. Подавляющее большинство инфицирования парентеральным путем происходит в результате потребления инъекционных наркотиков.

**Выводы.** Сложную ситуацию, которая сложилась в стране с ВИЧ-инфекцией, способны исправить некоторые организационные мероприятия, направленные на совершенствование существующих и/или организацию и внедрение в практическую деятельность государственных и региональных учреждений здравоохранения новых мер для улучшения эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в стране и в Причерноморском регионе.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, заболеваемость, распространенность, смертность, эпидемическая ситуация.



K.O. Talalayev, V.S. Goidyk, R.S. Vastyanov, A.V. Todorova  
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

## HIV infection epidemic situation in the black sea region of Ukraine (2006—2018)

**Objective** – to analyze the HIV epidemic situation in the Black Sea region of Ukraine – in Odesa, Mykolaiv and Kherson regions during 2006–2018.

**Materials and methods.** the investigation used an analytical method. The official statistics data concerning the incidence, prevalence and mortality from HIV infection during the 2006-2018 were investigated.

**Results and discussion.** The incidence of HIV infection (per 100,000 population) during the 2008–2018 in the Black Sea regions of Ukraine annually exceeded the average indexes in Ukraine: in Odesa region – by 2.1 times, in the Mykolaiv – by 2.2 times and in Kherson region – by 1.3 times. The HIV infection prevalence (per 100,000 population) in Odesa and Mykolaiv regions was 2.3–2.7 times higher pertaining the average data in Ukraine. In the Black Sea regions of Ukraine during 2006–2018 the highest rates of AIDS mortality (per 100,000 population) were recorded in the Odesa region.

The analysis of the HIV epidemic situation during 2006–2018 in the Black Sea regions of Ukraine allows us to state a significant increase in the HIV incidence, prevalence and mortality rates. Before 2008 the major way of HIV transmission in Ukraine was through drugs injections. But since 2008 the vast majority of new HIV infections have been transmitted through the heterosexual contact. Moreover, the number of people with newly-diagnosed HIV infection has been steadily growing among males who have sex with males.

The main ways of HIV transmission among adults in Ukraine are sexual and parenteral. The vast majority of parenteral transmission occur as a result of injecting drug use.

**Conclusions.** Difficult situation in the country with HIV infection can improve certain organizational measures aimed to improve the existing and/or to organize and to implement into the daily practice of governmental and regional healthcare institutions new measures to improve the HIV epidemic situation in the country and in the Black Sea region.

**Key words:** HIV infection, morbidity, prevalence, mortality, epidemic situation.

---

### Контактна інформація:

Талалаєв Костянтин Олександрович, к. мед. н., доц. кафедри соціальної медицини, громадського здоров'я та медичного права  
<https://orcid.org/0000-0003-2582-579X>  
65082, м. Одеса, Валіховський пров., 2  
E-mail: ktalalayev@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 25 липня 2019 р.





І.Д. Дужий<sup>1</sup>, М.Л. Кузьоменська<sup>3</sup>, О.І. Дужа-Еластал<sup>2</sup>,  
А.С. Ніколаєнко<sup>1</sup>, В.О. Олещенко<sup>1</sup>, А.В. Юрченко<sup>1</sup>,  
Н.О. Дмитренко<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Сумський державний університет

<sup>2</sup> Фонд Карітас Єрусалим, Медичний центр Газа, Палестина

<sup>3</sup> КЗ СОР «Обласний клінічний перинатальний центр», Суми

<sup>4</sup> КЗ СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»

## Антифосфоліпідний синдром як причина грудного болю і синдрому плеврального випоту

За даними літератури, антифосфоліпідний синдром є рідкісним автоімунним захворюванням, яке трапляється в осіб обох статей. За перебігом синдром має три типи, в кожного з яких — свої особливості, але для всіх характерним є ураження судин різного типу (артерії та вени) та діаметра. Тому клінічна картина має ознаки ангіопатій різної локалізації. Такими можуть бути периферійні і центральні порушення. Ураження судин малого кола кровообігу можуть супроводжуватися клінікою тромбозу, де провідними бувають біль, випіт у плевральну порожнину, задишка. «Катастрофічна» форма захворювання закінчується поліорганною недостатністю, вивести з якої хворих дуже важко, що й визначає актуальність проблеми.

**Мета роботи** — поділитися з широким медичним загалом досвідом діагностики і ведення таких хворих.

**Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням були дві хворі, в яких після 36-го тижня вагітності розвинулися ознаки токсичного синдрому.

**Результати та обговорення.** Для запобігання подальшому розвитку ускладнень хворим виконано кесарів розтин, але було запізно. З приводу нагромадження плеврального випоту, що призвело до дихальної недостатності, виконано плевральні пункції, які ускладнилися кровотечею, що на тлі поліорганної недостатності закінчилося летальним наслідком.

**Висновки.** Вияви судинної недостатності мають наштовхнути лікаря на думку про можливість антифосфоліпідного синдрому з подальшим цілеспрямованим дообстеженням, зокрема й визначенням анти-тіл до фосфоліпідів. Диспансерне спостереження таких хворих повинно проводитися акушерами-гінекологами у співдружності із суміжними фахівцями, які можуть бути причетними до цього синдрому: торакальними фтизіохірургами, урологами, ангіологами. Кількість тромбоцитів до  $50\,000 \cdot 10^9/\text{л}$  має бути протипоказанням до плевральної пункції.

### Ключові слова

Антифосфоліпідний синдром, ризики, діагностика, ускладнення.

Поміж захворювань, які, крім інших клінічних виявів, супроводжуються болем, що часто локалізується в грудній порожнині і зумовлюється розвитком у різних її відділах тромбувань (тромбозів) артеріальних чи венозних судин, буває так званий антифосфоліпідний синдром (АФС), який вперше описав англійський лікар G.R. Hughes у 1986 р. АФС — авто-

імунне захворювання, в основі якого незапальні зміни судин різного діаметра і локалізації. Найчастіше при цьому синдромі потерпають судини малого кола кровообігу, що залежно від їхнього діаметра призводить до розвитку мікроінфарктів — інфарктів легень різного обсягу і локалізації, що є морфологічним підґрунтям синдрому. Супроводжується больовим синдромом та іншою клінікою. Крім ураження судин малого кола кровообігу, описано тромбози аорти та її гілок, що зумовлює переважно больовий синдром іншої локалізації [10]. Найчастіше АФС спостерігається

ся у жінок під час виношування вагітності. Рідше — у молодих чоловіків. Основними виявами захворювання бувають завмирання плода, викидні, передчасні пологи, патологічні зміни плаценти, порушення відходження плаценти, післяпологові кровотечі, мікро- і політромбози тощо. За такої клінічної картини під час пологів запідозрити АФС допомагають прискіпливе з'ясування особливостей перебігу вагітності чи наявність подібних епізодів у анамнезі. У разі їхнього існування у минулому, тобто повтору на час обстеження, належить зосередити увагу на підтвердженні чи запереченні згаданого синдрому, оскільки від цього залежатиме доля і матері, й немовляти [6, 7]. Оскільки основним патогенетичним ланцюгом АФС є автоімунне ураження артеріальної та венозної стінок, що клінічно визначити неможливо, питання щодо можливого діагнозу АФС вимагатиме значних зусиль. Наступними ланками процесу, як було зазначено, є тромбози та тромбоемболії різної локалізації, які у малому колі кровообігу призводять до інфаркту чи інфарктів з усіма можливими наслідками. Основним виявом АФС за такого перебігу хвороби буває біль, пов'язаний з акушерськими подіями чи й катастрофами, що завжди потрібно мати на увазі при торакалгіях у вагітних будь-якого терміну чи у післяпологовий період. Поряд із болем у хворих спостерігаються задишка, рівень якої залежить від масивності тромбоемболії, спазмів артеріального та венозного русла малого кола кровообігу. Такі зміни супроводжуються бронхоспазмом, що посилює вияви гіпоксемії і гіпоксії, збільшуючи задишку, і слабкістю, міалгіями, артралгіями, головним болем. Можливий розвиток синдрому плеврального випоту та гідроперикардиту, які зумовлюються ателектазами легень унаслідок тромбо- чи мікроемболії, котрі посилюють вияви гіпоксії.

Окрім наведених клінічних симптомів, описано випадки спостережень АФС, які маніфестували ураженням ЦНС, порушеннями функцій печінки, ендокринних органів та травного каналу, в основі яких мікро- чи макроемболії судинного русла [6].

Однією з ознак антифосфоліпідного синдрому буває метатравматична екзема, яка виявляється появою травматичних пошкоджень, особливо в разі порушення цілісності шкіри за типом рубців [9]. Інколи подібні «екзематозні» ознаки бувають на шкірі навіть у зоні колишніх переломів кісток. Автори стверджують, що подібні ураження шкіри бувають першими виявами антифосфоліпідного синдрому. Отже, за наявності відповідного анамнезу та грудного болю на тлі екзематозних виявів останні потрібно «зуміти»

поєднати із залишковим «травматичним наслідком», який може полегшити діагностику АФС.

Під час диференціальної діагностики грудного больового синдрому і зарахування його до АФС чи заперечення останнього потрібно мати на увазі, що цей синдром поділяють на первинний, вторинний і «катастрофічний». Первинний АФС трапляється як самостійне захворювання, а вторинний може супроводжувати низку автоімунних та ревматичних захворювань, зокрема й системний червоний вовчак (СЧВ). Окрім цього встановлено, що АФС може розвиватися при деяких гематологічних захворюваннях, злочасних новоутвореннях, на тлі перебігу деяких інфекційних хвороб [10]. Він може супроводжувати капіляротоксикоз [1]. Наведене засвідчує труднощі, які можуть виникнути під час верифікації захворювання. Цілком можливо, що синдром нерідко «проходить» під маскою згаданих вище та деяких інших захворювань чи їхніх можливих ускладнень, а це, зрозуміло, скеровує думку фахівців різного рівня від істинного діагнозу і, зрозуміло, від проведення патогенетично обґрунтованого лікування [11, 12, 14–16].

«Катастрофічний» АФС супроводжується множинним тромбозом, який призводить до поліорганної недостатності, котра розвивається дуже швидко, проте встановити причину такої недостатності складно навіть у разі проведення автопсії. У більшості випадків «катастрофа» закінчується летально. Провідною ознакою синдрому, яку виявляють під час морфологічних досліджень, вважають відсутність запальних змін у судинній стінці, попри наявність множинних внутрішньосудинних тромботичних утворень за типом флеботромбозу.

На першому етапі надання медичної допомоги хворим жінкам фертильного віку із грудним больовим синдромом патогномонічним фоном, який потрібно ретельно уточнити, бувають різноманітні порушення перебігу вагітності, про які йшлося вище, особливо в разі повторних виявів. У осіб обох статей тлом, на якому розвивається АФС, можуть бути поширені полімікротромбози чи «екзематозні» зміни у зонах, близьких до наявних чи недавніх травм за типом переломів або порушень цілісності шкіри.

За подібного анамнезу чи в разі описаних змін і підозри на АФС хворих слід негайно скерувати на етап надання високоспеціалізованої медичної допомоги. На цьому етапі, крім усіх інших, проводять імуноферментні дослідження, які дають змогу виявити антитіла до фосфоліпідів ( $\beta_2$ -глікопротеїнозалежні антитіла). Одночасно з цим можуть виявити антитіла до кардіоліпінів, що й дасть підстави для верифікації АФС. Таке дослід-

ження повторюють двічі з першою 6 тиж. Проте потрібно пам'ятати, що існує думка, за якою антитіла до фосфоліпідів трапляються у 5–8% здорового населення, з огляду на що їхня специфічність може бути оманливою [13]. Отже, під час диференціальної діагностики не можна бути категоричним.

Отже, на підставі рекомендацій Міжнародного консилиуму (жовтень 1998 р., Саппоро, Японія) та пропозиції М. Khamashta (2000) пропонують низку діагностичних критеріїв. Серед них — епізоди судинних макро- чи мікротромбозів (артеріальної чи венозної ланок) у будь-яких органах чи системах. У жінок можуть бути повторні випадки патологічного перебігу вагітності, серед яких спонтанні аборти чи внутрішньоутробне завмирання плода після 10 тиж гестації.

Серед додаткових ознак полегшити діагностику АФС можуть тромбоцитопенія, гемолітична анемія, яка супроводжується незначною, а інколи ледь помітною жовтяницею. Цікавими є клінічні вияви захворювання шкіри за типом трофічної патології нижніх кінцівок, які можна пов'язати із судинними порушеннями, некротичні та виразкові утворення, ретикулярне ліведо, що нерідко тривалий час лікують невропатологи та дерматологи [3]. Та найяскравішим виявом захворювання бувають порушення в системі малого кола кровообігу, яке виявляється торакальними різної локалізації чи іншими міграціями, що може нагадувати значну кількість захворювань грудної та надгрудної локалізації. Особливі складнощі виникають під час диференціальної діагностики у випадках, коли АФС супроводжується випотом у перикард, плевральну чи черевну порожнину. Особливе значення мають транзиторні чи постійні (перманентні) неврологічні вияви центрального характеру аж до епілептичних нападів та психозів. Відомі також периферійні ураження нервової системи (синдром вертебральної артерії, поліневропатія, синдром Рейно). Повідомляють про неонатальне ураження у дітей на кшталт церебрального паралічу від матерів, хворих на АФС [5].

Описано випадки розвитку, а швидше маніфестації, АФС після застосування деяких лікарських засобів (хінідину і його аналогів, пропранололу, хлорпромазину, амоксициліну) [17]. Є дані щодо наявності антитіл до фосфоліпідів у кожного третього учасника ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській атомній станції [9]. Проте повідомляють, що антитіла до фосфоліпідів є у 5–8% здорових людей [13], що, безумовно, обмежує діагностичні можливості.

**Мета роботи** — ознайомити широкий загал фахівців, особливо акушерів-гінекологів, з мож-

ливостями клінічного перебігу і маніфестації згаданого синдрому (АФС). Показати можливості його своєчасної діагностики та застосування патогенетичного лікування. Разом із тим автори вважають за доцільне нагадати хірургам загального профілю та торакальним хірургам про потребу в зваженому підході до виконання будь-яких, а особливо плевральних та перикардіальних пункцій, за низького рівня тромбоцитів (до 50 000 у мм<sup>3</sup>) в усіх хворих і, зокрема, при захворюваннях у осіб з підозрою на АФС.

## Матеріали та методи

Ми спостерігали двох хворих, у яких після акушерських маніпуляцій виникли грудний біль і задишка, які супроводжували мікротромбози малого кола кровообігу.

## Результати та їх обговорення

Мікротромбози у спостережених хворих ускладнилися нирковою недостатністю і синдромом плеврального випоту серозного характеру, що вимагало розвантажувальних плевральних пункцій. Останні ускладнилися масивною внутрішньоплевральною кровотечею із сумним наслідком.

Оскільки перебіг захворювання і лікарські заходи були ідентичними, у тому числі й наслідки, дозволимо собі навести короткий опис історії хвороби однієї з пацієнток.

*Хвора З.*, 36 років, мешканка села. Захворювання маніфестувало за типом передчасних пологів у строк вагітності 36 тиж. З'явилися біль внизу живота переймистого характеру, головний біль, підвищилася температура тіла до 38 °С. Оскільки це була друга вагітність, а перша два роки тому закінчилася викиднем, хвору госпіталізували в районну лікарню, а звідти — в перинатальний центр. На момент госпіталізації скарги відповідали наведеним вище. З'явилися біль у ділянці лівої лопатки, задишка. Води відійшли. Відразу встановлено Help-синдром і розпочато дезінтоксикаційну та реологічну інтенсивну терапію. Результати лабораторних досліджень: лейкоцити —  $12200 \cdot 10^9/\text{л}$ , еритроцити —  $3,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , ШОЕ — 44 мм/год. Тромбоцити —  $60 \cdot 10^9/\text{л}$ , фібриноген — 56,6 г/л, тромбіновий час — 60'; протромбіновий індекс 98%. Під час УЗД патологічних змін у органах черевної порожнини не виявлено. Аналіз сечі: ПВ 1005, еритроцити — 20–30 у полі зору, лейкоцити — 40–60 у полі зору, 88% нейтрофілів.

Через наростання інтоксикаційного синдрому комісійно вирішено перервати вагітність кесарським розтином. Операцію виконано під епідуральним наркозом.

Через годину після оперативного втручання лейкоцитоз збільшився до  $16\,000 \cdot 10^9/\text{л}$ , еритроцити —  $2,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$ . Сеча, взята катетером (15 мл), містить 2,8% білка. Рівень креатиніну — 8,8 ммоль/л.

З огляду на анурію та ознаки ниркової недостатності через 6 год після операції проведено сеанс діалізу крові.

Стан хворої дещо поліпшився, але через 10 год після операції значно посилюється біль у лівій половині грудної клітки, почала наростати задишка, з'явився шум тертя плеври під лопаткою.

Оглядова рентгенографія: межистинна дещо зміщене праворуч, ліворуч костодіафрагмальні синуси «виповнені», нижні відділи лівої легені завуальовані. Сеча не виділяється. З огляду на це та наростання виявів інтоксикації (слабкість, запаморочення, головний біль, рівень креатиніну — 12,2 ммоль/л) вирішено повторити гемодіаліз, але перед тим хвору оглянув торакальний хірург. Виконано плевральну пункцію. Отримано 580 мл серозно-кров'янистого випоту. Задишка дещо зменшилася, але торакалія залишалася, АТ утримувався на рівні 90/60 мм рт. ст. Переведена до обласного нефрологічного центру. Тиск знизився до 60/40 мм рт. ст., тахікардія, задишка. Під час підготовки до діалізу підтверджена тупість над лівим гемітораксом шляхом перкусії і проведена повторна пункція плеври. Взято кров. Виконано її реінфузію в об'ємі 800 мл. Під час виконання останньої АТ перестав визначатися, тахікардія перейшла у брадикардію, і настала зупинка серця. Попри інтенсивні заходи, відновити роботу серця не вдалося. Констатовано смерть.

На автопсії виявлено випіт серозного характеру в перикарді і правій плевральній порожнині, у лівій плевральній порожнині — кров та її згустки. У черевній порожнині випіт серозного характеру. В порожнинах серця незначна кількість крові і згустків. В усіх судинах малого кола кровообігу (венах і артеріях) згустки крові змішаного характеру. Ендотелій судин не змінений, подекуди в артеріях «точкові» крововиливи. Подібні зміни виявлено в судинах нирок і печінки.

Таким чином, смерть пацієнтки настала внаслідок полімікротромбозу малого і великого кола кровообігу після кесаревого розтину, виконаного у невідкладному стані з огляду на прогресування

HELLP-синдрому і небезпеку для життя вагітної. Ознаки токсикозу виникли на 36-му тижні вагітності через 2 роки після викидня при першій вагітності. Ускладнення супроводжувалося ознаками поліорганної недостатності, морфологічним субстратом якої був полімікробоз на тлі незмінених судин малого і великого кола кровообігу, який розвинувся повторно. Хоча не було даних щодо антитіл до фосфоліпідів, оскільки з огляду на стрімкість прогресування ускладнення таке дослідження не проводили, синдром потрібно називати АФС. До того ж відомо, що позитивний тест на антитіла до фосфоліпідів буває у 5–8% здорового населення [10].

З огляду на катастрофу з першою вагітністю, у обох жінок, їх потрібно було активно спостерігати з метою своєчасного виявлення ускладнення і госпіталізувати за перших його виявів для проведення патогенетичної інтенсивної терапії або й своєчасного виконання кесаревого розтину. Наголошуємо: своєчасного, а не запізненого. Враховуючи дані аналізу літератури та результати наших спостережень, вважаємо, що згадане ускладнення можна зарахувати до синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові, а саме тромбогеморагічного [2, 4]. Патогенетичне лікування останнього треба проводити прямими та непрямими антитромбінами, кортикостероїдами, імуноглобулінами [9].

## Висновки

Оскільки дане ускладнення розвивається на тлі вагітності у другій її половині, особливо після патологічного завершення попередньої (викидні), таких вагітних потрібно активно спостерігати, починаючи з другої половини акушерсько-гінекологами у співдружності із суміжними фахівцями, які можуть бути причетними до даного синдрому: торакальними фтизіохірургами, урологами, ангіологами. Кількість тромбоцитів до  $50\,000 \cdot 10^9/\text{л}$  має бути протипоказанням до плевральної пункції.

**Перспективи подальших досліджень.** Потрібно вивчати клінічний перебіг вагітності за наявності будь-яких ускладнень у другій її половині та стан інших хворих із судинними порушеннями щодо можливого антифосфоліпідного синдрому.

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

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — І.Д. Дужий; збір і обробка матеріалу — І.Д. Дужий, М.Л. Кузьоменська, О.І. Дужа-Еластал, А.С. Ніколаєнко, В.О. Олещенко, А.В. Юрченко, Н.О. Дмитренко; статистична обробка даних — О.І. Дужа-Еластал; написання тексту — А.С. Ніколаєнко; редагування тексту — І.Д. Дужий.



## Список літератури

1. Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Кошелева Н.М. и др. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев // Клиническая медицина.— 1996.— № 6.— С. 39–42.
2. Дужий І.Д. Хірургія туберкульозу легень і плеври.— К.: Здоров'я, 2003.— 360 с.
3. Евтушенко С.К., Иванова М.Ф., Евтушенко И.С., Москаленко М.А. Диагностика антифосфолипидного синдрома в неврологии // Укр. мед. часопис.— 2004.— № 4 (42)— С. 35–39.
4. Мачабели М.С. Коагулопатические синдромы.— М.: Медицина, 1970.— 304 с.
5. Москаленко М.А., Евтушенко С.К., Евтушенко О.С. и др. Антифосфолипидный синдром матери как одна из причин развития церебрального паралича у детей и др. // Укр. вісник неврології.— 2002.— № 10 (3/32)— С. 18–19.
6. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром.— М.: Литтерра, 2004.— 440 с.
7. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: 2006 год // Клиницист.— 2006.— № 1.— С. 5–9.
8. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.— 720 с.
9. Чернишов П.В., Кіселевський В.М. Посттравматична мікробна екзема у хворого з антифосфоліпідним синдромом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 4 (39)— С. 39–41.
10. Asherson R. The catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). [http://www.rheuma21st.com./archives/report\\_iv\\_congibero\\_arg\\_asherson.html](http://www.rheuma21st.com./archives/report_iv_congibero_arg_asherson.html).
11. Fessler B.J. Thrombotic syndromes and autoimmune diseases // Rheum. Dis. Clin. North Am.— 1997.— Vol. 23 (2)— P. 461–479.
12. Fischetti F, Durigutto P, Pellis V. et al. Thrombus formation induced by antibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor // Blood 2005.— Vol. 106.— P. 2340–2346. doi: 10.1182/blood-2005-03-1319.
13. Galli M. Which Antiphospholipid Antibodies Should Be Measured in the Antiphospholipid Syndrome? // Haemostasis 2000.— Vol. 30 (Suppl. 2)— P. 57–62. doi: 10.1159/000054164.
14. Hughes G.R., Harris N.N., Gharavi A.E. The anticardiolipin syndrome // J. Rheumatol.— 1986.— Vol. 13.— P. 486–489.
15. Khamashta M.A. Hughes Syndrome: Antiphospholipid Syndrome. 1st ed.— Springer-Verlag, London, 2000.— 474 p.
16. Levine S.R., Brey R.L. Neurological aspects of antiphospholipid antibody syndrome // Lupus.— 1996.— Vol. 5.— P. 347.
17. Zandman-Goddard G., Blank M., Shoenfeld Y. Antiphospholipid antibodies and infections—drugs // The Antiphospholipid Syndrome II Autoimmune Thrombosis.— 2002.— P. 343–358. doi: 10.1016/B978-044450987-1/50033-4.

И.Д. Дужий<sup>1</sup>, М.Л. Куземенская<sup>3</sup>, О.И. Дужая-Эластал<sup>2</sup>, А.С. Николаенко<sup>1</sup>, В.А. Олещенко<sup>1</sup>, А.В. Юрченко<sup>1</sup>, Н.А. Дмитренко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Сумский государственный университет

<sup>2</sup>Фонд Каритас Иерусалим, Медицинский центр Газа, Палестина

<sup>3</sup>КУ СОС «Областной клинический перинатальный центр», Сумы

<sup>4</sup>КУ СОС «Сумская областная клиническая больница»

## Антифосфолипидный синдром как причина грудной боли и синдрома плеврального выпота

По данным литературы, антифосфолипидный синдром является редким аутоиммунным заболеванием, встречающимся у лиц обоих полов. По течению синдром имеет три типа, каждый из них имеет особенности, но для всех характерно поражение сосудов различного типа (артерии и вены) и диаметра. Клиническая картина проявляется признаками ангиопатий различной локализации. Такими могут быть периферические и центральные нарушения. Поражение сосудов малого круга кровообращения могут сопровождаться клиникой тромбоза, где ведущими проявлениями бывает боль, выпот в плевральную полость, одышка. «Катастрофическая» форма заболевания заканчивается полиорганной недостаточностью, вывести из которой больных очень трудно, что и определяет актуальность проблемы.

**Цель работы** — поделиться с широким медицинским кругом опытом диагностики и ведения таких больных.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением были две больные, у которых после 36 нед. беременности развились признаки токсического синдрома.

**Результаты и обсуждение.** В целях предотвращения развития осложнений больным выполнено кесарево сечение, но было поздно. По поводу накопления плеврального выпота, что привело к дыхательной недостаточности, выполнены плевральные пункции, которые осложнились кровотечением, что на фоне полиорганной недостаточности закончилось летальным исходом.

**Выводы.** Проявления сосудистой недостаточности должны натолкнуть врача на мысль о возможности антифосфолипидного синдрома с последующим целенаправленным дообследованием, в том числе и определением антител к фосфолипидам. Диспансерное наблюдение таких больных должны осуществлять акушеры-гинекологи в сотрудничестве со смежными специалистами, которые могут быть причастны к данному синдрому: торакальными фтизиохирургами, урологами, ангиологами. Количество тромбоцитов меньше  $50\,000 \cdot 10^9/\text{л}$  должно быть противопоказанием к плевральной пункции.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, риски, диагностика, осложнения.



I.D. Duzhyi<sup>1</sup>, M.L. Kuzomenska<sup>3</sup>, O.I. Duzha-Elastal<sup>2</sup>, A.S. Nikolaienko<sup>1</sup>, V.O. Oleshchenko<sup>1</sup>, A.V. Yurchenko<sup>1</sup>, N.O. Dmytrenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sumy State University, Sumy, Ukraine

<sup>2</sup>Caritas Jerusalem Foundation, Gaza Medical Center, Palestine

<sup>3</sup>Regional Clinical Perinatal Center, Sumy, Ukraine

<sup>4</sup>Sumy Regional Clinical Hospital, Sumy, Ukraine

## Antiphospholipid syndrome as a cause of chest pain and pleural effusion syndrome

According to the literature, antiphospholipid syndrome is a rare autoimmune disease that occurs in persons of both sexes. In its course, the syndrome has three types. Each of them has its own peculiarities, but for all of them typically are affection of the vessels of different types (arteries and veins) and diameter. In view of this, signs of angiopathy of different localization manifest the clinical picture. These can be peripheral and central disturbances. Affection of the vessels of the small circle of blood circulation may be accompanied by a clinic of thrombosis, where the main complaints are pain, stinging in to the pleural cavity, and shortness of breath. The «catastrophic» form of the disease ends with multiple organ failure. It is very difficult to bring out patients from this condition. It determines the relevance of the problem.

**Objective** — share with the general medical community the experience of diagnosing and managing such patients.

**Materials and methods.** Under our supervision were two patients who, after 36 weeks of gestation, had signs of a toxic syndrome.

**Results and discussion.** In order to prevent the future development of complications was performed Caesarean section, but it was too late. Concerning the accumulation of pleural effusion, which led to respiratory failure, the pleural puncture was performed, which complicated the bleeding, which, at the background of multiple organ failure, ending a lethal consequence.

**Conclusions.** Manifestations of vascular insufficiency should encourage the physician to think about the possibility of antiphospholipid syndrome with subsequent targeted follow-up, including the definition of antibodies to phospholipids. Dispensary observation of such patients should be performed by obstetrician gynecologists in cooperation with adjacent specialists, who may be involved in this syndrome: thoracic physiological surgeons, urologists, angiologists. The number of platelets less than  $50.000 \times 10^9/l$  should be a contra indication to pleural puncture.

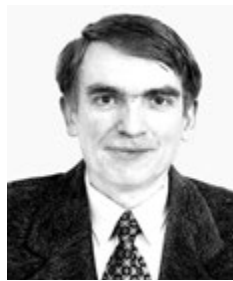
**Key words:** antiphospholipid syndrome, risks, diagnosis, complications.

---

### 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 7 червня 2019 р.



В.М. Заячук<sup>1</sup>, Н.О. Грицюк<sup>2</sup>, І.Я. Макойда<sup>1</sup>,  
О.П. Мельник-Шеремета<sup>1</sup>, О.Б. Молодовець<sup>1</sup>, Л.А. Баблюк<sup>1</sup>,  
О.Б. Голубчак<sup>2</sup>, М.Д. Шийка<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

<sup>2</sup>Обласний фтизіопульмонологічний центр, Івано-Франківськ

## Клінічний випадок специфічного генералізованого лімфаденіту, ускладненого міліарним туберкульозом легень

Підлітка А., 15 років і 10 міс, госпіталізовано до відділення онкогематології Обласної дитячої клінічної лікарні м. Івано-Франківська ургентно 23.03.2018 р. у тяжкому клінічному стані з генералізованим та конгломеративним збільшенням багатьох груп периферичних лімфатичних вузлів та з підозрою на лімфогранулематоз. Після всебічного обстеження, а також відкритої біопсії передньошийного лімфовузла справа патогістологічно верифіковано гранулематозний специфічний лімфаденіт туберкульозної етіології. Пацієнта 5.04.2018 р. переведено для лікування до дитячого відділення обласного фтизіопульмонологічного центру (ОФПЦ) з вперше діагностованим туберкульозом лімфатичних вузлів, генералізованою формою Дестр.-МБТ-М-К-Резист.0 Гіст.+ (27.03.2018) Кат.1 Ког.2 (2018). Призначено антимікобактеріальну терапію: Н0,3; R0,3; Z1,5; Lfx0,5. У зв'язку з утриманням підвищеного рівня кількох онкомаркерів у периферичній крові 10.05.2018 дистанційно консультовано провідними фахівцями ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України». Діагноз специфічного ураження лімфатичних вузлів підтверджено, рекомендовано посилити схему лікування канаміцином. Після 90 доз антимікобактеріальних препаратів за даними ультразвукового дослідження зазначено позитивну клінічну динаміку, зменшення розмірів та конгломератів периферичних лімфовузлів та їхню відсутність у заочеревинному просторі. Хворого 13.07.2018 р. переведено на амбулаторне лікування. Після завершення приймання 120 доз антимікобактеріальних препаратів 2.08.2018 р. на контрольній мультиспіральній комп'ютерній томографії (МСКТ) виявлено міліарний туберкульоз легень, через що повторно госпіталізовано з діагнозом «невдача лікування туберкульозу (НЛТБ) лімфатичних вузлів» (06.08.2018), генералізованою формою Дестр.-МБТ-М-К-МГ-Резист.0 Гіст.+ (27.03.2018), ускладненим міліарною дисемінацією Кат.2 Ког.3 (2018). Продовжено лікування за схемою 2 Н0,3; R0,45; Z15; E0,8; S0,75 з кортикостероїдною терапією преднізолоном у дозі 20 мг із поступовим зменшенням дози. На контрольній МСКТ 04.10.2018 р. зазначено позитивну динаміку, часткове розсмоктування дрібновогнищевої дисемінації в обох легенях, значне зменшення розмірів лімфатичних вузлів середостіння до норми. Надалі за даними МСКТ органів грудної клітки 31.01.2019 р. в обох легенях по всій довжині відмічено наростаючу дрібновогнищеву (міліарну) дисемінацію. 20.02.2019 р. проведено перегляд гістологічних препаратів біоптату лімфатичних вузлів, а також очний консиліум у ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України». Діагноз специфічного ураження лімфатичних вузлів та легень повторно підтверджено. 26.02.2019 р. згідно з рішенням ЦЛКК ХРТБ Івано-Франківського ОФПЦ в зв'язку з негативною динамікою дисемінованого специфічного процесу в легенях рекомендовано зареєструвати клінічний випадок за 4-ю категорією з діагнозом «ризик мультирезистентного туберкульозу легень (міліарний)» (26.02.2019 р.) Д-МБТ-М-МГ-К-Гіст.+ (27.03.2018) Резист.0 Кат.4 (НЛТБ) Ког.1 (2019). Хворому призначено лікування за схемою: Cm0,6; Mfx0,4; Cs0,5; Pt0,5; Z1,6. Отже, специфічне ураження лімфатичних вузлів може мати клінічний перебіг, як у пухлинного процесу. Важливим у диференційній діагностиці є патогістологічне дослідження біоптату лімфатичних вузлів. Подальше клінічне спостереження, динамічні УЗД і МСКТ є необхідними для контролю за перебігом захворювання та проведенням корекції лікування.

### Ключові слова

Туберкульоз лімфатичних вузлів, міліарний туберкульоз, ультразвукове дослідження, мультиспіральна комп'ютерна томографія, лікування.

Первинні позалегенові форми туберкульозу частіше трапляються в дитячому віці, рідше — у підлітковому і ще рідше — у дорослому [5, 6]. У дорослих ці вияви спричинює часто ВІЛ-інфекція [4]. В літературі зустрічається більше даних, що стосуються туберкульозу внутрішньогрудних чи периферичних лімфовузлів, і значно менше — щодо їхніх генералізованих уражень [1]. Добре відомі ранні та пізні ускладнення локальних форм позалегенового туберкульозу [5, 6]. Зазвичай зазначені форми первинного туберкульозу добре піддаються лікуванню згідно з клінічними протоколами, опрацьованими МОЗ України [3]. Ефективними є двомісячний курс чотирма антимікобактеріальними препаратами в інтенсивній фазі основного курсу хіміотерапії (ОКХТ) та чотиримісячний уже лише двома препаратами в підтримувальній фазі лікування [3]. В опрацьованій літературі не знайшли повідомлень про особливості лікування генералізованих форм туберкульозного лімфаденіту. Такі форми специфічного патологічного ураження можуть клінічно протікати під маскою пухлинного процесу. Усе це вимагає зацікавленості і налаштованості лікарів різних спеціальностей, а саме педіатрів, гематологів, онкологів, фтизіатрів тощо до проведення поглибленої диференційної діагностики специфічних патологічних уражень і новоутворень. Також це питання потребує особливої уваги з огляду на те, що помилкова оцінка і трактування даних цитологічних та гістологічних досліджень щодо пухлинного характеру захворювання трапляються навіть у висококваліфікованих медичних закладах, що ще раз свідчить про важливість та актуальність зазначеної проблеми [4].

Наводимо клінічний випадок специфічного генералізованого лімфаденіту, ускладненого міліарним туберкульозом легень.

*Підлітка А.*, 15 років, госпіталізовано в ургентному порядку до відділення онкогематології Обласної дитячої клінічної лікарні 23.03.2018 р. після консультації дитячим гематологом з підозрою на лімфогранулематоз.

Серед скарг — значне збільшення лімфатичних вузлів шиї, підвищена температура тіла впродовж 1 міс, виразна загальна слабкість, сонливість. Ці скарги з'явилися після перенесеної вірусної інфекції. З сімейного анамнезу: є другою дитиною в сім'ї, ріс і розвивався за віком; зі слів матері не обтяжений спадковим, алергологічним та туберкульозним анамнезом. Загальний стан на момент госпіталізації тяжкий, у динаміці стабільний. Астенічної будови, зріст 168 см, маса тіла 38 кг. Шкіра чиста, блідо-рожева. На кистях обох рук рясні котячі подряпини. Зів чистий. Лімфатичні вузли піднижньощелепні, шийні, над- і підключо-

вичні, пахвові та пахвинні завбільшки 2—3 см, не болючі, не спаяні з підлеглими тканинами, утворюють конгломерати. Над легеньми перкуторно визначено легеновий звук, аускультативно — везикулярне дихання. Межі серця — вікової норми, тони ритмічні, звучні. Частота серцевих скорочень 78 уд./хв, АТ 90/55 мм рт. ст. Живіт не болючий, печінка і селезінка не збільшені.

В аналізі крові 23.03.2018 р.: Нb — 134 г/л, еритроцити —  $4,42 \cdot 10^{12}$ /л, КП — 0,9, тромбоцити —  $189 \cdot 10^9$ /л, лейкоцити —  $4,0 \cdot 10^9$ /л, базофіли — 1%, еозинофіли — 1%, паличкоядерні — 21%, сегментоядерні — 50%, лімфоцити — 17%, моноцити — 10%, ШОЕ — 4 мм/год. У сечі: питома густина — 1,024, рН 5,0; білок — сліди, поодинокі оксалати, лейкоцити — 1–2–2, еритроцити — 1–2–4 у полі зору. Біохімія крові 26.03.2018 р.: сечовина — 4,3 ммоль/л, креатинін — 57,0, загальний білірубін — 13,61 мкмоль/л, зокрема і прямиї — 2,40 мкмоль/л і непрямий — 11,21 мкмоль/л, АлАТ — 32 ммоль/л і АсАТ — 27 ммоль/л, калій — 4,84, натрій — 140, хлориди — 101,4 ммоль/л, лактатдегідрогеназа — 388 Од/л, уміст прокальцитоніну в сироватці крові < 0,05. Коагулограма 26.03.2018 р.: протромбіновий час — 13,9 с, протромбіновий індекс — 80,3%, МНВ — 1,19, фібриноген — 2,85 г/л.

З метою виключення генералізованих лімфаденопатій інфекційного генезу визначають антитіла IgG цитомегаловірусу (CMV) < 0,25, IgM — 0,196, методом ПЛР якісно його не виявлено; антитіла IgG *Toxoplasma gondii* — 0,193 та IgM — 0,202; для виключення вірусу Епштейна–Барр (нуклеарний антиген, EBNA) — антитіла IgG > 8, капсидний антиген VCA, його ранні антигени EA, антитіла IgG — 0,3. За даними імунологічного дослідження крові 26.03.2018 р.: IgG — 10,73, IgA — 1,89 та IgM — 0,64 г/л.

Рентгенограма (РТГ) органів грудної клітки (ОГК) 23.03.2018 р.: легенові поля підвищеної прозорості, дифузне підсилення та деформація легеневого малюнка за рахунок перибронхіально-периваскулярних змін, корені легень структурні, стінки бронхів ущільнені, синуси вільні, серце в межах рентгенологічної норми.

Ультразвукове дослідження (УЗД) лімфатичних вузлів 23.03.2018 р.: у куті щелепи справа конгломерат лімфовузлів 28–32 мм; надключичні лімфовузли справа у формі конгломерату 18–24 мм; підключичні зліва конгломератом 24 мм; пахвові справа конгломератом 22–26 мм і зліва множинні лімфовузли 22–26–27 мм, структурно змінені з відсутньою кірково-мозковою диференціацією вище від зазначених груп; пахвинні лімфатичні вузли овальної форми, звичайної ехогенності та кірково-мозковою диференціацією.

УЗД органів черевної порожнини 23.03.2018 р.: печінка типово розташована, на 3 см виступає нижче від краю ребрової дуги, її паренхіма звичайної ехогенності, печінкові вени без особливостей, жовчні ходи не ущільнені, у воротах печінки лімфовузли 20–30 мм, структурно змінені, диференціація відсутня; жовчний міхур частково скорочений, з перегином у шийці, стінки ущільнені; підшлункова залоза візуалізується по всій довжині, структура однорідна; селезінка 136 × 69 мм (норма до 130 × 65 мм), структурно неоднорідна, з дифузними гіперехогенними включеннями, у воротах лімфовузли 24 × 27 мм, структурно змінені, диференціація відсутня; нирки розміщені типово, контури рівні та чіткі, кірково-мозковий шар збережений, ехогенність паренхіми звичайна, серединний комплекс не поширений, не ущільнений, порожниста система нирок не поширена; заочеревинні лімфовузли 22–32 мм, структурно змінені, диференціація кірково-мозкового шару відсутня.

Пацієнтові 27.03.2018 р. проведено відкриту біопсію збільшеного лімфовузла. За даними патогістологічного дослідження у препаратах тканина різко збільшеного лімфовузла зі значно порушеною будовою за рахунок множинних епітеліоїдноклітинних гранульом, у складі яких наявні великі гігантські багатоядерні клітини типу Пирогова—Лангханса. У центрі деякої частини гранульом наявний казеозний некроз. Висновок: такі зміни найбільше відповідають туберкульозному ураженню лімфатичного вузла.

Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) ОГК та органів черевної порожнини (ОЧП) 28.03.2018 р.: диференціюються пакети збільшених лімфатичних вузлів у пахвових ділянках, найбільший 24 × 11 × 15 мм справа, 21 × 13 × 19 мм зліва; помірно збільшені лімфатичні вузли шиї, надключичних та підключичних ділянок; легені рівномірно пневматизовані, по всій поверхні прилягають до грудної стінки, потовщення плеври та скупчення рідини відсутні, легеневі структури в нормі і мають нормальний судинний малюнок, внутрішньолегеневих утворень або вогнищ щільності не виявлено; бронхи не розширені, просвіт вільний; диференціюються ланцюжки збільшених лімфатичних вузлів паратрахеально по довжині 6,5 см, діаметром до 16 мм; середостіння розташоване по серединній лінії; серце звичайної конфігурації, не поширене; патологічних змін з боку шлунка, підшлункової залози, печінки, селезінки, нирок не виявлено; наявні помірно збільшені лімфатичні вузли в ділянці воріт печінки, печінки та заочеревинні; у пахвинних ділянках теж збільшені лімфатичні вузли, найбільші з них до 30 мм;

щільність лімфовузлів у нативній фазі 45 НУ, в артеріальній 65 НУ.

Після консультації завідувача дитячого відділення Обласного фтизіопульмонологічного центру хворого 6.04.2018 р. переведено для подальшого лікування в зазначеному закладі охорони здоров'я з діагнозом: вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) (6.04.2018 р.) лімфатичних вузлів, генералізована форма Дестр.-МБТ-М-К-МГ-Резист.0 Гіст.+ (27.03.2018 р.) Кат.1 Ког.2 (2018). Білково-енергетична недостатність II ступеня — призначено лікування в інтенсивній фазі за схемою Н0,3; R0,3; Z1,5; E0,8, Lfx0,5.

Під час бактеріоскопічного дослідження мокротиння 6.04.2018 та 6.06.2018 р.: КСБ (–), молекулярно-генетично (–), ВАСТЕС виявився негативним (ріст мікобактерій туберкульозу (МБТ) не виявлено), реакція мікропреципітації 12.04.2018 р. негативна, антитіла до ВІЛ 12.04.2018 р. у сироватці крові не виявлено; відмічено зростання показника лактатдегідрогенази 10.04.2018 р. до 650 та 504,69 Од/л 6.06.2018 р. (норма 225–450 Од/л), водночас рівень альфа-фетопротеїну 1,25 МО/мл не перевищував норму (0,0–10,0 МО/мл), а бета-2-мікроглобуліну 20.04.2018 р. становив 4,32 та 4,29 мкг/мл 6.06.2018 р., був дещо вищим (норма 0–3 мкг/л), феритину 20.04.2018 р. — 47,89 нг/мл (норма 25,0–350,0 нг/мл). Проба Манту з 2 туберкуліновими одиницями 10.04.2018 р. негативна.

У загальному аналізі крові лише двічі виявлено лімфопенію, спостерігався моноцитоз, а швидкість осідання еритроцитів лише один раз незначно перевищувала нормативний показник; на початку лікування та в процесі його проведення дещо підвищеними були рівні АсАТ та АлАТ (табл. 1).

Хворому проведено ОКХТ в інтенсивній фазі Н0,3; R0,3; Z1,5; E0,8; Lfx0,5. У процесі лікування зазначено поступове покращення самопочуття, зменшення сонливості та загальної слабкості, нормалізацію температури тіла, проте викликало насторогу підвищення деяких онкомаркерів — лактатдегідрогенази та бета-2-мікроглобуліну (див. табл. 1).

З огляду на цю обставину хворого 10.05.2018 р. дистанційно консульгували провідні фахівці Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України. Діагноз специфічного ураження лімфатичних вузлів підтверджено, рекомендовано продовжувати ОКХТ і посилити схему лікування ін'єкційним препаратом канаміцином 0,5 г на добу до досягнення 90 доз препаратів з наступним УЗД-контролем розмірів периферичних лімфовузлів

Таблиця 1. Результати загальноклінічних лабораторних даних у пацієнта А., 15 років 10 міс

Показник	Дата дослідження						
	10.04.2018	20.04.2018	10.05.2018	6.06.2018	2.07.2018	6.08.2018	20.09.2018
Гемоглобін, г/л	134	134	134	124	130	138	138
Кольоровий показник	0,9	0,95	0,95	0,95	0,94	0,94	0,95
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,2	4,2	4,2	3,9	4,1	4,4	4,3
ШОЕ, мм/год	10	19	10	8	3	6	3
Лейкоцити, $10^9/л$	8,8	7,4	4,0	4,3	4,7	5,4	6,8
Еозинофіли, %	3	4	9	3	—	5	5
Паличкоядерні, %	4	3	7	1	1	1	2
Сегментоядерні, %	40	63	56	56	56	44	62
Лімфоцити, %	40	18	16	26	21	34	21
Моноцити, %	13	12	12	14	18	16	10
Глюкоза, ммоль/л	—	4,4	—	4,7	—	—	—
Креатинін, мкмоль/л	—	64,9	—	—	—	53,1	58,2
Сечовина, ммоль/л	—	5,3	—	—	—	5,0	3,8
Білірубін заг., мкмоль/л	12,4	10,5	8,6	13,3	8,6	11,4	12,4
Тимолова, од.	0,8	1,3	1,9	1,0	1,1	1,6	0,8
АлАТ, ммоль/л	0,73	0,68	0,57	0,45	0,57	0,37	0,68
АсАТ, ммоль/л	0,72	0,62	0,38	0,33	0,52	0,31	0,57
Лактатдегідрогеназа, Од/л	650	—	—	504,6	—	—	—
Бета-2-мікроглобулін, мкг/л	4,32	—	—	4,29	—	—	—

Таблиця 2. Динаміка розмірів найбільшого лімфатичного вузла з його конгломерату різної локалізації, за даними УЗД

Лімфатичні вузли, см	Дата дослідження		
	25.04.2018	6.06.2018	1.08.2018
Надключичні:			
справа	1,5 × 0,8	1,8 × 1,0	1,1 × 0,6
зліва	1,8 × 1,0	1,4 × 0,6	1,2 × 0,7
Пахвові:			
справа	1,9 × 1,0	2,2 × 1,6	1,6 × 0,9
зліва	2,6 × 1,8	2,2 × 1,6	1,4 × 0,7
Ліктьові:			
справа	2,3 × 1,1	2,3 × 1,1	2,0 × 0,8
зліва	1,1 × 0,4	1,1 × 0,4	Немає
Середостінні по правому краю груднини	1,8 × 1,4	1,4 × 1,1	Немає
Пахвинні:			
справа	3,1 × 1,5	2,7 × 1,5	Немає
зліва	2,7 × 1,2	2,0 × 1,5	3,0 × 1,5
У воротах печінки	1,9 × 1,3; 1,7 × 1,4	1,2; 1,1	Немає

та черевної порожнини через 1 міс і МСКТ-контролем ОГК через 3 міс.

У зв'язку з побічним впливом і виразним больовим синдромом у ділянці обох колінних суглобів 29.05.2018 р. хворого переведено на режим терапії левофлоксацином через день, а 11.06.2018 р. препарат через наявний біль у суглобах взагалі відмінено. Ураховуючи подальше покращення самопочуття хворого після отримання 90 доз ОКХТ з підсиленням його ін'єкційним канаміцином, наявність позитивної динаміки лабораторних показників пери-

феричної крові (вміст лімфоцитів, стабільні рівні ШОЕ, схильність до нормалізації концентрації деяких онкомаркерів (див. табл. 1)), тенденцію до зменшення розмірів та кількості й конгломеративності периферичних лімфатичних вузлів за даними УЗД 6.06.2018 р. (табл. 2), відсутність динаміки під час контрольної РТГ ОГК 2.07.2018 р. порівняно з РТГ від 23.03.2018 р., хворого переведено на підтримувальну терапію ОКХТ Н0,3; R0,3; Z1,5 і 13.07.2018 р. виписано на амбулаторне лікування в задовільному стані.



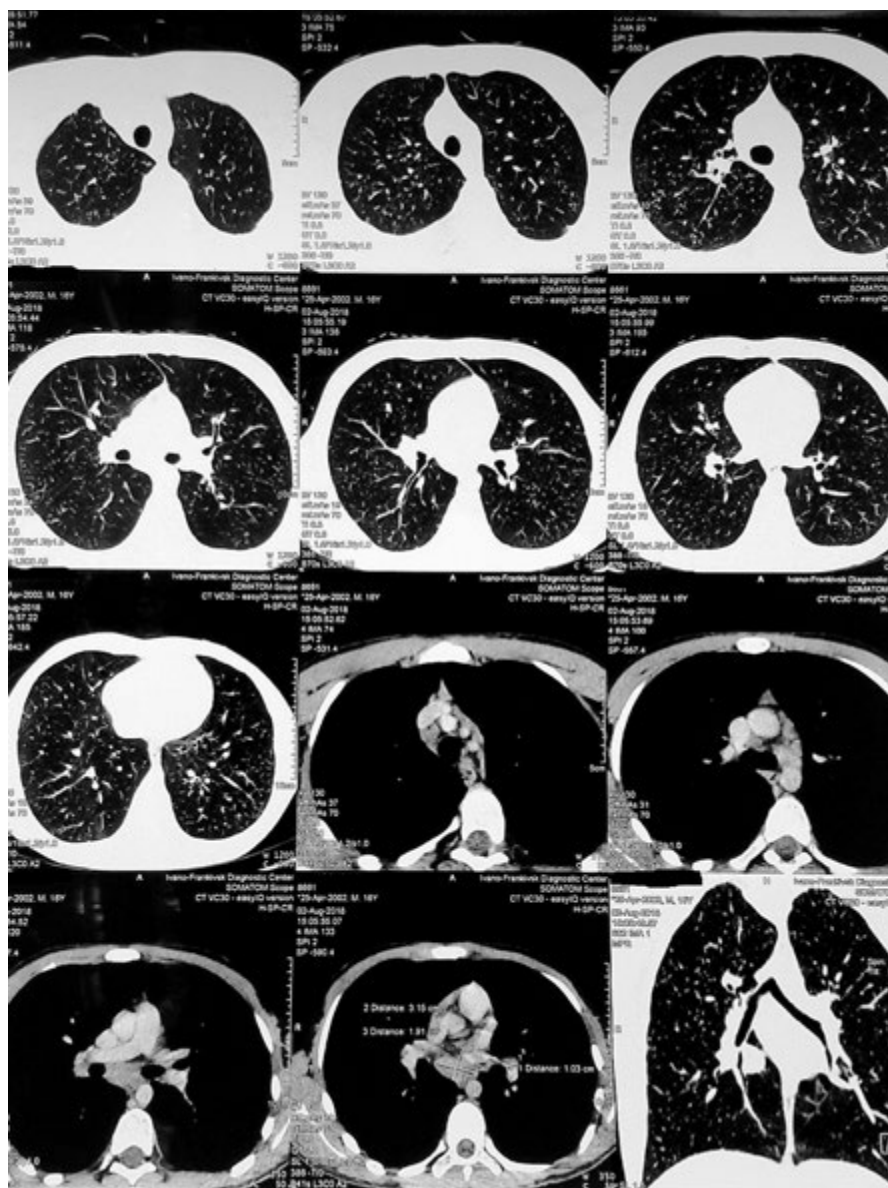


Рис. 1. Міліарна дисемінація обох легень хворого А. після отримання ним 120 доз антимікобактеріальної терапії з приводу лікування генералізованого туберкульозного лімфаденіту (2.08.2018 р.)

Відповідно до рекомендацій дистанційного консилиуму Національного інституту фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України хворому 1.08.2018 р. амбулаторно було проведено УЗД ОЧП. Згідно з даними дослідження: печінка ізоехогенна, гомогенна, в розмірах лівою часткою 4,2 см і правою часткою 11,4 см; жовчний міхур об'ємом 18 мл, вміст з осадом; підшлункова залоза без особливостей; селезінка 10,7 × 4,5 см; нирки нормальної величини, серединні комплекси не поширені; збільшених у розмірах лімфатичних вузлів у черевній порожнині вже не виявлено, встановлено подальшу позитивну динаміку щодо зменшення їхньої кількості, конгломерації, а також розмірів периферичних лімфовузлів різної локалізації (див. табл. 2).

Після контрольної МСКТ ОГК з контрастуванням 50 мл ультравістом 2.08.2018 р. в обох

легенях по всій довжині виявлено дрібновогнищеву дисемінацію, прохідність трахеобронхіального дерева збережена, відзначено збільшення підбіфуркаційних лімфатичних вузлів середостіння у вигляді їхнього конгломерату розміром 3,15 × 1,91 см та бронхолегеневих лімфатичних вузлів кореня лівої легені до 1,03 см, серце звичайної конфігурації та розмірів, розташоване ортотопічно, великі судини та видимі частини надаортальних судин без особливостей, органи середостіння розміщені серединно, кістковий скелет без видимих деструктивних та патологічних змін, вільну рідину та повітря у плевральних порожнинах на момент обстеження не визначено. **Висновок:** дисемінований (міліарний) туберкульоз легень, ВДТБ лімфатичних вузлів середостіння, у динаміці від 28.03.2018 р. зазначено зменшення розмірів лімфатичних вузлів (рис. 1).

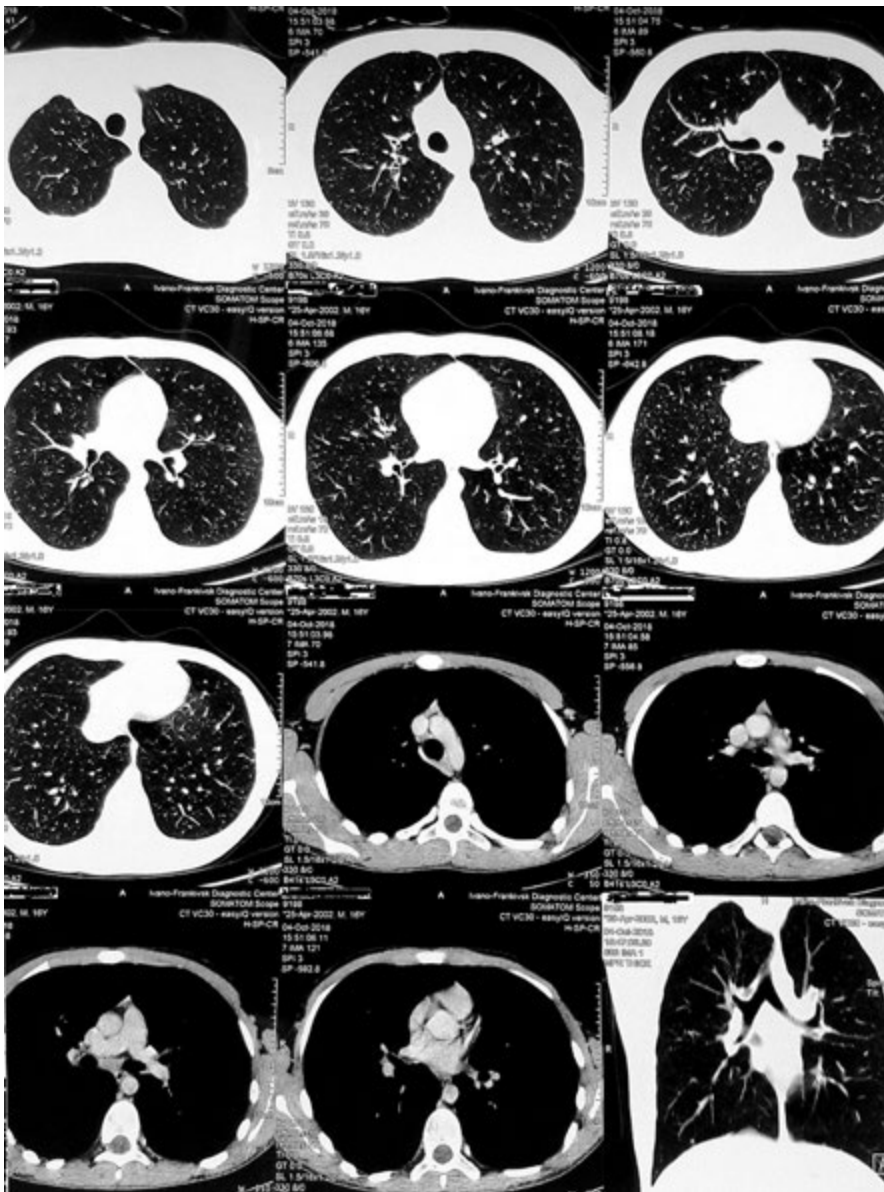


Рис. 2. Контрольна МСКТ ОГК через 2 міс після повторного стаціонарного лікування з позитивною динамікою щодо часткового розсмоктування міліарної дисемінації та з відсутністю збільшення лімфовузлів (4.10.2018 р.)

Отже, у разі позитивної клінічної картини у хворого, зменшення величини та чисельності периферичних лімфатичних вузлів, а також уже їх відсутності в черевній порожнині за даними УЗД та зменшення в грудній порожнині за даними МСКТ діагностовано міліарний туберкульоз легень після 120 доз антимікобактеріальної терапії. Хворого повторно госпіталізовано з діагнозом «невдача лікування первинного туберкульозу» (6.08.2018 р.) лімфатичних вузлів, генералізованою формою Дестр.-МБТ-М-К-МГ-Резист.0 Гіст.+ (27.03.2018 р.), ускладненим міліарною дисемінацією Кат.2 Ког.3 (2018), ЛН 0 ступеня, білково-енергетичною недостатністю II ступеня. Продовжено лікування в інтенсивній фазі за схемою 2H0,3; R0,45; Z1,5; E0,8; S0,75 з кортикостероїдною терапією преднізолоном у дозі 20 мг з поступовим зниженням дози препарату.

За даними контрольної МСКТ ОГК 4.10.2018 р. в обох легенях, майже по всій довжині, виявлено дрібновогнищеву дисемінацію, прохідність трахеї, бронхіального дерева збережена, стінки сегментарних бронхів нерівномірно потовщені, збільшених лімфатичних вузлів середостіння та коренів легень на момент проведення обстеження не виявлено, візуалізуються поодинокі дрібні лімфовузли середостіння. *Висновок:* динаміка від 2.08.2018 р. позитивна, часткове розсмоктування дрібновогнищеві дисемінації в обох легенях, значне зменшення розмірів лімфатичних вузлів середостіння до норми (рис. 2).

Надалі за даними МСКТ ОГК 31.01.2019 р. (рис. 3) в обох легенях по всій довжині відмічено в динаміці наростаючу дрібновогнищеву (міліарну) дисемінацію, проте збільшених лімфатичних вузлів середостіння та коренів легень на момент



Рис. 3. Контрольна МСКТ ОГК через 3 міс після повторного стаціонарного лікування з негативною динамікою щодо наростання дисемінації в легенях (31.01.2019)

обстеження вже не виявлено; серце звичайної форми та розмірів, розташоване ортотопічно; великі судини та видимі частини надаортальних судин без особливостей; органи середостіння розміщені серединно; вільної рідини та повітря в плевральних порожнинах не визначено. **Висновок:** динаміка від 2.08.2018 р. негативна – відмічено наростання дрібновогнищевої дисемінації.

Хворого повторно тестовано щодо ВІЛ-інфекції – антитіл до ВІЛ не виявлено. 20.02.2019 р. проведено перегляд гістологічних препаратів біоптату лімфатичних вузлів, а також очний консиліум у відділенні туберкульозу органів дихання у дітей в Національному інституті фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України. Діагноз специфічного ураження лімфатичних вузлів та легень повторно підтверджено. 27.02.2019 р. рішенням ЦЛКК ХРТБ

Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру у зв'язку з негативною динамікою дисемінованого специфічного процесу в легенях рекомендовано зареєструвати клінічний випадок за 4-ю категорією з діагнозом «ризик мультирезистентного туберкульозу» (26.02.2019) легень (міліарний) Д- МБТ- М- МГ- К- Гіст.+ (27.03.2018) Резист.0 Кат.4 (НЛТБ) Ког.1 (2019). Хворому призначено лікування за схемою Sm0,6; Mfx0,4; Cs0,5; Pt0,5; Z1,6. Наразі лікування і спостереження тривають.

Особливої ваги набуває це спостереження з огляду на подібність клінічної картини у хворого за наявності підвищеного рівня в периферичній крові деяких онкомаркерів (лактатдегідрогенази та бета-2-мікроглобуліну) до перебігу пухлинного процесу. Вирішальним моментом



у диференційній діагностиці цього клінічного випадку стали результати патогістологічного дослідження.

Виліковування туберкульозного запалення можливе за умови дотримання чинних стандартних протоколів за локальних виявів захворювання. Застосування посиленних схем лікування, використаних щодо хворого, а також триваліше лікування, імовірно, необхідні при генералізованих ураженнях лімфатичних вузлів.

За позитивної клінічної динаміки в процесі лікування, а також зменшення розмірів та конгломератів багатьох груп лімфатичних вузлів перебіг цього нозологічного процесу ускладнюється міліарним туберкульозом легень, зафіксованим за допомогою МСКТ ОГК.

### Висновки

1. Генералізоване ураження чисельних груп периферичних лімфатичних вузлів (надключичних, шийних, пахвових, ліктьових, пахвинних), а також внутрішньогрудних, заочеревинних та

лімфовузлів черевної порожнини — тяжка за перебігом форма первинного туберкульозу, яка може розвиватись і в підлітковому віці.

2. Клінічна картина генералізованого та конгломеративного ураження лімфатичних вузлів у разі порушення їх кірково-мозкової диференціації та за підвищених рівнів онкомаркерів без наявних даних патогістологічного дослідження маскується під пухлинний процес.

3. Тривала посилена терапія ОКХТ упродовж 3 міс стаціонарного лікування (90 доз) та 1 міс підтримувального амбулаторного лікування (120 доз) у разі поліпшення динаміки клінічних показників, зменшення розмірів уражених лімфовузлів не завжди забезпечує хворого від ускладнення перебігу захворювання.

4. Динамічний клінічний та УЗД-контроль величини, кількості та структури лімфатичних вузлів через 1 міс, а також контроль за допомогою МСКТ ОГК через 3 міс є ефективними як критерії нагляду за перебігом захворювання та відповідної корекції лікування.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — В.М. Заячук; збір матеріалу — В.М. Заячук, Н.О. Грицюк, І.Я. Макоїда, О.Б. Молодовець; обробка матеріалу — І.Я. Макоїда, Л.А. Баблюк, О.Б. Молодовець, О.П. Мельник-Шеремета; написання тексту — В.М. Заячук; статистичне опрацювання даних — О.Б. Голубчак; опис і трактування даних променевої діагностики — М.Д. Шийка; редагування тексту — В.М. Заячук.

### Список літератури

1. Матейко Г.Б., Горбаль Н.Б. Диференціальна діагностика синдрому лімфаденопатії у практиці лікаря педіатра // Дитячий лікар.— 2014.— № 6 (35).— С. 8–12.
2. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я, X перегляд (перелік тризначних рубрик).— К.: МОЗ України, Центр медичної статистики; Інститут здоров'я імені Л.І. Медведя, 1996.— 160 с.
3. Наказ МОЗ України від 4.09.2014 № 620 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі».
4. Панасюк О.В., Ничипоренко Л.С., Коломійчук Л.А. та ін. Унікальний клінічний випадок ко-інфекції з багатоорганним ураженням і глибоким імунodefіцитом, що вилікуваний ізоназидом на тлі антиретровірусної терапії з приводу ВІЛ-інфекції // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2016.— № 4 (27).— С. 45–53.
5. Петренко В.І., Тодоріко Л.Д., Шевченко О.С. та ін. Фтизіатрія: підручник / За ред. В.І. Петренка.— К.: ВСВ «Медицина», 2015.— 472 с.
6. Фещенко Ю.І., Ільницький І.Г., Мельник В.М. та ін. Пульмонологія та фтизіатрія: підруч.— У 2-х т.— Київ—Львів: Атлас, 2012.— 1362 с.

В.М. Заячук<sup>1</sup>, Н.А. Грицюк<sup>2</sup>, І.Я. Макоїда<sup>1</sup>, О.П. Мельник-Шеремета<sup>1</sup>, О.Б. Молодовець<sup>1</sup>, Л.А. Баблюк<sup>1</sup>, О.Б. Голубчак<sup>2</sup>, М.Д. Шийка<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГВУЗ «Івано-Франковський національний медичний університет»

<sup>2</sup>Областной фтизиопульмонологический центр, Ивано-Франковск

## Клинический случай специфического генерализованного лимфаденита, осложненного милиарным туберкулезом легких

Подростка А., 15 лет и 10 мес, госпитализировали в отделение онкогематологии областной детской клинической больницы г. Ивано-Франковска urgently 23.03.2018 г. в тяжелом клиническом состоянии с генерализованным и конгломеративным увеличением многих групп периферических лимфатических узлов и с подозрением на лимфогранулематоз. После всестороннего обследования, а также открытой биопсии переднешейного лимфоузла справа патогистологически верифицирован гранулематозный специфический лимфаденит туберкулезной этиологии. Пациент 5.04.2018 г. переведен для лечения в детское отделение областного фтизиопульмонологического центра (ОФПЦ) с впервые диагностированным туберкулезом лимфатических узлов, генерализованной формой

Дестр.– МБТ– М– К– Резист.0 Гист.+ (27.03.2018) Кат.1 Ког.2 (2018). Назначена антимикобактериальная терапия: H0,3; R0,3; Z1,5; Lfx0,5. В связи с содержанием повышенного уровня нескольких онкомаркеров в периферической крови 10.05.2018 проведена дистанционная консультация с ведущими специалистами ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины». Диагноз специфического поражения лимфатических узлов подтвержден, рекомендовано усилить схему лечения канамицином. После 90 доз антимикобактериальных препаратов по данным ультразвукового исследования отмечено положительную клиническую динамику, уменьшение размеров и конгломератов периферических лимфоузлов и их отсутствие в забрюшинном пространстве. Больной 13.07.2018 г. переведен на амбулаторное лечение. После завершения приема 120 доз антимикобактериальных препаратов 2.08.2018 г. на контрольной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) обнаружен милиарный туберкулез легких, из-за чего пациент повторно госпитализирован с диагнозом «неудача лечения туберкулеза (НЛТБ)» лимфатических узлов (06.08.2018), генерализованной формой Дестр.– МБТ– М– К– МГ– Резист.0 Гист.+ (27.03.2018), осложненным милиарной диссеминацией Кат.2 Ког.3 (2018). Продолжено лечение по схеме 2 H0,3; R0,45; Z15; E0,8; S0,75 с кортикостероидной терапией преднизолоном в дозе 20 мг с постепенным уменьшением дозы. На контрольной МСКТ 04.10.2018 г. указано положительную динамику, частичное рассасывание мелкоочаговой диссеминации в обоих легких, значительное уменьшение размеров лимфатических узлов средостения в норму. В дальнейшем по данным МСКТ органов грудной клетки 31.01.2019 г. в обоих легких по всей длине отмечена нарастающая мелкоочаговая (милиарная) диссеминация. 20.02.2019 г. проведен пересмотр гистологических препаратов биоптата лимфатических узлов, а также очный консилиум в ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины». Диагноз специфического поражения лимфатических узлов и легких повторно подтвержден. 26.02.2019 г. согласно решению ЦЛКК ХРТБ Ивано-Франковского ОФПЦ в связи с отрицательной динамикой диссеминированного специфического процесса в легких рекомендуется зарегистрировать клинический случай по 4-й категории с диагнозом «риск мультирезистентного туберкулеза» (26.02.2019 г.) легких (милиарный) Д– МБТ– М– МГ– К– Гист.+ (27.03.2018) Резист.0 Кат.4 (НЛТБ) Ког.1 (2019). Больному назначено лечение по схеме: Cm0,6; Mfx0,4; Cs0,5; Pt0,5; Z1,6. Итак, специфическое поражение лимфатических узлов может иметь клиническое течение, как в опухолевом процессе. Важным в дифференциальной диагностике является патогистологическое исследование биоптата лимфатических узлов. Дальнейшее клиническое наблюдение, динамические УЗИ и МСКТ необходимы для контроля за течением заболевания и проведением коррекции лечения.

**Ключевые слова:** туберкулез лимфатических узлов, милиарный туберкулез, ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная томография, лечение.

V.M. Zaiachuk<sup>1</sup>, N.O. Hrytsiuk<sup>2</sup>, I.Ya. Makoida<sup>1</sup>, O.P. Melnyk-Sheremeta<sup>1</sup>, O.B. Molodovets<sup>1</sup>,  
L.A. Bubliuk<sup>1</sup>, O.B. Holubchak<sup>2</sup>, M.D. Shyika<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine

<sup>2</sup>Ivano-Frankivsk Regional Phthisiopulmonology Center, Ivano-Frankivsk, Ukraine

## Clinical case of specific generalized lymphadenitis complicated by miliary tuberculosis of lungs

Adolescent A., aged 15 years and 10 months, was admitted to the Department of Oncohematology of the Regional Children's Clinical Hospital in Ivano-Frankivsk urgently on 23<sup>rd</sup> of March, 2018; he was in a difficult clinical condition with generalized and conglomerate increase of many groups of peripheral lymphatic nodes with suspicion of lymphogranulomatosis. After a comprehensive examination and an open biopsy of the anteriorcervical lymph node rightward, on March 27<sup>th</sup>, 2018, granulomatous specific lymphadenitis of tubercular aetiology was confirmed pathohistologically. On April 5<sup>th</sup>, 2018, the patient was transferred for the treatment to the Children's Department of the RPC (Regional Phthisiopulmonology Centre) with the FDPTB (First Diagnosed Primary Tuberculosis) (April 6<sup>th</sup>, 2018) of the lymph nodes, the generalized form, Destruction – MBT (Mycobacterium tuberculosis) – M– C (Culture)– Resistance 0 Histology+ (March 27<sup>th</sup>, 2018) Category 1 Cohort 2 (2018). He received antimycobacterial therapy H0.3, R0.3, Z1.5, Lfx0.5. In connection with the maintenance of the elevated level of several OncoMarkers in peripheral blood, he was distantly consulted by leading specialists of the Kyiv State Institution «National



Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.H. Yanovsky of the AMS of Ukraine» on May 10<sup>th</sup>, 2018. Diagnosis of specific lymph nodes' damage is confirmed, it is recommended to strengthen the treatment scheme with kanamycin. Having received the 90 doses of medicines, were noted: positive clinical dynamics, reduction of the size and conglomerate of peripheral lymph nodes and their absence in the retroperitoneal space according to the ultrasound study. On July 13<sup>th</sup>, 2018, the patient was discharged from the hospital for the outpatient treatment. After completing of the 120 doses of antimycobacterial medicines, on August 2<sup>nd</sup>, 2018, the miliary pulmonary tuberculosis was detected on the control MSCT (MultiSpiral Computed Tomography), and therefore the patient was rehospitalized with FTPTB (Failure of Treatment of Primary Tuberculosis) (August 6<sup>th</sup>, 2018) of the lymph nodes, generalized form Destruction– MBT– M– C– Resistance 0 Histology + (March 27<sup>th</sup>, 2018), complicated by miliary dissemination Category 2 Cohort 3 (2018). Treatment was continued according to the scheme 2H0.3, R0.45, Z1.5. E0.8, S0.75 with corticosteroid therapy with prednisolone of 20 mg with gradual decrease of the dose. On the control MSCT on October 4<sup>th</sup>, 2018, it was noted – positive dynamics – partial resorption of focal dissemination in both lungs, a significant reduction of the lymph nodes' size of the mediastinum to normal. Subsequently, according to the MSCT on January 31, 2019, in both lungs throughout the course, an increasing focal (miliar) dissemination. February 20, 2019 a review of histological preparations of the biopsy of the lymph nodes of the neck, held consultation in the Kyiv State Institution «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.H. Yanovsky of the NAMS of Ukraine». The diagnosis of the specific nature of lymph nodes and lung lesions has been reconfirmed. On the 26<sup>th</sup> of February, 2019 according to the decision of the Central Medical Advisory Commission of DrugResistant TB of the IvanoFrankivsk Regional Phthisiopulmonology Centre in connection with the negative dynamics of a specific process in the lungs, it is recommended to register a clinical incidence in 4 categories with the diagnosis: RMDRTB (26.02.2019) pulmonary (miliary) Destruction– MBT– M– MG– C– Resistance 0 Histology + (March 27<sup>th</sup>, 2018), Category 4 (FTPTB) Cohort 1 (2019). The patient is prescribed treatment according to the scheme Cm0.6, Mfx0.4, Cs0.5, Pt0.5, Z1.6.

Thus, the specific lymph nodes' damage can clinically occur as a tumorous process. An important part in differential diagnosis is pathohistological study of the biopsy material of the lymph nodes. Further clinical observations, dynamic ultrasound study and MSCT examination are necessary for controlling the course of the disease and correcting the treatment.

**Key words:** tuberculosis of lymph nodes, miliary tuberculosis, ultrasound study, multispiral computed tomography, treatment.

---

**Контактна інформація:**

Заячук Василь Михайлович, к. мед. н., доц. кафедри фізіотрії і пульмонології з курсом професійних хвороб  
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2  
E-mail: drzajachuk@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 3 червня 2019 р.



Л.Д. Тодоріко<sup>1</sup>, В.І. Петренко<sup>2</sup>, І.О. Сем'янів<sup>1</sup>,  
О.С. Шевченко<sup>3</sup>, В.В. Якимець<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ВДНЗ «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>Рівненський обласний діагностичний центр імені Поліщука

## Сучасні підходи до лікування кашлю як провідного симптому респіраторної патології

**Мета роботи** — оцінити ситуацію щодо сучасних підходів до лікування симптому кашлю при поширених захворюваннях бронхолегеневої системи відповідно до нових рекомендацій та клінічних настанов.

**Матеріали та методи.** Використано тестовий доступ до різноманітних повнотекстових та реферативних баз даних.

**Результати та обговорення.** Провідним та клінічно значущим симптомом при захворюваннях респіраторної системи залишається кашель, який є причиною звернень до сімейного лікаря 34% дорослих пацієнтів і 20% візитів пацієнтів усіх вікових груп. На сьогодні виділяють понад 50 різних причин кашлю.

У дорослих частіше відмічають кашель продуктивного характеру, який супроводжується виділенням мокротиння, а у значної частини пацієнтів він є хронічним як симптом основного захворювання. Тому не дивно, що найширше на фармацевтичному ринку представлено групу експекторантів — відхаркувальних засобів та муколітиків.

Правильний підбір протикашльових засобів — це запорука зменшення формування ускладнень та успішного комплаєнсу без зниження показників якості життя.

«Респікс® спреї» — єдиний в Україні 5% розчин амброксолу у формі дозованого спрею з муколітичною та знеболювальною дією. Це європейські стандарти лікування захворювань дихальних шляхів та оптимальний вибір препарату для лікування кашлю, зменшення термінів захворювання та мінімізація ризику ускладнень, особливо при гострих респіраторних вірусних інфекціях/грипі.

**Висновки.** Оптимізація стандартів лікування за рахунок удосконалення багатоцільової раціональної монотерапії (системні ефекти одного лікарського засобу для одночасної корекції цілої низки порушених патофізіологічних функцій) є основним із пріоритетних завдань респіраторної медицини. Вдалий вибір препарату для лікування симптому кашлю — запорука успішного комплаєнсу.

### Ключові слова

Кашель, мукоцилітарний кліренс, муколітики, лікування, амброксол, ацетилцистеїн.

Реалії сьогодення активно засвідчують факт інтенсивного впровадження в практичну охорону здоров'я ініціатив персоналізованої та високоточної медицини, яка пропонує нову філософію ставлення до медицини взагалі. Наріжними каменями цієї концепції є антропоцентричний менеджмент, спрямований на індивідуальні проблеми конкретної людини, тоді як лікарю відведено роль «універсального інструмента» для діагностики, лікування та формування програм

реабілітаційно-профілактичного рівня, що відповідатимуть потребам конкретного пацієнта [3].

Пріоритетом у галузі респіраторної медицини є запобігання хворобам, профілактика та контроль хронічних хвороб органів дихання завдяки обміну інформацією, знаннями та найкращими практиками, пропагування здорового способу життя, визнання основних детермінант здоров'я та проблем щодо їх подолання [5].

Останніми роками у структурі поширеності всіх хвороб серед дорослого населення захворювання органів дихання посідають 2-е місце (12,6%), а у структурі захворюваності — 1-е місце (31,3%) серед усіх патологій [3, 4].

Пальма першості серед хвороб органів дихання у структурі захворюваності належить пневмонії (П), смертність від якої у різні роки коливалась від 14,1 до 10,3 на 100 тис. населення і практично не змінилась у 2016 р. (11,8 на 100 тис. населення) порівняно з 2015 р. (11,7 на 100 тис. населення).

Поширеність хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) збільшується з року в рік, за період 1990–2015 рр. захворюваність на цю патологію зросла на 45% [3]. Імовірно, ця цифра не зовсім точна, оскільки існує проблема гіподіагностики ХОЗЛ у країнах Африки і Близького Сходу.

Проблемою світового виміру залишається бронхіальна астма (БА) — понад 334 млн осіб страждають на цю недугу у світі, з яких помирають щороку майже 250 тис. осіб. Позитивним є те, що показник лікарняної летальності від БА знизився на 44,5%, хоча від інших обструктивних хвороб легень зріс на 39,7%. За даними ВООЗ, кількість пацієнтів, хворих на БА, у світі продовжує стрімко зростати, і до 2025 р. прогнозують збільшення кількості хворих на 100 млн.

Ураховуючи те, що кашель, за даними статистики таких країн, як Велика Британія та США, є однією з найчастіших причин звернення пацієнтів до сімейних лікарів, питання лікування цього симптому, особливо з позицій лікаря загальної практики — сімейної медицини, вимагає деталізації щодо диференційованого вибору препарату з огляду на антропоцентричний менеджмент персоналізованого лікування [10].

**Мета роботи** — оцінити ситуацію щодо сучасних підходів до лікування симптому кашлю при поширених захворюваннях бронхолегеневої системи з позицій сьогодення.

### Матеріали та методи

Було використано тестовий доступ до таких повнотекстових і реферативних баз даних: єдиний інформаційний базовий пакет EBSCO; MEDLINE with Full Text; MEDLINE Complete; Dyna Med Plus; EBSCO eBooks Clinical Collection; Web of Science Core Collection WoS (CC); (SCIE (Science Citation Index Expanded); SSCI (Social Science Citation Index); AHCI (Artand Humanities Citation Index) тощо.

### Результати та обговорення

Провідним та клінічно значущим симптомом за частотою звернення до лікаря при захворюваннях респіраторної системи, особливо хронічних, залишається кашель. Так, кашель є причиною звернень до сімейного лікаря 34% дорослих пацієнтів і 20% візитів пацієнтів усіх вікових груп.

Кашель є специфічним складнорефлекторним симптомом, що може сигналізувати як про захворювання дихальних шляхів (ДШ), так і про патологію суміжних систем. Лікарі переважно зараховують симптом кашлю до катарального синдрому на тлі гострих вірусних захворювань, однак слід пам'ятати, що у 10–22% дітей дошкільного та підліткового віку періодичний персистуючий кашель є симптомом, не пов'язаним з гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ).

Щодо патофізіології кашлю, то процес утворення бронхіального секрету, його експекторація в проксимальному напрямку є однією із захисних функцій органів дихання. Бронхіальний секрет не тільки механічно захищає епітелій слизових оболонок від мікробів та дії агресивних політантів та ксенобіотиків, а й володіє бактеріостатичними властивостями. Фізіологічне важливе мукоциліарне очищення визначається ступенем активності війок миготливого епітелію та реологічними властивостями слизу [12].

Апарат мукоциліарного кліренсу (МЦК) складається з епітеліальних клітин з війками зі слизовим покриттям, келихоподібних клітин, клітин Клара та залоз підслизового шару, які продукують слиз та формують війчастий апарат бронхів, трахеї, носа [3, 13]. У нормі бронхіальний секрет постійно виробляється келихоподібними клітинами. Співвідношення війчастих і келихоподібних клітин становить 10 : 1, і вони концентруються переважно в слизовій оболонці верхніх ДШ [9].

Слиз у фізико-хімічному аспекті — це складна структура напівтвердого нерозчинного гелю, високомолекулярні ниткоподібні полімери якого за допомогою дисульфідних містків із сіркою, водневих зв'язків, сил Ван дер Ваальса утворюють тримірну сітку [3]. У розчинній фазі (золь) містяться електроліти, сироваткові компоненти місцево секретованих білків, біологічно активні розчини, ферменти та їхні інгібітори. У хімічному відношенні бронхіальний секрет, який на 95% складається з води, — це лужний протеїд, який при рН 7,5–7,6 перетворюється із золю на гель. Такі фізичні характеристики надають йому властивостей твердих (еластичність) і рідких тіл (в'язкість та текучість) [6].

До чинників, що зумовлюють гострий кашель, відносять подразнення рецепторів, розміщених поза органами дихання (слуховий прохід, стравохід, шлунок, кишечник, шкіра), а також ті, що безпосередньо впливають на ДШ, — інфекційні агенти, хімічні подразники, сторонні тіла й алергени, а також збудження центральної нервової системи.

До найчастіших причин хронічного кашлю (які виявляють у 80–90% випадків) належать: курін-

ня, ХОЗЛ, транзиторна гіперреактивність бронхів, БА, синдром постназального дренажу, шлунково-стравохідний рефлюкс [7].

До нечастих (10–20% випадків) причин хронічного кашлю відносять: туберкульоз, рак легень, інтерстиційні захворювання легень, абсцес легень, муковісцидоз, рецидивну аспірацію, сторонні тіла бронхів, серцеву недостатність, застосування низки лікарських засобів, психогенний кашель.

За клінічною характеристикою кашель поділяють на:

- гострий (до 3 тиж);
- підгострий (3–8 тиж);
- хронічний (понад 8 тиж).

На сьогодні виділяють понад 50 різних причин кашлю [3]. Для сімейного лікаря важливою є класифікація кашлю за характером, оскільки так легше буде з'ясувати безпосередню причину цього симптому. Наприклад, сухий непродуктивний нападоподібний кашель свідчить про гіперреактивність бронхів, а інколи може свідчити про грибок ураження ДШ. Сухий «гавкаючий» кашель характерний для ларингіту та крупу, що потребує негайних заходів, особливо у дітей раннього віку. Нападоподібний кашель з репризами характерний для кашлюка та паракашлюка, що останнім часом може спостерігатися навіть у групі дітей, яким було проведено вакцинацію. Продуктивний кашель з мокротинням «повним ротом» може спостерігатися при завершенні пневмонії, бронхоектатичній хворобі та абсцесі, що відкрився у бронхи. До особливих типів кашлю відносять: «бичачий» кашель, характерний для паралічу м'язів голосових складок; бітональний кашель, характерний для бронхоаденіту.

Враховуючи доволі складну епідситуацію з туберкульозу в більшості регіонів України, лікаря обов'язково має насторожити постійне сухе покашлювання [4].

Якщо в пацієнта із серцево-судинною патологією на тлі періодичного несильного сухого покашлювання стан погіршується вночі, то ймовірно причиною є серцева недостатність, яка може формувати навіть такий симптокомплекс, як кардіальний пневмоніт.

Кашель, який виникає в пацієнтів (як у дітей, так і в дорослих) наприкінці ночі та вранці, може бути спричинений синуситом.

Виявом алергійного синдрому є поява сезонного кашлю у весняно-літній період.

Гострий епізод нападоподібного кашлю, особливо в маленьких пацієнтів, у першу чергу має навести лікаря на думку про можливість аспірації стороннього тіла. Поява кашлю під час споживання їжі може свідчити або про аспірацію їжі,

або про наявність гастроєзофагальної рефлюксної хвороби [6].

Найчастішою причиною звернення до сімейного лікаря є так званий вірусний кашель, який має різноманітну палітру клінічних характеристик, що ґрунтуються на індивідуальних особливостях організму [4]. Так, при ГРВІ вірус спричинює запалення слизової оболонки верхніх ДШ, що супроводжується:

- циліарною дискінезією;
- заміщенням війчастих клітин слизопродукуючими келихоподібними клітинами;
- зміною режимів продукції слизу — зменшенням водного компонента (золю) і підвищенням вмісту нейтральних гідрофобних фукомуцинів, які відштовхують воду (гелю).

Секрет, у якому переважає гель над золю, стає в'язким і густим. Підвищена в'язкість секрету на тлі циліарної дискінезії поглиблює порушення МЦК та транспорту, що супроводжується застоєм секрету та знижує його бактерицидні властивості і стає підґрунтям для «накопичення» бактерій [13]. Крім цього, на тлі запального процесу порушується синтез сурфактанта. Недостатність сурфактанта підвищує адгезивність в'язкого секрету до слизової оболонки ДШ — патогенетичне причинне коло замикається [13]. Продукти вірусного запалення є причиною розвитку інтоксикації.

Отже, поствірусний кашель починається вірусною інфекцією і може, трансформуючись за різними патофізіологічними механізмами, тривати понад 3 тиж.

За даними літератури, майже у 88% випадків звернень до лікаря загальної практики причину кашлю вдається встановити, а від цього залежить і ефект лікування [5].

Правильний підбір протикашльових засобів — це запорука зменшення формування ускладнень та успішного комплаєнсу без зменшення показників якості життя.

Враховуючи все зазначене, потрібно визнати, що в дорослих частіше спостерігають кашель продуктивного характеру, який супроводжується виділенням мокротиння, а у значної частини пацієнтів він є хронічним як симптом основного захворювання. Тому не дивно, що найширше на фармацевтичному ринку представлено групу експекторантів — відхаркувальних засобів та муколітиків.

У першу чергу у терапевтичній клініці застосовують мукоактивні засоби — це лікарські засоби, здатні впливати як на секреторну активність слизопродукуючих клітин, так і на реологічні властивості самого секрету (впливають на його консистенцію і нормалізують біохімічний склад бронхіального слизу) [7, 13].

Таблиця 1. Класифікація мукоактивних засобів

Групи	Механізм дії	Препарати
<i>Пряма дія</i>		
Препарати, які розривають полімери секрету (муколітики)	Тіолітики – похідні цистеїну з вільною тіоловою групою (за рахунок вільної SH-групи розривають дисульфідні зв'язки між глікопротеїнами)	Ацетилцистеїн Цистеїн Метилцистеїн Етилцистеїн Містаброн
	Протеолітичні ферменти (руйнують пептидні зв'язки молекули білка)	Лізоцим Трипсин Хімотрипсин Стрептокіназа Рибонуклеаза Дезоксирибонуклеаза α-Амілаза
Препарати, які сприяють гідратації секрету (мукогідратанти)	Сприяють входженню води у структуру секрету, зокрема шару «золь»	Неорганічний йод Гіпертонічні сольові розчини Вода Солі натрію та калію
<i>Непряма дія</i>		
Препарати, які регулюють синтез секрету залозистими клітинами (мукорегулятори)	Похідні цистеїну з блокованою тіоловою групою діють на внутрішньоклітинні ферменти, відновлюють фізіологічне співвідношення муцинів і нормалізують бронхіальний секрет	Карбоцистеїн лізинової солі Карбоцистеїн Степронін Летостеїн
Препарати, які змінюють адгезію секрету (поверхнево-активні та розріджувальні речовини)	Похідні алкалоїдів, які стимулюють альвеолярну адгезію секрету, крім того, має місце муколітичний ефект, пов'язаний з деполіаризацією мукопротеїнових та мукополісахаридних волокон	Бромгексин Амброксол
Бронхоройки	Механізм дії ґрунтується на притягуванні води на поверхню секрету (шар «гель») з пом'якшенням його і зниженням адгезії.  Леткі бальзами, які діють або шляхом неспецифічного подразнення, або через гіперосмолярність, збільшуючи трансепітеліальну секрецію води	Сорбелол Натрію бікарбонат (місцево) Пінені Терпени Метани Фенолові похідні Ефірні масла
Препарати, які стимулюють бронхолегеневий рефлекс (відхаркувальні мукокінетики)	Посилюють фізіологічну активність миготливого епітелію та перистальтичні рухи бронхіол, сприяючи пересуванню мокротиння з нижніх у верхні відділи дихальних шляхів з наступним виділенням його (ефект добре поєднується з посиленням секреції бронхіальних залоз)	Препарати термопсису, солодки, алтеї та деяких інших лікарських рослин. Синупрет Гвайфеназин Хлорид амоніаку Натрію цитрат Натрію бензоат Терпінгідрат

Класифікація мукоактивних препаратів (табл. 1):

- муколітики, які впливають на реологічні властивості бронхіального секрету (муколітики, мукогідратанти);
- мукокінетики, які прискорюють транспорт слизу (секретомоторики);
- мукорегулятори, які зменшують утворення слизу (секретолітики).

Муколітики розсмоктують мокротиння за рахунок або руйнування мукопротеїнів слизу (пряма дія), або стимуляції серозних клітин бронхів (непряма дія), що сприяє відновленню співвідношення серозного та слизистого компонентів мокротиння. Полегшується відходження мокротиння, відновлюється МЦК (механізм природної санації ДШ, без збільшення об'єму слизу) [3].



Таблиця 2. Взаємодія муколітичних препаратів з іншими групами лікарських засобів

Лікарські засоби	Результат взаємодії
Муколітики + протикашльові препарати	Застій мокротиння в дихальних шляхах
Неферментні муколітики + антибіотики (амоксацилін, макроліди, доксицилін)	Підвищення концентрації антибіотиків у дихальних шляхах
Неферментні муколітики + лужні розчини	Інактивація
Ацетилцистеїн + антибіотики (ампіцилін, амфоцеритин В, тетрациклін)	У разі одночасного застосування можлива взаємодія з тіоловою групою ацетилцистеїну, тому інтервал між прийманнями цих препаратів має бути не менше ніж 2 год
Ацетилцистеїн + парацетамол	Зниження гепатотоксичної дії парацетамолу
Карбоцистеїн + теофілін	Посилення бронхолітичного ефекту
Карбоцистеїн + глюкокортикоїди	Синергізм дії на дихальні шляхи

Залежно від причини кашлю під час призначення лікарського засобу потрібно враховувати і взаємодію муколітичних препаратів з іншими групами лікарських засобів (табл. 2).

До експекторантів і муколітиків хімічного походження належать бромгексин та амброксол, які на фармацевтичному ринку України представлено близько десятком різних торгових назв. Потрібно зауважити, що бромгексин не показано до застосування у вагітних і дітей віком до одного року через здатність до кумуляції та ризик розвитку диспепсії. Цих негативних ефектів практично позбавлений активний метаболіт бромгексину — амброксол, препарат нового покоління, максимальна плазматична концентрація (МПК) якого досягається через 1–2,5 год *per os*. Проникає у грудне молоко і через плацентарний бар'єр. Вік, стать, споживання їжі клінічно не значущі, корекція не потрібна [1, 6]. З 2012 р. препарат внесено до списку життєво необхідних лікарських засобів В.

До активу амброксолу належить здатність розчинити гнійне та в'язке мокротиння завдяки властивості підвищувати активність залоз та циліарного епітелію респіраторного тракту, ініціювати продукцію сурфактанту, власну проти-запальну дію та здатність посилювати ефект і проникність низки антибіотиків. Через це препарат можна призначати дітям раннього віку та вагітним.

Механізм дії амброксолу:

- відновлює реологію ринобронхіального секрету, зменшуючи його в'язкість через збільшення секреції залоз ДШ;
- стимулює рухову активність війок миготливого епітелію, полегшуючи евакуацію слизового секрету;
- збільшує МЦК і полегшує кашель;
- посилює продукцію сурфактанту;
- знижує гіперреактивність м'язових клітин бронхів, покращує функцію зовнішнього дихання;
- збільшує концентрацію в бронхолегеновому секреті і мокротинні антибіотиків (амоксациліну, доксициліну тощо);
- знижує продукцію прозапальних медіаторів. Амброксол володіє механізмом захисту клітин верхніх дихальних шляхів (ВДШ) від вірусів, запобігаючи активації нуклеарного фактора NF-κB, що виявляється:
  - зниженням активності запалення та рівня цитокінів (ЦК), зокрема ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 у клітинах;
  - зменшенням продукції прозапальних медіаторів (гістамін, серотонін, ЦК);
  - зниженням кількості молекул адгезії (ICAM-1) на поверхні клітин, який віруси використовують як «вхідні ворота».
- Амброксол захищає клітини ДШ від проникнення вірусів, зменшує виразність запалення слизової оболонки ДШ, блокує продукцію ЦК при риновірусній інфекції [13]. Амброксол — єдиний відомий на сьогодні селективний стимулятор сурфактанту (суміш поверхнево активних речовин, що вистилають легеневі альвеоли зсередини (на межі повітря — рідина)). За рахунок такої дії амброксол:
  - перешкоджає спаданню стінок альвеол на видиху → покращання ФЗД;
  - захищає епітелій альвеол від пошкодження, перешкоджає проникненню у клітини епітелію патогенних мікроорганізмів;
  - стимулює МЦК → покращує «ковзання» бронхолегенового секрету епітелієм бронхіального дерева → муколітичний ефект;
  - збільшує продукцію IgA → імуномодулювальна дія;
  - розріджує ринобронхіальний слиз і полегшує кашель;
  - захищає клітини ВДШ від вірусів (закриває рецептори, за допомогою яких вірус потрапляє у клітину);
  - у 10 разів підвищує ефективність місцевого імунітету [12]: (збільшує синтез IgA у 10 разів; IgM — на 12%; протеїну А (SP-A) — до 170%);

- зменшує ризик розвитку бактеріальних ускладнень;
- зменшує запалення.

На сьогодні в Україні для топічного лікування симптому кашлю зареєстровано перший і єдиний інноваційний розчин амброксолу у формі дозованого спрею (5% розчин амброксолу швидкої (через 30 хв) і тривалої (до 12 год) дії для зручного лікування кашлю). Перший амброксол у формі мукоадгезивного розчину виявляє лікувальний ефект не тільки на слизову оболонку нижніх ДШ, а й верхніх (носоглотка, горло). Крім цього:

- не вимагає додаткових умов для використання (запивати чи розчинювати);
- початок дії вже через 30 хв і триває до 12 год;
- концентрація амброксолу у 8 разів вища, ніж у традиційних 0,6% розчинах;
- у складі немає цукру, хімічних ароматизаторів та віддушок (можна застосовувати при непереносності/алергії на такі речовини, при непереносності лактози/галактози/фруктози, синдромі подразненого кишечника).

«Респікс® спреї» — раціональний, ефективний та економічно доцільний лікарський препарат для лікування бронхолегеневих захворювань і зменшення болю й дискомфорту в носовій порожнині при диханні [1, 2]. Це перший і єдиний дозований спреї амброксолу, внесений до державного реєстру лікарських засобів. Завдяки запатентованій мукоадгезивній висококонцентрованої формі випуску розчин «Респікс® спрею» володіє особливостями фармакокінетики, що впливають на терапевтичну ефективність:

- збільшення площі контакту слизової оболонки й розчину;
- абсорбція амброксолу починається вже в порожнині рота;
- пролонгація терапевтичного ефекту до 12 год.

Особливостями фармакокінетики висококонцентрованого розчину «Респікс® спрею» є абсорбція вже через слизову оболонку порожнини рота і відсутність у частини амброксолу фази пресистемного метаболізму, чим пояснюється висока швидкість початку дії (вже через 30 хв) та його тривалість (до 12 год).

Перевагами інноваційної форми випуску є:

- можливість застосування «на ходу»;
- мінімальний об'єм розчину для отримання дози;
- 1 розпилення спрею = 0,2 мл = 10 мг амброксолу;
- у флаконі 65 доз, що є достатнім для повного курсу лікування (не менше ніж 7 днів).

На сьогодні встановлено анестезувальний ефект дії високої концентрації амброксолу. Про-

ведено мультицентрове, плацебоконтрольоване, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження, головною метою якого визначено оцінку знеболювального ефекту амброксолу у вигляді орального спрею (2,5 мг, 5 мг 10 мг амброксолу в одному розпиленні) після першого застосування і на завершальному етапі лікування (через 3 дні) порівняно з плацебо. Супутня мета: оцінка впливу амброксолу на виразність запалення слизової оболонки глотки. Рандомізована вибірка охоплювала 494 амбулаторних пацієнти з гострим боєм у горлі [7].

Висновки дослідників:

- Зменшення болю після застосування 10 мг амброксолу у вигляді спрею статистично достовірно вже через 15 хв після розпилення. Тривалість знеболювального ефекту зберігається до 3 год.
- Відсутність почервоніння слизової оболонки ДШ спостерігали у 48% пацієнтів (у групі плацебо — 35,8%) по закінченні курсу лікування — через 3 дні — амброксолом у дозі 10 мг на 1 розпилення.
- Ефективність знеболювального ефекту амброксолу. У меншій концентрації (2,5 мг і 5 мг) на одне розпилення є порівнянною з плацебо.

Механізм анестезувального впливу на слизову оболонку розчину амброксолу високої концентрації зумовлений властивістю амброксолу блокувати рух  $\text{Na}^+$  у клітину, що робить неможливим виникнення і проведення нервового імпульсу. Анестезувальний ефект амброксолу є дозозалежним: що більша концентрація, то вищий знеболювальний ефект. Перевагою анестезувального ефекту амброксолу перед лідокаїном і бензокаїном є те, що на відміну від них амброксол блокує безмієлінові нервові волокна. Отже, його знеболювальний ефект не супроводжується відчуттям оніміння або порушенням смаку. Швидко (упродовж 15 хв) і тривало (до 2 год) знеболює слизову оболонку порожнини рота й горла, не розширює судини, анестезувальна активність не залежить від рН. На відміну від лідокаїну діє до чотирьох разів довше; не залежить від ступеня запалення слизової оболонки; не спричинює почервоніння слизової оболонки та її набрякання; не супроводжується відчуттям оніміння або порушенням смаку [8, 12].

«Респікс® спреї» — єдиний в Україні 5% розчин амброксолу у формі дозованого спрею з муколітичною і знеболювальною дією. Це європейські стандарти лікування захворювань ДШ та оптимальний вибір препарату для лікування кашлю, зменшення термінів захворювання та ризику розвитку ускладнень, особливо при ГРВІ/грипі.

Отже, науково-технічний прогрес з інтенсифікацією розвитку інноваційних технологій прискорює спіраль розвитку наукової думки. Галузь респіраторної медицини перебуває на вістрі цих подій, що підтверджено великою кількістю міжнародних та локальних клінічних досліджень, присвячених хворобам легень у світі, які становлять майже 10% з-поміж загального пулу. Усе активніше в практику сфери охорони здоров'я запроваджують ініціативу персоніфікованої та високоточної медицини. Зміни стосуються не тільки змісту надання медичних послуг. Пропонують нову філософію ставлення до медицини взагалі. Людина (пацієнт), як і антропоцентричний менеджмент, є наріжними каменями цієї концепції, тоді як лікарю відведено роль «універ-

сального інструмента» для діагностики, лікування та формування програм реабілітаційно-профілактичного рівня, що відповідатимуть потребам конкретної персони. З'явилася реальна можливість персоніфіковано лікувати хвороби, «розриваючи» ланцюги патогенетичного кола.

### Висновки

Оптимізація стандартів лікування за рахунок удосконалення багатоцільової раціональної монотерапії (системні ефекти одного лікарського засобу для одночасної корекції цілої низки порушених патофізіологічних функцій) є основним із пріоритетних завдань респіраторної медицини. Вдалий вибір препарату для лікування симптому кашлю — запорука успішного комплаєнсу.

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

### Список літератури

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Респікс® Спрей.
2. Наказ МОЗ України від 18.04.2019 № 892 «Про затвердження одинадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності»: Інформаційно-пошукова система «Електронний формуляр» 11 випуск; Державний формуляр лікарських засобів 11 випуск.
3. Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Шевченко О.С. та ін. Хронічне обструктивне захворювання легень: реалії топової проблеми респіраторної медицини з позицій сьогодення // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2018.— № 35 (4).— С. 11–18.
4. Фещенко Ю.І., Тодоріко Л.Д., Кузько М.М., Гуменюк М.І. Патоморфоз туберкульозу — реалії сьогодення, хіміорезистентність як ознака прогресування // Укр. пульмон. журн.— 2018.— № 2.— С. 6–10.
5. Шевченко О.С., Петренко В.І., Тодоріко Л.Д., Погорелова О.О. Синдром відновлення імунної системи: етіологія, патогенез, клінічні вияви // Туберкульоз, легеневі хвороби ВІЛ-інфекція.— 2019.— № 36 (1).— С. 63–72.
6. Beeh K.M., Beier J., Esperester A., Paul L.D. Antiinflammatory properties of ambroxol // Eur. J. Med. Res.— 2008.— Vol. 13 (12).— P. 557–562.
7. De Mey C., Patel J., Lakha D.R. et al. Efficacy and Safety of an Oral Ambroxol Spray in the treatment of Acute Uncomplicated Sore Throat // Drug Res. (Stuttg.).— 2015.— Vol. 65 (12).— P. 658–667. doi: 10.1055/s-0035-1547229.
8. Kern K.U., Weiser T. Topical ambroxol for the treatment of neuropathic pain // Schmerz.— 2015.— Vol. 29 (Suppl. 3).— P. 89–96. doi: 10.1007/s00482-015-0060-y.
9. Malerba M., Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update // Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.— 2008.— Vol. 4 (8).— P. 1119–1129. doi: 10.1517/17425255.4.8.1119.
10. Pintucci J.P., Corno S., Garotta M. Biofilms and infections of the upper respiratory tract // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.— 2010.— Vol. 14 (8).— P. 683–690.
11. Weiser T. Comparison of the effects of four Na<sup>+</sup> channel analgesics on TTX-resistant Na<sup>+</sup> currents in rat sensory neurons and recombinant Nav1.2 channels // Neurosci. Lett.— 2006.— Vol. 395 (3).— P. 179–184.
12. Wirtz H.R. Effect of ambroxol on surfactant secretion and synthesis in isolated type II alveolar cells // Pneumologie.— 2000.— Vol. 54 (7).— P. 278–283.
13. Yamaya M., Nishimura H., Nadine L.K. et al. Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells // Arch. Pharm. Res.— 2014.— Vol. 37 (4).— P. 520–529. doi: 10.1007/s12272-013-0210-7.

Л.Д. Тодоріко<sup>1</sup>, В.І. Петренко<sup>2</sup>, І.А. Сем'янів<sup>1</sup>, О.С. Шевченко<sup>3</sup>, В.В. Якимець<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ВГУЗ «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> Ровенський обласний діагностичний центр імені Полищука

## Современные подходы к лечению кашля как ведущего симптома респираторной патологии

**Цель работы** — оценить ситуацию по современным подходам к лечению симптома кашля при распространенных заболеваниях бронхолегочной системы в соответствии с новыми рекомендациями и клиническими руководствами.

**Материалы и методы.** Использован тестовый доступ к различным полнотекстовым и реферативным базам данных.

**Результати і обговорення.** Ведущим и клинически значимым симптомом при заболеваниях дыхательной системы остается кашель, который является причиной обращений к семейному врачу 34 % взрослых пациентов и 20 % визитов пациентов всех возрастных групп. На сегодняшний день выделяют более 50 различных причин кашля.

У взрослых чаще отмечается кашель продуктивного характера, который сопровождается выделением мокроты, а у значительной части пациентов он является хроническим как симптом основного заболевания. Поэтому не удивительно, что наиболее широко на фармацевтическом рынке представлена группа эксекторантов — отхаркивающих средств и муколитиков.

Правильный подбор противокашлевых средств — это залог уменьшения формирования осложнений и успешного комплаенса без снижения показателей качества жизни.

«Респикс® спрей» — единственный в Украине 5% раствор амброксола в форме дозированного спрея с муколитическим и обезболивающим действием. Это европейские стандарты лечения заболеваний дыхательных путей и оптимальный выбор препарата для лечения кашля, сокращения сроков заболевания и уменьшения риска осложнений, особенно при острых респираторных вирусных инфекциях/гриппе.

**Выводы.** Оптимизация стандартов лечения за счет совершенствования многоцелевой рациональной монотерапии (системные эффекты одного лекарственного средства для одновременной коррекции целого ряда нарушенных патофизиологических функций) является основной из приоритетных задач респираторной медицины. Удачный выбор препарата для лечения симптома кашля — залог успешного комплаенса.

**Ключевые слова:** кашель, мукоцилиарный клиренс, муколитики, лечение, амброксол, ацетилцистеин.

L.D. Todoriko<sup>1</sup>, V.I. Petrenko<sup>2</sup>, I.O. Semianiv<sup>1</sup>, O.S. Shevchenko<sup>3</sup>, V.V. Yakimets<sup>4</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>Rivne Regional Diagnostic Center, Rivne, Ukraine

## Current approaches of cough treatment, as the leading symptom of respiratory pathology

**Objective** — to assessment of the situation regarding the treatment of cough symptom in common diseases of the bronchopulmonary system in accordance with new guidelines and clinical guidelines.

**Materials and methods.** Test access to a variety of abstract databases was used.

**Results and discussion.** A leading and clinically significant symptom in the frequency of referral to a respiratory system remains cough is the cause of referrals to a family physician by 34 % of adult patients and 20 % of visits by patients of all ages. Today there are more than 50 different causes of cough.

In adults, it is more often productive cough, accompanied by sputum, and in many patients it is chronic, as a symptom of the underlying disease. The most widely represented in the pharmaceutical market is a group of expectorants — expectorants and mucolytics.

Proper selection of cough suppressants is the key to reducing complications and successful compliance without reducing quality of life.

*Respix® spray* is the only one in Ukraine 5 % solution of ambroxol in the form of a dosage spray with mucolytic and analgesic effects. It is the European standards for the treatment of the respiratory tract and the optimal choice of the drug for the treatment of cough, reducing the disease and reducing the risk of complications, especially for acute viral respiratory infections/flu.

**Conclusions.** Optimization of treatment standards by improving monotherapy (the systemic effects of a single drug for the simultaneous correction of a range of impaired pathophysiological functions) is a major priority of respiratory medicine. Successful choice of drug for the treatment of cough symptom is the key to successful compliance.

**Key words:** cough, mucociliary clearance, mucolytics, treatment, ambroxol, acetylcysteine.

### Контактна інформація:

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фізіотрії та пульмонології  
58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2. E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 27 серпня 2019 р.



# Консолідовані настанови ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу\*#□

## Частина 2

### Розділ 2. Склад довгострокових схем лікування МРТБ

#### Рекомендації

- 2.1. У пацієнтів з МРТБ на довгострокових схемах слід включати усі три препарати групи А і щонайменше один препарат групи В для того, щоб лікування починалося з щонайменше чотирьох протитуберкульозних препаратів, які, ймовірно, будуть ефективні, і щоб принаймні три препарати використовувалися у лікування після припинення бедаквіліну. Якщо використовуються лише один або два препарати групи А, то слід включити обидва препарати групи В. Якщо схема не може бути складена лише з препаратів груп А і В, тоді для доповнення слід додати препарати групи С (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу).
- 2.2. Канаміцин і капреоміцин не слід включати у лікування пацієнтів з МРТБ на довгострокових схемах (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу).
- 2.3. Левофлоксацин або моксифлоксацин слід включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах (сильна рекомендація, середня достовірність оцінки впливу).
- 2.4. Бедаквілін слід включати у довгострокові схеми МРТБ для пацієнтів віком від 18 років (сильна рекомендація, середня достовірність оцінки впливу). Бедаквілін також можна включати у довгострокові схеми МРТБ для пацієнтів віком від 6 до 17 років (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу).
- 2.5. Лінезолід слід включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах (сильна рекомендація, середня достовірність оцінки впливу).
- 2.6. Клофазимін і циклосерин або теризидон можуть включатися у лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу).
- 2.7. Етамбутол можна включати у лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу).
- 2.8. Деламанід можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ віком від 3 років на довгострокових схемах (умовна рекомендація, середня достовірність оцінки впливу).
- 2.9. Піразинамід можна включати у лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу).
- 2.10. Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати у лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу). Амікацин можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ віком від 18 років на довгострокових схемах, коли проведено ТМЧ і забезпечено надійні заходи моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, то стрептоміцином може замінити амікацин на тих же умовах (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу)<sup>1</sup>.
- 2.11. Етіонамід або протіонамід можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах лише якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються або за відсутності кращих варіантів складання схеми (умовна рекомендація проти використання, дуже низька достовірність оцінки впливу).
- 2.12. Парааміносаліцилову кислоту можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ

© World Health Organization, 2019

\* WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment.— <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>

# Переклад виконано ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», повний переклад знаходиться за адресою: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/kerivni-dokumenti-z-tb>

□ Продовження. Початок у № 2, 2019, с. 95—106.

<sup>1</sup> Іміпенем-циластатин і меропенем призначаються з клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарських формах у комбінації з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не є додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом і не повинна використовуватися без іміпенем-циластатину або меропенему.



на довгострокових схемах тільки якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються або за відсутності кращих варіантів складання схеми (умовна рекомендація проти використання, дуже низька достовірність оцінки впливу).

2.13. Клавуланову кислоту не слід включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах (сильна рекомендація проти використання, низька достовірність оцінки впливу).

### Обґрунтування й доказові дані

Цей розділ охоплює схеми лікування МРТБ тривалістю довше, ніж короткострокові схеми лікування МРТБ у 9–12 міс, описані в розділі 4. Рекомендації цього розділу дають відповідь на два запитання РІСО (див. додаток 1).

- *Запитання РІСО № 2 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018).* У пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ, які окремі препарати, ймовірно, покращать результат лікування в умовах довгострокової схеми відповідно до рекомендацій ВООЗ?
- *Запитання РІСО № 3 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018).* У пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, чи результати лікування безпечно покращуються, коли ефективних препаратів у інтенсивній фазі менше або більше п'яти?

Рекомендації по розробці довгострокових схем лікування МРТБ опубліковані ВООЗ чимало років тому і були впроваджені у багатьох країнах світу [2, 6, 14]. Рекомендації в цьому розділі охоплюють усі форми МРТБ/Риф-ТБ і включають лікування пацієнтів зі штамми, чутливими до ізоніазиду, або з додатковою стійкістю до ізоніазиду (наприклад, МРТБ), або резистентними до інших препаратів першого ряду (полірезистентні) або другого ряду (наприклад, туберкульоз з широкою медикаментозною резистентністю, ТБ-ШМР) ВООЗ рекомендує, щоб усі пацієнти з ТБ — і діти, і дорослі, — діагностовані штамми, які показали свою стійкість до рифампіцину, починали лікування схемою МРТБ. Умовні рекомендації щодо складання довгострокових схем лікування МРТБ, які були в попередніх настановах 2016 р., пропонували включати щонайменше п'ять ефективних препаратів на інтенсивній фазі, що складається з піразинаміду, і чотирьох протитуберкульозних препаратів другого ряду (табл. 2.1) [6]. Для подальшого посилення схеми можна розглядати додавання ізоніазиду

Таблиця 2.1. Групи препаратів, рекомендованих для використання у довгострокових схемах МРТБ<sup>1</sup>

Група й кроки	Препарат	
<b>Група А</b> Включити всі три препарати	Левовфлоксацин АБО	Lfx
	Моксифлоксацин	Mfx
	Бедаквілін <sup>2,3</sup>	Bdq
	Лінезолід <sup>4</sup>	Lzd
<b>Група В</b> Додати один або обидва препарати	Клофазимін	Cfz
	Циклосерин або теризидон	Cs Trd
<b>Група С</b> Додати для завершення схеми і коли препарати з груп А та Б не можуть використовуватися	Етамбутол	E
	Деламанід <sup>2,5</sup>	Dim
	Піразинамід <sup>6</sup>	Z
	Іміпенем-циластатин або меропенем <sup>7</sup>	Ipm- CIn Mpm
	Амікацин (або стрептоміцин) <sup>8</sup>	Am (S)
	Етіонамід АБО	Eto
	Протіонамід <sup>9</sup>	Pto
	Парааміносаліцилова кислота <sup>9</sup>	PAS

Примітка. <sup>1</sup>Ця таблиця має допомогти у розробці індивідуалізованих, довгострокових схем лікування МРТБ (склад рекомендованих короткострокових схем МРТБ переважно стандартизований; див. Розділ 4). Ліки в групі С ранжуються за низхідним порядком звичайної пріоритетності у використанні на основі інших міркувань. МА ІДП 2018 р. для довгострокових схем не включав пацієнтів на тіоацетазоні і мав замало пацієнтів на гатіфлоксацині та високих дозах ізоніазиду для зваженого аналізу. Рекомендації щодо перхлорону, інтерферону-гамма або сутезоліду неможливі через відсутність даних про фінальні результати лікування у відповідних дослідженнях пацієнтів (див. онлайн-додаток 9); <sup>2</sup>доказових даних щодо безпечності й ефективності використання бедаквіліну довше 6 міс і у віці до 6 років було недостатньо для огляду. Використання бедаквіліну поза цими обмеженнями має слідувати передовим практикам застосування поза областю показань [48]; <sup>3</sup>доказових даних по супутньому застосуванню бедаквіліну та деламаніду було недостатньо для огляду; <sup>4</sup>використання лінезоліду протягом щонайменше 6 міс продемонструвало збільшення ефективності, хоча застосування може бути обмежено через токсичність. Аналіз пропонує використання лінезоліду протягом усього періоду лікування для оптимізації ефекту (приблизно 70 % пацієнтів на лінезоліді з даними отримували його довше 6 міс, а 30 % — протягом 18 міс або всього періоду). На основі субаналізу ІДП неможливо розрахувати предиктори раннього скасування лінезоліду; <sup>5</sup>доказових даних щодо безпечності й ефективності деламаніду довше 6 міс і у віці до 3 років було недостатньо для огляду. Використання деламаніду поза цими обмеженнями має слідувати передовим практикам застосування поза областю показань [48]; <sup>6</sup>піразинамід вважається ефективним препаратом лише якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість; <sup>7</sup>кожна доза іміпенем-циластатину і меропенему призначаються з клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарських формах у комбінації з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не є додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом і не повинна використовуватися без іміпенем-циластатину або меропенему; <sup>8</sup>амікацин та стрептоміцин слід розглядати лише якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість, а також забезпечується високоякісний моніторинг приглухуватості з аудіометрією. Стрептоміцин може розглядатися лише якщо амікацин застосовувати не можна (недоступний або задокументовано резистентність) і якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість (стійкість до стрептоміцину не виявляється методами молекулярних лінійних зонд-аналізів другого ряду і потрібне фенотипне ТМЧ). Канаміцин і капреоміцин більше не рекомендовані для використання у схемах МРТБ; <sup>9</sup>ці препарати показали ефективність лише у схемах без бедаквіліну, лінезоліду, клофазиміну або деламаніду, і таким чином пропонуються лише коли інших варіантів складання схем немає.

<sup>1</sup> Зважаючи на те, що дуже мало випробувань або інших досліджень провели паралельні порівняння препаратів проти МРТБ у схемах із різними дозуваннями, не очікується, що рекомендації з корекції дозування залежатимуть від результатів систематичного огляду.

в високих дозах та (або) етамбутолу. Зважаючи на доступність і зростання використання нових препаратів бедаквіліну і даламаніду в останні роки, доступність моксифлоксацину і лінезоліду через істотне скорочення цін, і зміни в рекомендованому складі й тривалості довгострокових схем порівняно з попередніми роками, було вирішено про актуальність перегляду схем у поточному оновленні настанов.

Імовірність успіху лікування пацієнтів з МРТБ на довгострокових схемах залежить від факторів співвідношення пацієнт/штам (у тому числі ступінь захворювання, шаблони резистентності, супутні захворювання), а також доступу до медичної допомоги (наприклад, схеми з достатньою кількістю ефективних препаратів, якість ліків, ведення небажаних явищ і інші заходи підтримки пацієнта). Показано, що довгострокові схеми МРТБ із достатньою кількістю ефективних препаратів збільшують імовірністьвилікування і знижують ризик смерті серед дорослих і дітей [42–45]. Складання довгострокових схем визначається вибіркою окремих препаратів, які вважаються ефективними, а також потребою комбінувати достатню кількість препаратів для максимізації імовірності безрецидивноговилікування без збільшення токсичності. Схеми можуть бути стандартизовані (фіксовані) або індивідуалізовані під потреби пацієнта. Довгострокові схеми зазвичай тривають 20 міс або більше; рекомендації щодо їхньої тривалості обговорюються далі в розділі 3.

Перед проведенням дискусії ГРН, ВООЗ оголосила про збирання даних окремих пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ, включно з результатами лікування [46]. Метааналіз індивідуальних даних пацієнтів (МАІДП), дорослих і дітей, які лікувалися довгостроковими схемами МРТБ, дав змогу вивчити корисні кореляції результатів, зокрема до складу схем [42–44]. Доказова база ефективності багатьох препаратів, використаних у схемах МРТБ, переважно покладається на спостережні дослідження, і дуже мало було досліджено в рандомізованих умовах із контролем. У підсумку загальна достовірність доказових даних часто зазначається як низька або дуже низька. Джерела даних, використаних ГРН для відповіді на два запитання РІСО у цьому розділі наведені нижче (додаткові відомості про використовувані методи і плани аналізу див. у онлайн-додатках 6 і 9).

*Запитання РІСО 2 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018)* (вибір індивідуальних препаратів). Спершу, щоб проаналізувати успішність або невдачу лікування, рецидив або смерті по індивідуальних препаратах, використовувався окремий МА ІДП 2018 р. з 13 104 випадками з 53 досліджень у 40 країнах. ІДП за 2018 р. містять нові набори

даних за останні роки з кількох країн, зокрема великий набір з Південної Африки, де багатьох пацієнтів лікували бедаквіліновмісними схемами. Далі, щоб проаналізувати НЯ, які призвели до повного припинення окремого препарату у довгострокових схемах, використовувався піднабір ІДП у 5450 випадків з 17 досліджень, до якого було додано інформацію з 10 інших досліджень, які повідомляли лише про НЯ або для бедаквіліну (n = 130), лінезоліду (n = 508), або карбапенемів (n = 139).

Окремо від цих даних ГРН також оцінила неопубліковані результати випробовування третьої фази № 213 для даламаніду [47] і дані по безпеці й фармакологічному впливу з неопублікованих педіатричних досліджень бедаквіліну (другої фази ТМС207-С211 і фаз I/ІІМРААСТ РІ 108) і даламаніду (Фаза I 242-12-245, Фаза I 242-12-232, Фаза II 242-12-233) (див. онлайн-додаток 9). На додачу проведено пошук літератури щодо досліджень, які повідомляють про результати лікування пацієнтів іншими препаратами, ніж наведені у настановах 2016 р.: наприклад, перхлорон, інтерферон-гамма і сутезолід.

*Запитання РІСО № 3 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018)*. (Імовірно ефективна кількість препаратів) щоб проаналізувати успішність лікування, невдачу, рецидив або смерті для оптимальної кількості препаратів, які можна включати в довгострокові схеми, були видобуті дані з піднабору у 8957 пацієнтів з 47 досліджень, що входили у ІДП, використані для наведеного вище запитання РІСО 2 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018). Із них 3570 пацієнтів у 16 дослідженнях мали інформацію про дати початку й завершення окремих препаратів, по яких повідомлялося про тестування медикаментозної чутливості, і 5387 пацієнтів у 31 дослідженні мали інформацію про окремі препарати, використовувані як у інтенсивній фазі, так і у фазі продовження, а також про результати тестування медикаментозної чутливості. Зважаючи на те, що це запитання спрямоване на кількість препаратів як у інтенсивній фазі, так і у фазі продовження, пацієнти, які не отримували ін'єкційний препарат або у яких не була визначена початкова інтенсивна фаза, були виключені (n = 476). Пацієнти, що були визначені як «виліковані» або «лікування завершене», але отримали менше 18 міс лікування (мінімальна тривалість довгострокових схем лікування, рекомендованих ВООЗ у минулому), також виключалися (n = 346). Для запитання РІСО 3 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018) у випадках, коли були доступні результати ТМЧ, ліки вважалися ефективними, якщо результати показували чутливість і не вважалися ефективними, якщо результати показу-

вали стійкість. Коли результати ТМЧ були відсутні, існували дві ситуації:

1) якщо поширеність резистентності до того препарату була  $< 10\%$  у тій же популяції (з тієї самої країни або місця дослідження, якщо воно розташовувалося в тій же країні, або з усіх місць загалом, якщо локальні дані не були доступні), тоді препарат вважався ефективним. Це стосується таких препаратів: теризидон, лінезолід, клофазимін, бедаквілін, кармапенемі і деламалід.

2) якщо поширеність резистентності до того препарату була  $\geq 10\%$  у тій же популяції (з тієї самої країни або місця дослідження, якщо воно розташовувалося в тій же країні, або з усіх місць загалом, якщо локальні дані не були доступні), тоді, якщо результат ТМЧ був відсутній, використовувалися розрахункові результати ТМЧ. Якщо розрахунковий результат ТМЧ показував чутливість, то препарат вважався як ефективний; якщо розрахунковий результат ТМЧ показував резистентність, тоді препарат не вважався ефективним. Це стосується таких препаратів: піразинамід, етамбутол, ін'єкційні препарати другого ряду, фторхінолони, парааміносаліцилова кислота, етіонамід або протіонамід. Наступні препарати не входили у підрахунок кількості препаратів із імовірною ефективністю (незалежно від будь-якого наявного результату ТМЧ): ізоніазид (зокрема у високих дозах), рифампіцин, рифабутин, тіоацетазон, амоксицилін-клавуланат або макролідні антибіотики.

Переглядаючи доказові дані і формулюючи рекомендації, ГРН зважала на те, що настанови мають охоплювати також і підгрупи, які не дуже добре представлені у МА ІДП 2018 р, зокрема дітей. Там, де дані по дітях були недоступні, на дітей екстраполювалися доказові дані по дорослих. На основі найкращих наявних доказових даних були сконструйовані рекомендації по схемах із високим рівнем безрецидивного вилікування, що зменшують імовірність смерті та появи додаткової резистентності, водночас зі зменшенням шкоди. ГРН брала до уваги метааналіз педіатричних ІДП МРТБ по 975 клінічно діагностованих або бактеріологічно підтверджених випадках легеневого або позалегенового ТБ, які використовувалися для рекомендацій по лікуванню 2016 року [17]. Діти з ТБ-ШМР були виключені з того аналізу ( $n = 36$ ), оскільки їхні схеми лікування не вважалися порівнюваними зі схемами інших пацієнтів з МРТБ, та їхня кількість була занизька для незалежного аналізу. На час компіляції цього набору даних в нього не входили жодні рандомізовані контрольовані випробування, і загальна достовірність оцінок впливу на основі цих доказів вважається дуже низькою.

## Коментарі

ГРН оцінювала індивідуальний внесок у результати лікування для препаратів, що використовувалися у довгострокових схемах МРТБ, використовуючи переважно оцінки впливу з МА ІДП 2018 р. та випробування 213 (деламалід) для запитання *PICO 2 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018;* див. у додатках 7 і 8 відповідні підсумкові доказові дані за GRADE для кожного препарату, а також і по структурі прийняття рішень). Після ретельної оцінки співвідношення переваг і шкод були виведені рекомендації по кожному препарату і класифіковані на три групи (табл. 2.1–2.3).

- *Група А:* фторхінолони (левофлоксацин і моксифлоксацин), бедаквілін і лінезолід вважаються високоефективними. Наполегливо рекомендується включати їх у всі схеми, за винятком наявності протипоказань;
- *Група В:* клофазимін і циклосерин або теризидон умовно рекомендуються як препарати другого вибору;
- *Група С:* усі інші препарати, які можна використовувати, коли схему не можна скласти з препаратів груп А та В. Препарати групи С ранжуються за співвідношенням переваг до шкоди, які зазвичай очікуються від кожного з них.

Інші препарати, що не входять у групи А-С:

- канаміцин і капреоміцин, які у використанні були асоційовані з гіршими результатами і таким чином не можуть бути рекомендовані для використання у схемах МРТБ.
- гатифлоксацин та високі дозування ізоніазиду використовувалися для дуже малої кількості пацієнтів, а тіоацетазон не використовувався взагалі. Зараз немає наявних лікарських форм гатифлоксацину гарантованої якості після їх відкликання з ринку через занепокоєння щодо дисглікемій. Тіоацетазон навряд чи матиме місце у сучасних довгострокових схемах і наразі не доступний у лікарських формах гарантованої якості. Ізоніазид високого дозування може мати місце у лікуванні пацієнтів з підтвердженою чутливістю до ізоніазиду (див. нижче Коментарі щодо підгруп);
- клавуланова кислота має включатися в схеми МРТБ/Риф-ТБ лише як супутній препарат для карбапенемів (іміпенем-циластатин і меропенем). Коли вона застосовується таким чином, її слід давати з кожною дозою карбапенему, і вона не має вважатися додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом.

Рекомендації щодо перхлозону, інтерферону-гамма або сутезоліду неможливі через відсутність даних про фінальні результати лікування у відповідних дослідженнях пацієнтів.

Таблиця 2.2. Відносний ризик невдачі лікування або рецидиву смерті (на противагу успішному лікуванню), МА ІДП 2018 р. для довгострокових схем МРТБ і деламаніду, випробування 213 (аналіз популяції усіх пацієнтів, яким призначено лікування)<sup>1</sup>

Препарат	Невдача або рецидив порівняно з успішністю лікування		Смерть порівняно з успішністю лікування	
	Абс.	Скореговане співвідношення шансів (95 % межі довірчого інтервалу)	Абс.	Скореговане співвідношення шансів (95 % межі довірчого інтервалу)
<b>A</b> Левофлоксацин АБО моксифлоксацин	3143	0,3 [0,1–0,5]	3551	0,2 [0,1–0,3]
Бедаквілін	1391	0,3 [0,2–0,4]	1480	0,2 [0,2–0,3]
Лінезолід	1216	0,3 [0,2–0,5]	1286	0,3 [0,2–0,3]
<b>B</b> Клофазимін	991	0,3 [0,2–0,5]	1096	0,4 [0,3–0,6]
Циклосерин АБО теризидон	5483	0,6 [0,4–0,9]	6160	0,6 [0,5–0,8]
<b>C</b> Етамбутол	1163	0,4 [0,1–0,3]	1245	0,5 [0,1–0,3]
Деламанід	289	1,1 [0,4–2,8]*	290	1,2 [0,5–3,0]*
Піразинамід	1248	2,7 [0,7–10,9]	1272	1,2 [0,1–0,3]
Іміпенем-циластатин АБО меропенем	206	0,4 [0,2–0,7]	204	0,2 [0,1–0,3]
Амікацин	635	0,3 [0,1–0,5]	727	0,7 [0,4–1,2]
Стрептоміцин	226	0,5 [0,1–0,3]	238	0,1 [0,0–0,4]
Етіонамід АБО протіонамід	2582	1,6 [0,5–5,5]	2750	2,0 [0,8–5,3]
Парааміносаліцилова кислота	1564	3,1 [0,1–0,3]	1609	1,0 [0,6–1,6]
Канаміцин	2946	1,9 [1,0–3,4]	3269	1,1 [0,5–2,1]
<b>Інші</b> Капреоміцин	777	2,0 [0,1–0,5]	826	1,4 [0,7–2,8]
Амоксицилін-клавуланова кислота	492	1,7 [1,0–3,0]	534	2,2 [1,3–3,6]

Примітка. \* Значення нескорегованих коефіцієнтів ризику, згідно з визначеннями дослідників випробування 213 на 24-му місяці.

Таблиця 2.3. Серйозні небажані явища (СНЯ) у пацієнтів на довгострокових схемах МРТБ

Препарат	Абсолютний ризик СНЯ	
	Медіана (%)	95 % довірчий інтервал
Бедаквілін	2,4	[0,7–7,6]
Моксифлоксацин	2,9	[1,4–5,6]
Амоксицилін-клавуланова кислота	3,0	[1,5–5,8]
Клофазимін	3,6	[1,3–8,6]
Етамбутол	4,0	[2,4–6,8]
Левофлоксацин	4,1	[1,9–8,8]
Стрептоміцин	4,5	[2,3–8,8]
Cycloserine/terizidone	7,8	[5,8, 10,9]
Капреоміцин	8,4	[5,7–12,2]
Піразинамід	8,8	[5,6–13,2]
Етіонамід/протіонамід	9,5	[6,5–14,5]
Амікацин	10,3	[6,6–17,0]
Канаміцин	10,8	[7,2–16,1]
Парааміносаліцилова кислота	14,3	[10,1, 20,7]
Тіоацетазон	14,6	[4,9, 37,6]
Лінезолід	17,2	[10,1, 27,0]

Примітка. \* З мережевого метааналізу на основі підгруп («arm-based network») для підвибірki пацієнтів з ІДП 2016 р., для яких були повідомлення про НЯ, що призвели до постійного припинення ПТП (27 досліджень) або до класифікації за 3–5 ступенем (3 дослідження). Було знайдено недостатньо записів по деламаніду, іміпенем-циластатину і меропенему, щоб оцінити ризики. Препарати, що не входять у групи А, В або С, виділені курсивом.

<sup>1</sup> Див також текст, табл. 2.3 і онлайн-додатки 7–9 для додаткових подробиць визначення оцінки і додаткових факторів, розглянутих ГРН під час зміни класифікації препаратів у довгих схемах МРТБ згідно з табл. 2.1.



Стосовно використання бедаквіліну для пацієнтів молодше 18 років і зважаючи на те, що профілі залежності експозиція-реакція (профілі ефективності) можуть бути екстрапольовані з дорослих на дітей, ГРН вирішила, що дози, оцінені у дітей і підлітків у двох дослідженнях (Фаза II TMC-207-C 211 і Фаза I/II IMPAACT P1 108; див. онлайн-додаток 9) не створюють такої експозиції, яка збільшить для пацієнтів 6–17 років ризик неефективності лікування. Ризик безпечності у дітей від 6 років, залучених у випробування, — які всі були ВІЛ-негативні і з обмеженою експозицією до інших ліків, пролонгуючих інтервал QT, — не перевищує цього показника в дорослих. Варіабельність, пов'язана з обмеженим розміром вибірки, не дає змоги прокоментувати залежність експозиція-реакція (щодо безпечності). ГРН також дійшла висновку, що співвідношення ризику-переваг щодо використання бедаквіліну в пацієнтів від 6 до 17 років подібні показникам для дорослих, але й наголосила, що перш ніж оновлювати ці рекомендації до більш сильних, необхідно зібрати більше даних.

Стосовно використання деламаніду в дітей молодше 6 років ГРН вирішила, що на основі аналізу даних від дорослих, а також даних із фармакології та безпечності, екстрапольовання ефективності й безпечності слід обмежити лише дітьми від 3 до 5 років, але не поширювати на дітей, молодших за 3 роки (див. онлайн додаток 9).

Профілі експозиції у дітей 3–5 років були порівнюваними з дорослими і не вищі за дітей від 6 років, для яких попередня ГРН, яка скликала ВООЗ, уже рекомендувала використання деламаніду [4, 5]. На основі наданих лабораторних і кардіологічних даних не було виявлено сигналів небезпеки, відмінних від тих, які спостерігалися у дітей віком 3–5 років. Тим не менш ГРН мала сумніви щодо практичної можливості введення правильної дози дітям 3–5 років, зважаючи на те, що особлива лікарська форма, використовувана у випробуваннях (25 мг), не буде наявна у найближчому майбутньому, а існуючі таблетки для дорослих (50 мг) не є біоеквівалентними. Таким чином, складно проводити маніпуляції з препаратом без загрози ефективності.

Щодо запитання *PICO № 3 (МРТБ/Риф-ТБ)*, аналіз показав, що на сучасних довгострокових схемах лікування МРТБ ризик невдачі лікування, рецидиву і смерті був порівнюваний у випадках початку лікування чотирма, п'ятьма або шістьма препаратами, що, ймовірно, будуть ефективні. Аналіз також показав, що пацієнти з трьома препаратами на фазі продовження — очікувана ситуація за початку на чотирьох препаратах і припинення ін'єкційного препарату

наприкінці інтенсивної фази — показали результат не гірше, ніж пацієнти з чотирма препаратами на фазі продовження. Зважаючи на зростання ймовірності небажаних явищ, взаємодії препаратів і добової кількості таблеток із кількістю препаратів у схемі, бажано дати пацієнтам мінімально необхідну кількість препаратів для отримання порівнюваного рівня безрецидивного вилікування. Приймаючи рішення про мінімальну рекомендовану кількість препаратів, ГРН зважала також на аналізи, що містили ін'єкційні препарати у схемах, водночас повністю усвідомлюючи, що майбутні довгострокові схеми далі все більше будуть безін'єкційними. Більше того, було важливо подбати про ситуації, у яких більше одного препарату припиняється після перших місяців або через показання (бедаквілін і деламанід зазвичай припиняються через 6 міс після початку), або через переносність (особливо лінезолід; див. табл. 2.3), і, відповідно, більшу свою тривалість схема міститиме на два ключових препарати менше, ніж на початку. Проте ІДП 2018 р. містили досвід 300 пацієнтів, яких лікували лінезолідом щонайменше один місяць, переважно по 600 мг/день, з інформацією про тривалість використання. Близько 30% лише отримували лінезолід 1–3 міс, проте більше 30% отримували його понад 18 міс, і ці пацієнти мали найменшу частоту неуспішності лікування, випадіння з-під нагляду і смерті. Графік тривалості лінезоліду і неуспішності лікування показує, що оптимальна тривалість використання буде близько 20 міс, що відповідає загальній тривалості довгострокової схеми МРТБ (хоча такий аналіз не враховує упередження виживання, коли ті, хто пройшли повний курс лікування з більшою ймовірністю матимуть успішний результат, зважаючи на смерті й випадіння з-під нагляду, які відбулися раніше). Чіткого шаблону такого типу НЯ із тривалістю використання вирізнити неможливо, хоча в деяких випадках реєструвалася оптична невротія, щодо якої є дані про асоціацію з довготерміновим використанням лінезоліду [49], водночас гематологічна токсичність реєструвалася незалежно від тривалості використання.

У висновках ГРН рекомендує за можливості схеми складати з усіх трьох препаратів групи А і щонайменше одного препарату групи В для того, щоб лікування починалося з щонайменше чотирьох протитуберкульозних препаратів, які, ймовірно, будуть ефективні, і щоб принаймні три препарати використовувалися у лікуванні після припинення бедаквіліну. Якщо використовуються лише один або два препарати групи А, то слід включити обидва препарати



групи В. Якщо схема не може бути складена лише з препаратів груп А і В, тоді для доповнення слід додати препарати групи С. Для пацієнтів, у яких є вірогідність, що два препарати групи А, ймовірно, будуть припинені до завершення лікування (наприклад, попередні супутні захворювання вимагають, щоби бедаквілін і лінезолід достроково зупинили через ризики для здоров'я), тоді рекомендовано починати з п'ятьма ефективними препаратами замість чотирьох. Очікується, що такі положення застосовуються до переважної більшості пацієнтів з МРТБ, зокрема з тими, хто має додаткову резистентність до фторхінолонів або інших препаратів.

### Зауваження щодо підгруп

**МРТБ/Риф-ТБ окремо або з додатковою резистентністю.** Довша схема, ймовірно, буде ефективною, якщо її склад визначено на основі надійної інформації щодо чутливості препарату. Створення довгострокових схем лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ з додатковою резистентністю (зокрема ТБ-ШМР) виконується за подібною ж логікою, що й для інших пацієнтів з МРТБ. В ідеалі всі пацієнти з МРТБ мають тестуватися як мінімум на стійкість до фторхінолонів до початку лікування МРТБ. Якщо розглядається варіант скороченої схеми або схеми з амікацином, тоді слід провести швидке тестування для ін'єкційних препаратів другого ряду. Інші тести на резистентність до таких препаратів, як бедаквілін, деламанід, лінезолід, піразинамід і на патерні мутації найчастіше пов'язані з резистентністю до ізоніазиду і етіонаміду/протіонаміду, теж можуть допомогти під час вибору схеми (наприклад, виключити короткострокову схему) і її складу. Наразі немає затверджених швидких тестів стійкості до піразинаміду, а фенотипове ТМЧ може потребувати кількох тижнів до появи надійного результату, і таким чином рішення щодо включення або заміни піразинаміду може відтермінувати початок лікування на кілька тижнів. У багатьох обставинах ТМЧ до інших препаратів, що часто використовуються для лікування МРТБ, не є зазвичай достатньо надійним, щоб визначати склад схеми. Через це можуть бути необхідні інші елементи для визначення ймовірності ефективності (див. Зауваження щодо реалізації). Якщо протитуберкульозні програми ще не мають можливості проводити ТМЧ, необхідно швидко її нарощувати і докласти всіх зусиль для забезпечення доступу до затверджених швидких молекулярних тестів. Поки не з'явиться спроможність ТМЧ до другого ряду — зокрема бедаквіліну, лінезоліду і клофазиміну, — рішення щодо лікування, можливо, мають покладатися на

ймовірність резистентності до препаратів, визначену на основі клінічної історії пацієнта і даних епідагляду по країні або регіону.

**RR-ТБ.** Пацієнти (діти або дорослі) без резистентності до ізоніазиду мають проходити лікування за рекомендованою схемою для МРТБ: довгостроковою схемою МРТБ з додаванням ізоніазиду або короткостроковою схемою МРТБ у прийнятних пацієнтів (див. також розділ 4). Хоча ізоніазид у високих дозах не входить в групи А—С, зважаючи на рідкісність його застосування у сучасних довгих схемах для дорослих з МРТБ/Риф-ТБ, його все одно можна застосовувати для пацієнтів із підтвердженою чутливістю або в присутності мутацій, які зазвичай не створюють повної стійкості до ізоніазиду. У огляді доказових даних ВООЗ 2016 р. продемонстровано, що ізоніазид у високих дозах є важливим компонентом педіатричних схем, і на основі цього проекстрапольовано його використання для дорослих [44]. У цьому аналізі ізоніазид у високих дозах був асоційований з успіхом лікування серед дітей із підтвердженням МРТБ (aOR 5,9, 95% CL 1,7–20,5;  $p = 0,007$ ).

**Діти.** Огляд 2018 р. індивідуальних даних пацієнтів на довгострокових схемах переважно охоплював дорослих пацієнтів, лише 181 з 13 104 (1,4%) випадків були молодше 15 років. Тим не менш рекомендації ВООЗ по довгострокових схемах МРТБ застосовуються до дітей так само, як і до дорослих. Більшість препаратів, що використовуються у довгострокових схемах, входили в схеми лікування МРТБ протягом багатьох років у подібних комбінаціях як для дорослих, так і для дітей. ГРН рекомендує використовувати бедаквілін у дітей віком від 6 років, а деламанід — від 3 років (див. Коментарі). Відтворити експозицію деламаніду, досягнуту спеціальними таблетками у 25 мг, протестованими у дослідженні на дітях від 3–5 років, ймовірно, буде складно, зважаючи на те, що така лікарська форма не є біоеквівалентною таблетованому деламаніду по 50 мг для дорослих, а це єдина форма, доступна в передбачуваному майбутньому (див. документи, на основі яких розроблено оновлення настанов 2018 р. у додатку 9). Також існують побоювання, що таблетка для дорослих може кришитися під час спроб її розділити, а вміст її надзвичайно гіркий і неприємний. Також розділення, роздавлювання або розчин таблетки у 50 мг може змінювати її біоеквівалентність. Деламанід піддається окисненню і тепловому впливу, тому зберігання фрагментів таблетки для пізнішого використання, ймовірно, спричинить доставку меншої кількості активної речовини із невизначеними продуктами окиснення. Уникання ін'єк-

ційновмісних схем особливо актуально для дітей, зокрема для наймолодшого віку з легким перебігом захворювання, що визначається за відсутністю недостатності харчування, серйозних форм позалегеневого захворювання, кавітації на радіографії грудної клітки або ВІЛ-інфекції. Втрата слуху може невідворотно вплинути на набуття мовлення і здатності навчатися у школі і таким чином, під час використання амікацину або стрептоміцину у дітей дуже важливо проводити регулярну аудіометрію (рекомендації 2018 р. переважно спрямовані на дорослих).

#### **Позалегеневий ТБ і туберкульозний менінгіт.**

Рекомендації ВООЗ по довгострокових схемах МРТБ застосовуються також і до пацієнтів з позалегеневим захворюванням. Може виникнути потреба в корекції залежно від специфічного розташування захворювання. Лікування МРТБ/Риф-ТБ менінгіту найкраще визначати за ТМЧ штаму інфекції і за знанням характеристик ПТП, що перетинають гематоенцефалічний бар'єр. Левофлоксацин і моксифлоксацин добре проникають у ЦНС [50], так само як і етіонамід/протіонамід, циклосерин/теризидон, лінезолід і іміпенем-циластатин [51, 52]. Судомні напади можуть бути більш поширені серед дітей із менінгітом, яких лікують іміпенем-циластатином (для випадків менінгіту і дітей більш пріоритетним є меропенем). Ізоніазид у високих дозах і піразинамід також можуть досягати терапевтичних рівнів у спинномозковій рідині і показують користь за умови чутливості штамів; парааміносаліцилова кислота і етамбутол не проникають добре у ЦНС і не повинні вважатися ефективними препаратами проти МРТБ менінгіту. Амікацин і стрептоміцин проникають у ЦНС лише в присутності запалення мозкових оболонок. Існує мало даних про проникнення клофазиміну, бедаквіліну або деламаніду у ЦНС.

**Вагітність.** Амікацин, стрептоміцин, протіонамід і етіонамід зазвичай є протипоказаними у вагітних. Після змін, внесених у оновленні настанов 2018 р., очікується, що ці препарати будуть не так часто використовуватися у майбутніх довгих схемах. Знання про безпеку бедаквіліну і деламаніду під час вагітності і грудного годування є епізодичні. Рекомендовано в таких випадках індивідуалізувати довгострокову схему, щоб вона включала компоненти, щодо яких краще визначено профіль безпечності. Результати лікування і вагітності, також післяпологовий нагляд за вродженими аномаліями — мають документуватися, що потім допоможе визначити майбутні рекомендації щодо лікування МРТБ при вагітності.

**ВІЛ-інфекція.** Склад схеми лікування для МРТБ зазвичай не відрізняється істотно для

людей, що живуть із ВІЛ. Проявивши уважність, можна уникнути небагатьох взаємодій між препаратами (наприклад, бедаквіліну і ефавіренцу; див. також [35]). Тіоацетазон, який більше не входить у список ліків, що зазвичай рекомендовані для використання, не слід призначати пацієнтам із позитивним або невідомим ВІЛ-статусом, через ризик синдрому Стівенса—Джонсона і токсичного епідермального некролізу у людей, що живуть із ВІЛ (ЛЖВ). ВІЛ-інфекція має бути надійним чином виключена у рідкісних випадках, коли тіоацетазон вважається частиною лікування.

#### **Коментарі щодо реалізації**

Нові рекомендації тут показують істотний відхід від попередніх підходів до лікування МРТБ/Риф-ТБ. Повністю пероральні схеми тепер мають стати пріоритетним і переважним варіантом для більшості пацієнтів, ін'єкційні препарати більше не є пріоритетними для планування довгострокових схем лікування МРТБ. Широкомасштабна реалізація лікування МРТБ у програмних умовах є практично здійсненою, що продемонстровано глобальним розширенням використання стандартизованих і індивідуалізованих схем МРТБ у країнах із низьким, середнім та високим рівнем доходу по всьому світу, зокрема за останнє десятиріччя [41]. Хоча у поточній редакції настанов впроваджено важливі зміни до груп препаратів і складу довгострокових схем МРТБ, не очікується, що це створить неподоланні складнощі для практичної реалізації. Зміни у вартості схем і необхідність забезпечення ресурсів для нових вимог щодо моніторингу можуть вплинути на швидкість застосування нових рекомендацій у програмах, проте вони не мають заважати покращенню доступу до життєзберігаючого лікування для більшої кількості пацієнтів. Усі рекомендовані тут для використання препарати доступні через GDF, і більшість із них доступні з інших джерел у формах-генериках із контролем якості. Бедаквілін уже доступний через донорську програму останніх кілька років (до березня 2019 р.), і для країн з низькими ресурсами було домовлено з виробником про пониження цін. За винятком карбапенемів і бедаквіліну для дітей, останній Орієнтовний перелік основних лікарських засобів, розроблений ВООЗ (2017), включає всі препарати, необхідні для довгострокових схем. У серпні 2018 р. ВОЗ та інші основні технічні та фінансові партнери створили Робочу групу на підтримку переходу країн до нових рекомендацій з лікування МРТБ, яка розпочала роботу з розробки ресурсу впровадження у формі відповідей на часті запитання [53]. Робоча група

очолоє зусилля по впровадженню реформ, необхідних країнам для прийняття і реалізації нових настанов і рекомендацій, зокрема щодо підтримки перегляду планів закупівлі, підготовки і розбудови можливості лікарів, медсестер, лабораторних працівників, фармацевтів та інших медпрацівників.

Ці настанови наголошують на минулій пораді, що необхідно тестувати пацієнтський штам МРТБ/Риф-ТБ на чутливість до препаратів, запланованих для включення у схему, для максимізації ефективності. Доступ до швидкого діагностичного тестування, яке може надійно визначити стійкість до фторхінолонів і амікацину, допоможе клініцистам приймати рішення, чи придатний пацієнт для короткострокових схем МРТБ і які препарати мають входити у довгострокову схему МРТБ (з цією метою можна використовувати GenoType MTBDRsl LPA). GenoType MTBDRsl можуть використовуватися для дітей і дорослих як прямий і як непрямий тест (для позалегенових зразків). У той час як резистентоутворюючі мутації до фторхінолонів, виявлені аналізом MTBDRsl, високо корелюють із фенотиповою стійкістю до офлоксацину і левофлоксацину, кореляція з моксифлоксацином (і гатифлоксацином) менш чітка, а включення моксифлоксацину в схему МРТБ краще визначати за результатами фенотипового ТМЧ. Дуже важливо, щоб нові рекомендації з розробки схем супроводжувалися постійними зусиллями зі збільшення доступу до ТМЧ для препаратів, щодо яких є надійні методи, а також для розробки і широкого розповсюдження ТМЧ для новіших препаратів. З іншого боку, потенційно життєзберігаюче лікування не має відтермінуватися до моменту, коли з'являться всі результати ТМЧ. Емпіричне лікування за схемою, що з високою ймовірністю буде ефективною, необхідно розпочинати одразу і вносити в нього корективи з появою результатів ТМЧ.

Одним із важливих спостережень у МА ІДП 2018 р. для довгострокових схем є те, що коли результат ТМЧ показує стійкість до препарату, тоді краще цей препарат замінити. Це стосується також і ліків, для яких будь-яке ТМЧ або застосований метод ТМЧ демонстрували ненадійність для прийняття клінічних рішень. Хоча ТМЧ важливе для визначення більш ефективного лікування, для ряду компонентів схем результати ТМЧ будуть неоднозначні (наприклад, цикloserин, стрептоміцин, етамбутол). «Ймовірність ефективності» зазвичай оцінюється в програмних умовах на основі одного або кількох таких факторів: 1) підтверджена чутливість у окремого пацієнта; 2) підтверджена чутливість у можли-

вого джерела зараження; 3) відсутність резистентності до іншого препарату, що утворює крос-резистентність із даними ліками; 4) рідкість застосування препарату в цьому регіоні (ймовірно, підтримувана низькими рівнями медикантозної резистентності згідно з даними епідагляду); 5) препарат раніше не використовувався у схемі лікування, яке було невдалим для даного пацієнта. Коли існує неоднозначність щодо ефективності певного препарату, його все одно можна включати в схему, проте варто ставити додатковим до цільової кількості потрібних препаратів на основі даних клінічної оцінки щодо переваг додавання препарату над додатковою токсичністю, кількості таблеток або іншими недоліками. Планування схеми має враховувати відносні переваги до шкоди для окремого пацієнта, зокрема міжпрепаратні взаємодії (наприклад, пріоритетність левофлоксацину над моксифлоксацином для обмеження імовірності сукупного подовження інтервалу QT).

Очікується, що більшість пацієнтів можуть проходити лікування на початку чотирма ефективними препаратами, з яких один — зазвичай бедаквілін — буде припинено на 6-му місяці. Оскільки в схемі має бути принаймні 3 ефективних препарати після зупинки бедаквіліну через 6 міс, якщо необхідно припинити ще один препарат через токсичність, тоді його слід замінити іншим препаратом. Препарат на заміну вибирається або з групи В (за винятком випадків, коли і клофазимін, і цикloserин/теризидон уже включені), або з групи С. Вибір з групи С визначається порядком ранжування препаратів та індивідуальними обставинами пацієнта і місцевими умовами. В окремих ситуаціях може бути варто починати з 5 препаратів замість 4-х, щоб уникати потреби замінити препарат після початку лікування, а саме: 1) два з чотирьох препаратів, імовірно, будуть припинені до кінця лікування, наприклад, бедаквілін буде припинено достроково через 6 міс, а лінезолід припинено достроково через токсичність; 2) немає надійного ТМЧ для одного або кількох препаратів схеми, проте відомо, що фонові резистентності до препарату висока; 3) препарати, що входять у схему, мало ймовірно, призведуть до виліковування (наприклад, лише тільки 2 з препаратів групи А і групи В входять у схему).

Зважаючи на умовність рекомендацій з використання скороченої схеми МРТБ, можливо, буде потрібно, щоб через індивідуальні обставини пацієнт і медпрацівник прийняли рішення щодо довгострокової схеми лікування, навіть якщо пацієнт прийнятний для скороченої схеми МРТБ. Наприклад, коли є неоднозначність

## Підтримка пацієнтів

ГРН наголошує на важливості підтримки пацієнтів для завершення призначеного лікування. Високий ступінь успіху, досягнутий в обох підгрупах випробувань деламаніду фази III (див. підсумок доказових таблиць для оновлення 2018 р. у онлайн-додатку) вказує на критичну важливість забезпечення прихильності до прийому препарату і утримання на ньому, щоб зменшити кількість неуспішних лікувань і смертей до мінімуму. Перед постановкою на лікування МРТБ усі пацієнти мають належним чином бути проконсультовані і наділені можливістю брати участь у прийнятті рішень щодо свого лікування. Інформаційні матеріали для пацієнтів мають відбивати нові зміни, щоб пацієнти були відповідно поінформовані про варіанти лікування, їхні потенційні ризики та переваги. Соціальна підтримка для створення прихильності до лікування дуже важлива для забезпечення пацієнтоорієнтованого підходу до надання допомоги. Впровадження активного моніторингу і управління безпекою протитуберкульозних препаратів (aDSM) із будь-яким лікуванням МРТБ є стандартом догляду, який рекомендується для покращення раннього ведення медикаментозних ускладнень і який допомагає глобальному знанню про безпечні препарати. Слід також забезпечити, щоб застосування схем, які покладатимуть додаткові витрати на пацієнта і на служби (наприклад, дорожчі ліки чи спеціалізовані послуги), не порушувало рівності у питаннях охорони здоров'я на користь тих осіб і служб, які мають кращі ресурси, за рахунок більш маргіналізованих груп населення. Системи охорони здоров'я мають прагнути гарантувати доступ до лікування відповідно до потреби і незалежно від рівнів доходу.

результатів ТМЧ або нестача доступу до LPA другого ряду; недоступність клофазиміну або іншого компонента; пріоритетність безін'єкційної схеми або необхідність через стан пацієнта розпочинати лікування до завершення початкового тестування. Якщо короткострокова схема МРТБ не може бути використана, пацієнта необхідно заново оцінити на предмет призначення довгострокової схеми лікування МРТБ. Зазвичай пацієнт, який почав короткострокову схему лікування МРТБ, може потім бути переведений на довгострокову схему, якщо виникне потреба. Проте пацієнти, які перебувають на довгостроковій схемі 4 тиж, зазвичай не можуть переводитися на короткострокову схему.

У оновленні даних рекомендацій також змінилися дозування на основі ваги для препаратів, що використовуються у лікуванні МРТБ у дітей і дорослих (див. додаток 2). Дозування були оновлені на основі досвіду як членів ГРН, так і широких консультацій з іншими спеціалістами з інших галузей. Вони ґрунтуються на найновіших знаннях щодо оптимального використання цих препаратів [54]. Рекомендується максимальна прихильність до даних дозувань. Маніпуляції з таблетками (розділення, роздавлювання, розчинення у воді) за рамками показань має бути зведена до мінімуму через вплив таких дій на біодоступність<sup>1</sup>.

### Моніторинг і оцінка

Пацієнти на довгострокових схемах МРТБ мають проходити моніторинг реакції на лікування і безпеки з використанням обґрунтованих розкладів надійного клінічного і лабораторного тестування [7, 11]. До пацієнтів на будь-яких типах схем МРТБ слід застосовувати рамку

ВООЗ щодо aDSM для забезпечення належних дій і прийняттого рівня моніторингу для швидкої реакції на НЯ — паралельно з моніторингом результатів лікування. Може бути показана електрокардіографія, зважаючи на те, що у майбутньому очікується більше схем, в яких два або три препарати, які, ймовірно, подовжують інтервал QT, якщо даються одночасно. Коли в схемі включаються певні препарати, необхідно також забезпечити доступність аудіометрії та спеціальних біохімічних тестів. Лікування під час вагітності із післяродовим наглядом за вродженими аномаліями допоможе визначити майбутні рекомендації щодо МРТБ при вагітності.

У оновленні настанов 2018 р. зазначена окрема рекомендація по використанню культурального дослідження і мікроскопії для моніторингу бактеріологічної реакції під час лікування (див. розділ 5 стосовно запитання РІСО № 7 МРТБ/Риф-ТБ, 2018). За останнє десятиріччя пройшла стандартизація рамок епіднагляду за бактеріологічним статусом, медикаментозною резистентністю і результатами лікування [12, 13]. Систематичний моніторинг НЯ під час та після завершення лікування запроваджений у туберкульозні програми відносно недавно, і досвід його реалізації у багатьох країнах ще розвивається. Обґрунтування переважно визначається частим використанням нових або перепрофільованих препаратів у схемах лікування МРТБ по світу, подекуди в комбінаціях, щодо яких є обмежений досвід застосування. Дуже мало програм збирають дані про небажані явища постійно та стандартизовано, так щоб ці дані можна було надійно використовувати для порівняння ефекту між схемами і між країнами. На противагу цьому стандартні підходи до нагляду за медикаментозною резистентністю шляхом постійного моніторингу діагностичних ТМЧ (зокрема з використанням секвенування [55]) і до обрахування

<sup>1</sup> Це створює особливі проблеми з таблетками деламаніду, вміст яких особливо неприємний на смак (див. підсумок неопублікованих даних для оновлень настанов 2018 року в онлайн-додатку 9).



результатів лікування по щорічних когортах пацієнтів були опубліковані у нормативних документах ВООЗ уже багато років тому [56]. Постійна адвокація ширшого доступу до ТМЧ і препаратів, по яких існують надійні методи, а також розвиток інших методів для новіших ліків, зокрема використання секвенування, стануть важливим супутником рекомендацій з лікування у цих настановах.

### Розділ 3. Тривалість довгострокових схем лікування МРТБ

#### Рекомендації

- 3.1. Для пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах більшості пацієнтів пропонується загальна тривалість у 18–20 міс; тривалість може модифікуватися відповідно до реакції пацієнта на лікування (умовна рекомендація, дуже низька достовірність у оцінки ефекту).
- 3.2. Для пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах більшості пацієнтів пропонується загальна тривалість у 15–17 міс після культуральної конверсії; тривалість може модифікуватися відповідно до реакції пацієнта на лікування (умовна рекомендація, дуже низька достовірність у оцінки ефекту).
- 3.3. Для пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах, що містять амікацин або стрептоміцин, більшості пацієнтів пропонується інтенсивна фаза у 6–7 міс; тривалість може бути змінена відповідно до реакції пацієнта на лікування (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки ефекту).

#### Обґрунтування й доказові дані

Цей розділ охоплює схеми лікування МРТБ довшої тривалості, ніж короткострокові схеми лікування МРТБ у 9–12 міс, описані в розділі 4. Рекомендації цього розділу дають відповідь на три запитання РІСО (див. додаток 1):

- *Запитання РІСО № 5 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018).* Для пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, чи результати безпечно покращуються із загальною тривалістю коротше чи довше двадцяти місяців?
- *Запитання РІСО № 6 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018).* Для пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, яка мінімальна тривалість лікування після культуральної конверсії, яка найбільш імовірно покращить результат?
- *Запитання РІСО № 4 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018).* Для пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгостро-

кових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, чи результати безпечно покращуються на інтенсивній фазі коротше або довше 8 міс?

Ці рекомендації оновлюють ті, що містилися у настановах ВООЗ 2011 р. (Ключові визначення для пояснення інтенсивної фази). У 2011 р. для більшості пацієнтів з МРТБ була рекомендована інтенсивна фаза у вісім місяців, а загальна тривалість лікування у 20 міс для пацієнтів, які раніше не проходили лікування, є умовною і змінюваною залежно від реакції пацієнта на лікування.

Підмножини МА ІДП 2018 р. з 13 104 пацієнтами з 53 досліджень у 40 країнах були проаналізовані щодо ризику неуспішного лікування і рецидиву порівняно з успіхом, асоційованим із різною тривалістю в цих трьох рекомендаціях (див. онлайн-додатки 7 і 8 для таблиць GRADE і додаток 9 для плану аналізу). Пацієнти відстежувалися на предмет рецидиву, і кількість випадків рецидиву була відносно мала. Три підмножини ІДП є такими:

Доказові дані, використані для *Запитання РІСО № 5 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018)*, були вираховані з підмножини у 6356 пацієнтів з 51 спостережувального дослідження для первинного аналізу. Із записів 6356 пацієнтів, 5352 проходили лікування індивідуалізованою схемою МРТБ, а 1004 лікувалися стандартизованими схемами МРТБ. Із 13 104 записів у основних ІДП, 6748 були виключені з наступних причин: випадіння з-під нагляду (n = 2261), померло (n = 2043), немає інформації по тривалості ін'єкційної форми (n = 230), кількість ймовірно ефективних препаратів менше п'яти або менше чотирьох плюс піразинамід (n = 2072), тривалість лікування менше шести місяців (n = 52), тривалість лікування > 36 міс (n = 90).

Доказові дані, використані для *Запитання РІСО № 6 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018)*, були вираховані з підмножини у 4175 пацієнтів з 39 спостережувальних досліджень. Усі, крім 3 з 4175 пацієнтів, були на індивідуалізованих схемах. Причини виключення 8929 записів із основного набору даних такі: випадіння з-під нагляду (n = 2261), померло (n = 2043), немає інформації по тривалості ін'єкційної форми (n = 230), не повідомлено інформації про культуральний аналіз (n = 1945), негативний вихідний посів (n = 754), пацієнт не мав конверсії культури (426), кількість ефективних препаратів менше п'яти або менше чотирьох плюс піразинамід (n = 1215), тривалість лікування менше шести місяців (n = 4), тривалість лікування > 36 міс (n = 49), конверсія культури після лікування (n = 2).



Для відповіді на *Запитання РІСО № 4 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018)* необхідно проаналізувати різні тривалості інтенсивної фази. Для первинного аналізу використано підмножину з записів 3750 пацієнтів із 42 спостережних досліджень, із них 2720 проходили лікування індивідуалізованою схемою МРТБ, а 1030 лікувалися стандартизованими схемами МРТБ. Із 13 104 записів у основних ІДП, 9354 були виключені з наступних причин: випадіння з-під нагляду ( $n = 2261$ ), померло ( $n = 2043$ ), не отримували ін'єкційну форму ( $n = 1094$ ), немає інформації по тривалості ін'єкційної форми ( $n = 2341$ ), кількість ймовірно ефективних препаратів менше п'яти або менше чотирьох плюс піразинамід ( $n = 1450$ ), тривалість ін'єкційної фази більше 20 міс ( $n = 165$ ).

### Зауваження щодо підгруп

**МРТБ/Риф-ТБ окремо або з додатковою резистентністю.** Аналіз для трьох запитань РІСО у цьому розділі не показав загальних відмінностей у неуспішних лікуваннях або рецидивах під час порівняння пацієнтів з МРТБ із або без додаткової резистентності до препаратів другого ряду, зокрема ТБ-ШМР. Для пацієнтів зі стійкістю до амікацину і стрептоміцину рекомендація 3.3 не застосовується. Тривалість лікування можливо має бути довгостроковою за 20 міс у випадках МРТБ/Риф-ТБ із додатковою резистентністю, залежно від клінічної реакції на лікування.

**Пацієнти на схемах без амікацину/стрептоміцину.** У пацієнтів на схемах, що не містять ін'єкційних препаратів у інтенсивній фазі, рекомендація 3.3 не застосовується, і тривалість лікування визначається за рекомендаціями щодо загальної тривалості і часу після культуральної конверсії (наприклад, рекомендації 3.1 і 3.2). Це, як очікується, у майбутньому буде застосовуватися до все більшої кількості пацієнтів, які проходять лікування лише пероральними схемами. Якщо бедаквілін або інші препарати (наприклад, лінезолід, деляманід) приймаються лише на початковому етапі схеми, цей період не є тотожним «інтенсивній фазі», якщо не використовується супутній ін'єкційний препарат, відповідно до визначень для метааналізу, на основі якого винесено рекомендацію 3.3

**Особі з екстенсивним туберкульозом.** Тривалість лікування після культуральної конверсії може бути модифікована відповідно до реакції пацієнта на терапію (наприклад, культуральна конверсія до 2 міс лікування) і інших факторів ризику невдачі або рецидиву. Це варто враховувати для пацієнтів із екстенсивним туберкульозом.

**Діти.** Ці рекомендації також застосовуються і до дітей. Застосування амікацину або стрепто-

міцину для дітей має використовуватися лише як крайня міра, коли інші варіанти вже недоступні, коли тестування підтверджує чутливість і є можливість моніторингу ототоксичності і нефротоксичності. Зважаючи на те, що у педіатричній віковій групі багато пацієнтів можуть бути діагностовані лише клінічно або мати позалегенову форму захворювання, очікується, що тривалість лікування переважно визначатиметься рекомендацією 3.1, залежно від реакції на лікування. Для дітей з нетяжким захворюванням можна розглянути скорочення загальної тривалості лікування до менше 18 міс (див. Основні визначення на ст. 6).

**Вагітні жінки.** Через потенціал тератогенного ефекту ін'єкційні препарати зазвичай протипоказані вагітним, і таким чином рекомендація 3.3 буде малоактуальною у цій підгрупі.

**Позалегеновий ТБ і культурально-негативний ТБ.** Позалегеновий МРТБ/Риф-ТБ зазвичай є виліковуваним такою ж комбінацією препаратів і тривалістю, що й легенева захворювання (див. також розділ 2 стосовно специфічних препаратів для церебрального захворювання). Інші тривалості лікування можуть теж підходити особам із культурально-негативним туберкульозом, і рекомендація 3.2 не застосовується. У таких випадках рекомендується загальна тривалість у 18–20 міс, і реакцію слід моніторити за іншими клінічними параметрами, ніж бактеріологічні дослідження. Негативне культуральне дослідження може бути наслідком поганих лабораторних методів, а не істинної негативності мокротиння, що підкреслює важливість забезпечення якості у лабораторії.

### Коментарі щодо реалізації

До пацієнтів, що приймають амікацин або стрептоміцин і які є культурально-позитивні на початку лікування, застосовуються всі три рекомендації. Для пацієнтів на суто пероральних схемах МРТБ тривалість лікування визначається за рекомендаціями по загальній тривалості і часу після культуральної конверсії (рекомендації, відповідно, 3.1 і 3.2). Для пацієнтів із негативним бактеріологічним результатом або більшістю форм позалегенового захворювання застосовується лише рекомендація 3.1 із загальної тривалості.

Національні протитуберкульозні програми можуть вирішити, що практичніше застосовувати фіксовану тривалість інтенсивної фази (наприклад, 6 міс), загальної тривалості (наприклад, 20 міс) або часу після конверсії (наприклад, 16 міс), щоб вести моніторинг реалізації по всіх клініках програми. Клініцисту може бути необ-

хідно продовжити інтенсивну фазу, якщо є на це підстави (наприклад, тривала позитивність мокротиння), в межах умовних рекомендацій. У випадку появи токсичності, асоційованої з ін'єкційним препаратом, стає необхідна зміна схеми, і фаза продовження має починатися з переглянутого лікування. Схеми, які істотно відрізняються від рекомендованого складу і тривалості (наприклад, 9-місячна схема з препаратів груп А та В, див. також розділ 4), можна розглядати в умовах операційного дослідження.

Шестимісячна тривалість використання бедаквіліну і деламаніду, що зазвичай рекомендована в цих настановах, показує, яким чином ці препарати використовувалися у більшості переглянутих даних пацієнтів, що відповідає рекомендаціям із призначення, які виробники препаратів подали регуляторам (наприклад, [57–59]). Використання поза межами такої тривалості вирішується програмою в кожному окремому випадку і вважається застосуванням поза сферою показань [48]. Важливо пам'ятати, що на відміну від бедаквіліну і деламаніду деякі з інших препаратів, що входять до схем МРТБ (наприклад, фторхінолони, клофазимін), використовуються за межами свого основного призначення, і рекомендована тривалість використання у схемах МРТБ часто є набагато довгостроковою, ніж пропонується в основному призначенні. Інші препарати можуть потребувати використання скороченої тривалості, оскільки з довготерміновим призначенням асоційована токсичність (особливо у лінезоліду).

У деяких країнах відчуваються складності з впровадженням і забезпеченням якості культурального аналізу мокротиння, що впливає на дану рекомендацію, оскільки вона покладається на доступність такого аналізу. Ефективність мікроскопії та посіву також залежить від якості зразка мокротиння, тож необхідно приділяти увагу отриманню належних зразків і перевозити їх у лабораторію відповідно до стандартних процедур для підтримки життєздатності МБТ, для отримання валідного результату культурального дослідження.

Для підвищення імовірності успіху лікування важлива профілактика переривань лікування. Для покращення утримання на лікуванні можуть знадобитися заходи для посилення прихильності пацієнта або шляхом допомоги у відвіданні медзакладів, або шляхом візитів медпрацівників на дому, або за допомогою цифрових технологій для щоденного спілкування [29]. Пацієнти, що отримують ін'єкційні форми, потребують щоден-

ної кваліфікованої допомоги медпрацівника або навіть і госпіталізації на перші місяці — для внутрішньом'язових ін'єкцій.

### Моніторинг і оцінка

Пацієнти на довгострокових схемах МРТБ мають проходити моніторинг щодо безпечності, успішності або неуспішності лікування з використанням обґрунтованих розкладів надійного клінічного і лабораторного тестування [7, 11]. Моніторинг реакції на лікування і токсичності проводиться шляхом регулярного опитування, фізичного огляду, радіографії грудної клітки, спеціальних тестів, зокрема аудіометрії, тестів гостроти зору, електрокардіографії та лабораторного моніторингу. Використання мікроскопії мокротиння або культурального аналізу для оцінки конверсії бактеріологічного статусу є важливим способом оцінки реакції, і зазвичай очікується, що у більшості пацієнтів конверсія до негативного мокротиння відбувається у перші кілька місяців від початку лікування. Персистентність культурально-позитивності після цього періоду або близько до очікуваного завершення інтенсивної фази лікування ін'єкційними препаратами є фактором початку перегляду схеми і ефективності ТМЧ.

За останні роки відбулася певна стандартизація рамок епідагляду за бактеріологічним статусом, лікарською стійкістю і результатами лікування [12]. Натомість необхідно посилювати систематичний моніторинг небажаних явищ протягом лікування та після його завершення у більшості протитуберкульозних програм, зважаючи на відносну новизну активного фармаконагляду у національних протитуберкульозних програмах. У випадку цієї рекомендації важливо проводити моніторинг втрати слуху і функції нирок, особливо зважаючи на використання аміноглікозидів. Обґрунтування aDSM переважно підтримується по всьому світу збільшенням використання комбінацій нових препаратів або препаратів зі зміненим призначенням у схемах лікування МРТБ. Токсичність певних препаратів може зростати з тривалістю використання (наприклад, ушкодження нервів при лінезоліді) і може обмежувати їхнє тривале використання у пацієнтів, а інколи призводити до повного припинення лікування. Збирання точних даних по ключових змінних на рівні окремих випадків з використанням електронного реєстру наполегливо рекомендується в найкращих інтересах окремого пацієнта, а також як фундамент для перегляду локальних і глобальних політик [60].

*Продовження у наступному номері.*

Міністерство охорони здоров'я України  
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України  
Управління охорони здоров'я Тернопільської обласної державної адміністрації  
Українське товариство фахівців з клінічної імунології та алергології  
Громадська організація «Асоціація молодих медиків Тернопілля»

## VII Науковий симпозіум з міжнародною участю

# «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення»

8—9 жовтня 2019 р., Тернопіль, Україна

## Інформативність імунологічних показників у диференційній діагностиці бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень різного ступеня тяжкості

**О.Я. Витриховський**

КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

У структурі захворюваності населення України хвороби органів дихання залишаються найпоширенішою патологією. Ситуація з неспецифічними хворобами легень потребує подальшого розвитку пульмонологічної служби, підвищення якості ранньої діагностики, розробки ефективних методів профілактики та лікування.

**Мета роботи** — визначити діагностичну цінність субпопуляцій Т-лімфоцитів та імуноглобулінів основних класів при бронхіальній астмі (БА) та хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) різного ступеня тяжкості.

**Матеріали та методи.** Обстежено 56 хворих на БА та 63 хворих на ХОЗЛ. Контрольну групу склали 25 практично здорових донорів. Субпопуляцію Т-лімфоцитів визначали імунофлуоресцентним методом з використанням моноклональних антитіл, імуноглобуліни різних класів — методом імуноферментного аналізу, рівень загального IgE — методом імунохемілюмінесцентного аналізу за допомогою тест-системи Immulite/Immulite 1000 IgE.

**Результати та обговорення.** Установлено, що у хворих на БА та ХОЗЛ величина CD3<sup>+</sup>-маркерів була зниженою в 1,6 разу порівняно з даними донорів відповідно ( $46,20 \pm 1,24$ ) і ( $47,25 \pm 1,42$ ) % проти ( $73,26 \pm 1,48$ ) % ( $p < 0,05$ ). Число CD4<sup>+</sup>-маркерів у хворих на БА та ХОЗЛ в 1,7 разу було нижчим від даних у донорів відповідно ( $23,92 \pm 1,33$ ) і ( $24,95 \pm 1,24$ ) % проти ( $41,63 \pm 1,52$ ) % ( $p < 0,05$ ). Аналогічної динаміки зниження зазнало число CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів в обох групах обстежених — відповідно ( $19,92 \pm 1,16$ ) і ( $19,56 \pm 1,28$ ) % проти ( $24,36 \pm 1,34$ ) % ( $p < 0,05$ ).

Індекс співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів був зниженим в 1,4 разу в обох групах обстежених порівняно з даними донорів і становив ( $1,23 \pm 0,12$ ) у хворих на БА та ( $1,25 \pm 0,11$ ) у хворих на ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ). У хворих на БА рівень CD16<sup>+</sup> перевищував показники у здорових донорів у 2,9 разу (( $19,43 \pm 1,36$ ) проти ( $6,62 \pm 0,55$ ) % ( $p < 0,05$ )), а у хворих на ХОЗЛ — у 3,5 разу (( $23,02 \pm 1,11$ ) проти ( $6,62 \pm 0,55$ ) % ( $p < 0,05$ )).

Регуляторні CD25<sup>+</sup>-лімфоцити у хворих на БА були нижчими від рівня донорів в 1,8 разу — ( $23,10 \pm 1,32$ ) проти ( $42,15 \pm 1,43$ ) %, при ХОЗЛ — в 1,7 разу (( $24,30 \pm 1,17$ ) проти ( $42,15 \pm 1,43$ ) % ( $p < 0,05$ )). Рівень IgA у хворих на БА перевищував показники норми в 1,4 разу — ( $302,3 \pm 10,8$ ) мг/дл, а у хворих на ХОЗЛ — в 1,3 разу — ( $290,0 \pm 12,4$ ) проти ( $225,5 \pm 15,3$ ) мг/дл ( $p < 0,05$ )). Рівень IgG у хворих на БА визначали в межах норми, а у хворих на ХОЗЛ він в 1,2 разу перевищував величину норми і становив ( $1378,6 \pm 27,4$ ) мг/дл. Величина IgM в обох групах обстежених була в межах норми. Рівень IgE в 3,8 разу перевищував його значення у здорових донорів — (( $305,6 \pm 20,8$ ) проти ( $80,5 \pm 17,3$ ) МО ( $p < 0,05$ )), а у хворих на ХОЗЛ його зростання було менше вираженим.

**Висновки.** Зміни в субпопуляційному складі лімфоцитів периферійної крові вказують на виразніші вияви депресії Т-ланки імунітету у хворих на ХОЗЛ, що є наслідком виразніших запальних процесів.

Установлено, що діагностичну цінність для диференційної діагностики БА мали показники CD22<sup>+</sup>-маркера та IgE, а для верифікації ХОЗЛ — CD16<sup>+</sup>-маркера та IgG.

## Взаємозалежність результатів імунологічних тестів та внутрішньошкірної проби з використанням туберкуліну

Л.А. Баблюк, М.М. Островський, І.Я. Макойда, О.Б. Молодовець

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

На сьогодні ситуація щодо туберкульозу в Україні залишається складною, особливо у зв'язку з поширенням туберкульозу серед дітей та підлітків. Щороку в Україні діагностують до 35% випадків захворювання серед дітей, яких не було щеплено проти туберкульозу з різних причин.

**Мета роботи** — порівняти діагностичну ефективність туберкулінодіагностики та квантиферонового тесту (Quanti Feron — TB Gold Plus).

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 11 дітей віком ( $10,4 \pm 1,2$ ) року, яких було відібрано шляхом скринінгу за допомогою внутрішньошкірного тесту з використанням туберкуліну. Для виявлення латентної туберкульозної інфекції застосовували квантифероновий тест (Quanti Feron — TB Gold Plus).

**Результати та обговорення.** Серед обстежених дітей у 36,4% було виявлено гіперергічну реакцію на туберкулін, причому в 9,1% випадків — везикуло-некротичну реакцію. У 54,5% дітей проба Манту була позитивною, зокрема у 18,2% випадків розмір папули становив 6 мм, у двох дітей розмір папули складав 8 мм, у 9,1% випадків — 10 мм та ще в одній дитині — 12 мм. У 18,2% випадків проба була сумнівною. Квантифероновий тест виявився позитивним у 72,7% обстежених дітей.

**Висновки.** Квантифероновий тест є ефективним методом діагностики, його може бути використано для визначення латентної туберкульозної інфекції.

## Застосування «Альфа норміксу» в комплексній терапії хворих на антибіотикоасоційовану діарею

Т.В. Бойко, Г.В. Лихацька, В.О. Лихацька, В.І. Бойко

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Широке застосування антибіотиків в останні роки спричинило різке зростання в усіх країнах світу, і в Україні зокрема, захворюваності на антибіотикоасоційовану діарею. Під терміном «антибіотикоасоційована діарея» (ААД) розуміють діарею, яка виникла через кілька днів після початку застосування антибіотиків або до 8 тиж після припинення їх приймання (у разі виключення інших причин появи діареї). Ця патологія набуває все більшої поширеності, причому частота виникнення захворювання залежить від класу застосовуваного антибіотика, тривалості антимікробної терапії, а також інших чинників ризику з боку пацієнта, і становить 5–30%.

«Альфа нормікс» (рифаксимін) — антибіотик, що не всмоктується в разі перорального застосування, концентрація у плазмі досягає лише 0,01%. У разі приймання всередину практично весь препарат залишається в кишковому тракті, досягає дуже високої концентрації і виводиться з калом. Він ефективний щодо грампозитивних, грамнегативних аеробних й анаеробних мікроорганізмів, зокрема й газоутворювальних. Препарат справляє позитивний вплив на нормальну мікрофлору, про що свідчить збільшення кількості мікроорганізмів сімейства *Lactobacillaceae*. Крім безпосередньо антибактеріального ефекту в «Альфа норміксу» виявлено й інші механізми позитивного впливу на стан кишкової мікрофлори. Так, він зменшує кишкову проникність для мікроорганізмів і продуктів їхньої життєдіяльності, знижує адгезію мікроорганізмів до епітелію слизової оболонки кишечника. Це супроводжується зменшенням синтезу прозапальних цитокінів та хемокінів у кишкової стінці за рахунок активації тумора некротичного фактора альфа і зменшення утворення транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B і TLR-4. Зменшення мікрозапалення своєю чергою призводить до зниження вісцеральної гіперчутливості.

**Мета роботи** — вивчити динаміку клінічної картини у пацієнтів з антибіотикоасоційованою діареєю під впливом комплексної терапії з додаванням «Альфа норміксу».

**Матеріали та методи.** Обстежено 29 пацієнтів з ААД віком від 30 до 53 років, яких розподілено на дві групи. Перша група — контрольна, 14 пацієнтів з ААД, які приймали загальноприйнятну терапію і пробіотики (лакто- і біфідобактерії) упродовж 2 тиж. Друга група — 15 осіб, які, крім загальноприйнятої терапії та пробіотиків, приймали «Альфа нормікс» по 400 мг 3 рази на добу протягом 14 днів.

Діагноз верифікували на основі загальноприйнятих клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень.

**Результати та обговорення.** Лікування було проведено пацієнтам з такими синдромами: диспепсичний — 81,6% пацієнтів, астеноневротичний — 48,5%, больовий — 42,15%. Після лікування виразну позитивну динаміку було відмічено у хворих другої групи: діарея зникла на 2–3-й день лікування, диспепсичний синдром залишився у 30% пацієнтів, астеноневротичний — у 20,5%, больовий — у 9,3%. У хворих першої групи діарея зникла на 7–8-й день лікування, відповідно зникли і синдроми: диспепсичний — у 40,1%, астеноневротичний — у 25,5%, больовий — у 12,5%.

**Висновки.** Комплексна терапія із застосуванням «Альфа норміксу» при антибіотикоасоційованій діареї покращує динаміку основних клінічних синдромів. «Альфа нормікс» можна рекомендувати в комплексній терапії антибіотикоасоційованої діареї.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні клініко-лабораторних показників у хворих на антибіотикоасоційовану діарею.



## Роль імунологічних показників при верифікації генезу бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз легень або пневмонію

О.П. Костик<sup>1</sup>, І.Г. Ільницький<sup>1</sup>, Х.І. Вольницька<sup>1</sup>, У.Б. Чуловська<sup>1</sup>, Л.І. Білозір<sup>1</sup>, Н.Д. Рудницька<sup>1</sup>, О.Є. Боржівська<sup>2</sup>, А.І. Лозинська<sup>3</sup>, Е.В. Тимчак<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup> КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

<sup>3</sup> КНП ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр»

У більшості країн світу відмічено ріст захворюваності на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальну астму (БА), пневмонію, а у країнах із соціально-економічними проблемами до цих захворювань долучився туберкульоз. На певному етапі свого розвитку ці захворювання мають однакові симптоми та синдроми і, зокрема, бронхообструктивний синдром (БОС), що вимагає верифікації діагнозу для проведення адекватної терапії. У зв'язку зі зростанням поширеності туберкульозу легень ХОЗЛ та БА почали перебігати на тлі туберкульозу. Наявність туберкульозу або пневмонії змінює клінічний перебіг кожного з бронхообструктивних захворювань, що потребує розробки нових, патогенетично обґрунтованих алгоритмів і є актуальною проблемою сучасної пульмонології.

**Мета роботи** – підвищити ефективність диференційної діагностики бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз легень або пневмонію на основі вивчення показників клітинного та гуморального імунітету.

**Матеріали та методи.** Обстежено 65 хворих з БОС на тлі туберкульозу і 64 хворих з БОС на тлі пневмонії. Верифікацію бронхолегеневих захворювань проводили згідно з наказами МОЗ України № 128, № 1091, № 555, № 686. Обстежених хворих було розподілено на такі групи: 33 пацієнти з БОС, зумовленим ХОЗЛ у хворих на туберкульоз (Іа група); 32 пацієнти з БОС, зумовленим БА у хворих на туберкульоз (Іб група); 32 пацієнти з БОС, зумовленим ХОЗЛ у хворих на пневмонію (Іа група); 32 пацієнти з БОС, зумовленим БА у хворих на пневмонію (Іб група). Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб.

Кількісні показники Т- і В-ланок імунітету вивчали з використанням моноклональних антитіл. Проліферативну активність Т-лімфоцитів визначали в реакції (РБТЛ) з ФГА за методом J. Vach, K. Hirschorn. Функціональну активність В-лімфоцитів визначали за продукцією сироваткових імуноглобулінів (Ig) різних класів методом імуноферментного аналізу. Загальний IgE визначали методом імунохемілюмінесцентного аналізу. Прозапальні та протизапальні інтерлейкіни визначали в сироватці крові за допомогою тест-систем ELISA-Diaklon методом імуноферментного аналізу.

**Результати та обговорення.** У пацієнтів Іа групи популяція CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів була нижчою за таку в донорів – (39,18 ± 1,14) проти (73,25 ± 1,46) %; у хворих Іб групи це зниження було менш інтенсивним – (52,14 ± 1,66) проти (39,18 ± 1,14) % (p < 0,05); у Іа групі їхній вміст був нижчим за такий у Іб групі – (56,4 ± 2,38) проти (65,43 ± 3,12) %. У Іа групі показник CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів становив (21,18 ± 1,27) % і був найнижчим серед хворих на ХОЗЛ, у Іб групі цей показник був нижчим за такий у донорів – (30,59 ± 2,11) проти (41,68 ± 1,56) %. У Іа групі рівень CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів був найнижчим в 1,3 разу за такий у донорів – (31,76 ± 2,48) проти (41,68 ± 1,56) % та в 1,2 разу – за показник у Іб групі – (31,76 ± 2,48) проти (38,25 ± 2,86) %. Показник CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів в усіх групах хворих не відрізнявся від такого в донорів – (18,42 ± 1,15) проти (24,37 ± 1,36) %.

Імунорегуляторний індекс у хворих Іа групи був нижчим порівняно з таким у донорів в 1,5 разу (1,15 ± 0,09 проти 1,76 ± 0,22) та в 1,2 разу – стосовно Іб групі (1,15 ± 0,09 проти 1,35 ± 0,17). У пацієнтів Іа групи показник CD4/CD8 вірогідно не відрізнявся від такого в Іб групі.

Рівень CD16<sup>+</sup>-клітин у хворих Іа групи був вищим за такий у донорів – (19,71 ± 1,18) проти (6,64 ± 0,53) % та не відрізнявся від такого в Іб групі – (19,71 ± 1,18) проти (22,73 ± 2,72) %; у Іб групі він перевищував такий у донорів у 3,4 разу – (22,73 ± 2,72) проти (6,64 ± 0,53) %; у Іа групі – у 2,7 разу – (17,84 ± 2,13) проти (6,64 ± 0,53) %. У хворих Іа групи рівень CD25<sup>+</sup>-лімфоцитів був нижчим порівняно з нормою – (22,71 ± 2,73) проти (42,10 ± 1,12) %, але не відрізнявся від такого в Іб групі. Вміст CD25<sup>+</sup>-лімфоцитів у пацієнтів Іа групи був у 1,5 разу нижчим від рівня в донорів – (27,43 ± 2,28) проти (42,10 ± 1,12) % та в 1,4 разу нижчим за показник у Іб групі – (27,43 ± 2,28) проти (39,14 ± 2,61) %.

Окрім зниження кількісного вмісту Т-лімфоцитів, у пацієнтів Іа групи встановлено також зниження їхньої проліферативної активності в 1,4 разу стосовно донорів – (57,6 ± 1,8) проти (78,4 ± 1,6) % (p < 0,05). У хворих Іб групи зазначені зміни мали ту саму спрямованість, але були менш виразними – (61,4 ± 1,8) проти (78,4 ± 1,6) %.

Зміни гуморального імунітету у обстежених пацієнтів характеризувалися напруженням неспецифічного імунного захисту, що виявилось підвищенням IgA в Іа групі – (298,5 ± 13,2) проти (223,7 ± 14,6) мг/дл та в Іб групі – (298,5 ± 13,2) проти (242,4 ± 13,2) мг/дл (p < 0,05). Встановлено підвищення вмісту IgG проти такого показника в донорів та обстежуваних Іб групи: (1392,3 ± 25,8) відповідно проти (1201,3 ± 22,4) та проти (1118,2 ± 18,6) мг/дл (p < 0,05). Рівень IgE в Іа групі перевищував такий у донорів – (192,4 ± 18,6) проти (125,7 ± 20,4) МО/мл та в Іб групі – (192,4 ± 18,6) проти (120,5 ± 7,8) МО/мл (p < 0,05); у Іа групі переважав відповідний показник у донорів у 2,6 разу та незначно перевищував аналогічний у Іб групі – (327,0 ± 20,4) відповідно проти (125,7 ± 20,4) та проти (291,4 ± 22,8) МО/мл (p < 0,05). У групі Іб показник IgE у 2,3 разу перевищував такий у донорів – (291,4 ± 22,8) проти (125,7 ± 20,4) МО/мл (p < 0,05).

Вміст прозапальних цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-6, TNF-α у пацієнтів Іа групи перевищував такий показник у донорів – відповідно (3,91 ± 1,42), (19,21 ± 1,58) та (21,4 ± 1,83) пг/мл проти відповідно (1,65 ± 0,63), (1,70 ± 0,82) та



( $3,90 \pm 0,48$ ) пг/мл. Водночас рівні ІЛ-4 та ІЛ-2 були нижчими за відповідні показники в донорів — відповідно ( $0,75 \pm 0,12$ ) проти ( $1,62 \pm 0,48$ ) та ( $1,64 \pm 0,12$ ) проти ( $2,96 \pm 0,40$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ). У хворих Іа та Іб груп рівні ІЛ-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$  суттєво перевищували такі в донорів — ( $1,49 \pm 0,43$ ) проти ( $2,96 \pm 0,40$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ), а рівень ІЛ-6 не відрізнявся від такого у них — ( $1,82 \pm 0,26$ ) проти ( $1,70 \pm 0,82$ ) пг/мл.

**Висновки.** Виявлені зміни в показниках клітинної ланки імунітету хворих Іа та Іа груп можна розцінювати як наявність виразного пригнічення Т-ланки імунітету за рахунок імунологічного дисбалансу як хелперної, так і супресорної ланок клітинного імунітету в пацієнтів Іа групи та хелперної — у пацієнтів Іа групи, що підтверджено зниженням імунорегуляторного індексу, більш виразним у пацієнтів Іа групи.

Зміни проліферативної активності Т-лімфоцитів у хворих Іа та Іб груп були дещо меншими за аналогічні у відповідних контрольних групах і свідчили про наявне гальмування відновлення функціональної активності імунокомпетентних клітин у хворих на пневмонію.

Отже, при БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легень, відмічено активацію гуморальної ланки неспецифічного імунного захисту з підвищенням рівнів IgG та IgE. При БОС, зумовленому ХОЗЛ та БА у хворих на пневмонію, визначено односпрямовані зміни гуморальної ланки імунітету, проте менш інтенсивні.

## Стан клітинного імунітету в підлітків з контакту, хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

### О.І. Сахелашвілі-Біль

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**М**едикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу є одним з головних чинників зниження ефективності антимікобактеріальної терапії в підлітків у сучасних умовах епідемії.

**Мета роботи** — вивчити особливості перебігу та діагностики мультирезистентного туберкульозу легень (МРТБЛ) у підлітків з осередків туберкульозної інфекції.

**Матеріали та методи.** Для вивчення особливостей перебігу МРТБЛ у 56 хворих на МРТБЛ (основна група) і в 55 — на «чутливий» туберкульоз легень (ХЧТБЛ) проведено комплексне клініко-імунологічне обстеження.

**Результати та обговорення.** Доведено, що найчастіше МРТБЛ діагностовано в підлітків віком 17 років (48,2%). Збіг структури резистентності у джерела інфекції та в контактних становив 76,8%. У більшості підлітків МРТБЛ було діагностовано в разі звернення до лікаря загальної мережі (76,8%). При МРТБЛ майже в 2 рази частіше, ніж при «чутливому», діагностували казеозну пневмонію, в 1,4 рази частіше — дисемінований та в 1,5 рази рідше — інфільтративний туберкульоз, в 1,8 рази частіше виявляли деструктивні зміни а легенях. Інтенсивність бактеріовиділення при МРТБЛ була вищою, ніж при ХЧТБЛ. При МРТБЛ на тлі виразного зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів CD3<sup>+</sup> спостерігали зменшення CD4<sup>+</sup> та посилене активування CD8<sup>+</sup> і зменшення імунорегуляторного індексу до 0,74. Водночас у них констатовано зменшення кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів CD56<sup>+</sup>, некомпітованих Т-хелперних лімфоцитів CD4<sup>+</sup> 45RA<sup>+</sup>, збільшення активованих природних кілерів CD16/56<sup>+</sup>8<sup>+</sup>. Констатували також збільшення кількості баластних клітин під впливом туберкуліну.

**Висновки.** Комплексне клініко-імунологічне обстеження підлітків, хворих на МРТБЛ, підвищує ефективність визначення активності та покращує прогноз перебігу процесу в 1,8 рази.

## Досягнення та складні питання боротьби з туберкульозом в Україні

### Ю.М. Валецький, Р.О. Валецька

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Е**підемічна ситуація з туберкульозу в світі та в Україні зокрема залишається складною і на сучасному етапі має певні особливості. Хоча й відмічено певне зменшення захворюваності на туберкульоз в Україні, проте окреслилась низка складних та суперечливих питань у боротьбі з цим захворюванням.

**Мета роботи** — підсумувати досягнення та вивчити складні питання боротьби з туберкульозом в Україні на сучасному етапі епідемії.

**Матеріали та методи.** Шляхом спілкування з лікарями різних спеціальностей (178 осіб), лікарями-курсантами на курсах спеціалізації та тематичного вдосконалення зі спеціальності «загальна практика — сімейна медицина» (69 осіб), проведенням їх анкетування (67 осіб), аналізування даних літератури впродовж 2018—2019 рр. нами було проведено вивчення досягнень та складних питань боротьби з туберкульозом в Україні.

**Результати та обговорення.** Найбільше значущими досягненнями боротьби з туберкульозом в Україні є такі:

- 1) тенденція до зниження захворюваності на туберкульоз та смертності від нього;
- 2) покращення можливостей лабораторної діагностики туберкульозу за рахунок збільшення частоти виявлення збудника та можливостей визначення його чутливості до протитуберкульозних препаратів;
- 3) покращення знань лікарів загальносоматичної мережі питань щодо профілактики, виявлення та лікування туберкульозу.

Найскладнішими питаннями боротьби з туберкульозом в Україні є такі:

- 1) збільшення кількості випадків мультирезистентного туберкульозу, туберкульозу з розширеною резистентністю та випадків поєднаної патології СНІД/туберкульоз;

- 2) нерозуміння органів влади важливості, пріоритетності та методології питань профілактики та боротьби з туберкульозом;
- 3) значне недофінансування медицини взагалі та фтизіатричної служби зокрема;
- 4) юридична та правова незахищеність медичних працівників у цілому та фтизіатрів зокрема;
- 5) непрофесійна та некоректна поведінка засобів масової інформації, яка не сприяє іміджу вітчизняної медицини взагалі та фтизіатричної служби зокрема;
- 6) надмірне надання пріоритетності та важливості ролі благодійних, громадських та волонтерських організацій у боротьбі з туберкульозом, тоді як мова йде про те, що такої спеціальності, як «фтизіатрія», не буде, а питаннями профілактики, виявлення, діагностики та лікування туберкульозу займатимуться лікарі різних спеціальностей та представники громадських і благодійних організацій;
- 7) висока захворюваність на туберкульоз серед медичних працівників;
- 8) низька санітарна грамотність населення взагалі та з питань туберкульозу зокрема, особливо щодо позалегенових його локалізацій;
- 9) складність виявлення та діагностики позалегенових локалізацій туберкульозу та незнання цього питання лікарями загальносоматичної мережі;
- 10) незнання питань інфекційного контролю, які стосуються профілактики поширення туберкульозної інфекції;
- 11) недооцінка важливості санітарно-просвітницької роботи з питань «здорового способу життя» та туберкульозу в профілактиці та ранньому виявленні цієї недуги.

**Висновки.** 1) Зазначено недосконалі знання з питань профілактики, виявлення, діагностики та лікування туберкульозу в лікарів різних спеціальностей. 2) Наявна потреба в проведенні моніторингу знань з питань боротьби з туберкульозом у лікарів різних спеціальностей України. 3) Наявна потреба в єдиному, затвердженому МОЗ, протоколі надання медичної допомоги хворим на туберкульоз. 4) Під час проведення занять з лікарями-курсантами та лікарями-інтернами потрібно акцентувати їхню увагу на актуальних питаннях практичної фтизіатрії сьогодення.

## Сродство гемоглобина к кислороду, прооксидантно-антиоксидантний баланс и активность L-аргинин-NO системы в процессе комплексного лечения деструктивных форм туберкулеза легких

**Ю.А. Шейфер, В.В. Зинчук, С.Б. Вольф, Е.Н. Алексю**

Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь

Несмотря на улучшение эпидемиологической обстановки в настоящее время туберкулез (ТБ) по-прежнему остается одним из инфекционных заболеваний, приводящих нередко к летальному исходу. Туберкулез относится к интерлейкинзависимым иммунодефицитным инфекционным заболеваниям, которые сопровождаются воспалительной реакцией с выраженной эндогенной интоксикацией. Сложный комплекс патоморфологических изменений в легких у пациентов с ТБ создает неоднородную картину функциональных дыхательных расстройств. Значительные или длительные отклонения от нормальных значений содержания кислорода и углекислого газа в крови могут приводить к существенным патологическим изменениям. В настоящее время в патогенезе ТБ немаловажную роль отводят оксидативному стрессу, развитие которого связано с образованием избыточного количества свободных радикалов и снижением уровня антиоксидантной защиты. Помимо бактериального фактора важную роль в течении и исходах туберкулезного процесса играет иммунобиологическое состояние и реактивность организма, определяющие его ответную реакцию на внедрение и последующее размножение МБТ.

**Цель работы** — определить особенности изменения сродства гемоглобина к кислороду, прооксидантно-антиоксидантного баланса и активности L-аргинин-NO системы в процессе комплексного лечения деструктивных форм туберкулеза легких.

**Материалы и методы.** Обследовано 26 пациентов с разными формами деструктивного ТБ легких. В связи с отсутствием динамики деструктивных изменений в легких на фоне стандартной химиотерапии (ХТ) лечение дополнили искусственным пневмотораксом (ИП). В исследуемой группе пациентов преобладали лица мужского пола (73,1%), молодого и трудоспособного возраста. Среди клинических форм преобладал инфильтративный ТБ легких (57,7%), в 73,1% случаев — со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ). Отмечен высокий удельный вес факторов риска ТБ. Сроки проведения ХТ до применения ИП составили: до 3 мес — 8 пациентов (30,8%); до 6 мес — 18 (69,2%). Сродство гемоглобина к кислороду оценивали по показателю  $p50$  ( $pO_2$ , соответствующее 50% насыщению гемоглобина кислородом). Содержание диеновых конъюгатов (ДК) определяли по интенсивности УФ-поглощения, характерного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов, в области 232–234 нм на спектрофотометре Solar PV1251C. Уровень малонового диальдегида (МДА) оценивали спектрофотометрически по интенсивности окраски комплекса розового цвета, образованного в реакции с 2'-тиобарбитуровой кислотой, на Solar PV1251C при длине волны 535 нм. Активность каталазы регистрировали по количеству окрашенного продукта в реакции  $H_2O_2$  с молибденовокислым аммонием, имеющим максимальное светопоглощение при длине волны 410 нм, на спектрофотометре Solar PV1251C. Содержание восстановленного глутатиона изучали модифицированным методом J. Sedlak и R. Lindsay. Уровень церулоплазмينا определяли методом Равина. Концентрацию  $\alpha$ -токоферола и ретинола в плазме оценивали по методу S.T. Taylor. Продукцию NO оценивали по суммарному содержанию нитрат/нитритов ( $NO_3^-/NO_2^-$ ) в плазме крови спектрофотометрическим методом.

**Результати и обговорення.** В процесі комплексної терапії відзначено зменшення вираженості запальних процесів і клінічне покращення. Застосування ИП в строки до 6 міс дозволило досягнути абациллювання в 92,3% (24 чоловіка) випадків і закриття полостей распада — в 88,5% випадків (23 чоловіка).

При використанні даного методу в ліченні деструктивних форм ТБ легких відзначено зменшення  $p50_{\text{реал}}$  на 7,7% ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зсув кривої диссоціації оксигемоглобіна вліво. Зменшення  $p50_{\text{станд}}$  становить 6,2% ( $p < 0,05$ ). В умовах застосування ИП відзначено зниження концентрації ( $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ ) на 36,8% ( $p < 0,05$ ). На фоні комплексної терапії з використанням ИП відзначено зниження всіх аналізованих нами показників активності процесів ПОЛ. Виявлено зниження концентрації ДК в плазмі на 34,0% ( $p < 0,05$ ). Більше значительне зниження даного параметра відзначено при інфільтративному ТБ легких — на 44,26% ( $p < 0,05$ ), тоді як при кавернозному — на 33,3% ( $p < 0,05$ ). Відзначено зниження рівня ДК в еритроцитарній масі на 39,7% ( $p < 0,05$ ), при кавернозному даний показник зменшується на 42,2% ( $p < 0,05$ ). Встановлено зменшення рівня МДА в плазмі на 38,8% ( $p < 0,05$ ), в еритроцитарній масі — на 22,1% ( $p < 0,05$ ). В процесі комплексного лічення з використанням ИП покращується ступінь антиоксидантної захисти. Активність каталази порівняно з початковими даними збільшувалась на 27,4% ( $p < 0,05$ ); при інфільтративному — на 17,9% ( $p < 0,05$ ), при кавернозному — на 28,9% ( $p < 0,05$ ). Рівень відновленого глутатіону на фоні ИП підвищувався на 17,4% ( $p < 0,05$ ), збільшення його більш виражене при кавернозному ТБ легких — на 18,2% ( $p < 0,05$ ). При використанні ИП відзначено зменшення концентрації церулоплазміна на 25,4% ( $p < 0,05$ ) порівняно з початковими даними, при кавернозному — на 16,8% ( $p < 0,05$ ), при інфільтративному ТБ легких — на 22,3% ( $p < 0,05$ ). На фоні застосування комплексного лічення встановлено збільшення концентрації  $\alpha$ -токоферолу в 2,1 рази ( $p < 0,05$ ). Рівень даного антиоксиданта в більшій ступені зростає на фоні ИП при інфільтративному (в 2,2 рази;  $p < 0,05$ ) ТБ легких.

**Висновки.** Отримані дані про застосування ИП в складі комплексної ХТ при деструктивних формах ТБ легких свідчать про підвищення ефективності проводимого лічення. Позитивний ефект колапсотерапії реалізується, в тому числі, через участь газотрансмітера NO, що призводить до зменшення прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу. Зниження вмісту нітрат/нітритів в плазмі крові пацієнтів з ТБ легких має значення для активності вільнорадикальних процесів при досліджуваній формі ТБ, що відзначено при проведенні патогенетичної терапії з використанням ИП.

## Нові підходи та моделі лікування туберкульозу у світлі реформ

**І.Я. Макоїда, М.М. Островський, Л.А. Баблюк, О.Б. Молодовець, А.Б. Зубань**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Попри значний поступ у розвитку медицини, який зробила Україна ХХІ століття, актуальним залишається низка проблем, що крокують з нами ще з минулого. Одним із найважливіших питань сьогодення залишається подолання епідемії туберкульозу. Україна посідає чинне місце серед держав світу з найвищим показником мультирезистентного туберкульозу. Упровадження нових протитуберкульозних препаратів та пацієнтоорієнтованого лікування, на думку фахівців, дасть змогу створити якнайкращі передумови для перемоги над недугою.

**Мета роботи** — проаналізувати перші кроки з упровадження препарату бедаквілін в Івано-Франківській області в 2018 р.

**Матеріали та методи.** Важливими умовами було використання сучасних методик ранньої діагностики розширеної резистентності мікобактерій туберкульозу та алгоритму призначення антимікобактеріальних препаратів з додаванням не менше чотирьох ефективних (два з бактерицидною дією). Контроль терапії проводила регіональна ЦЛКК-ХРТБ.

**Результати та обговорення.** На лікуванні перебували 18 хворих. 14 (77,8%) пацієнтів продовжують лікування з позитивним прогнозом: серед них шестеро (42,8%) отримують другий курс лікування бедаквіліном; троє (16,6%) відмовилися від схеми з бедаквіліном та одного (5,6%) переведено в категорію залишкових змін перенесеного туберкульозу. Хворі зазначають кращу переносність терапії з додаванням актуального препарату. Моніторинг побічних реакцій (ПР) у разі використання нових схем лікування дає змогу зазначити, що їхні кількість та виразність порівняно із загальноприйнятими методиками значно нижчі. У п'яти (33,3%) хворих із 15, що отримують лікування, було діагностовано ПР: шлункову диспепсію, підвищення рівня АСТ, АЛТ, анемію. Проте потрібно відмітити, що зазначені вище реакції не пов'язані з прийманням бедаквіліну [2]. Жодних змін, які було б ініційовано прийманням останнього, не відмічено.

**Висновки.** Використання сучасних схем лікування з бедаквіліном за умови повноцінного моніторингу безпечності препарату та пацієнтоорієнтованого підходу дасть змогу підвищити ефективність терапії.

## Показники імунної системи в діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки

**О.Є. Самогальська, Т.Б. Лазарчук**

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Через неухильне зростання захворюваності та поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) становить наразі суттєву проблему для системи охорони здоров'я в усьому світі загалом і в Україні зокрема,

оскільки асоціюється не лише з функціональними порушеннями гепатобіліарної системи, а й з мультисистемними проявами в рамках метаболічного дисбалансу [1, 2]. Тому пошук прогностичних маркерів структурних та функціональних змін печінкової тканини залишається на сьогодні актуальним.

**Мета роботи** — визначити особливості змін показників імунної системи залежно від стадії перебігу НАЖХП.

**Матеріали та методи.** Для досягнення мети обстежили 62 хворих на НАЖХП, середній вік яких становив  $(59,16 \pm 7,34)$  року. Із них у 18 осіб діагностовано стеатогепатит (СГ) низької активності, у 44 осіб — субкомпенсований цирозом печінки (ЦП) переважно низької активності (63,6%). До контрольної групи, репрезентативної з основною за віком і статтю, увійшли 20 практично здорових осіб (ПЗО). Верифікацію діагнозу здійснювали згідно з чинними протоколами та настановами, затвердженими МОЗ України та МКХ-10. Критеріями виключення були позитивні маркери вірусного гепатиту, зловживання алкоголем (за результатами опитувальника CAGE), онкопатологія в анамнезі, некомпенсовані серцево-судинні, бронхолегеневі захворювання, системні хвороби. Для вивчення імунологічного статусу визначали загальну лейкограму, показники клітинного (Т-лімфоцити (CD3<sup>+</sup>), Т-хелпери (CD4<sup>+</sup>), Т-супресори, імунорегуляторний індекс (ІРІ), В-лімфоцити (CD19<sup>+</sup>)) та гуморального (ІgА, ІgМ, ІgG, циркулювальні імунні комплекси (ЦІК)) імунітету.

**Результати та обговорення.** Аналіз отриманих даних не виявив достовірних відхилень у загальній лейкограмі, проте продемонстрував вірогідні зміни показників клітинної та гуморальної ланок імунітету. Так, у хворих на НАЖХП діагностували зменшення Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>) і Т-хелперів (CD4<sup>+</sup>) відповідно на 19,56 і 18,86% порівняно з ПЗО ( $p < 0,05$ ). Рівень Т-супресорів мав тенденцію до зменшення ( $p > 0,05$ ). При цьому середній показник ІРІ був співставним з таким у групі ПЗО ( $p > 0,05$ ). Вивчення показників гуморального імунітету виявило, що за нормальних середніх значень В-лімфоцитів (CD19<sup>+</sup>) ( $p > 0,05$ ) та ІgG ( $p > 0,05$ ) рівень ІgА та ІgМ у 2,0 та 2,4 рази відповідно перевищував показники у групі ПЗО ( $p < 0,05$ ), а рівень ЦІК був вищим за нормативний у 3,8 рази ( $p < 0,05$ ). Кореляційний аналіз показників клітинного та гуморального імунітету з основними маркерами ушкодження печінки (загальний білірубін та АЛТ) виявив зворотний кореляційний зв'язок між білірубіном і Т-лімфоцитами (CD3<sup>+</sup>) ( $r = -0,421$ ;  $p < 0,05$ ), білірубіном і Т-хелперами (CD4<sup>+</sup>) ( $r = -0,453$ ;  $p < 0,05$ ), а також прямий кореляційний зв'язок між білірубіном та ІgА ( $r = 0,486$ ;  $p < 0,05$ ), білірубіном та ІgМ ( $r = 0,494$ ;  $p < 0,05$ ), між АЛТ та ІgА ( $r = 0,442$ ;  $p < 0,05$ ), АЛТ та ІgМ ( $r = 0,403$ ;  $p < 0,05$ ). Аналіз імунограм залежно від стадії перебігу НАЖХП виявив односпрямовані зміни у хворих на СГ і ЦП. Не відмічено вірогідних відмінностей рівнів Т-лімфоцитів і субпопуляцій, проте спостерігалася вірогідна міжгрупова різниця рівнів ІРІ ( $p < 0,05$ ), що вказує на поглиблення імунологічних порушень при ЦП. З показників гуморального імунітету вірогідно відрізнялися рівні В-лімфоцитів (CD19<sup>+</sup>): при ЦП — на 11,46% вищі, ніж при СГ ( $p < 0,05$ ); рівні всіх Іg мали тільки тенденцію до підвищення ( $p > 0,05$ ).

**Висновки.** Показники клітинного та гуморального імунітету можуть бути додатковими критеріями для прогнозування перебігу НАЖХП.

## Клінічний випадок гранулематозу Вегенера, який дебютував інфільтративно-деструктивним ураженням легень

О.І. Зарудна, Н.І. Рега, О.С. Маховська

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Гранулематоз Вегенера — захворювання, що належить до системних некротизуючих артеріїтів, характеризується гранулематозним запаленням респіраторного тракту, ураженням судин дрібного та середнього калібру, некротизуючим гломерулонефритом. Поширеність захворювання значно менша, ніж, наприклад, при ревматоїдному артриті чи системному червоному вовчаку, і становить 1–3 випадки на 100 тис. населення. За даними різних авторів, серед хворих переважають особи чоловічої статі або ж відмічено рівномірний розподіл за статвою ознакою. Перші вияви захворювання різноманітні: виразково-некротичні ураження слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, ротової порожнини, закладеність носа та сухість слизових оболонок, серозно- або гнійно-кров'янисті виділення з носа, носові кровотечі, перфорація носової перегородки з деформацією носа. Зазвичай діагноз встановлюють досить пізно внаслідок відсутності специфічних ознак на початкових етапах захворювання.

**Мета роботи** — проаналізувати клінічний випадок гранулематозу Вегенера, який дебютував інфільтративно-деструктивним ураженням легень.

**Матеріали та методи.** У клінічній практиці ревматологічного відділення Тернопільської університетської лікарні відмічено складний для діагностики випадок гранулематозу Вегенера у жінки віком 49 років, яка до встановлення діагнозу тричі потрапляла на консультації до ревматолога.

**Результати та обговорення.** Уперше в березні 2019 р. після звернення до офтальмолога з приводу болю в очах хвору було направлено на консультацію до ревматолога, їй було рекомендовано дообстеження, яке вона не виконала. Виражене погіршення стану виникло в травні 2019 р. З підвищенням температури тіла, закладеністю носа, малопродуктивним кашлем та підозрою на позалікарняну пневмонію хвору було госпіталізовано в пульмонологічне відділення. Проведено комп'ютерну томографію органів грудної клітки (КТ ОГК) (нативно) від 03.05.2019 р. Виявлено: двобічні полісегментарні інфільтративні зміни легеневої паренхіми з тенденцією до формування порожнини розпаду S<sub>10</sub>, медіастинальну лімфаденопатію. Пацієнтці призначено антибактеріальну терапію цефепимом та орнідазолом. Контрольна КТ ОГК (нативно) від 13.05.2019 р. показала: масивну двобічну, субтотальну справа



пневмонію, медіастинальну лімфаденопатію. Тобто виявлено ознаки прогресування хвороби за умови адекватної антибактеріальної терапії. Хворій було призначено консультацію ревматолога.

Під час огляду пацієнтки та аналізу медичної карти стаціонарного хворого встановлено, що в процесі стаціонарного обстеження у неї з'явилися виразки в порожнині рота, геморагічні кірочки в носі, лівобічний тубоотит, тричі спостерігалось кровохаркання, виник артрит променево-зап'яткових та надп'яtkово-гомількових суглобів та геморагічно-некротичні висипання на кистях, ліктях, гомілкях та п'ятах. Згідно з лабораторними даними встановлено анемію середнього ступеня без дефіциту заліза, реактивний тромбоцитоз, протеїнурію 0,10–0,34 г/л, еритроцитурію на 1/2 поля зору. Під час дослідження мокротиння ріст мікроорганізмів не встановлено, кислотнo стійкої палички не відмічено, виявлено 15–20 лейкоцитів у полі зору та еритроцити, що покривають 1/2 поля зору.

Призначено додаткове обстеження з метою виявлення імунологічних маркерів хвороби. Результат: МПО < 0,2, PR3 > 8 (N < 1,0), GBM < 0,2. За наявності достатньої кількості діагностичних критеріїв (ACR, 1990) підтверджено діагноз системного васкуліту, а саме гранулематозу Вегенера.

Призначено лікування: пульс-терапія «Солу-Медролом» та «Ендоксаном», «Медролом» 40 мг на добу відповідно до маси тіла пацієнтки та супутню терапію. Після двох блоків пульс-терапії з інтервалом 3 тиж відповідно до рекомендацій та системного приймання ГКС спостерігається клініко-лабораторне покращення. Виконано контрольну КТ ОГК (нативно) від 18.06.2019 р.: динаміка позитивна. За лабораторними даними відмічено нормалізацію показників червоної крові, вмісту тромбоцитів, відсутність еритроцитурії, рівень білка в сечі – 0,13 г/л.

Відсутність характерних ознак на початковому етапі захворювання, нетипова гендерна особливість, а також анамнестичні дані зумовили необхідність диференційної діагностики з пневмонією, туберкульозом легень, лімфо-проліферативними захворюваннями, що, зрештою, дало змогу правильно встановити діагноз та призначити адекватне лікування пацієнтці.

За даними літератури, виживання хворих після проведення лікування згідно зі стандартами з використанням цитостатичної та глюкокортикоїдної терапії, тривалість життя яких перевищила 5 років, становить близько 75–80% від загальної кількості випадків, 10 років – 65%.

**Висновки.** Правильне та своєчасне діагностування гранулематозу Вегенера залишається одним з актуальних питань внутрішньої медицини та є вирішальним у визначенні прогнозу життя і здоров'я пацієнтів.

## The rates of middle molecules on the background of liver disorders, caused by ethanol, in rats with different emotional sensitivity

**O.A. Kostiuk, O.V. Denefil, O.M. Krekhovska-Lepiavko, B.A. Lokay**

I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

Alcohol use disorders affect millions of individuals worldwide. The impact of these facts lies in the elevated social and economic costs. Liver metabolizes 75–98% of ethanol that enters the organism. If the level of alcohol in the liver cells exceeds its degradation rate, alcoholic liver disease develops.

**Objective** – to determine the peculiarities of hepatotoxicity of ethanol in high and low-emotional rats after simulation of ethanol hepatitis, hepatosis, fibrosis and liver cirrhosis.

**Materials and methods.** The study was performed on 120 white outbred male rats. The animals were divided into five groups: control, ethanol hepatitis (EH), ethanol hepatosis (EHs), ethanol fibrosis (EF) and ethanol cirrhosis (EC), each of which was subdivided – animals with high and low-emotional (HE and LE). Contents of middle-mass molecules (MMM) were determined in the blood serum.

**Results and discussion.** The analysis of the results shows that the levels of MMM in blood serum are increasing. Dystrophic changes that appear in a consequence of hypoxia are noted in EH, EHs, EF and EC. Both morphological and biochemical changes were more significant in HE animals. The degree of MMM accumulation depends on the severity of the pathology and emotional sensitivity of the animals. Less activity of MMM238 is observed in HE rats with EC, which can be explained by the development of multi-organ pathology.

**Conclusions.** The degree of MMM accumulation and morphological changes depends on the severity of the simulated pathology and emotional sensitivity of the animals and is more significant in highly emotional animals, compared with low-emotional.

## Ефективність хіміотерапії у хворих на автоімунний тиреоїдит із субклінічним гіпотиреозом

**С.Л. Матвєєва**

Харківський національний медичний університет

Згідно із сучасними визначеннями, туберкульоз належить до інтерлейкінзалежного імунодефіциту, що супроводжується виразними змінами в цитокиновій мережі організму. Клітини системи моноцитів-макрофагів активуються щитоподібною залозою безпосередньо й опосередковано, що сприяє ліквідації збудника туберкульозу з організму.

**Мета роботи** – вивчити ефективність хіміотерапії у хворих на автоімунний тиреоїдит із субклінічним гіпотиреозом.



**Матеріали та методи.** Проведено порівняльний аналіз даних двох груп (кожна по 30 пацієнтів): перша група — хворі на туберкульоз без патології щитоподібної залози, друга — пацієнти, хворі на автоімунний тиреоїдит із субклінічним гіпотиреозом.

**Результати та обговорення.** Було встановлено, що у хворих на туберкульоз та автоімунний тиреоїдит із субклінічним гіпотиреозом порівняно з хворими на туберкульоз з незміненою щитоподібною залозою значення вільного тироксину в середньому знижується, рівень тиреотропного гормону гіпофіза вірогідно підвищується, а рівень антитіл як до тиреоглобуліну, так і особливо до тиреопероксидази збільшується. У пацієнтів із супутнім автоімунним тиреоїдитом із субклінічним тиреоїдитом рівень протизапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-2, IL-6 був значно нижчим порівняно з пацієнтами без патології щитоподібної залози, а рівень протизапального цитокіна IL-4 був вищим у групі пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом. Ефективність хіміотерапії була вищою у хворих на туберкульоз без патології щитоподібної залози. Ці зміни можна пояснити нижчим рівнем T<sub>4</sub> у системній циркуляції хворих на автоімунний тиреоїдит із субклінічним гіпотиреозом.

**Висновки.** Субклінічний гіпотиреоз, що супроводжує автоімунний тиреоїдит, пригнічує відповідь цитокінів у хворих на туберкульоз. Наслідком цього є зниження ефективності протитуберкульозної хіміотерапії.

## Ризик виникнення гепатотоксичних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз залежно від генотипу 2E1 цитохрому P450

**В.І. Петренко, Л.В. Гайова, Я.М. Шеремета, Ю.О. Кухарівська, С.З. Баран, М.А. Семенюк**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

**Мета роботи** — визначити поліморфізм локусу CYP2E1 як прогностичного фактора розвитку гепатотоксичних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз.

**Матеріали та методи.** Обстежено 23 хворих з уперше діагностованим туберкульозом легень віком від 18 до 55 років з некомпromетованою функцією печінки до початку лікування та 10 практично здорових осіб (контрольна група). Функціональний стан печінки оцінювали за біохімічними показниками: активністю ферментів — аланін-амінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ).

Усім пацієнтам проведено дослідження поліморфізму локусу гена 2E1 цитохрому P450 методом полімеразної ланцюгової реакції.

**Результати та обговорення.** Основним методом лікування хворих на туберкульоз є антимікобактеріальна терапія.

Ефективність лікування багатьох захворювань, зокрема й туберкульозу, клінічний перебіг та наслідки значною мірою залежать від генетичних особливостей людини, зокрема поліморфізму генів детоксикації ксенобіотиків. Серед останніх є ген 2E1 цитохрому P450 (CYP2E1) — фермент, який бере участь у метаболізмі одного з ефективних протитуберкульозних препаратів, а саме ізоніазиду. Як один із ключових ферментів CYP2E1 відповідає за метаболічну активацію канцерогенних N-нітрозамінів, поліциклічних ароматичних вуглеводів та інших низькомолекулярних сполук.

Серед 23 обстежених хворих розподіл за віком такий: 18–30 років — четверо пацієнтів (17,4%), 31–42 роки — 10 пацієнтів (43,5%), 43–55 років — 9 пацієнтів (59,1%), серед яких осіб жіночої статі четверо (17,4%), а чоловічої — 19 (82,6%). Частка офіційно працюючих складала 17,4% (четверо осіб), без офіційного місця роботи — 82,6% (19 осіб).

Щодо форми туберкульозу в обстежених: інфільтративну форму туберкульозу було діагностовано у 12 (52,2%) хворих, дисеміновану — в 11 (47,8%) хворих. Бактеріовиділення спостерігали в 20 (86,9%) обстежених, а деструкцію легеневої тканини — у 17 (22,1%).

Функціональний стан печінки визначали в усіх пацієнтів до початку лікування, через 2 та 4 міс упродовж приймання антимікобактеріальних препаратів. Кров для проведення ПЛР з подальшим дослідженням поліморфізму гена 2E1 цитохрому P450 брали до початку лікування.

Серед 23 пацієнтів гепатотоксичні реакції спостерігали в 11 (47,8%), з яких поліморфізм гена визначено в трьох (27,3%). Кількість пацієнтів, у яких не відмічено зміни печінкових проб, становила 12 (52,2%), з яких поліморфізм гена визначено в одного (8,3%).

Щодо контрольної групи — у жодного з 10 осіб не відмічено поліморфізм гена.

**Висновки.** Беручи до уваги дані цього дослідження, ми можемо зробити висновок, що відсутній прямий зв'язок між виникненням гепатотоксичних реакцій і поліморфізмом гена 2E1 цитохрому P450. Тобто поліморфізм гена 2E1 цитохрому P450 спостерігався у 3 із 11 пацієнтів із виявленими гепатотоксичними реакціями, що складає 27,73%, а у 1 пацієнта із чотирьох з поліморфізмом даного гена гепатотоксичні реакції не визначились.

Можна припустити, що отримано такі результати внаслідок незначної кількості обстежених чи, ймовірно, нездорового способу життя і прихованого зловживання алкоголем пацієнтів, у котрих спостерігалось стрімке підвищення печінкових ферментів.

## Уперше діагностований туберкульоз, поліморфізм гена 2E1, цитохром P450, гепатотоксичність. Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на клінічний перебіг подагри та якість життя пацієнтів

У.О. Мудра<sup>1</sup>, В.В. Кміта<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

<sup>2</sup>КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2»

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — найпоширеніше захворювання печінки в розвинених країнах світу. Згідно з останніми даними, кожен четвертий мешканець планети хворіє на НАЖХП. За даними EASL-EASD-EASO 2016 р., її частота серед дорослого населення становить від 17 до 46% залежно від методу діагностики, віку, статі й етнічної приналежності. Результати досліджень останніх років свідчать про зростання серед населення ожиріння, інсулінорезистентності, дисліпидемії, артеріальної гіпертензії, а також НАЖХП, яка тісно пов'язана з цими патологічними станами.

Одним з найпоширеніших захворювань суглобів є подагра, клінічний перебіг якої, за даними науковців, став агресивнішим, що пов'язано із супутніми патологіями. Коморбідні стани ускладнюють своєчасну діагностику та лікування основного захворювання, зумовлюють зростання ендогенної інтоксикації, впливають на якість і тривалість життя пацієнтів.

**Мета роботи** — виявити вплив НАЖХП на клінічний перебіг подагри, а також оцінити активність захворювання за клінічним індексом GoutActivityScore (GAS).

**Матеріали та методи.** Обстежено 123 хворих на подагру, серед яких 119 (96,75%) чоловіків і четверо (3,25%) жінок віком від 29 до 78 років, у середньому —  $(57,73 \pm 1,01)$  року. Хворих поділено на дві групи: I група — пацієнти з подагрою без ураження печінки, 65 (52,8%) осіб; II група — 58 (47,2%) пацієнтів із супутньою НАЖХП. Усі пацієнти в період загострення скаржилися на біль, обмеження рухів в уражених суглобах, загальну слабкість, зниження працездатності. Відчуття тяжкості та дискомфорту у правому підребер'ї відмічали 13 (20%) пацієнтів I групи і 32 (55,2%) хворих II групи. Тупий біль у правому підребер'ї турбував 37 (63,8%) пацієнтів із супутньою НАЖХП і шістьох (9,2%) обстежених I групи.

У пацієнтів II групи відмічено підвищення частоти загострень подагри протягом року в 1,49 разу порівняно з хворими без ураження печінки ( $p < 0,001$ ).

**Результати та обговорення.** Під час аналізу кількості залучених до патологічного процесу суглобів виявлено, що в осіб із супутньою НАЖХП уражених суглобів більше —  $(5,36 \pm 0,38)$ , а в пацієнтів із подагрою без ураження печінки менше  $(3,75 \pm 0,30)$ , що означає достовірну різницю між ними ( $p = 0,002$ ).

Проведено оцінку активності подагри за допомогою шкали GoutActivityScore (GAS), яку запропонував CA Sciere та автори. З'ясовано, що у 36 (55,4%) пацієнтів I групи помірної (GAS 4,5–7,4), а у 29 (44,6%) — високої (GAS > 7,4) активності захворювання. В обстежених II групи в 45 (77,6%) пацієнтів була висока активність захворювання, а у 13 (22,4%) осіб — помірної.

**Висновки.** Отримані дані свідчать, що в разі поєднання подагри з НАЖХП ускладнюється перебіг подагри, збільшується частота її загострень, кількість уражених суглобів, що впливає на якість життя пацієнтів.

## Informative markers for monitoring the response to antituberculosis treatment

О.С. Schevchenko, О.О. Hovardovska

Kharkiv National Medical University

Tuberculosis (TB) is a topical issue in the health care system of many countries. More effective anti-TB treatment regimens are needed, however, drug development is impeded by a lack of reliable biomarkers of disease severity and of treatment response.

**Objective** — to determine the informative markers for monitoring the response to anti-TB treatment of pulmonary TB patients.

**Materials and methods.** 30 patients with pulmonary TB with positive response to the anti-TB treatment (conversion of bacteria excretion after 60 doses of therapy, positive X-ray dynamic and positive outcome of treatment) were included in the study. The control group consisted of 20 practically healthy persons. The diagnostic samples were carried out in 3 monitoring stages (MS): 1 — at the beginning of anti-TB treatment; 2 — after 60 doses; 3 — at the end of anti-TB treatment.

The content of neopterin (NP) in blood serum was determined by ELISA method with using of standard set of reagents manufactured by IBL (Germany). The content of gaptoglobin (GB), ceruloplasmin (CP), serumucoids (SM) were determined by spectrophotometric method on standard sets produced by «Reagent» (Ukraine). Mann-Whitney criterion was used, while significant differences were considered as such at  $p < 0.05$ . Statistical data processing was performed using StatSoft 6.1.

**Results and discussion.** Significant ( $p < 0,05$ ) increase of all markers was determined at the 1 MS in group of TB patients, in comparison with the control group. NP was higher to 47.5%, GB — to 52.5%, CP — to 52.5%, SM — to 216.9%. At the 2 MS NP and other markers levels were ( $p < 0.05$ ) decreased: NP decreased on 25.5%, CP — on 24%, GB — on

23.2%, SM — on 36.5%. At the 3 MS the levels of the involved indicators have reached the normal values that were the same as the control values, except for CP marker.

**Conclusions.** The indicated trend of significant ( $p < 0.05$ ) decline of biomarkers during anti-TB treatment gives us an opportunity to suggest the determination of the dynamic of serum levels of NP, GB, SM as monitoring markers showing the effectiveness of treatment for pulmonary TB patients.

## Корекція токсичного впливу протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень

Л.А. Грищук, О.М. Окусок, О.Л. Грищук

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

**П**ечінка як основний орган детоксикації організму зазнає найбільшого навантаження в процесі хіміотерапії. Порушення функції печінки у хворих на туберкульоз органів дихання, спричинені різними факторами, створюють сприятливе тло для розвитку токсичних реакцій з боку печінки. Численні дослідження фіксують виражену гепатотоксичну дію всіх протитуберкульозних препаратів і розвиток на тлі лікування ними токсичних гепатитів. Це зумовлює широке використання в комплексній терапії гепатотропних препаратів.

**Мета роботи** — вивчити біохімічні маркери порушень функції печінки у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з вираженим інтоксикаційним синдромом до лікування і через 2 міс стаціонарного лікування, а також можливість використання вітчизняного препарату «Антраль» у терапії функціональних порушень печінки в таких пацієнтів.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 2 групи осіб: I група (контрольна) — практично здорові донори (17 осіб); II (основна) — хворі на вперше діагностований туберкульоз легень з виразним інтоксикаційним синдромом до лікування і через 2 міс терапії протитуберкульозними препаратами (28 осіб). Основну групу методом простої випадкової вибірки було поділено на дві підгрупи: ПА — хворі (14 осіб), які отримували тільки протитуберкульозну терапію, ПБ — хворі (14 осіб), які разом з базисною протитуберкульозною терапією одержували препарат «Антраль» 200 мг по 1 таблетці 3 рази на день протягом інтенсивної фази лікування.

**Результати та обговорення.** Отримані дані свідчать, що під час обстеження хворих на туберкульоз легень з виразним інтоксикаційним синдромом до початку лікування потрібно визначати маркери цитолізу та холестазу. У разі збільшення таких показників, як аланін- та аспаратамінотрансфераза, загальний та прямий білірубін, лактатдегідрогеназа,  $\gamma$ -глутамілтранспептидаза, необхідно призначати гепатопротектор, зокрема вітчизняний препарат «Антраль». Використання його під час інтенсивної фази лікування нормалізувало показники не тільки цитолітичного, а й холестатичного синдрому порушення функції печінки у хворих. Застосування препарату в комплексній терапії туберкульозу легень сприяло: припиненню бактеріовиділення після інтенсивної фази лікування: у ПБ підгрупі — у 62,2% випадків, у ПА — у 44,5%; зникненню клінічних виявів інтоксикації: у ПБ підгрупі — у 71,6%, у ПА — у 47,3%. У пацієнтів, які отримували під час інтенсивної фази препарат «Антраль», спостерігали вірогідне зменшення показників маркерів цитолізу та холестазу.

**Висновки.** У хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з виразним інтоксикаційним синдромом вже до початку лікування відмічено вірогідне зростання показників маркерів цитолізу та холестазу. Препаратом вибору може бути вітчизняний препарат «Антраль». Застосування його в комплексній терапії туберкульозу легень сприяє нормалізації функціонального стану печінки, вірогідному зменшенню показників маркерів цитолізу та холестазу, швидшому припиненню бактеріовиділення та зникненню клінічних виявів інтоксикації.

## Бронхіальна астма і туберкульоз легень як коморбідні захворювання

С.В. Зайков<sup>1,3</sup>, А.Є. Богомолов<sup>2</sup>, А.П. Гришило<sup>3</sup>, Л.В. Міхей<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

<sup>2</sup> Вінницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова

<sup>3</sup> ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

**К**оморбідність в останні роки — явище поширене у клінічній практиці. У зв'язку зі взаємним обтяжливим впливом на клінічний перебіг як основного, так і супутніх захворювань, зниженням ефективності терапії хворих це явище є актуальною проблемою для сучасної медицини. До коморбідних захворювань можна зарахувати і бронхіальну астму (БА) та туберкульоз легень (ТБЛ), які на сьогодні становлять важливу медико-соціальну проблему, особливо для країн, у яких офіційно зареєстровано епідемію туберкульозу.

**Мета роботи** — визначити частоту наявності БА у хворих на ТБЛ, її структуру та вплив на результати лікування пацієнтів з ТБЛ.

**Матеріали та методи.** Нами проаналізовано матеріали історій хвороби 2053 пацієнтів з ТБЛ віком 20–60 років з уперше діагностованим ТБЛ. Для діагностики БА і ТБЛ використано клініко-анамнестичні дані, результати рентгенологічного, мікробіологічного, спірометричного методів, дані шкірного та лабораторного тестування з алергенами.

**Результати та обговорення.** Частота БА у хворих з уперше діагностованим ТБЛ за 2008–2017 рр. склала в середньому 5,4% з коливаннями по роках у межах 2,8–7,3% випадків. За ступенем тяжкості БА пацієнтів розподілили в такий спосіб: інтермітуюча БА — у 27 (24,5%) осіб, персистуюча легка — у 36 (32,7%) пацієнтів, персистуюча

помірна – у 28 (25,5%) обстежених, персистуюча тяжка – у 19 (17,3%) осіб. Було відмічено високу питому вагу (42,8% випадків) у хворих на ТБЛ персистуючої помірної та тяжкої БА, а також те, що у переважній більшості обстежених (73,6% випадків) БА носила неконтрольований або лише частково контрольований характер. Така досить висока частота поєднання БА з ТБЛ була не випадковою і повністю відповідала критеріям коморбідності для обох захворювань.

Під час порівняння частоти наявності/відсутності деструктивних змін у легенях у пацієнтів із супутньою БА і без неї з'ясовано, що порожнини деструкції дещо частіше (на 7%) виявляли в пацієнтів з БА. Однак серед хворих на БА з її загостренням та без нього питома вага осіб з бактеріовиділенням була приблизно однаковою – 51,2 проти 48,8% випадків. У 66,4% осіб з БА на тлі ТБЛ виявлено гіперчутливість до різних аероалергенів. Так, гіперчутливість до кліщових алергенів було діагностовано у 48 (43,6%) пацієнтів, до пилоквих – у 19 (17,3%) обстежених, а до алергенів домашніх тварин – у 4 (3,6%) осіб. При цьому майже в 1/3 обстежених (30,9% випадків) відмічено множинну сенсibiliзацію до кількох груп аероалергенів, що зазвичай корелювало з тяжчим перебігом БА та відсутністю належного контролю над її перебігом.

За наявності коморбідності БА і ТБЛ, особливо якщо в результаті загострення БА втрачено контроль над її перебігом, логічним було очікувати негативний вплив БА на результати лікування хворих на ТБЛ. Загострення БА у хворих з уперше діагностованим ТБЛ істотно сповільнювали терміни припинення бактеріовиділення (через 2 міс лікування знебацилення мокротиння спостерігали у (74,3 + 4,7) % осіб без загострень БА проти (60,2 + 5,6) % з їхньою наявністю ( $p < 0,05$ )) і загоєння порожнин деструкції в легенях (через 3 міс лікування у хворих без загострень БА рубцювання деструкції відзначено в (44,6 + 6,7) осіб проти (25,3 + 3,8) % обстежених із загостреннями БА ( $p < 0,05$ )). При цьому сумарна частота припинення бактеріовиділення в кінці курсу лікування в пацієнтів з ТБЛ була однаковою.

Отже, наявність БА, особливо за її неконтрольованого перебігу у хворих на ТБЛ, створює додаткові труднощі в лікуванні пацієнтів з коморбідною патологією, впливаючи негативно на результати терапії цієї категорії осіб. Проблема коморбідності БА і ТБЛ є актуальною для алергології, фтизіопульмонології та вимагає подальшого дослідження.

**Висновки.** БА і ТБЛ відповідають критеріям коморбідних захворювань. Загострення БА негативно впливають на результати лікування пацієнтів з ТБЛ, сповільнюючи терміни припинення бактеріовиділення і рубцювання порожнин деструкції в легенях. Поєднання БА і ТБЛ є важливою медико-соціальною проблемою, що вимагає подальшого вивчення та розробки відповідних заходів, спрямованих на своєчасну діагностику, ефективне лікування, профілактику розвитку й подальшого прогресування обох захворювань.

## Гіперчутливість до медикаментозних препаратів у хворих на туберкульоз легень

С.В. Зайков<sup>1,3</sup>, А.Є. Богомолов<sup>2</sup>, А.П. Гришило<sup>3</sup>, Л.В. Міхей<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

<sup>2</sup> Вінницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова

<sup>3</sup> ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

Останніми роками загострилася проблема поєднання туберкульозу легень (ТБЛ) з алергічними захворюваннями (АЗ), які вже набули характеру епідемії в багатьох країнах світу. Так, наявність АЗ, особливо медикаментозної алергії (МА), у пацієнтів з ТБЛ збільшує терміни лікування, зменшує його ефективність, знижуючи частоту припинення бактеріовиділення та загоєння порожнин деструкції в легенях, сприяє збільшенню випадків неефективної терапії хворих, рецидивів ТБЛ, його ускладнень, що в цілому погіршує епідемічну та соціально-економічну ситуацію з туберкульозу. У літературі наявні нечисленні публікації відносно впливу алергічних захворювань, зокрема МА, на клінічний перебіг та результати лікування хворих на ТБЛ, але ці дослідження проводили переважно 10–20 років тому, коли поширеність алергопатології була нижчою, а перебіг туберкульозу був сприятливішим.

**Мета роботи** – визначення частоти, структури гіперчутливості (ГЧ) до медикаментозних препаратів (МП) у хворих на ТБЛ та її вплив на результати лікування відповідних пацієнтів.

**Матеріали та методи.** Нами проаналізовано матеріали історій хвороби 449 осіб з хімічутливим деструктивним ТБЛ, які отримували антимікобактеріальні препаратів (АМБП) у 2008–2017 рр. Для діагностики ГЧ до МП використано клініко-анамнестичні дані, результати шкірного і лабораторного тестування з АМБП (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол, стрептоміцин).

**Результати та обговорення.** Відомо, що серед різних видів побічної дії АМБП у пацієнтів з ТБЛ провідне місце займає ГЧ до МП. Так, ГЧ до МП було виявлено у 92 (20,5%) із 449 пацієнтів. До легкого ступеня (свербіж, гостра кропив'янка, ізольована еозинофілія крові) клінічних виявів МА нами віднесено 62 (67,4%) з 92 випадків ГЧ до МП. Вияви ГЧ до МП середньотяжкого ступеня (гостра кропив'янка, ангіоневротичний набряк, екзема-тозний дерматит, багатоформна еритема, медикаментозна лихоманка, полі- та моноартрит, токсико-алергічний міокардит) відмічено у 25 (27,2%) з 92 пацієнтів з ТБЛ. Вияви тяжкого ступеня (анафілактичний шок, синдром Лаєлла, міокардит з порушенням ритму серця, нефротичний синдром) спостерігали у 5 (9,4%) з 92 пацієнтів з ГЧ до МП.

За допомогою клініко-анамнестичних даних, шкірного і лабораторного тестування з МП-алергенами нами встановлено, що найбільшу питому вагу серед причинно-значущих алергенів у розвитку МА в обстежених мали такі АМБП: стрептоміцин – 23,9%, ізоніазид – 17,4%, рифампіцин – 13,0%, піразинамід – 10,9%, етамбутол – 6,5% випадків. При цьому в 15 (16,3%) з 92 обстежених з наявністю ГЧ до МП як причинно-значущі алергени було



ідентифіковано понад один МП. В 11 (12,0%) пацієнтів причиною розвитку ГЧ стали МП супроводу (вітамінні препарати, муколітики/мукорегулятори, анальгетики/антипіретики).

Ізоніазид, стрептоміцин і піразинамід в обстежених з ГЧ до МП спричинювали свербіж шкіри, гостру кропив'янку, ангіоневротичний набряк, еозинofilію, медикаментозну лихоманку, рифампіцин і стрептоміцин — гостру кропив'янку, ангіоневротичний набряк, рідко анафілактичний шок, етамбутол — свербіж шкіри, гостру кропив'янку, медикаментозну лихоманку, екзематозний дерматит, багатформну ексудативну еритему, рідко синдром Лаєлла. Анафілактичний шок, рідкісні випадки розвитку моно- і поліартриту, міокардиту з порушенням ритму серця, нефротичного синдрому були асоційовані з прийманням піразинамиду. Отримані нами дані щодо спектра препаратів-алергенів у цілому збігаються з даними інших досліджень, у яких зазначено високі сенсibilізувальні властивості ізоніазиду, піразинамиду, стрептоміцину і рідше — етамбутолу, рифампіцину, канаміцину, офлоксацину та моксифлоксацину. Потрібно відзначити, що стрептоміцин останніми роками для лікування пацієнтів з ТБЛ вже не використовують, що може знизити частоту МА у хворих на туберкульоз.

Розвиток ГЧ до МП негативно вплинув на ефективність лікування хворих на ТБЛ. Так, виникнення ГЧ до АМБП у хворих з деструктивним хіміочутливим ТБЛ суттєво уповільнив терміни припинення бактеріовиділення (через 2 міс лікування знебачилена мокротиння спостерігали у 78,7% осіб без ГЧ до МП проти 60,9% з її наявністю;  $p < 0,05$ ) і загоєння порожнин деструкції в легенях (через 3 міс лікування у хворих без ГЧ до МП рубцювання деструкції зазначено у 47,9% осіб проти 32,6% обстежених з розвитком ГЧ до МП;  $p < 0,05$ ).

Отже, проблема розвитку ГЧ до АМБП у пацієнтів з ТБЛ є актуальною для фтизіатрії та алергології та вимагає подальшого дослідження.

**Висновки.** ГЧ до МП виникає в кожного п'ятого пацієнта з хіміочутливим деструктивним ТБЛ. У її структурі переважають легкий і середній ступені тяжкості гіперчутливих реакцій. Серед причинно-значущих алергенів у розвитку ГЧ до МП переважають стрептоміцин, ізоніазид і рифампіцин. Рідше як МП-алергени виступають піразинамід, етамбутол і препарати супроводу. Розвиток ГЧ до МП негативно впливає на ефективність лікування пацієнтів з ТБЛ, суттєво знижуючи в них частоту припинення бактеріовиділення та сповільнюючи ліквідацію деструкції легеневої паренхіми.

## Активация протеолізу у хворих на первинний остеоартроз у поєднанні із захворюваннями, що супроводжуються зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози

**Л.С. Бабінець, І.М. Галабіцька, Ю.Я. Коцаба**

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Запалення відіграє надзвичайно важливу роль у патогенетичних механізмах розвитку первинного остеоартрозу. Механізм, за допомогою якого запалення бере участь у деградації хряща, є продукція прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  тощо), які своєю чергою вивільняють ферменти, що пошкоджують колаген (колагеназу, еластазу, пептидази) і протеоглікани (металопротеїнази, стромелізин, катепсини), а також активують протеолітичну активність, що призводить до підвищеного руйнування гіалуронових волокон і зниження регенерації хряща.

**Мета роботи** — вивчити ступінь активації системи протеолізу у хворих на первинний остеоартроз (ОА) на тлі зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗСНПЗ).

**Матеріали та методи.** Було обстежено 64 амбулаторних пацієнтів з первинним ОА (І група) і 74 — з первинним ОА у поєднанні із захворюваннями, що супроводжуються ЗСНПЗ (ІІ група). Вік хворих становив від 29 до 74 років. Контрольну групу склали 30 здорових людей. Діагноз первинного ОА встановлювали на основі уніфікованих діагностичних критеріїв, рентгенологічну стадію первинного ОА — за J.H. Kellgren і J.S. Lawtence [5]. Ступінь ЗСНПЗ визначали за рівнем фекальної еластази-1, яку визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми BioservElastase-1-Elisa. Протеолітичну активність плазми (ПРА) визначали за гідролізом протамінсульфату. Активність калікреїну (КК) досліджували за допомогою методу, що базується на визначенні кількості паранітроаніліну, який відщеплюється під дією КК від синтетичного субстрату хромозиму РК. Прекалікреїн (ПКК) визначали за методом Веремеєнка. Активність  $\alpha$ 1-інгібітора протеїназ ( $\alpha$ 1-ІП) та  $\alpha$ 2-макроглобуліну ( $\alpha$ 2-МГ) визначали уніфікованим спектрофотометричним методом. Визначення активності кінінази-ІІ проводили спектрофотометричним методом Фолька.

**Результати та обговорення.** Аналіз отриманих показників рівнів фекальної еластази-1 у групах дослідження показав наявність ЗСНПЗ в обох групах дослідження — відповідно ( $153,83 \pm 5,34$ ) і ( $58,65 \pm 4,73$ ) мкг/г — порівняно з групою контролю ( $213 \pm 6,29$  мкг/г), а також статистично достовірно нижчий рівень фекальної еластази у ІІ групі порівняно з таким у І групі ( $p < 0,05$ ). Це констатувало наявність більш глибокого порушення екскреторної функції ПЗ (тяжкого ступеня) при ОА з коморбідними патологіями шлунково-кишкового тракту (ШКТ) із ЗСНПЗ, а також наявність ЗСНПЗ легкого ступеня у І групі хворих на ОА. Це підтверджує думку про необхідність дослідження цієї проблеми для врахування фактора наявності ЗСНПЗ з метою формування ефективного комплексу реабілітації хворих на ОА з коморбідними патологіями ШКТ.

Було виявлено статистично значущу активацію загального протеолізу за рівнем ПРА в обох досліджуваних групах: ( $43,36 \pm 2,54$ ) — у І групі, проти ( $48,42 \pm 2,28$ ) ммоль аргініну/(год · л) — у ІІ групі, у групі пацієнтів з первинним ОА на тлі ЗСНПЗ активація ПРА була статистично більш значущою. Також аналіз засвідчив наявність підвищення специфічного протеолізу, або кініногенезу, за рівнем протеолітичного ферменту КК, який відіграє найбільше значення

в утворенні кінинів у групі з коморбідною патологією:  $(139,78 \pm 5,67)$  — у I групі,  $(151,65 \pm 7,44)$  мкмоль/(хв · л) — у II групі. Установлено зниження неактивного попередника КК — ПКК в обох досліджуваних групах:  $(51,26 \pm 2,47)$ ,  $(45,18 \pm 4,34)$  мкмоль/(хв · л) — у II групі, у II групі зниження було статистично вагомим. Підвищений рівень  $\alpha$ 1-ІІІ статистично найбільше в II групі ( $1,74 \pm 0,04$ ) порівняно з I групою ( $1,68 \pm 0,03$ ) г/л і групою контролю. Констатовано статистично значуще зниження рівня  $\alpha$ 2-МГ у I ( $0,95 \pm 0,03$ ) і в II групі ( $0,85 \pm 0,06$  г/л), проте в II групі зменшення рівня цього показника було статистично більше значущим. Також було виявлено зниження активності кінінази-II, статистично більше значуще при коморбідності первинного ОА із захворюваннями ШКТ із ЗСНПЗ:  $(185,32 \pm 3,31)$  — у I групі,  $(172,45 \pm 7,86)$  мкмоль ГК/(хв · л) — у II групі ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** У хворих на первинний ОА, що перебігав ізольовано або в поєднанні із захворюваннями, що супроводжуються порушенням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, було встановлено статистично значущу активацію загального протеолізу за рівнями всіх досліджених показників. Такі зміни потребують медикаментозної корекції, що й буде предметом наших подальших досліджень.

## Клінічний перебіг уперше виявленого туберкульозу легень та туберкульозу/ВІЛ/СНІДу

**Н.С. Кравченко**

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

**С**воєчасне виявлення туберкульозу в закладах надання первинної медичної допомоги значною мірою залежить від знання особливостей клінічного перебігу туберкульозу. Погіршення демографічних процесів, міграція населення, поширення ВІЛ-інфекції впливають на зміну структури, а відтак і клінічний перебіг туберкульозу.

**Мета роботи** — визначити клінічні особливості перебігу туберкульозу легень уперше виявлених хворих та у хворих у поєднанні з ВІЛ/СНІДом.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано історії хвороби 65 хворих з уперше діагностованим туберкульозом (I група) і 57 хворих з туберкульозом у поєднанні з ВІЛ/СНІДом (II група).

**Результати та обговорення.** В обох групах переважали чоловіки працездатного віку (84,6%). Більшість пацієнтів до госпіталізації не працювали, серед хворих I групи працювали лише 29,2% осіб. Серед уперше виявлених хворих інфільтративний туберкульоз установлено в 53,3% випадків, дисемінований — у 43,1%, по одному випадку діагностовано вогнищевий, фіброзно-кавернозний, казеозну пневмонію. У пацієнтів II групи частіше діагностували казеозну пневмонію (7%) та поєднання легеневого процесу з позалегеновими специфічними ураженнями (29,9%). Бактеріовиділення виявлено відповідно у 67,7 і 52,6% хворих, деструктивні зміни — у 50,8 і 38,9% осіб I та II груп. У більшості пацієнтів обох груп установлено класичний поступовий розвиток симптомів, гострий початок — у 23,6 і 28,1% хворих. У разі поєднання туберкульозу з ВІЛ/СНІДом переважали виразні симптоми інтоксикації, що зумовлювало тяжкий стан цих хворих. У 84,5% хворих I групи спостерігали одночасно інтоксикаційний і бронхолегеневий синдроми.

Інтоксикація найчастіше супроводжувалася загальною слабкістю (88,2% хворих), підвищенням температури тіла (47,1%), втратою маси тіла (47,2% хворих). Серед бронхолегеневих симптомів домінував кашель (96,1%), задишка була у 35,3% хворих, біль у грудній клітці або відчуття дискомфорту — в 11,8% випадків. Жорстке дихання вислуховували у 73,8% хворих I групи, сухі або вологі дрібноміхурцеві хрипи — у 20,0% пацієнтів, переважно в осіб похилого віку або з тяжким перебігом процесу. Зміни в гемограмі спостерігали у 87,7% хворих (помірний лейкоцитоз — 43,1%, однаково часто паличкоядерний зсув уліво і лімфопенію — у 40,0%, збільшення ШОЕ — у 44,6% хворих).

**Висновки.** У хворих обох груп відмічено класичний перебіг туберкульозу з поступовим розвитком та відсутністю значних катаральних змін у легенях. У хворих з уперше діагностованим туберкульозом переважало поєднання інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів, у пацієнтів із ко-інфекцією частіше констатовано тяжкий стан, превалювали явища інтоксикації.

## Медико-соціальні аспекти організації лікування туберкульозу

**М.М. Савула**

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

**М**ета роботи — проаналізувати медико-соціальні аспекти організації амбулаторного лікування туберкульозу.

**Матеріали та методи.** У зв'язку з відомостями щодо переваг амбулаторного лікування туберкульозу проаналізовано дані хворих на туберкульоз легень, що за своїм складом відповідали контингенту хворих у Тернопільській області. Серед 105 пацієнтів були: 56,2% — мешканці села, 18,1% — особи пенсійного віку, 40,0% — ті, що проживають разом з дітьми.

**Результати та обговорення.** У 44,8% хворих відмічено незадовільні матеріальні умови і лише 22,8% мають доступ до Інтернету, який зазвичай не рекомендують для контролю лікування. У 36,2% пацієнтів установлено загрозливий супутній захворювання, третина (33,3%) зловживають алкогольними напоями, у 23,8% діагностовано хіміорезистентний туберкульоз (4-а кат.). Кожен із цих факторів має значення для вибору моделі лікування. Найвідповідальнішим є початок терапії, зумовлений епідеміологічною небезпекою, потребою встановлення переносності лікарських засобів, інколи тяжким станом пацієнта. У всіх осіб із супутніми хворобами виникла необхідність корекції хіміотерапії, хворі цієї самої групи найчастіше мали матеріальні труднощі. Усі мешканці села переривали амбулаторне

лікування через стан доріг, брак часу та відсутність контролю. Мешканцями села були 72% хворих 4-ї категорії, вони ж частіше погано переносили препарати II ряду, а 44% з них зловживали алкогольними напоями. Загалом 81,6% осіб з групи, що зловживають алкоголем, переривали амбулаторне лікування, хоча у 32,3% з них виявлено хіміорезистентність і вони епідеміологічно небезпечні.

**Висновки.** Початковий стаціонарний етап лікування доцільний для хворих із бактеріовиділенням до його припинення, хворих у тяжкому стані, із загрозовими супутніми хворобами, з обтяжливими соціальними факторами. Умовою ефективного амбулаторного лікування є організація належного контролю.

## Blood serum phospholipides in patients with TB/HIV co-infection and toxic hepatitis

**O.I. Choporova**

Kharkiv National Medical University

**H**IV-associated tuberculosis has recently acquired the character of a new epidemic, which is often accompanied by the development of toxic hepatitis (TG). Damage of the liver leads to an imbalance of serum lipids, an absolute decrease in  $\alpha$ -lipoproteins, 30% of which are phospholipids (PL).

**Objective** – to determine the changes in the spectrum of serum PL in patients with TB/HIV co-infection and toxic hepatitis.

**Materials and methods.** We studied the indices of PL serum fractions in 50 healthy individuals, 98 patients with TB/HIV co-infection who did not receive antiretroviral therapy (ART). The PL spectrum of blood serum in patients with the onset of TG during the 2 months of the intensive phase of chemotherapy even in early stage of the treatment was characterized by a greater imbalance of the PL fractions than in the whole group generally: the levels of general PL, phosphatidylserine (PS), sphingomyelin (SPM), and lisophosphatidylcholine (LPH) were slightly higher, and PH-below the level in healthy individuals.

**Results and discussion.** The increase in the relative level of LPH of blood serum in patients with TB/HIV co-infection and TG who did not receive ART can be explained by activation of phospholipase A2, which catalyzes the hydrolysis of the etheric bond of glycerophospholipids, resulting in the formation of lysophospholipids, while the revealed relatively low relative content of PH can be associated with a decrease in the activity of the enzyme phosphatidylethanolamine methyltransferase under the influence of mycobacterium tuberculosis, which leads to a decrease in the relative content of PH. The results of the study in the dynamics of treatment indicate a loss of integrity of the outer membrane of red blood cells, a decrease in the content of PH 1.1 times from  $(0.93 \pm 0.03)$  to  $(0.80 \pm 0.04)$  g/l ( $p < 0.05$ ), a certain compensatory increase in SPM), and the internal membrane (a 1.2-fold decrease in PS ( $p < 0.05$ ), with a tendency to a decrease in general PH. The proportion of values out of the normal range at the end of the intense phase of chemotherapy remained significant and comprise (22–94%).

**Conclusions.** The revealed changes in the serum phospholipid spectrum are a reflection of the bi-directional changes in biochemical processes in patients with TB/HIV co-infection and toxic hepatitis and are associated with their participation in resolving immunopathological processes in case of combined pathology.

## Особливості перебігу бронхіальної астми в дітей раннього віку

**О. Федорців<sup>1</sup>, А. Закреска<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

<sup>2</sup>Вища Школа Медична в Бялимстоку, Польща

**П**оширеність бронхіальної астми (БА) у світі зросла за останні десятиліття. Сьогодні БА є одним з найпоширеніших хронічних захворювань. Завдяки епідеміологічним даним не можна виключити, що офіційна статистика не відображає фактичну захворюваність на алергічні захворювання, зокрема й БА. Як показали результати великого міжнародного дослідження ISAAC, проведеного в десятках країн на всіх континентах (крім Антарктиди), що охопило понад 1 млн дітей у всьому світі, симптоми БА надзвичайно поширені. Епідеміологічні дослідження також показали, що у Східній Європі поширеність діагностованої бронхіальної астми в дітей є нижчою, ніж поширеність симптомів БА порівняно з країнами Західної Європи та іншими розвиненими країнами світу. Згідно з даними загальнонаціонального проекту ЕСАР (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce), а також міжнародних досліджень BUPAS (Belarus, Ukraine, Poland Asthma Study) і POLBUCAN (Poland, Belarus, Ukraine, Canada) поширеність БА залежить від місця проживання, статі та віку. Проект ЕСАР дав змогу також виявити регіональні відмінності щодо захворюваності на астму. Найчастіше захворювання діагностували серед обстежених дітей у Вроцлаві (7% дітей віком 6–7 років і 10% дітей віком 13–14 років), а найрідше – у Бялимстоку (2 та 4% відповідно). Автори дослідження ЕСАР зазначають, що багато випадків астми в дітей залишаються недиагностованими.

За сучасними даними БА – невиліковне захворювання, що призводить до постійного порушення дихальної функції. Пароксизмальна (нападова) задишка та виснажливий кашель значно погіршують якість життя хворих. Бронхіальна астма в дитячому віці є серйозною медичною та соціально-економічною проблемою. За критеріями поширеності, тяжкості перебігу, труднощів діагностики, терапії та реабілітації, соціальних та економічних проблем БА посідає провідне місце серед «захворювань століття». Це визначається низкою обставин, серед яких можна

виділити найважливіші: неухильне зростання захворюваності та смертності, ранній початок захворювання, гіподіагностика і пізнє встановлення діагнозу, труднощі діагностики (диференційної діагностики) у дітей раннього віку, поліетиологічність хвороби. Діагностика БА в дітей раннього віку є особливо утрудненою, оскільки свистяче дихання та кашель належать до найчастіших симптомів захворювань дитячого віку, особливо до третього року життя.

**Мета роботи** — провести аналіз літературних даних щодо особливостей перебігу БА в дітей раннього віку в країнах Східної Європи на прикладі України та Польщі.

**Матеріали та методи.** Опрацьовано 21 літературне джерело.

**Результати та обговорення.** Згідно з даними багатьох українських дослідників, бронхообструктивний синдром (БОС) реєструють у 10–30% дітей раннього віку, тобто хоча б один раз у житті бронхообструкція виникає в кожній 4-ї дитині віком до 3 років. Це зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями органів дихання, унаслідок чого запальний набряк та гіперсекреція легко блокують вузькі дихальні шляхи. У 50–80% хворих дітей БА формується в ранньому віці, при цьому її дебют у 40% випадків припадає на перших три роки життя. У 30–50% дітей БА маскується під гострий обструктивний бронхіт, часто на тлі гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Як відмічають науковці обох країн, основним провокуючим фактором при БА в дітей раннього віку є ГРВІ. Початкові вияви БА в дітей раннього віку нерідко мають характер БОС, супроводжують ГРВІ. Маскуючись ГРВІ з обструктивним бронхітом, БА інколи протягом тривалого часу залишається нерозпізнаною, а отже, хворі не отримують адекватного лікування. Науковці багатьох країн світу сьогодні пов'язують розвиток БА та її загострень з поєднаним впливом генетичної схильності та негативних чинників навколишнього середовища, зокрема вірусної інфекції.

За результатами досліджень О.Я. Дзюблик, у дітей раннього віку респіраторні інфекції, спричинені РС-вірусом, є найчастішою причиною появи свистячих хрипів, що виявляють у 40–70% випадків. При цьому віруси переважно розглядають як фактор, що підвищує ризик формування БА. Велике проспективне дослідження показало, що РС-вірусний бронхіоліт є найвагомим фактором ризику розвитку не тільки астми, а й атопії взагалі у дітей віком до 3 років. Українськими вченими проведено ідентифікацію нових респіраторних вірусів (метапневмовірусу, бокавірусу I типу, коронавірусів NL63 та HKU1) у дітей перших шести років життя, хворих на БА та обструктивний бронхіт, та доведено тригерну роль респіраторних вірусів у розвитку бронхообструктивного синдрому.

Польські науковці також відмічають, що вірусні респіраторні інфекції є найчастішою причиною захворювань бронхіальної непрохідності в дітей. Дослідження показують, що в дітей, які перенесли вірусний бронхіоліт чи іншу форму респіраторної інфекції, яка виявлялася свистячими хрипами в перших 2–3 роки життя, наявний підвищений ризик розвитку БА. Загострення хвороби частіше мають вияви рецидивів БОС, іноді псевдокруп або епізодів сухого нав'язливого чи кашлюкоподібного кашлю, свистячого дихання. Вияви хвороби виникають не тільки в нічні, а й у денні години. Тільки в окремих дітей хвороба виявляється типовими нападами ядухи.

Рання діагностика БА в дітей викликає труднощі у практичних лікарів і не перевищує 9,5%, що є вкрай незадовільним, оскільки призводить до гіподіагностики астми, пізнього лікування та ранньої інвалідизації.

У дітей віком до 5 років діагноз БА встановлюють винятково на підставі даних анамнезу та результатів клінічного спостереження, оскільки на сьогодні відсутні валідні критерії діагнозу БА у таких хворих. За умов повторення трьох епізодів бронхіальної обструкції в період ГРВІ в дитини перших років життя потрібно думати про можливість діагнозу БА.

Польські науковці відмічають, що в дітей раннього віку сухий нападаподібний кашель провокує багаторазове блювання, у них дуже швидко нарастають симптоми хвороби. Найчастішим симптомом астми в цьому віці є свистяче дихання під час інфікування або після інфекції дихальних шляхів, після плачу, ігор, а в немовлят — після годування. У дітей раннього віку відмічено три види свистячого дихання: ранні перехідні хрипи — у передчасно народжених дітей, експонованих на тютюновий дим, пов'язані переважно з вірусним інфікуванням дихальної системи, зазвичай зникають до 3-го року життя; хронічні хрипи з раннім початком — пов'язані з вірусними інфекціями дихальної системи, у дітей без ознак атопії, з початком до 3-го року життя і тривалістю навіть до 12-го року; хрипи з пізнім початком — зазвичай після 3-го року життя, у дітей з ознаками атопії з типовим перебігом IgE-залежної БА. У дітей до 5-го року життя тяжкість перебігу БА оцінюють тільки на основі клінічної картини.

Більшість науковців і практичних лікарів вважають, що вірогідність діагнозу БА в дітей перших 5 років життя збільшується за наявності: більше трьох епізодів свистячих хрипів, пов'язаних з дією тригерів; сімейного анамнезу астми (особливо в матері); клінічних виявів атопії у вигляді атопічного дерматиту, харчової алергії та/або алергічного риніту; еозинофілії в крові; ефективності пробної бронхолітичної та протизапальної терапії протягом не менше ніж 8–12 тиж лікування.

**Висновки.** 1. У дітей раннього віку встановлення діагнозу бронхіальної астми утруднено, оскільки в них алергічне захворювання часто маскується вірусно-бактеріальними процесами. 2. Утруднює встановлення діагнозу астми в цій віковій групі також неможливість проведення шкірних алергодіагностичних тестів та визначення показників функції зовнішнього дихання. 3. Детальний збір анамнезу з урахуванням усіх можливих факторів ризику та індивідуальний підхід до кожної дитини, у якої запідозрили бронхіальну астму, часто дає змогу уникнути діагностичних помилок.



## Шляхи верифікації туберкульозу сечостатевих органів у ВІЛ-позитивних осіб

О.В. Панасюк<sup>1–4</sup>, В.П. Мельник<sup>3</sup>, Г.В. Радиш<sup>2</sup>, О.Б. Голуб<sup>4</sup>, Л.І. Гетьман<sup>1,4</sup>, Г.В. Гончарова<sup>3</sup>, І.В. Антонюк<sup>3</sup>, А.С. Євдокимов<sup>1</sup>, Л.А. Коломійчук<sup>1</sup>, Я.В. Лопатіна<sup>1,4</sup>, Л.С. Ничипоренко<sup>1,4</sup>, Т.В. Супруненко<sup>1</sup>, Т.Г. Хурса<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», Київ

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

<sup>3</sup> ПВНЗ «Київський медичний університет»

<sup>4</sup> КЗ КОР «Київський обласний центр профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом»

**Мета роботи** — поділитися певним лікарським досвідом щодо реальних можливостей виявлення, діагностики та лікування туберкульозу (ТБ) сечостатевих органів (ТБССО) та інших органів у ВІЛ-позитивних пацієнтів.

**Матеріали та методи.** Нами проаналізовано ознаки виявлення та критерії діагностики ТБССО, зокрема й ТБ інших органів, у 33 ВІЛ-позитивних хворих на ТБССО, обстежених та пролікованих у період 2009–2019 рр. у низці медичних закладів України та клініках медичних університетів й інституті імені Л.В. Громашевського в Києві. ВІЛ-інфекцію підтверджено методом ІФА. Для виявлення, діагностики та лікування ТБССО та інших органів застосовано всі доступні сучасні методи, рекомендовані національними протоколами.

**Результати та обговорення.** Установлений вік хворих — від 27 до 57 років, переважала вікова група від 30 до 40 років (73,0 %), чоловіків було 70,0 %. ТБ нирок діагностовано у 24 (73,0 %) хворих, однаково часто ураження обох нирок (36,0%) й однієї нирки (33,0 %), зокрема і в поєднанні з ТБ сечового міхура та сечоводу та ТБ правого яєчка (по одному випадку). У решти діагностовано ТБ яєчка (6 випадків) або ТБ придатка матки (3 випадки). ТБССО в абсолютній більшості (94,0 %) випадків поєднувався з ТБ інших органів (лімфатичних вузлів — 82,0 %, легень — 60,0 %, нервової системи, серозних оболонок і печінки — по 33,0 %, кишечника й селезінки — по 20,0 %, очей — 6,0 %).

На початку обстеження та лікування розподіл ВІЛ-позитивних осіб за рівнем у їхній периферійній крові CD<sub>4</sub> був таким: від 1 до 99 кл/мкл — у 42,0 %, від 100 до 200 кл/мкл — у 36,0 % та понад 200 CD<sub>4</sub> кл/мкл — у решти 21,0 % випадків.

Усі хворі на ко-інфекцію ТБССО/ВІЛ отримували антимікобактеріальну терапію (АМБТ), з них за 1-ю категорією (55,0 %) — з приводу вперше діагностованого ТБ (ВДТБ); за 4-ю категорією (39,0 %) — з приводу рифампіцин-резистентного ТБ (РифТБ), ризику мультирезистентного ТБ (МРТБ) та мультирезистентного ТБ (МРТБ) і ТБ з розширеною резистентністю (РРТБ); за 2-ю категорією (6,0 %) — з приводу рецидиву ТБ (РТБ).

Антимікобактеріальну терапію поєднувано з антиретровірусною терапією (АРТ) у 21 (63,0 %) ВІЛ-позитивних хворих на ТБССО, при цьому у шести з них (20,0 %) розвинувся синдром відновлення імунної системи (СВІС), що свідчило про прогресування ТБ.

Серед ВІЛ-позитивних у 33 хворих на ТБССО вдалося підтвердити ТБ виявленням лабораторно мікобактерій ТБ (МБТ+) у шістьох (20,0 %) і виявленням туберкульозної гранульоми гістологічно (Гіст+) у сімох (21,0 %) та в решти 20 (59,0 %) хворих виявленням позитивної реакції організму на правильну АМБТ, зокрема на тлі ТБ інших органів, імунодефіциту, розвитку СВІС.

**Висновки.** 1. У ВІЛ-позитивної особи, переважно у віці 30–40 років з імунодефіцитом (CD<sub>4</sub> < 200 кл/мкл) після появи відомих ознак загального інтоксикаційного синдрому в поєднанні з виявленими геніталоуронефропатійними синдромами на тлі іншої локалізації туберкульозної органопатії вдається підтвердити їхню туберкульозну етіологію щонайменше одним з таких трьох діагностичних методів: виявлення мікобактерій туберкульозу (МБТ+), виявлення туберкульозної гранульоми (Гіст+), виявлення позитивної реакції організму на правильну антимікобактеріальну терапію.

2. Як свідчить наш досвід, у ВІЛ-позитивних пацієнтів ТБССО (A18.1+) поєднується здебільшого (94,0 %) з туберкульозом інших органів (лімфатичних вузлів — 82,0 %, легень — 60,0 %, нервової системи, серозних оболонок і печінки — по 33,0 %, селезінки і кишечника — по 20,0 %, очей — по 6,0 %).

## Алгоритм ведення випадків ко-інфекції туберкульоз кісток і суглобів/ВІЛ

О.В. Панасюк<sup>1–4</sup>, В.П. Мельник<sup>3</sup>, Г.В. Радиш<sup>2</sup>, О.Б. Голуб<sup>4</sup>, Л.І. Гетьман<sup>1,4</sup>, Г.В. Гончарова<sup>3</sup>, І.В. Антонюк<sup>3</sup>, А.С. Євдокимов<sup>1</sup>, Л.А. Коломійчук<sup>1</sup>, Я.В. Лопатіна<sup>1,4</sup>, Л.С. Ничипоренко<sup>1,4</sup>, Т.В. Супруненко<sup>1</sup>, Т.Г. Хурса<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», Київ

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

<sup>3</sup> ПВНЗ «Київський медичний університет»

<sup>4</sup> КЗ КОР «Київський обласний центр профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом»

**Мета роботи** — поділитися досвідом з використання алгоритму ведення випадків ко-інфекції туберкульоз (ТБ) кісток і суглобів та ТБКС/ВІЛ.

**Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням у період 2009–2019 рр. перебував 31 ВІЛ-позитивний хворий на ТБКС, зокрема й на ТБ інших органів, яких обстежували і лікували в клініках зазначених вище медичних університетів та ІЕІХ імені Л.В. Громашевського й медичних закладах Києва та дев'яти областей України. При

цьому застосовано стандартні, зокрема й сучасні методи обстеження та лікування, передбачені національними протоколами.

**Результати та обговорення.** Установлений вік хворих — від 26 до 56 років, переважала вікова група від 30 до 40 років (84,0 %) та жінки (55,0 %). ТБ хребта діагностовано у 24 (77,0 %) хворих, ТБ кульшового суглоба — у 4 (13,0 %) і ТБ коліна — у 3 (10,0 %). ТБКС в абсолютній більшості (84,0 %) випадків поєднувався з ТБ інших органів (легень — 55,0 %, лімфатичних вузлів — 42,0 %, серозних оболонок — 36,0 %, нервової системи — 22,0 %, селезінки — 9,0 %, печінки, кишечника, очей — по 6,0 %).

На початку обстеження й лікування розподіл ВІЛ-позитивних осіб за рівнем у їхній периферійній крові  $CD_4$  був таким: від 1 до 99 кл/мкл — у 16 (50,0 %), від 100 до 200 кл/мкл — у 9 (30,0 %) та понад 200  $CD_4$  кл/мкл — у решти 6 (20,0 %).

Усі хворі на ко-інфекцію ТБКС/ВІЛ отримували антимікобактеріальну терапію (АМБТ), з них за 1-ю категорією (41,0 %) — з приводу вперше діагностованого ТБ (ВДТБ); за 4-ю категорією (50,0 %) — з приводу рифампіцинрезистентного ТБ (РифТБ), ризику мультирезистентного ТБ (РМРТБ), мультирезистентного ТБ (МРТБ) і ТБ з розширеною резистентністю (РРТБ); за 2-ю категорією (9,0 %) — з приводу рецидиву ТБ (РТБ), іншого ТБ (ІТБ). АМБТ поєднано з антиретровірусною терапією (АРТ) у 25 (80,0 %) ВІЛ-позитивних хворих на ТБКС, при цьому у шістьох (20,0 %) з них розвинувся синдром відновлення імунної системи (СВІС), що свідчило про прогресування ТБ.

Серед ВІЛ-позитивних у 31 хворого на ТБКС вдалося підтвердити ТБ виявленням мікобактерій ТБ (МБТБ+) у вісьмох (26,0 %), виявленням туберкульозної гранульоми гістологічно (Гіст+) у шістьох (20,0 %) та в решти 17 (54,0 %) хворих виявленням спочатку позитивної реакції організму на правильну АМБТ, а після її завершення — вилікуванням ТБКС і ТБ інших органів, зокрема й на тлі імунодефіциту й розвитку СВІС.

**Висновки.** 1. У ВІЛ-позитивної особи, переважно віком 30–40 років, з імунодефіцитом ( $CD_4 < 200$  кл/мкл) після появи відомих симптомів загального інтоксикаційного синдрому в поєднанні з виявленими остеоартропатійними синдромами на тлі туберкульозної органопатії легеневої та іншої позалегеневої локалізації вдається підтвердити їхню туберкульозну етіологію щонайменше одним з двох відомих класичних діагностичних тестів: виявленням мікобактерій туберкульозу (МБТ+) та/або виявленням туберкульозної гранульоми (Гіст+), а також підтвердити клінічно отриманням спочатку позитивної реакції організму на правильну антимікобактеріальну терапію, а після її завершення — вилікуванням туберкульозу.

2. Як свідчить наш досвід, туберкульоз кісток і суглобів як клінічні його форми (A18.0+) здебільшого у ВІЛ-позитивних осіб (84,0 %) поєднується з туберкульозом іншої позалегеневої локалізації та/або туберкульозом легень.

## Рецидивуючі свистячі хрипи в дітей: труднощі диференційної діагностики

**Н.В. Банадига**

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

У сучасних умовах лікар первинної ланки (педіатр, сімейний лікар) усе частіше стикається з бронхообструктивним синдромом (БОС) чи свистячими хрипами в дітей. Звичайно, не потрібно забувати, що БОС може бути одним з клінічних виявів спадкової патології легень, вроджених вад бронхолегеневого комплексу або серця, патології верхніх відділів травного каналу тощо. Тобто труднощі діагностики реальні, і що молодшого віку дитина, то більше вимог до проведення діагностичного алгоритму. При цьому повторні свистячі хрипи, особливо в пацієнтів перших років життя, привертають особливу увагу з огляду на високу ймовірність БА та потребу підвищити якість життя пацієнта надалі.

**Мета роботи** — провести аналіз літературних даних стосовно рецидивуючих свистячих хрипів у дітей та труднощів диференційної діагностики.

**Матеріали та методи.** Опрацьовано 3 літературних джерела.

**Результати та обговорення.** Аналіз сучасної ситуації засвідчує, що в 45 % випадків діагноз БА встановлюють через 5–7 років з моменту перших БОС, а дебют останніх у 67,3 % випадків — у віці до 3 років. З цих міркувань зростає значення ретельної диференційної діагностики та поглибленого вивчення анамнезу (алергологічного та генетичного).

Під час усебічного обстеження хворого спершу диференціюють БОС інфекційного характеру з БОС алергійного патогенезу. Найявні клінічно при БОС інтоксикаційний синдром, запальні зміни в гемограмі, відсутність обтяженого алергологічного та генетичного анамнезу зумовлюють виключати ймовірні вроджені вади бронхолегеневої системи; вроджені вади серця; спадкові (зокрема муковісцидоз) та інфекційні (туберкульоз) хвороби органів дихання; сторонні тіла органів дихання; патологію верхніх відділів травного каналу, що супроводжується гастроєзофагеальним рефлюксом; глистяну інвазію (токсокароз, аскаридоз); вогнища хронічної інфекції.

У дітей із повторними БОС треба звертати увагу на такі клінічні ознаки: тривалість симптомів на тлі інфекції дихальних шляхів понад 10 днів з частотою 2–3 рази на рік; погіршення стану дитини, зокрема вночі; у проміжку між періодами БОС може турбувати нерегулярний кашель, спровокований емоційним або фізичним навантаженням. Усе це посилює цілеспрямовану увагу на предмет імовірної БА.

У разі встановленого обтяженого алергологічного анамнезу в дитини та обтяженого генетичного в родині лікар має підстави думати про БА за умови повторних випадків БОС. Згідно з міжнародними та вітчизняними рекомендаціями використовують доступний клінічний індекс (*asthmapredictive index*). Він охоплює великі (БА у батьків, атопічний дерматит у дитини) та малі (алергійний риніт, еозинофілія крові, БОС поза ГРВІ в дитини) критерії ризику БА. Потрібно зауважити, що особливе вагоме значення має факт БА саме по материнській лінії.

Якщо епізоди свистячих хрипів спостерігають упродовж року тричі або частіше, наявний певний ризик виникнення БА. У такій ситуації лікар первинної ланки керується такими положеннями:

- діагностовано лише еозинofilію: імовірність БА дуже низька, потрібно виключати інші причини;
- одиничні ізольовані симптоми (атопічний дерматит або батьки страждають на БА, або в дитини алергічний риніт чи вияви харчової алергії, або свистяче дихання спостерігають поза виявами гострої респіраторної вірусної інфекції) — імовірність БА висока;
- поєднання двох або більше симптомів — імовірність БА висока.

Практичному лікарю доцільно застосувати клінічний індекс (*asthmapredictive index*) і за його результатами визначитися з попереднім діагнозом.

За умови наявних трьох та більше епізодів БОС протягом року в поєднанні з одним (із двох) великим фактором або двома (із трьох) малими факторами лікар (педіатр, лікар загальної практики — сімейний лікар) має підстави розпочати пробну протизапальну терапію. З цією метою призначають курс антилейкотрієнових препаратів («Монтелукаст») хворим віком понад 2 роки тривалістю 3 міс у вікових дозах.

**Висновки.** 1. Рецидивуючі свистячі хрипи в педіатричній практиці значно поширені та супроводжуються труднощами діагностики, низькою обізнаністю лікарів з раннім дебютом бронхіальної астми.

2. Застосування клінічного індексу (*asthmapredictive index*) у практичній роботі допомагає лікарю своєчасно діагностувати БА в дітей.

## Частота хіміорезистентного туберкульозу в Малопольській лікарні захворювань легень та реабілітації імені Едмунда Войтили (Польща)

Кшиштоф Гжесік<sup>1</sup>, Леонід Грищук<sup>2</sup>, Єва Гжеготек<sup>1</sup>, Іванна Мазур<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Малопольська лікарня захворювань легень та реабілітації імені Едмунда Войтили, Краків, Польща

<sup>2</sup> Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

<sup>3</sup> Тернопільський обласний протитуберкульозний диспансер, Україна

Хоча Польща не належить до країн з високим показником захворюваності на туберкульоз, ця проблема залишається актуальною і для цієї країни. Туберкульоз наразі не ліквідовано в жодній країні світу, і він посідає перше місце в структурі смертності від інфекційної патології. Однією з причин зростання захворюваності туберкульозу у світі є розвиток резистентності до протитуберкульозних препаратів, що є не тільки медичною, а й соціальною проблемою сьогодення та призводить до значного збільшення вартості курсу та терміну лікування.

**Мета роботи** — проаналізувати характер перебігу хіміорезистентного туберкульозу в Малопольській лікарні захворювань легень та реабілітації імені Едмунда Войтили.

**Матеріали та методи.** Для визначення частоти хіміорезистентного туберкульозу проведено аналіз історій хвороби 29 пацієнтів, яких лікували протягом останніх п'яти років у Малопольській лікарні захворювань легень та реабілітації імені Едмунда Войтили.

**Результати та обговорення.** Середній вік пацієнтів становив 49,48 року. Осіб віком до 50 років було 11 (37,93 %), понад 50 років — 18 (62,07 %). Серед пацієнтів переважали особи чоловічої статі 23 (79,31 %), жінок було шестеро (20,69 %). Переважно хворіли жителі міста — 18 (62,07 %), села — 11 (37,93 %). Середня тривалість лікування в стаціонарі становила 289,5 ліжко-днів. Розподіл за профілем резистентності був таким: хворих на МРТБЛ було 19 (65,5 %), РРТБ — 9 (31,03 %), ПРТБ — 1 (3,45 %). За типом туберкульозного процесу хворих розподілено так: ВДТБЛ — 14 (48,28 %), РТБЛ — 11 (37,93 %), лікування неефективне або лікування після перерви — у чотирьох (13,8 %).

Під час поступлення до стаціонару мали скарги на: кашель — 16 (55,17 %) хворих, втрату маси тіла — 10 (34,48 %), задишку — 8 (27,59 %), підвищену температуру тіла — 8 (27,59 %), втрату апетиту та пітливість — шестеро (29,69 %), рідше — на кровохаркання та біль у грудній клітці — четверо (13,79 %). У п'ятьох пацієнтів (17,24 %) скарг не відмічено.

У 25 (86,21 %) хворих діагностовано супутні захворювання: бронхіт — у вісьмох (32 %), психічні захворювання — у п'ятьох (20 %), серцево-судинні хвороби — у п'ятьох (20 %), печінкову недостатність — у двох (8 %), ниркову недостатність — у двох (8 %), цукровий діабет — у двох (8 %), захворювання суглобів — в одного (4 %).

Результати лікування на кінець основного курсу хіміотерапії: ефективне лікування (вилікування + лікування завершене) — у 10 (34,48 %) пацієнтів, невдале лікування — у вісьмох (27,6 %), лікування перерване — у двох (6,9 %), продовжує лікування — дев'ятеро (31,03 %).

**Висновки.** Для досягнення позитивного вирішення актуальної проблеми хіміорезистентного туберкульозу потрібно вдосконалювати та змінювати схеми лікування з упровадженням нових препаратів, забезпечувати пацієнтів на туберкульоз у період реабілітації санаторно-курортним оздоровленням, дотримувати інфекційного контролю лікування.

## Поширеність ураження печінки на тлі цукрового діабету 2-го типу

О.А. Козак, І.Я. Господарський

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Цукровий діабет (ЦД) супроводжується порушенням усіх видів обміну в організмі людини, що часто призводить до ураження печінки у таких хворих. У зв'язку з цим вивчення ураження печінки у хворих на цукровий діабет має велике значення.

**Мета роботи** — провести аналіз даних літератури стосовно поширеності ураження печінки на тлі цукрового діабету 2-го типу.

**Матеріали та методи.** Для вирішення питання про актуальність цієї теми нами було переглянуто та опрацьовано літературу, статистичні дані ВООЗ та МОЗ України, історії хвороби та результати досліджень у пацієнтів, які перебували на лікуванні в Тернопільській університетській лікарні.

**Результати та обговорення.** Згідно з опрацьованою медичною документацією 288 пацієнтів у більшості з них (приблизно 70%) виявлено те чи те ураження печінки — у половини всіх обстежених на ЦД 2-го типу відмічено збільшення печінки, а у 63% — ознаки жирового гепатозу, у 70% пацієнтів — зміни біохімічних показників крові функції печінки. Також було описано випадки захворювань печінки на тлі цукрового діабету, які важливо диференціювати з аналогічними в людей, що не хворіють на цукровий діабет. Крім того, за даними ВООЗ та МОЗ України, за останніх 10 років спостерігається тенденція до поширення захворювань печінки саме в людей, які хворіють на цукровий діабет 2-го типу (від 45 до 87%). Саме ці дані дають нам підстави запідозрити взаємозв'язок цих двох захворювань.

**Висновки.** Результати обстеження пацієнтів та огляд опрацьованої нами літератури свідчить, що дослідження захворювань печінки на тлі цукрового діабету 2-го типу є актуальним питанням та потребує подальшого етіологічного, патогенетичного, імунологічного вивчення.

## Перспективи легеневої реабілітації в пацієнтів на туберкульоз легень в Україні

**Т.Г. Бакалюк, Г.О. Стельмах, Н.Р. Макарчук**

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

**Т**уберкульоз є дев'ятою провідною причиною смертності в усьому світі. ВООЗ рекомендує орієнтуватися на раннє виявлення, діагностику та стандартизоване контрольоване лікування хворих на туберкульоз.

**Мета роботи** — провести аналіз даних літератури щодо перспективи легеневої реабілітації в пацієнтів на туберкульоз легень в Україні.

**Матеріали та методи.** Опрацьовано сім літературних джерел.

**Результати та обговорення.** Згідно з наказом МОЗ України № 2331 від 13.12.2018 до довідника кваліфікаційних характеристик внесено нову спеціальність «Лікар фізичної та реабілітаційної медицини». Одним із завдань такого спеціаліста є організація, очолення та забезпечення координації виконання повного реабілітаційного циклу: медичне та реабілітаційне обстеження, установлення реабілітаційних цілей, визначення реабілітаційних втручань, необхідних для досягнення цих цілей. Лікарі фізичної та реабілітаційної медицини (ФРМ) очолюють реабілітацію широкого спектра захворювань та взаємодіють з більшістю медичних спеціальностей.

Діагноз у ФРМ — це взаємодія між медичним діагнозом та специфічним функціональним оцінюванням, яке базується на концептуальній структурі «Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я» (МКФ) і фокусується на функціонуванні людини, її активності й участі. Тобто сучасна реабілітація як комплексна мультидисциплінарна стратегія впливу на організм свідчить про необхідність розгляду пацієнта в рамках складної біопсихосоціальної системи, що взаємодіє з навколишнім середовищем.

Навіть за оптимальної медикаментозної терапії у хворих на туберкульоз відмічено значний дефіцит функціональних можливостей: загальну слабкість, низьку працездатність, депресію, дисфункцію скелетних та дихальних м'язів, малорухливий спосіб життя, зниження маси тіла, втрату соціального статусу. І тому важливою є актуальність впровадження програм легеневої реабілітації (ЛР) у лікування туберкульозних пацієнтів.

На сьогодні ЛР — це мультидисциплінарна, заснована на доказовій базі, всеохоплююча система заходів для пацієнтів із хронічними захворюваннями органів дихання. Інтегрована в щоденне лікування легеневої патології реабілітація покликана зменшити вияви хвороби, оптимізувати функціональний статус хворого і знизити вартість лікування за рахунок стабілізації або зменшення системних виявів хвороби. Також це рекомендація багатопрофільного та багатогранного втручання, що покращує фізичний та психологічний стан осіб із хронічними респіраторними захворюваннями, підвищує фізичну толерантність та якість життя таких пацієнтів. Однак послуги з ЛР в Україні є недостатньо забезпеченими.

Узагальнюючи сучасну практику ЛР, потрібно зазначити, що ЛР — це реабілітаційна технологія, особливість якої полягає в наявності ключових компонентів традиційної ЛР, такі як відповідні індивідуалізовані рецепти фізичних вправ, навчання про самоменеджмент, вимірювання результатів та оцінка проведеної ЛР у пацієнтів із хронічною дисфункцією легень після проведеного лікування туберкульозу, визначення здатності до фізичного навантаження, тести легеневої функції, якість життя тощо. Дані літератури свідчать, що ЛР сприяє поліпшенню легеневої функції, толерантності до фізичних навантажень, зменшенню симптомів порушення функції легень у пацієнтів після лікування легеневої форми туберкульозу.

**Висновки.** Реалізація цілісної системи ЛР можлива не тільки у спеціалізованих пульмонологічних закладах, пульмонологічних реабілітаційних центрах, а й в амбулаторних та домашніх умовах. Легенева реабілітація є ефективним втручанням у хворих із перенесеним туберкульозом, і її має бути впроваджено в схему лікування та рекомендовано всім пацієнтам.



## Кореляційний портрет на основі показників крові у хворих з уперше діагностованим туберкульозом легень

Д.В. Вакуленко<sup>1</sup>, Н.О. Кравець<sup>1</sup>, Л.А. Гришук<sup>1</sup>, О.М. Окусок<sup>1</sup>, Н.Я. Климук<sup>1</sup>, А.В. Семенець<sup>1</sup>,  
О.М. Кучвара<sup>1</sup>, О.В. Кутакова<sup>2</sup>, О.В. Гевко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

<sup>3</sup>Тернопільський національний технічний університет імені Івана Пулюя

Новий етап протидії туберкульозу (ТБ) на глобальному рівні розпочато у травні 2014 р., коли Всесвітня асамблея охорони здоров'я (м. Женева, Швейцарія) схвалила Глобальну стратегію «Покласти край ТБ» на період 2016–2035 рр., що узгоджується із завданнями Цілей сталого розвитку до 2030 р., прийнятих Організацією Об'єднаних Націй. Головним завданням у рамках реалізації нової Глобальної стратегії ВООЗ з протидії ТБ до 2035 р. є звільнення світу від ТБ з досягненням нульового рівня захворюваності, смертності та збереженням бюджету кожної родини, у якій є хворий на ТБ.

**Мета роботи** — провести кореляційний аналіз показників у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ) на момент поступлення до стаціонару і через 2 міс лікування.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 30 осіб: I група — практично здорові донори (контрольна) — 15 осіб та II група — 15 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень до лікування і через 2 міс терапії протитуберкульозними препаратами першого ряду.

Спостереження проведено в інтенсивній фазі лікування — 2 міс. Було побудовано кореляційний портрет залежності між показниками загального та біохімічного аналізу крові у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ).

**Результати та обговорення.** У хворих на ВДТБЛ на момент поступлення до стаціонару до початку лікування показники вірогідно відрізнялися від показників контрольної групи, такі як рівень лімфоцитів нижчий від норми та підвищений рівень гранулоцитів. У відсотковому відношенні також спостерігали збільшення рівня гранулоцитів. Через 2 міс терапії вірогідно збільшились абсолютна кількість лімфоцитів та моноцитів відносно показників на момент поступлення. Під час проведення кореляційного аналізу даних на момент поступлення встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнями лімфоцитів і АЛАТ ( $r = 0,5266$ ) та високої сили між рівнями лімфоцитів та гамма-глутамінтранспептидазою (ГГТП) ( $r = 0,7024$ ). За результатами через 2 міс терапії спостерігали такі кореляційні зв'язки — зв'язок середньої сили між рівнями лімфоцитів і АсАТ ( $r = 0,4228$ ), зв'язок середньої сили між рівнями лімфоцитів і лактатдегідрогенази ( $r = 0,3770$ ) та зв'язок середньої сили між рівнями моноцитів і ГГТП ( $r = 0,4020$ ).

**Висновки.** Під час аналізу кореляційного портрета взаємозв'язку показників загального та біохімічного аналізу крові у хворих на ВДТБЛ встановлено, що найважливішими є такі показники загального аналізу крові, як гранулоцити, гематокритне число, середній об'єм еритроцитів, середній уміст гемоглобіну в еритроциті, кількість тромбоцитів. У біохімічному аналізі крові мають значення АЛАТ та ГГТП, після інтенсивної фази лікування — непрямий білірубін, ЛДГ і ЛФ.

## Уперше діагностований туберкульоз легень, гемограма, функціональні порушення печінки, кореляційний портрет. Поширеність коморбідної патології туберкульозу та цукрового діабету

Л.Д. Тодоріко<sup>1</sup>, І.О. Сем'янів<sup>1</sup>, М. Думітру<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Румунська асоціація хворих на туберкульоз, Бухарест, Румунія

За прогнозами ВООЗ, до 2035 р. цукровий діабет (ЦД) буде діагностовано майже в 592 млн осіб. Зважаючи на те що за оціночними даними щороку в світі хворіють на туберкульоз (ТБ) 11 млн осіб, подвійне захворювання ТБ/ЦД загрожує перетворитися на глобальну проблему громадського здоров'я.

Чисельні дослідження доводять, що неконтрольований перебіг ЦД може призвести до багатьох ускладнень, охоплюючи судинні захворювання, полінейропатію та підвищену чутливість до інфекцій. Доведено, що ЦД може спричинювати підвищену сприйнятливості до ТБ за механізмами, безпосередньо пов'язаними з гіперглікемією та клітинною інсулінопенією, а також непрямим впливом на функцію макрофагів та лімфоцитів, що зумовлює зменшення опірної здатності організму.

**Мета роботи** — установити частоту виявлення та ефективність лікування коморбідної патології ТБ/ЦД.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз 1687 медичних карт стаціонарного хворого (ф. № 003/о), занесених до реєстру клінічної бази Чернівецького обласного протитуберкульозного диспансеру.

**Результати та обговорення.** Провівши ретроспективне дослідження, ми встановили, що поліморбідність ТБ/ЦД трапляється в 6,6% випадків. Щодо гендерного розподілу, то в досліджуваній вибірці переважають чоловіки, що є статистично звичною картиною для пацієнтів з ТБ. Згідно з віковим розподілом переважали особи середнього та похилого віку, проте коморбідність ТБ та ЦД вірогідно частіше відмічено серед осіб віком понад 45 років (достовір-на різниця становила 3,9 разу;  $p = 0,05$ ).

За результатами нашого дослідження встановлено, що в 16,9% випадків ТБ з діагностованою полі- та коморбідністю рееструють ЦД. У досліджуваній групі пацієнтів вірогідно частіше діагностують поширені форми туберкульозу (58% — дисемінована клінічна форма). У вибірці коморбідності ТБ/ЦД переважав цукровий діабет 2-го типу, який було встановлено у 81,4% випадків.

Коморбідність ТБ/ЦД установлено переважно в пацієнтів із чутливою формою ВДТБ. Тільки в 7,2% пацієнтів виявлено МРТБ і в 3,4% — моно- та полірезистентність. Ще одним вагомим критерієм тяжкості цієї поліморбідності є показник бактеріовиділення, 90% усієї вибірки склали пацієнти з бактеріовиділенням.

Аналіз показника ефективності лікування коморбідності ТБ/ЦД при чутливому ТБ продемонстрував низький відсоток ефективності — 54% (проти загального по Україні в цій групі 76,77%), високий показник смертності — 11%, що також значно перевищує середній по Україні серед осіб із чутливим туберкульозом.

**Висновки.** Поєднання туберкульозу та цукрового діабету є загальносвітовою загрозою для громадського здоров'я. Покращення розуміння двонаправленого взаємозв'язку обох захворювань є необхідним для належного планування та співпраці щодо зменшення навантаження подвійного захворювання — діабету та туберкульозу.

## Immuno-cytokine regulation in resistant tuberculosis

### I.V. Yeremenchuk

HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

Globally, 3.5% of new TB cases and 18% of previously treated cases had MDR/RR-TB. The highest proportions (> 50% in previously treated cases) are in countries of the former Soviet Union. Among cases of MDR-TB in 2017, 8.5% (95% confidence interval, 6.2–11%) were estimated to have extensively drug-resistant TB (XDR-TB). Despite significant progress achieved in TB control, the role of individual cytokines (CK) in the development of drug resistant forms of TB remains unclear.

**Objective** — to determine the features of cytokine regulation in patients with multi drug resistant pulmonary tuberculosis and their role in development of the systemic inflammatory response.

Methods of investigation — clinical, radiological, biochemical, microscopic, microbiological, immune-enzymatic and statistical study methods. ELISA assessment of CK plasma concentrations, particularly interleukins (IL) IL-6, IL-10, IL-18 was performed with the analyzer Sunrise, Tecan Austria, using kits of reagents (JSC Vector-Best, Novosibirsk, Russia) for determining the concentration of human CK in human biological fluids (blood plasma of patients with TB), according to the manufactures instructions.

**Materials and methods.** Study design — open randomized observation study (case control). Were enrolled 116 patients with pulmonary TB. All subjects were randomized in 3 study cohorts: cohort 1 (41 subjects) were included patients with newly diagnosed pulmonary TB, with preserved sensibility to TB drugs; cohort 2 (63 subjects) were included multidrug-resistance TB (MDR TB) patients with confirmed resistance to at least 3 first line TB drugs (HRS), cohort 3 (12 subjects) were included patients with extensively resistance (XDR TB), control group (20 subjects) were included healthy humans.

**Results and discussion.** We carried out a comparative analysis of certain pro- and anti-inflammatory CK that shows a significant increase in the plasma concentration of cytokines in TB groups *vs.* control group. So, the blood concentrations of IL-6 in all groups TB groups were significantly increased compared to control group, there was a 11.08 fold increase in group 1, 13.9 fold increase in group 2, and 4 fold increase in group 3 of IL-6 level ( $p < 0.01$ ). A significant intergroup difference was found of plasma concentration of IL-6 between patients with sensitive and resistant TB. Thus, the level of IL-6 in group 2 was 1.7 fold increased, compared to group 1 ( $p_1 < 0.01$ ). However, in patients of group 3 marked reduction in IL-6 concentration was compared to group 1 — 2.8 fold ( $p < 0.001$ ) and group 2 — 3.5 fold ( $p_3 < 0.001$ ). Low values of IL-6 in patients XDR TB, in our opinion, can lead to chronic carrier of intracellular infection, rapidly progressive course of the inflammatory process, which poorly responds to anti-TB treatment and, probably, is one of the factors producing their own XDR TB forms due to prevalence of humoral immune responses. A pronounced activation of all phases of the inflammatory niprocess in all study cohorts compared to control group, probably, is indicated by the increase in the level of anti-inflammatory IL-10. Thus, in group 1 level of IL-10 increased by 2.3 folds, in group 2 — 1.8 folds, in group 3 — by 1.9 folds ( $p < 0.01$ ), this indicate on inhibition of cellular immunity and perhaps the beginning of specific chronic inflammatory process. The plasma concentration of IL-10 in sensitive TB patients has increased by 1.2 folds compared to group 2 and 3 ( $p_1 < 0.001$ ,  $p_2 < 0.01$ ). There were no statistically significant differences in concentration of IL-10 in group 2 and 3 ( $p_3 > 0.4$ ). The activity of IL-18, whose role is to improve the resistance to intracellular pathogens and is essential for the formation of anti-TB acquired immunity, significantly increased in sensitive and MDR TB patients compared to control group. For example, in grouпу1 there is a 2 fold IL-18 increase ( $p < 0.001$ ), respectively, in group 2 — 1.2 fold ( $p < 0.1$ ). However, in patients XDR TB there is a tendency to reduce the plasma concentration of this cytokine below the level of control group. The level of IL-18 in group 3 decreased by 1.4 folds in comparison with control group ( $p < 0.05$ ). Intergroup difference of plasma concentration of IL-18 in sensitive and MDR TB patients was proved. Thus, in group 2 *vs.* group 1 there is a 1.6 folds decrease of IL-18 ( $p_1 < 0.001$ ), IL-18 decrease in group 3 *vs.* group 1 was of 2.7 folds ( $p_2 < 0.001$ ). Also, there is a decrease of IL-18 concentration in group 3 of 1.7 folds compared to group 2 ( $p_3 < 0.05$ ). The difference in plasma concentration of IL-18 in sensitive and MDR TB patients is on the ultimate level of statistical significance ( $p_{1,2} < 0.001$ ).

**Conclusions.** Assessment of IL-6 plasma concentration in pulmonary MDR TB *vs.* sensible TB patients revealed a significant 1.7 folds increase ( $p_1 < 0.01$ ), and, respectively, a significant 1.2 folds decrease in the level of IL-10 and IL-18 ( $p_1 < 0.001$ ), these confirm the strengthening of endogenous intoxication, cytotoxic hypoxia and activation «systemic inflammatory response» syndrome.

## Oxidative modification of proteins in the hepatocytes of patients with tuberculosis

R. Crisan-Dabija<sup>1</sup>, L. Todoriko<sup>2</sup>, I. Semianiv<sup>2</sup>, E. Lesnic<sup>3</sup>, M. Dumitru<sup>4</sup>

<sup>1</sup>University of Medicine and Pharmacy Grigore T. Popa, Iasi, Romania

<sup>2</sup>HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

<sup>3</sup>State Medicine and Pharmacy University Nicolae Testemitanu, Chisinau, Republic of Moldova

<sup>4</sup>Romanian TB patients association, Bucharest, Romania

**Objective** – to evaluate the oxidative modification of proteins and limited proteolysis in hepatocytes in patients with resistant forms of pulmonary tuberculosis.

**Materials and methods.** A prospective pathomorphological study of 60 patients with confirmed pulmonary tuberculosis (clinical and anatomopathological) deaths from various causes. To evaluate the intensity of free radical processes in hepatocytes, we used a methodology developed by I.S. Davydenko, 2003. Histologic sections were stained with bromphenol blue for Michel Calvo.

**Results and discussion.** When comparing the digital data indicated in our study, it is evident that changes of proteins properties in average tendencies run virtually identically in hepatocytes of different zones of comparison group. Thus, the difference is unlikely ( $p > 0.05$ ) when comparing R/B ratio (specific staining of acid and basic proteins by Michel-Calvo) in the hepatocytes of zones I, II and III of the comparison group. A similar trend is observed in the analysis of average values of the optical density of a specific colouration on the free amino group of proteins by A. Yasuma and T. Ichikava.

The analysis of the all parameters showed a linear increase in the intensity of oxidative protein modification and limited proteolysis from zone I to III (from the periportal to the centrolobular parts of the acinus) in all subgroups of the main group according to the acinus zone (by Rappoport).

**Conclusions.** Pulmonary tuberculosis leads to increased processes of free radical oxidation of proteins with characteristic effects – increased proteolysis and oxidation of amino groups of proteins – in hepatocytes of the liver.

## Ситуація щодо показника летальності при захворюваннях органів дихання: реалії сьогодення

Л.Д. Тодоріко

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

**Х**вороби органів дихання залишаються найпоширенішою патологією в структурі захворюваності населення України та є глобальною проблемою охорони здоров'я насамперед унаслідок їхньої значної поширеності серед працездатного населення, постійного прогресування, частого поєднання різних патологій легень та обтяжливого впливу на супутні захворювання.

**Мета роботи** – оцінити ситуацію щодо показника летальності при захворюваннях органів дихання з позицій сьогодення.

**Матеріали та методи.** Використано тестовий доступ до різноманітних повнотекстових і реферативних баз даних.

**Результати та обговорення.** За даними центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України смертність від хвороб органів дихання зростає з 28,7 у 2017 р. до 33,2 у 2018 р. на 100 тис. населення. Однією з причин такого зростання є підвищення показника смертності від пневмонії, що також збільшився з 11,7 у 2017 р. до 15,3 у 2018 р. на 100 тис. населення. Такої самої тенденції до незначного зростання зазнає і показник смертності від хронічних хвороб нижніх дихальних шляхів – з 14,1 у 2017 р. до 14,2 у 2018 р. на 100 тис. населення.

Залишається стабільним показник смертності від бронхіальної астми (БА) та астматичних станів, який у 2018 р. порівняно з 2017 р. практично не зазнав змін та становив 0,3 на 100 тис. населення.

Викликає занепокоєння зростання показника лікарняної летальності:

– при пневмонії він збільшився з 1,43 у 2017 р. до 1,59 у 2018 р.;

– при бронхіальній астмі – з 0,03 у 2017 р. до 0,06 у 2018 р.;

– при інших обструктивних хворобах легень цей показник збільшився з 1,42 у 2017 р. до 1,59 у 2018 р. на 100 тис. дорослого населення.

**Висновки.** Пріоритетними заходами в Україні щодо подолання хвороб органів дихання та зменшення показника смертності від них має бути не тільки продовження, а й суттєве збільшення фінансування таких заходів: поінформування населення з питань профілактики, виявлення та лікування хвороб органів дихання; посилення контролю за лікуванням хворих на усіх етапах лікування; розвиток психосоціальної підтримки пацієнтів; удосконалення системи підвищення кваліфікації медичних працівників з пріоритетом персоніфікованого лікування та антропоцентричного менеджменту.

## Парадигма ХОЗЛ: чому зростає показник смертності

Л.Д. Тодоріко

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

За даними щорічних рапортів ВООЗ захворювання органів дихання перебувають у рейтингу ТОП-10 причин смертності та інвалідності у світі. Зокрема на гострі інфекції нижніх дихальних шляхів та туберкульоз припадає основний тягар смертності.

Пріоритетом у галузі респіраторної медицини є запобігання хворобам, профілактика та контроль над хронічними формами, зокрема такими знаковими, як хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальна астма, хронічний бронхіт, гострі респіраторні вірусні інфекції, пневмонії через обмін інформацією, знаннями та найкращими практиками, пропагування здорового способу життя.

**Мета роботи** — оцінити ситуацію щодо поширених захворювань бронхолегеневої системи та аналіз перспектив встановлення контролю над ХОЗЛ з позицій сьогодення.

**Матеріали та методи.** Використано тестовий доступ до різноманітних повнотекстових та реферативних баз даних.

**Результати та обговорення.** Аналіз останніх наукових джерел показав, що актуальною проблемою сьогодення є прогресуюче збільшення захворюваності на ХОЗЛ. Поширеність ХОЗЛ збільшується з року в рік, за період 1990—2015 рр. захворюваність на цю патологію зросла на 45%. Імовірно, ця цифра не зовсім точна через проблему гіподіагностики ХОЗЛ у країнах Африки і Близького Сходу.

Незважаючи на значні досягнення щодо розкриття механізмів розвитку ХОЗЛ, значущий прогрес у клінічній фармакології бронхолітиків та препаратів базисної дії з протизапальною активністю, ця недуга має негативну динаміку епідеміології та посідає 4-е місце в структурі причин смертності. І на сьогодні — це єдине захворювання, смертність при якому продовжує зростати.

За 2016 р. у світі від ХОЗЛ загинули 3 млн осіб, що складає 5% усіх смертей. За даними ВООЗ, понад 50% пацієнтів із ХОЗЛ звертаються до фахівців на пізніх стадіях захворювання. Проте встановлено, що ранній початок лікування хворих на ХОЗЛ запобігає подальшому прогресуванню захворювання, забезпечує можливість ведення хворим активного способу життя та достатню його якість упродовж багатьох років.

Згідно з даними ВООЗ на ХОЗЛ помірного та тяжкого ступеня страждають приблизно 65 млн осіб. Показано, що 90% випадків смертей від ХОЗЛ припадає на країни з низьким та середнім рівнем доходів населення.

В Україні до 2009 р. випадки захворювання на ХОЗЛ не наводили в медичній звітності у вигляді окремого показника, і тільки з 2009 р. ХОЗЛ виділено в окрему форму статистичної звітності — рядок 11.15 рубрики J 44 «Інші обструктивні захворювання легень». У 2009 р. було зареєстровано 377 000 випадків захворювання на ХОЗЛ, а у 2010 р. — понад 420 000. Реальна поширеність ХОЗЛ у нашій країні становить не менше ніж 3,5—4,2% серед дорослого населення. За останні роки відбулося зростання захворюваності на ХОЗЛ на 16% порівняно з 2015 р. У цілому за останніми даними в Україні 4% населення хворіють на ХОЗЛ.

В Україні, де низький рівень доходів населення, пацієнт не доживає до термінальних стадій ХОЗЛ та помирає від інфекцій нижніх дихальних шляхів. Середня тривалість життя пацієнта з ХОЗЛ після встановлення II групи інвалідності становить 5,5 року.

Згідно з результатами скринінгових досліджень, які оцінювали поширеність ХОЗЛ у країнах Європи, встановлено, що на цю недугу страждають понад 44 млн осіб, тобто 7,4% усього населення Європи. При цьому серед міських жителів поширеність становить 10,2%, серед курців — 15,4%, серед колишніх курців — 10,7%, серед осіб, що ніколи не курили, — 4,3%. У країнах Євросоюзу витрати на лікування захворювань органів дихання складають 6% усього бюджету, виділеного на охорону здоров'я, із них 56% (38,6 млрд євро) припадає на ХОЗЛ. Загалом на ХОЗЛ витрачають 13% усіх витрат на наукові дослідження.

За даними DALY (методологія, яка визначає, яку частку в загальній смертності та непрацездатності становить та чи інша медична проблема, і відображає суму років, утрачених через передчасну смерть, і років, прожитих із непрацездатністю, з урахуванням тяжкості захворювання) ХОЗЛ у 1990 р. перебувало на 12-му місці за значущістю соціальних витрат і, за прогнозами фахівців, до 2030 р. переміститься на 7-му позицію. Якщо в 1990 р. ХОЗЛ посідало 5-е місце у світі серед провідних причин смертності, то у 2012 р. перемістилося на 4-е місце і до 2020 р., імовірно, посяде 3-є місце.

На думку експертів Європейського респіраторного товариства (ЄРТ), від 9 до 30% осіб, які страждають на ХОЗЛ, не підозрюють про наявність у них цієї патології. ХОЗЛ зазвичай активно діагностують, починаючи з III стадії захворювання в разі розвитку маніфестної клінічної симптоматики, що змушує хворого звернутися по медичну допомогу. Згідно з даними Європейського респіраторного товариства тільки 25% випадків захворювання на ХОЗЛ діагностують своєчасно, та близько 65% пацієнтів зі встановленим діагнозом ХОЗЛ не отримують адекватної терапії.

Характерними особливостями перебігу ХОЗЛ у сучасних умовах, за даними провідних фахівців у цій галузі, є постійно рецидивуючий перебіг захворювання з переважанням серед пацієнтів осіб середньої та старшої вікової категорії та поліморбідність. Хронічний запальний процес, який супроводжує патоморфоз ХОЗЛ, розглядають як фактор ризику маніфестації різних захворювань внутрішніх органів з формуванням системних ефектів.

**Висновки.** Формування системних ефектів при ХОЗЛ стає основною причиною ускладнень, що сприяють зростанню смертності від цього захворювання у світі. За результатами прогностичного лінійного аналізу очікують зростання захворюваності на ХОЗЛ через постійну наявність факторів ризику, що провокують розвиток хвороби, а також через швидке старіння населення.



## Ефективність небулайзерної терапії «Беродуалом» у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Л.П. Боднар, О.Г. Лавра, Р.Я. Боднар

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Лікування ХОЗЛ спрямовано на зменшення симптомів, частоти та тяжкості загострень, покращання загального стану пацієнта. Базисною терапією лікування хворих на ХОЗЛ є обов'язкове застосування  $\beta_2$ -агоністів пролонгованої дії та М-холінолітиків, основний спосіб уведення яких — інгаляційний.

**Мета роботи** — провести порівняльну оцінку ефективності застосування препарату «Беродуал» у вигляді дозованого інгалятора та у вигляді розчину для інгаляції через небулайзер щодо бронхіальної прохідності у хворих на ХОЗЛ.

**Матеріали та методи.** Обстеження проводили у 24 хворих на ХОЗЛ віком 55–70 років. Діагноз установлювали за загальноприйнятими критеріями: об'єм форсованого видиху за 1 с  $ОФВ_1$  — не менше ніж 55% від належних величин. Вентиляційну функцію зовнішнього дихання (ФЗД) досліджували методами комп'ютерної спірографії з аналізом кривої «потік — об'єм», визначення динаміки показників бронхіальної прохідності, а саме  $ОФВ_1$ , на початку та через 14 днів лікування. Вивчали ефективність терапії бронхіальної обструкції інгаляційним та розчинним «Беродуалом» у разі призначення за схемою: по 2 інгаляції за допомогою дозованого балончика та по 20 крапель на приймання через небулайзер Omron двічі на добу.

**Результати та обговорення.** Застосування «Беродуалу» у вигляді розчину суттєво підвищувало ефективність лікування, скорочувало термін перебування хворого в стаціонарі, швидше відновлювало бронхіальну прохідність. Хворі, що отримували інгаляції через небулайзер, відзначали значне зменшення задишки на 3-ю — 5-у добу лікування порівняно з 6–8-ю добою у хворих I групи. Пікова об'ємна швидкість видиху у хворих II групи після лікування зросла порівняно з хворими I групи на 6,22% ( $p < 0,05$ ). Під час дослідження ФЗД встановлено, що  $ОФВ_1$  у хворих II групи зостав після курсу проведеного лікування на 9,5% порівняно з показниками до лікування, що на 5,2% більше, ніж у хворих I групи ( $< 0,05$ ). Отже, отримані нами дані свідчать про підвищення ефективності лікування бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ у разі застосування інгаляції «Беродуалу» через небулайзер.

**Висновки.** Застосування небулайзерної терапії «Беродуалом» у розчині значно підвищує ефективність терапії бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ.

# 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, відповідальний 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 проведене за кошти державного бюджету в рамках теми НДР закладу (з номером держреєстрації) чи за кошти гранту (вказати № гранту). Напишіть, якщо ви одержували 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 Гельсінською декларацією 1964 р. з поправками. Зазначте, 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 пацієнта 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 в 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 першоджерела, 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 зазначати 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 УКПДТ 1996 (спрощений) за посиланнями <https://www.slovnuk.ua/translit.php>, <https://passport.org.ua/vazhlivo/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:**

03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

E-mail: [vitalpol3@gmail.com](mailto:vitalpol3@gmail.com)

## 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 patsiiientiv z VIL: retrospektyvnyy analiz 135 vypadkiv 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 (закріє 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 \_\_\_\_\_