



**USAID**  
ВІД АМЕРИКАНСЬКОГО НАРОДУ

**PATH**  
P O :: A O ◆ // I □ O

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

# ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований  
науково-практичний спеціалізований журнал

№ 1 (44) 2021

Ефективність скорочених стандартних  
або модифікованих режимів лікування  
мультирезистентного туберкульозу

Туберкульоз-асоційований синдром  
відновлення імунної системи  
у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Impact the appointment  
of a complex of essential amino acids  
on dynamics the quality of life  
in patients with pulmonary tuberculosis

**Tuberculosis**

**Lung Diseases**

**HIV Infection**

ukrainian scientific  
and practical journal

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

# ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний  
спеціалізований журнал

№ 1(44)  
2021

**Головний редактор В.І. Петренко**

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

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

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

#### **Подяка**

Журнал опубліковано завдяки щирій підтримці американського народу, наданої Агентством США з міжнародного розвитку (USAID) шляхом фінансування проекту «Підтримка зусиль у протидії туберкульозу в Україні»

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

**Tuberculosis  
Lung Diseases  
HIV Infection**

ЗАСНОВАНИЙ У ТРАВНІ 2010 РОКУ  
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ПП «ІНПОЛ ЛТМ» // 2021 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 № 9 від 25.02.2021 р.

Журнал включено до Переліку  
наукових фахових видань України  
з медичних наук, в яких можуть  
публікуватися результати дисертаційних  
робіт на здобуття наукових ступенів  
доктора наук, кандидата наук та ступеня  
доктора філософії. Категорія «Б»  
Наказ МОН України № 409 від 17.03.2020 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

## 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 2.03.2021 р.  
Замовлення № 0121ТЛ  
Ум. друк. арк. 12,55  
Формат 60×84/8  
Папір офсет. Друк офсет.  
Наклад — 1400 прим.

## Адреса редакції та видавця

03179, м. Київ,  
вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

Телефон (044) 298-00-60

E-mail: vitapol3@gmail.com

 Надруковано на безкислотному папері

Передплатний індекс 49508

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

Ботнару В. (Botnaru Victor)  
(Chisinau, Moldova)

Буйневич І.В. (Білорусь)

Голубовська О.А. (Київ)

Грищук Л.А. (Тернопіль)

Дужий І.Д. (Суми)

Зайков С.В. (Київ)

Коваль Г.Д. (Чернівці)

Костик О.П. (Львів)

Крижанівський Д.Г. (Дніпро)

Литвиненко Н.А. (Київ)

Мацегора Н.А. (Одеса)

Норейко С.Б. (Київ)

Островський М.М.  
(Івано-Франківськ)

Процюк Р.Г. (Київ)

Ракішева А.С. (Алмати, Казахстан)

Сіренко І.О. (Харків)

Степаненко В.І. (Київ)

Тарасюк О.О. (Львів)

Тодоріко Л.Д. (Чернівці)

Фланіган Т.П.  
(Flanigan Timothy P.)  
(Провіденс, США)

Хоффнер С.  
(Hoffner Sven)  
(Стокгольм, Швеція)

Шевченко О.С. (Харків)

Секретар Шеремета Яна (sheremeta2807@gmail.com)

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.

© Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2021  
www.tubvil.com.ua

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2021  
www.vitapol.com.ua

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

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

**ПЕРЕДОВА СТАТТЯ**

- 5 Перші результати щодо ефективності різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування для хворих на мультирезистентний туберкульоз  
**Н.А. Литвиненко, Ю.І. Фещенко, М.В. Погребна, А.С. Лафета, Л.В. Щербакова, О.Р. Пененко, Р.Л. Любевич, Н.В. Гранкіна**  
 First results on the effectiveness of various shortened standard or modified treatment regimens for patients with multidrugresistant tuberculosis  
**N.A. Lytvynenko, Yu.I. Feschenko, M.V. Pogrebna, A.S. Lapheta, L.V. Shcherbakova, O.R. Penenko, R.L. Liubevych, N.V. Grankina**

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

- 15 Dynamics of life quality in patients with pulmonary tuberculosis against the background of the appointment of an essential amino acids complex  
**O.S. Shevchenko, O.O. Pohorielova**  
 Динаміка показників якості життя хворих на туберкульоз легень на тлі призначення комплексу незамінних амінокислот  
**О.С. Шевченко, О.О. Погорєлова**
- 25 Морфологічне дослідження операційного матеріалу з визначенням форми-фази та ступеня активності туберкульозного процесу при використанні мініінвазивних методик хірургічного лікування  
**М.С. Опанасенко, І.В. Ліскіна, В.І. Лисенко, М.Ю. Шамрай, О.В. Терешкович, Б.М. Конік, Л.І. Леванда, Л.М. Загаба, С.М. Шалагай, М.І. Каленіченко**  
 Morphological studies of the surgical material to determine the form-phase and the degree of activity of the tuberculosis process when using minimally invasive surgical treatment techniques  
**N.S. Opanasenko, I.V. Liskina, V.I. Lysenko, M.Yu. Shamray, A.V. Tereshkovych, B.N. Konik, L.I. Levanda, L.M. Zagaba, S.M. Shalagay, M.I. Kalenichenko**
- 34 Вторинні захворювання органів грудної порожнини у ВІЛ-інфікованих пацієнтів фтизіопульмонологічного профілю: 5-річний період спостереження (за даними високоспеціалізованого закладу)  
**І.В. Ліскіна, Л.М. Загаба, О.О. Мельник**  
 Secondary diseases of the thoracic organs in HIV-infected patients of phthysiopulmonological profile: 5year observation (according to a highly specialized hospital)  
**I.V. Liskina, L.M. Zagaba, O.A. Melnik**
- 43 Медикаментозна чутливість повільнозростаючих нетуберкульозних мікобактерій  
**О.А. Журило, А.І. Барбова, Ю.О. Чередник, Л.М. Сладкова**  
 Drug sensitivity of low growing non-tuberculous mycobacteria  
**O.A. Zhurilo, A.I. Barbova, Yu.O. Cherednyk, L.M. Sladkova**
- 51 Методи профілактики та ліквідації найчастіших інтраопераційних та післяопераційних ускладнень при хірургічному лікуванні туберкульозу легень та плеври із застосуванням відеоасистованих оперативних втручань  
**М.С. Опанасенко, В.І. Лисенко, О.В. Терешкович, Б.М. Конік, М.І. Каленіченко, Л.І. Леванда, М.Ю. Шамрай, С.М. Шалагай, С.М. Білоконь**  
 Methods of prevention and elimination of the most frequent intraoperative and postoperative complications in the surgical treatment of pulmonary and pleural tuberculosis using videoassisted surgical interventions  
**M.S. Opanasenko, V.I. Lysenko, O.V. Tereshkovich, B.N. Konik, M.I. Kalenichenko, L.I. Levanda, M.Yu. Shamray, S.M. Shalagay, S.M. Belokon**

- 60 Клініко-патогенетичне значення молекул середньої маси різних фракцій у легеневих експіратах хворих на ревматоїдний артрит  
**О.В. Синяченко, М.В. Єрмолаєва, Т.Ю. Алієва, К.В. Лівенцова, С.М. Верзілов, Т.Ю. Синяченко**  
Clinical-pathogenetic significance of middle mass molecules of different fractions in pulmonary expirates of patients with rheumatoid arthritis  
**O.V. Syniachenko, M.V. Iermolaieva, N.Yu. Aliieva, K.V. Liventsova, S.M. Verzilov, T.Yu. Syniachenko**

## ПРАКТИКА І ДОСВІД

- 67 Оптимальні методи психологічної підтримки у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень та їхній вплив на прихильність до лікування  
**Н.А. Литвиненко, Ю.О. Сенько, Л.М. Процик, В.В. Давиденко, С.П. Коротченко, Т.В. Сенько**  
Optimal methods of psychological support in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis and their effect on adherence to treatment  
**N.A. Lytvynenko, Yu.O. Senko, L.M. Protsyk, V.V. Davydenko, S.P. Korotchenko, T.V. Senko**

## ОГЛЯДИ

- 76 Проблемні питання патогенезу запальної реакції та перебігу коронавірусної інфекції  
**Л.Д. Тодоріко**  
Problem issues of the pathogenesis of inflammatory reaction and the course of coronavirus infection  
**L.D. Todoriko**
- 87 Туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів: сучасний стан проблеми  
**В.І. Петренко, О.В. Стополянський, Я.В. Бондаренко, І.О. Галан, В.В. Кравченко, С.В. Карташова, Л.В. Стополянська**  
Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: the current state of the problem  
**V.I. Petrenko, O.V. Stopolyanskiy, Ya.V. Bondarenko, I.O. Galan, V.V. Kravchenko, S.V. Kartashova, L.V. Stopolyanska**

## ЕПІДЕМІЧНА СИТУАЦІЯ

- 95 Захворюваність на туберкульоз кісток і суглобів у Сумській області  
**І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, К.Л. Сердюк**  
Incidence of tuberculosis of bones and joints in Sumy region  
**I.D. Duzhyi, G.P. Oleshchenko, K.L. Serdiuk**

## ПРОБЛЕМИ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ

- 100 Перспектива вищої медичної освіти в Україні в епоху реформ  
**Л.Д. Тодоріко, О.В. Підвербецька, О.Я. Підвербецький, І.О. Сем'янів, І.В. Єременчук, В.І. Сливка**  
Prospects of higher medical education in Ukraine in the age of reforms  
**L.D. Todoriko, O.V. Pidverbetska, O.Ya. Pidverbetsky, I.O. Semyaniv, I.V. Yeremenchuk, V.I. Slyvka**

## ДО УВАГИ АВТОРІВ

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



Н.А. Литвиненко<sup>1</sup>, Ю.І. Фещенко<sup>1</sup>, М.В. Погребна<sup>1</sup>, А.С. Лафета<sup>1</sup>,  
Л.В. Щербакова<sup>1</sup>, О.Р. Пененко<sup>1</sup>, Р.Л. Любевич<sup>1</sup>, Н.В. Гранкіна<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> КЗ «Дніпропетровське обласне клінічне  
лікувально-профілактичне об'єднання», Дніпро

## Перші результати щодо ефективності різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування для хворих на мультирезистентний туберкульоз

**Мета роботи** — вивчити ефективність різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування для хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ).

**Матеріали та методи.** Було проведено проспективне обсерваційне дослідження щодо вивчення різних за складом скорочених режимів антимікобактеріальної терапії (АМБТ) для 346 хворих на МРТБ, лікованих протягом 2017–2020 рр. за різними скороченими (стандартним та модифікованими) режимами АМБТ: 1-а група (72 хворих): 4ZEAmMfxCfzPtHhd 5ZEMfxCfz; 2-а група (123 хворих): 6ZMfxLzdCmCs 6ZMfxLzdCs; 3-я група (81 хворий): 6BdqLzdLfxCfzCs 3BdqLzdLfx; 4-а група (70 хворих): (6BdqLzdMfxhdCs 3BdqLzdMfxhd).

**Результати та обговорення.** На момент завершення «успішне лікування» було отримано в усіх хворих, котрі отримували модифіковані скорочені режими порівняно із 72,5 % пацієнтів на стандартному короткому режимі, рекомендованому ВООЗ ( $p < 0,05$ ). Серед модифікованих скорочених режимів 9-місячні однакові за ефективністю із 12-місячним, і жоден з цих режимів не мав рецидивів.

Обидва 9-місячні модифіковані скорочені режими, що вивчалися, були однаково ефективними: припинення бактеріовиділення відбулось в усіх хворих у термін ( $41,8 \pm 3,2$ ) доби проти ( $38,9 \pm 3,2$ ) доби. Переносність лікування була значно кращою серед хворих, що отримували режим лікування із моксифлоксацином порівняно із левофлоксацином та клофазиміном ( $p < 0,05$ ): загальна кількість побічних реакцій була зафіксована у 30,0 % проти 64,2 % хворих, кількість побічних реакцій III–IV ступеня вираженості була однаковою між групами порівняння.

**Висновки.** Для досягнення цільових показників ВООЗ хворим на МРТБ необхідно призначати модифіковані скорочені режими лікування, враховуючи їхню достовірно кращу ефективність порівняно зі стандартним короткостроковим режимом, рекомендованим ВООЗ. З огляду на тривалість лікування та однакову ефективність більш прийнятними для використання є 9-місячні модифіковані короткострокові режими лікування (із бедаквіліном) порівняно з 12-місячним (без бедаквіліну).

З огляду на профіль безпечності пріоритетним до використання є 9-місячний модифікований скорочений режим із бедаквіліном, лінезолідом та циклосерином та додатково моксифлоксацином у високих дозах порівняно із режимом, що додатково містить левофлоксацин та клофазимін.

### Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз, скорочені стандартні та модифіковані режими лікування.

Найбільш несприятливими формами хіміо-резистентного туберкульозу (ХРТБ) є мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) —

резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) щонайменше до Н (ізоніазид) та R (рифампіцин) — і туберкульоз з пре- та розширеною резистентністю (пре-РРТБ) та РРТБ), додатково до МРТБ резистентність МБТ до будь-яких фторхінолонів у комбінаціях резис-



тентності до нових антимікобактеріальних препаратів (АМБП) [2, 10].

За останніми епідеміологічними даними, кількість смертей від туберкульозу і захворюваність на туберкульоз загалом продовжують знижуватися в усьому світі, особливо на тлі пандемії коронавірусної хвороби [7]. Водночас в Україні зберігається тенденція до збільшення кількості хворих із МРТБ, який є однією із найбільш несприятливих форм захворювання та становить серйозну епідеміологічну небезпеку. Криза виявлення і лікування МРТБ триває: виявлення випадків МРТБ не досягає належного рівня, а ефективність лікування тих, кого виявили, та кому розпочали лікування, сягає близько 50 % [3]. Оскільки профілактика туберкульозу — це його ефективне лікування, увесь час у фтизіатрії іде пошук ефективніших та оптимальніших, але при цьому безпечніших та зручніших режимів антимікобактеріальної терапії (АМБТ).

Оптимальним режимом АМБТ наразі порівняно з наявним є коротший, що охоплює тільки ефективні АМБП внутрішньо. Пошук таких режимів іде активно в усьому світі як у рамках клінічних випробувань, так і в рамках операційних досліджень.

Уперше скорочений режим АМБТ (КРЛ) тривалістю 9—12 міс було запропоновано для використання у 2016 р. (згідно з рекомендаціями ВООЗ). Але він не став оптимальним, оскільки охоплює 7 АМБП, і один із них — аміноглікозид із внутрішньом'язовим способом уведення та низьким профілем безпечності [11].

В оновлених рекомендаціях ВООЗ у 2019 р. було запропоновано в КРЛ замінити аміноглікозид на бедаквілін для покращення профілю безпечності [9]. Такі рекомендації було надано за опублікованими високими результатами лікування великої кількості хворих та з причини відсутності на той час опублікованих даних щодо ефективності та безпечності інших режимів АМБТ. Але навіть така заміна не призвела до того, щоб КРЛ став оптимальним: у його складі залишились інші АМБП, які мають низьку ефективність та поганий профіль безпечності, та додатково — високий рівень резистентності в популяції.

За останніми даними літератури, вже до 2017 р. щонайменше 62 країни почали використовувати більш короткі схеми лікування МРТБ та у 68 країнах уже є досвід використання бедаквіліну [8]. Бедаквілін став ключовим препаратом для створення короткострокових схем лікування, попри те що він отримав тимчасове схвалення лише після клінічного випробування фази 2В [5].

Наразі тривають численні дослідження щодо випробування короткострокових режимів із додаванням нових АМБП, але на сьогодні опублікованих даних мало.

До отримання результатів досліджень інші країни почали різні операційні дослідження щодо використання інших скорочених режимів. Зокрема в Україні на базі ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» ((НІФП НАМНУ) для хворих на МРТБ було розроблено скорочені 12-місячні режими на основі лінезоліду (альтернатива КРЛ), що призвели довилікування більше ніж у 90,0 % випадків [1].

Нещодавно Global TB Alliance представив багатообіцяючі попередні дані з випробування режиму Ніх-ТВ, проведеного в Південній Африці [4]. Ніх-ТВ-режим складається з трьох препаратів, проти яких наразі наявна мінімальна потенційна резистентність: бедаквілін, претоманід і лінезолід, та показаний для хворих із пре-РРТБ та РРТБ. Застосування цього режиму призвело довилікування у 85,0—90,0 % пацієнтів наприкінці 6-го місяця лікування. Остаточні результати лікування всієї групи пацієнтів будуть доступними у 2022 р.

Другим режимом, який тестує Global TB Alliance, є SimpliсiTV, до складу якого входять бедаквілін, претоманід, моксифлоксацин та піразинамід та який показаний для хворих на МРТБ. По завершенні ПБ фази дослідження було встановлено, що конверсія мокротиння через 2 міс лікування наставала утричі швидше, ніж при стандартних режимах хіміотерапії. На сьогодні режим хіміотерапії перевіряють у рамках клінічних випробувань як потенційно коротший «універсальний режим», і перші результати очікують у 2021 р. [6].

У жовтні 2020 р. ВООЗ опублікувала оновлені дефініції щодо лікування туберкульозу із широкою лікарською стійкістю, у яких надано варіанти новітніх режимів лікування пацієнтів з різними профілями резистентності МБТ [10].

З огляду на описане вище, для України вкрай актуальним є проведення наукових досліджень щодо розроблення скороченого режиму хіміотерапії, що підходить до українських реалій (з урахуванням високого рівня резистентності до основних АМБП), потребує застосування в режимі максимальної кількості протитуберкульозних препаратів (ПТП) із достатнім бактерицидним ефектом та повинен проводитись на тлі постійного клініко-лабораторного моніторингу побічної реакції (ПР).

**Мета роботи** — вивчити ефективність різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування для хворих на МРТБ.

## Матеріали та методи

Було проведено проспективне обсерваційне дослідження щодо вивчення різних за складом скорочених режимів АМБТ для 346 хворих, котрі раніше не лікувались, із АМБП 2-го ряду та перепрофільованими ліками протягом 2017–2020 рр. на базі НІФП НАМНУ та КП «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання ДОР» (ДОКЛПО «Фтизіатрія» ДОР): 1-ша група (72 хворих), яким призначали КРЛ, рекомендований ВООЗ: 4ZEAmMfxCfzPtHhd 5ZEMfxCfz; 2-га група (123 хворих), яким призначали 1-й модифікований КРЛ (мКРЛ-1): 6ZMfxLzdCmCs 6ZMfxLzdCs; 3-я група (81 хворий), яким призначали 2-й модифікований КРЛ (мКРЛ-2): 6BdqLzdLfxCfzCs 3BdqLzdLfx; 4-а група (70 хворих), яким призначали 3-й модифікований КРЛ (мКРЛ-3): (6BdqLzdMfxhdCs 3BdqLzdMfxhd).

*Критерії залучення до проспективних досліджень:*

- підписання поінформованої згоди на участь у дослідженні;
- вік понад 18 років;
- визначення МРТБ (за даними усіх доступних молекулярно-генетичних або фенотипових досліджень);
- у разі відсутності МБТ факт доведеного контакту із хворим на МРТБ/РРТБ;
- наявність свіжого тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ до: усіх фторхінолонів (у різних концентраціях), ін'єкційних АМБП, клофазиміну, лінезоліду;
- можливість призначення у схемі 4 ефективних АМБП протягом основного курсу хіміотерапії (ОКХТ), 2 з них повинні мати бактерицидну та стерилізувальну дію.

*Критерії вилучення із проспективних досліджень:*

- відмова від участі в дослідженні, порушення режиму лікування (зазвичай за причини низької прихильності);
- вагітність;
- показники АСТ або АЛТ перевищують норму в 5 разів;
- інтервал QTcF > 500 мс;
- тяжка ниркова недостатність (підрхований кліренс креатиніну (CrCl) менше ніж 30 мл/хв відповідно до формули Кокрофта–Голта);
- приймання будь-яких лікарських засобів, протипоказаних для одночасного застосування з ПТП під час лікування МРТБ;
- неможливість приймати лікарські препарати перорально;
- виникнення ПР III–IV ступеня вираженості на ключові АМБП, що потребували їхньої відміни;

- необхідність за різних причин відмінити 2 та більше бактерицидних АМБП із режиму АМБТ (бедаквілін, даламанід, лінезолід, клофазимін, карбапенеми);
- відсутність негативної культури на 6-й місяць від початку лікування (за перших 4 міс лікування) або поява бактеріовиділення (за результатом хоча б однієї культури) протягом етапу долікування після 6 міс;
- погана прихильність до лікування (перерва лікування більше ніж на 2 міс за провини хворого або більше ніж 20,0 % пропущених доз);
- для хворих 1-ї групи: дисемінований процес у легенях або генералізований;
- резистентність до фторхінолонів, ін'єкційних АМБП: лінезоліду, клофазиміну;
- досвід неефективного використання у минулому АМБП 2-го ряду та/або перепрофільованих препаратів.

Алгоритми проведення скринінгу, призначення лікування та вибору тактики зазначено нижче.

**Крок 1. Скринінг.** Якщо результат Риф+ за GeneXpert – проведення GenoType I–II:

- у разі відсутності мутацій у генах *GyrA*, *GyrB*, *rrs*, *eis*, *inhA* розпочинають режим 1-ї групи;
- у разі відсутності мутацій у генах *GyrA*, *GyrB* (незалежно від наявності мутацій у генах *rrs*, *eis*, *inhA*) розпочинають режими 3–4-ї груп;
- у разі наявності мутацій у генах *GyrA*, *GyrB* хворих вилучали з цього фрагмента дослідження. За відсутності GenoType I–II:
- контакт з пре-РРТБ або РРТБ відсутній – призначення одного зі скорочених режимів;
- контакт з пре-РРТБ або РРТБ наявний – вилучення хворого з цього фрагмента дослідження;
- оцінка інших показань/протипоказань на момент скринінгу.

**Крок 2. Корекція лікування за потреби:**

- для 1-ї, 3–4-ї груп: у разі отримання ТМЧ МБТ із резистентністю до фторхінолонів або нових АМБП – вилучення з цього фрагмента дослідження;
- якщо ТМЧ МБТ не отримано, хворий продовжує лікування за скороченим режимом, призначеним від початку лікування;
- у разі виникнення ПР III–IV ступеня вираженості слід проводити призупинення приймання АМБП (або усього режиму), що призвели до виникнення ПР, до зникнення симптомів ПР, із наступним поновленням стартового режиму в повному складі;
- за потреби в повній відміні АМБП, що спричинили ПР III–IV ступеня, пацієнта вилучають із цього фрагмента дослідження та призначають йому індивідуалізований режим лікування.



**Крок 3. Оцінка результатів лікування через 6 міс від його початку.**

**Крок 4. Оцінка результатів лікування на момент завершення ОК.**

**Крок 5. Оцінка результатів лікування через 12 міс після завершення ОКХТ.**

Співставність між хворими груп порівняння проводили за віком, статтю, рентгенологічною характеристикою, профілем резистентності МБТ, масивністю бактеріовиділення. Хворі, які отримували різні режими АМБТ, не відрізнялися за віком, статтю, поширеністю туберкульозу, кількістю та розмірами деструкцій, установленим випадком туберкульозу, що дасть змогу отримати вірогідні дані стосовно ефективності досліджуваних режимів антимікобактеріальної терапії між групами зіставлення. Треба зауважити, що більшість хворих мали поширені деструктивні зміни в легенях. Для вирішення запланованих завдань було використано такі методи обстеження хворих: клінічні, лабораторні, функціональні, статистичні. Засоби вимірювальної техніки, використовувані при виконанні цього дослідження, пройшли державну перевірку та експертизу.

Для обстеження хворих при госпіталізації та моніторингових обстеженнях у процесі лікування використовували стандартні методи дослідження:

- а) вивчення анамнестичних даних, історії хвороби і попереднього лікування (за даними історії хвороби та ТБ-01-МРТБ);
- б) огляд і фізикальне обстеження хворих, вимірювання маси тіла, вимірювання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень;
- в) рентгенологічне обстеження (оглядову і бічну рентгенографію органів грудної клітки, томографію, комп'ютерну томографію) проводили усім хворим, що перебували на лікуванні в НІФП НАМНУ, на початку лікування, через 6 міс від початку лікування та наприкінці ОК АМБТ, через 6 міс від початку лікування;
- г) загальні аналізи крові і сечі. Дослідження проводили в клініко-біохімічних лабораторіях НІФП НАМНУ;
- г) біохімічне дослідження крові з визначенням білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ), глюкози крові, залишкового азоту, сечовини, креатиніну, електролітів (калію і натрію) проводили для контролю за станом хворих і переносністю хіміотерапії;
- д) дослідження мокротиння на МБТ:
  - методом мікроскопії мазка (щомісячно);
  - доступними молекулярно-генетичними методами (GeneXpert, GenoType I–II – на початку лікування);
  - культура МБТ на рідкому живильному середовищі (бульйон Middlebrook 7H9) за авто-

матизованою системою ВАСТЕК MGIT 960 (скринінг на початку лікування);

- культура МБТ на щільному яєчному середовищі Левенштейна–Єнсена (щомісячно для моніторингу);
- визначення чутливості МБТ до всіх ПТП: за GenoType I–II – визначення мутацій у генах *rpoB*, *KatG*, *inhA*, *GyrA*, *GyrB*, *rrs*, *eis*; за фенотиповими методами – за стандартними панелями, обов'язково визначення резистентності до всіх фторхінолонів, ін'єкційних АМБП, лінезоліду та клофазиміну (на початку та через 4 міс від початку лікування в разі позитивного посіву). Вихідним матеріалом для тесту виділення ДНК були бактерії, які виростили на щільному живильному середовищі (наприклад, Левенштейна–Єнсена) або на рідкому середовищі (наприклад, у системі ВАСТЕК);
- ж) усім хворим проводили електрокардіографію із підрахунком інтервалу Q-T (1-й місяць – 1 раз на 2 тиж, потім – щомісячно), аудіографію (у разі використання ін'єкційних АМБП 1 раз на 3 міс), вимірювання функції зовнішнього дихання, фібробронхоскопію – за показаннями. Усі дослідження виконували в ході і наприкінці лікування відповідно до графіка моніторингу лікування, викладеного у протоколі дослідження та наведеного в табл. 1.

Лікування хворих проводили відповідно до протоколу дослідження. Склад стандартних режимів АМБТ визначали за такими принципами. Загальний принцип: відповідно до критеріїв додавання/вилучення та за розробленими алгоритмами лікування АМБТ має містити не менше ніж 4–5 ефективних АМБП протягом перших 6 міс лікування та 3 АМБП протягом наступного періоду долікування. Ефективним АМБП вважали: до якого збережено чутливість МБТ (за достовірними даними); якщо не використовувався раніше в неефективному режимі АМБТ (для АМБП із бактеріостатичною дією або тих, до яких ТМЧ МБТ не проводять). Основний принцип: визначений склад КРЛ та мКРЛ не змінювали (може бути змінено дозування АМБТ відповідно до маси тіла або переносності); за потреби відмінити хоча б один АМБП поза рекомендованою формулою кКРЛ замінювали на індивідуалізований. Тривалість скорочених режимів МБТ однакова – 9 міс, із подовженням до 12 в разі наявного бактеріовиділення за 4-й міс лікування. Препарати в кожному режимі лікування застосовували щоденно та в загальнотерапевтичних дозах (окрім бедаквіліну – призначення 3 рази на тиждень через 2 тиж від початку лікування).

Таблиця 1. Моніторинг лікування хворих

Оцінка	Скринінг																									
		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M15	M18	M21	M24									
Інформована згода	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Зразок для Xpert MTB/RIF®	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Зразок для МГ дослідження (LPA)	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Зразок для мікроскопії	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Зразок культури	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Зразок для ТМЧ фенотиповим методом	×	—	—	—	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Клінічний анамнез та анамнез ТБ	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Оцінка ознак та симптомів	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	×
Зріст	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Маса тіла	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	×
Детальний фізикальний огляд	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	×
Аналіз сечі на вагітність	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Тест на ВІЛ	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
CD4	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Вірусне навантаження ВІЛ	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Поверхневий антиген вірусу гепатиту В	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Антитіла до гепатиту С	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Функціонування печінки (АЛТ, АСТ, білірубін)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Загальний аналіз крові (із показниками)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Креатинін/клубочкова фільтрація	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Калій/натрій	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Сироватковий альбумін (у разі включення деляманіду)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Молочна кислота (при лактоацидозі та додаванні лінезоліду або АРТ)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ліпаза (при абдомінальному болю для виключення панкреатиту, при додаванні лінезоліду, ставудину, диданозину)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Глюкоза крові (при додаванні гатифлоксацину)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Аудіографія (у разі додавання ін'єкційних АМБП)	×	—	—	—	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Консультація окуліста	×	—	—	—	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Консультація невролога		—	—	—	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Рентген грудної клітки	×	—	—	—	—	—	×	—	—	—	—	—	—	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	×
ЕКГ	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Оцінка небажаних явищ		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Оцінка якості життя	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
RHQ-9	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Форма оцінки прихильності до лікування та документація	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Форма консультування та документація	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Безпечність та лікування ПР або супутніх захворювань оцінювали в такий спосіб. У разі виникнення ПР III–IV ступеня вираженості проводили призупинення приймання АМБП (або режиму в цілому), що призвели до виникнення ПР, — до усунення симптомів ПР; усім пацієнтам, яким діагностували супутні захворю-

вання, пропонували лікування цих станів відповідно до політики та практики, застосовуваних в Україні. Для адекватного спостереження за ознаками ПР потрібно суворо виконувати моніторингові дослідження протягом усього курсу АМБТ. Усім особам, яким діагностовано ВІЛ, запропоновано антиретровірусну терапію, яку розпо-

чинали протягом 2–8 тиж після початку лікування Риф ТБ/МРТБ.

Якщо у хворого бактеріовиділення не припинялося протягом 4 міс від початку лікування (на 6-му місяці) або мала місце реверсія позитивної культури після конверсії, вирішували питання стосовно вилучення пацієнта з цього фрагмента наукового дослідження. Додатково, якщо була потреба відмінити 2 та більше АМБП з причини їхньої непереносності або резистентності, порушували питання про встановлення невдачі та вилучення хворого із цього фрагмента наукового дослідження.

*Тактика в разі виникнення перерваного лікування:*

- у разі виникнення перерви в лікуванні за вини хворого використовували інформацію про районного фтизіатра (контактний телефон, ПІБ, місце роботи) у супровідній документації хворого — для забезпечення зв'язку з ним;
- якщо хворий був відсутній або не виходив на зв'язок у відео-ДОТ протягом 3 діб, лікар-куратор терміново повідомляв районному фтизіатру та/або іншій контактній особі в області, де вживали заходів щодо розшуку цього пацієнта та повернення до лікування;
- за допомогою фахівців неурядових організацій, які працюють у регіонах, проводили розшук хворого та з'ясування причин перерви. Вживали необхідних заходів щодо повернення хворого до лікування;
- якщо хворий повертався до лікування в терміни до 3 тиж, з ним проводили бесіду, з'ясовували обставини перерви. Повторно формували прихильність до лікування. Якщо приймалось рішення продовжити АМБТ, продовжували призначене лікування, моніторингові обстеження не повторювали;
- якщо хворий повертався до лікування через 3–4 тиж, та приймалось рішення поновлювати АМБТ, повторювали усі моніторингові обстеження та призначали попередню схему лікування;
- якщо попри вжиті заходи щодо формування прихильності (розшук та повторне залучення до лікування, психологічна підтримка) перерва в лікуванні з вини пацієнта тривала більше ніж 2 міс (8 повних тижнів перерви) та/або якщо сумарна кількість пропущених доз перевищувала 20,0 %, його вилучали із наукового дослідження з результатом «перерва МБТ+» або «перерва МБТ–».

**Оцінка результатів лікування відповідно до поставлених завдань.** Результати лікування на момент завершення 6-місячного лікування (проміжні результати) оцінювали за такими показниками:

- конверсія культури та загоєння каверн у легенях (МБТ–Кав–);
- конверсія культури та збереження каверн у легенях (МБТ–Кав+);
- перерва в лікуванні на тлі конверсії культури (перерва МБТ–);
- конверсія культури в цілому (МБТ– загалом);
- реверсія культури на момент завершення ІФХТ (невдача лікування МБТ+), який переноситься як результат ОК АМБТ;
- перерва в лікуванні на тлі позитивної культури (перерва МБТ+);
- продовження бактеріовиділення в цілому (МБТ+ у цілому);
- помер від туберкульозу або інших причин;
- швидкість конверсії культури.

Результати на момент завершення ОК АМБТ (остаточні результати) оцінювали за показниками когортного аналізу ВООЗ (за дефініціями на момент оцінки): вилікування, лікування завершене (разом — ефективне лікування), вибув з-під нагляду, невдача лікування, помер, результат неможливо класифікувати.

Результати щодо переносності та безпечності лікування оцінено за такими показниками:

- частота виникнення хоча б однієї ПР;
- частота виникнення хоча б однієї ПР III–IV ступеня вираженості;
- термін виникнення ПР (за датою першого виникнення від початку лікування);
- часка хворих, що мали подовження інтервалу Q-Tc.

### Результати та обговорення

За період із січня 2017 р. по жовтень 2020 р. на базі НІФП НАМНУ та ДОКЛПО «Фтизіатрія» ДОР було залучено в дослідження коротких режимів 346 хворих (1–4-а групи; табл. 2).

Набір хворих активно проводили всі місяці, у середньому залучали в дослідження до 10 хворих на місяць.

Кількість вилучених хворих у процесі лікування наведено в табл. 3.

Таблиця 2. Залучення хворих у дослідження скорочених режимів із новими препаратами, січень 2019 р. — жовтень 2020 р.

Рік	Група 1 (КРЛ) (n = 72)		Група 2 (МКРЛ-1) (n = 123)		Група 3 (МКРЛ-2) (n = 81)		Група 4 (МКРЛ-3) (n = 70)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2017	0	0	65	52,8	0	0	0	0
2018	2	2,8	36	29,3	1	1,2	0	0
2019	70	97,2	2	1,6	80	98,8	31	44,3
2020	0	0	0	0	0	0	39	55,7

Таблиця 3. Кількість вилучених хворих у процесі лікування

Причина вилучення	Група 1 (КРЛ) (n = 72)		Група 2 (мКРЛ-1) (n = 123)		Група 3 (мКРЛ-2) (n = 81)		Група 4 (мКРЛ-3) (n = 70)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вилучені з усіх причин	21	29,2	20	16,3	17	21,0	25	35,7
Резистентність до фторхінолонів або РРТБ	3	4,2	14	11,4	12	14,8	20	28,6
Резистентність до інших АМБП	17	23,6	3	2,4	0	0	0	0
ПР	0	0	1	0,8	4	4,9	4	5,7
Погана прихильність/відмова	1	1,4	0	0	0	0	0	0
Поширений/генералізований процес	0	0	2	1,6	1	1,2	1	1,4

Таблиця 4. Попередні результати лікування хворих, що отримували різні мКРЛ (на 6-му місяці від початку лікування)

Попередній результат лікування	Група 1 (КРЛ) (n = 51)		Група 2 (мКРЛ-1) (n = 103)		Група 3 (мКРЛ-2) (n = 63)		Група 4 (мКРЛ-3) (n = 43)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Негативація культури, загоєння каверн	40	78,4	58	56,3	42	66,7	32	74,4
Негативація культури, збереження каверн	5	9,8	42	40,8	21	33,3	11	25,6
Негативація культури в цілому	45	88,2	100	97,1	63	100	45	100
Продовження МБТ+	4	7,8	2	1,9	0	0	0	0
Перерване лікування з МБТ+	1	2,0	0	0	0	0	0	0
Перерване лікування з МБТ-	1	2,0	1	1,0	0	0	0	0
Помер	0	0	0	0	0	0	0	0

Серед хворих, що розпочали лікування, вибула з коротких режимів четверта частина осіб: у більшості хворих отримали за даними ТМЧ МБТ резистентність до фторхінолонів, ПР III–IV ступеня на АМБП, частина вибула з причини поширеного малокурабельного процесу в легенях. Тільки одного хворого було вилучено з причини низької прихильності до лікування. Усіх цих хворих було переведено на індивідуалізовані режими АМБТ.

Враховуючи те що частину хворих було вилучено із дослідження у процесі лікування, ефективність було розраховано тільки серед тих хворих, котрі продовжили лікування та отрима-

ли результат. Попередні результати лікування наведено в табл. 4.

Негативацію культури було отримано у великої кількості хворих між усіма групами зіставлення. Водночас встановлено тенденцію, що на 11,8 % гірше відбувається негативація культури в разі застосування хворим КРЛ, рекомендованого ВООЗ, порівняно з усіма видами мКРЛ. Так, для покращення ефективності лікування потрібно призначати мКРЛ.

Результати лікування за строками припинення МБТ (негативація культури) подано в табл. 5.

У більшості хворих бактеріовиділення припиняється протягом перших 2 міс від початку

Таблиця 5. Результати лікування за строками припинення МБТ (негативація культури)

Строк припинення бактеріовиділення	Група 1 (КРЛ) (n = 51)		Група 2 (мКРЛ-1) (n = 103)		Група 3 (мКРЛ-2) (n = 63)		Група 4 (мКРЛ-3) (n = 43)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-й місяць	29	56,9	47	45,6	24	38,1	19	44,2
2-й місяць	15	32,6	39	37,9	27	42,9	18	41,9
3-й місяць	5	10,9	9	8,7	10	15,9	4	9,3
4-й місяць	1	2,2	5	4,9	2	3,2	1	2,3
5-й місяць	1	2,2	3	2,9	0	0	1	2,3
6-й місяць та більше	0	0	0	0	0	0	0	0
Середній строк, доби	36,2 ± 3,4		46,3 ± 5,6		41,8 ± 3,2		38,9 ± 3,2	

Таблиця 6. Остаточні результати лікування хворих, що отримували різні види короткострокових режимів

Попередній результат лікування	Група 1 (КРЛ) (n = 51)		Група 2 (мКРЛ-1) (n = 103)		Група 3 (мКРЛ-2) (n = 63)		Група 4 (мКРЛ-3) (n = 43)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вилікування	11	21,6	76	73,8	33	52,4	42	97,7
Лікування завершено	26	51,0	21	20,4	30	47,6	1	2,3
Успішне лікування	37	72,5*	97	94,2	63	100	43	100
Невдача лікування	5	9,8*	0	0	0	0	0	0
Вибув з-під нагляду	7	13,7*	6	5,8	0	0	0	0
Помер	2	3,9	0	0	0	0	0	0
Продовжує лікування	0	0	0	0	0	0	0	0

Примітка. \* Значення показників вірогідно відрізняються між хворими, що отримували КРЛ за ВООЗ та різні види мКРЛ із бедаквіліном та перепрофільованими лікарськими засобами ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 7. Переносність лікування різних режимів мКРЛ

Вид ПР	Група 1 (КРЛ) (n = 51)		Група 2 (мКРЛ-1) (n = 103)		Група 3 (мКРЛ-2) (n = 63)		Група 4 (мКРЛ-3) (n = 43)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Кількість хворих, у котрих виникла хоча б одна ПР	31	60,8	50	48,5	64,2		30,0*	
ПР III–IV ступеня	1	2,0	28	27,2	10,5		11,4	

Примітка. \* Значення показників вірогідно відрізняються між хворими 4-ї групи порівняно з 1-ю та 3-ю ( $p < 0,05$ ).

лікування (негативація культури), із середнім терміном близько 40 діб. Статистичної різниці між групами зіставлення не отримано.

Тобто кожен із режимів здатен привести до високої ефективності лікування.

На момент завершення лікування отримано результати, наведені в табл. 6.

Ефективність лікування різних видів мКРЛ — понад 94,0 % успішного лікування, тоді як КРЛ за ВООЗ не досягає 75,0 % (рекомендованої ВООЗ величини) за рахунок великої кількості перерв у лікуванні та невдач.

Наразі серед хворих, що завершили лікування, рецидиву захворювання не зафіксовано.

Переносимість та безпечність різних стандартних скорочених режимів антимікобактеріальної терапії наведено в табл. 7.

У хворих, що отримували різні види мКРЛ, частота виникнення ПР була значно меншою тільки у хворих 4-ї групи.

## Висновки

Скорочені режими, як стандартний, так і модифіковані, для хворих на МРТБ легень показали високу ефективність. Протягом перших 2 міс лікування негативація культури відбувалась більше ніж у 80,0 % хворих. На момент завершен-

ня «успішне лікування» було отримано в усіх хворих, котрі отримували модифіковані скорочені режими, порівняно із 72,5 % пацієнтів на стандартному короткому режимі, рекомендованому ВООЗ ( $p < 0,05$ ).

Серед модифікованих скорочених режимів 9-місячні режими лікування однакові за ефективністю порівняно із 12-місячним, і жоден з цих режимів не мав рецидивів. Тому більш прийнятними для використання є саме 9-місячні модифіковані короткострокові режими лікування.

Обидва 9-місячні модифіковані короткострокові режими лікування, що вивчалися, були однаково ефективними: припинення бактеріовиділення відбулось в усіх хворих у термін ( $41,8 \pm 3,2$ ) доби проти ( $38,9 \pm 3,2$ ) доби. Переносність лікування була значно кращою серед хворих, що отримували режим лікування із моксифлоксацином порівняно із левофлоксацином та клофазиміном ( $p < 0,05$ ): загальну кількість побічних реакцій було зафіксовано у 30,0 проти 64,2 % хворих, кількість побічних реакцій III–IV ступеня вираженості була однаковою між групами зіставлення. З огляду на профіль безпечності пріоритетним щодо використання є модифікований скорочений режим із моксифлоксацином порівняно із левофлоксацином та клофазиміном.



**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — Н.А. Литвиненко, Ю.І. Фещенко; збір матеріалу — М.В. Погребна, Н.В. Гранкіна, Л.В. Щербакова, О.Р. Пененко; обробка матеріалу — Н.В. Гранкіна, А.С. Лафета, Р.Л. Любевич; написання тексту — Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна; статистичне опрацювання даних — Н.А. Литвиненко; редагування тексту — Н.А. Литвиненко.

## Список літератури

1. Литвиненко Н.А., Погребна М.В., Сенько Ю.О. та ін. Алгоритми призначення скорочених 12-місячних режимів лікування на основі лінезоліду для хворих на мультирезистентний туберкульоз: перші обнадійливі результати // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2018.— № 3 (34).— С. 55—64.
2. Стандарти охорони здоров'я при туберкульозі: наказ МОЗ України № 530.— К., 2020.— 49 с.
3. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник за 2019 рік / ЦГЗ.— К., 2020.— 197 с.
4. Conradie F. et al. Sustained high rate of successful treatment outcomes: interim results of 75 patients in the Nix-TB clinical study of pretomanid, bedaquiline and linezolid // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2018.— Vol. 22, Suppl. 2.— P. 69.
5. Lange C. et al. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2019.— Vol 23 (6).— P. 645—662. doi: 10.5588/ijtld.18.0622.
6. Pontali E. et al. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives // Eur. Respir. Rev.— 2019.— Vol. 28 (152).— P. 190035. doi: 10.1183/16000617.0035-2019.
7. TB and covid 19 coinfection: rationale and aims of a global study // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2021.— Vol. 25 (1).— P. 78—80. doi: 10.5588/ijtld.20.0786.
8. WHO. Global Tuberculosis Report 2018.— Geneva: World Health Organization, 2018.
9. WHO. Global tuberculosis report 2019. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>.
10. WHO. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis.— Geneva, 2020.— 34 p.
11. WHO. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis.— Geneva: World Health Organization, 2016.— 58 p.

Н.А. Литвиненко<sup>1</sup>, Ю.І. Фещенко<sup>1</sup>, М.В. Погребна<sup>1</sup>, А.С. Лафета<sup>1</sup>, Л.В. Щербакова<sup>1</sup>,  
О.Р. Пененко<sup>1</sup>, Р.Л. Любевич<sup>1</sup>, Н.В. Гранкіна<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>КЗ «Днепропетровское областное клиническое лечебно-профилактическое объединение», Днепр

## Первые результаты по эффективности различных сокращенных стандартных или модифицированных режимов лечения для больных мультирезистентным туберкулезом

**Цель работы** — изучить эффективность различных сокращенных стандартных или модифицированных режимов лечения у больных мультирезистентным туберкулезом (МРТБ).

**Материалы и методы.** Было проведено проспективное обсервационное исследование по изучению различных по составу сокращенных режимов антимикобактериальной терапии (АМБТ) для 346 больных МРТБ, леченных в течение 2017—2020 гг. разными сокращенными (стандартным и модифицированными) режимами АМБТ: 1-я группа (72 больных): 4ZEAmMfxCfzPtHhd 5ZEMfxCfz; 2-я группа (123 больных): 6ZMfxLzdCmCs 6ZMfxLzdCs; 3-я группа (81 больной): 6BdqLzdLfxCfzCs 3BdqLzdLfx; 4-я группа (70 больных): (6BdqLzdMfx 6BdqLzdMfxhdCs 3BdqLzdMfxhd).

**Результаты и обсуждение.** На момент завершения «успешное лечение» было получено у всех больных, которые получали модифицированные сокращенные режимы по сравнению с 72,5 % пациентов на стандартном коротком режиме, рекомендуемом ВОЗ ( $p < 0,05$ ). Среди модифицированных сокращенных режимов 9-месячные одинаковые по эффективности с 12-месячным, а также ни один из режимов не привел к рецидивам.

Оба 9-месячные модифицированные сокращенные режимы, которые изучались, были одинаково эффективными: прекращение бактериовыделения состоялось у всех больных в срок ( $41,8 \pm 3,2$ ) суток против ( $38,9 \pm 3,2$ ) суток. Переносимость лечения была значительно лучше среди больных, получавших режим лечения с моксифлоксацином по сравнению с левофлоксацином и клофазимидом ( $p < 0,05$ ): общее количество побочных реакций было зафиксировано у 30,0 против 64,2 % больных, количество побочных реакций III—IV степени выраженности было одинаковым между группами сравнения.

**Выводы.** Для достижения целевых показателей ВОЗ больным МРТБ необходимо использовать модифицированные сокращенные курсы лечения, учитывая их достоверно лучшую эффективность по сравнению со стандартным краткосрочным режимом, рекомендованным ВОЗ. Учитывая длительность лечения и одинаковую эффективность, более приемлемыми для использования являются 9-месячные модифицированные краткосрочные режимы лечения (с бедаквилином) по сравнению с 12-месячным (без бедаквилина).



Учитывая профиль безопасности, приоритетным для использования признан 9-месячный модифицированный сокращенный режим с бедаквином, линезолидом и циклосерином и дополнительно моксифлоксацином в высоких дозах по сравнению с режимом, который дополнительно включает левофлоксацин и клофазимин.

**Ключевые слова:** мультирезистентный туберкулез, сокращенные стандартные и модифицированные режимы лечения.

N.A. Lytvynenko<sup>1</sup>, Yu.I. Feschenko<sup>1</sup>, M.V. Pogrebna<sup>1</sup>, A.S. Lapheta<sup>1</sup>, L.V. Shcherbakova<sup>1</sup>,  
O.R. Penenko<sup>1</sup>, R.L. Liubevych<sup>1</sup>, N.V. Grankina<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>PUC «Dnepropetrovsk Regional Clinical Treatment-and-Prophylactic Association», Dnipro, Ukraine

## First results on the effectiveness of various shortened standard or modified treatment regimens for patients with multidrug-resistant tuberculosis

**Objective** — to learn the effectiveness of various shortened standard or modified treatment regimens for patients with multidrug-resistant tuberculosis.

**Materials and methods.** A prospective observational study was carried out to study different shortened AMBT regimens for 346 patients with multidrug-resistant tuberculosis treated during 2017–2020 years with different shortened (standard and modified) regimens of antimycobacterial therapy: group 1 (72 patients) 4ZEAmMfxCfzPtHhd 5ZEMfxCfz; Group 2 (123 patients) 6ZMfxLzdCmCs 6ZMfxLzdCs; Group 3 (81 patients) 6BdqLzdLfxCfzCs 3BdqLzdLfx; Group 4 (70 patients) (6BdqLzdMfxhdCs 3BdqLzdMfxhd).

**Results and discussion.** At the time of treatment completion, «treatment success» was obtained in all patients who received the modified shortened regimens, compared with 72.5 % patients who received the standard short regimen recommended by the WHO ( $p < 0.05$ ). Among the modified shortened regimens, 9-months regimens are the same in effectiveness as 12-month regimens, and also none of the regimens led to relapse.

Both 9-month modified reduced regimens, that were studied, were equally effective: the cessation of bacterial excretion took place in all patients on ( $41.8 \pm 3.2$ ) days versus ( $38.9 \pm 3.2$ ) days. Tolerability of treatment was significantly better among patients receiving a treatment regimen with moxifloxacin compared with levofloxacin and clofazimine ( $p < 0.05$ ): the total number of adverse reactions was recorded in 30.0 patients versus 64.2 %, the number of adverse reactions 3–4 degree of severity was the same between the comparison groups.

**Conclusions.** To achieve the WHO targets, MDR-TB patients need to use modified shortened courses of treatment, because of their significantly better efficacy than the standard short-term regimen recommended by WHO. Because of duration of treatment and the same efficacy, 9-month modified shortened treatment regimens (with bedaquiline) are more acceptable for use than 12-months regimens (without bedaquiline).

Given the safety profile, the priority for use is a 9-month modified shortened regimen with bedaquiline, linezolid, cycloserine and additionally high-dosed moxifloxacin, compared to a regimen that additionally includes levofloxacin and clofazimine.

**Key words:** multidrug-resistant tuberculosis, shortened standard or modified treatment regimens.

---

### Контактна інформація:

Литвиненко Наталія Анатоліївна, д. мед. н., ст. наук. співр. відділу хіміорезистентного туберкульозу  
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10  
Тел. (044) 275-41-33  
E-mail: dr.n.lytvynenko@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 19 лютого 2021 р.



O.S. Shevchenko, O.O. Pohorielova  
Kharkiv National Medical University

## Dynamics of life quality in patients with pulmonary tuberculosis against the background of the appointment of an essential amino acids complex

**Objective** – to investigate the dynamics of life quality in patients with pulmonary tuberculosis against the background of the appointment of an essential amino acids complex.

**Materials and methods.** The study included 100 patients with pulmonary tuberculosis who received treatment and diagnosis in accordance with the WHO recommendations and current state protocols. The patients were divided into 3 groups: group 1 (n = 50) did not receive additional complex of amino acids in pathogenetic therapy; group 2 (n = 25) received a complex of amino acids in tablet form for 30 days; group 3 (n = 25) received injectable amino acids complex for 10 days and then was transferred to tablet form for 20 days. At the beginning of treatment, after 30 days and after 60 days, the patients were interviewed using the SF-36 questionnaire. Also, the patients were measured the level of Human-beta-defensin-1 in the blood plasma by ELISA at the beginning of treatment.

**Results and discussion.** After 30 doses of anti-tuberculosis treatment, better quality of life parameters were observed in groups 2 and 3 than in group 1. Thus, the PF in group 1 was  $54.73 \pm 2.99$ , in group 2 –  $80.87 \pm 2.82$ , in group 3 –  $66.423$ ; RP was in group 1 –  $20.27 \pm 3.47$ , in group 2 –  $81.52 \pm 3.92$ , in group 3 –  $55.00 \pm 7.07$ ; GH was  $16.68 \pm 1.79$  in group 1,  $45.48 \pm 3.09$  in group 2,  $34.04 \pm 3.35$  in group 3; VT was in group 1 –  $13.38 \pm 1.55$ , in group 2 –  $45.87 \pm 2.86$ , in group 3 –  $33.60 \pm 3.68$ ; SF was  $43.45 \pm 2.39$  in group 1,  $69.02 \pm 2.06$  in group 2, and  $60.50 \pm 3.53$  in group 3; RE was in group 1 –  $27.03 \pm 4.80$ , in group 2 –  $95.65 \pm 3.18$ , in group 3 –  $73.33 \pm 7.69$ ; MH was in group 1 –  $39.22 \pm 1.36$ , in group 2 –  $60.00 \pm 2.12$ , in group 3 –  $56.00 \pm 2.71$ ,  $p < 0.05$ . This ratio between the groups remained at 60 doses of chemotherapy: PF was  $62.17 \pm 3.47$  in group 1,  $82.95 \pm 2.39$  in group 2, and  $76.52 \pm 3.42$  in group 3; RP in group 1 was  $28.33 \pm 4.90$ , in group 2 –  $90.91 \pm 3.09$ , in group 3 –  $66.30 \pm 7.14$ ; GH was  $22.97 \pm 2.13$  in group 1,  $52.63 \pm 3.14$  in group 2,  $46.78 \pm 4.22$  in group 3; VT was  $19.33 \pm 1.91$  in group 1,  $50.68 \pm 2.72$  in group 2, and  $40.87 \pm 3.98$  in group 3; SF was  $50.67 \pm 2.31$  in group 1,  $75.00 \pm 2.18$  in group 2, and  $68.48 \pm 3.84$  in group 3; RE was  $36.67 \pm 6.26$  in group 1,  $98.49 \pm 1.52$  in group 2,  $82.61 \pm 6.91$  in group 3; MH was  $42.73 \pm 1.62$  in group 1,  $63.82 \pm 2.01$  in group 2,  $59.83 \pm 2.75$  in group 3,  $p < 0.05$ .

**Conclusions.** The appointment of a complex of amino acids as an additional pathogenetic therapy in patients with pulmonary tuberculosis improves the quality of life, and the appointment of an injectable form of amino acids accelerates patients' adaptation and increases adherence to treatment, which is one of the key factors in the effectiveness of therapy.

### Key words

Tuberculosis, quality of life, essential amino acids.

Tuberculosis (TB) is a widespread disease in the world and in Ukraine, and therefore the search for new strategies for its prevention and treatment does not lose its relevance. Among the key param-

eters influencing the development of treatment and prevention strategies in phthisiology is the patient's quality of life.

Life quality is defined as a patient's perception of physical and mental health and includes many subsections such as physical, psychological, economic,

spiritual and social well-being [18]. In other words, these are all objective disorders of the patient's condition caused by the course of the disease, side effects of treatment, stigmatizing factors, etc., which are subjectively assessed through the patient's perception and can later be interpreted to correct treatment tactics in a particular patient or in the general population.

There are different scales for assessing the quality of life. One of the most commonly used is the SF-36 scale («36-Item Short Form Health Survey questionnaire»), which assesses 8 main parameters of patient's quality of life: physical functioning (PF), role-physical functioning (RP), bodily pain (BP), general health (GH), vitality (VT), social functioning (SF), emotional-role functioning (RE), and mental health (MH) [10].

Like any chronic disease, tuberculosis reduces the quality of life, on average by 23–54 %, depending on many factors, which is confirmed by a number of studies [2, 4, 15]. A special role in the decrease of the life quality of tuberculosis patients is played by the side effects of anti-tuberculosis drugs, in particular their hepatotoxicity, as one of the most common side effects observed according to various sources in 2–28 % of cases [6, 8, 12]. Even minor symptoms such as fatigue, decreased physical activity, anxiety, decreased working capacity, as well as psychological reactions, such as worries about the prognosis of the disease, can significantly reduce the quality of life, physical, psychological, role, emotional functioning of the patient [3, 13].

A decrease in the quality of life of patients automatically leads to a decrease in their adherence to treatment, which reduces the effectiveness of anti-tuberculosis therapy [5].

Therefore, the search for pathogenetic treatment that can reduce the severity of local and general intoxication in tuberculosis patients is an urgent issue, since it will improve the quality of life and thereby improve patient's adherence to treatment.

**Objective** – to investigate the dynamics of life quality in patients with pulmonary tuberculosis against the background of the appointment of an essential amino acids complex.

### Materials and methods

The study included 100 patients with pulmonary tuberculosis. Patients were diagnosed, treated and monitored according to WHO recommendations and current state protocols. The patients were divided in to groups: group 1 (n = 50) did not receive the complex pf amino acids as additional pathogenetic treatment; group 2 (n = 25) received amino acids in tablets for 30 days; group 3 (n = 25) received injectable amino acids for 10 days and amino acids

in tablets for 20 days. Injectable drug included amino acids in following dosage: isoleucine – 4,4 mg, valine – 4,9 mg, leucine – 9,8 mg, lysine hydrochloride – 11,5 mg, methionine – 5,7 mg, threonine – 4,3 mg, tryptophan – 1,44 mg, phenylalanine – 7,0 mg (№UA/5616/01/01 of 15.02.2017). The tablets contained: isoleucine – 50 mg, valine – 60 mg, leucine – 80 mg, lysine – 80 mg, methionine – 25 mg, threonine – 40 mg, tryptophan – 25 mg, phenylalanine – 40 mg (№ 05.03.02-04/49900 of 18.10.2006). At the beginning of treatment, after 30 days and after 60 days, the patients were interviewed using the SF-36 questionnaire. In addition to the standard examination protocol, which included the measurement of respiratory function parameters, clinical and biochemical blood tests, sputum bacterioscopy and culture, chest X-ray, the level of Human-beta-defnsine-1 (HBD-1) in the blood plasma was measured by the ELISA test. Statistical data processing was performed using the Statistica 8.0 software.

### Results and discussion

We found that the life quality of patients with pulmonary tuberculosis depends on many factors, such as the severity of clinical symptoms and signs, the prevalence of tuberculosis lesions, the massiveness of bacterial excretion detected by sputum microscopy and culture, respiratory function, parameters of blood test and blood biochemistry, the level of HBD-1. The strength and direction of the obtained correlations are presented in Table 1 (correlations are given at  $p < 0.05$ ).

After 30 doses of anti-TB treatment, there were better quality of life parameters in groups 2 and 3 than in group 1 (Fig. 1). Thus, PF in group 1 was  $54.73 \pm 2.99$  (median 55.00), in group 2 –  $80.87 \pm 2.82$  (median 85.00), in group 3 –  $66.40 \pm 4.23$  (median 75.00); RP was in group 1 –  $20.27 \pm 3.47$  (median 25.00), in group 2 –  $81.52 \pm 3.92$  (median 75.0), in group 3 –  $55.00 \pm 7.07$  (median 75.00); GH in group 1 was  $16.68 \pm 1.79$  (median 15.00), in group 2 –  $45.48 \pm 3.09$  (median 45.00), in group 3 –  $34.04 \pm 3.35$  (median 35.00); VT was in group 1 –  $13.38 \pm 1.55$  (median 10.00), in group 2 –  $45.87 \pm 2.86$  (median 50.00), in group 3 –  $33.60 \pm 3.68$  (median 35.00); SF was in group 1 –  $43.45 \pm 2.39$  (median 50.00), in group 2 –  $69.02 \pm 2.06$  (median 75.00), in group 3 –  $60.50 \pm 3.53$  (median 75.00); RE was in group 1 –  $27.03 \pm 4.80$  (median 33.33), in group 2 –  $95.65 \pm 3.18$  (median 100.00), in group 3 –  $73.33 \pm 7.69$  (median 100.00); MH was in group 1 –  $39.22 \pm 1.36$  (median 40.00), in group 2 –  $60.00 \pm 2.12$  (median 60.00), in group 3 –  $56.00 \pm 2.71$  (median 60.00),  $p < 0.05$ .

Table 1. Strength and direction of correlations between quality of life and clinical parameters

Clinical parameter	Life quality							
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Severity of symptoms and signs	-0.55	-0.47	-0.53	-0.56	-0.35	-0.61	-0.47	-0.39
Size of tuberculosis lesions	-0.46	-0.26	-0.21	-0.42	-0.40	-0.45	-0.24	-0.28
Massiveness of bacterial excretion detected by sputum microscopy	-0.45	-0.45	-0.23	-0.47	-0.39	-0.52	-0.43	-0.40
Massiveness of bacterial excretion detected by sputum culture	-0.29	-0.26	—	-0.23	—	-0.34	-0.25	—
<i>Spirometry</i>								
FVC	+0.33	+0.32	—	+0.44	+0.27	+0.37	+0.34	+0.38
FEV1	+0.37	+0.26	—	+0.44	+0.24	+0.35	+0.26	+0.33
PEF	+0.40	—	—	+0.50	+0.46	+0.40	—	+0.39
MEF <sub>25</sub>	+0.40	—	—	+0.51	+0.39	+0.40	—	+0.39
MEF <sub>50</sub>	+0.39	+0.24	—	+0.45	+0.26	+0.36	—	+0.33
MEF <sub>75</sub>	+0.28	—	—	+0.32	—	—	—	+0.29
FEF <sub>0.2-1.2</sub>	+0.41	+0.33	—	+0.53	+0.51	+0.41	+0.24	+0.34
FEF <sub>25-75</sub>	+0.38	+0.24	—	+0.43	+0.26	+0.34	—	+0.29
<i>Blood test</i>								
Hemoglobin	+0.49	+0.31	+0.26	+0.49	+0.41	+0.46	+0.28	+0.39
Red blood cells	+0.48	+0.33	+0.27	+0.49	+0.42	+0.45	+0.27	+0.41
White blood cells	-0.49	—	—	—	—	—	—	—
Stab neutrophils	-0.28	—	—	—	—	—	—	-0.23
Segmented neutrophils	—	-0.33	-0.35	-0.32	-0.30	-0.30	-0.21	-0.33
ESR	—	-0.36	-0.33	-0.52	-0.39	-0.53	-0.39	-0.31
<i>Blood biochemistry</i>								
Total protein	+0.31	+0.39	—	+0.29	+0.39	+0.29	+0.26	+0.39
Total cholesterol	+0.40	+0.29	—	+0.33	+0.44	+0.36	+0.29	+0.35
Bilirubin	—	—	—	—	—	—	—	-0.26
ALT	-0.39	-0.46	—	-0.49	-0.42	-0.46	-0.56	-0.49
AST	-0.43	-0.50	-0.24	-0.45	-0.45	-0.51	-0.51	-0.43
ALP	-0.29	—	-0.44	—	—	-0.31	-0.24	—
HBD-1 at treatment onset	-0.43	-0.34	-0.23	-0.42	—	-0.42	-0.36	—

Note. FVC — forced vital capacity; FEV1 — forced expiratory volume in 1 second; PEF — peak expiratory flow; MEF — maximal expiratory flow; FEF — forced expiratory flow; ESR — erythrocyte sedimentation rate; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; ALP — alkaline phosphatase.

That is, during treatment, the improvement in physical parameters, such as general health, physical functioning, is the most pronounced, and after this, mental indicators, such as mental health, emotional role functioning, improved.

This ratio between the groups remained at 60 doses of anti-TB (Fig. 2): PF in group 1 was  $62.17 \pm 3.47$  (median 70.00), in group 2 it was  $82.95 \pm 2.39$  (median 85.00), in group 3 —  $76.52 \pm 3.42$  (median 85.00); RP was in group 1 —  $28.33 \pm 4.90$  (median 25.00), in group 2 —  $90.91 \pm 3.09$  (median 100.00), in group 3 —  $66.30 \pm 7.14$  (median 75.00); GH was in group 1 —  $22.97 \pm 2.13$  (median 25.00), in group 2 —  $52.63 \pm 3.14$  (median 57.50), in group 3 —  $46.78 \pm 4.22$  (median 50.00); VT was in group 1 —  $19.33 \pm 1.91$  (median 20.00), in group 2 —  $50.68 \pm 2.72$  (median 55.00), in group 3 —  $40.87 \pm 3.98$

(median 50.00); SF was in group 1 —  $50.67 \pm 2.31$  (median 50.00), in group 2 —  $75.00 \pm 2.18$  (median 75.00), in group 3 —  $68.48 \pm 3.84$  (median 75.00); RE in group 1 was  $36.67 \pm 6.26$  (median 33.33), in group 2 —  $98.49 \pm 1.52$  (median 100.00), in group 3 —  $82.61 \pm 6.91$  (median — 100.00); MH in group 1 was  $42.73 \pm 1.62$  (median 44.0), in group 2 —  $63.82 \pm 2.01$  (median 64.00), in group 3 —  $59.83 \pm 2.75$  (median 64.00),  $p < 0.05$ .

Thus, although in group 1 the parameters of life quality improved by 60 doses, in groups 2 and 3 this improvement was more pronounced and persisted even after the withdrawal of the amino acid complex, which indicates a more stable positive effect on the subjective assessment of patient's condition.

Assessment of the life quality dynamics in group 1 showed relatively stable RP, BP, SF, RE, MH during

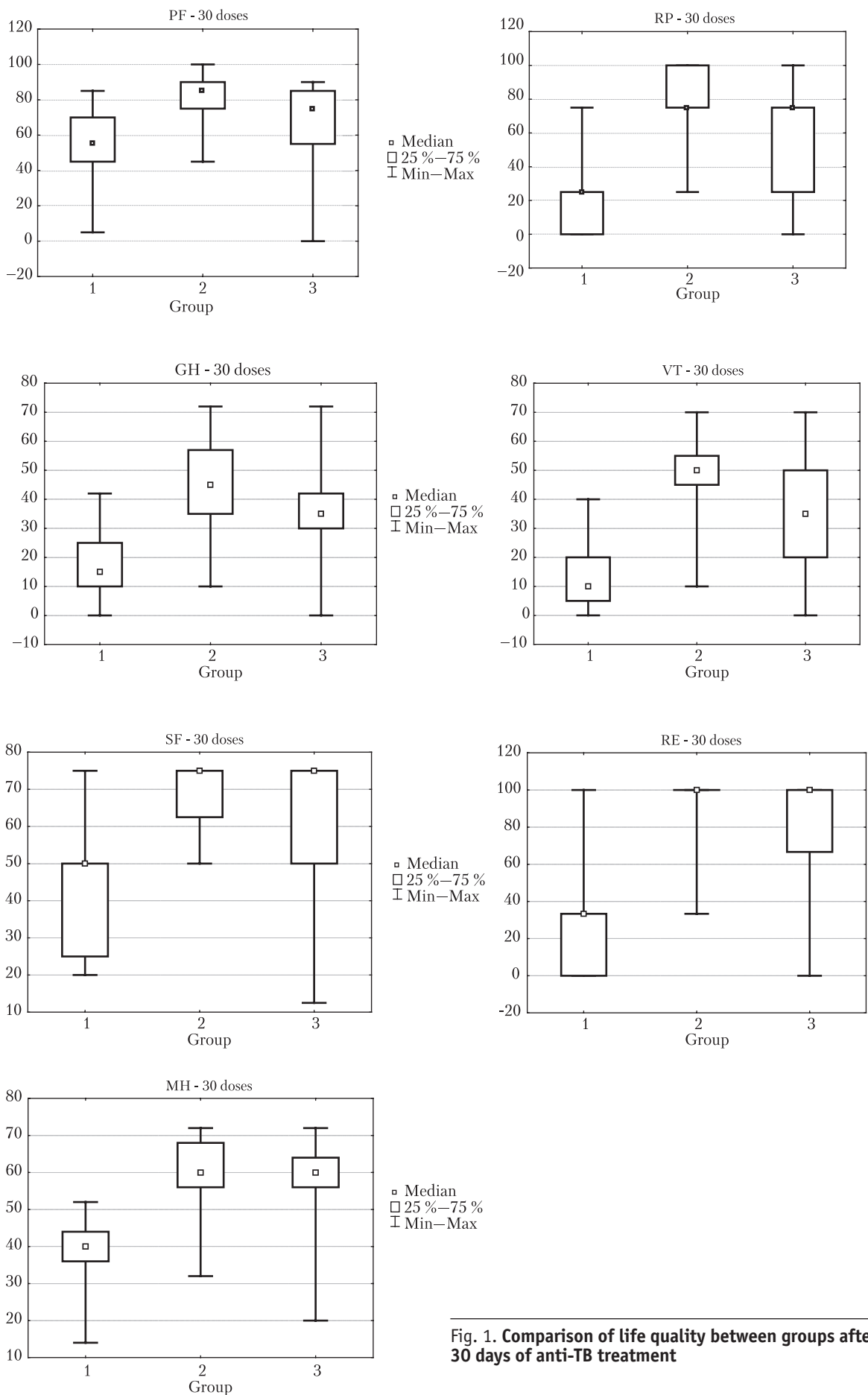


Fig. 1. Comparison of life quality between groups after 30 days of anti-TB treatment

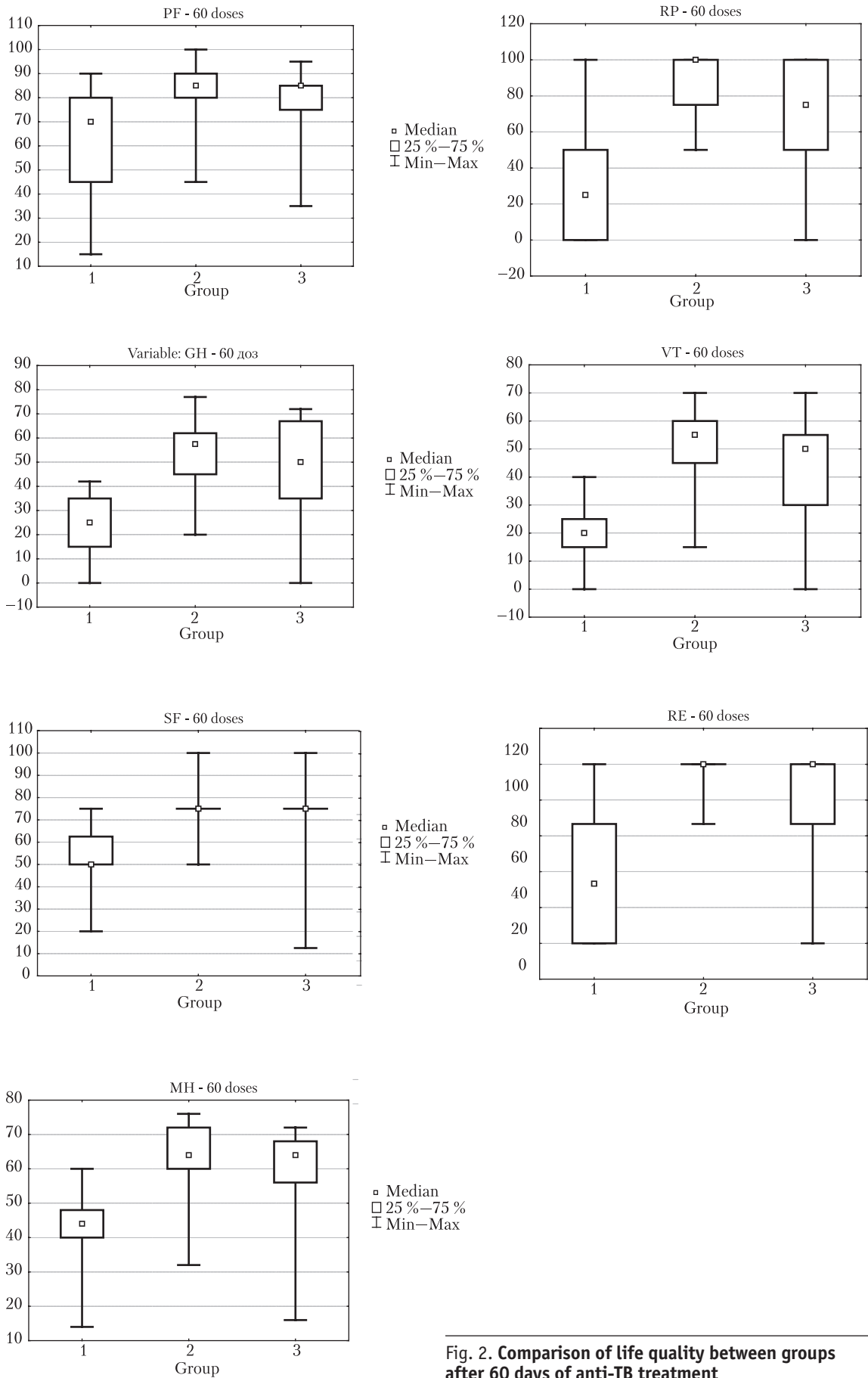


Fig. 2. Comparison of life quality between groups after 60 days of anti-TB treatment



60 days of therapy ( $p > 0.05$ ) and the dynamics of PF, GH and VT with a slight decrease by 30 doses and an increase by 60 doses. So the PF at the beginning of treatment was  $57.45 \pm 3.32$  (median 55.00), at 30 doses —  $54.73 \pm 2.99$  (median 55.00), at 60 doses —  $62.17 \pm 3.47$  (median 70.00); GH at the beginning of treatment was  $19.69 \pm 2.19$  (median 20.00), after 30 doses —  $16.68 \pm 1.79$  (median 15.00), after 60 doses —  $22.97 \pm 2.13$  (median 25.00); VT was at the beginning of treatment —  $21.94 \pm 2.40$  (median 20.00), after 30 days —  $13.38 \pm 1.55$  (median 10.00), after 60 days —  $19.33 \pm 1.91$  (median 20.00),  $p < 0.05$ .

The study of the life quality dynamics in group 2 showed its increase to 30 doses with further stable values to 60 doses. So the PF was at the beginning of treatment —  $57.80 \pm 3.83$  (median 55.00), after 30 days —  $80.87 \pm 2.82$  (median 85.00), after 60 days —  $82.95 \pm 2.39$  (median 85.00); RP was at the beginning of treatment —  $22.00 \pm 6.51$  (median 0), after 30 days —  $81.52 \pm 3.92$  (median 75.00), after 60 days —  $90.91 \pm 3.09$  (median 100.00); GH at the beginning of treatment was  $20.48 \pm 2.64$  (median 20.00), after 30 days —  $45.87 \pm 2.86$  (median 50.00), after 60 days —  $52.63 \pm 3.14$  (median 57.50); VT was at the beginning of treatment —  $12.00 \pm 2.27$  (median 10.00), after 30 days —  $45.48 \pm 3.09$  (median 45.00), after 60 days —  $50.68 \pm 2.72$  (median 55.00); SF was at the beginning of treatment —  $51.50 \pm 3.91$  (median 50.00), after 30 days —  $69.02 \pm 2.06$  (median 75.00), after 60 days —  $75.00 \pm 2.18$  (median 75.00); RE was at the beginning of treatment —  $35.99 \pm 8.15$  (median 33.33), after 30 days —  $95.65 \pm 3.18$  (median 100.00), after 60 days —  $98.49 \pm 1.52$  (median 100.00); MH was at the beginning of treatment —  $38.24 \pm 2.09$  (median 36.00), after 30 days —  $56.00 \pm 2.71$  (median 60.00), after 60 days —  $59.83 \pm 2.75$  (median 64.00),  $p < 0.05$ .

The study of the life quality dynamics in group 3 showed its stable increase from 0 to 60 doses of anti-tuberculosis therapy. PF was at the beginning of treatment —  $32.60 \pm 4.28$  (median 35.00), after 30 days —  $66.40 \pm 4.23$  (median 75.00), after 60 days —  $76.52 \pm 3.42$  (median 85.00); RP was at the beginning of treatment —  $6.00 \pm 2.61$  (median 0), after 30 days —  $55.00 \pm 7.07$  (median 75.00), after 60 days —  $66.30 \pm 7.14$  (median 75.00); GH at the beginning of treatment was  $5.60 \pm 1.79$  (median 0), after 30 days —  $34.04 \pm 3.35$  (median 35.00), after 60 days —  $46.78 \pm 3.98$  (median 50.00); VT was at the beginning of treatment —  $4.40 \pm 1.24$  (median 5.00), after 30 days —  $33.60 \pm 3.68$  (median 35.00), after 60 days —  $40.87 \pm 3.98$  (median 50.00); SF was at the beginning of treatment —  $28.00 \pm 3.33$  (median 25.00), after 30 days —  $60.50 \pm 3.93$

(median 75.00), after 60 days —  $68.48 \pm 3.84$  (median 75.00); RE was at the beginning of treatment —  $5.33 \pm 2.49$  (median 0), after 30 days —  $73.33 \pm 7.69$  (median 100.0), after 60 days —  $82.61 \pm 6.91$  (median 100.00); MH at the beginning of treatment was  $28.32 \pm 2.03$  (median 24.00), after 30 days —  $56.00 \pm 2.71$  (median 60.00), after 60 days —  $59.83 \pm 2.75$  (median 64.00),  $p < 0.05$ .

The obtained dynamics of indicators shows that the quality of life improved in all 3 groups, however, in groups 2 and 3 the improvement was more pronounced and accelerated. It should be noted that when the injectable form of the amino acids complex was prescribed, the quality of life improved more significantly — despite the initially lower quality of life in group 3, these parameters quickly reach the level of group 2, which has the best quality of life, already by 60 doses.

The dynamics of quality of life in groups is shown in Fig. 3.

The study of correlations showed that violations of the life quality are associated with the severity of clinical symptoms and signs, the size of tuberculosis lesions and the massiveness of bacterial excretion. A decrease in the quality of life is caused by hypoxia due to impaired respiratory function (which is expressed in a relationships with spirometry parameters), anemia (which is expressed in a relationship with the level of hemoglobin and erythrocytes), intoxication (which is confirmed by a correlation with ESR, leukocytosis, the level of stab and segmented neutrophils), exhaustion (which is expressed in a relationship with the level of total blood protein and total cholesterol), liver dysfunction (which is evidenced by a correlation with the levels of bilirubin, ALT, AST and ALP). In addition, an increased concentration of HBD-1 in blood plasma at the beginning of treatment is a prognostically unfavorable sign [14], and also has negative correlation with life quality.

First of all, in patients with pulmonary tuberculosis, parameters of physical functioning and general health suffer, followed by violations of the emotional sphere and mental health. Together, these factors lead to impaired social functioning. The improvement of the quality of life in dynamics occurs in the same order — the physical parameters increase earlier and to a greater extent, and then, less pronounced, the mental ones increase.

The revealed differences in the dynamics of improving the life quality showed that in the group without additional pathogenetic treatment, the improvement in the quality of life is most slowly and not sharply expressed, while the addition of a complex of amino acids accelerates the improvement of these parameters, and the appointment of the inject-

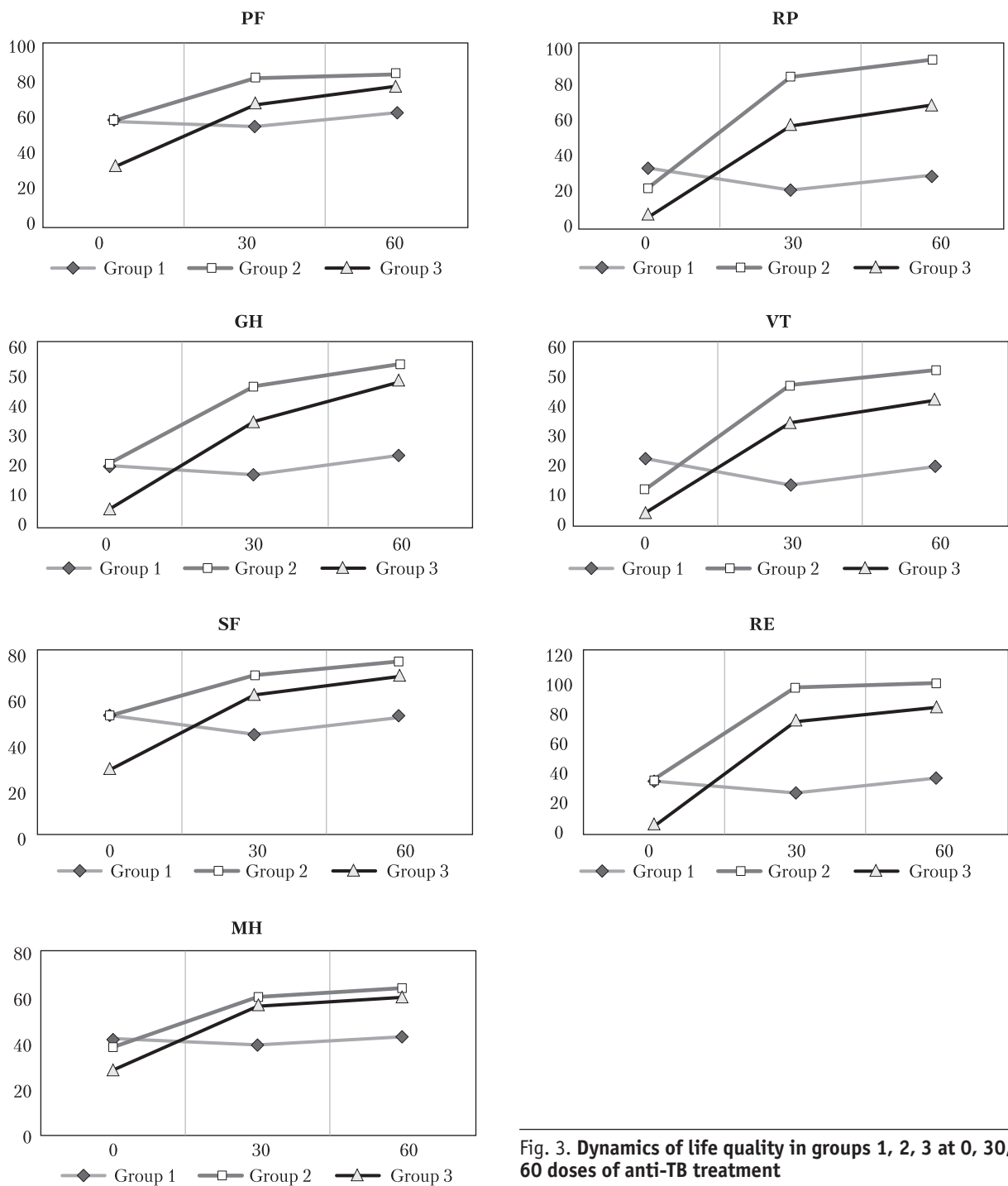


Fig. 3. Dynamics of life quality in groups 1, 2, 3 at 0, 30, 60 doses of anti-TB treatment

able form of amino acids can quickly improve the life quality parameters in patients who initially had lower parameters.

The appointment of a complex of amino acids as an additional pathogenetic therapy improves the quality of life. Despite the fact that anti-tuberculosis therapy, even without additional pathogenetic treatment, improves the quality of life by eliminating local and general toxicity symptoms, which has been described in many studies earlier [4, 9, 16], this dynamics for improvement is only seen by the end of the second

month of treatment. At the same time, after taking 30 doses (half of the intensive phase of treatment in cases of drug susceptible TB), patients continue to experience physical and psychological limitations associated with both the disease itself and the side effects of anti-tuberculosis drugs, which worsens their quality of life and adherence to treatment.

The appointment of a complex of amino acids as an additional pathogenetic therapy allows to reduce the negative manifestations of the disease and treatment side-effects at to 30 doses, and the obtained

effect persists up to 60 doses even after the withdrawal of the complex of amino acids, which indicates a more stable positive effect on the subjective assessment of their condition by patients.

First of all, these amino acids are the basis for the construction of antimicrobial peptides, in particular HBD-1, involved in the anti-TB immune response [7, 20]. They are also directly involved in the proliferation and maturation of lymphocytes and dendritic cells [17]. Consequently, when using a complex of amino acids, the pool of active *M. tuberculosis* decreases more rapidly, which leads to a faster elimination of local and general toxicity symptoms and an improvement in the quality of life.

In addition, these amino acids facilitate protein-synthetic and detoxification functions of the liver, taking part in such processes as  $\beta$ -oxidation of fatty acids, biosynthesis of carnitine, transmethylation, transsulfurization, glycine synthesis, protein phosphorylation, synthesis of serotonin, melatonin,

kynurenine, NAD, NADP and a number of others [1, 11, 19]. Thus, the use of amino acids helps to reduce the severity of cachexia, hepatotoxicity, intoxication, and also improves the quality of life.

Our results allow us to recommend to the patients with a more severe course of tuberculosis an injectable form of the complex of essential amino acids with the subsequent transition to a tablet form, since such a regimen of pathogenetic therapy by the 60th day of therapy allows to normalize the quality of life maximally.

## Conclusions

The appointment of an amino acids complex as an additional pathogenetic therapy in patients with pulmonary tuberculosis can improve the patient's quality of life. The appointment of an injectable form of amino acids accelerates patient's adaptation and increases adherence to treatment, which is one of the key factors in the treatment effectiveness.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — О.С. Шевченко, О.О. Погорєлова; збір, обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних — О.О. Погорєлова; написання тексту — О.С. Шевченко, О.О. Погорєлова; редагування тексту — О.С. Шевченко.

## References

- Bai J., Greene E., Li W., Kidd M.T., Drift S. Branched-chain amino acids modulate the expression of hepatic fatty acid metabolism-related genes in female broiler chickens // *Mol. Nutr. Food Res.*— 2015.— 59.— P. 1171–1181. doi: 10.1002/mnfr.201400918.
- Brown J., Capocci S., Smith C. et al. Health status and quality of life in tuberculosis // *Int. J. Infect. Dis.*— 2015.— Vol. 32.— P. 68–75. doi: 10.1016/j.ijid.2014.12.045.
- Dhiman S., Bansal R., Kansal D., Sharma P.K. Assessment of health related quality of life of drug resistant Tuberculosis patients // *India J. Pharm. Pharmacol.*— 2018.— Vol. 5 (2).— P. 62–65. doi: 10.18231/2393-9087.2018.0014.
- Druria M., Sharma N., Singh N.P. et al. A Study of the Impact of Tuberculosis on the Quality of Life and the Effect After Treatment With DOTS // *Asia-Pacific J. Pub. Health.*— 2009.— Vol. 21 (2).— P. 312–320. doi: 10.1177/1010539509336242.
- Fagundez G., Perez-Freixo H., Eyene J. et al. Treatment adherence of tuberculosis patients at tending two reference units in Equatorial Guinea // *PLoS One.*— 2016.— Vol. 11 (9).— P. e0161995. doi: 10.1371/journal.pone.0161995.
- Farazi A., Sofian M., Jabbari M. Efficacy of N-Acetylcysteine on Prevention of Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity // *World J. Med. Sci.*— 2015.— Vol. 12 (4).— P. 413–418. doi: 10.5829/idosi.wjms.2015.12.4.10114.
- Fehlbaum P., Rao M., Zasloff M., Anderson G.M. An essential amino acid induces epithelial beta-defensin expression // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*— 2000.— Vol. 97 (23).— P. 12723–12728. doi: 10.1073/pnas.220424597.
- Fernandez V.A., Sopena B., Fernandez-Villar J. et al. The influence of risk factors on the severity of antituberculosis drug induced hepatotoxicity // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 2004.— Vol. 8.— P. 1499–1505.
- Hansel N.N., Wu A.W., Chang B., Diette G.B. Quality of life in tuberculosis: patient and provider perspectives // *Quality of Life Research.*— 2004.— Vol. 13 (3).— P. 639–652. doi: 10.1023/B:QURE.0000021317.12945.f0.
- Lins L., Carvalho F.M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review // *SAGE Open Med.*— 2016.— Vol. 4.— P. 2050312116671725. doi: 10.1177/2050312116671725.
- Osawa Y., Kanamori H., Seki E. et al. L-tryptophan-mediated enhancement of susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease is dependent on the mammalian target of rapamycin // *J. Biol. Chem.*— 2011.— Vol. 286 (40).— P. 34800–34808. doi: 10.1074/jbc.M111.235473.
- Saukkonen J.J., Cohn D.L., Jasmer R. et al. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2006.— Vol. 174.— P. 935–952. doi: 10.3152/ct1-nct04159441.
- Sharma R., Yadav R., Sharma M. et al. Quality of life of multi drug resistant tuberculosis patients: a study of north // *India Acta Med. Iran.*— 2014.— Vol. 52.— P. 448–453. doi: 10.1111/resp.13420\_662.
- Shevchenko O., Pohorielova O. Role of  $\beta$ -defensins in immune response in tuberculosis patients // *Inter. Collegas.*— 2020.— Vol. 7 (2).— P. 102–106. doi: 10.35339/ic.7.2.102-106.
- Shevchenko O.S., Petrenko V.I., Kiba V.P., Pohorielova O.O. Psychological and psychiatric disorders in tuberculosis patients (Ukrainian) // *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection.*— 2020.— Vol. 2 (41).— P. 45–52. doi: 10.30978/TB2020-2-45.
- Singh S.K., Agrawal A., Tiwari K.K. Improvement in quality of life in pulmonary tuberculosis patients: a prospective study // *Tropical. Doctor.*— 2017.— Vol. 42 (2).— P. 97–100. doi: 10.1177/0049475516643256.
- Tajiri K., Shimizu Y. Branched-chain amino acids in liver diseases // *World J. Gastroenterol.*— 2013.— Vol. 19.— P. 7620–7629. doi: 10.3748/wjg.v19.i43.7620.
- The WHOQOL Group. What quality of life? *World Health Forum.*— 1996.— N 17.— P. 354–635.
- Tome D., Bos C. Lysine Requirement through the Human Life Cycle // *J. Nutr.*— 2007.— Vol. 137 (6).— P. 1642–1645. doi: 10.1093/jn/137.6.1642s.
- Tyrrell C., De Cecco M., Reynolds N.L. et al. Isoleucine/leucine2 is essential for chemoattractant activity of beta-defensin Defb14 through chemokine receptor 6 // *Molecular. Immunol.*— 2010.— Vol. 47 (6) — P. 1378–1382. doi: 10.1016/j.molimm.2009.11.025.

О.С. Шевченко, О.О. Погорєлова  
Харківський національний медичний університет

## Динаміка показників якості життя хворих на туберкульоз легень на тлі призначення комплексу незамінних амінокислот

**Мета роботи** — дослідити динаміку показників якості життя хворих на туберкульоз легень на тлі призначення комплексу незамінних амінокислот.

**Матеріали та методи.** У дослідження було залучено 100 хворих на туберкульоз легень, які отримували лікування й обстеження відповідно до рекомендацій ВООЗ і чинних державних протоколів. Хворих розділено на 3 групи: група 1 ( $n = 50$ ) не отримувала додатково в патогенетичній терапії комплексу амінокислот; група 2 ( $n = 25$ ) отримувала комплекс амінокислот у таблетованій формі протягом 30 днів; група 3 ( $n = 25$ ) отримувала комплекс амінокислот в ін'єкційній формі протягом 10 днів, а потім була переведена на таблетовану форму на 20 днів. На початку лікування, через 30 днів і через 60 днів хворих було опитано за допомогою опитувальника SF-36. Також пацієнтам було виміряно рівень  $\beta$ -дефензину-1 у крові методом ІФА на початку лікування.

**Результати та обговорення.** Через 30 доз хіміотерапії відзначалися кращі параметри якості життя в групах 2 і 3, ніж у групі 1. Так, PF становило в групі 1 —  $54,73 \pm 2,99$ , в групі 2 —  $80,87 \pm 2,82$ , в групі 3 —  $66,40 \pm 4,23$ ; RP становило в групі 1 —  $20,27 \pm 3,47$ , в групі 2 —  $81,52 \pm 3,92$ , в групі 3 —  $55,00 \pm 7,07$ ; GH становило в групі 1 —  $16,68 \pm 1,79$ , в групі 2 —  $45,48 \pm 3,09$ , в групі 3 —  $34,04 \pm 3,35$ ; VT становила в групі 1 —  $13,38 \pm 1,55$ , в групі 2 —  $45,87 \pm 2,86$ , в групі 3 —  $33,60 \pm 3,68$ ; SF становило в групі 1 —  $43,45 \pm 2,39$ , в групі 2 —  $69,02 \pm 2,06$ , в групі 3 —  $60,50 \pm 3,53$ ; RE становило в групі 1 —  $27,03 \pm 4,80$ , в групі 2 —  $95,65 \pm 3,18$ , в групі 3 —  $73,33 \pm 7,69$ ; MH становило в групі 1 —  $39,22 \pm 1,36$ , в групі 2 —  $60,00 \pm 2,12$ , в групі 3 —  $56,00 \pm 2,71$ ,  $p < 0,05$ . Зазначене співвідношення між групами зберігалось і на 60 дозах хіміотерапії: PF становило в групі 1 —  $62,17 \pm 3,47$ , в групі 2 —  $82,95 \pm 2,39$ , в групі 3 —  $76,52 \pm 3,42$ ; RP становило в групі 1 —  $28,33 \pm 4,90$ , в групі 2 —  $90,91 \pm 3,09$ , в групі 3 —  $66,30 \pm 7,14$ ; GH становило в групі 1 —  $22,97 \pm 2,13$ , в групі 2 —  $52,63 \pm 3,14$ , в групі 3 —  $46,78 \pm 4,22$ ; VT становила в групі 1 —  $19,33 \pm 1,91$ , в групі 2 —  $50,68 \pm 2,72$ , в групі 3 —  $40,87 \pm 3,98$ ; SF становило в групі 1 —  $50,67 \pm 2,31$ , в групі 2 —  $75,00 \pm 2,18$ , в групі 3 —  $68,48 \pm 3,84$ ; RE становило в групі 1 —  $36,67 \pm 6,26$ , в групі 2 —  $98,49 \pm 1,52$ , в групі 3 —  $82,61 \pm 6,91$ ; MH становило в групі 1  $42,73 \pm 1,62$ , в групі 2 —  $63,82 \pm 2,01$ , в групі 3 —  $59,83 \pm 2,75$ ,  $p < 0,05$ .

**Висновки.** Призначення комплексу амінокислот як додаткової патогенетичної терапії у хворих на туберкульоз легень дає змогу підвищити якість життя пацієнтів, а призначення ін'єкційної форми амінокислот прискорює їхню адаптацію і підвищує прихильність до лікування, що є одним з ключових чинників ефективності терапії.

**Ключові слова:** туберкульоз, якість життя, незамінні амінокислоти.

О.С. Шевченко, О.А. Погорєлова  
Харьковский национальный медицинский университет

## Динамика показателей качества жизни больных туберкулезом легких на фоне назначения комплекса незаменимых аминокислот

**Цель работы** — изучить динамику показателей качества жизни больных туберкулезом легких на фоне назначения комплекса незаменимых аминокислот.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 100 больных туберкулезом легких, которые получали лечение и обследование в соответствии с рекомендациями ВОЗ и действующими государственными протоколами. Больные были разделены на 3 группы: группа 1 ( $n = 50$ ) не получала дополнительно в патогенетической терапии комплекса аминокислот; группа 2 ( $n = 25$ ) получала комплекс аминокислот в таблетированной форме в течение 30 дней; группа 3 ( $n = 25$ ) получала комплекс аминокислот в инъекционной форме в течение 10 дней, а затем была переведена на таблетированную форму на 20 дней. В начале лечения, через 30 дней и через 60 дней больные были опрошены с помощью опросника SF-36. Также пациентам был измерен уровень  $\beta$ -дефензина-1 в крови методом ИФА в начале лечения.

**Результаты и обсуждение.** Через 30 доз химиотерапии отмечались лучшие параметры качества жизни в группах 2 и 3, чем в группе 1. Так, РF составляло в группе 1 –  $54,73 \pm 2,99$ , в группе 2 –  $80,87 \pm 2,82$ , в группе 3 –  $66,40 \pm 4,23$ ; РР составляло в группе 1 –  $20,27 \pm 3,47$ , в группе 2 –  $81,52 \pm 3,92$ , в группе 3 –  $55,00 \pm 7,07$ ; ГН составляло в группе 1 –  $16,68 \pm 1,79$ , в группе 2 –  $45,48 \pm 3,09$ , в группе 3 –  $34,04 \pm 3,35$ ; VT составляла в группе 1 –  $13,38 \pm 1,55$ , в группе 2 –  $45,87 \pm 2,86$ , в группе 3 –  $33,60 \pm 3,68$ ; SF составляло в группе 1 –  $43,45 \pm 2,39$ , в группе 2 –  $69,02 \pm 2,06$ , в группе 3 –  $60,50 \pm 3,53$ ; RE составляло в группе 1 –  $27,03 \pm 4,80$ , в группе 2 –  $95,65 \pm 3,18$ , в группе 3 –  $73,33 \pm 7,69$ ; МН составляло в группе 1 –  $39,22 \pm 1,36$ , в группе 2 –  $60,00 \pm 2,12$ , в группе 3 –  $56,00 \pm 2,71$ ,  $p < 0,05$ . Данное соотношение между группами сохранялось и на 60 дозах химиотерапии: РF составляло в группе 1 –  $62,17 \pm 3,47$ , в группе 2 –  $82,95 \pm 2,39$ , в группе 3 –  $76,52 \pm 3,42$ ; РР составляло в группе 1 –  $28,33 \pm 4,90$ , в группе 2 –  $90,91 \pm 3,09$ , в группе 3 –  $66,30 \pm 7,14$ ; ГН составляло в группе 1 –  $22,97 \pm 2,13$ , в группе 2 –  $52,63 \pm 3,14$ , в группе 3 –  $46,78 \pm 4,22$ ; VT составляла в группе 1 –  $19,33 \pm 1,91$ , в группе 2 –  $50,68 \pm 2,72$ , в группе 3 –  $40,87 \pm 3,98$ ; SF составляло в группе 1 –  $50,67 \pm 2,31$ , в группе 2 –  $75,00 \pm 2,18$ , в группе 3 –  $68,48 \pm 3,84$ ; RE составляло в группе 1 –  $36,67 \pm 6,26$ , в группе 2 –  $98,49 \pm 1,52$ , в группе 3 –  $82,61 \pm 6,91$ ; МН составляло в группе 1 –  $42,73 \pm 1,62$ , в группе 2 –  $63,82 \pm 2,01$ , в группе 3 –  $59,83 \pm 2,75$ ,  $p < 0,05$ .

**Выводы.** Назначение комплекса аминокислот как дополнительной патогенетической терапии у больных туберкулезом легких позволяет повысить качество жизни пациентов, а назначение инъекционной формы аминокислот ускоряет их адаптацию и повышает приверженность к лечению, что является одним из ключевых факторов эффективности терапии.

**Ключевые слова:** туберкулез, качество жизни, незаменимые аминокислоты.

---

**Контактна інформація:**

Погорелова Ольга Олександрівна, аспірантка кафедри фізіотерії та пульмонології  
61062, м. Харків, просп. Науки, 4  
E-mail: evildevilolga@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 22 лютого 2021 р.





М.С. Опанасенко, І.В. Ліскіна, В.І. Лисенко, М.Ю. Шамрай,  
О.В. Терешкович, Б.М. Конік, Л.І. Леванда, Л.М. Загаба,  
С.М. Шалагай, М.І. Каленіченко

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

## Морфологічне дослідження операційного матеріалу з визначенням форми-фази та ступеня активності туберкульозного процесу при використанні мініінвазивних методик хірургічного лікування

**Мета роботи** — проаналізувати морфологічне дослідження операційного матеріалу з визначенням форми-фази та ступеня активності туберкульозного процесу при використанні мініінвазивних методик хірургічного лікування.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз даних за п'ятирічний період. Усього оброблено 165 випадків туберкульозу легень або плеври. Пацієнти були різних вікових груп, серед них чоловіків — 88 (53,3 %), жінок — 77 (46,6 %). Усім пацієнтам проведено морфологічне дослідження операційного матеріалу. Морфологічне визначення ступеня активності специфічного запалення у легеневій тканині проводили за раніше розробленою робочою класифікацією ступеня активності. Морфологічне визначення фази туберкульозу плеври визначали за раніше розробленими критеріями. Досліджували гістологічні препарати легеневої тканини та тканини парієтальної плеври, пофарбовані за традиційною методикою гематоксиліном та еозинном.

Мікробіологічне дослідження біологічного матеріалу (мокротиння та/або фрагментів операційного матеріалу) в кожному випадку щодо виявлення мікобактерій туберкульозу проводили з використанням різних методів, регламентованих наказом МОЗ України № 45.

**Результати та обговорення.** Найбільша частка оперативних втручань припадає на пацієнтів з туберкуломами легень — 46,6 % випадків, при туберкуломах частіше був помірний ступінь активності специфічного запального процесу. При різних формах туберкульозу легень частіше визначалася помірна активність запального процесу — 51,8 % випадків, у 13,4 % випадків встановлено прогресування специфічного запалення. Питома вага мікробіологічного виявлення мікобактерій туберкульозу (МБТ) на час оперативного втручання у разі туберкульозного ураження легень становила 27,7 % випадків, частка мультирезистентних штамів МБТ або штамів із розширеною резистентністю склала 61,3 %. При туберкульозному плевриті у результаті мікробіологічного дослідження *M. tuberculosis* виявлено в 90,6 % випадків, частіше визначалися чутливі штами МБТ — 58,5 % випадків.

**Висновки.** Морфологічне дослідження операційного матеріалу при VATS забезпечує об'єктивне біологічне визначення форми-фази туберкульозного ураження та визначення ступеня активності специфічного запального процесу, що вкрай необхідно для подальшого призначення адекватного лікування пацієнтів.

### Ключові слова

Морфологічне дослідження, туберкульоз, мініінвазивні методики.

На сьогодні попри суттєві успіхи у вирішенні низки проблем щодо подолання епідемії

туберкульозу (ТБ) в Україні спостерігається збільшення питомої ваги інкапсульованих та деструктивних форм легеневого ТБ, зокрема й фіброзно-кавернозного ТБ (ФКТ) та туберкулом легень (ТЛ) [7, 11, 12]. Тобто останніх два десятиріччя характеризуються негативним патомор-



фозом як клінічних, так і морфологічних виявів легеневого ТБ [6, 7, 10].

Неефективність сучасного терапевтичного лікування хворих на ТБ легень пов'язана із призначенням неправильного режиму лікування, невірним веденням історії попереднього лікування протитуберкульозними препаратами, не визначеною резистентністю мікобактерій туберкульозу (МБТ) на попередньому етапі лікування тощо. Усе це суттєво збільшує кількість випадків неефективного лікування зазначеного контингенту хворих [10, 11]. Окрім того, досить часто ТБ виникає у ВІЛ-інфікованих осіб, формуючи ко-інфекцію ТБ-ВІЛ, причому незалежно від проведення або відсутності антиретровірусної терапії. Установлено, що ТБ є найпоширенішим СНІД-індикаторним захворюванням в Україні. В осіб із ко-інфекцією ймовірність розвитку активного ТБ в 29,6 разу вища порівняно з хворими без ВІЛ-інфекції. Відомо, що на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції (число CD4-лімфоцитів перевищує 350 клітин/мкл у периферичній крові) ТБ розвивається як захворювання легень у ВІЛ-негативних осіб. На пізніх стадіях захворювання клінічні ознаки ТБ часто бувають атиповими, розвиваються позалегевені системні ураження [8, 10].

Згідно з визначенням показань до проведення хірургічного втручання у хворих на ТБ легень операції бажано проводити за відсутності ознак прогресування захворювання, а саме за відсутності розвитку нових вогнищ дисемінації, появи нових вогнищ деструкції легеневої тканини [7, 11, 12]. Планові хірургічні втручання, головною метою яких є досягнення абацилювання у пацієнта і видалення основного джерела інфекції, можна вважати найбільш різноманітною та численною групою операцій. В Україні, як і в усьому світі, спостерігається тенденція до ширшого використання мініінвазивних відеоасистованих втручань. У разі застосування сучасних, менш травматичних, VATS-втручань при різних формах ТБ легень загальна ефективність лікування сягає 97,9 %. При мультирезистентному туберкульозі (МРТБ) показники ефективності хірургічного лікування дещо нижчі і складають 93,2 % [11, 12].

За результатами, представленими у вітчизняних публікаціях останніх років, відомо, що хірургічному лікуванню підлягають хворі переважно з ФКТ та ТЛ. Такі форми-фази легеневого ТБ потребують ретельного морфологічного дослідження щодо уточнення активності специфічного запалення на момент хірургічного втручання, а в разі визначення високого ступеня активності в резектованій легеневій тканині — подальшого ретроспективного з'ясування низки чинників тривалого прогресування захворювання [2, 4, 5].

Морфологічне дослідження резектатів легень забезпечує об'єктивне біологічне визначення ступеня активності специфічного запального процесу, оскільки немає чіткої кореляції динаміки клініко-рентгенологічних змін з активністю ТБ за морфологічними ознаками [9, 10, 13].

**Мета роботи** — проаналізувати морфологічне дослідження операційного матеріалу з визначенням форми-фази та ступеня активності туберкульозного процесу при використанні мініінвазивних методик хірургічного лікування.

### Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз даних за п'ятирічний період. Усього було оброблено 165 випадків туберкульозу легень або плеври. Пацієнти були різних вікових груп, серед них чоловіків — 88 (53,3 %), жінок — 77 (46,6 %). Усім пацієнтам було проведено морфологічне дослідження операційного матеріалу

Морфологічне визначення ступеня активності специфічного запалення в легеневій тканині проводили за раніше розробленою робочою класифікацією ступеня активності [1, 4, 5]. Морфологічне визначення фази ТБ плеври визначали за раніше розробленими критеріями. Досліджували гістологічні препарати легеневої тканини і тканини парієтальної плеври, пофарбовані за традиційною методикою гематоксиліном та еозином.

Мікробіологічне дослідження біологічного матеріалу (мокротиння та/або фрагментів операційного матеріалу) в кожному випадку щодо виявлення МБТ проводили з використанням різних методів, регламентованих наказом МОЗ України № 45 [8].

Статистичну обробку отриманих кількісних даних проводили з використанням комп'ютера у програмі Excel. Обраховували й визначали середню арифметичну показника та стандартну похибку середнього.

Порівняння середніх групових значень та оцінку достовірності відмінностей проводили методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента—Фішера. Відмінності вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

Розподіл локалізації туберкульозного ураження легень і плеври при патоморфологічному дослідженні наведено в табл. 1.

Як видно з табл. 1, вірогідно частіше ( $p < 0,001$ ) різні види VATS-втручань проводили при туберкульозному ураженні легень —  $112 (67,9 \pm 3,6) \%$ .

### Результати та обговорення

Дані аналізу різних форм ТБ легень та морфологічної активності туберкульозного запального

Таблиця 1. Розподіл локалізації туберкульозного ураження легені і плеври, абс. (M ± m), %

Локалізація туберкульозного процесу	Легеня		Плевра	
	Абс.	%	Абс.	%
Розподіл локалізації туберкульозного ураження	112	67,9 ± 3,6*	53	32,1 ± 3,6

Примітка. \* Вірогідність розбіжностей кількості спостережень статистично підтверджено ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 2. Клініко-морфологічні форми ТБ легень з морфологічно визначеним ступенем активності специфічного запалення, абс. (M ± m), %

Форма-фаза ТБ легень	Морфологічний ступінь активності специфічного запального процесу			Загалом
	Високий	Помірний	Низький	
Інфільтративний	7 (6,3 ± 2,3)	—	—	7 (6,3 ± 2,3)
Вогнищевий	3 (2,7 ± 1,5)	—	—	3 (2,7 ± 1,5)
Фіброзно-вогнищевий	3 (2,7 ± 1,5)	—	—	3 (2,7 ± 1,5)
Туберкулома	15 (13,4 ± 3,2)	42 (37,5 ± 4,6)	20 (17,9 ± 3,6)	77 (68,8 ± 4,4)
Фіброзно-кавернозний туберкульоз	3 (2,7 ± 1,5)	5 (4,5 ± 2,0)	1 (0,9 ± 0,9)	9 (8,0 ± 2,6)
Залишкові післятуберкульозні зміни	2 (1,8 ± 1,3)	5 (4,5 ± 2,0)	1 (0,9 ± 0,9)	8 (7,1 ± 2,4)
Інші форми	4 (3,6 ± 1,8)	1 (0,9 ± 0,9)	—	5 (4,5 ± 2,0)
Разом	37 (33,0 ± 4,3)	53 (47,3 ± 4,7)	22 (19,6 ± 3,8)	112 (100,0)

процесу на момент оперативного втручання представлено в табл. 2.

Дані табл. 2 свідчать про те, що при різних формах ТБ легень у резекційному матеріалі хворих визначали різні ступені активності туберкульозного запалення — від високого до помірного і низького, залежно від результатів і тривалості попереднього медикаментозного лікування.

Найбільшу частку оперативних втручань виконували пацієнтам з ТЛ (77 випадків, 68,8 %). На другому та третьому місці за частотою визначено такі форми-фази туберкульозного запального процесу, як ФКТ та залишкові зміни після перенесеного ТБ легень (ЗЗТБ) — 8,0 та 7,1 %, відповідно.

Ступінь активності специфічного запального процесу на момент видалення патологічного вогнища визначали при гістологічному дослідженні. У випадках оперованого ТЛ вірогідно частіше ( $p < 0,001$ ) за морфологічними ознаками визначено стабілізацію специфічного запального процесу, тобто морфологічно помірну активність — 42 (37,5) %. У 20 (17,9) % випадків спостерігали явища регресії специфічного запалення, що відповідало низькій активності специфічного запалення, та у 15 (13,4) % випадках було встановлено прогресування специфічного запалення. Отримані нами результати цілком порівнянні з результатами інших подібних досліджень [10, 13]. Такі форми-фази ТБ легень, як дисемінований, інфільтративний ТБ та циротична

форма ТБ легень, традиційно вважають виявами прогресуючого ТБ, тобто характеризуються високою активністю специфічного запального процесу за гістологічними ознаками. Результати наших спостережень також узгоджуються з результатами подібних досліджень [10].

Загалом при різних формах ТБ легень вірогідно частіше ( $p < 0,001$ ) було визначено помірну активність запального процесу (58 випадків, 51,8 %) за морфологічними ознаками. У 28,6 % випадків встановлено прогресування специфічного запалення та у 19,6 % випадків були явища регресії специфічного запалення, що відповідає низькій активності специфічного запалення. Отримані нами результати цілком порівнянні з результатами інших досліджень [1].

При вогнищевих формах ТБ гістологічно визначали вогнища некрозу, оточені розростаннями специфічної грануляційної тканини з фіброзною капсулою. У разі прогресування процесу виявляли лейкоцитарну інфільтрацію некротичних мас, яка поширювалася в капсулу і прилеглу легеневу тканину, а також перифокальну ексудативну та ексудативно-гранульоматозну реакції.

Такі форми ТБ легень, як міліарний та дисемінований, характеризувалися різновеликими вогнищами казеозного некрозу, будова яких різнилася залежно від фази процесу. Так, у разі прогресування зміни були такими: виявлялися бронхо-ацинозні та бронхо-лобулярні фокуси казеозу різних розмірів з вираженою лейкоци-

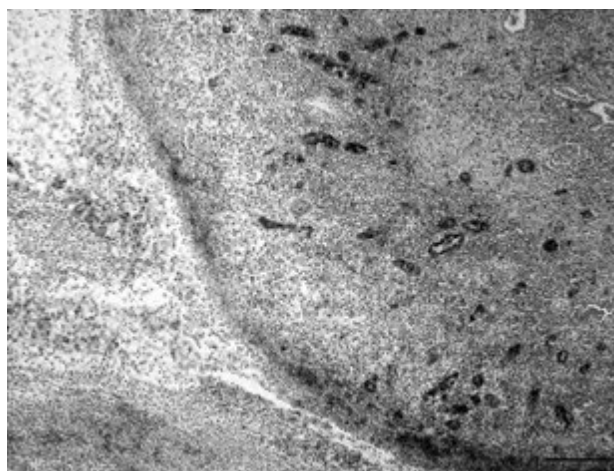


Рис. 1. Високий ступінь активності специфічного запального процесу

Типова тришарова капсула каверни. Грануляційний шар представлений розростаннями специфічної грануляційної тканини з дифузною лімфоїдноклітинною інфільтрацією, епітеліоїдними клітинами, поодинокими гігантськими багатоядерними клітинами типу Пирогова—Лангханса. Виражені явища ангіоматозу. Фарбування гематоксиліном та еозиним.  $\times 100$ .



Рис. 2. Високий ступінь активності специфічного запального процесу

Кавернізуюча туберкулома-казеома верхньої частки правої легені. Морфологічні ознаки вираженої активності специфічного запального процесу. Внутрішній вміст ТЛ з великою кількістю лейкоцитів. Капсула представлена переважно грануляційною тканиною з вираженою лімфоїдноклітинною інфільтрацією. Фарбування гематоксиліном та еозиним.  $\times 100$ .

тарною інфільтрацією. Окрім казеозних вогнищ, визначали фокуси гранульоматозного запалення. Спостерігали явища вираженої перифокальної ексудативної реакції. При підгострому перебігу процесу (помірна активність) у частині вогнищ визначали ознаки активності запалення, а в інших вогнищах переважали продуктивно-репаративні процеси — спостерігали чітку виражену фіброзну капсулу, ущільнений казеозний некроз, подекуди з кальцинацією. Явища перифокальної ексудативної тканинної реакції були відсутні.

При ФКТ основним морфологічним субстратом була хронічна каверна з тришаровою будовою (рис. 1).

Зовні — фіброзна капсула, середній шар сформований грануляційною тканиною, у якій виявлялися гранульоми, а внутрішній шар утворений казеозно-некротичними масами. Морфологічні ознаки прогресування були такими: широкий шар некрозу, що перевищував зону специфічної грануляційної тканини; визначали лейкоцитарну інфільтрацію некротичних мас, яка поширювалася на всі шари стінки каверни і на прилеглу легенеvu тканину; наявні ексудативні зміни в перикавітарних ділянках легеневої тканини. При активному процесі, крім хронічної каверни, визначали гострі або підгострі порожнини розпаду. У дренажних та близько розташованих до каверни бронхах виявляли гранульоми на різних стадіях їхнього розвитку та/або ознаки казеозного панбронхіту. У фазу стабілізації визначалася тришарова структура стінки каверни з нерів-

номірно представленими шарами капсули. У грануляційному шарі стінки каверни переважали лімфоцити та епітеліоїдні клітини з формуванням інкапсульованих гранульом, гігантські багатоядерні клітини. Фіброзний шар капсули був представлений розростаннями різного ступеня зрілості сполучної тканини. Біля капсули каверни визначали велику кількість лімфоїдноклітинних скупчень серед розростань сполучної тканини. На відстані від каверни спостерігали фіброзовані епітеліоїдноклітинні гранульоми. Фаза регресії характеризувалася переважно двошаровою капсулою каверни з переважанням фіброзного шару. Фіброзний шар капсули був представлений розростаннями оформленої сполучної тканини з вираженим ангіоматозом. У перикавітарній ділянці спостерігали виражені тяжисті розростання сполучної тканини, серед яких виявлялися поодинокі лімфоїдноклітинні скупчення типу лімфонодулів та поодинокі епітеліоїдноклітинні гранульоми з домішкою фібробластів. У некротичному вмісті каверни часто спостерігали значну кількість петрифікатів.

Високий ступінь активності при ТЛ характеризувався наявністю капсули ТЛ, яка містила переважно грануляційний шар і тонкий фіброзний шар, з можливою відсутністю останнього. Спостерігалася дифузно-вогнищева лейкоцитарна інфільтрація грануляційного шару з проникненням цих клітин у некротичне ядро. Основний склад грануляційного шару — епітеліоїдні клітини, гігантські макрофаги та часто визначалась еозинофільна інфільтрація (рис. 2).

Таблиця 3. Кількісна характеристика випадків ТП залежно від тривалості специфічного запалення, абс. (M ± m), %

Показник	Фаза специфічного запального процесу						Загалом	
	Гостра		Підгостра		Хронічна			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ізольоване ураження плеври	2 **	(3,8 ± 2,6)	13 **	(24,5 ± 5,9)	6	(11,3 ± 4,4)	21	(39,6 ± 6,7)
Різні форми ТБ легень з ТП	3 *	(5,7 ± 3,2)	11 *	(20,8 ± 5,6)	18	(30,0 ± 6,5)	32	(60,4 ± 6,7)
Разом	5 ***	(9,4 ± 4,0)	24 ***	(45,3 ± 6,8)	24	(45,3 ± 6,8)	53	(100,0)

Примітка. \* Вірогідність розбіжностей спостережень статистично підтверджено ( $p < 0,05$ ); \*\* вірогідність розбіжностей спостережень статистично підтверджено ( $p < 0,01$ ); \*\*\* вірогідність розбіжностей спостережень статистично підтверджено ( $p < 0,001$ ).

Характерним виявом було формування в капсулі численних епітеліоїдноклітинних та лімфоїдноклітинних гранульом з наявністю гігантських макрофагів, без їхньої вираженої інкапсуляції у волокна сполучної тканини. Некротичний вміст ТЛ був пухким або з ознаками його розплавлення.

У перифокальній ділянці визначалися численні пневмонічні вогнища специфічного характеру (казеозна пневмонія) з ексудативним компонентом та гранульоми різного клітинного складу з центральним некрозом.

При стабілізації (помірна активність) запального процесу визначали чітку двошарову капсулу ТЛ (грануляційний та фіброзний шари, які були приблизно рівні за товщиною або трохи переважав фіброзний).

У грануляційному шарі виявляли епітеліоїдні клітини, лімфоцити, макрофаги та моноцити, фібробласти; лейкоцитів мало або вони зовсім відсутні. Були наявні епітеліоїдноклітинні гранульоми з ознаками інкапсуляції та з наявністю гігантських багатоядерних клітин, ознаки ангіоматозу.

Некротичне ядро ТЛ було у стані ущільнення та фрагментації, у ньому виявлялися дрібні ділянки гіалінозу та петрифікати. У перифокальних ділянках виявляли інкапсульовані гранульоми різного клітинного складу, з центральним некрозом у стані ущільнення. Визначалися значна кількість лімфонодулів, вогнища грубоволокнистої фіброзної тканини. Явища ексудативної реакції були відсутніми.

У фазу регресії (низький ступінь активності) ТЛ грануляційний шар капсули ТЛ був дуже тонким або практично відсутнім. Фіброзний шар капсули значно переважав за товщиною, у його клітинному складі кількісно переважали фіброцити. На відстані від ТЛ виявлялися поодинокі інкапсульовані гранульоми. Були наявними виражені ознаки ангіоматозу та склерозу судин капсули.

Некротичне ядро ТЛ було ущільнене, з наявністю звапнення. Часто спостерігалися явища вогнищового вrostання молоді сполучної тка-

нини у вміст некротичного ядра ТЛ. У перифокальних ділянках визначалися поодинокі інкапсульовані гранульоми, переважно з фібротизацією, численні лімфонодули в поєднанні з вогнищевими розростаннями сполучної тканини.

Туберкульозний плеврит (ТП) вважається ускладненням інших легеневих або позалегенових форм ТБ, хоча трапляється і як самостійна форма, без очевидного ураження інших органів.

Серед хворих на вперше діагностований ТБ органів дихання частота плевриту не перевищує 6 %, а серед уражень плеври різної етіології складає близько 24 % [8, 11, 12]. Дані з розподілу кількості випадків за тривалістю ураження наведено в табл. 3.

При аналізі даних табл. 3 встановлено, що частіше ТП поєднувався з ураженням легень — 32 (60,4 ± 6,7) %. У цій ситуації найчастіше спостерігалася хронічна фаза запального процесу плеври — 18 (30,0 ± 6,5) %. У випадках ізольованого ТП переважала морфологічно визначена підгостра фаза — 13 (24,5 ± 5,9) %, тобто мало місце прогресування специфічного запального процесу.

У випадках гострої фази ТП поверхнево визначалися виражені нашарування неформованих фібринових мас зі значною кількістю клітинного детриту, лімфоцитів, нейтрофілів (у разі розвитку емпієми плеври їхня кількість є значною). У тканині плеври визначалася дифузно-вогнищева лімфоїдно-клітинна інфільтрація з поодинокими епітеліоїдноклітинними гранульомами. Спостерігали помірні розростання специфічних грануляцій з епітеліоїдноклітинними скупченнями та гранульомоподібними формуваннями останніх. Гігантські багатоядерні клітини були поодинокими. Визначалися фокуси некрозу-некробіозу різних розмірів.

У підгостру фазу ТБ тканина плеври була потовщеною за рахунок розростання специфічної грануляційної тканини з дифузно-вогнищевою лімфоїдно-клітинною інфільтрацією, у якій визначалися численні епітеліоїдноклітинні гранульоми з центральним некрозом-некробіозом.



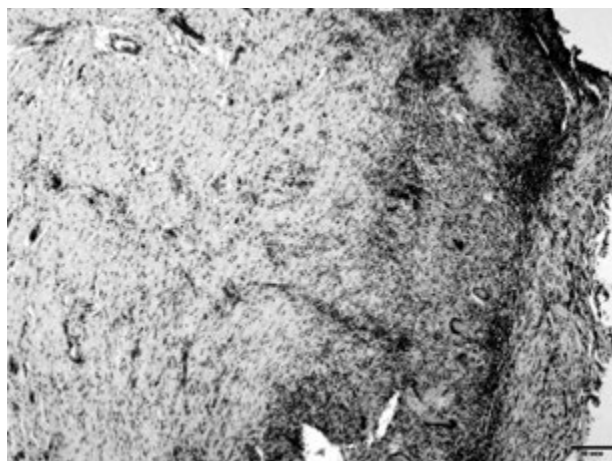


Рис. 3. Хронічний туберкульоз плеври у фазі загострення. Переважно спостерігаються розростання оформленої сполучної тканини. Некротизовані епітеліоїдноклітинні гранульоми. Численні гігантські багатоядерні клітини типу Пирогова—Лангханса. Фарбування гематоксилином та еозином.  $\times 100$ .

Були наявні гігантські багатоядерні клітини типу Пирогова—Лангханса. Визначалися помірні розростання ніжнволокнистої сполучної тканини, подекуди і з невеликими вогнищами грубоволокнистих структур. Поверхнево були визначені нашарування ніжної сітки з тонких фібринових волоконцець з вогнищами зрілого, структурованого фібрину.

Хронічний перебіг ТП характеризувався значним потовщенням плеврального листка за рахунок розростання грубоволокнистої сполучної тканини з дрібними поодинокими епітеліоїдноклітинними гранульомами, які мали добре сформовану сполучнотканинну капсулу.

Виявлялися поодинокі лімфоїдноклітинні скупчення, які в більшості випадків не формува-

ли гранульоми. Сполучна тканина була з вогнищами її гіалінозу.

На поверхні плеври зберігалися невеличкі скупчення оформлених фібринових мас (рис. 3).

Також нами було порівняно результати мікробіологічного дослідження операційного матеріалу хворих на ТБ легень та плеври залежно від форми-фази туберкульозного запального процесу (табл. 4).

Аналіз даних табл. 4 показав, що загалом МБТ у мокротинні та/або операційному матеріалі було виявлено в 31 випадку ( $27,7 \pm 4,2$ ) %. Методом мікроскопії мокротиння кислотостійкі бактерії взагалі не було виявлено, тоді як культуральним методом МТБ виявлено в 26 випадках ( $23,2 \pm 4,0$ ) %. У 15 випадках ( $13,4 \pm 3,2$ ) % результат молекулярно-генетичного (МГ) методу був позитивним. У 9 випадках ( $8,0 \pm 2,6$ ) % МБТ виявлено в мокротинні МГ та культуральним методом. У 5 випадках ( $4,5 \pm 2,0$ ) % отримано позитивний результат МГ-методу, тоді як культуральний метод з виявлення МБТ був негативним. У 80 випадках ( $71,4 \pm 4,3$ ) % результат культурального дослідження операційного матеріалу був негативним. Результати тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) при різних формах ТБ легень: монорезистентні МБТ у біоматеріалі виявлено в 1 випадку ( $3,2 \pm 3,2$ ) %, полірезистентні штами — у 2 ( $6,5 \pm 4,4$ ) %, мультирезистентні — у 10 ( $32,3 \pm 8,4$ ) % і штами з розширеною резистентністю — у 9 випадках ( $29,0 \pm 8,2$ ) %. Чутливі штами МБТ діагностовано в 9 випадках ( $29,0 \pm 8,2$ ) %. Загалом вірогідно частіше ( $p < 0,001$ ) при культуральному дослідженні виявлялися резистентні штами до протитуберкульозних препаратів порівняно з чутливими МБТ — 22

Таблиця 4. Результати мікробіологічного дослідження операційного матеріалу щодо виявлення МБТ серед прооперованих хворих з різними формами ТБ легень, абс. ( $M \pm m$ ), %

Показник	Форма-фаза легеневого ТБ													
	Інфільтративний		Вогнищевий		Фіброзно-вогнищевий		ТЛ	ФКТ	ЗЗТБ	Інші форми				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Загальна кількість випадків МБТ (+)	1	(0,9 $\pm$ 0,9)	1	(0,9 $\pm$ 0,9)	1	(0,9 $\pm$ 0,9)	20	(17,9 $\pm$ 3,6)	4	(3,6 $\pm$ 1,8)	2	(1,8 $\pm$ 1,3)	2	(1,8 $\pm$ 1,3)
Культуральне дослідження	—	—	1	(0,9 $\pm$ 0,9)	—	—	19	(17,0 $\pm$ 3,5)	3	(2,7 $\pm$ 1,5)	2	(1,8 $\pm$ 1,3)	1	(0,9 $\pm$ 0,9)
Молекулярно-генетичне дослідження	1	(0,9 $\pm$ 0,9)	1	(0,9 $\pm$ 0,9)	1	(0,9 $\pm$ 0,9)	8	(7,1 $\pm$ 2,4)	2	(1,8 $\pm$ 1,3)	—	—	2	(1,8 $\pm$ 1,3)
Культуральне дослідження (—)	7	(6,3 $\pm$ 2,3)	2	(1,8 $\pm$ 1,3)	2	(1,8 $\pm$ 1,3)	5	(49,1 $\pm$ 4,7)	5	(4,5 $\pm$ 2,0)	6	(5,4 $\pm$ 2,1)	3	(2,7 $\pm$ 1,5)
Культуральне дослідження не проводилося (0)	—	—	—	—	—	—	2	(1,8 $\pm$ 1,3)	—	—	—	—	—	—

Таблиця 5. Результати мікробіологічного дослідження випадків туберкульозного ураження плеври залежно від фази специфічного запалення, абс. ( $M \pm m$ ), %

Показник	Фаза специфічного запального процесу									
	Гостра		Підгостра		Хронічна					
	Ізольоване ураження плеври	Різні форми ТБ легень з ураженням плеври	Ізольоване ураження плеври	Різні форми ТБ легень з ураженням плеври	Ізольоване ураження плеври	Різні форми ТБ легень з ураженням плеври				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Загальна кількість випадків МБТ (+)	1	(1,9 ± 3 ± 1,9)	(5,7 ± 3,2)	(22,6 ± 5,7)	10	(18,9 ± 5,4)	5	(9,4 ± 4,0)	17	(32,1 ± 6,4)
Культуральне дослідження операційного матеріалу	1	(1,9 ± 1,9)	(5,7 ± 3,2)	(22,6 ± 5,7)	10	(18,9 ± 5,4)	5	(9,4 ± 4,0)	17	(32,1 ± 6,4)
Молекулярно-генетичне дослідження	—	—	(1,9 ± 1,9)	—	—	3	(5,7 ± 3,2)	—	—	—
Культуральне дослідження операційного матеріалу (—)	1	(1,9 ± 1,9)	—	—	1	(1,9 ± 1,9)	1	(1,9 ± 1,9)	1	(1,9 ± 1,9)
Культуральне дослідження не проводилося (0)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

(71,0 ± 8,2) проти 9 (29,0 ± 8,2) %. Досить низький показник виявлення МТБ можна пояснити, по-перше, тим, що у більшості пацієнтів МБТ у мокротинні відсутні або хворі взагалі не виділяють мокротиння. По-друге, при проведенні оперативного втручання, особливо у випадках ТЛ, для культурального дослідження проводять забір внутрішнього вмісту випадково, що, очевидно, впливає на результати дослідження.

Результати мікробіологічного дослідження випадків туберкульозного ураження плеври залежно від фази специфічного запалення наведено в табл. 5.

При аналізі даних табл. 5 встановлено, що загалом у мокротинні, плевральній рідині та/або операційному матеріалі культуральним методом МТБ виявлено у 48 випадках (90,6 ± 4,0) %. У 4 випадках (7,5 ± 3,6) % МБТ виявлено у плевральній рідині МГ та культуральними методами. У 5 випадках (9,4 ± 4,0) % результат культурального дослідження операційного матеріалу був негативним. Результати ТМЧ були такими: монорезистентні МБТ у біоматеріалі висіяно у 6 випадках (11,3 ± 4,4) %, полірезистентні штами МБТ — у 3 випадках (5,7 ± 3,2) %, мультирезистентні — у 5 (9,4 ± 4,0) % і штами з розширеною резистентністю — у 3 випадках (5,7 ± 3,2) %. Чутливі штами МБТ отримано в 31 випадку (58,5 ± 6,8) %. Загалом вірогідно частіше ( $p < 0,01$ ) при культуральному дослідженні визначалися чутливі штами МБТ проти випадків зі стійкістю МБТ до протитуберкульозних препаратів — 31 (58,5 ± 6,8) проти 17 (32,1 ± 6,4) %.

При ураженні плеври мікробіологічне дослідження проводили переважно з тканини плеври та/або плевральної рідини. У випадках залучення до патологічного процесу легень проводили мікробіологічне дослідження мокротиння. В усіх випадках мікроскопія мокротиння виявилася негативною. При хронізації туберкульозного процесу зростає ймовірність виявлення збудника з досліджуваного матеріалу, що дає можливість виконати корекцію протитуберкульозної терапії згідно з тестом мікробної чутливості в динаміці.

## Висновки

1. Найбільша частка оперативних втручань припадає на пацієнтів з ТЛ — 46,6 % випадків, при ТЛ частіше був помірний ступінь активності специфічного запального процесу.

2. При різних формах ТБ легень частіше визначалася помірна активність запального процесу — 51,8 %, у 13,4 % випадків встановлено прогресування специфічного запалення.

3. Питома вага мікробіологічного виявлення МБТ на час оперативного втручання у випадках туберкульозного ураження легень становила 27,7 % випадків, частка мультирезистентних штамів МБТ або штамів з розширеною резистентністю склала 61,3 %.

4. При ТП результат мікробіологічного дослідження виявив *M. tuberculosis* у 90,6 % випадків, частіше визначалися чутливі штами МБТ — 58,5 %.

5. Морфологічне дослідження операційного матеріалу при VATS забезпечує об'єктивне біологічне визначення форми-фази туберкульозно-



го ураження та визначення ступеня активності специфічного запального процесу, що вкрай необхідно для подальшого призначення адекватного лікування пацієнтів.

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

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — М.С. Опанасенко, І.В. Ліска, Л.М. Загаба, О.В. Терешкович, М.Ю. Шамрай, В.І. Лисенко; збір матеріалу — І.В. Ліска, Л.М. Загаба, Б.М. Конік, М.І. Калениченко; обробка матеріалу — І.В. Ліска, Л.М. Загаба, Б.М. Конік, О.В. Терешкович, М.Ю. Шамрай, В.І. Лисенко; написання тексту — В.І. Лисенко, М.Ю. Шамрай; статистичне опрацювання даних — Л.І. Леванда, М.Ю. Шамрай; редагування тексту — О.В. Опанасенко, Л.І. Леванда, М.Ю. Шамрай, С.М. Шалагай, В.І. Лисенко.

## Список літератури

1. Корецкая Н.М. Эпидемиология, патогенез и патоморфология остропрогрессирующего туберкулеза легких // Сибирский мед. журн.— 2011.— Т. 101, № 2.— С. 5—8.
2. Лискина И.В. Туберкулемы легких: клинико-анатомическая характеристика в период эпидемии // Туберкулез, легочные болезни, ВИЛ-инфекция.— 2012.— № 1 (8).— С. 5—10.
3. Ліска І.В. Гістологічна діагностика ступеня активності туберкульозного запального процесу при туберкуломах легень // Про медико-біологічне нововведення, яке рекомендоване для впровадження.— Нац. ін-т фізіатрії і пульмонології.— К.: Нац. ін-т фізіатрії і пульмонології, 2010.— 4 с.
4. Ліска І.В. Гістологічна діагностика ступеня активності туберкульозного запального процесу при фіброзно-кавернозному туберкульозі легень в операційному матеріалі // Про медико-біологічне нововведення, яке рекомендоване для впровадження.— Нац. ін-т фізіатрії і пульмонології.— К.: Нац. ін-т фізіатрії і пульмонології, 2009.— 4 с.
5. Ліска І.В. Спосіб морфологічного визначення тривалості туберкульозу плеври, ускладненого ексудативним плевритом // Про медико-біологічне нововведення, яке рекомендоване для впровадження.— Нац. ін-т фізіатрії і пульмонології.— К.: Нац. ін-т фізіатрії і пульмонології, 2009.— 4 с.
6. Ліска І.В., Загаба Л.М. Аналіз сучасних клініко-анатомічних показників випадків туберкульозу легень з морфологічними ознаками його прогресування (за операційним матеріалом) // Туберкулез, легочные болезни, ВИЛ-инфекция.— 2014.— № 2.— С. 18—24.
7. Ліска І.В., Хміль О.В. Проблема прогресуючого туберкульозу легень та деякі його патологоанатомічні особливості // Туберкулез, легочные болезни, ВИЛ-инфекция.— 2010.— № 2.— С. 29—35.
8. Наказ МОЗ України № 45 від 06.02.2002. «Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції».— К., 2002.— С. 75.
9. Сергеев В.И. и др. Особенности современного туберкулезного плеврита в зависимости от патоморфологической картины плевры // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук.— 2011.— № 5.— С. 198—200.
10. Суркова Л.К., Дюсмыкеева М.И. Остро прогрессирующий туберкулез легких: морфологические и бактериологические особенности // Проблемы туберкулеза и болезней легких.— 2003.— № 3.— С. 32—35.
11. Туберкулез в Україні: Аналітично-статистичний довідник / ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України».— К., 2019.— 45 с.
12. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Ільницький І.Г. Основи клінічної фізіатрії: атлас.— К., Львів: Атлас: 2007.— 1173 с.
13. Холодок О.А., Черемкин М.И. Морфологические аспекты активности туберкулом легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания.— 2013.— № 49.— С. 51—54.

Н.С. Опанасенко, И.В. Лискина, В.И. Лысенко, М.Ю. Шамрай, А.В. Терешкович, Б.Н. Коник, Л.И. Леванда, Л.М. Загаба, С.М. Шалагай, М.И. Калениченко

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

## Морфологические исследования операционного материала по определению формы-фазы и степени активности туберкулезного процесса при использовании миниинвазивных методик хирургического лечения

**Цель работы** — проанализировать морфологическое исследование операционного материала с определением формы-фазы и степени активности туберкулезного процесса при использовании миниинвазивных методик хирургического лечения.

**Материалы и методы.** Был проведен ретроспективный анализ данных за пятилетний период. Всего обработано 165 случаев туберкулеза легких или плевры. Пациенты были разных возрастов, среди них мужчин — 88 (53,3 %), женщин — 77 (46,6 %). Всем пациентам было проведено морфологическое исследование операционного материала. Морфологическое определение степени активности специфического воспаления в легочной ткани проводили по ранее разработанной рабочей классификации степени активности. Морфологическое определение фазы туберкулеза плевры определяли по ранее разработанным критериям. Исследовали гистологические препараты легочной ткани и ткани париетальной плевры, окрашенные по традиционной методике гематоксилином и эозином.

Микробиологическое исследование биологического материала (мокроты и/или фрагментов операционного материала) в каждом случае по выявлению микобактерий туберкулеза (МБТ) проводили с использованием различных методов, регламентированных приказом МЗ Украины № 45.

**Результаты и обсуждение.** Наибольшая доля оперативных вмешательств приходится на пациентов с туберкулезом легких — 46,6 % случаев, при туберкуломах чаще была умеренная степень

активності специфічного запального процесу. При різних формах туберкульозу легких частіше визначалась помірна активність запального процесу — 51,8 % випадків, в 13,4 % випадків встановлено прогресування специфічного запалення. Удельний вага мікробіологічного виявлення МБТ на час оперативного втручання в випадках туберкульозного ураження легких становила 27,7 % випадків, частка мультирезистентних штамів МБТ або штамів з розширеною резистентністю становила 61,3 % випадків. При туберкульозному плевриті результат мікробіологічного дослідження показав *M. tuberculosis* в 90,6% випадків, частіше визначались чутливі штамми МБТ — 58,5 % випадків.

**Висновки.** Морфологічне дослідження операційного матеріалу при VATS забезпечує об'єктивне біологічне визначення форми-фази туберкульозного ураження і визначення ступеня активності специфічного запального процесу, що надзвичайно необхідно для подальшого призначення адекватного лікування пацієнтів.

**Ключові слова:** морфологічне дослідження, туберкульоз, мініінвазивні методи.

N.S. Orpanasenko, I.V. Liskina, V.I. Lysenko, M.Yu. Shamray, A.V. Tereshkovych, B.N. Konik, L.I. Levanda, L.M. Zagaba, S.M. Shalagay, M.I. Kalenichenko  
SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovskiy NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

## Morphological studies of the surgical material to determine the form-phase and the degree of activity of the tuberculosis process when using minimally invasive surgical treatment techniques

**Objective** — to analyze the morphological studies of the operating material with the determination of the form-phase and the level of activity of the tuberculous process using minimally invasive methods of surgical treatment.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of data for a five-year period was conducted in our clinic. A total of 165 cases of pulmonary or pleural tuberculosis were treated. Patients were of different age groups. The men were 88 (53.3 %), women — 77 (46.6 %). All patients underwent morphological examination of the surgical material. Morphological determination of the degree of activity of specific inflammation in the lung tissue was carried out according to the previously developed working classification of the degree of activity. The morphological definition of the phase of pleural tuberculosis was determined according to previously developed criteria. Investigated histological preparations of lung tissue and tissue of the parietal pleura, stained by the traditional method with hematoxylin and eosin.

Microbiological examination of biological material (sputum and/or fragments of surgical material) in each case to identify mycobacterium tuberculosis was carried out using various methods, regulated by Order of the Ministry of Health of Ukraine N 45.

**Results and discussions.** The largest share of surgical interventions was in patients with pulmonary tuberculoma — 46.6 % of cases, with tuberculomas more often there was a moderate degree of activity of a specific inflammatory process. With various forms of pulmonary tuberculosis, moderate activity of the inflammatory process is more often determined — 51.8 %, in 13.4 % of cases the progression of specific inflammation is established. The share of microbiological detection of MBT at the time of surgery in cases of tuberculous lesions of the lungs was 27.7 % of cases, the share of multi-resistant MBT strains or strains with extended resistance was 61.3 %. In tuberculous pleurisy, the result of a microbiological study showed *M. tuberculosis* in 90.6 % of cases, more often susceptible MBT strains were determined — 58.5 %.

**Conclusions.** Morphological study of surgical material in VATS provides an objective biological determination of the form of the phase of tuberculous lesion and determination of the degree of activity of a specific inflammatory process, which is extremely necessary for the further appointment of adequate treatment of patients.

**Key words:** morphological dosage, tuberculosis, minimally invasive techniques.

### Контактна інформація:

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

Стаття надійшла до редакції 22 грудня 2020 р.



І.В. Ліскіна, Л.М. Загаба, О.О. Мельник

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

## Вторинні захворювання органів грудної порожнини у ВІЛ-інфікованих пацієнтів фтизіопульмонологічного профілю: 5-річний період спостереження (за даними високоспеціалізованого закладу)

**Мета роботи** — установити спектр вторинної патології органів грудної порожнини у ВІЛ-інфікованих пацієнтів фтизіопульмонологічного профілю зі стаціонарним лікуванням за останніх 5 років з урахуванням призначення антиретровірусної терапії (АРТ) та рівня CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів периферичної крові.

**Матеріали та методи.** Проведено когортне, ретроспективне дослідження. Групу дослідження склали 434 особи, яких було госпіталізовано до клініки ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» за період 2015–2019 рр. із підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекції. Анамнестичні та клініко-лабораторні дані пацієнтів отримано з амбулаторних та паперових стаціонарних історій хвороби, електронної бази ЕМСІМЕД інституту.

**Результати та обговорення.** Проаналізовано та зіставлено дані щодо частоти випадків і часу призначення АРТ, встановленого рівня CD4<sup>+</sup>-клітин та остаточного діагнозу вторинних захворювань різних органів грудної порожнини в госпіталізованих пацієнтів із ВІЛ. Установлено загально незадовільну ситуацію з призначення АРТ відповідно до останніх нормативних документів ВООЗ та України з медичного ведення людей, які живуть з ВІЛ. Хірургічні міні-інвазивні лікувально-діагностичні маніпуляції та оперативні втручання виконано у 183 (42,2 %) пацієнтів. Визначено досить низькі рівні CD4-клітин в усіх хворих, незалежно від характеру встановленого вторинного захворювання. У 53,2 % випадків з різним типом туберкульозного ураження (легень, плеври, периферичних лімфатичних вузлів) та з поєднанням туберкульозу з іншими вторинними хворобами рівень CD4 Т-лімфоцитів був менше 200 клітин/мкл. У спектрі вторинних захворювань суттєво переважав туберкульоз одного або кількох органів грудної порожнини (75,8 % випадків). Серед інших вторинних захворювань друге та третє місця за частотою посідали пневмоцистна пневмонія та лімфаденіти.

**Висновки.** У структурі вторинних хвороб органів грудної порожнини серед госпіталізованих хворих з ВІЛ-інфекцією за останніх п'ять років, як і раніше, лідує туберкульоз. Серед усіх хворих з ВІЛ та вторинними хворобами органів грудної порожнини, незалежно від виду нозології, переважають випадки із середнім рівнем CD4-лімфоцитів менше 400 кл/мкл.

Лише 53,0 % пацієнтів отримували АРТ, причому із них більш аніж третині пацієнтів її було призначено під час госпіталізації до клініки інституту. Ще в третині випадків терапія взагалі не призначалася.

### Ключові слова

ВІЛ-інфекція, вторинні захворювання органів грудної порожнини, антиретровірусна терапія, CD4-клітини.

На сьогодні епідемія ВІЛ-інфекції переросла в глобальну кризу і є однією з найсерйозніших проблем для економічного розвитку та

соціального прогресу багатьох країн світу [3], зокрема й України.

Аналіз епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції в Україні свідчить про те, що ця інфекція є викликом вітчизняній системі охорони здоров'я: темпи

розвитку епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу випереджають темпи розгортання діяльності щодо запобігання їй, зокрема надання антиретровірусної терапії (АРТ) усім, хто її потребує [8].

Відомо, що власне ВІЛ-інфекція комплексно уражує органи та системи організму людини, причому незалежно від віку, від новонароджених до осіб старечого віку. Успіхи та вдосконалення АРТ, прогресивне зростання кількості ВІЛ-інфікованих, які її отримують, призводить до суттєвого подовження тривалості життя таких пацієнтів, хоча стану «стерильності відносно ВІЛ» досягти не вдається [16]. Ось чому наразі зростає актуальність питання наслідків взаємодії ВІЛ, АРТ та процесів старіння організму, а також розробки схем медичного супроводу групи людей, які тривало живуть з ВІЛ.

Наразі з'ясовано три основних патогенетичних шляхи розвитку ВІЛ-інфекції [13]:

1. Прогресивне руйнування CD4<sup>+</sup> Т-клітин, а отже, і клітинного імунітету, з розвитком опортуністичних інфекцій та багатьох пухлин, спричинюваних онкогенними вірусами, оскільки відбувається зниження імунного нагляду, що виникає при ВІЛ.
2. Безпосереднє ураження тканин організму ВІЛ у результаті активації мононуклеарів.
3. Системне опосередковане тканинне ураження внаслідок розвитку дисфункції ендотеліальних клітин та імунної активації.

У перші роки появи ВІЛ-інфекції з розвитком СНІДу, коли не було ефективного лікування, переважно клінічна патологія була спричинена дефектним клітинним імунітетом. Та з появою та прогресом успіхів АРТ такі захворювання відійшли на другий план, і більшість осіб з ВІЛ-інфекцією у розвинених країнах надалі: а) ніколи не матимуть класичних хвороб, пов'язаних з ВІЛ, та б) тривалість їхнього життя буде практично такою самою, як і в людей загальної популяції без ВІЛ-інфекції. Але хоча все більше ВІЛ-інфікованих осіб у високорозвинених країнах дізнається про діагноз до розвитку серйозних наслідків інфекції, все ж є ще досить багато людей, які пізно діагностують ВІЛ. Такі пацієнти мають тяжку ВІЛ-асоційовану інфекцію або рак, на тлі яких виявляють ВІЛ, що вже набула незворотного характеру [16].

У роботі S. Lucas, A.M. Nelson (2015) представлено розгорнуту таблицю із сучасним переліком опортуністичних інфекцій, пухлин та інших хвороб, які можуть поєднуватися з ВІЛ-інфекцією, у різних вікових групах. Широкий перехрест з хворобами загального профілю є очевидним, що зумовлює необхідність тестування на ВІЛ в усіх медичних закладах за умови локальної пошире-

ності ВІЛ > 2/1000 осіб та в разі гістологічного виявлення патології, яка часто асоціюється з ВІЛ. Автори підсумовують, що наразі, коли частота класичних ВІЛ-асоційованих опортуністичних захворювань поступово зменшується у високорозвинених країнах, лідируючими причинами летальних наслідків почали виступати «інші» хвороби, зокрема серцева патологія, ВІЛ-залежні хвороби, включно з лімфомами, не-ВІЛ-карциноми та хронічні захворювання печінки [16]. Ці факти свідчать про суттєві позитивні переваги застосування АРТ. У країнах з низьким рівнем доходів та обмеженим доступом до АРТ туберкульоз (ТБ) продовжує переважати серед клінічної патології та слугувати лідируючою причиною смерті [10, 14].

Пацієнти з ВІЛ-інфекцією часто мають широкий спектр пульмональних ускладнень у результаті опортуністичної інфекції та неопластичних процесів, що супроводжується високою летальністю. Тобто і наразі респіраторні хвороби відповідалі за значну частку смертей від ВІЛ.

Окрім того, реакція на АРТ при ВІЛ може бути надто повільною та ускладнюватися значнішою кількістю побічних реакцій на лікарські засоби, ніж при інших імунodefіцитах. Тютюнокуріння збільшує ризик інфікування респіраторних шляхів та призводить до тяжчого перебігу інфекцій. Уже доведено, що куріння є незалежним чинником ризику не-ВІЛ-пов'язаної смертності в осіб з ВІЛ-інфекцією. Клінічні симптоми багатьох хвороб органів дихання при ВІЛ дуже схожі, що потребує розширеного діагностичного алгоритму із проведенням імунологічних, серологічних, культуральних досліджень, а також цитологічної та гістологічної діагностики [12].

Усі наведені вище відомості й зумовили виконання представленого дослідження.

**Мета роботи** — установити спектр вторинної патології органів грудної порожнини у ВІЛ-інфікованих пацієнтів фтизіопульмонологічного профілю зі стаціонарним лікуванням за останніх 5 років з урахуванням призначення АРТ та рівня CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів периферичної крові.

## Матеріали та методи

Дослідження мало ретроспективний когортний характер. Загальна кількість хворих, які увійшли в групу дослідження, склала 434 особи. Усі вони отримали повноцінне обстеження та відповідне лікування з приводу різної патології органів грудної порожнини на базі клініки ДУ Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України за 2015—2019 рр. В усіх пацієнтів було діагностовано наявність ВІЛ-інфекції. У більшості з них ВІЛ було виявлено



Таблиця 1. Демографічні показники госпіталізованих ВІЛ-інфікованих хворих, абс.

Показник	Роки					Разом
	2015	2016	2017	2018	2019	
Госпіталізовані ВІЛ-інфіковані пацієнти, з них	115	93	75	82	69	434
жінки	34	44	22	30	36	166
чоловіки	81	49	53	52	33	268
Вік пацієнтів, роки						
≤ 14	1	—	—	1	1	3
15–24	1	1	25	26	12	65
25–34	40	39	32	38	32	181
35–44	54	39	12	12	19	136
45–54	15	9	5	4	3	36
≥ 55	4	5	1	1	2	13

ще до госпіталізації, загалом 277 (63,8 %) хворих, причому час встановлення інфекції широко коливався, діапазон 2 тиж — 17 років. У 140 (32,3 %) осіб ВІЛ-інфекцію визначено під час госпіталізації до клініки інституту. Ще у 17 (3,9 %) осіб дані про час виявлення ВІЛ були відсутніми.

Анамнестичні та клініко-лабораторні дані пацієнтів отримували з амбулаторних та паперових стаціонарних історій хвороби, електронної бази ЕМСІМЕД інституту.

Клінічні стадії ВІЛ-інфекції пацієнтів коливалися від II до IV, але кількісно суттєво переважали пацієнти з III та IV стадіями.

Основні демографічні показники пацієнтів групи дослідження наведено в табл. 1.

При обстеженні хворих з метою встановлення діагнозу вторинної патології, окрім низки традиційних клініко-лабораторних досліджень, додатково проводили лікувально-діагностичні мініінвазивні процедури з отриманням зразків біологічного матеріалу (рідини, фрагментів уражених тканини) та їхнім цитологічним і гістологічним дослідженням, загалом у 216 (49,8 %) випадках. У 6 хворих подібні втручання проводили неодноразово.

Цитологічні дослідження виконано у 62 (14,3 %) пацієнтів, гістологічне — у 183 (42,2 %).

Враховуючи особливості перебігу різних коінфекцій, у значній частині випадків (59; 32,2 %) проводили розширене гістологічне дослідження з додатковим фарбуванням ураженої тканини за Цілем—Нільсеном, за Гоморі, реакцію з Шифф-йодною кислотою. За потреби також здійснювали флуоресцентні гістологічні та імуногістохімічні дослідження.

Статистичне оброблення отриманих кількісних даних проводили за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять до пакета Microsoft Office Professional 2007, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596.

## Результати та обговорення

Згідно з наданими демографічними показниками найбільшу питому вагу серед госпіталізованих пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та вторинними ураженнями органів грудної порожнини склали хворі віком від 25 до 44 років (73,0 %) з переважанням осіб чоловічої статі.

Отримані дані щодо наявності в анамнезі пацієнтів АРТ та рівня CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів на час госпіталізації наведено в табл. 2. Відмічено, що загалом протягом 5 років спостереження відбувалося поступове зменшення абсолютної кількості хворих з ВІЛ та хворобами фізіопульмонологічного профілю. Можливо, така тенденція пов'язана саме з покращенням ефективності та ширшим упровадженням АРТ. Зокрема у 2019 р. кількість таких пацієнтів зменшилася на 40 % порівняно з 2015 р.

Встановлено, що у групі дослідження тільки приблизно половина пацієнтів (230 осіб; 53,0 %) отримували АРТ. Щорічний відсоток таких хворих до загальної кількості госпіталізованих з ВІЛ у період спостереження коливався від 46,1 до 65,2 %, зі слабкою тенденцією до збільшення в останніх три роки. Водночас навіть серед тих осіб, які отримували АРТ, її постійне застосування спостерігалось лише в половині хворих (110 осіб; 47,8 %), а ще у третині випадків її взагалі не призначали (131 хворий; 30,2 %). Також значну питому вагу (37,8 %) склали пацієнти, яким АРТ було призначено тільки під час госпіталізації до стаціонару Інституту. Не призначали АРТ з різних причин 131 хворому, що склало 30,2 % від усіх осіб, залучених у дослідження. Зазначену ситуацію не можна вважати задовільною. Згідно з рекомендаціями ВООЗ [7], опублікованими ще в 2015 р., а також Новим клінічним протоколом із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції



Таблиця 2. Кількість пацієнтів з АРТ та відомим рівнем CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів фтизіопульмонологічного стаціонару, 2015—2019 рр., абс.

Показник	Рік					Разом
	2015	2016	2017	2018	2019	
Загальна кількість ВІЛ-інфікованих хворих	115	93	75	82	69	434
З наявністю АРТ, загалом	53	54	36	42	45	230
Особливості АРТ:						
була в анамнезі	2	2	2	4	1	11
постійно	16	28	13	27	26	110
переривчасте лікування*	6	2	6	4	4	22
уперше призначено у клініці НІФП	29	22	15	7	14	87
АРТ не призначали	36	32	18	27	18	131
Відсутні дані	26	7	21	13	6	73
Відомий рівень CD4-клітин на час госпіталізації	79	84	54	69	62	348

Примітка. \* Термін «переривчасте лікування» охоплює випадки, коли хворому в період до госпіталізації в Інститут було призначено АРТ, але з різних причин її проводили з перервами в часі.

Таблиця 3. Частота різних захворювань органів грудної порожнини серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів та середній рівень CD4-клітин при окремих нозологічних формах, кількість осіб з АРТ

Вторинне захворювання	Загальна кількість хворих, абс. (%)	Кількість хворих з відомим рівнем CD4-клітин, абс.	Рівень CD4-клітин, М ± m (діапазон)	АРТ, абс.
Туберкульоз:				
легень	140 (32,3)	112	218,7 ± 26,7 (0–1303)	77
плеври	27 (6,2)	19	228,4 ± 51,3 (10–800)	9
лімфатичних вузлів	18 (4,1)	18	172,1 ± 40,5 (27–461)	13
кількох органів та систем організму	81 (18,7)	61	285,3 ± 38,2 (12–1200)	53
Поєднані хвороби:				
туберкульоз легень та гепатит (В, С, D)	57 (13,1)	51	206,1 ± 17,9 (18–548)	41
туберкульоз легень та саркома Капоші	6 (1,4)	6	62,2 ± 22,7 (3–108)	3
Пневмоцистна пневмонія	19 (4,4)	15	147,4 ± 94,2 (2–189)	5
Пневмоцистна пневмонія та туберкульоз легень	6 (1,4)	5	59,8 ± 41,4 (2–204)	1
Інвазивний мікоз	3 (0,7)	2	213,0 ± 145,7 (110–316)	
Позагоспітальна вірусно-бактеріальна пневмонія	7 (1,6)	6	335,7 ± 124,8 (5–845)	2
ХОЗЛ	6 (1,4)	2	388,0 ± 39,6 (360–416)	2
Неспецифічні захворювання легень	18 (4,1)	15	358,5 ± 62,1 (22–800)	9
Онкологічні захворювання	10 (2,3)	8	345,6 ± 89,8 (30–700)	2
Неспецифічний плеврит	10 (2,3)	9	188,8 ± 36,1 (80–374)	5
Неспецифічний лімфаденіт	17 (3,9)	14	295,4 ± 42,4 (89–550)	6
Інше	9 (2,1)	5	147,4 ± 94,2 (15–475)	2
Разом	434 (100,0)	348	—	230

(2019), АРТ слід призначати усім ВІЛ-інфікованим, незалежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції або кількості CD4-лімфоцитів. Зазначається, що в першу чергу АРТ слід призначати усім дорослим з просунутою стадією ВІЛ (III–IV стадії за класифікацією ВООЗ) та дорослим з кількістю CD4 ≤ 350 клітин/мкл. Такі настанови науково обґрунтовані та базуються на результатах широких клінічних досліджень останніх років.

Рівень CD4-клітин у крові було встановлено загалом у 348 (80,2 %) пацієнтів, у різні роки спостереження питома вага випадків з відомим рівнем клітин коливалася в межах від 72 до 90,3 %.

Проведено аналіз діагностованих у стаціонарі різних вторинних хвороб серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів з урахуванням рівня CD4-клітин периферичної крові та випадків з АРТ (табл. 3).

Серед усіх хворих з ВІЛ-інфекцією за кількістю очевидно переважали пацієнти з ТБ легень —

Таблиця 4. Кількість діагностичних процедур з отриманням зразків матеріалу для цитологічного та гістологічного дослідження при різних вторинних захворюваннях у ВІЛ-інфікованих хворих, абс.

Вторинне захворювання	Спосіб отримання біологічних зразків										Кількість цитологічних досліджень	Кількість гістологічних досліджень		
	ФБС	ТББЛ	БАЛ	Катетер-біопсія	ТБП	Плевральна пункція	ВТС плеври	ВАТС легені	ВАТС кількох органів	Екscизійна біопсія лімфатичних вузлів			Типові хірургічні операції	Інше
Туберкульоз:														
легень	10	2	5	2		1		6		4	10	1	10	33
плеври						3		26					7	26
лімфатичних вузлів										14			2	14
кількох органів та систем організму			1		1	8	25		6	8			15	40
Поєднані хвороби:														
туберкульоз легень та гепатит (В, С, D)	1		1			2	7			2		1	4	11
туберкульоз легень та саркома Капоші								1		1			–	2
Пневмоцистна пневмонія		1		1					1				2	2
Інвазивний мікоз										2			–	2
Позагоспітальна вірусно-бактеріальна пневмонія	1					3	1						2	2
Неспецифічні захворювання легень		1				2	6				2		5	9
Онкозахворювання						1			2	7			4	9
Неспецифічний плеврит						2	9						5	9
Неспецифічний лімфаденіт										16			2	16
Інше		2			1	1	2		1	1	1		4	8
Разом	12	6	7	3	2	22	76	9	10	53	13	2	62	183

Примітка. ФБС — фіброbronхоскопія з біопсією бронха; ТББЛ — транcbronхіальна біопсія легені при ФБС; БАЛ — бронхо-альвеолярний лаваж; катетер-біопсія — отримання через катетер біоматеріалу при ФБС; ТБП — транcторакальна біопсія плеври; ВТС — відеоторакокопія; ВАТС — відеоасистована торакокопія.

140 (32,3 %) осіб. Привертає увагу той факт, що середній рівень CD4-клітин у них був досить низьким, значно нижчим за 499 клітин/мкл, хоча відомо, що приєднання ТБ при ВІЛ-інфекції не залежить від кількості клітин-хелперів периферичної крові та може траплятися на будь-якій стадії ВІЛ. Переважання випадків ко-інфекції ТБ/ВІЛ цілком очікуване. У нещодавній статті Р.Г. Процюка [6] наведено дані офіційної статистики в Україні за 2015–2018 рр. щодо ВІЛ та ТБ, з яких зрозуміло, що, як і раніше, ТБ посідає лідируюче місце (до 55 %) серед СНІД-індикаторних захворювань та є основною причиною смерті людей, які живуть з ВІЛ/СНІД. Викликає занепокоєність і встановлена досить значна питома частка осіб із ТБ кількох органів та систем організму (81 випадок; 18,7 %), що свідчить про загрозу (тенденцію) генералізації туберкульозного процесу та, вочевидь, є виявом перебігу цієї хвороби у формі первинного ТБ. Загалом з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ/СНІД та різними формами туберкульозного процесу було 329 (75,8 %)

пацієнтів. Частка пацієнтів з іншими вторинними хворобами була значно меншою, серед них найбільшу кількість становили випадки пневмоцистної пневмонії (4,4 %) та розвиток неспецифічних лімфаденітів, серед останніх переважала особлива лімфаденопатія при ВІЛ (3,9 %).

Найнижчий рівень CD4-клітин очікувано виявлено серед пацієнтів з кількома поєднаними вторинними хворобами — у групі з ТБ легень та саркомою Капоші (клінічно переважала туберкульозна інфекція) та у групі з ТБ легень і пневмоцистною пневмонією (клінічно переважала пневмоцистна пневмонія).

Найвищі рівні CD4-клітин встановлено у пацієнтів з вірусно-бактеріальними пневмоніями, хронічними обструктивними та неспецифічними захворюваннями легень та онкологічною патологією, що узгоджується з результатами подібних досліджень [9, 11].

Загалом слід відмітити, що в усіх госпіталізованих хворих з ВІЛ-інфекцією фтизіопульмонологічного профілю рівень CD4-клітин був зни-

Таблиця 5. Нозологічні форми патології органів грудної порожнини та кількість осіб з різними рівнями CD4-лімфоцитів\* периферичної крові, абс.

Патологія	Усього випадків	Абсолютна та/або відносна кількість CD4-лімфоцитів, кількість випадків, клітин/мкл			Невідомий рівень CD4-клітин
		≥ 500	200—499	< 200	
Туберкульоз:					
легень	140	9	42	61	28
плеври	27	2	6	11	8
лімфатичних вузлів	18	2	7	9	—
кількох органів грудної порожнини	81	10	21	30	20
Поєднані хвороби:					
туберкульоз легень та гепатит (B, C, D)	57	2	24	25	6
туберкульоз легень та саркома Капоші	6	—	—	6	—
Пневмоцистна пневмонія	19	—	—	15	4
Пневмоцистна пневмонія та туберкульоз легень	6	—	1	4	1
Інвазивний мікоз	3	—	1	1	1
Позагоспітальна вірусно-бактеріальна пневмонія	7	1	4	1	1
ХОЗЛ	6	—	2	—	4
Неспецифічні захворювання легень	18	5	5	5	3
Онкологічні захворювання	10	3	2	3	2
Неспецифічний плеврит	10	—	4	5	1
Неспецифічний лімфаденіт	17	2	7	5	3
Інше	9	—	1	4	4
Разом	434	36	127	185	86

Примітка. \* Кількісний розподіл CD4-лімфоцитів проводили згідно з класифікацією ВІЛ-інфекції (В003, 2006) [17].

женим та в середньому не перевищував 400 клітин/мкл, незалежно від характеру вторинного захворювання. Такий висновок, швидше за все, пов'язаний із з'ясованою ситуацією щодо призначення та застосування АРТ у цих хворих, про що вже раніше згадувалося.

Було враховано також кількість та характер діагностично-лікувальних хірургічних маніпуляцій, яких потребували у процесі діагностики для встановлення діагнозу вторинної хвороби та з лікувальною метою. Результати наведено в табл. 4. Загалом такі процедури проведено практично у половини ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що пов'язано з труднощами діагностичного процесу та про що згадується в багатьох публікаціях [1, 15]. Найбільше досліджень біопсійного та операційного матеріалу проводилося при ТБ легень та плеври, що пов'язано, по-перше, з поширеністю цієї патології при ВІЛ-інфекції та, по-друге, з випадками без бактеріовиділення в таких осіб або з особливостями клінічних виявів хвороби. Гістологічне дослідження проводилося практично в усіх випадках ізольованої лімфаденопатії, оскільки верифікація етіології — прерогатива саме такого методу дослідження. І насамкінець, практично всі випадки розвитку у ВІЛ-інфікованих хворих онкологічних процесів також

верифіковано за цитологічним та гістологічним дослідженнями.

За типом процедур кількісно переважали відеоторакокопії з біопсією плеври, 76 (41,5 %) досліджень, та ексцизійні біопсії патологічно змінених лімфатичних вузлів, 53 (29,0 %) маніпуляції.

Проведено зіставлення кількості випадків різних діагностованих вторинних захворювань органів грудної порожнини з відомими рівнями CD4 Т-лімфоцитів у цих пацієнтів. Результати наведено в табл. 5. Загалом серед випадків з відомим рівнем CD4-клітин у 89,7 % їхній рівень був меншим за 500 клітин/мкл, причому незалежно від нозології захворювання. Зокрема в більшості хворих (53,2 %) з різного типу туберкульозними ураженнями (легень, плеври, периферичних лімфатичних вузлів) та з поєднанням ТБ з іншими вторинними хворобами було визначено вкрай низький рівень CD4 Т-лімфоцитів (менше ніж 200 клітин/мкл), що, на нашу думку, свідчить про попереднє тривале незадовільне медичне ведення таких пацієнтів, недостатню обізнаність як лікарів, так і пацієнтів із сучасними розробками та можливостями щодо медичної допомоги та супроводу у випадках ВІЛ-інфікування. Тим більше при пізніх стадіях хвороби. Значний

вплив на такий стан захворюваності мають і соціально-економічні чинники на рівні держави.

Також за даними табл. 5 є очевидним, що найбільш низький рівень CD4-лімфоцитів (< 200 кл/мкл) встановлено в усіх випадках при пневмоцистній пневмонії та саркомі Капоші, які вже давно віднесено до СНІД-індикаторних хвороб.

Загалом ми отримали досить невтішні показники рівня CD4-лімфоцитів при різних вторинних захворюваннях органів грудної порожнини, що має слугувати сигналом до реальних активних реформ та широкого адекватного впровадження в медичну практику клінічного протоколу із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції [4, 6], адекватного соціально-медичного супроводу людей, що живуть з ВІЛ, упровадження низки положень щодо профілактики та протиепідемічних заходів, викладених у законодавчих та нормативних документах країни [2, 5].

Україна була та залишається зоною ризику, оскільки демографічна криза та нестабільна соціально-економічна ситуація підвищують ри-

зики поширення збудника ВІЛ-інфекції серед загального населення і зменшують можливості суспільства протидіяти епідемії [8].

## Висновки

У структурі вторинних хвороб органів грудної порожнини серед госпіталізованих хворих з ВІЛ-інфекцією фтизіопульмонологічного профілю за останніх п'ять років, як і раніше, лідує ТБ. Туберкульозний процес різних органів грудної порожнини діагностовано у 75,8 % від усіх випадків.

Серед усіх хворих з ВІЛ та вторинними хворобами фтизіопульмонологічного профілю, незалежно від виду нозології, переважають випадки з рівнем CD4-лімфоцитів периферичної крові менше ніж 500 клітин/мкл.

Встановлено, що серед госпіталізованих ВІЛ-інфікованих пацієнтів антиретровірусну терапію було призначено лише у 53,0 % випадків, причому із них більш аніж третині пацієнтів її було призначено лише під час госпіталізації до клініки Інституту. Ще в третині випадків терапія взагалі не призначалася.

**Джерела фінансування.** Дослідження проведено за кошти державного бюджету в рамках теми НДР «Розробити алгоритм гістологічної діагностики патології легень у хворих на ВІЛ-інфекцію», яка виконується в ДУ НІФП НАМНУ, номер держреєстрації 0118U007362, 2019–2021 рр.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження – І.В. Ліскіна; збір та обробка матеріалу – Л.М. Загаба, О.О. Мельник; статистичне опрацювання даних та написання тексту – І.В. Ліскіна, Л.М. Загаба; редагування тексту – І.В. Ліскіна.

## Список літератури

1. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зими́на В.Н., Флигиль Д.М. Сочетанные ВИЧ-ассоциированные инфекции легких – особенности морфологической верификации и дифференциальной диагностики // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2012. – № 1. – С. 21–25.
2. Лекции по ВИЧ-инфекции // Под ред. В.В. Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 848 с.
3. Лиск Ф. ВИЧ/СПИД и сфера труда. Свод практических правил МОТ по вопросу: «ВИЧ/СПИД и сфера труда». Глобальная программа МОТ по ВИЧ/СПИДу и сфере труда. – Женева: МОТ, 2002. – 2 с.
4. Москалюк В.Д., Колотило Т.Р. Проблема ВІЛ-асоційованого туберкульозу в Україні // Інфекційні хвороби. – 2018. – № 2 (92). – С. 5–13. doi: 10.11603/1681-2727.2018.2.9014.
5. Новий клінічний протокол із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції. Наказ МОЗ України від 05.06.2019 р. № 1292. URL: [https://moz.gov.ua/uploads/2/12794-dn\\_20190605\\_1292\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/2/12794-dn_20190605_1292_dod.pdf).
6. Процюк Р.Г. Туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2020. – № 3 (42). – С. 92–103. doi: 10.30978/ТВ2020-3-92.
7. Руководство о времени назначения антиретровирусной терапии и по доконтактной профилактике ВИЧ-инфекции. – ВОЗ, 2015. URL: <http://www.euro.who.int/PubRequest?language=Russian>.
8. Сердюк А.М., Кундієв Ю.І., Нагорна А.М., Ширококов В.П. Стратегія розвитку профілактики в охороні здоров'я в Україні // Журн. НАМН України. – 2012. – Т. 18, № 3. – С. 358–370.
9. Chou S.H.S., Prabhu S.J., Crothers K., Stern E.J. et al. Thoracic diseases associated with HIV infection in the era of antiretroviral therapy: Clinical and Imaging Findings // RadioGraphics. – 2014. – Vol. 34 (4). – P. 895–911. doi: 10.1148/rg.344130115.
10. Cox J.A., Lukande R.L., Nelson A.M. et al. An autopsy study describing causes of death and comparing clinic-pathologic findings among hospitalized patients in Kampala, Uganda // PLoS One. – 2012. Vol. 7 (3). – P. e33685. doi: 10.1371/journal.pone.0033685.
11. Huang L., Morris A., Maximous S. Evaluation and diagnosis of HIV-associated lung disease // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2016. – Vol. 37 (2). – P. 199–213. doi: 10.1055/s-0036-1572557.
12. Klatt E.C., Mercer M.D. Pathology of HIV/AIDS. Version 27. University school of medicine. – 2016, Savannah April 25. – 441 p.
13. Lucas S., Nelson A.M. HIV and the spectrum of human disease // J. Pathol. – 2015. – Vol. 235 (2). – P. 229–241. doi: 10.1002/path.4449.
14. Lucas S.B. Causes of death in the HAART era // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 25 (1). – P. 36–41. doi: 10.1097/QCO.0b013e32834ef5c4.
15. Raju R., Peters B.S. Breen Breen and R.A.M. Lung infections in the HIV-infected adult // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2012. – Vol. 18 (3). – P. 253–258. doi: 10.1097/MCP.0b013e32835213d3BO.
16. Smith C.J., Ryom L., Weber R. et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration // Lancet. – 2014. – Vol. 384. – P. 241–248. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60604-8.
17. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children – WHO press, World Health Organization, France 2007. 52 p. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43699/9789241595629\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43699/9789241595629_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y).

И.В. Лискина, Л.М. Загаба, О.А. Мельник

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

## Вторичные заболевания органов грудной полости у ВИЧ-инфицированных пациентов фтизиопульмонологического профиля: 5-летний период наблюдения (по данным высокоспециализированного учреждения)

**Цель работы** — установить спектр вторичной патологии органов грудной полости у ВИЧ-инфицированных пациентов фтизиопульмонологического профиля со стационарным лечением в последние 5 лет с учетом назначения антиретровирусной терапии (АРТ) и уровня CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов периферической крови.

**Материалы и методы.** Проведено когортное, ретроспективное исследование. В группу вошли 434 лица, которые были госпитализированы в клинику ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины» в период 2015—2019 гг. с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции. Анамнестические и клинико-лабораторные данные пациентов были получены из бумажных амбулаторных и стационарных историй болезни, электронной базы ЕМСИМЕД института.

**Результаты и обсуждение.** Проанализированы и сопоставлены такие данные: количество случаев, время назначения АРТ, установленный уровень CD4<sup>+</sup>-клеток и заключительные диагнозы вторичных заболеваний разных органов грудной полости у госпитализированных пациентов с ВИЧ. Установлена в целом неудовлетворительная ситуация с назначением АРТ соответственно последним нормативным документам ВОЗ и Украины по медицинскому ведению людей, живущих с ВИЧ. Хирургические миниинвазивные лечебно-диагностические манипуляции и оперативные вмешательства выполнены 183 (42,2 %) пациентам. Определены низкие уровни CD4-клеток у всех больных, независимо от вида установленного вторичного заболевания. В 53,2 % случаев с различными типами туберкулезного поражения (легких, плевры, периферических лимфатических узлов) и при сочетании туберкулеза с другими вторичными заболеваниями уровень CD4 Т-лимфоцитов был менее 200 клеток/мкл. В спектре вторичных заболеваний существенно преобладал туберкулез одного или нескольких органов грудной полости (75,8 % случаев). Среди других вторичных заболеваний второе и третье места по частоте выявления занимали пневмоцистная пневмония и лимфадениты.

**Выводы.** В структуре вторичных заболеваний органов грудной полости среди госпитализированных больных с ВИЧ-инфекцией в последние пять лет, как и ранее, лидирует туберкулез. Среди всех пациентов с ВИЧ и вторичными заболеваниями органов грудной полости, независимо от вида нозологии, преобладают случаи со средним уровнем CD4-лимфоцитов менее 400 клеток/мкл.

Только 53,0 % пациентов получали АРТ, причем из них более чем трети пациентов она была назначена во время госпитализации в клинику института. Еще в трети случаев специфическая терапия вообще не назначалась.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, вторичные заболевания органов грудной полости, антиретровирусная терапия, CD4-клетки.

I.V. Liskina, L.M. Zagaba, O.A. Melnik

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

## Secondary diseases of the thoracic organs in HIV-infected patients of phthysiopulmonological profile: 5-year observation (according to a highly specialized hospital)

**Objective** – to establish the spectrum of secondary pathology of the thoracic organs in HIV-infected patients of phthysiopulmonary profile with inpatient treatment in the last 5 years, taking into account the appointment of antiretroviral therapy (ART) and the level of CD4<sup>+</sup> T-lymphocytes in peripheral blood.

**Materials and methods.** A cohort retrospective study was carried out. The group included 434 individuals who were hospitalized in the clinic of the SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology



named after F.G. Yanovsky NAMN of Ukraine» in the period 2015–2019, with a confirmed diagnosis of HIV infection. Anamnestic, and clinical and laboratory data of patients were obtained from paper out patient and inpatient case histories, the electronic database of the Institute EMCIMED.

**Results and discussion.** The data on the number of cases and the time of ART administration, the established CD4<sup>+</sup> cell level, and final diagnoses of secondary diseases of various thoracic organs in hospitalized patients with HIV were analyzed and compared. On the whole, an unsatisfactory situation with the appointment of ART was established in accordance with the latest WHO and Ukrainian protocols on the medical management of people living with HIV. Surgical mini-invasive therapeutic and diagnostic manipulations and surgical interventions were performed in 183 (42.2 %) patients. Low levels of CD4 cells were determined in all patients, regardless of the type of established secondary disease. In 53.2 % of cases with various types of tuberculous lesions (lungs, pleura, peripheral lymph nodes) and when TB is combined with other secondary diseases, the level of CD4 T-lymphocytes was less than 200 cells/ $\mu$ L. In the spectrum of secondary diseases, TB of one or more organs of the thorax predominated, 75.8 % of cases. Among other secondary diseases, Pneumocystis pneumonia and lymphadenitis took the second and third places in the frequency of detection.

**Conclusions.** In the structure of secondary diseases of thoracic organs among hospitalized patients with HIV infection in the last five years, as before, tuberculosis is in the lead. Among all patients with HIV and secondary diseases of the thorax organs, regardless of the type of diseases, cases with an average CD4-lymphocyte level less than 400 cells/ $\mu$ L prevailed.

Only 53.0 % of patients received ART, and more than a third of them were prescribed ART during hospitalization at the Institute's clinic. In another third of cases, specific therapy was not prescribed at all.

**Key words:** HIV infection, secondary diseases of thorax organs, antiretroviral therapy, CD4 cells.

---

**Контактна інформація:**

Ліскіна Ірина Валентинівна, д. мед. н., ст. наук. співр., зав. лабораторії патоморфології  
03038, Україна, Київ, вул. М. Амосова, 10  
E-mail: liskina@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 19 лютого 2021 р.



О.А. Журило, А.І. Барбова, Ю.О. Чередник, Л.М. Сладкова

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

## Медикаментозна чутливість повільнозростаючих нетуберкульозних мікобактерій

**Мета роботи** — аналіз медикаментозної стійкості (МС) деяких видів повільнозростаючих нетуберкульозних мікобактерій (НТМБ) методом подвійних серійних мікророзведень препаратів різних груп для визначення мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) у рідкому поживному середовищі з використанням тест-системи TREK Diagnostic Systems, Thermo Scientific SLOWMYCO для повільнозростаючих мікобактерій.

**Матеріали та методи.** Досліджено 122 штами повільнозростаючих НТМБ (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense* і *M. simiae*), які було виділено в рідкому поживному середовищі при посіві мокротиння. МС визначали культуральним методом із застосуванням наборів TREK Diagnostic Systems (панель для повільнозростаючих НТМБ, яка дає змогу визначити МІК 13 препаратів). Результати інтерпретували з використанням автоматичного бактеріологічного аналізатора Sensititre Vizion System TREK Diagnostic Systems (США).

**Результати та обговорення.** Встановлено, що для більшості штамів *M. avium* МІК амікацину становила 16,0–32,0 мкг/мл, ципрофлоксацину — 16,0 мкг/мл і вище, кларитроміцину — 2,0–4,0 мкг/мл, доксицикліну — 16,0 мкг/мл і вище, етамбутолу — 8,0–16,0 мкг/мл. Спектр МІК етіонаміду розподілявся в діапазоні від 1,2 до понад 20,0 мкг/мл. МІК ізоніазиду відносно більшості штамів *M. avium* становила понад 8,0 мкг/мл, лінезоліду — 16,0–32,0 мкг/мл, моксифлоксацину — 2,0–4,0 мкг/мл, рифабутину — 0,25 мкг/мл, рифампіцину — 4,0 мкг/мл і вище, стрептоміцину — 64 мкг/мл і вище та триметоприм/сульфаметоксазолу — понад 8,0/152 мкг/мл. Для штамів *M. intracellulare* в цілому спостерігалася подібна зі штамми *M. avium* ситуація зі спектра МІК. У роботі наведено також МІК для штамів *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. simiae* та *M. malmoense*. На підставі визначення медикаментозної чутливості (МЧ) було розраховано величини МІК<sub>50</sub> і МІК<sub>90</sub> кожного препарату панелі SLOWMYCO для досліджених видів НТМБ. Порівняння величин МІК<sub>50</sub> і МІК<sub>90</sub> з граничними концентраціями препаратів дало змогу визначити препарати, найефективніші щодо вивчених видів НТМБ.

**Висновки.** Визначення МС мікрометодом серійних розведень у рідкому поживному середовищі показало, що більшість досліджених штамів чутливі до кларитроміцину і рифабутину. Досить ефективними були амікацин, лінезолід і моксифлоксацин. Водночас такі препарати, як етамбутол, ізоніазид, стрептоміцин, триметоприм/сульфаметоксазол, пригнічували ріст досліджених штамів переважно у високих концентраціях, істотно перевищуючи критичну. До сьогодні немає єдиного критерію визначення МЧ НТМБ, а щодо використаного в цій роботі методу, рекомендованого Інститутом з клінічних та лабораторних стандартів (США), є обмеження в інтерпретації результатів унаслідок неопрацьованих граничних концентрацій препаратів для різних видів НТМБ. Особливо це актуально для *Mycobacterium avium complex*, що відіграють основну роль у розвитку мікобактеріозів. Показано, що профіль резистентності штамів *M. avium* охоплював найбільшу кількість препаратів панелі SLOWMYCO порівняно з іншими видами НТМБ, що диктує необхідність проведення досліджень, спрямованих на порівняння результатів МЧ *in vitro* з ефективністю терапії.

### Ключові слова

Мікобактеріоз, медикаментозна стійкість, нетуберкульозні мікобактерії, мінімальна інгібуюча концентрація.

Першими нетуберкульозними мікобактеріями (НТМБ), для яких встановлено здатність спричинювати хронічні захворювання в людини (мікобактеріоз), була група повільнозростаючих НТМБ [15]. Ця група мікобактерій охоплює широкий спектр видів з різною клінічною значущістю для людини. Останнім часом у всьому світі зростає захворюваність, спричинена мікобактеріозом, особливо серед хворих на СНІД, від яких найчастіше виділяють *M. avium*. Викликає занепокоєння той факт, що інфекції, зумовлені деякими видами повільнозростаючих НТМБ, у першу чергу *Mycobacterium avium complex* (МАС), часто асоціюються з невдачею лікування, що призводить до великої кількості летальних випадків [8].

Лікування мікобактеріозу є складним завданням унаслідок природної стійкості НТМБ до більшості протитуберкульозних препаратів (ПТП) [1]. При дослідженні механізму множинної медикаментозної стійкості (МС) НТМБ було встановлено, що полісахариди (мікозид С) зовнішнього шару клітинної стінки перешкоджають дифузії хіміотерапевтичних препаратів усередину клітини. Однак можливим механізмом впливу на НТМБ вважають здатність високогідрофобних і низькополярних речовин розчинятися в ліпідах, що формують зовнішні шари бактерійної оболонки, і взаємодіяти з ліпідами клітинної стінки [4, 5, 10].

Одним із важливих способів захисту мікобактерій від впливу антибактеріальних препаратів (АБП) є вироблення ними ферментів. Доведено наявність у різних видів мікобактерій внутрішньоклітинної бета-лактамази, яка зумовлює їхню стійкість до бета-лактамазних антибіотиків [11, 13, 21]. Вивчено властивості і поширеність аміноглікозидацетилюючих ферментів серед швидкозростаючих НТМБ [20]. Показано, що культури МАС можуть мати фермент гідратази, який розкладає ізоніазид на неактивні продукти — ізоніотинову кислоту і гідразин [18]. Запропоновано гіпотезу, що пояснює природну стійкість культур МАС до протимікробних препаратів наявністю в них плазмід, що містять фактори резистентності [19].

Так, лікування інфекцій, спричинених НТМБ, тобто мікобактеріозів, є досить складним унаслідок природної множинної МС до більшості ПТП та інших АБП, що зазвичай не застосовують для терапії туберкульозу. Тому лікування мікобактеріозу часто вимагає використання комбінації з кількох препаратів, хірургічного втручання або поєднання обох методів [12].

В Україні виявленню НТМБ до недавнього часу приділяли недостатньо уваги через трудомісткість

проведення біохімічних діагностичних тестів, тому часто мікобактеріоз, враховуючи подібність клінічних, рентгенологічних і морфологічних виявів, могли помилково приймати за туберкульоз із множинною і широкою МС. Поява сучасних молекулярних методів дала змогу вдосконалювати діагностику мікобактеріозу і привернути увагу лікарів до зазначеної проблеми [6].

Виходячи з викладеного вище, стає зрозумілим, що в бактеріологічній практиці недостатньо тільки охарактеризувати вид виділеного мікроорганізму, оцінити його етіологічну значущість у захворюванні людини. Для успішного проведення лікування препаратами, особливо у випадках хронічної інфекції, необхідно попередньо визначити ступінь чутливості до них мікробів, що спричинили захворювання. Так, одним із завдань фтизіатричної лабораторної служби України наразі є не тільки ідентифікація видової приналежності НТМБ, а й визначення їхньої чутливості до АМП та ПТП, визначення мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) препаратів щодо того чи іншого мікроорганізму.

Для ефективного лікування мікобактеріозу необхідне призначення індивідуальної схеми терапії, заснованої на визначенні медикаментозної чутливості (МЧ) збудника. В Україні досі немає єдиних стандартів визначення МЧ НТМБ. Часто чутливість НТМБ визначають за аналогією з *M. tuberculosis* методом пропорцій у системі ВАСТЕС MGIT 960 [2, 3]. Однак застосування цього методу низькоінформативне, враховуючи природну стійкість НТМБ до більшості ПТП, тому необхідним є додаткове визначення стійкості до антибіотиків широкого спектра дії. Основним чинним на сьогодні документом, який регламентує поставлення тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) для НТМБ, є рекомендації Інституту з клінічних та лабораторних стандартів США (CLSI) [7], у яких для визначення МЧ НТМБ рекомендовано використовувати мікрометод серійних розведень у рідкому поживному середовищі, що дає можливість визначити МІК використаних препаратів.

Єдиною комерційною сертифікованою тест-системою, що дає змогу застосовувати цей метод для визначення МЧ НТМБ, є панель RAPMICO для швидкозростаючих мікобактерій, нокардій та інших аеробних актиноміцетів і SLOWMYCO для повільнозростаючих мікобактерій (TREK Diagnostic Systems, Thermo Scientific, США).

У більшості лабораторій проводять лише ТМЧ швидкозростаючих НТМБ, тоді як для повільнозростаючих НТМБ — винятково за запитом з клініки. Можливо, така ситуація склалася внаслідок того, що саме для повільнозростаючих

НТМБ досі залишається відкритим питання про роль визначення МЧ *in vitro*, а рекомендації з проведення ТМЧ обмежені [7, 9]. Тому вважалось актуальним вивчити спектр МЧ повільнозростаючих НТМБ з МІК до панелі препаратів, що охоплює як ПТП, так і АБП широкого спектра дії.

**Мета роботи** — аналіз МС деяких видів повільнозростаючих НТМБ методом подвійних серійних мікророзведень препаратів різних груп для визначення МІК у рідкому поживному середовищі з використанням тест-системи TREK Diagnostic Systems, Thermo Scientific SLOWMYCO для повільнозростаючих мікобактерій.

### Матеріали та методи

Досліджено 122 штами повільнозростаючих НТМБ, які належали до видів *M. avium* (52 штами), *M. intracellulare* (17 штами), *M. goodnae* (36 штами), *M. kansasii* (9 штами), *M. xenopi* (6 штами), *M. malmoense* (1 штама) і *M. simiae* (1 штама), які було виділено в рідкому поживному середовищі в системі ВАСТЕС MGIT 960 при посіві мокротиння від 122 хворих з клінік комунальних закладів обласних протитуберкульозних диспансерів України за 2016–2020 рр.

Диференціацію НТМБ від *M. tuberculosis* проводили з використанням імунохроматографічного експрес-тесту BD MGIT TBc ID (Becton Dickinson, США) [17]. Видову приналежність НТМБ встановлювали із застосуванням тест-системи GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Німеччина) [16].

МС визначали культуральним методом із застосуванням наборів TREK Diagnostic Systems, використовували панель для повільнозростаючих НТМБ (SLOWMYCO). Панель для повільнозростаючих НТМБ дає змогу визначити МІК 13 препаратів (амікацин (1,0–64,0 мкг/мл), доксициклін (0,12–16,0 мкг/мл), кларитроміцин (0,06–16,0 мкг/мл), лінезолід (1,0–64,0 мкг/мл), моксифлоксацин (0,12–8,0 мкг/мл), триметоприм/сульфаметоксазол (0,12/2,38–8,0/152 мкг/мл), ципрофлоксацин (0,12–16,0 мкг/мл), ізоніазид (0,25–8,0 мкг/мл), рифампіцин (0,12–8,0 мкг/мл), рифабутин (0,25–8,0 мкг/мл), стрептоміцин (0,5–64 мкг/мл), етамбутол (0,5–16,0 мкг/мл), етіонамід (0,3–20,0 мкг/мл)).

Визначення МС НТМБ проводили в такий спосіб: суспензію культури НТМБ, що виросла на середовищі Левенштейна–Єнсена (у концентрації  $5,0 \cdot 10^5$  КУО/мл), інокулювали в лунки 96 ямкових планшетів у кількості 100 мкл та інкубували в термостаті за температури 37 °С до появи росту в контрольних лунках. Результати інтерпретували з використанням автоматичного

бактеріологічного аналізатора Sensititre Vizion System TREK Diagnostic Systems (США).

### Результати та обговорення

У результаті визначення МЧ повільнозростаючих НТМБ до панелі препаратів SLOWMYCO встановлено, що для більшості штамів *M. avium* МІК амікацину становила 16,0–32,0 мкг/мл (35 із 52 штамів), ципрофлоксацину — 16,0 мкг/мл і вище (44/52 штами), кларитроміцину — 2,0–4,0 мкг/мл (35/52 штами), доксицикліну — 16,0 мкг/мл і вище (49/52 штами), етамбутолу — 8,0–16,0 мкг/мл (41/52 штами). Спектр МІК етіонаміду розподіляли в діапазоні від 1,2 до понад 20,0 мкг/мл. МІК ізоніазиду відносно більшості штамів *M. avium* становила понад 8,0 мкг/мл (35/52 штами), лінезоліду — 16,0–32,0 мкг/мл (43/52 штами), моксифлоксацину — 2,0–4,0 мкг/мл (25/52 штами), рифабутину — 0,25 мкг/мл (38/52 штами), рифампіцину — 4,0 мкг/мл і вище (46/52 штами), стрептоміцину — 64 мкг/мл і вище (43/52 штами) і триметоприм/сульфаметоксазолу — понад 8,0/152 мкг/мл (35/52 штами).

Для штамів *M. intracellulare* в цілому спостерігали подібну зі штамми *M. avium* ситуацію за спектром МІК: для більшості штамів МІК амікацину складала 16,0–32,0 мкг/мл (10/17 штамів), ципрофлоксацину — 8–16 мкг/мл і вище (16/17 штамів), кларитроміцину — 1,0 мкг/мл (9/17 штамів), доксицикліну — 16 мкг/мл і вище (16/17 штамів), етамбутолу — 8,0 мкг/мл (10/17 штамів). МІК етіонаміду для всіх штамів перевищувала 2,5 мкг/мл без чіткого виділення переважної концентрації. МІК ізоніазиду для більшості штамів *M. intracellulare* становила понад 8,0 мкг/мл (7/17 штамів), лінезоліду — 16,0 мкг/мл (10/17 штамів), моксифлоксацину — 2,0–4,0 мкг/мл (11/17 штамів), рифабутину — 0,25 мкг/мл (11/17 штамів), рифампіцину — 1,0–4,0 мкг/мл (14/17 штамів), стрептоміцину — 64,0 мкг/мл і вище (10/17 штамів), триметоприм/сульфаметоксазолу — більше ніж 8/152 мкг/мл (14/17 штамів).

Для штамів *M. goodnae* МІК амікацину рівномірно розподілялася в діапазоні від 1,0 до 32,0 мкг/мл. МІК ципрофлоксацину для більшості штамів *M. goodnae* складала 1,0–2,0 мкг/мл (18/36 штамів), кларитроміцину — 0,06 мкг/мл (18/36 штамів), доксицикліну — 2,0–4,0 мкг/мл (18/36 штамів), етамбутолу — 16,0 мкг/мл і вище (18/36 штамів), етіонаміду — 2,5–5,0 мкг/мл, ізоніазиду — від 4,0 мкг/мл для всіх штамів, лінезоліду — 1,0 мкг/мл (18/36 штамів), моксифлоксацину — 0,12–0,25 мкг/мл (22/36 штамів), рифабутину — 0,25 мкг/мл (22/36 штамів),



Таблиця 1. МІК<sub>50</sub> і МІК<sub>90</sub> препаратів панелі SLOWMYCO для дослідження видів повільнозростаючих НТМБ, мкг/мл

Препарат	<i>M. avium</i>		<i>M. intracellulare</i>		<i>M. goodii</i>		<i>M. kansasii</i>		<i>M. xenopi</i>	
	МІК <sub>50</sub>	МІК <sub>90</sub>	МІК <sub>50</sub>	МІК <sub>90</sub>	МІК <sub>50</sub>	МІК <sub>90</sub>	МІК <sub>50</sub>	МІК <sub>90</sub>	МІК <sub>50</sub>	МІК <sub>90</sub>
Амікацин	32,0	> 64,0	16,0	> 32,0	4,0	32,0	8,0	64,0	2,0	8,0
Ципрофлоксацин	16,0	> 16,0	16,0	> 16,0	2,0	16,0	4,0	> 16,0	0,5	2,0
Кларитроміцин	2,0	8,0	1,0	2,0	0,06	2,0	0,25	0,5	0,06	0,5
Доксициклін	> 16,0	> 16,0	> 16,0	> 16,0	4,0	> 16,0	16,0	> 16,0	16,0	> 16,0
Етамбутол	8,0	> 16,0	8,0	8,0	8,0	> 16,0	16,0	> 16,0	16,0	> 16,0
Етіонамід	5,0	> 20,0	10,0	20,0	5,0	> 20,0	0,6	> 5,0	1,2	10,0
Ізоніазид	> 8,0	> 8,0	4,0	> 8,0	8,0	> 8,0	1,0	> 8,0	1,0	> 8,0
Лінезолід	32,0	64,0	16,0	32,0	1,0	32,0	2,0	8,0	2,0	4,0
Моксифлоксацин	2,0	8,0	4,0	8,0	0,25	4,0	0,25	2,0	0,25	1,0
Рифабутин	0,25	1,0	0,25	0,5	0,25	2,0	0,25	2,0	0,25	0,5
Рифампіцин	8,0	> 8,0	2,0	8,0	1,0	4,0	1,0	2,0	4,0	> 8,0
Стрептоміцин	64,0	> 64,0	64,0	> 64,0	16,0	> 64,0	16,0	> 64,0	16,0	64,0
Триметоприм/ сульфаметоксазол	> 8,0	> 8,0	> 8,0	> 8,0	> 8,0	> 8,0	> 8,0	> 8,0	> 8,0	> 8,0

рифампіцину — 1,0–4,0 мкг/мл (27/36 штамів), стрептоміцину — від 8,0 мкг/мл для всіх штамів, триметоприм/сульфаметоксазолу — більше ніж 8,0/152 мкг/мл (27/36 штамів).

МІК амікацину для штамів *M. kansasii* розподілялася в діапазоні від 1,0 до 64,0 мкг/мл, а етіонаміду — від 0,3 до 5,0 мкг/мл. МІК ципрофлоксацину для більшості штамів *M. kansasii* становила 4,0 мкг/мл (4/9 штамів), кларитроміцину — 0,25–0,5 мкг/мл (8/9 штамів), доксицикліну й етамбутолу — 16,0 мкг/мл і вище (7/9 штамів), ізоніазиду — 0,5–1,0 мкг/мл (7/9 штамів), лінезоліду — 2,0 мкг/мл (8/9 штамів), моксифлоксацину — 0,12 мкг/мл (4/9 штамів), рифабутину — 0,25 мкг/мл (8/9 штамів), рифампіцину — 0,5–1,0 мкг/мл (7/9 штамів), стрептоміцину — від 8,0 мкг/мл для всіх штамів, триметоприм/сульфаметоксазолу — понад 8,0/152 мкг/мл (8/9 штамів).

Для більшості штамів *M. xenopi* МІК амікацину складала 2,0–4,0 мкг/мл (5/6 штамів), кларитроміцину — 0,06 мкг/мл (5/6 штамів), доксицикліну й етамбутолу — 16,0 мкг/мл і вище (4/6 і 5/6 штамів відповідно), лінезоліду — 2,0 мкг/мл (4/6 штамів), рифабутину — 0,25 мкг/мл (4/6 штамів), рифампіцину — 4,0 мкг/мл і вище (6/6 штамів), стрептоміцину — 16,0 мкг/мл (3/6 штамів), триметоприм/сульфаметоксазолу — понад 8,0 мкг/мл у перерахунку на триметоприм (5/6 штамів). МІК ципрофлоксацину для всіх штамів *M. xenopi* розподілялася в діапазоні 0,25–2,0 мкг/мл, етіонаміду — 0,6–10,0 мкг/мл, ізоніазиду — від 0,25 до понад 8,0 мкг/мл, моксифлоксацину — 0,12–1,0 мкг/мл.

Штам *M. simiae* був чутливим лише до високих концентрацій, представлених у панелі препаратів. МІК амікацину й лінезоліду складала 32,0 мкг/мл,

МІК кларитроміцину — 8,0 мкг/мл. Для інших препаратів панелі МІК не було встановлено, оскільки штам був стійким до максимальних концентрацій.

Для штаму *M. malmoense* точне значення МІК було встановлено для амікацину (16,0 мкг/мл), кларитроміцину (0,25 мкг/мл), етамбутолу (8,0 мкг/мл), етіонаміду (20,0 мкг/мл), лінезоліду, моксифлоксацину й рифабутину (4,0 мкг/мл для кожного). Інші препарати панелі не пригнічували ріст культури навіть у максимальній концентрації.

На підставі визначення МЧ повільнозростаючих НТМБ було розраховано величини МІК<sub>50</sub> і МІК<sub>90</sub> кожного препарату панелі SLOWMYCO для досліджених видів повільнозростаючих НТМБ (табл. 1).

Отримавши спектр МІК для препаратів панелі, важливо сформулювати прогноз клінічної чутливості кожного штаму для складання індивідуальної схеми хіміотерапії. За рекомендаціями Європейського комітету з визначення чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST), для встановлення клінічної чутливості необхідно провести порівняння отриманих результатів з граничними значеннями МІК для кожного препарату, які встановлюють на підставі залежності між величиною МІК препарату відносно збудника, фармакокінетичними характеристиками препарату й ефективністю лікування.

Проблема полягає в тому, що критерії інтерпретації результатів визначення МЧ повільнозростаючих НТМБ детально не опрацьовано. Так, в останній редакції рекомендацій Інституту з клінічних та лабораторних стандартів США (CLSI), присвяченій визначенню МЧ мікобакте-



рій, нокардій та інших аеробних актиноміцетів, зазначено, що для МАС єдиним класом препаратів, для якого встановлено чітку кореляцію між чутливістю *in vitro* та клінічною відповіддю, є макроліди, а саме азитроміцин і кларитроміцин. Для моксифлоксацину і лінезоліду запропоновано «попередні» граничні концентрації. Для інших препаратів, які можуть бути використані для лікування МАС-інфекції, не було проведено адекватних досліджень, граничні концентрації цих препаратів для МАС не зазначено [7].

Для *M. kansasii* і *M. marinum* встановлено граничні концентрації для більшої кількості препаратів (дев'яти і десяти відповідно), а для інших видів повільнозростаючих НТМБ рекомендовано користуватися інтерпретацією МІК, запропонованою для *M. kansasii*. Необхідно відзначити, що граничні концентрації однойменних препаратів для різних видів НТМБ ідентичні. Це дає підстави припустити, що відпрацьовані для *M. kansasii* і *M. marinum* значення граничних концентрацій препаратів можуть бути справедливими і для штамів МАС. Тому далі для орієнтовної оцінки клінічної чутливості штамів МАС використано граничні концентрації препаратів, розроблені для інших видів повільнозростаючих НТМБ. На цьому самому допущенні базувалися Li G. та співавт. при вивченні МЧ стандартних штамів НТМБ [14]. З цієї самої публікації взято граничні концентрації для препаратів панелі, відсутні в рекомендаціях CLSI (ізоніазид, етіонамід і стрептоміцин). Узагальнені критерії інтерпретації результатів визначення МЧ повільнозростаючих НТМБ для отримання орієнтовних даних з клінічної чутливості штамів наведено в табл. 2.

Порівняння величин МІК<sub>50</sub> і МІК<sub>90</sub> з граничними концентраціями препаратів дало змогу визначити препарати, найефективніші щодо вивчених видів НТМБ (табл. 3).

При визначенні спектра МС індивідуально для кожного штаму показано, що штами *M. avium*

Таблиця 2. Критерії інтерпретації результатів визначення МЧ повільнозростаючих НТМБ (граничні значення МІК (мкг/мл))

Препарат	Значення МІК (мкг/мл) для розподілення штамів за категоріями		
	Гранична чутливість	Стійкі	Чутливі
Амікацин	≤ 16,0	32,0	≤ 64,0
Ципрофлоксацин	≤ 1,0	2,0	≤ 4,0
Кларитроміцин	≤ 8,0	16,0	≤ 32,0
Доксициклін	≤ 1,0	2,0–4,0	≤ 8,0
Етамбутол	≤ 2,0	4,0	≤ 8,0
Етіонамід	≤ 2,5	–	≤ 5,0
Ізоніазид	≤ 0,5	–	≤ 1,0
Лінезолід	≤ 8,0	16,0	≤ 32,0
Моксифлоксацин	≤ 1,0	2,0	≤ 4,0
Рифабутин	≤ 2,0	–	≤ 4,0
Рифампіцин	≤ 1,0	–	≤ 2,0
Стрептоміцин	≤ 2,5	–	≤ 5,0
Триметоприм/ сульфаметоксазол	≤ 2,0/38,0	–	≤ 4,0/76,0

стійкі щонайменше до 6 препаратів панелі, більшість штамів стійкі до 8 препаратів панелі і більше (43/52; 82,7 %), більше половини штамів – до 9 і більше (32/52; 61,5 %), третина (17/52; 32,7 %) – до 10 препаратів і більше. Шість штамів були чутливими тільки до кларитроміцину, причому 2 мали проміжну чутливість до цього препарату. Штами *M. intracellulare* були стійкими принаймні до 4 препаратів панелі, більшість – до 8 препаратів і більше (13/17; 76,5 %), максимум – до 10 препаратів.

П'ять штамів *M. kansasii* були стійкими до 5 препаратів, 3 – до 6 препаратів і 1 – до 8 препаратів. Профіль МС штамів *M. gordonae* варіював від 4 до 9 препаратів, *M. xenopi* – від 3 до 8 препаратів. Досліджений штам *M. malmoense* був стійким до 10 препаратів (чутливий до амі-

Таблиця 3. Препарати, ефективні щодо повільнозростаючих НТМБ

Препарат	<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. gordonae</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i>
Препарати, ефективні щодо принаймні 90 % штамів	Кларитроміцин Рифабутин	Кларитроміцин Рифабутин	Кларитроміцин Рифабутин	Кларитроміцин Рифабутин Лінезолід	Кларитроміцин Рифабутин Лінезолід Амікацин Моксифлоксацин
Препарати, ефективні щодо принаймні 50 % штамів	Амікацин Моксифлоксацин	Лінезолід Амікацин	Лінезолід Амікацин Моксифлоксацин Рифампіцин Ципрофлоксацин* Доксициклін*	Амікацин Етіонамід Моксифлоксацин Рифампіцин	Ципрофлоксацин Етіонамід

Примітка. \* МІК<sub>50</sub> відповідає проміжній чутливості.

кацину, кларитроміцину і лінезоліду), *M. simae* — до 11 препаратів (чутливий тільки до кларитроміцину, до амікацину — гранична чутливість).

## Висновки

1. Визначення МЧ мікрометодом серійних розведень у рідкому поживному середовищі показало, що більшість досліджених штамів повільнозростаючих НТМБ чутливі до кларитроміцину і рифабутину. Також досить ефективними були амікацин, лінезолід і моксифлоксацин. Водночас такі препарати, як етамбутол, ізоніазид, стрептоміцин, триметоприм/сульфаметоксазол, пригнічували ріст досліджених штамів переважно у високих концентраціях, суттєво перевищуючи критичну.

**Джерела фінансування:** кошти державного бюджету.

**Конфлікт інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — О.А. Журило; обробка матеріалу — А.І. Барбова, Ю.О. Чередник, Л.М. Сладкова; написання тексту — О.А. Журило, А.І. Барбова; редагування тексту — А.І. Барбова.

## Список літератури

- Литвинов В.И., Макарова Н.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии.— М.: МНПЦБТ, 2006.— 256 с.
- Майорова А.А. Идентификация нетуберкулезных микобактерий и выбор оптимальной комбинации методов для их видовой дифференциации: Автореф. ...дис. канд. биол. наук.— М.: 2007.— 26 с.
- Макарова М.В., Фреймаг Г.Е. Изучение чувствительности нетуберкулезных микобактерий, выделенных на плотных и жидких питательных средах, к противотуберкулезным препаратам // Туберкулез и болезни легких.— 2009.— № 8.— С. 49–51.
- Модель Л.М. Биология туберкулезных микобактерий и иммунология туберкулеза.— М: Медгиз, 1958.— 314 с.
- Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз.— СПб: Медицинская пресса, 2005.— 224 с.
- Фещенко Ю.І., Журило О.А., Барбова А.І. Лабораторна діагностика туберкульозної інфекції.— К.: ВСВ «Медицина», 2019.— 304 с.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardia, and other aerobic actinomycetes; approved Standard. M24—A2. Wayne, PA: CLSI. 2011: 76. PMID: 31339680, Bookshelf ID: NBK544374.
- Field S.K., Fisher D., Cowie R.L. Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patient without HIV infection // Chest.— 2004.— Vol. 126 (2).— P. 566–581. doi: 10.1378/chest.126.2.566.
- Griffith D.E. et al. An official ATS/IDSA statement diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2007.— Vol. 175 (4).— P. 367–416. doi: 10.1164/rccm.200604-571ST.
- Hugo D.I. et al. Uptake of selected antibacterial agents in Mycobacterium avium// Zbl. Bakt. Mikrobiol. Hyg.— 1987.— Vol. 265A (3–4).— P. 385–392.
- Kasik J.E. The nature of mycobacterial penicillinase // Amer. Rev. Resp. Dis.— 1965.— Vol. 91.— P. 117–118. doi: 10.1164/arrd.1965.91.1.117.
- Katoch V.M. Infections due to nontuberculous mycobacteria (NTM) // Indian J. Med. Res.— 2004.— Vol. 120.— P. 290–304.
- Levy-Frebault V. et al. Identification of Mycobacterium fortuitum and Mycobacterium chelonae // J. Clin. Microbiol.— 1983.— Vol. 17 (5).— P. 744–752. doi: 10.1128/jcm.17.5.744-752.1983.
- Li G. et al. Antimicrobial susceptibility of standard strains of nontuberculous mycobacteria by microplate AlamarBlue assay // PLoS One.— 2013.— Vol. 8 (12).— R e8406S. doi: 10.1371/journal.pone.0084065.
- Phillely J.V., Griffith D.E. Treatment of Slowly Growing Mycobacteria // Clin. Chest. Med.— 2015.— Vol. 36 (1).— P. 79–90. doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.005.
- Richter E., Rusch-Gerdes S., Hulemann D. Evaluation of the GenoType Mycobacterium Assay for Identification of mycobacterial species from cultures // J. Clin. Microbiol.— 2006.— Vol. 44 (5).— P. 1769–1775. doi: 10.1128/JCM.44.5.1769-1775.2006.
- Said H.M. et al. Evaluation of TBc identification Immunochromatographic assay for rapid identification of Mycobacterium tuberculosis complex in samples from broth cultures // J. Clin. Microbiol.— 2011.— Vol. 49 (5).— P. 1939–1942. doi: 10.1128/JCM.01906-10.
- Toida I. Isoniazid-hydrolyzing enzyme of mycobacteria // Amer. Rev. Resp. Dis.— 1962.— Vol. 85 (5).— P. 720–726.
- Tsukamura M., Miyachi T. Correlations among Naturally Occurring Resistances to Antituberculosis Drugs in Mycobacterium avium Complex Strains // Amer. Rev. Resp. Dis.— 1989.— Vol. 139 (4).— P. 1033–1035. doi: 10.1164/ajrccm/139.4.1033.
- Udou T., Mizuguchi Y., Wallace R.J. Patterns and distribution of aminoglycoside-acetylating enzymes in rapidly growing mycobacteria // Amer. Rev. Resp. Dis.— 1987.— Vol. 136 (2).— P. 338–343. doi: 10.1164/ajrccm/136.2.338.
- Zhang I., Steingrube V.A., Wallace R.J. Beta-lactamase inhibitors and the inducibility of the beta-lactamase of Mycobacterium tuberculosis // Amer. Rev. Resp. Dis.— 1992.— Vol. 145 (3).— P. 657–600. doi: 10.1164/ajrccm/145.3.657.

А.А. Журило, А.И. Барбова, Ю.А. Чередник, Л.М. Сладкова  
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

## Лекарственная чувствительность медленнорастущих нетуберкулезных микобактерий

**Цель работы** — анализ лекарственной устойчивости (ЛУ) некоторых видов медленнорастущих нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) методом двойных серийных микроразведений препаратов различных групп для определения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) в жидкой питательной среде с использованием тест-системы TREK Diagnostic Systems, Thermo Scientific SLOWMYCO для медленнорастущих микобактерий.

**Материалы и методы.** Исследовано 122 штамма медленнорастущих НТМБ (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. goodnae*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense* и *M. simiae*), которые были выделены в жидкой питательной среде при посеве мокроты. ЛУ определяли культуральным методом с применением наборов TREK Diagnostic Systems (панель для медленнорастущих НТМБ, которая позволяет определить МИК 13 препаратов). Результаты интерпретировали с использованием автоматического бактериологического анализатора Sensititre Vizion System TREK Diagnostic Systems (США).

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что для большинства штаммов *M. avium* МИК амикацина составляла 16,0–32,0 мкг/мл, ципрофлоксацин — 16,0 мкг/мл и выше, кларитромицин — 2,0–4,0 мкг/мл, доксицилин — 16,0 мкг/мл и выше, этамбутол — 8,0–16,0 мкг/мл. Спектр МИК этионамида распределялся в диапазоне от 1,2 до более 20,0 мкг/мл. МИК изониазида в отношении большинства штаммов *M. avium* составила более 8,0 мкг/мл, линезолид — 16,0–32,0 мкг/мл, моксифлоксацин — 2,0–4,0 мкг/мл, рифабутин — 0,25 мкг/мл, рифампицин — 4,0 мкг/мл и выше, стрептомицин — 64 мкг/мл и выше и триметоприм/сульфаметоксазол — более 8,0/152 мкг/мл. Для штаммов *M. intracellulare* в целом наблюдалась подобная со штаммами *M. avium* ситуация со спектром МИК. В работе приведены также МИК для штаммов *M. goodnae*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. simiae* и *M. malmoense*. На основании определения ЛУ были рассчитаны величины МИК<sub>50</sub> и МИК<sub>90</sub> каждого препарата панели SLOWMYCO для исследованных видов медленнорастущих НТМБ. Сопоставления величин МИК<sub>50</sub> и МИК<sub>90</sub> с предельными концентрациями препаратов позволило определить препараты, эффективные в отношении изученных видов НТМБ.

**Выводы.** Определение ЛУ микрометодом серийных разведений в жидкой питательной среде показало, что большинство исследованных штаммов медленнорастущих НТМБ чувствительны к кларитромицину и рифабутину. Также достаточно эффективны были амикацин, линезолид и моксифлоксацин. В то же время такие препараты, как этамбутол, изониазид, стрептомицин, триметоприм/сульфаметоксазол, подавляли рост исследованных штаммов преимущественно в высоких концентрациях, существенно превышающих критическую. До настоящего времени не существует единого критерия определения ЛУ НТМБ, а для использованного в данной работе метода, рекомендованного Институтом по клиническим и лабораторным стандартам (США), существуют ограничения в интерпретации результатов вследствие необработанных предельных концентраций препаратов для различных видов НТМБ. Особенно это актуально для *Mycobacterium avium complex*, которые играют основную роль в развитии микобактериозов. Показано, что профиль резистентности штаммов *M. avium* включал наибольшее количество препаратов панели SLOWMYCO по сравнению с другими видами НТМБ, что диктует необходимость проведения исследований, направленных на сопоставление результатов ТЛЧ *in vitro* с эффективностью терапии.

**Ключевые слова:** микобактериоз, лекарственная устойчивость, нетуберкулезные микобактерии, минимальная ингибирующая концентрация.

O.A. Zhurilo, A.I. Barbova, Yu.O. Cherednyk, L.M. Sladkova

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

## Drug sensitivity of low growing non-tuberculous mycobacteria

**Objective** – analysis of drug resistance (DR) of some types of low growing non-tuberculous mycobacteria (NTMB) by the method of double serial microdilutions of drugs of different groups to determine the minimum inhibitory concentrations (MIC) in a liquid culture medium using the TREK Diagnostic Systems test system, Thermo Scientific SLOWMYCO for low growing mycobacteria.

**Materials and methods.** Investigated 122 strains of low growing NTMB (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense* and *M. simiae*), which were isolated in a liquid nutrient medium during sputum inoculation. DR was determined by the culture method using the TREK Diagnostic Systems kits (panel for low growing NTMB, which allows to determine the MIC of 13 drugs). The results were interpreted using an automatic bacteriological analyzer Sensititre Vizion System TREK Diagnostic Systems (USA).

**Results and discussion.** Was found that for most *M. avium* strains the MIC of amikacin was 16.0–32.0 µg/ml, for ciprofloxacin – 16.0 µg/ml and higher, clarithromycin – 2.0–4.0 µg/ml, doxycycline – 16.0 µg/ml and above, ethambutol – 8.0–16.0 µg/ml. The MIC spectrum of ethionamide was distributed in the range from 1.2 to more than 20.0 µg/ml. MIC of isoniazid for most strains of *M. avium* was more than 8.0 µg/ml, linezolid – 16.0–32.0 µg/ml, moxifloxacin – 2.0–4.0 µg/ml, rifabutin – 0.25 µg/ml, rifampicin 4.0 µg/ml and above, streptomycin 64 µg/ml and above, and trimethoprim/sulfamethoxazole – more than 8.0/152 µg/ml. For *M. intracellulare* strains, in general, a similar situation with the *M. avium* strains with the MIC spectrum was observed. The work also provides MICs for the strains *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. simiae* and *M. malmoense*. Based on the determination of the DR, the MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> values of each preparation of the SLOWMYCO panel were calculated for the studied species of low growing NTMB. Comparison of the MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> values with the limiting drug concentrations made it possible to determine the drugs effective against the studied types of NTMs.

**Conclusions.** Determination of DR by the micromethod of serial dilutions in a liquid nutrient medium showed that most of the studied strains of low growing NTMPs are sensitive to clarithromycin and rifabutin. Amikacin, linezolid, and moxifloxacin were also quite effective. At the same time, drugs such as ethambutol, isoniazid, streptomycin, trimethoprim/sulfamethoxazole, suppressed the growth of the studied strains mainly in high concentrations, significantly exceeding the critical one. Until now, there is no single criterion for determining the DR NTM, and for the method used in this work, recommended by the Institute for Clinical and Laboratory Standards (USA), there are limitations in the interpretation of the results due to the untreated limit concentrations of drugs for various types of NTM. This is especially true for MAC, which play a major role in the development of mycobacteriosis. It was shown that the resistance profile of *M. avium* strains included the largest number of SLOWMYCO panel preparations compared to other types of NTMB, which dictates the need for studies aimed at comparing the results of in vitro DST with the effectiveness of therapy.

**Key words:** mycobacteriosis, drug resistance, non-tuberculosis mycobacteria, minimum inhibitory concentration.

---

### Контактна інформація:

Журило Олександр Анатолійович, д. мед. н., проф., керівник лабораторії мікробіології і біохімії туберкульозу

<http://orcid.org/0000-0003-3253-6013>

03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

E-mail: [microbio@ifp.kiev.ua](mailto:microbio@ifp.kiev.ua)

Стаття надійшла до редакції 20 січня 2021 р.





М.С. Опанасенко, В.І. Лисенко, О.В. Терешкович,  
Б.М. Конік, М.І. Каленіченко, Л.І. Леванда,  
М.Ю. Шамрай, С.М. Шалагай, С.М. Білоконь

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

## Методи профілактики та ліквідації найчастіших інтраопераційних та післяопераційних ускладнень при хірургічному лікуванні туберкульозу легень та плеври із застосуванням відеоасистованих оперативних втручань

**Мета роботи** — визначити та проаналізувати методи профілактики та ліквідації найчастіших інтраопераційних та післяопераційних ускладнень при хірургічному лікуванні туберкульозу легень та плеври з використанням відеоасистованих торакальних операцій (VATS).

**Матеріали та методи.** У відділенні торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України за період з 2008 до 2019 р. виконано 169 VATS-операцій пацієнтам фтизіохірургічного профілю, з яких: 130 (79,3 ± 3,2) % VATS-резекцій легені; 35 (20,7 ± 3,1) % VATS-плевректомії з декортикацією (ПЕ з ДК) легені; 4 (2,4 ± 1,2) % хворим виконано інші VATS-втручання.

**Результати та обговорення.** Рівень інтраопераційних ускладнень серед усіх 169 прооперованих хворих було зафіксовано у 9 (5,3 %) випадках. Післяопераційні ускладнення було виявлено у 29 (17,1 %) пацієнтів.

Методами профілактики ускладнень при VATS є відбір пацієнтів на доопераційному етапі, корекція гемостазу, вибір безпечних ділянок встановлення торакопортів і мініторакомотомії, лімфодисекція, роздільна обробка елементів кореня легені, конверсія в торакомотію.

**Висновки.** VATS-втручання є малотравматичними, ефективними та зручними методами хірургічного лікування хворих на туберкульоз легень і плеври. Адекватна оцінка можливості виконання VATS та своєчасне застосування методів профілактики ускладнень забезпечують прогнозований перебіг післяопераційного періоду і зменшують кількість ускладнень. Діагностика ускладнень та своєчасне застосування різноманітних методів їхньої ліквідації дають змогу ефективно та надійно застосувати лікувальні маніпуляції для розрешення як інтра-, так і післяопераційних ускладнень при зазначеному виді операцій. Розуміння та використання методів профілактики та ліквідації ускладнень дає можливість визначити правильну тактику операції та ведення післяопераційного періоду.

### Ключові слова

Профілактика, ліквідація, ускладнення, відеоасистовані, туберкульоз.

Лікування туберкульозу легень та плеври на сучасному етапі розвитку медичної науки вимагає комплексного та поєднаного підходу

щодо застосування консервативних схем проти-туберкульозної хіміотерапії та проведення оперативних втручань [11].

На сьогодні широкого застосування набули малоінвазивні оперативні втручання. У торакальній хірургії до таких належать відеоасистовані торакальні операції (video assisted thoracic surgery



(VATS)). Ці оперативні втручання виконують під відеосупроводом за допомогою відеоторакоскопічної техніки. Хірургічні методи лікування з використанням зазначеної технології можуть бути виконані з маніпуляціями лише через торакопорти або із застосуванням мініторакомотомії (до 8 см), що дає змогу отримати подвійний огляд зони операції і використовувати як ендоскопічні, так і традиційні хірургічні інструменти [4]. За допомогою VATS можна виконувати хірургічні втручання на легенях та плеврі в різноманітних об'ємах, а саме таких, як сегментарні та полісегментарні резекції, лобектомії, білобектомії, пульмонектомії і плевректомії з декортикацією легені. При периферично розташованому патологічному процесі можливе виконання типової або атипичної резекції легені.

У хірургічному лікуванні туберкульозу VATS-техніки з успіхом застосовують при терапії різних форм специфічного ураження легень і плеври, а саме таких [9], як солітарні та множинні туберкуломи, фіброзно-кавернозний, циротичний туберкульоз, гострий і хронічний плеврит, а також емпієма плеври туберкульозного генезу.

До недоліків VATS-втручань відносять недостатній контроль за зоною оперативного втручання, неможливість повноцінної пальпаторної оцінки стану органів грудної порожнини, особливості патологічного процесу в плевральній порожнині [3]. Для усунення цих недоліків застосовують мініторакомотомію, яка значно поліпшує виконання хірургічних маніпуляцій [2].

Значущим аспектом у виконанні VATS при лікуванні туберкульозу легень та плеври є розуміння показань та протипоказань до проведення цих оперативних втручань, врахування знань та особливостей як анатомії, так і патологічної анатомії внаслідок специфічних змін, які виникають при туберкульозному процесі [8]. Найчастіше проведення відеоасистованих операцій утруднено через злуковий процес у плевральній порожнині, виражену лімфаденопатію кореня легені, погано виражені міжчасткові борозни, ендотрахеальну інтубацію та незадовільний колапс оперованої легені, ригідність легені, виконання неадекватного доступу, невідповідність об'єму оперованої легені об'єму післяопераційного простору, що є причиною інтра- та післяопераційних ускладнень. Урахування цих факторів ризику дає змогу визначити метод виконання та об'єм оперативного втручання, вжити заходів щодо профілактики та ліквідації виникнення інтра- та післяопераційних ускладнень.

**Мета роботи** — визначити та проаналізувати на власному досвіді ефективні методи профілактики та ліквідації найчастіших інтраопераційних

та післяопераційних ускладнень при хірургічному лікуванні туберкульозу легень та плеври з використанням малоінвазивних торакальних оперативних VATS-втручань.

## Матеріали та методи

У відділенні торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України за період з 2008 до 2019 р. було виконано 169 VATS-операцій пацієнтам фтизіохірургічного профілю. Розподіл пацієнтів залежно від виду оперативного втручання був таким: 130 (79,3 ± 3,2) % хворих, яким було проведено VATS-резекцію легені в різному об'ємі; 35 (20,7 ± 3,1) % хворих, яким було виконано VATS-плевректомію з декортикацією (ПЕ з ДК) легені; 4 (2,4 ± 1,2) % хворих, яким виконано інші VATS-втручання (пневмоторакс у хворих на туберкульоз (ТБ) без резекції легені, коагуляція бул, плевродез).

Хворим з VATS-резекціями проведено такі оперативні втручання, як: атипична сегментарна резекція — у 28 (16,6 %) випадках, типова сегментектомія — у 48 (28,4 %), лобектомія — у 48 (28,4 %), білобектомія — у 2 (1,2 %), пульмонектомія — у 4 (2,4 %).

Усім пацієнтам проведено загальноклінічні лабораторні обстеження, спіральну комп'ютерну томографію органів грудної порожнини, електрокардіографію, ехокардіографію, цитологічне та гістологічне дослідження операційного матеріалу, мікроскопічне та бактеріологічне дослідження мокротиння, а також тест чутливості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів.

Перед операцією всі хворі отримували препарати специфічної протитуберкульозної хіміотерапії. За відсутності стійкості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів терапія препаратами першого ряду становила 1–2 міс, при стійкому туберкульозі — 5 міс.

Усі VATS-операції проводили з використанням однолегеневої інтубації контралатеральної легені. Мініторакомотомний розріз не перевищував 8 см. При лобектоміях і типових резекціях сегментів виконували роздільну обробку всіх елементів кореня резектованого відділу легені шляхом застосування ендоскопічних зшивальних апаратів на основі степлер-техніки чи багаторазових зшивальних апаратів.

## Результати та обговорення

Рівень інтраопераційних ускладнень серед усіх 169 прооперованих хворих зафіксовано у 9 (5,3 %) випадках. Післяопераційні ускладнення виявлено у 29 (17,1 %) пацієнтів.

Таблиця 1. Розподіл інтра- та післяопераційних ускладнень у хворих залежно від виду проведеного VATS-втручання, %

Група хворих	Кількість хворих у групі	Ускладнення			
		Інтраопераційні		Післяопераційні	
		Абс.	%	Абс.	%
VATS-резекції	130	5	3,8	17	13,1
VATS ПЕ з ДК	35	4	11,4	12	34,3
Інші VATS-втручання	4	0	0	0	0
Разом	169	9	5,3	29	17,2

Дані про розподіл хворих у групах за інтра- і післяопераційними ускладненнями наведено в табл. 1.

Аналіз даних табл. 1 показує, що найчастіше інтраопераційні та післяопераційні ускладнення спостерігались у пацієнтів після VATS ПЕ з ДК — 4 (11,4 %) інтраопераційних та 12 (34,3 %) післяопераційних ускладнень. У хворих, яким проведено VATS-резекції, зафіксовано інтраопераційних 5 (3,8 %) та 17 (13,1 %) післяопераційних ускладнень. У групі пацієнтів, яким було виконано інші VATS-втручання (пневмоторакс у хворих на туберкульоз без резекції легені, коагуляція бул, плевродез), інтраопераційних та післяопераційних ускладнень зафіксовано не було, що можна пов'язати з незначною травматичністю та радикальністю цих оперативних втручань, а також малою кількістю досліджуваних хворих у групі.

Аналіз виду інтраопераційних та післяопераційних ускладнень у хворих на туберкульоз після VATS-резекцій легень показав, що інтраопераційні ускладнення діагностовано у 5 (3,8 %) пацієнтів, яким проведено VATS-резекційні втручання. У 2 (1,5 %) випадках при виконанні резекції верхньої частки лівої легені пошкоджено сегментарні артерії, об'єм крововтрати склав 800 та 1200 мл відповідно. У 3 (2,3 %) пацієнтів зафіксовано надриви паренхіми легені як наслідок технічно складного пневмолізу.

Загальний рівень післяопераційних ускладнень після VATS-резекцій зафіксовано у 17 (13,1 %) спостереженнях. У 4 (3,1 %) пацієнтів спостерігалось тривале недорозправлення оперованої легені. У 3 (2,3 %) випадках виникло нагноєння післяопераційної рани. У 4 (3,1 %) пацієнтів після виконання VATS-резекції в післяопераційному періоді діагностовано плеврит на боці операції. У 3 (2,3 %) пацієнтів була серома м'яких тканин ділянки післяопераційної рани, що пов'язано з надмірно вираженою підшкірно жировою тканиною. У 2 (1,5 %) пацієнтів після нижньої лобектомії справа і нижньої лобектомії зліва виникла точкова ( $d = 0,5 - 1,0$  мм) неспро-

можність кукси нижньочасткового бронха з формуванням залишкової плевральної порожнини через 3 і 5 міс після операції. В 1 (0,8 %) пацієнтки після операції діагностовано двосторонню госпітальну пневмонію з абсцедуванням.

Розподіл за видом ускладнень у хворих, прооперованих методом VATS ПЕ ДК, наведено далі. Інтраопераційні ускладнення після VATS ПЕ ДК зафіксовано у 4 (11,4 %) пацієнтів. У 2 (5,7 %) випадках при виконанні декортикації легені пошкоджено міжсегментарні вени, крововтрата склала 900 та 1100 мл відповідно. При проведенні технічно складної плевректомії у 2 (5,7 %) пацієнтів виявлено надриви паренхіми легені.

Післяопераційні ускладнення у пацієнтів після VATS ПЕ з ДК виявлено у 12 (34,3 %) випадках. У 2 (5,7 %) пацієнтів діагностовано інтраплевральну кровотечу в ранньому післяопераційному періоді. Дисбіоз кишечника зафіксовано у 2 (5,7 %) пацієнтів на тлі приймання в післяопераційному періоді антибактеріальних препаратів. У 3 (8,6 %) пацієнтів виникла дихальна недостатність I–III ступеня, що пов'язано з віком пацієнтів, тяжкістю і вираженістю основного захворювання та наявністю больового синдрому. У 3 (8,6 %) випадках діагностовано нагноєння післяопераційних ран унаслідок контамінації м'яких тканин грудної стінки інфікованим матеріалом. В 1 (2,9 %) хворого протягом 1,5 тиж зберігалось недорозправлення легені, скидання повітря по дренажах. В 1 (2,9 %) хворого після виконання VATS ПЕ з ДК спостерігалась обмежена емпієма плевральної порожнини зліва.

Проводячи аналіз власних спостережень, можна дійти висновку, що до найчастіших інтраопераційних ускладнень належать надриви паренхіми легені та інтраопераційна кровотеча. Також спостерігаються переломи ребер та пошкодження діафрагми. Для профілактики цих ускладнень при туберкульозі легень та плеври необхідні зважений відбір пацієнтів на доопераційному етапі та визначення протипоказань до проведення VATS-втручань. У передопераційному періоді пацієнту

необхідно провести комп'ютерну томографію органів грудної порожнини з подальшою оцінкою рентгенологічної картини патологічних змін, вираженості і локалізації злукового процесу в плевральній порожнині. Необхідно визначити безпечну ділянку, вільну від злукового процесу, для встановлення першого торакопорту з подальшою оцінкою можливості виконання VATS.

Надзвичайно важливим є визначення зручного місця виконання мініторакотомії. Так, при задовільній вираженості міжчасткових борозен і за відсутності значного злукового процесу в плевральній порожнині виконувати мініторакотомію завдовжки до 8 см рекомендують у V або VI міжребер'ї при верхній лобектомії, пульмонектомії, резекції середньої частки справа або язичкових сегментів зліва — між передньою і задньою аксиллярними лініями, при нижній лобектомії — між задньою аксиллярною і лопатковою лініями, при резекції S2 або S6 — між лопатковою і паравертебральною лініями, а при поганій вираженості міжчасткових борозен і (або) значному злуковому процесі в плевральній порожнині виконують мініторакотомію в V або VI міжребер'ї під кутом лопатки [1], що в результаті дає змогу зменшити рівень інтраопераційних ускладнень та частоту конверсії в торакотомію.

Визначення зручного місця встановлення першого торакопорту та міжребер'я для виконання мініторакотомії є дієвим методом профілактики інтраплевральної кровотечі, надриву паренхіми легені та перелому ребер. Завдяки цьому досягається краща візуалізація плевральної порожнини, стає точнішою робота хірурга, зменшується травматизація тканин та органів грудної порожнини, забезпечується вчасна реакція та ліквідація післяопераційних ускладнень.

Проведення лімфодисекції кореня легені є важливим етапом його обробки. Змінені лімфатичні вузли, особливо фіксовані в місцях розгалуження судин і бронхів, значно утруднюють виконання роздільної обробки елементів кореня легені, підвищують імовірність їхньої травматизації, а також негативно впливають на спроможність швів унаслідок наявності додаткової тканини на елементах кореня.

Роздільна обробка елементів кореня легені є важливим елементом будь-яких резекційних торакальних оперативних втручань, особливо VATS. Пересічення і прошивання виділених окремих елементів кореня легені є запорукою міцності механічного шва. Через інтерпозицію елементів плевральних злук великий шар тканин, що підлягають прошиванню при накладанні зшивального апарату *en masse*, може негативно впливати на надійність шва, що в післяоперацій-

ному періоді може призвести до його неспроможності і формування бронхіальної норичі, утворення залишкової плевральної порожнини, емпієми плеври, інтраопераційної та післяопераційної інтраплевральної кровотечі.

При неможливості виконання VATS-пневмолізу, проведення роздільної обробки елементів кореня легені, досягнення надійного стійкого гемостазу та в разі незадовільної оглядовості в плевральній порожнині конверсія в широку торакотомію є надійним і дієвим методом, який дає змогу одразу застосувати зручніші оперативні прийоми та забезпечити як профілактику, так і ліквідацію кровотечі, надривів паренхіми легені та пошкоджень діафрагми.

Передопераційна корекція гемостазу залежно від віку хворого, маси його тіла, наявної супутньої патології, особливо з боку печінки, стану серцево-судинної та кровотворної систем, є невід'ємною складовою профілактики порушень зсідання крові, особливо таких, як кровотеча. Вона полягає в застосуванні гепатопротекторів, переведенні пацієнта з антиагрегантів на препарати низькомолекулярних гепаринів, корекцію патологічних станів, які супроводжуються гіпокоагуляцією.

Визначення зручного місця мініторакотомії, використання невеликого розміру ранорозширювачів та альтернативних ранорозширювачам інструментів дають можливість запобігти перелому ребер під час VATS-операцій.

Розподіл застосованих методів ліквідації інтраопераційних та післяопераційних ускладнень після VATS-резекцій легень та VATS ПЕ ДК у хворих на туберкульоз легень і плеври наведено в табл. 2.

Аналіз даних табл. 2 показав, що в усіх випадках інтраопераційної кровотечі — 4 (100,0) % — виконували конверсію в торакотомію з метою гемостазу і доповнювали заходи щодо ліквідації цього ускладнення проведенням гемостатичної терапії з використанням прокоагулянтів і трансфузії свіжозамороженої плазми (за показаннями).

При надриві паренхіми легені використовували комплекс заходів: усім 5 (100 %) пацієнтам інтраопераційно проведено накладання на дефекти легеневої паренхіми П-подібних швів, а в післяопераційному періоді у 4 (80,0 %) із них виконано активну аспірацію вмісту плевральної порожнини, накладання штучного пневмоперитонеуму проведено в 1 (20,0 %) випадку, у 2 (40,0 %) застосовували додаткове дренивання плевральної порожнини під рентгенологічним контролем.

Подібна тактика використовувалась нами і при недорозправленні легені в післяопераційному

Таблиця 2. Розподіл застосованих методів ліквідації інтраопераційних та післяопераційних ускладнень після VATS-резекції легень та VATS ПЕ ДК у хворих на ТБ легень і плеври, абс. (%)

Заходи профілактики	Інтраопераційні ускладнення (n = 9)		Післяопераційні ускладнення (n = 35)										
	Інтраопераційна кровотеча (n = 4)	Надрив плеврального легень (n = 5)	Недорозправлення (n = 5)	Нагноєння рани (n = 6)	Емпієма (n = 1)	Плеврит (n = 4)	Сероза (n = 3)	Неспроможність кукси (n = 2)	Пневмонія (n = 1)	П/о кровотеча (n = 2)	Дисбіоз (n = 2)	ДН (n = 3)	Рецидив туберкульоз (n = 6)
Накладання П-подібних швів	—	5 (100,0)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Конверсія в торакотомію	4 (100,0)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Re-VATS або ре-торакотомія	—	—	—	—	—	—	—	—	1 (50,0)	—	—	—	—
Гемостатична терапія	2 (50,0)	—	—	—	—	—	—	—	2 (100)	—	—	—	—
Активна аспірація	—	4 (80,0)	5 (100,0)	—	—	1 (25,0)	—	—	—	—	—	1 (33,3)	—
Штучний пневмоперитонеум	—	1 (20,0)	2 (40,0)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Додаткове дренирування плевральної порожнини/повторні пункції	—	2 (40,0)	3 (60,0)	—	1 (100,0)	2 (50,0)	—	—	—	—	—	1 (33,3)	—
ФБС (повторна санаційна бронхоскопія, нанесення клейових сумішей, клапан-на бронхоблокація)	—	—	—	—	—	—	2 (100,0)	—	—	—	—	1 (33,3)	—
Корекція антибактеріальної терапії	—	—	—	4 (66,7)	—	1 (25,0)	—	—	1 (100,0)	—	—	—	—
Застосування пробіотиків	—	—	—	—	—	—	—	—	1 (100,0)	—	—	—	—
Корекція схем протитуберкульозної терапії по чутливості операційного матеріалу	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4 (66,7)
Хірургічна обробка ран	—	—	—	2 (33,3)	—	—	—	—	—	—	—	—	—

періоді — у 5 (100,0 %) випадках застосовано активну аспірацію, у 2 (40,0) % — проведено накладання штучного пневмоперитонеуму, додаткове дренивання плевральної порожнини виконано нами у 3 (60,0 %) випадках.

Розвиток післяопераційної інтраплевральної кровотечі вимагав застосування реторактомії — 1 (50,0 %) та проведення гемостатичної терапії — 2 (100,0 %).

Для ліквідації нагноєння післяопераційних ран у 6 (100 %) випадках нами використовувались: корекція антибактеріальної терапії з урахуванням тесту мікробної чутливості до антибіотиків у 4 (66,7 %) випадках, хірургічна обробка ран — у 2 (33,3 %) шляхом використання місцевих засобів (розкриття нагноєної рани, накладання гідрофільних мазевих пов'язок, використання вакуумтерапії).

При обмеженій емпіємі плеври в 1 (100,0 %) випадку ми використовували багаторазові плевральні пункції під УЗД-контролем. При післяопераційному плевриті нами застосовано активну аспірацію — в 1 (25,0 %) випадку, додаткове дренивання — у 2 (50,0 %), корекцію антибактеріальної терапії — в 1 (25,0 %).

Для ліквідації сероми м'яких тканин у 3 (100,0 %) випадках виконували її розкриття. При неспроможності кукси бронха у 2 (100,0 %) випадках застосовано ФБС. В одному з них використовувалася повторна санаційна бронхоскопія та нанесення клейових сумішей, а в іншому випадку проведено клапанну бронхоблокацію, що призвело до закриття дефекту кукси бронха.

При внутрішньогоспітальній пневмонії нами застосовувалася корекція антибактеріальної терапії з використанням пробіотиків.

У всіх випадках дисбіозу кишечника використовували пробіотикотерапію і корекцію антибактеріальної терапії.

У разі розвитку дихальної недостатності залежно від її причини ми використовували активну аспірацію — 1 (33,3 %), додаткове дренивання — 1 (33,3 %), повторні санаційні ФБС з метою видалення в'язкого секрету з трахеобронхіально-го дерева — 1 (33,3 %).

При рецидиві туберкульозу виконувалася корекція схем протитуберкульозної терапії — у 4 (66,7 %).

У науковій літературі є багато повідомлень про застосування VATS як ефективних методик хірургічного лікування різної торакальної патології, однак лише в невеликій кількості праць висвітлено досвід та результати застосування цих методик при лікуванні хворих на туберкульоз легень і плеври.

Chao-Lin Huang з колегами висвітлює 29 VATS-операцій при туберкульозі, які було успішно завершено. Про випадки смерті не повідомлялося. Інтраопераційна кількість крововтрати становила від 50 до 2300 мл, у середньому 575,6 мл; частота післяопераційних ускладнень становила 21,4% (6/28). Післяопераційні ускладнення мали місце у 6 випадках, серед яких було 2 випадки стійкого післяопераційного скидання повітря по дренажах, 2 випадки післяопераційного ексудативного плевриту, один випадок інтраплевральної кровотечі в післяопераційному періоді та один випадок аритмії, ускладненої лівощлуночковою серцевою недостатністю. В одного пацієнта з VATS було проведено конверсію в широку торакотомію [7].

Bédard V. повідомляє, що в своєму дослідженні серед 690 обстежених пацієнтів основним показанням до резекції легень був первинний рак легень (86,4 %), потім резекція метастазів (5,8 %), доброякісне ураження (3,9 %), інфекція (3,2 %) та емфізема (0,7 %). Після операції було зареєстровано 80 випадків (33,3 %) ускладнень серед 240 сегментектомій та 171 (38,0 %) ускладнення серед 450 пацієнтів після проведення лобектомії ( $p = 0,73$ ). При виконанні сегментектомії порівняно з лобектомією ризик ускладнення залишався порівнянним для двох методів (співвідношення ускладнень після сегментектомії 0,91 ((0,61–1,30);  $p = 0,59$ ) [5].

P. McElroy висвітлює досвід застосування відеоасистованих торакальних резекцій у своїй клініці [10]. Проаналізовано прогноз успішної відеоасистованої лобектомії з використанням стандартизованого переднього доступу. Було виконано 163 ізольовані лобектомії, з них 97 (59,5 %) VATS. Рак легень діагностовано у 137 (84,0 %) хворих, інші первинні злоякісні новоутворення — у 10 (6,1 %), метастази в легені — у 8 (4,9 %), доброякісні новоутворення — у 8 (4,9 %). Після торакотомії виявлено 5 летальних випадків у лікарні, а після відеоасистованої лобектомії — жодного ( $p = 0,01$ ).

S.A. Soder зі співавт. [12] представили досвід виконання 117 відеоасистованих резекцій легень, з них 98 (83,8 %) лобектомій та 19 (16,2 %) анатомічних сегментектомій. Кровотечу об'ємом  $\geq 400$  мл зафіксовано у 15 (12,8 %) пацієнтів. Конверсію в торакотомію виконали у 4 (3,4 %) хворих. Отримані результати узгоджуються з даними міжнародних досліджень, що свідчить про те, що розвиток VATS є важливою стратегією при резекції легень і що VATS можна безпечно виконувати в разі належного рівня підготовки лікарів.

D. Gonzalez-Rivas з колегами проаналізували 320 випадків використання однопортової відео-



асистованої резекції легень. Коефіцієнт конверсії в торакотомію становив 2,9 %. Ускладнення виникли у 60 хворих. Два пацієнти померли протягом 60-денного післяопераційного періоду. Успіх виконання складних однопортових лобектомій є результатом знань і досвіду, накопичених за час виконання однопортових операцій [6].

## Висновки

1. VATS оперативні втручання є малотравматичним, ефективним та зручним методом хірургічного лікування хворих на туберкульоз легень і плеври. На безпечність і зручність проведення VATS-операцій впливають багато факторів, які можуть траплятись як окремо, так і в поєднанні в одного хворого.

2. Адекватна оцінка можливості виконання VATS та методи профілактики ускладнень, такі як відбір пацієнтів на доопераційному етапі, передопераційна корекція гемостазу, визначення безпечних ділянок встановлення першого торакопорту і місця проведення мініторакомотомії, лімфодисекції кореня легені, що підлягає резекції, роздільна обробка елементів кореня легені,

конверсія в торакотомію при утрудненому виконанні VATS-маніпуляцій, а також їхнє своєчасне застосування забезпечує прогнозований перебіг післяопераційного періоду і зменшення ймовірності виникнення різних ускладнень.

3. Своєчасне застосування конверсії в торакотомію, накладання П-подібних швів, re-VATS або реторакомотії, гемостатичної терапії, активної аспірації, штучного пневмоперитонеуму, додаткового дренивання плевральної порожнини або повторних пункцій, ФБС, клапанної бронхоблокації, корекції антибактеріальної терапії, використання пробіотиків, корекції схем протитуберкульозної терапії, хірургічної обробки ран, а також комбінація цих методів дають змогу ефективно та надійно ліквідувати різні, як інтра-, так і післяопераційні ускладнення при зазначеному виді операцій.

4. Комплексно розуміючи та використовуючи ці методи профілактики та ліквідації ускладнень, можна визначити правильну тактику операції та ведення післяопераційного періоду, яка в результаті вплине на загальну ефективність лікування.

**Джерело фінансування.** Роботу виконано за кошти державного бюджету.

**Конфлікт інтересів немає.** **Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — М.С. Опанасенко, Л.І. Леванда, О.В. Терешкович, М.Ю. Шамрай, В.І. Лисенко, С.М. Білоконь; збір матеріалу — М.С. Опанасенко, В.І. Лисенко; обробка матеріалу — Б.М. Конік, О.В. Терешкович, Л.І. Леванда, М.Ю. Шамрай, М.І. Каленіченко; написання тексту — М.С. Опанасенко, В.І. Лисенко, М.Ю. Шамрай; статистичне опрацювання даних — В.І. Лисенко, М.Ю. Шамрай, Б.М. Конік, О.В. Терешкович; редагування тексту — О.В. Опанасенко, Л.І. Леванда, М.Ю. Шамрай, С.М. Шалагай, В.І. Лисенко.

## Список літератури

1. Спосіб вибору доступу при відеоасистованих резекційних втручаннях на легені: пат. 142933 Україна. № у 201910548; заявл. 23.10.2019; опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13 (кн. 1). 7 с.
2. Шевченко Ю.Л. и др. Видеотехнологии в торакальной хирургии // Альманах клин. мед.— 2007.— № 16.— С. 214—216.
3. Шулутко А.М. и др. Эндоскопическая торакальная хирургия // Монография.— К.: Медицина, 2006.— 392 с.
4. Augustin F, Maier H, Lucciarini P. Extended minimally invasive lung resections: VATS bilobectomy, bronchoplasty, and pneumonectomy // Langenbeck's Archives of Surgery.— 2016.— Vol. 401 (3).— P. 341—348. doi: 10.1007/s00423-015-1345-4.
5. Bédard B. et al. Comparison of postoperative complications between segmentectomy and lobectomy by video-assisted thoracic surgery: a multicenter study // J. Cardiothorac. Surg.— 2019.— Vol. 14 (1)1.— P. 189. doi: 10.1186/s13019-019-1021-9.
6. Gonzalez-Rivas D., Delgado M., Fieira E. et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic major pulmonary resections: experience with 323 cases // Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.— 2014.— Vol. 18 (1).— P. 34—35.
7. Huang C.L. et al. Efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery for 29 patients with tuberculosis-destroyed lung // International journal of clinical and experimental medicine.— 2015.— Vol. 8 (10).— P. 18391—18398.
8. Kilani T. et al. Surgery for thoracic tuberculosis // Rev. Pneumol. Clin.— 2015.— Vol. 71 (2—3).— P. 140—158. doi: 10.1016/j.pneumo.2014.03.005.
9. Klotz L.V., Lindner M., Hatz R.A. Pulmonary Tuberculosis — is Surgery still Necessary // Zentralbl. Chir.— 2015.— Vol. 140.— P. 36—42. doi: 10.1055/s-0035-1546249.
10. McElnay P. et al. Adopting a standardized anterior approach significantly increases video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy rates // Eur. J. Cardiothorac. Surg.— 2014.— Vol. 1.— P. 100105. doi:10.1093/ejcts/ezt561.
11. Pramesh C.S., Mistry R.C., Tandon S.P. Video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary tuberculosis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 2005.— Vol. 6.— P. 1732—1733.
12. Soder S.A. et al. Anatomic pulmonary resection via video-assisted thoracic surgery: analysis of 117 cases at a referral center in Brazil // J. Bras. Pneumol.— 2017.— Vol. 43 (2).— P. 129—133. doi: 10.1590/S1806-37562015000000352.

Н.С. Опанасенко, В.И. Лысенко, О.В. Терешкович, Б.Н. Коник, М.И. Калениченко, Л.И. Леванда, М.Ю. Шамрай, С.М. Шалагай, С.М. Белоконь

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

## Методы профилактики и ликвидации наиболее частых интраоперационных и послеоперационных осложнений при хирургическом лечении туберкулеза легких и плевры с использованием видеоассистированных оперативных вмешательств

**Цель работы** — определить и проанализировать методы профилактики и ликвидации наиболее частых интраоперационных и послеоперационных осложнений при хирургическом лечении туберкулеза легких и плевры с использованием видеоассистированных торакальных операций (VATS).

**Материалы и методы.** В отделении торакальной хирургии и инвазивных методов диагностики Национального института фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины за период с 2008 до 2019 г. выполнено 169 VATS-операций пациентам фтизиохирургического профиля, из которых: 130 (79,3 ± 3,2) % VATS-резекций легкого; 35 (20,7 ± 3,1) % VATS-плеврэктомий с декортикацией (ПЭ с ДК) легких; 4 (2,4 ± 1,2) % больным выполнены другие VATS-вмешательства.

**Результаты и обсуждение.** Уровень интраоперационных осложнений среди всех 169 прооперированных больных был зафиксирован у 9 (5,3%) случаях. Послеоперационные осложнения были выявлены у 29 (17,1%) пациентов.

Методами профилактики осложнений при VATS является отбор пациентов на дооперационном этапе, коррекция гемостаза, безопасные участки установления торакопортов и миниторакотомии, лимфодиссекция, раздельная обработка элементов корня легкого, конверсия в торакотомию.

**Выводы.** VATS-вмешательства являются малотравматичными, эффективными и удобными методами хирургического лечения больных туберкулезом легких и плевры. Адекватная оценка возможности выполнения VATS, методы профилактики осложнений и своевременное их применение обеспечивает прогнозируемое течение послеоперационного периода и уменьшает количество осложнений. Диагностика осложнений и своевременное применение различных методов их ликвидации позволяет эффективно и надежно применить лечебные манипуляции для разрешения, как интра-, так и послеоперационных осложнений при данном виде операций. Понимание и использование методов профилактики и ликвидации осложнений позволяет определить правильную тактику операции и ведения послеоперационного периода.

**Ключевые слова:** профилактика, ликвидация, осложнения, видеоассистированные, туберкулез.

M.S. Opanasenko, V.I. Lysenko, O.V. Tereshkovich, B.N. Konik, M.I. Kalenichenko, L.I. Levanda, M.Yu. Shamray, S.M. Shalagay, S.M. Belokon

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

## Methods of prevention and elimination of the most frequent intraoperative and postoperative complications in the surgical treatment of pulmonary and pleural tuberculosis using video-assisted surgical interventions

**Objective** — to identify and analyze methods of prevention and elimination of the most common intraoperative and postoperative complications in the surgical treatment of pulmonary tuberculosis and pleura using VATS.

**Materials and methods.** In the Department of Thoracic Surgery and Invasive Diagnostic Methods of the National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine for the period from 2008 to 2019 performed 169 VATS operations on patients with tuberculosis surgery, of which: 130 (79.3 ± 3.2) % VATS lung resections; 35 (20.7 ± 3.1) % VATS pleurectomy with decortication (PE with DC) of the lung; 4 (2.4 ± 1.2) % of patients underwent other VATS interventions.

**Results and discussions.** The level of intraoperative complications among all 169 operated patients was recorded in 9 (5.3 %) cases. Postoperative complications were detected in 29 (17.1 %) patients.

Methods of prevention of complications in VATS are the selection of patients at the preoperative stage, correction of hemostasis, safe areas of thoracoport and minitracotomy, lymph dissection, separate treatment of lung root elements, conversion to thoracotomy.

**Conclusions.** VATS interventions are minimally invasive, effective and convenient methods of surgical treatment of patients with pulmonary and pleural tuberculosis. Adequate assessment of the possibility of performing VATS, methods of prevention of complications and their timely application provides a predictable course of the postoperative period and reduces the number of complications. Diagnosis of complications and timely use of various methods of their elimination allows you to effectively and reliably apply medical manipulations to resolve both intra and postoperative complications in this type of surgery. Understanding and using methods of prevention and elimination of complications, allows to determine the correct tactics of operation and management of the postoperative period.

**Key words:** prevention, elimination, complications, videoassisted, tuberculosis.

---

**Контактна інформація:**

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

Стаття надійшла до редакції 29 січня 2021 р.



О.В. Синяченко, М.В. Єрмолаєва, Т.Ю. Алієва, К.В. Лівенцова,  
С.М. Верзілов, Т.Ю. Синяченко

Донецький національний медичний університет, Лиман

## Клініко-патогенетичне значення молекул середньої маси різних фракцій у легеневих експіратах хворих на ревматоїдний артрит

**Мета роботи** — встановити клініко-патогенетичну роль молекул середньої маси різних фракцій (амінопептидної — АФ, пептидної — РФ, нуклеотидної — НФ, хроματοфорної — СФ) у конденсаті повітря, що видихується (КПВ), при пневмонії у хворих на ревматоїдний артрит (РА), їхній зв'язок з параметрами респіраторного вологовиділення, спірографії і тиску в легеневій артерії.

**Матеріали та методи.** КПВ (легеневий експірат) вивчали у 31 хворого на РА (середній вік 46 років, співвідношення чоловіків і жінок 1 : 2), серед яких помірний та високий ступінь активності захворювання встановлено в 67,7 % випадків, III і IV стадії — у 54,8 %, позасуглобову форму хвороби — в 61,3 %, системний остеопороз — у 83,9 %, серопозитивність за ревматоїдним фактором — у 80,7 %, за антитілами до циклічного цитрулінового пептиду — у 77,4 %. Для вивчення молекул середньої маси в експіратах і сироватці крові застосовували скринінговий метод з осадженням білків трихлороцтовою кислотою та визначенням спектрів поглинання світла кислоторозчинною фракцією.

**Результати та обговорення.** Інтерстиціальний пневмоніт діагностовано у 51,6 % від кількості хворих на РА, який супроводжувався фіброзуючим альвеолітом у 18,8 % випадків, ревматоїдними вузлами в легенях — у 12,5 %, облітеруючим бронхіолітом — у 6,3 %, зі співвідношенням рестриктивного, змішаного й обструктивного типів порушень функції зовнішнього дихання 6 : 2 : 1. При цьому захворювання перебігало з достовірним підвищенням показників АФ у 74,2 % хворих і співвідношення «КПВ/кров» (e/b) рівня РР у 77,4 % на тлі зменшення АФ<sub>e/b</sub> (у 71,0 %), НФ<sub>e/b</sub> (у 54,8 %), СФ<sub>e/b</sub> (у 74,2 %) та співвідношення поверхневого натягу, зумовленого високо- й низькомолекулярними речовинами, у 83,9 %, а склад експіратів був тісно взаємопов'язаним зі станом гемодинаміки малого кола кровообігу та бронхопрохідності, залежав від швидкості й об'єму респіраторного вологовиділення, тривалого використання в комплексному лікуванні хворих імунодепресанта цитотоксичної дії, антагоніста фолієвої кислоти метотрексату.

**Висновки.** Характер респіраторного виведення молекул середньої маси різних фракцій визначає патогенез пневмопатії у хворих на РА, що залежить від клінічних, рентгенологічних й сонографічних ознак захворювання, а вивчення КПВ може бути використано для прогнозування перебігу патологічного процесу та контролю за ефективністю лікувальних заходів.

### Ключові слова

Артрит ревматоїдний, пневмопатія, патогенез, легеневий експірат, молекули середньої маси.

Епідеміологічні дослідження показали, що поширеність ревматоїдного артриту (РА) серед населення земної кулі становить близько 1 % [5, 6, 21], а серед окремих популяцій людей сягає 5–7 % [15, 19]. Є відомості, що такі дані

поширеності занижені, оскільки не враховують ранні форми РА [13].

До найчастіших вісцеральних виявів РА належить специфічна патологія легень, причому в кожного четвертого хворого вона може виникати до маніфестації суглобового синдрому [4]. Перші ознаки пульмональної патології виявляють при комп'ютерній томографії високої роздільної

здатності вже в самому дебюті РА [2, 9, 16]. Найчастіше захворювання супроводжується інтерстиціальним пневмонітом [5, 7], який характеризується кількома гістопатологічними підтипами [1], часто — тяжким перебігом, що прямо корелює зі ступенем активності суглобового синдрому і багато в чому визначає виживаність хворих [14, 20]. Прогнозонегативним чинником є розвиток ревматоїдного фіброзуючого альвеоліту [8] та облітеруючого бронхіоліту з обструкцією дихальних шляхів [11].

Патогенез ревматоїдної пневмопатії вивчено недостатньо [17]. Несприятливими складовими перебігу РА є накопичення в крові молекул середньої маси (МСМ) [12], які прямо корелюють з показником активності суглобового синдрому [10]. Гіпотетично середньомолекулярні сполуки у хворих на РА можуть брати участь у патогенетичних побудовах пневмоніту, а об'єктом дослідження в цьому контексті є не лише кров, а й конденсат повітря, що видихується (КПВ).

**Мета роботи** — встановити клініко-патогенетичну роль МСМ різних фракцій (амінопептидної — АФ, пептидної — РФ, нуклеотидної — НФ, хроматофорної — СФ) у КПВ (легеневих експіратах) при пневмоніті у хворих на РА, їхній зв'язок з параметрами респіраторного вологовиділення, спірографії і гемодинаміки в малому колі кровообігу.

### Матеріали та методи

Роботу виконували відповідно до етичних стандартів, викладених у Декларації Гельсінської медичної асамблеї, і пацієнти надали свою інформовану згоду на дослідження, схвалене Комісією з біоетики Донецького національного медичного університету.

Обстежено 31 хворого на РА без супутньої патології віком 19–67 років (у середньому  $(45,5 \pm 1,16)$  року), серед яких співвідношення чоловіків і жінок склало 1 : 2. Тривалість від першої маніфестації захворювання — 2–29 років (у середньому  $(9,8 \pm 1,22)$  року). Серопозитивність РА за ревматоїдним фактором (RF) встановлено у 80,7 % від кількості хворих, а за антитілами до циклічного цитрулінового пептиду (аССР) — у 77,4 %; II–III ступені загальної активності РА констатовано в 67,7 % випадків, а III–IV стадії патологічного процесу — у 54,8 %. Системний остеопороз діагностовано у 83,9 % спостережень.

Індекс активності артриту склав  $(4,8 \pm 0,27)$  у.о., прогресування суглобового синдрому —  $(2,3 \pm 0,58)$  у.о., Лансбурі —  $(153,6 \pm 16,32)$  бала, тяжкості перебігу РА —  $(92,7 \pm 4,69)$  у.о., остеопорозний рентгенологічний Барнетта–Нордіна —

$(39,7 \pm 0,90) \cdot 10^2$  у.о., мінеральної щільності кістки —  $(2,0 \pm 0,16)$  SD; показник RF у сироватці крові становив  $(14,9 \pm 2,35)$  мМО/мл, аССР —  $(26,1 \pm 2,43)$  О/мл, С-реактивного протеїну —  $(15,3 \pm 1,48)$  мг/л, фібриногену —  $(7,9 \pm 0,78)$  г/л.

Усім хворим виконували рентгенологічне дослідження легень, периферичних суглобів, крижово-клубових і хребцевих суглобів (апарат Multix-Compact-Siemens, Німеччина), проводили комп'ютерну пневмотомаграфію (Somatom-Emotion-6-Siemens, Німеччина), ехокардіографію (Acuson-Aspen-Siemens, Німеччина та Envisor-C-Philips, Нідерланди), спірографію (Master-Score-Jaeger, Німеччина), ультразвукове обстеження опорно-рухового апарату (Envisor-Philips, Нідерланди), двоенергетичну рентгеновську остеоденситометрію проксимального відділу стегнової кістки (QDR-4500-Delphi-Hologic, США).

КПВ збирали в ранкові години за допомогою скляних приймачів, занурених у лід, що тоне. Використані пристрої мали резервуари для збирання слини. Після полоскання рота водою хворі в положенні сидячи спокійно дихали через рот протягом 20 хв. Для виключення носового дихання застосовували спеціальні затискачі носа. Визначали швидкість вологовиділення (ШВВ) і його об'єм (ОВВ). У КПВ і сироватці крові спектрофотометрично («СФ46», РФ) досліджували вміст окремих фракцій МСМ за довжини хвилі 238 нм (АФ), 254 нм (РФ), 260 нм (НФ) і 280 нм (СФ). Підраховували показник усередненої фракції МСМ (ІФ). Застосовували скринінговий метод, заснований на осадженні білків 10 % розчином трихлороцтової кислоти з подальшим центрифугуванням і визначенням спектрів поглинання світла кислоторозчинною фракцією. За допомогою біоаналізатора Olympus-AU640 (Японія) вивчали в сироватці крові показники RF, С-реактивного протеїну і фібриногену, а з використанням комп'ютерного тензіометра PAT2-Sinterface (Німеччина) досліджували параметри поверхневого натягу (ST) експіратів при «часі життя поверхні», який становив 0,01 с ( $ST_{0,01}$ ) та наближався до нескінченності ( $ST_{\infty}$ ), що відповідно відображав склад низько- й високомолекулярних сполук у КПВ, а також 1 с ( $ST_1$ ) і 100 с ( $ST_{100}$ ), які відображали рівень МСМ. Підраховували індекс інтегрального ступеня тяжкості накопичення в бронхолегеневій системі МСМ (II) за формулою:  $II = IF : [(ST_1) - (ST_{100})]$ . Імуноферментним методом визначали вміст у сироватці крові аССР (рідер PR2100-Sanofi diagnostic pasteur, Франція). Як контроль лабораторні показники досліджено у 30 практично здорових осіб віком від 18 до 62 років (у середньому  $(36,5 \pm 0,41)$  року), серед яких 11 чоловіків і 19 жінок.



Таблиця. Показники МСМ у легеневих експіратах хворих на РА основної групи (з пневмопатією) і групи порівняння (без ураження легень) ( $M \pm SD \pm SE$ )

Показник	Група хворих		Відмінності груп	
	Основна (n = 16)	Порівняння (n = 15)	t	p
AF, О/л	537,1 ± 28,56 ± 7,65	518,5 ± 21,66 ± 5,26	2,74	0,010
PF, О/л	79,9 ± 11,71 ± 3,13	73,5 ± 11,99 ± 2,91	1,51	0,142
NF, О/л	41,6 ± 11,12 ± 2,97	38,7 ± 11,09 ± 2,69	0,75	0,461
CF, О/л	13,5 ± 8,66 ± 2,32	12,7 ± 8,86 ± 2,15	0,27	0,790
IF, О/л	166,3 ± 13,31 ± 3,56	160,8 ± 14,08 ± 3,41	1,11	0,276
AF <sub>e/b</sub> , %	61,4 ± 11,26 ± 3,01	61,0 ± 9,69 ± 2,35	0,10	0,919
PF <sub>e/b</sub> , %	30,3 ± 10,58 ± 2,83	27,4 ± 6,63 ± 1,61	0,94	0,356
NF <sub>e/b</sub> , %	19,3 ± 6,52 ± 1,74	11,0 ± 4,42 ± 1,07	4,23	< 0,001
CF <sub>e/b</sub> , %	5,7 ± 3,63 ± 0,97	2,7 ± 1,92 ± 0,47	2,91	0,007
ST <sub>z/0,01</sub> , %	79,3 ± 9,97 ± 2,66	67,7 ± 15,34 ± 3,72	2,44	0,021
II, у.о.	14,6 ± 3,11 ± 0,83	15,6 ± 2,68 ± 0,65	0,91	0,369
II <sub>e/b</sub> , %	39,4 ± 8,86 ± 2,15	34,0 ± 5,71 ± 1,38	2,07	0,048

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено шляхом комп'ютерного варіаційного, непараметричного, кореляційного, одно- (ANOVA) й багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми Microsoft Excel і Statistica-Stat-Soft, США). Оцінювали середні значення (M), їхні стандартні похибки (SE) та відхилення (SD), коефіцієнти параметричної кореляції Пірсона (r) і непараметричної Кендалла (τ), критерії дисперсії (D), однорідності дисперсії Брауна—Форсайта (BF), Вілкоксона—Рао (WR) і відмінностей Стюдента (t), а також достовірність статистичних показників (p). Підраховували ступінь прогнозування пропонованого результату моделі (PPV).

### Результати та обговорення

Показники AF в експіратах хворих на РА склали (523,7 ± 4,96) О/л, PF — (76,4 ± 2,18) О/л, NF — (40,0 ± 1,98) О/л, CF — (13,0 ± 1,55) О/л, IF — (163,3 ± 2,48) О/л, AF<sub>e/b</sub> — (61,2 ± 1,84) %, PF<sub>e/b</sub> — (28,7 ± 1,55) %, NF<sub>e/b</sub> — (14,7 ± 1,23) %, CF<sub>e/b</sub> — (4,0 ± 0,57) %, ST<sub>z/0,01</sub> — (72,9 ± 2,56) %, II — (15,0 ± 0,52) у.о., II<sub>e/b</sub> — (36,4 ± 1,38) %. Порівняно зі здоровими людьми контрольної групи виявлено вірогідне підвищення рівнів PF<sub>e/b</sub> на 78,3 % (t = 7,24; p < 0,001), AF — на 8,2 % (t = 6,64; p < 0,001), IF — на 6,7 % (t = 3,83; p < 0,001), при зменшенні параметрів AF<sub>e/b</sub> на 11,9 % (t = 4,14; p < 0,001), II<sub>e/b</sub> — на 14,1 % (t = 4,11; p < 0,001), ST<sub>z/0,01</sub> — на 17,6 % (t = 5,96; p < 0,001), NF<sub>e/b</sub> — на 18,8 % (t = 2,40; p = 0,020), CF<sub>e/b</sub> — на 25,9 % (t = 2,09; p = 0,041), що (< M ± SD > здорових людей) відповідно встановлено у 77,4; 74,2; 48,4; 71,0; 74,2; 83,9; 54,8 і 74,2 % від кількості хворих.

Ревматоїдний інтерстиціальний пневмоніт діагностовано у 16 (51,6 %) хворих (основна група), при цьому фіброзуючий альвеоліт мав місце в 3 випадках, ревматоїдні вузли і синдром Коліне—Каплана — у 2, облітеруючий бронхіоліт — в 1. Екссудативний плеврит встановлено у 4 хворих, легеневу гіпертензію — у 12. Співвідношення рестриктивного, змішаного й обструктивного типів порушень функції зовнішнього дихання склало 6 : 2 : 1.

Систолічний тиск у легеневій артерії серед усіх пацієнтів, які страждають на РА, був (25,4 ± 1,24) мм рт. ст., діастолічний — (7,3 ± 0,59) мм рт. ст., легеневий судинний опір — (275,0 ± 31,70) дин·с·см<sup>-5</sup>, кінцево-діастолічний розмір правого шлуночка — (2,7 ± 0,11) см, резерв вдиху — (1,9 ± 0,18) л, резерв видиху — (1,0 ± 0,12) л, хвилинний об'єм дихання — (11,8 ± 0,62) л/хв, форсована життєва ємність легень — (3,4 ± 0,23) л, співвідношення об'єму форсованого видиху за першу секунду до життєвої ємності легень — (79,6 ± 1,80) %, ШВВ — (13,6 ± 1,22) мл/год, ОБВ — (2,6 ± 0,21) мл/л.

За даними багатофакторного аналізу Вілкоксона—Рао, на інтегральні показники КПВ впливають рівні середнього тиску в легеневій артерії (WR = 3,89; p = 0,032), легеневого судинного опору (WR = 6,74; p < 0,001) і стан бронхопрохідності (WR = 7,37; p < 0,001). Порівняно з хворими на РА без легеневої патології ревматоїдний пневмоніт супроводжувався достовірним підвищенням показника CF<sub>e/b</sub> в 2,1 разу, NF<sub>e/b</sub> — на 75,5 %, ST<sub>z/0,01</sub> — на 17,1 %, II<sub>e/b</sub> — на 15,9 % і AF — на 4,8 % (таблиця, рис. 1).

Автори виділили ті показники експіратів, які у хворих на РА одночасно мали вірогідні дис-

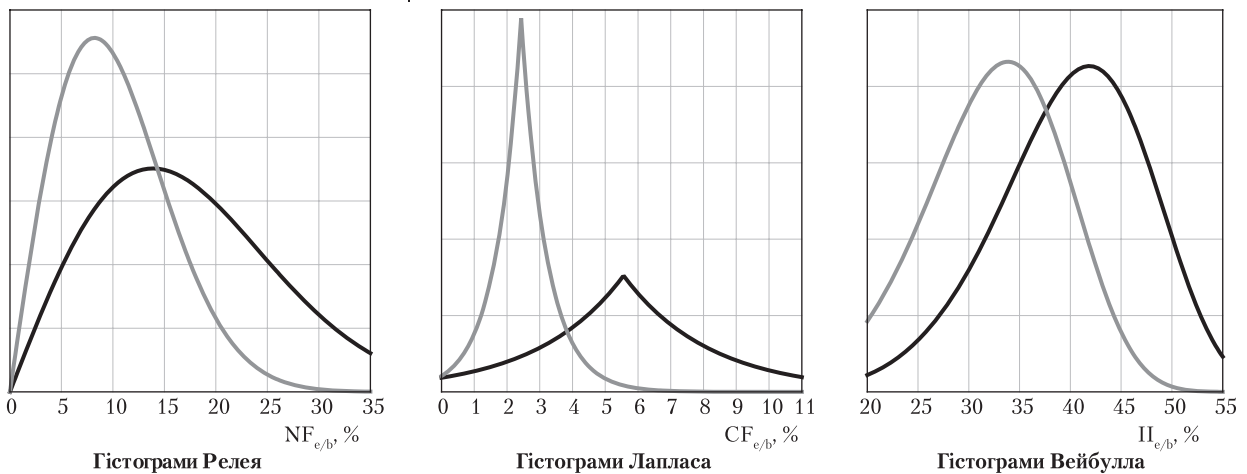


Рис. 1. Гістограми показників МСМ у хворих на РА з патологією легень (чорні криві) і без пневмоніту (сірі криві)

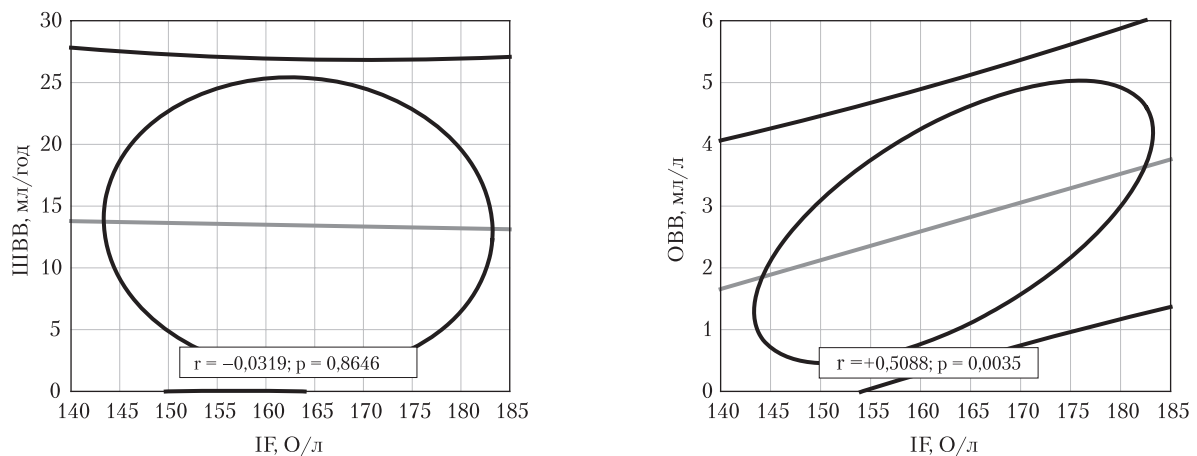


Рис. 2. Кореляційні взаємозв'язки Пірсона показників респіраторного вологовиділення та IF

персійні зв'язки Брауна—Форсайта і кореляційні Кендалла з параметрами функції дихання. З'ясувалося, що систолічний тиск у легеневій артерії залежить від показника  $CF_{e/b}$  ( $BF = 5,09$ ;  $p = 0,018$ ;  $t = +0,382$ ;  $p = 0,015$ ), діастолічний тиск і характер бронхопрохідності — від  $ST_{\infty/0,01}$  (відповідно  $BF = 4,19$ ;  $p = 0,017$ ;  $t = +0,356$ ;  $p = 0,024$  і  $BF = 3,82$ ;  $p = 0,023$ ;  $t = -0,425$ ;  $p = 0,007$ ), дихальні об'єми — від  $PF_{e/b}$  ( $BF = 14,59$ ;  $p < 0,001$ ;  $t = +0,408$ ;  $p = 0,046$ ).

Як свідчить багатофакторний аналіз Вілкоксона—Рао, ШВВ і ОБВ впливають на інтегральний рівень МСМ у КПВ (відповідно  $WR = 5,11$ ;  $p = 0,003$ , і  $WR = 7,08$ ;  $p < 0,001$ ). Однофакторний дисперсійний аналіз показав вплив вологовидільної функції легень на показник  $ST_{\infty/0,01}$  ( $D = 3,00$ ;  $p = 0,030$ ). У свою чергу від швидкості й об'єму виділення респіраторної рідини залежать показники  $PF$  ( $D = 2,77$ ;  $p = 0,049$ ),  $NF$  ( $D = 2,93$ ;  $p = 0,046$ ),  $IF$  ( $D = 3,74$ ,  $p = 0,017$ ) і  $ST_{\infty/0,01}$  ( $D = 3,84$ ;  $p = 0,015$ ), Окрім того (рис. 2)

привертала увагу пряма кореляція Пірсона рівня  $IF$  з характером респіраторного вологовиділення ( $r = +0,414$ ;  $p = 0,042$ ).

Імунодепресант цитотоксичної дії метотрексат (антагоніст фолієвої кислоти) є препаратом першої лінії при РА. Препарат знижує темпи прогресування РА і збільшує тривалість життя хворих, але водночас може бути причиною загрозливих ятрогенних респіраторних ускладнень терапії [3]. До них належить розвиток інтерстиціально-фіброзуючого захворювання легень (метотрексат-індукованого пневмоніту), яке виявляється вираженими задишкою, кашлем і лихоманкою з гострим або підгострим перебігом, а морфологічно в проміжній легеневій тканині спостерігаються лімфогістіоцитарна й еозинофільна інфільтрація з неказеозними гранульомами [5]. Необхідно відзначити, що формування пневмоніту при РА на тлі лікування хворих метотрексатом залишається спірним [18].

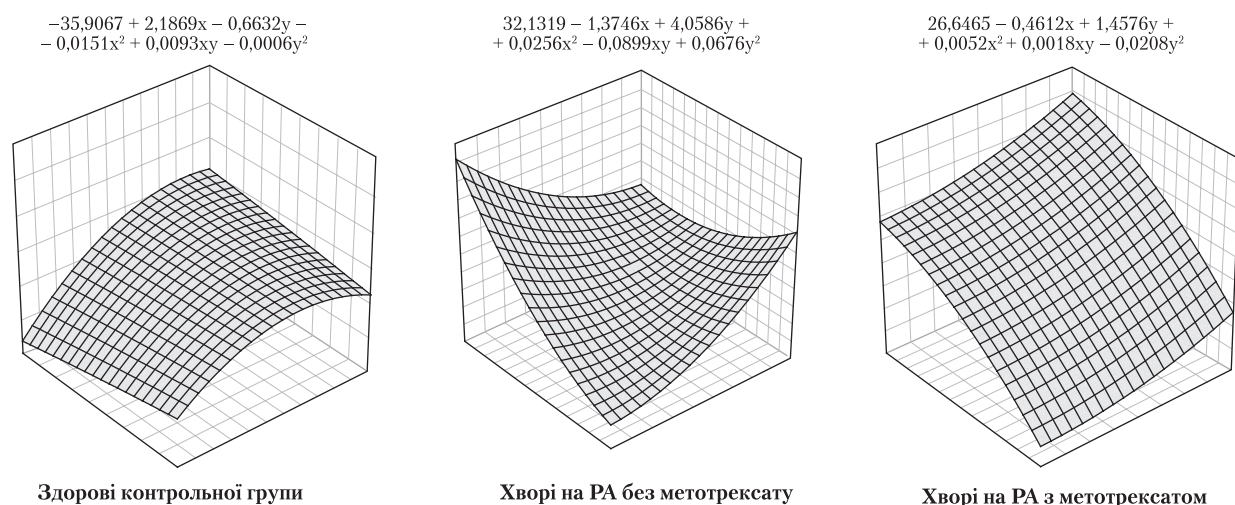


Рис. 3. Відмінності тривимірних гістограм інтегральних показників МСМ експіратів ( $AF_{e/b} + NF_{e/b} + \Pi_{e/b}$ ) здорових людей, хворих на РА без метотрексату і пацієнтів, що отримували метотрексат

За даними багатофакторного аналізу Віллко-сона—Рао, використання на попередніх етапах метотрексату (5–20 мг/тиж протягом 3–28 міс) мало вплив на інтегральне «середньомолекулярне дзеркало» експіратів ( $WR = 3,15$ ;  $p = 0,012$ ). У хворих на РА, які отримували метотрексат, виявилися достовірно більшими (на 17,5 %) показники в КПВ  $AF_{e/b}$  ( $t = 2,77$ ;  $p = 0,010$ ) і  $NF_{e/b}$  ( $t = 3,26$ ;  $p = 0,003$ ). На рис. 3 наведено тривимірні гістограми інтегральних показників МСМ фракцій  $AF_{e/b} + NF_{e/b} + \Pi_{e/b}$  у здорових осіб і хворих на РА. Хоча ми не виявили випадків «метотрексатної легені», застосування такого цитотоксичного імунодепресанту у хворих на РА впливає на респіраторне виведення МСМ за рахунок змін концентрацій амінопептидної та нуклеотидної фракцій у крові. У перспективі доцільним є вивчення рівнів МСМ в експіратах у разі метотрексаттерапії хворих на тлі паралельного використання фолієвої кислоти.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція дослідження, написання тексту — О.В. Синяченко; аналіз отриманих даних, дизайн дослідження — М.В. Єрмолаєва; лабораторне обстеження хворих — Т.Ю. Алієва; статистична обробка даних, підготовка ілюстрацій — К.В. Лівенцова; аналіз даних літератури за проблемою — С.М. Верзілов; інструментальне обстеження хворих — Т.Ю. Синяченко.

## Список літератури

1. Assayag D., Lee J.S., King T.E. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a review // *Medicina*.— 2014.— Vol. 74 (2).— P. 158–5.
2. Chatzidionisy A., Catrina A.I. The lung in rheumatoid arthritis, cause or consequence? *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2016.— Vol. 28 (1).— P. 76–82. doi: 10.1097/BOR0000000000000238.
3. Conway R., Carey J.J. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis // *Panminerva Med.*— 2017.— Vol. 59 (1).— P. 33–46. doi: 10.23736/S0031-0808.16.03260-2.
4. Duarte A.C., Porter J.C., Leandro M.J. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients—an overview of different types of

## Висновки

1. Інтерстиціальний пневмоніт діагностовано у 52 % від кількості хворих на РА, який супроводжувався фіброзуючим альвеолітом, ревматоїдними вузлами в легенях і облітеруючим бронхіолітом, зі співвідношенням рестриктивного, змішаного й обструктивного типів порушень функцій зовнішнього дихання 6 : 2 : 1.

2. Захворювання перебігало з достовірним підвищенням показників  $AF$  у 74 % хворих і співвідношення «КПВ/кров» рівня  $PF$  у 77 % на тлі зменшення співвідношень  $AF$  (у 71 %),  $NF$  (у 55 %),  $CF$  (у 74 %) і поверхневого натягу, зумовленого високо- й низькомолекулярними речовинами, у 84 %.

3. Склад експіратів був тісно взаємопов'язаний зі станом гемодинаміки малого кола кровообігу і бронхопрохідності, залежав від швидкості та об'єму респіраторного вологовиділення, тривалого використання в комплексному лікуванні хворих імунодепресанта цитотоксичної дії метотрексату.

involvement and treatment // *Rheumatol.*— 2019.— Vol. 58 (11).— P. 2031–2038. doi: 10.1093/rheumatology/kez177.

5. Fragoulis G.E., Nikiphorou E., Larsen J. et al. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: current concepts for the diagnosis and treatment // *Front Med.*— 2019.— Vol. 23 (6).— P. 00238. doi: 10.3389/fmed.2019.00238.
6. Gabriel S.E. The epidemiology of rheumatoid arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.*— 2019.— Vol. 27 (2).— P. 269–281. doi: 10.1016/s0889-857x(05)70201-5.
7. Ibraheim M.K., Govindu R.R. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease // *Am. J. Med. Sci.*— 2020.— Vol. 359 (5).— P. 312–313. doi: 10.1016/j.amjms.2019.12.010.

8. Jacob J., Hirani N., van Moorsel C.H.M. et al. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease // *Eur. Respir. J.*— 2019.— Vol. 53 (1).— P. 1800869. doi: 10.1183/13993003.00869-2018.
9. Krause A., Rubbert-Roth A. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis // *Z. Rheumatol.*— 2019.— Vol. 78 (3).— P. 228–235. doi: 10.1007/s00393-019-0611-1.
10. Li P., Yang L., Ma C.L. et al. Low-molecular-weight adiponectin is more closely associated with disease activity of rheumatoid arthritis than other adiponectin multimeric forms // *Clin. Rheumatol.*— 2015.— Vol. 34 (6).— P. 1025–1030. doi: 10.1007/s10067-015-2899-9.
11. Lin E., Limper A.H., Moua T. Obliterative bronchiolitis associated with rheumatoid arthritis: analysis of a single-center case series // *BMC Pulm. Med.*— 2018.— Vol. 18 (1).— P. 105–109. doi: 10.1186/s12890-018-0673-x.
12. Masakane I., Sakurai K. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2018.— Vol. 33 (3).— P. 12–21. doi: 10.1093/ndt/gfy224.
13. Oton T., Carmona L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*— 2019.— Vol. 33 (5).— P. 101477. doi: 10.1016/j.berh.2019.101477.
14. Pancaldi F., Sebastiani M., Cassone G. et al. Analysis of pulmonary sounds for the diagnosis of interstitial lung diseases secondary to rheumatoid arthritis // *Comput. Biol. Med.*— 2018.— Vol. 96 (5).— P. 91–97. doi: 10.1016/j.combiomed.2018.03.006.
15. Park J., Mendi A., Vieira E.R. Various types of arthritis in the United States: prevalence and age-related trends from 1999 to 2014 // *Am. J. Public Health.*— 2018.— Vol. 108 (2).— P. 256–258. doi: 10.2105/AJPH.2017.304179.
16. Picchianti Diamanti A., Markovic M., Argento G. et al. Therapeutic management of patients with rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease: case report and literature review // *Ther. Adv. Respir. Dis.*— 2017.— Vol. 11 (1).— P. 64–72. doi: 10.1177/1753465816668780.
17. Poole J.A., Thiele G.M., Janike K. et al. Combined collagen-induced arthritis and organic dust-induced airway inflammation to model inflammatory lung disease in rheumatoid arthritis // *J. Bone Miner. Res.*— 2019.— Vol. 34 (9).— P. 1733–1743. doi: 10.1002/jbmr.3745.
18. Rojas-Serrano J., Herrera-Bringas D., Pérez-Román D.I. et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis // *Clin. Rheumatol.*— 2017.— Vol. 36 (7).— P. 1493–1500. doi: 10.1007/s10067-017-3707-5.
19. Silman A.J., Pearson J.E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis // *Arthritis. Res.*— 2018.— Vol. 4 (3).— P. 265–272. doi: 10.1186/ar578.
20. Spagnolo P., Lee J.S., Sverzellati N. et al. The lung in rheumatoid arthritis: focus on interstitial lung disease // *Arthritis Rheumatol.*— 2018.— Vol. 70 (10).— P. 1544–1554. doi: 10.1002/art.40574.
21. Usenbo A., Kramer V., Young T., Musekiwa A. Prevalence of Arthritis in Africa: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.*— 2015.— Vol. 10 (8).— P. 0133858. doi: 10.1371/journal.pone.0133858.

О.В. Синяченко, М.В. Ермолаева, Т.Ю. Алиева, Е.В. Ливенцова, С.Н. Верзилов, Т.Ю. Синяченко  
Донецкий национальный медицинский университет, Лиман

## Клинико-патогенетическое значение молекул средней массы разных фракций в легочных экспиратах больных ревматоидным артритом

**Цель работы** — установить клинико-патогенетическую роль молекул средней массы разных фракций (аминопептидной — АФ, пептидной — РФ, нуклеотидной — NF, хроматофорной — CF) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) при пневмоните у больных ревматоидным артритом (РА), их связь с параметрами респираторного влаговыведения, спирографии и давления в легочной артерии.

**Материалы и методы.** КВВ (легочный экспират) изучали у 31 больного РА (средний возраст 46 лет, соотношение мужчин и женщин 1 : 2), среди которых установлены умеренная и высокая степень активности заболевания в 67,7 % случаев, III и IV стадии — в 54,8 %, внесуставная форма болезни — в 61,3 %, системный остеопороз — в 83,9 %, серопозитивность по ревматоидному фактору — в 80,7 %, по антителам к циклическому цитруллиновому пептиду — в 77,4 %. Для определения молекул средней массы в экспиратах и сыворотке крови применяли скрининговый метод с осаждением белков трихлоруксусной кислотой и определением спектров поглощения света кислоторастворимой фракции.

**Результаты и обсуждение.** Интерстициальный пневмонит диагностирован у 51,6 % от количества больных РА, который сопровождался фиброзирующим альвеолитом в 18,8 % случаев, ревматоидными узлами в легких — в 12,5 %, облитерирующим бронхиолитом — в 6,3 %, с соотношением рестриктивного, смешанного и обструктивного типов нарушений функций внешнего дыхания 6 : 2 : 1. При этом заболевание протекало с достоверным повышением показателей АФ у 74,2 % больных и соотношения «КВВ/кровь» (e/b) уровня РФ у 77,4 % на фоне уменьшения АФ<sub>e/b</sub> (у 71,0 %), NF<sub>e/b</sub> (у 54,8 %), CF<sub>e/b</sub> (у 74,2 %) и соотношения поверхностного натяжения, обусловленного высоко- и низкомолекулярными веществами, у 83,9 %, а состав экспиратов был тесно взаимосвязан с состоянием гемодинамики малого круга кровообращения и бронхопроходимости, зависел от скорости и объема респираторного влаговыведения, длительного использования в комплексном лечении больных иммунодепрессанта цитотоксического действия, антагониста фолиевой кислоты метотрексата.



**Висновки.** Характер респираторного виведення молекул середньої маси різних фракцій визначає патогенез пневмопатії у больних РА, що залежить від клінічних, рентгенологічних і сонографічних ознак захворювання, а вивчення КВВ може бути використано для прогнозування течія патологічного процесу і контролю за ефективністю лікувальних заходів.

**Ключові слова:** артрит ревматоїдний, пневмопатія, патогенез, легочний експірат, молекули середньої маси.

O.V. Syniachenko, M.V. Iermolaieva, N.Yu. Aliieva, K.V. Liventsova, S.M. Verzilov, T.Yu. Syniachenko  
Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

## Clinical-pathogenetic significance of middle mass molecules of different fractions in pulmonary expirates of patients with rheumatoid arthritis

**Objective** – to establish the clinical and pathogenetic role of the isolation of the middle mass molecules of different fractions (aminopeptide – AF, peptide – PF, nucleotide – NF, chromatophore – CF) in exhaled breath concentrate (EBC) in pneumonitis in rheumatoid arthritis (RA) patients, their relationship with the parameters of respiratory moisture excretion, spirometry and pressure in the pulmonary artery.

**Materials and methods.** EBC (pulmonary expirates) were studied in 31 patients with RA (mean age 46 years, the ratio of men to women 1 : 2), among whom moderate and high degree of disease activity was established in 67.7 % of cases, III and IV stages – in 54.8 %, the extraarticular form of the disease – in 61.3 %, systemic osteoporosis – in 83.9 %, seropositivity for rheumatoid factor – in 80.7 %, for antibodies to cyclic citrullinated peptide – in 77.4 %. To determine the middle mass molecules in the expirates and blood serum, a screening method was used with the precipitation of proteins with trichloroacetic acid and the determination of the light absorption spectra of the acid-soluble fraction.

**Results and discussion.** Interstitial pneumonitis was diagnosed in 51.6 % of the number of RA patients, which was accompanied by fibrosing alveolitis in 18.8 % of cases, rheumatoid nodules in the lungs – in 12.5 %, obliterating bronchiolitis – in 6.3 %, with the ratio of restrictive, mixed and obstructive types of dysfunctions of external respiration 6 : 2 : 1, while the disease proceeded with a significant increase in AF indicators in 74.2 % of patients and the ratio «EBC/blood» (e/b) PF level in 77.4 % against the background of a decrease in AF<sub>e/b</sub> (at 71.0 %), NF<sub>e/b</sub> (at 54.8 %), CF<sub>e/b</sub> (at 74.2 %) and the ratio of surface tension caused by high and low-molecular substances in 83.9 %, and the composition of expirates was closely interrelated with the state of hemodynamics of the pulmonary circulation and bronchopermeability, depended on the rate and volume of respiratory moisture release, long-term use in the complex treatment of patients with an immunosuppressant of cytotoxic action, folic acid antagonist methotrexate.

**Conclusions.** The nature of the respiratory excretion of middle mass molecules of different fractions determines the pathogenesis of pneumopathy in RA patients, which depends on the clinical, radiological and sonographic signs of the disease, and the study of EBC can be used to predict the course of the pathological process and monitor the effectiveness of therapeutic measures.

**Key words:** rheumatoid arthritis, pneumopathy, pathogenesis, pulmonary expirates, middle mass molecules.

---

### Контактна інформація:

Синяченко Олег Володимирович, д. мед. н., проф., чл.-кор. НАМН України, з. д. н. т. України, проф. кафедри внутрішньої медицини № 1 84404, Донецька область, м. Лиман, вул. Привокзальна, 27  
e-mail: synyachenko@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 15 грудня 2020 р.





Н.А. Литвиненко<sup>1</sup>, Ю.О. Сенько<sup>1</sup>, Л.М. Процик<sup>1</sup>, В.В. Давиденко<sup>1</sup>,  
С.П. Коротченко<sup>1</sup>, Т.В. Сенько<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова, Київ

## Оптимальні методики психологічної підтримки у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень та їхній вплив на прихильність до лікування

Туберкульоз — тяжка заразна хвороба, яка негативно впливає не тільки на фізичний стан пацієнтів, а й на їхню психіку. Перший шок пацієнт відчуває, коли дізнається про свій діагноз. Другий — коли розуміє, що повинен незвично довго лікуватися.

**Мета роботи** — вивчити вплив надання психологічної підтримки хворим на туберкульоз у фтизіатричному стаціонарі у вигляді проведення індивідуального консультування та групових занять для хворих.

**Матеріали та методи.** Було проведено проспективне операційне дослідження щодо встановлення рівня знань хворих про туберкульоз, рівня прихильності до лікування та ступеня порушення їхнього психоемоційного стану на початку лікування та здійснення індивідуального консультування та групових занять для хворих. У дослідження залучили 335 хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, котрі отримували лікування на базі клініки ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» за короткостроковими та індивідуалізованими режимами антимікобактеріальної терапії у рамках наукових розробок. Хворим застосовували анкетування до початку лікування та перед виписуванням, консультування щодо туберкульозу та психологічного стану, різні групові заняття.

**Результати та обговорення.** Комплексний підхід лікування із застосуванням різних методик психологічної підтримки дав змогу підвищити рівень прихильності до лікування на 32 % у групі пацієнтів, з якими проводили групові заняття, порівняно з тими хворими, з котрими заняття не проводили; знизити рівень стигми на 40,5 %, знизити вдвічі вираженість тривожних розладів настрою.

**Висновки.** Комплексна психологічна підтримка має бути обов'язковим компонентом у лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз, оскільки дає змогу значно зменшити стигму, покращити психологічний стан хворих та їхню адаптацію у суспільстві.

### Ключові слова

Психологічна підтримка, прихильність до лікування, хворі на мультирезистентний туберкульоз.

Наразі Україна переживає дуже складні часи. У значній частині населення суттєво знизився рівень життя, виникли економічні та психологічні труднощі, що призвело до активного розвитку в людей скрутних життєвих ситуацій. За таких обставин, коли внаслідок системної кризи різко зростає соціальна та соціально-психологічна напруга в суспільстві, особливої акту-

альності набувають теоретичні та прикладні доробки, присвячені пошуку підходів і методів, що сприятимуть подоланню труднощів особам, життєва ситуація котрих характеризується наявністю соціально-психологічної проблематики. Ідеться передусім про клієнтів соціальних і соціально-психологічних служб, кількість яких сьогодні різко зросла, а ресурси для надання матеріальної допомоги в державі є доволі обмеженими. Все це пояснює важливість розвитку психосоціальних підходів, коли увага акценту-

ється на формуванні власного позитивного досвіду подолання проблем клієнтами шляхом підвищення їхньої психологічної компетенції, використання психолого-орієнтованих методів, спонукання до наснаги і самонаснаги, завдяки підтримці та допомозі у практичному втіленні різних продуктивних форм і стратегій долаючої поведінки [5].

Туберкульоз — тяжка заразна хвороба, яка негативно впливає не тільки на фізичний стан пацієнтів, а й на їхню психіку. Перший шок пацієнт відчуває, коли дізнається про свій діагноз. Другий — коли розуміє, що повинен незвично довго лікуватися. На хворого негативно діє інформація про те, що тривалий час він повинен проводити в стаціонарі, відриваючись від свого звичного середовища і способу життя. Часто люди втрачають роботу, нерідко трапляються випадки глибоких конфліктів з родичами і розриви сімейних відносин. У пацієнта виникає страх, що він може набути інвалідності. Багато хто соромляться свого діагнозу. Госпіталізацію, потребу в тривалому лікуванні переживають як тяжкий стрес, що пов'язаний з різкою зміною звичного стилю життя, соціального статусу, професійними обмеженнями, залежністю від медичного персоналу та супроводжується стійкими негативними емоційними реакціями. Сильним травмівним фактором стають спілкування й обмін інформацією про хворобу з іншими пацієнтами. У стаціонарі або амбулаторії пацієнт повинен довго звикати до режиму, до сусідів по палаті, свого нового статусу, тривалого лікування.

Захворювання на туберкульоз легень однозначно оцінюється особистістю як психотравмівна подія, яка розриває життєвий континіум і переживається як складний цілісний негативно забарвлений стан, що охоплює актуальний інтенсивний травматичний стрес, який супроводжується страхом, жахом і безпорадністю перед хворобою, пролонгований тривалий стрес, зумовлений невизначеністю, тривалістю й агресивністю терапевтичного процесу, соціально-психологічний стрес, спричинений вимушеною ізоляцією, страхом заразити близьких людей, залученням до нової низької статусної групи, трансформацією ідентичності, а також соціальний стрес, пов'язаний зі стигматизацією, втратою репутації, зниженням матеріального і соціального статусу особистості, зміною способу життя [15, 28].

У науковій літературі останніх років багато робіт, присвячених психологічним аспектам цієї гострої комплексної медико-соціальної проблеми. Деякі з них спрямовані на вивчення соціально-демографічного статусу хворих на туберкульоз [6], їхніх індивідуальних психологічних

особливостей [17], особистісних властивостей [2, 8], поведінкового малюнка [9, 20], а також соціально-психологічних характеристик людей із захворюванням на туберкульоз легень [3]. Інші дослідження орієнтовані на вивчення специфіки реабілітаційного процесу хворих на туберкульоз на різних етапах лікування [4, 18, 25], виявлення психологічних чинників ризику захворіти на туберкульоз і його рецидивів [14], конструювання моделей організації роботи з пацієнтами фтизіатричного стаціонару з метою підвищення прихильності до лікування та профілактики ухилення від нього [24].

Н.І. Кривоконь [5] під соціальною підтримкою розуміє «почуття, що тебе підтримують інші», причому для людей важливішою є не сама підтримка, скільки відчуття підтримки. Підтримка містить чотири основних складники, такі як: 1) емоційна підтримка (упевненість у тому, що про тебе хтось дбає, любить, піклується); 2) оціночна підтримка (соціальне зіставлення і відповідь на запитання, чи правильно я ставлюсь до того чи іншого явища); 3) інформаційна підтримка (інформація про те, як сприймати явище); 4) інструментальна підтримка (отримання конкретної дієвої допомоги).

Структура психологічної підтримки та соціальної допомоги (ППСД) [13]:

1. Підтримка, пов'язана з медикаментозним лікуванням туберкульозу:
  - ДОТ (контрольоване лікування);
  - наближення місця лікування до пацієнта;
  - своєчасне виявлення і купірування побічних реакцій;
  - доступ пацієнтів до повноцінного лікування супутніх захворювань;
  - підтримка прихильності до антимікобактеріального лікування.
2. Психологічна підтримка:
  - комунікація та консультування;
  - підходи в наданні психологічної підтримки.
3. Соціальна підтримка:
  - інформаційна підтримка;
  - доброзичливе ставлення персоналу до пацієнта й емоційна підтримка;
  - матеріальна підтримка;
  - допомога друзів;
  - правова та інші види підтримки.
4. Соціальний супровід.

Підтримати психологічно (емоційно) означає:

- виявити повагу до людини, яка звернулася по допомогу незалежно від її особистісних якостей, способу життя, поведінкових стереотипів, а також від того, хвора вона чи здорова;
- створити під час бесіди атмосферу взаємної зацікавленості, довіри і розуміння.

Основними завданнями психологічної реабілітації хворих на туберкульоз (ТБ) на першому етапі терапії у фазі інтенсивного лікування є [13]:

- діагностика особливостей соціально-психологічного статусу хворої людини;
- допомога пацієнтам у виробленні моделей конструктивної поведінки на етапі адаптації до стаціонарних умов;
- корекція неадекватних типів ставлення до хвороби;
- зміцнення співпраці з лікарем, формування оптимістичного ставлення до процесу лікування;
- зменшення страху, тривоги, невизначеності та інших негативних емоційних реакцій, підтримання в пацієнта почуття контролю над тим, що відбувається;
- профілактика розладів, що провокуються власне захворюванням;
- навчання пацієнтів прийомам психологічної самодопомоги;
- формування адекватного ставлення до реакцій організму на приймання протитуберкульозних препаратів;
- створення мотивації на обговорення й усвідомлення психологічних причин, що сприяли виникненню туберкульозного процесу.

Загальний психокорекційний вплив на хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) виявляється безпосередньо психологом, у непрямій формі — усім медичним персоналом закладу і спрямований на:

- прийняття пацієнтом необхідності тривалого перебування в стаціонарі і дотримання лікувального режиму;
- формування впевненості в одужанні, довіри до дієвості лікарської терапії;
- корекцію дисгармонічних типів ставлення до хвороби (недовірливого, ейфорійного, анозонозичного тощо);
- формування позитивного психологічного клімату в лікувально-профілактичних установах;
- протидія негативному індукуванню з боку інших хворих.

**Рівень прихильності до лікування.** Негативний вплив на результативність проведеного в стаціонарі основного курсу хіміотерапії призводить до дострокового його припинення вперше виявленими хворими, частота реєстрації якого варіює від 20–30 до 45–53 %. Проблема незгоди пацієнта з лікуванням зумовлює як клінічні, так і економічні втрати, подовжуючи перебіг захворювання, збільшуючи тривалість госпіталізації, ризик інвалідизації, розвитку ускладнень і смерті [24].

На сьогодні описано соціальні причини відривів від лікування хворих на туберкульоз,

зокрема й самотність, відсутність постійного місця роботи, перебування в минулому в місцях позбавлення волі, низький освітній рівень тощо [1, 7, 16, 21, 26]. Іншими предикторами низької прихильності до лікування в пацієнтів зазначеної категорії є наявність психологічних особливостей особистості (алекситимія, стигматизація, низька стресостійкість, ворожість, образливість тощо) і схильності до розвитку психічних захворювань [10–12, 19, 23, 27].

До маркерів загрози прихильності до лікування віднесено [13, 24]:

1. Наявність в анамнезі пацієнта вказівок на психічні розлади.
2. Суїцидальні тенденції в анамнезі.
3. Когнітивна неспроможність пацієнта, що призводить до дезадаптації в житті і в стаціонарі.
4. Неодноразові відриви (ухилення) від лікування в анамнезі.
5. Сстійке безсоння.
6. Відсутність позитивної динаміки в лікуванні туберкульозу після 2 міс терапії.
7. Неодноразове порушення правил перебування в стаціонарі з відсутністю критики до власного стану.
8. Наявність психотичної симптоматики.
9. Емоційно-вольові порушення, що призводять до відриву від лікування.
10. Різка стійка зміна «малюнка» поведінки на тлі приймання протитуберкульозних препаратів.
11. Алкоголізація у непитушого пацієнта.
12. Домінуюча мотивація на отримання групи інвалідності.
13. Схильність до залежностей від психоактивних речовин в анамнезі.
14. Бажання пацієнта отримати консультацію фахівця психічного здоров'я.

Основний принцип пацієнт-орієнтованого підходу, рекомендованого ВООЗ, — вирішення проблеми прихильності за допомогою підвищення якості надання медичної допомоги, всебічної психосоціальної підтримки, навчання пацієнта і його близького оточення і, як наслідок, поліпшення результату лікування при впровадженні пацієнт-орієнтованого підходу програм ППСД, створення умов, за яких пацієнт може користуватися своїми правами і виконувати свої зобов'язання в атмосфері поваги і дотримання почуття власної гідності, коли в першу чергу враховуються його інтереси, а не тільки потреби системи медичної служби. Цей підхід ґрунтується на потребах хворого і взаємній повазі між пацієнтом і медичним працівником.

Важливу роль у підтримці прихильності до протитуберкульозного лікування можуть відіграти такі механізми:

- Нагадування за допомогою SMS-повідомлення про необхідність відвідування медичного закладу для приймання чергової дози протитуберкульозних препаратів.
- Телефонні дзвінки співробітників програми ППСД для нагадування про необхідність приймання чергової дози протитуберкульозних препаратів і вирішення питань порушення режиму антимікобактеріального лікування.
- «Телефон довіри» дає можливість анонімного інформування зацікавлених осіб з ключових питань, пов'язаних з дотриманням режиму протитуберкульозного лікування та іншими актуальними питаннями.
- «Гаряча лінія» дає змогу в цілодобовому режимі отримувати інформацію про складні життєві ситуації клієнтів програми ППСД, надавати інформацію про можливі шляхи вирішення виниклих обставин і надавати психологічну підтримку в кризових ситуаціях.
- Інформаційно-освітні матеріали (ІОМ) також підвищують прихильність до антимікобактеріального лікування в тих випадках, коли вони містять усі рекомендовані цільові послання для хворого на туберкульоз і його оточення та відповідають критеріям доступності в мовному і культурному аспектах. Забезпечення доступу пацієнтів до фахівців, обстеження та лікування супутніх захворювань має бути додано до державних, обласних та районних планів із чітким зазначенням того, де і яку допомогу можуть отримати пацієнти з туберкульозом. Комплексне використання ІОМ у формі друкованої, аудіо- та відеопродукції має найбільшу ефективність.
- Використання інтернет-технологій для забезпечення інформаційної взаємодії хворих на туберкульоз і їхнього оточення як із фахівцями програм ППСД, так і між собою, зокрема й інших вигод, дає змогу використовувати потенціал позитивного впливу успішних активістів лікувального процесу на хворих на туберкульоз, які перебувають на ранніх стадіях лікування та/або мають досвід порушення режиму лікування.

Разом з тим усі перераховані цікаві, важливі і потрібні дослідження акцентують увагу тільки на одній з можливих площин інтеракції людей із захворюванням легень: особистість і хвороба, особистість і терапія, особистість і оточення. Ми пропонуємо комплексний суб'єктно-системний підхід до аналізу впливу різних методик психологічної підтримки на прихильність хворих до лікування.

**Мета роботи** — вивчити вплив надання психологічної підтримки хворим на туберкульоз у

фтизіатричному стаціонарі у вигляді проведення індивідуального консультування та групових занять для хворих.

### Матеріали та методи

Було проведено проспективне операційне дослідження щодо встановлення рівня знань, рівня прихильності до лікування хворих про туберкульоз та ступеня порушення їхнього психоемоційного стану на початку лікування та проведення індивідуального консультування і групових занять для хворих. У дослідження залучили 335 хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, котрі отримували лікування на базі клініки ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (далі — НІФП) за короткостроковими та індивідуалізованими режимами антимікобактеріальної терапії відповідно до наукових розробок НІФП. Дослідження проводили шляхом первинного (на початку лікування) анкетування. Анкетування здійснювали за такими формами: первинної соціально-психологічної оцінки — шкала самооцінки депресії (Опитувальник пацієнта про стан здоров'я — Patient Health Questionnaire, PHQ-9); анкета визначення прихильності пацієнта до медикаментозного лікування за методикою Моріського (Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-8); опитувальник для визначення рівня знань та стигми пацієнтів щодо туберкульозу (4 блоки запитань). Усі хворі, залучені в дослідження, мали мультирезистентний туберкульоз. У 164 (49 %) із них було визначено розширену резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) та в 136 (40,6 %) від загальної кількості хворих встановлено невіддале застосування антимікобактеріальних препаратів 2-го ряду в минулому.

Серед хворих, у яких не виділено МБТ методом мікроскопії мазка мокротиння, проводили групові заняття. Серед тих, у кого виділено МБТ методом мікроскопії мазка, — індивідуальне консультування.

У процесі лікування в НІФП проводили цикл групової психологічної корекції, що складався з лекційних занять про туберкульоз тривалістю 1,5–2 год, під час яких обговорювали актуальні для більшості учасників питання: очікування від лікування, психологічні фактори ефективності і переносності хіміотерапії, перспективи повернення до повноцінного соціального функціонування після виписування, можливості збереження або переорієнтації професійної діяльності тощо.

Також проводили арт-терапевтичні заняття. Арт-терапія сприяє покращенню інтуїтивних здібностей і розкриттю креативного мислення,



Таблиця. Розподіл пацієнтів за характеристиками

Показник		Хворі (n = 335)
Стать	Чоловіки	183 (54,6 %)
	Жінки	152 (54,6 %)
Вік	15–19 років	21 (6,3 %)
	20–25 років	46 (13,7 %)
	26–65 років	257 (76,7 %)
	66–82 років	11 (3,3 %)
Освіта	Немає	1 (0,3 %)
	Базова загальна середня	22 (6,6 %)
	Повна загальна середня	76 (22,7 %)
	Професійно-технічна (технікум, училище, коледж)	138 (41,2 %)
	Базова вища освіта (бакалавр)	19 (5,7 %)
	Повна вища освіта	79 (23,5 %)
Випадок захворювання	Новий	172 (51,3 %)
	Рецидив	71 (21,2 %)
	Невдача лікування	88 (26,3 %)
	Лікування після перерви	4 (1,2 %)
Сімейний стан	Перебуваю в зареєстрованому шлюбі	125 (37,2 %)
	Ніколи не перебував(-ла) у шлюбі	99 (29,5 %)
	Перебуваю у фактичному, незареєстрованому шлюбі	48 (14,3 %)
	Розлучений(-а) офіційно	41 (12,2 %)
	Розійшовся(-лася), хоч офіційно не розлучений(-а)	9 (2,6 %)
	Вдівець (вдова)	13 (3,9 %)
Фінансове становище сім'ї	Нам не вистачає грошей навіть на їжу	17 (5,0 %)
	Нам вистачає грошей на їжу, але купувати одяг вже тяжко	117 (35 %)
	Нам вистачає грошей на їжу, одяг і ми можемо дещо відкласти, але цього не вистачає, щоб купувати дорогі речі (наприклад, холодильник або телевізор)	117 (35 %)
	Ми можемо дозволити собі купувати деякі дорогі речі (такі як холодильник або телевізор)	71 (21,1 %)
	Ми можемо дозволити собі купити все, що захочемо	13 (3,9 %)

що дає змогу приймати нестандартні рішення в складних ситуаціях. Правопівкульне малювання дає можливість легко і якісно малювати будь-які картини з навколишнього середовища або із уяви. Арт-терапія — це можливість швидко позбавитись страхів, отримати вражаючий результат уже на першому занятті.

Методика «людина під дощем», метою якої є вивчення сили Я людини, її здатності долати несприятливі ситуації, протистояти їм, дає можливість здійснити діагностику особистісних резервів та особливостей захисних механізмів, стійкості людини до впливу різноманітних стресових ситуацій; типу реагування на перешкоди, проблеми, які виникають, дає змогу визначити, як людина почувається за несприятливих ситуацій, розкрити уявлення про проблеми і труднощі, що виникають у житті людини (які заважають, стимулюють до діяльності).

Проводили такі вправи:

- техніка «Цілепокладання». Ця техніка сприяє побудові конкретних цілей для вирішення

питань, пов'язаних із хворобою та потребою в довготривалій терапії, а також для перспективних планів досягнення визначеної мети;

- вправа «Тематичний життєвий багаж», метою якої є визначення пріоритетних напрямів роботи з того, що можна самовдосконалити;
- вправа «Мої сильні сторони» спрямована не лише на визначення власних сильних сторін, а й на вміння мислити про себе позитивно.

Перед виписуванням пацієнтам проводили повторне анкетування за тією самою методикою для визначення ризиків відриву від лікування.

### Результати та обговорення

За результатами анкетування виявлено такі соціальні характеристики: безробітними є 34,3 % хворих, інвалідність мають 22,1 % пацієнтів, малозабезпеченими є 19,1 % хворих. Самотність відмічають 5,7 % пацієнтів, похилий вік — у 2,7 %, нездатність до самообслуговування — 1,2 % відповідно. Несприятливі фактори за соціальними



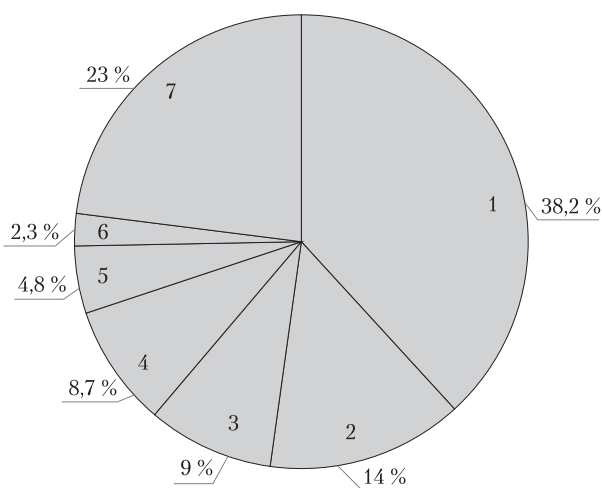


Рис. 1. Психологічний стан. Ступінь вираженості тривожно-депресивних розладів

Примітка. 1 — нормальний психологічний стан; 2 — субклінічно виражений імовірний розлад настрою депресивний; 3 — субклінічно виражений імовірний розлад настрою тривожний; 4 — субклінічно виражений імовірний розлад настрою тривожно-депресивний; 5 — клінічно виражений імовірний розлад настрою депресивний; 6 — клінічно виражений імовірний розлад настрою тривожний; 7 — клінічно виражений імовірний розлад настрою тривожно-депресивний

характеристиками від 1 до 5 в одного пацієнта мали 66 % хворих.

Більшість хворих мали високий рівень прихильності до початку медикаментозного лікування, що оцінювали за методикою Моріського, — 70,7 % пацієнтів, середній — 26,3 %, низький — 3,0 % хворих відповідно. Після здійснення індивідуального консультування та групових занять для хворих рівень прихильності до лікування збільшився на 32 % у групі пацієнтів, з якими проводили групові заняття, порівняно з тими хворими, котрим заняття не проводили.

У більшості хворих рівень знань щодо туберкульозу середній — у 71,9 %, низький — у 20,3 %, високий — лише у 7,8 % хворих відповідно.

Рівень освіти пацієнтів був таким: із середньою спеціальною (технікум, училище, коледж) освітою були 41,2 % хворих, повну вищу освіту мали 23,5 % пацієнтів, із середньою повною освітою — 22,7 %, із початковою, неповною середньою — 6,6 %, вищою освітою першого ступеня (бакалавр) — 5,7 %, не мали жодної освіти 0,3 % хворих відповідно (таблиця).

Критерії оцінки тривоги і депресії наведено на рис. 1. Отримано такі результати: нормальний психологічний стан спостерігався лише у 38,20 % пацієнтів, субклінічно виражений імовірний розлад настрою депресивний — у 14,00 % хворих; субклінічно виражений імовірний розлад настрою тривожний — у 9,00 %; субклінічно виражений імовірний розлад настрою тривожно-депресивний — у 8,70 % пацієнтів; клінічно виражений

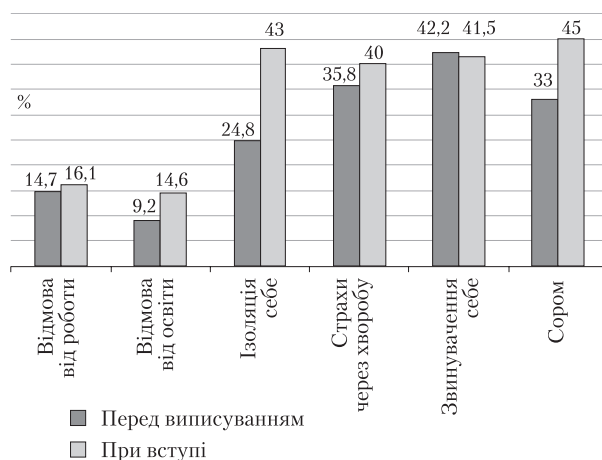


Рис. 2. Розподіл рівня стигми при госпіталізації та при виписуванні

імовірний розлад настрою депресивний — у 4,80 % хворих; клінічно виражений імовірний розлад настрою тривожний — у 2,30 %; клінічно виражений імовірний розлад настрою тривожно-депресивний — у 23,00 %.

Після проведення групових занять з пацієнтами відмічено зменшення вдвічі рівня тривожних розладів настрою як субклінічного, так і клінічного ступеня вираженості.

За опитувальником для визначення рівня стигми пацієнтів щодо туберкульозу на питання «Чи відчуваєте ви сором через хворобу?» «Так» відповіли 45,0 % хворих, 41,5 % хворих звинувачують себе, що захворіли, й ізолюють себе від друзів, сім'ї. Страхи й побоювання через хворобу, якщо хтось про неї дізнається, відчувають 40,0 % хворих. Бажання відмовитись від освіти/навчання через хворобу мають 14,6 %, бажання не претендувати на роботу, працевлаштування або підвищення по службі через хворобу мають 16,1 % пацієнтів. Перед виписуванням, відповідаючи на ті самі запитання, відмічається значне зменшення рівня стигматизації (рис. 2) на 40,5 %. Найбільш значуще вплинули групові заняття на зменшення самоізоляції (на 18,2 %;  $p < 0,05$ ) та рівня сорому через хворобу (на 12,0 %;  $p < 0,05$ ), що є важливими результатами покращення психосоціального статусу хворих на туберкульоз.

## Висновки

На початковому етапі нормальний психосоціальний стан у хворих, котрі розпочинають лікування, зафіксовано тільки у 38,2 %. Решта мали ті чи інші тривожно-депресивні розлади настрою різного ступеня вираженості.

Психологічна підтримка хворих на туберкульоз призвела до значного поліпшення психосо-

ціального статусу: рівень стигми знизився на 40,5 %, підвищилася прихильність до лікування на 32,0 %. Отримані результати стали можливі завдяки зниженню у хворих інтенсивності переживань психічного і соматичного неблагополуччя, поліпшенню здатності до саморегуляції власного стану і міжособистісної взаємодії в умовах стаціонару, що дала системна психологічна підтримка.

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

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — Н.А. Литвиненко, Ю.О. Сенько; збір матеріалу — Ю.О. Сенько, Л.М. Процик, В.В. Давиденко, С.П. Коротченко; обробка матеріалу — Ю.О. Сенько, Л.М. Процик, Т.В. Сенько; написання тексту — Н.А. Литвиненко, Ю.О. Сенько, Л.М. Процик; статистичне опрацювання даних — Н.А. Литвиненко, Ю.О. Сенько; редагування тексту — Н.А. Литвиненко, Ю.О. Сенько.

## Список літератури

1. Богородская Е.М. Пути совершенствования организации лечения больных туберкулезом: дис. ...д-ра мед. наук.— М., 2009.— 278 с.
2. Гурова Я.В., Удалова Т.Ю., Мордык А.В. и др. Личностные особенности пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Медико-социальная экспертиза и реабилитация.— 2016.— Т. 19, № 3.— С. 143–148.
3. Добровольская О.Э., Хабарова Т.Ю. Социально-психологические особенности пациентов, больных туберкулезом // Центральный научный вестник.— 2016.— Т. 1, № 3.— С. 11–13.
4. Золотова Н.В., Стрельцов В.В. Психологическая реабилитация больных туберкулезом легких в фазе интенсивного лечения // Консультативная психология и психотерапия.— 2013.— № 1.— С. 10–19.
5. Кривоконь Н.І. Соціально-психологічна підтримка як чинник подолання скрутних життєвих ситуацій // Проблеми сучасної психології.— 2015.— Вип. 29.— С. 319–328.
6. Любаева Е.В., Ениколопов С.Н. Роль индивидуальных психологических характеристик пациентов в формировании приверженности терапии туберкулеза и ВИЧ // Консультативная психология и психотерапия.— 2011.— № 2.— С. 111–127.
7. Малеев А.И. Научное обоснование медицинской помощи больным туберкулезом с сопутствующей патологией: Автореф. дис. канд. мед. наук.— СПб, 2008.— 148 с.
8. Малышкина М.И., Кузнецова А.П. Психологические аспекты формирования низкой приверженности лечению у больных туберкулезом // Бюллетень медицинских интернет-конференций.— 2016.— Т. 6, № 5.— С. 1035.
9. Мордовкина М.А., Юдин С.А. Психологическое сопровождение фтизиатрических пациентов // Фундаментальные исследования.— 2014.— № 10 (8).— С. 1532–1535.
10. Панкратова Л.Э. Расстройства психики при туберкулезе // Рос. мед. журнал.— 2005.— № 5.— С. 17–20.
11. Панкратова Л.Э., Волчкова И.Л. Изучение отношения больных туберкулезом к заболеванию // Мат. V III Рос. съезда фтизиатров.— М., 2007.— С. 424.
12. Паролина Л.Е., Баринбойм О.Н., Локторова Н.П. Приверженность к лечению впервые выявленных больных лекарственно-устойчивым туберкулезом // Туб. и болезни легких.— 2011.— Т. 88, № 5.— С. 100–101.
13. Руководство по оказанию психологической поддержки и социальной помощи при туберкулезе в Республике Узбекистан.— Ташкент: Vaktriapress, 2018.— 184 с.
14. Русановская Г.Ф., Камаев И.А., Шпрыков А.С. Психосоциальная характеристика женщин репродуктивного возраста, больных туберкулезом органов дыхания // Рос. психол. журн.— 2015.— Т. 12, № 1.— С. 70–80.
15. Рягузова Е.В., Черняева Т.И., Черняева К.О. Коммуникативное пространство личности с диагнозом «туберкулез легких» // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Акмеология образования. Психология развития.— 2018.— Т. 7, вып. 4 (28).— С. 368–376. doi: 10.18500/2304-9790-2018-7-4-368-376.
16. Свистунова В.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к лечению больных туберкулезом // Бюллетень мед. интернет-конференций.— 2013.— Т. 3, № 2.— С. 415.
17. Севостьянова М.С. Личностные детерминанты формирования особенностей адаптации к болезни у пациентов с активной формой туберкулеза легких: сравнительный анализ с позиций гендерного подхода // Психологическая наука и образование.— 2014.— Т. 6, № 2.— С. 271–280.
18. Стрельцов В.В., Золотова Н.В., Баранова Г.В., Ахтямова А.А. Психологическая реабилитация больных туберкулезом легких на различных этапах терапии // Консультативная психология и психотерапия.— 2015.— Т. 23, № 2.— С. 57–77.
19. Стрельцов В.В., Сиресина Н.Н., Золотова Н.Н. Изменение психоэмоционального состояния больных туберкулезом легких на фоне психологического и нейропсихологического сопровождения противотуберкулезной терапии // Туб. и болезни легких.— 2009.— Т. 86, № 4.— С. 31–36.
20. Сухова Е.В. Поведенческий ответ больных на «клеймо» туберкулеза // Социальная психология и общество.— 2015.— Т. 6, № 1.— С. 127–136.
21. Сухова Е.В., Сухов В.М., Корнев А.В. Социальные последствия туберкулеза легких // Пульмонология.— 2005.— № 6.— С. 101–104.
22. Терлеева Я.С. Бар'єри лікування туберкульозу в Україні / Терлеева Я.С., Гончарова М.І., Кузін І.В., Серета Ю.В. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2020.— № 3 (42).— С. 7–16.
23. Трифонова Н.Ю., Кузьмишин Л.Е. Необходимость психологической коррекции у больных туберкулезом легких // Мед.-социал. экспертиза и реабилитация.— 2006.— № 1.— С. 53–54.
24. Шерстнева Т.В., Скорняков С.Н., Подгаева В.А. и др. Мультидисциплинарный подход в работе по формированию приверженности к лечению больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких.— 2017.— Т. 95, № 1.— С. 34–41.
25. Юдин С.А., Барканова О.Н., Борзенко А.С., Деларю В.В. Комплементарность оказания медицинской, социальной и психологической помощи во фтизиатрии (в оценках врачей и пациентов) / Юдин С.А., // Туберкулез и болезни лёгких.— 2017.— Т. 95, № 4.— С. 7–10.
26. Якубовяк В.Я. Программа социальной поддержки и обеспечение мотивации больных туберкулезом к лечению // Пробл. туб.— 2009.— № 3.— С. 18–22.
27. Kae Nagahiro Shiratani. Psychological changes and associated

factors among patients with tuberculosis who received directly observed treatment short-course in metropolitan areas of Japan: quantitative and qualitative perspectives // BMC Public Health.— 2019.— Vol. 19. doi: 10.1186/s12889-019-8001-9.

28. Saqib S.E. et al. Care and social support from family and community in patients with pulmonary tuberculosis in Pakistan // Fam. Med Com. Health.— 2019.— Vol. 7.— P. e000121. doi: 10.1136/fmch-2019-000121.

Н.А. Литвиненко<sup>1</sup>, Ю.А. Сенько<sup>1</sup>, Л.Н. Процик<sup>1</sup>, В.В. Давыденко<sup>1</sup>, С.П. Коротченко<sup>1</sup>, Т.В. Сенько<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Национальный педагогический университет имени М.П. Драгоманова, Киев

## Оптимальные методики психологической поддержки у больных мультилекарственно-устойчивым туберкулезом легких и их влияние на приверженность к лечению

Туберкулез — тяжелая заразная болезнь, которая негативно влияет не только на физическое состояние пациентов, но и на их психику. Первый шок пациент испытывает, когда узнает о своем диагнозе. Второй — когда понимает, что должен долго лечиться.

**Цель работы** — изучить влияние оказания психологической поддержки больным туберкулезом во фтизиатрическом стационаре в виде проведения индивидуального консультирования и групповых занятий для больных.

**Материалы и методы.** Было проведено проспективное операционное исследование по установлению уровня знаний, уровня приверженности к лечению больных туберкулезом и степени нарушения их психоэмоционального состояния в начале лечения, проведение индивидуального консультирования и групповых занятий для больных. В исследование включили 335 больных мультилекарственно-устойчивым туберкулезом легких, которые получали лечение на базе клиники ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины» краткосрочными и индивидуализированными режимами антимикобактериальной терапии в рамках научных разработок. К больным применяли анкетирование до начала лечения и перед выпиской, консультирование по туберкулезу и их психологическому состоянию, различные групповые занятия.

**Результаты и обсуждение.** Комплексный подход лечения с применением различных методик психологической поддержки позволил повысить уровень приверженности к лечению на 32,0 % в группе пациентов, которым проводились групповые занятия, по сравнению с теми больными, которым занятия не проводились; снизить уровень стигмы на 40,5 %, снизить в два раза выраженность тревожных расстройств настроения.

**Выводы.** Комплексная психологическая поддержка должна быть обязательным компонентом в лечении больных мультилекарственно-устойчивым туберкулезом, поскольку позволяет значительно уменьшить уровень стигмы, улучшить психологическое состояние больных и их адаптацию в обществе.

**Ключевые слова:** психологическая поддержка, приверженность к лечению, больные с мультилекарственно-устойчивым туберкулезом.

N.A. Lytvynenko<sup>1</sup>, Yu.O. Senko<sup>1</sup>, L.M. Protsyk<sup>1</sup>, V.V. Davydenko<sup>1</sup>, S.P. Korotchenko<sup>1</sup>, T.V. Senko<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>National Pedagogical Dragomanov University, Kyiv, Ukraine

## Optimal methods of psychological support in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis and their effect on adherence to treatment

Tuberculosis is a severe infectious disease that negatively affects not only the physical condition of patients, but also the psychological condition of patients. The first thing — the shock of the first diagnosis of tuberculosis for the patient. The second thing — when the patient realizes that he must be treated for an unusually long time.

**Objective** — to learn the impact of providing psychological support for the patients with tuberculosis in a phthisiatric hospital in the form of individual counseling and group classes for patients.

**Materials and methods.** A prospective surgical study was provided to establish the level of knowledge, level of adherence to treatment of patients with tuberculosis and the degree of violation of their psycho-emotional state at the beginning of treatment, and individual counseling and group classes for patients. The study included 335 patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, who received treatment at the clinic of the National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine on short-term and individualized regimens of antimycobacterial therapy in the framework of scientific developments. Patients received questionnaires before treatment and before discharge, counseling on tuberculosis and their psychological state, various group classes.

**Results and discussion.** A comprehensive approach of treatment using different methods of psychological support allowed increasing the level of adherence to treatment by 32% in the group of patients who received a group classes, compared with those patients who didn't; reduce the level of stigma by 40.5%, halve the severity anxiety disorders.

**Conclusions.** Comprehensive psychological support should be a mandatory component in the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis, which can significantly reduce stigma, improve the psychological state of patients and their adaptation in society.

**Key words:** psychological support, adherence to treatment, patients with multidrug-resistant tuberculosis.

---

**Контактна інформація:**

Литвиненко Наталія Анатоліївна, д. мед. н., ст. наук. співр. відділу хіміорезистентного туберкульозу  
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10  
Тел. (044) 275-41-33  
E-mail: dr.n.lytvynenko@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 18 лютого 2021 р.



Л.Д. Тодоріко

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

## Проблемні питання патогенезу запальної реакції та перебігу коронавірусної інфекції

**Мета роботи** — виконати аналіз та систематизацію даних літератури щодо питання патогенезу запальної реакції та клінічного перебігу коронавірусної інфекції, зумовленої SARS-CoV-2.

**Матеріали та методи.** Було використано доступ до повнотекстових і реферативних баз даних за пошуковим запитом «coronavirus», «COVID-19», «SARS-CoV-2» та проведено їхнє систематичне оцінювання. Отримано найповнішу базу доступних літературних джерел (близько 70) з молекулярної патофізіології COVID-19.

**Результати та обговорення.** Дослідження показало, що біомедичні терміни, які асоціюються з COVID-19/SARS-CoV-2, формують кілька кластерів: кластер 1 — це запалення і формування цитокінового шторму; кластер 2 — патофізіологічне обґрунтування лікування коронавірусної інфекції; кластер 3 — коморбідні стани.

Аналіз даних кластера 1 показав, що на сьогодні однією з найцікавіших робочих гіпотез є модель брадикінінового шторму. Ця гіпотеза здатна пояснити мультисимптомність COVID-19, включаючи деякі із найдивніших його виявів.

Суть теорії брадикініну полягає в тому, що коли вірус починає впливати на регуляцію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) через активацію ангіотензин-перетворювального ферменту другого типу, він примушує механізми, які регулюють рівень брадикініну, виходити з ладу. Рецептори брадикініну повторно сенситивізуються, і організм також припиняє ефективно розщеплювати брадикінін. АПФ розщеплює брадикінін, але коли вірус пригнічує його активність, він не може працювати з такою самою ефективністю. Кінцевим результатом такого дисбалансу є викид надмірної кількості брадикініну внаслідок масового нестримного накопичення його з формуванням феномену — брадикінінового шторму. Згідно з гіпотезою брадикініну, власне цей варіант шторму є відповідальним за поліморбідність клінічної картини та смертельні ефекти, спричинені COVID-19.

**Висновки.** Брадикінінова гіпотеза розвитку системної запальної реакції при ураженні вірусом SARS-CoV-2 представляє модель, яка сприяє кращому розумінню патогенезу та перебігу COVID-19 і додає новизни даним, які вже є відомими. Вона прогнозує майже всі відомі на сьогодні симптоми і пропонує якісні методи лікування хвороби. Аналіз оброблених даних літератури кластера 2, присвяченого патофізіологічному обґрунтуванню лікування коронавірусної інфекції, вивів на роль вітаміну D як нутрієнта, що бере участь у регуляторних процесах за участі РААС.

### Ключові слова

Коронавірусна інфекція, системне запалення, гіпотеза брадикінінового шторму, вітамін D.

Уже понад рік інтенсивно вивчаються епідеміологічні, патогенетичні та клінічні особливості перебігу такого захворювання, як COVID-19, спричиненого дією SARS-CoV-2 [5, 12]. Активно розробляються і стрімко впроваджуються нові лікарські засоби, медичні технології та клінічні настанови його профілактики і лікування [14, 24].

До сьогодні найпоширенішим клінічним виявом коронавірусної інфекції, що вимагає інтенсифікації лікування і може мати несприятливий прогноз, залишається двобічна пневмонія (вірусне дифузне альвеолярне пошкодження з мікроангіопатією) [21]. У 3–4 % таких пацієнтів може розвинути гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) [11]. У частини хворих розвивається гіперкоагуляційний синдром з тромбозами і тром-



боемболіями, формується системна запальна реакція з ураженням практично всіх органів та систем (центральна та периферична нервова, травна, ендокринна та імунна система, міокард, нирки, печінка), можливим є розвиток сепсису і септичного шоку [3, 27, 44, 51].

Близько року тому у списку пріоритетних проєктів ВООЗ для досліджень та розробок були лише три патогени: коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS; SARS-CoV), коронавірус респіраторного синдрому Близького Сходу (MERS; MERS-CoV), мікобактерії туберкульозу [3, 5, 7, 46]. У січні 2020 р. SARS-CoV-2, який є причиною COVID-19, було додано до списку пріоритетів. ВООЗ 11.03.2020 р. оголосила пандемію нового небезпечного захворювання — COVID-19, який виділяється з-поміж інших інфекційних захворювань як масштабом своєї глобальної дії, так і очевидною випадковістю безлічі його симптомів [42, 54]. Як засвідчив уже більше ніж річний досвід, коронавірусна інфекція на сьогодні — це марафон, а не спринтерський забіг.

Особливостями коронавірусної інфекції є те, що вона легко поширюється і, як показує вже набутий досвід, не має вираженої сезонності перебігу [1, 45]. Небезпека при інфікуванні SARS-CoV-2 полягає у високій контагіозності при тривалому інкубаційному періоді, а якісною особливістю є те, що безсимптомні пацієнти є найбільшими поширювачами інфекції. Прогнозовано оптимістичним залишається факт, що більшість інфікованих переносять захворювання в легкій формі. Однак, за останніми статистичними даними, що нещодавно було оприлюднено, приблизно у 5 % пацієнтів із симптомами COVID-19 розвиваються пневмонії з тяжким перебігом і високим показником смертності в цій групі [29].

Особливістю перебігу пневмонії при COVID-19 часто є невідповідність ступеня тяжкості пневмонії суб'єктивним відчуттям пацієнта, особливо на початку захворювання [22, 42]. До прикладу, у пацієнта неуразженими, за даними комп'ютерної томографії (КТ), залишилися лише верхівки легень, сатурація крові до 70 %, а пацієнт не відчуває задишки у стані спокою (тільки при фізичному навантаженні) і на початку захворювання не вбачає потреби в негайній госпіталізації та інтенсивній терапії.

Ураження легень при COVID-19, на думку багатьох фахівців, — це не просто вірусно-бактерійна пневмонія, а швидше за все дифузне захворювання паренхіми легень з виявами інтерстиційного пневмоніту, асоційованого з вірусом SARS-CoV-2 як пускового чинника [43].

У більшості випадків тяжкий перебіг коронавірусної інфекції характеризується масивним

інтерстиційним пневмонітом у поєднанні з легневим судинним мікротромбозом [35, 47]. Дотичним підтвердженням таких висновків є типова клінічна картина, типоспецифічні лабораторні маркери з порушенням гемостазу та специфічна рентгенологічна картина з акцентом на патерни ураження легень, як при легневому мікротромбозі (розвиток тромботичного процесу) [47]. Ще одним доказом є доведена ефективність гормональної терапії (дексаметазон, метилпреднізолон) та внутрішньовенного імуноглобуліну при лікуванні тяжких форм пневмоній [51].

Які фактори є тригерами формування тяжких пневмоній навіть у пацієнтів з груп ризику, чітко встановити дотепер ще складно, однак винятковою є специфічна імунна відповідь на вірус SARS-CoV-2 та реакція системи гемостазу на специфічне ушкодження власною імунною системою [52].

Така специфіка може бути генетично зумовленою, тому маркером тяжкого перебігу є високий рівень D-димеру, підвищення рівня якого корелює з тяжкістю перебігу коронавірусної пневмонії при SARS-CoV-2 [30]. В окремих випадках, як описано в наукових виданнях [17], великий відсоток ураження паренхіми легень не завжди корелює з тяжкістю перебігу та ступенем дихальної недостатності. Усе залежить від варіанта клінічного перебігу, типу та характеру ураження паренхіми легень (наявність специфічних та неспецифічних рентгенологічних змін, клінічних виявів інших супутніх факторів, на основі яких і було створено рентгенологічну класифікацію (CO-RADS)). Площа ураження може бути великою, а перебіг легким, і навпаки, в інших випадках з подібною за величиною площею ураження є можливим тяжкий перебіг захворювання.

Нещодавно було виявлено нову мутацію коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 (16—18.10.20 р.; м. Транхейм, Норвегія) [40]. Властивості цієї мутації коронавірусної інфекції науковці наразі не можуть визначити остаточно. Однак характерною її особливістю є те, що заразитися коронавірусною інфекцією стало легше — не обов'язково через тісний контакт одне з одним.

Одним з нових симптомів коронавірусної інфекції є погіршення слуху. Британські дослідники відмітили, що в результаті SARS-CoV-2 дехто з пацієнтів втратив слух [33].

Отже, на сьогодні має місце безліч теорій щодо розвитку запальної реакції, спричиненої дією SARS-CoV-2. Інтенсивний дослідницький попит власне з цього питання, зумовлений необхідністю призначення адекватного лікування, що дало б змогу зменшити ризик формування тяжкого

перебігу, ускладнень та негативного прогнозу, і зумовлює актуальність проведеного нами літературного пошуку серед найновітніших наукових джерел.

**Мета роботи** — виконати аналіз та систематизацію найновітніших даних літератури щодо питання патогенезу запальної реакції та клінічного перебігу коронавірусної інфекції, зумовленої SARS-CoV-2.

### Матеріали та методи

Дослідження виконано за період травень—грудень 2020 р. Як основне джерело досліджень використано цифровий доступ до таких повнотекстових і реферативних баз даних, як: єдиний інформаційний базовий пакет EBSCO; найбільша в світі єдина реферативна база даних і наукометрична платформа Scopus; вільно доступна пошукова система Google Scholar; MEDLINE with Full Text; MEDLINE Complete; Dyna Med Plus; EBSCO eBooks Clinical Collection; реферативна наукометрична база даних наукових публікацій проєкту Web of Knowledge компанії Thomson Reuters — Web of Science Core Collection WoS (CC); статистичні дані МОЗ України та Центру громадського здоров'я; SCIE (Science Citation Index Expanded); SSCI (Social Science Citation Index); онлайн-база Національної наукової медичної бібліотеки України; ANCI (Artand Humanities Citation Index).

Пошук також охопив репозиторії препринтів відкритого доступу, оскільки багато наукових видань стосовно нової коронавірусної інфекції є доступними тільки там, оскільки час від початку пандемії є нетривалим. Пошук виконувався за пошуковим запитом «coronavirus», «COVID-19», «SARS-CoV-2». На першому етапі було ідентифіковано увесь доступний до 30 жовтня 2020 р. масив видань наукової літератури з теми коронавірусної інфекції. Наступний етап із застосуванням системного топологічного і метричного комп'ютерного аналізу отриманих даних — виділення найбільш інформативних за темою рубрик, чітко асоційованих із COVID-19/SARS-CoV-2. Як результат отримано найбільш повну базу доступних літературних джерел (близько 70) з молекулярної патофізіології COVID-19.

### Результати та обговорення

Результати проведеного аналізу щодо молекулярної патофізіології COVID-19 показав, що біомедичні терміни, які асоціюються з COVID-19/SARS-CoV-2, формують кілька кластерів: кластер 1 — це запалення і формування цитокінового шторму; кластер 2 — патофізіологічне обґрунту-

вання лікування коронавірусної інфекції, кластер 3 — коморбідні стани.

Аналіз даних 1-го кластера підтвердив інформацію, що SARS-CoV-2 — оболонковий вірус з одноланцюговою РНК позитивною полярністю, що належить до сімейства *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus* [3, 9, 47]. Генетична послідовність SARS-CoV-2 подібна до послідовності SARS-CoV, щонайменше на 79 %. Генетичний аналіз понад 50 тис. геномів SARS-CoV-2, отриманих у результаті секвестрування, дає змогу виділити окремі генетичні групи збудника, часто пов'язані з його циркуляцією в певних географічних регіонах світу [7, 31]. Разом з тим швидкість еволюційних змін вірусу невисока. Зокрема вона суттєво нижча, ніж у вірусів сезонного грипу. Крім того, різні генетичні групи зараз не відрізняються між собою за своїми патогенними властивостями. Віруси SARS-CoV, SARS-CoV-2 і MERS-CoV є високопатогенними і тому віднесені до II групи патогенності [21, 34].

На сьогодні результатами численних досліджень встановлено, що основними вхідними воротами для SARS-CoV-2 є епітелій верхніх дихальних шляхів (ВДШ), епітеліальна вистілка шлунка і кишечника, ниркового апарату [10, 34, 50].

Початковий етап зараження характеризується проникненням вірусу в клітини-мішені, що мають на своїй поверхні рецептори до ангіотензин-перетворювального ферменту 2 типу (АПФ2) [30, 34, 37]. Клітинна трансмембранна серинова протеаза типу 2 (ТСП2) сприяє зв'язуванню вірусу з АПФ2, активуючи його S-протеїн, необхідний для проникнення SARS-CoV-2 у клітину [13]. Накопичені на сьогодні дані цілої низки досліджень свідчать, що АПФ2 та ТСП2 експресуються на поверхні різного виду клітин органів дихання, стравоходу, кишечника, серця, надниркових залоз, сечового міхура, головного мозку (гіпоталамуса) і гіпофіза, а також ендотелію і макрофагів [23].

Згідно із сучасними уявленнями вже є очевидним, що у тропності вірусу SARS-CoV-2 до клітин організму-хазяїна відіграє шипоподібний білок S, який має два домени (S1 і S2) [16, 49]. Як встановлено американськими та польськими дослідниками, процес реплікації коронавірусу у ВДШ з подальшим розмноженням відбувається через використання так званих «молекулярних ножиць» — ферменту SARS-CoV-2-PLpro, без якого він не може розмножуватися і відключати білки людини, важливі для імунної відповіді, про що і повідомляється в авторитетних виданнях [7, 43]. Фермент SARS-CoV-2-PLpro стимулює вивільнення білків, які необхідні для реплікації вірусу, та пригнічує цитокіни і хемокини — моле-

кули, які відіграють роль сигналів для активації імунної системи. Фермент розрізає убіквітин і ISG15, порушуючи їхні функції. Дослідницька група встановила, що фермент SARS-CoV-2-PLpro можна заблокувати двома інгібіторами – VIR250 і VIR251 [9, 20, 50].

На сторінках цілої низки авторитетних видань [13, 20, 28] подано результати ретроспективного когортного дослідження з оцінки показника тяжкості захворювання та поганого прогнозу при коронавірусній інфекції. Показано пряму залежність тяжкості перебігу COVID-19 від інтенсивності та виявів цитокінового шторму, який, як повідомляється в окремих виданнях [13, 21, 49], асоціюється з порушенням синтезу та передачею сигналу інтерферонами типу 1 (IFN-1), проте механізми, за допомогою яких IFN-1 підтримує патогенез захворювання, залишаються недостатньо вивченими [45].

Проведено експериментальне дослідження [20, 27, 43], у якому повідомляється, що дефіцит активності ферментів USP18, USP18 та USP15 під час вірусної інфекції призводить до неконтрольованої тяжкої патологічної імунної відповіді, що характеризується гематологічними порушеннями, посиленням синтезу цитокінів (ЦК), збільшенням проникності судин легень та може закінчитися смертю. Відсутність USP18 у мієлоїдних клітинах імітувала патологічні вияви, що спостерігались у мишей USP18 або USP18C61A, які залежали від USP15. Продемонстровано, що переривання ланцюга ISGylation/deISGylation збільшує позаклітинний рівень ISG15, що супроводжується активацією нейтрофілів та запального процесу в легенях. Як підсумок, дослідники констатують, що ферментативна функція USP18 має вирішальне значення для регулювання позаклітинного вивільнення ISG15, надмірна кількість якого супроводжується зміною диференціації нейтрофілів, посиленням синтезу ЦК та зростанням смертності в динаміці перебігу вірусної інфекції. Більше того, наведені дослідниками результати свідчать про те, що позаклітинний ISG15 може спричинити варіант запалення, який може бути як потенційним предиктором прогнозу захворювання, так і терапевтичною мішенню під час тяжкого перебігу респіраторних вірусних інфекцій [37, 42, 47].

Варто наголосити, що перелічені вище сполуки розпізнають тільки коронавірусний білок і не реагують на інші подібні білки в організмі людини.

Отже, інфекція COVID-19 починається з моменту проникнення вірусу в організм через рецептори до АПФ2 слизової оболонки носа (таких рецепторів там багато). Процес реплікації вірусу у ВДШ може супроводжуватися характер-

ними симптомами з різною варіабельністю виявів (катаральні симптоми, біль у горлі, лихоманка різної інтенсивності, слабкість) або мати безсимптомний перебіг [24]. На цьому етапі вірусологічне дослідження здебільшого може бути позитивним.

Однак найцікавіше у клінічному перебігу настає, коли вірус SARS-CoV-2 стверджується в організмі, оскільки вірус стрімко поширюється та генералізується, проникаючи у клітини інших систем та органів, де також є рецептори до АПФ2 (епітелій нирок, стравоходу, сечового міхура, клубової кишки, серця, судин центральної нервової системи), а також вони є ко-рецептором для поглинання поживних речовин епітеліальними клітинами кишечника та містяться на альвеолах 2 типу в легенях [23, 36, 41, 48]. Імовірно, це пояснює мультисимптомність і варіабельність клінічних виявів при цьому захворюванні від початку розвитку до маніфестації клінічної картини з персоніфікованими ознаками, які, можливо, є генетично детермінованими, що суттєво утруднює ранню діагностику.

Аналіз доступних наукових джерел показав, що на сьогодні однією з найцікавіших робочих гіпотез, яка ґрунтується на обробленні величезного масиву даних, отриманих під час забору матеріалу для проведення полімеразно-ланцюгового дослідження (ПЛР), із застосуванням найсучасніших методів обчислювальної системної біології і спроможна в найповнішому об'ємі пояснити варіанти формування тяжких виявів системної запальної реакції при коронавірусній інфекції, є модель брадикінінового шторму (БКШ). Ця гіпотеза здатна пояснити мультисимптомність COVID-19, включаючи деякі із його найдивніших виявів [43, 47, 50].

Бази отриманого масиву різних даних проаналізовано на Summit (другий за потужністю та за швидкістю комп'ютер у світі) та оброблено й опубліковано на сторінках авторитетних видань групою дослідників під керівництвом Данієля Джейкобсона, які є апологетами теорії БКШ, демонструють, що SARS-CoV-2 не обмежується простим зараженням клітин, які вже експресують множинно-чисельні рецептори АПФ2. Вірус також активно захоплює інші системи організму та примушує їх активувати рецептори АПФ2 у тих місцях, де вони зазвичай синтезуються на низькому та середньому рівнях, включаючи легені [23, 31].

Загальновідомим є той факт, що ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) контролює багато аспектів кровоносної системи, зокрема й рівень брадикініну (БК), завдяки якому відбувається регуляція кров'яного тиску. В умо-

вах, коли вірус починає впливати на регуляцію РААС через активацію АПФ2, механізми, що регулюють рівень БК, починають виходити з ладу [41]. Рецептори БК повторно сенсibiliзуються, і організм також припиняє ефективно його розщеплювати. АПФ зазвичай розщеплює БК, але коли вірус пригнічує його, то він не може працювати так само ефективно. Кінцевим результатом, за словами дослідників, є викид БК унаслідок масового нестримного накопичення його з формуванням феномену — БКШ. Згідно з гіпотезою БК, власне цей варіант шторму зрештою і є відповідальним за багато смертельних ефектів, спричинених COVID-19 [20, 43, 47].

У міру того як БК накопичується в організмі, він різко збільшує проникність судин, тобто судини стають нещільними. Це узгоджується з нещодавно опублікованими клінічними даними інших дослідників, які частіше розглядають COVID-19 у першу чергу як судинне захворювання, а не респіраторне [21, 30].

Однак SARS-CoV-2, як і раніше, має потужний вплив на легені. Дослідники стверджують, що через збільшення проникності кровоносних судин через БКШ легені можуть заповнюватися рідиною. У свою чергу імунні клітини також проникають у легені, спричинюючи і посилюючи запальну реакцію. Потенціюється ексудативний ефект, що може призвести до неконтрольованого ГРДС [11, 27, 30, 37, 46].

Для коронавірусної інфекції досліджено ще один підступний механізм формування альвеолярного набряку. Так, SARS-CoV-2 збільшує продукування гіалуронової кислоти (ГК) у легенях, що має здатність поглинати рідину в об'ємах, які перевищують її масу в 1000 разів. Коли цей ефект поєднується з виходом рідини в легені, то результати виявляються незадовільними — утворюється гідрогель, здатний заповнювати легені. У таких випадках в окремих пацієнтів формується феномен — «дихання через желе» [45]. У рамки цієї гіпотези вписується пояснення, чому апарати ШВЛ виявилися мало-ефективними в лікуванні поширеного SARS-CoV-2, як того очікували на початку епідемії, за прикладом моделі поведінки інших подібних вірусів. Тобто незалежно від того, скільки кисню ви накачаєте в легені, це не має значення, тому що альвеоли в легенях заповнені гідрогелем, як стверджують науковці дослідницької групи Д. Джейкобсона. На їхню думку, легені стають схожими на повітряну кульку з водою. Пацієнти можуть задихнутися навіть за повної підтримки дихання, що і спостерігається нами у тяжких випадках перебігу коронавірусної інфекції на практиці [23, 36, 45].

Гіпотеза БКШ може поширюватися на багато виявів, спричинених SARS-CoV-2, зокрема і пояснювати його вплив на серце. Нещодавно оприлюднено дані, що приблизно кожен 5-й пацієнт, госпіталізований з COVID-19, має ушкодження серця навіть у випадку, коли раніше таких проблем не було. Частково це, ймовірно, можна пов'язати з тим, що вірус заражає серце безпосередньо через рецептори до АПФ2. Однак РААС також контролює частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск (АТ). На думку окремих дослідників [23, 36, 45, 49], брадикаїнінова дисфункція може спричинити аритмії і зниження АТ, що часто спостерігається в пацієнтів з COVID-19.

Теорія брадикаїнінової дизрегуляції також пояснює неврологічні вияви COVID-19, які є одними із найбільш неочікуваних елементів хвороби, що викликають занепокоєння. Такі симптоми (зокрема і запаморочення, судоми, делірій, інсульт) є майже в половині госпіталізованих пацієнтів. Оцінювання результатів досліджень магніторезонансної томографії у Франції показало, що в багатьох пацієнтів з COVID-19 є ознаки протікання крові із судин у мозкову тканину [28, 47].

Згідно з оприлюдненими даними літератури БК, особливо у високих дозах, може призвести до порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ). За фізіологічних умов цей бар'єр діє як фільтр між мозком і мікроциркуляторною системою кровообігу. Він пропускає поживні речовини і невеликі молекули, необхідні мозку для функціонування, при цьому не пропускає токсини і патогени у внутрішнє середовище мозкової тканини. На сьогодні опубліковано дослідження, у яких стверджується, що брадикаїнінова дизрегуляція, спричинюючи руйнування ГЕБ, може призвести до збільшення проникнення біологічно активних сполук у мозкову тканину з формуванням запалення та потенційного органічного ураження мозку і появи багатьох неврологічних симптомів, які описують пацієнти з COVID-19 [50].

Отже, на сьогодні брадикаїнінова теорія патогенезу COVID-19 — це розумна гіпотеза, яка може пояснити різноманіття неврологічних симптомів при COVID-19, що логічно вкладаються у концепцію надлишку БК.

У літературі трапляються повідомлення, що БК може дійсно збільшувати проникність ГЕБ, оскільки неврологічні симптоми спостерігалися і при інших захворюваннях, зумовлених надлишком БК [43, 47].

Підвищений рівень БК може стати також причиною інших поширених симптомів COVID-19.

На сьогодні важливо пам'ятати, що інгібітори АПФ — клас препаратів, які використовуються



для лікування високого АТ, мають таку саму дію на систему РААС, як і COVID-19, підвищуючи рівень БК. Тобто вірус SARS-CoV-2 фармакологічно діє як інгібітор АПФ (майже прямо копіюючи дію цих препаратів), може спричинювати ті самі ефекти, які іноді виникають у пацієнтів з гіпертонією, коли вони приймають препарати, що знижують АТ.

Загальновідомо, що інгібітори АПФ можуть спричинювати сухий кашель і втомлюваність (два симптоми COVID-19) і потенційно підвищувати рівень калію (К) у крові, що також спостерігається в пацієнтів з COVID-19. Дослідники стверджують, що схожість між побічними ефектами інгібіторів АПФ і симптомами COVID-19 підсилює вагомість брадикінінової гіпотези.

Відомо, що інгібітори АПФ також можуть спричинювати втрату смаку і нюху [20, 28, 38]. Однак більшість дослідників вважають, що цей симптом швидше за все пов'язаний безпосередньо з вірусом, який діє на клітини, що оточують нюховий нерв, а не з прямою дією БК.

Гіпотеза БК все ще є новою теорією, але вона найповніше пояснює кілька інших, здавалось би, дивних симптомів COVID-19. Автори цієї теорії припускають, що підвищена судинна проникність (мікроциркуляторна), зумовлена БКШ, може бути причиною COVID-tasc (стан, пов'язаний з набряканням пальців ніг, що можуть відчувати окремі пацієнти з коронавірусною інфекцією).

БК також може впливати на щитоподібну залозу, зумовлюючи появу відповідної симптоматики її функціональної дизрегуляції, що віднедавня спостерігають в окремих пацієнтів [9, 10, 47].

Окремі демографічні моделі значного поширення хвороби також можна обґрунтувати з позицій гіпотези БК. Дослідники відмічають, що деякі аспекти РААС пов'язані зі статтю, оскільки білки для деяких рецепторів (наприклад TMSB4X) розташовані на X-хромосомі. Це означає, що жінки матимуть у два рази більше цього білка, ніж чоловіки. У цілому таке припущення може пояснити більш низьку захворюваність жінок на COVID-19. Генетична примха РААС може дати жінкам додатковий захист від хвороби [16, 23, 31].

Отже, у підсумку, БК-гіпотеза становить модель, яка сприяє кращому розумінню перебігу COVID-19 і додає новизни даним, які вже є відомими. Вона прогнозує майже всі відомі на сьогодні симптоми (наприклад, навіть такий парадоксальний, як синюшність на пальцях ніг, яка спочатку нібито з'являється випадково) і пропонує нові методи лікування хвороби.

Пандемія COVID-19 виявила уразливість широких верств населення до цього інфекційно-

го захворювання. Результати цілої низки досліджень свідчать, що однією з важливих причин уразливості до COVID-19 є зниження імунітету внаслідок дефіциту мікронутрієнтів [10].

Враховуючи все викладене вище, як потенційно корисний препарат при COVID-19 рекомендують вітамін D, починаючи від етапу профілактики і завершуючи лікуванням тяжких форм коронавірусної інфекції.

Аналіз даних кластера 2, присвяченого патологічному обґрунтуванню лікування коронавірусної інфекції, вивів на вітамін D, який відіграє суттєву роль у профілактиці розвитку неконтрольованої системної запальної реакції, а його недостатність пов'язана з патофізіологічними процесами поширення коронавірусної інфекції.

Результати цілої низки ґрунтовних досліджень свідчать, що вітамін D бере участь у регуляторних процесах за участі РААС і є корисним за рахунок зниження рівня іншої сполуки, відомої як REN (ренін). Припускають, що такий механізм взаєморегуляції може зупинити формування потенційно смертоносного брадикінінового шторму [10, 50].

За численними даними, близько 20 % населення на сьогодні мають дефіцит вітаміну D [6, 32]. Якщо буде доказово доведено, що вітамін D є дійсно ефективним для зменшення тяжкості перебігу брадикінінового шторму, то це може бути відносно простим і безпечним способом знизити серйозність впливу вірусу в перспективі.

Слід зазначити, що під терміном «Вітамін D» об'єднують групу подібних за хімічною будовою двох форм вітаміну D — холекальциферолу (D<sub>3</sub>) і ергокальциферолу (D<sub>2</sub>). Вітамін D<sub>3</sub> надходить в організм людини в кількості не більше ніж 20–30 % від потреби у складі злакових, рибацького жиру, вершкового масла, маргарину, молока, яєчного жовтка тощо. Вітамін D<sub>3</sub> — утворюється в організмі з превітаміну D<sub>3</sub> (7-дегідрохолестерину) під впливом короткохвильового ультрафіолетового β-опромінення [2, 6, 32].

У деяких виданнях підтверджено, що вітамін D активує експресію генів, долучених до інтерферонного захисту від коронавірусів, і є важливим для послаблення ефектів цитокінового шторму [1, 39]. Результати цілої низки досліджень свідчать, що вітамін D сприяє компенсації хронічних коморбідних станів [49]. Як показує практика при лікуванні COVID-19, тактично дуже важливим є запобігти розвиткові цитокінового шторму — лавиноподібного наростання концентрацій прозапальних ЦК, що призводить до пошкодження легень, зниження вентиляційно-перфузійного балансу й оксигенації, і, як наслідок, до потреби



в оксигенотерапії. Якщо не допустити розвитку подій за таким сценарієм, то летальність пацієнтів з COVID-19 різко знизиться [50].

Численна кількість видань на сьогодні доводить, що наявність у пацієнта хронічного запалення (гломерулонефриту, холестази, атеросклерозу, зайвої ваги, цукрового діабету, бронхіальної астми, дисфункції ендотелію при артеріальній гіпертонії тощо) стимулює прискорений синтез прозапальних ЦК, зокрема й інтерлейкіну (ІЛ)-1 (GO:0004909, GO:0004908), хемокіну CCL2 (GO:0035715), ІЛ-6 (GO:0070104), інтерферону-гамма (ІФН- $\gamma$ ) (GO:1902715). Інтерлейкіни підвищують активацію лейкоцитів (GO:0050902) і розпад гранул опасистих клітин (GO:0042629). Ці процеси відбуваються за участі вітаміну D (GO:0008434) та цілої низки інших мікронутрієнтів (цинк, вітамін А, вітамін РР).

На сьогодні практично не викликає сумніву доведений численними дослідженнями факт, що вітамін D є одним з важливих регуляторів імунітету, а адекватне забезпечення організму цим вітаміном — одна з основ противірусного імунітету [7]. Проведені метааналізи підтвердили, що додавання вітаміну D полегшують перебіг гострої респіраторної вірусної інфекції у дорослих і дітей [9]. Показано в цілій низці видань, що імунорегулюючий ефект активної форми вітаміну D (кальцитріолу) — 1,25(OH)2D3 зумовлений широким спектром дії кальцитріолу на метаболізм і активність макрофагів, Т- і В-клітин [15, 18]. Кальцитріол сприяє зниженню рівня прозапальних ЦК ІЛ-6, фактора некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ ), CXCL8, CXCL10, стимулює синтез антимікробних пептидів (кателіцидин, дефенсин), які також виявляють противірусні властивості [10, 19]. Наявність рецептора вітаміну D (VDR) і вітамін- $D_3$ -метаболізуючих ферментів (CYP27B1 тощо) у моноцитах, макрофагах, В- і Т-клітинах вказує на те, що клітини імунної системи можуть синтезувати і використовувати активну форму вітаміну D — кальцитріол (1,25(OH)2D3) для підтримання клітинного імунітету, що є важливим при коронавірусній інфекції [15, 32]. Отже, для боротьби з COVID-19 важливо використовувати всі можливі способи підвищення противірусного імунітету і перш за все через збільшення забезпеченості організму вітаміном D населення.

Аналіз доступних для огляду джерел літератури показав, що ефекти вітаміну D в організмі людини реалізуються за участі рецептора VDR (від англ. — vitamin D receptor). Рецептор VDR специфічно активується кальцитріолом і призводить до змін експресії понад 2700 генів людини. Повногеномний системно-біологічний аналіз зв'язування рецептора вітаміну D дав змогу

систематизувати біологічну роль вітаміну D для профілактики і терапії широкого кола захворювань [15, 38].

Зокрема було встановлено, що у підтриманні противірусного імунітету беруть участь принаймні 155 білків, експресія генів яких регулюється рецептором вітаміну D. Отримані у низці досліджень результати повногеномного аналізу VDR показали, що 19 із 155 генів/білків безпосередньо стосуються захисту від одноланцюгових РНК-вірусів, до яких належить і SARS-CoV-2 [17, 25, 39]. Слід виокремити найважливіші ефекти дії вітаміну D, зокрема стимуляцію експресії генів, що кодують: інтерферон-індуковані білки з тетрапептидними повторами (гени IFIT1, IFIT3, IFIT5); інтерферон-регуляторні фактори (IRF1, IRF3, IRF7, IRF9); убіквітиноподібний модифікатор ISG15; екзонуклеазу 20 кДа, яка стимулюється інтерфероном (ISG20); білки стійкості до міксовірусів, зокрема і до грипу (MX1, MX2); 2'-5'-олігоаденілатсинтетази (OAS1, OAS2); рецептор ретиноїдів RXRAi; білки — регулятори противірусної відповіді (TRIM22, TRIM38, TRIM56) та убіквітин (відіграють важливу роль у підтриманні противірусного імунітету до РНК-вірусів (UBB, UBC) за рахунок цинковмісного комплексу ZNF175, який гальмує реплікацію вірусів) [13, 23, 39].

Аналіз інформації про рівні 25(OH)D у населення 20 європейських країн, а також інформація про захворюваність і смертність від COVID-19 показав наявність негативних кореляцій між середніми рівнями 25(OH)D і кількістю випадків COVID-19 на 1 млн населення (у середньому 296) і смертністю на 1 млн (у середньому 5,96). Рівні 25(OH)D були найбільш зниженими в пацієнтів літнього та старечого віку в Італії, Іспанії та Швейцарії [17, 26, 38].

У нашій клінічній практиці є позитивний досвід використання у пацієнтів з коронавірусною інфекцією вітаміну D (препарат «Відеїн» — лікарський засіб вітчизняного виробництва). Особливостями «Відеїну» є те, що він містить також невелику дозу вітаміну Е, який сприяє кращому засвоєнню вітаміну D. Діючою речовиною «Відеїну» є холекальциферол (1 капсула містить холекальциферолу 12,5 мкг (вітамін  $D_3$  — 500 МО) або 25 мкг (вітамін  $D_3$  — 1000—2000 МО). Допоміжні речовини: токоферолу ацетат (0,07 та 0,035 мг); тригліцериди середнього ланцюга; оболонка капсули: желатин, гліцерин. Раннє застосування достатньої дози (до 4000 МО на добу) профілактує прогресування перебігу коронавірусної інфекції, і достовірно клінічно ефективним є призначення препарату при постковідному синдромі.

Так, можна спрогнозувати, що своєчасна профілактика при коронавірусній інфекції дасть змогу знизити навантаження на бюджет охорони здоров'я і зменшить питому вагу пацієнтів з тяжким перебігом хвороби. З цих міркувань важливим пунктом є профілактика недостатності вітаміну D для підтримання противірусного імунітету, зниження розвитку цитокинового шторму, компенсації хронічних коморбідних патологій, які сприяють тяжкому перебігу коронавірусної інфекції.

## Висновки

Аналіз доступної бази накопичених до сьогоднішніх даних щодо патофізіології коронавірусної інфекції та її впливу на клінічний перебіг після секвестрації найважливіших аспектів свідчить, що брадикінінова теорія патогенезу коронавірусної інфекції — це гіпотеза, яка не тільки сприяє

кращому розумінню перебігу захворювання, а й може пояснити різноманіття симптомів при COVID-19 і додає новизни даним, які вже є відомими, та логічно вкладається у концепцію надлишку брадикініну.

Аналіз даних літератури кластера 2, який присвячений патофізіологічному обґрунтуванню лікування коронавірусної інфекції, показав важливу роль вітаміну D як нутрієнта, що бере участь у регуляторних процесах за участі ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Припускають, що вплив на цей механізм взаємодії та взаєморегуляції може зупинити формування потенційно смертоносного брадикінінового шторму і відігравати роль у профілактиці розвитку неконтрольованої системної запальної реакції, а недостатність вітаміну D може сприяти поширенню коронавірусної інфекції.

Конфлікту інтересів немає.

## Список літератури

1. Громова О.А., Торшин И.О., Габдулина Г.Х. Пандемия COVID-19: защитные роли витамина D // Фармакоэкономика.— 2020.— № 13 (2).— С. 132–145. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.044.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии // Медицинский совет.— 2016.— № 1.— С. 12–21. doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-12-21.
3. Макацария А.Д., Григорьева К.Н., Мингалімов М.А. и др. Коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания // Акушерство, гинекология и репродукция.— 2020.— № 14 (2).— С. 123–131. doi: 10.17749/2313-7347.132.
4. Порівняльні дані про хвороби органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2011–2018 рр.— К.: НАМН України, центр медичної статистики України МОЗ України, ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», 2019. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulmukr2018.pdf>.
5. Тодоріко Л.Д., Островський М.М., Семянів І.О., Шевченко О.С. Особливості перебігу туберкульозу в умовах пандемії COVID-19 // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2020.— № 4 (43).— С. 52–63. doi: 10.30978/TB2020-4-52.
6. Bergman P., Lindh A.U., Björkhem-Bergman L., Lindh J.D. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // PLoS One.— 2013.— Vol. 8 (6).— P. e65835. doi: 10.1371/journal.pone.0065835.
7. Bozkurt B., Kovacs R., Harrington R. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns Re: using RAAS antagonists in COVID-19 // J. Card. Fail.— 2020.— Vol. 26 (5).— P. 370. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.04.013.
8. Chen L., Xiong J., Bao L., Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19 // Lancet Infect. Dis.— 2020.— Vol. 20.— P. 3398–3400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9.
9. Chen Y., Gong X., Wang L., Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis // medRxiv.— 2020.— Vol. 3 (25).— P. 20043113. doi: 10.1101/2020.03.25.20043133.
10. Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D // J. Autoimmun.— 2017.— Vol. 85.— P. 738–797. doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.007.
11. Daneshkhan A., Agrawal V., Eshein A. et al. The possible role of vitamin d in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients // medRxiv.— 2020.— 18 p. doi: 10.1101/2020.04.08.20058578.
12. Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential // Front Immunol.— 2017.— Vol. 7.— P. 697. doi: 10.3389/fimmu.2016.00697.
13. De Abajo F., Rodrigues-Martin S., Lerma V. et al. Use of renin-angiotensin-albosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study // Lancet.— 2020.— Vol. 395.— P. 1705–1714. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31030-8.
14. Emami A., Javanmardi F., Pirbonyeh N., Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis // Arch. Acad. Emerg. Med.— 2020.— Vol. 8 (1).— P. e35.
15. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L. et al. Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths // Nutrients.— 2020.— Vol. 12.— P. 9388.
16. Gurvitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-COV-2 therapeutics // Drug. Dev. Res.— 2020.— Vol. 81 (5).— P. 537–540. doi: 10.1002/ddr.21656.
17. Hipsley-Cox J., Young D., Coupland C. et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers cohort study including 8.3 million people // Heart.— 2020.— Vol. 106.— P. 1503–1511. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317393.
18. Ilie P.C., Stefanescu S., Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality // Aging. Clin. Exp. Res.— 2020.— P. 1–4. doi: 10.1007/s40520-020-01570-8.
19. Ji H.L., Zhao R., Matalon S., Matthay M.A. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility // Physiol. Rev.— 2020.— Vol. 100 (3).— P. 1065–1075. doi: 10.1152/physrev.00013.2020.
20. Jiang F., Yang G., Zhang Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets // Nat. Rev. Cardiol.— 2014.— Vol. 11.— P. 413–426. doi: 10.1038/nrcardio.2014.59.

21. Jin X., Lian J.S., Hu J.H. et al. Epidemiological, clinical and virological of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // *Gut.*— 2020. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
22. Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV0) // *Nat. Rev. Drug Discov.*— 2020.— Vol. 19.— P. 149–150. doi: 10.1038/d41573-020-00016-0.
23. Li G., Fan Y., Lai Y. et al. Coronavirus infections and immune responses // *J. Med. Virol.*— 2020.— Vol. 92 (4).— P. 424–432. doi: 10.1002/jmv.25685.
24. Li L., Zhang W., Hu Y. et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial // *JAMA.*— 2020.— Vol. 32.— P. 460–470. doi: 10.1001/jama.2020.10044.
25. Liu C., Jiang Z.C., Shao C.X. et al. Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.*— 2020.— Vol. 28 (2).— P. 148–152. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003.
26. Ma W.X., Ran X.W. The Management of Blood Glucose Should be Emphasized in the Treatment of COVID-19 // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.*— 2020.— Vol. 51 (2).— P. 146–150. doi: 10.12182/20200360606.
27. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review // *JAMA Cardiol.*— 2020. pii: 2763846. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
28. Mancica G., Rea F., Ludergrani M. et al. Renin-angiotensin-albosterone system blockers and the risk of COVID-19 // *N. Engl. J. Med.*— 2020.— Vol. 382 (25).— P. 2431–2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
29. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data // *BMJ.*— 2017.— Vol. 356.— P. i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
30. Mehta N., Kalra A., Nowacki A. et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptors blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.*— 2020.— P. e201955. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1855.
31. O'Mara G.J. Could ACE inhibitors, and particularly ARBs, increase susceptibility to COVID-19 infection. Marzo 2020 Disponible en: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m406/rr-13>. Consultado 15 Mar 2020.
32. Ostrovskyy M.M., Varunkiv O.I., Todoriko L.D. Nitric oxide metabolism in patients with community-acquired pneumonia associated with coronary heart disease and the possibility of its medicamentous management // *Wiad. Lek.*— 2020.— Vol. 73 (8).— P. 1707–1711. doi: 10.36740/WLek202008122.
33. Patel V.B., Zhong J.C., Grant M.B., Oudit G.Y. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure // *Circ. Res.*— 2016.— Vol. 118 (8).— P. 113–126. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708.
34. Patel V.B., Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. What is the evidence? // *JAMA.*— 2020.— Vol. 323.— P. 1769–1770. doi: 10.1001/jama.2020.4812.
35. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Sheehan P. et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2019.— Vol. 381.— P. 520–530. doi: 10.1056/NEJMoa1900906.
36. Prajapat M., Sarma P., Shekhar N. et al. Drug targets for corona virus: A systematic review // *Indian J. Pharmacol.*— 2020.— Vol. 52 (1).— P. 56–65. doi: 10.4103/ijp.IJP\_115\_20.
37. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2020. pii: S0006-291X(20)30523-4. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
38. Reynolds H., Adhikari S., Pulgarin C. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 // *N. Engl. J. Med.*— 2020.— Vol. 382 (25).— P. 2441–2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975.
39. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients // *AJR Am. J. Roentgenol.*— 2020.— P. 1–7. doi: 10.2214/AJR.20.23034.
40. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA.*— 2020.— Vol. 323.— P. 1824–1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
41. Schneider W.M., Chevillotte M.D., Rice C.M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses // *Ann. Rev. Immunol.*— 2014.— Vol. 32.— P. 513–545. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120231.
42. Shaabani N., Zak Ja, Johnson J.L. et al. ISG15 drives immune pathology and respiratory failure during viral infection // *bioRxiv.*— 2020. doi: 10.1101/2020.04.13.039321.
43. Shvets O.M., Shevchenko O.S., Todoriko L.D. Carbohydrate and lipid metabolic profiles of Tuberculosis patients with bilateral pulmonary Lesions and mycobacteria excretion // *Wiad. Lek.*— 2020.— Vol. 73 (7).— P. 1373–1376. doi: 10.36740/wlek202007113.
44. Spinato G., Fabbris C., Polesel J. et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA.*— 2020.— Vol. 323.— P. 23089–2091. doi: 10.1001/jama.2020.6771.
45. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.*— 2020.— Vol. 18 (4).— P. 844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
46. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solubility properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values // *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).*— 2017.— Vol. 27 (2).— P. 184–199.
47. Vanherwegen A.S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*— 2017.— Vol. 46 (4).— P. 1061–1094. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
48. Wu J., Li W., Shi X. et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19) // *J. Intern. Med.*— 2020. doi: 10.1111/joim.13063.
49. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Resp. Med.*— 2020.— Vol. 8 (4).— P. 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
50. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Infect. Dis.*— 2020.— Vol. 94.— P. 931–995. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.

Л.Д. Тодорико

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

## Проблемные вопросы патогенеза воспалительной реакции и течения коронавирусной инфекции

**Цель работы** — выполнить анализ и систематизацию данных литературы по вопросу патогенеза воспалительной реакции и клинического течения коронавирусной инфекции, обусловленной SARS-CoV-2.

**Материалы и методы.** Был использован доступ к полнотекстовым и реферативным базам данных по поисковому запросу «coronavirus», «COVID-19», «SARS-CoV-2» и проведена их систематическая оценка. Была получена наиболее полная база доступных литературных источников (около 70) по молекулярной патофизиологии COVID-19.

**Результаты и обсуждение.** Исследование показало, что биомедицинская терминология, которая ассоциируется с COVID-19/SARS-CoV-2, формирует несколько кластеров: кластер 1 — это воспаление и формирование цитокинового шторма; кластер 2 — патофизиологическое обоснование лечения коронавирусной инфекции; кластер 3 — коморбидные состояния.

Анализ кластера 1 показал, что на сегодняшний день одной из самых интересных рабочих гипотез является модель брадикининового шторма. Эта гипотеза способна объяснить мультисимптомность COVID-19, включая некоторые из самых удивительных его проявлений.

Суть теории брадикинина заключается в том, что когда вирус начинает влиять на регуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) из-за активации ангиотензин-превращающего фермента второго типа, он заставляет механизмы, регулирующие уровень брадикинина, выходить из-под контроля. Рецепторы брадикинина повторно сенсибилизируются, и организм также перестает эффективно расщеплять брадикинин. АПФ расщепляет брадикинин, но когда вирус подавляет его активность, то он не может работать с такой же эффективностью. Конечным результатом такого дисбаланса является выброс избыточного количества брадикинина в результате массового безудержного накопления его с формированием феномена — брадикининового шторма. Согласно гипотезы брадикинина, именно этот вариант шторма в конечном итоге отвечает за полиморбидность клинической картины и смертельные эффекты, вызванные COVID-19. Анализ обработанных данных литературы кластера 2, посвященного патофизиологическому обоснованию лечения коронавирусной инфекции, вывел на роль витамина D как нутриента, участвующего в регуляторных процессах с участием РААС.

**Выводы.** Брадикининовая гипотеза развития системной воспалительной реакции при поражении вирусом SARS-CoV-2 представляет модель, которая способствует лучшему пониманию патогенеза и течения COVID-19 и добавляет новизну данным, которые уже известны. Она прогнозирует почти все известные на сегодняшний день симптомы и предлагает качественные методы лечения болезни.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, системное воспаление, гипотеза брадикининового шторма, витамин D.

L.D. Todoriko

Bukovinian State Medical University, Chernivtsy, Ukraine

## Problem issues of the pathogenesis of inflammatory reaction and the course of coronavirus infection

**Objective** — to analysis and systematization of literature data about pathogenesis of the inflammatory reaction and the clinical course of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2.

**Materials and methods.** Access to various full-text and abstract databases was used for the search query «coronavirus», «COVID-19», «SARS-CoV-2» and their systematic evaluation was carried out. The most complete database of available literature sources (about 70) was obtained on the molecular pathophysiology of COVID-19.

**Results and discussion.** The results of the analysis of the molecular pathophysiology of COVID-19 showed that the biomedical terms associated with COVID-19/SARS-CoV-2 form several clusters: cluster 1 is inflammation and the formation of a cytokine storm; cluster 2 — pathophysiological justification of the treatment of coronavirus infection, cluster 3 — comorbid conditions.



Analytics of cluster 1 showed one of the most interesting working hypotheses today is model of bradykinin storm. This hypothesis can explain the multisymptomatic nature of COVID-19, including some of its strangest manifestations. The essence of the theory of bradykinin is that, when the virus begins to affect the regulation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) through the activation of angiotensin-converting enzyme type II, it causes the mechanisms that regulate bradykinin levels to fail. Bradykinin's receptors repeatedly are sensitized and the body also ceases to efficiently break down bradykinin. ACE break down bradykinin, but when the virus suppresses its activity, it cannot work with the same efficiency. The end result of such an imbalance is the release of excessive amounts of bradykinin, due to its mass unrestrained accumulation with the formation of a phenomenon – bradykinin storm. According to the bradykinin hypothesis, this particular variant of the storm is ultimately responsible for the polymorbidity of the clinical picture and the fatal effects caused by COVID-19.

**Conclusions.** The bradykinin hypothesis of the development of a systemic inflammatory response in SARS-CoV-2 virus is a model that contributes to a better understanding of the pathogenesis and course of COVID-19 and adds novelty to data that are already known. It predicts almost all known symptoms today and offers quality treatments for the disease. Analysis of the processed data from the literature of cluster 2, devoted to the pathophysiological rationale treatment of coronavirus infection led to the role of vitamin D – as a nutrient involved in regulatory processes with participation of RAAS.

**Key words:** coronavirus infection, systemic inflammation, bradykinin storm, vitamin D.

---

**Контактна інформація:**

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фізіотерії та пульмонології  
<http://orcid.org/0000-0001-9042-0073>  
58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2  
E-mail: [pulmonology@bsmu.edu.ua](mailto:pulmonology@bsmu.edu.ua)

Стаття надійшла до редакції 12 лютого 2021 р.





В.І. Петренко<sup>1</sup>, О.В. Стополянський<sup>1</sup>, Я.В. Бондаренко<sup>1</sup>, І.О. Галан<sup>1</sup>,  
В.В. Кравченко<sup>2</sup>, С.В. Карташова<sup>2</sup>, Л.В. Стополянська<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> КНП КОР «Київський обласний фтизіатричний центр», Боярка

## Туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів: сучасний стан проблеми

Туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи (ТБ-СВІС) — це посилена запальна імунна відповідь на антигени мікобактерій туберкульозу внаслідок відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів упродовж 6 міс після призначення антиретровірусної терапії.

**Мета роботи** — оцінити частоту ТБ-СВІС серед хворих із туберкульозним менінгітом і летальність, спричинену цим синдромом.

**Матеріали та методи.** Проведений ретроспективний аналіз 60 випадків підтвердженого туберкульозного менінгіту у хворих, які лікувались у протитуберкульозних закладах м. Києва і Київської області у 2017–2019 р.р. Досліджувалась медична документація хворих: медичні карти стаціонарного хворого та амбулаторні картки.

**Результати та обговорення.** Ко-інфекція ВІЛ-ТБ серед пацієнтів була підтверджена у 57 (95 %) випадках. У 21 хворого (36,8 %; ДІ 24,7–50,0 %) з ко-інфекцією ВІЛ-ТБ встановлений зв'язок між призначенням антиретровірусної терапії (АРТ) і розвитком туберкульозного менінгіту. У 19 (90,5 %) з них були наявні фактори ризику на момент призначення АРТ. У 15 (71,4 %) хворих були інші локалізації туберкульозу, крім туберкульозу центральної нервової системи (туберкульоз легень, туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів, туберкульоз сечостатевої системи). Середній рівень CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів на момент призначення АРТ складав (61,6 ± 16,9) клітин/мкл ( $p \leq 0,05$ ). В усіх випадках призначались стандартні режими антимікобактеріальної терапії і АРТ. 9 (42,8 %) хворих вилікувались. У 1 (4,7 %) хворого розвилась тяжка інвалідизація: периферичний тетрапарез і виражена церебрастенія. 11 пацієнтів померли, летальність складала — 52,4 % (ДІ 30,2–74,1 %).

**Висновки.** За нашими даними ТБ-СВІС є причиною туберкульозного менінгіту у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у 36,8 % випадків; (ДІ 24,7–50,0 %). Туберкульозний менінгіт завжди ускладнює прогноз при ТБ-СВІС, при цьому показник летальності складає 52,4 % (ДІ 30,2–74,1 %).

### Ключові слова

Туберкульоз, ВІЛ-інфекція, синдром відновлення імунної системи, антиретровірусна терапія.

В умовах швидкого поширення ВІЛ-інфекції в Україні зростає кількість хворих на ВІЛ, яким показана антиретровірусна терапія (АРТ). Унаслідок переважно пізнього діагностування ВІЛ-інфекції в нашій країні АРТ призначають

таким пацієнтам, які вже мають значний імунodefіцит і вияви опортуністичних інфекцій, насамперед туберкульозу.

Синдром відновлення імунної системи (СВІС або IRIS — immune reconstitution inflammatory syndrome) відомий науці з 1996 р. [52]. Частота розвитку СВІС серед усіх пацієнтів, що розпочали АРТ, оцінюється у 10–35 % [17, 52]. Виділяють два типи СВІС — парадоксальний і демаскувальний. При парадоксальному СВІС

спостерігається загострення симптомів наявної опортуністичної інфекції, а при демаскувальному СВІС виявляється опортуністична інфекція, раніше не діагностована [22, 23].

Туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи (ТБ-СВІС) — це посилена запальна імунна відповідь на антигени мікобактерій туберкульозу внаслідок відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів упродовж 6 міс після призначення АРТ. Туберкульоз-асоційований СВІС — найпоширеніша форма СВІС — спостерігається у 25–50 % [43]. ТБ-СВІС у пацієнтів з ВІЛ, які хворіли на туберкульоз на момент призначення АРТ, спостерігається у 15,7 % випадків [43], а серед дитячого контингенту — у 35 % [45]. ТБ-СВІС з неврологічними розладами спостерігається у 10–12 % усіх випадків ТБ-СВІС [47]. Летальність від усіх форм СВІС становить, за різними даними, 0–15 %, але при туберкульозному ураженні центральної нервової системи (ЦНС) досягає 75 % [47]. Крім того, ТБ-СВІС з неврологічними виявами у багатьох випадках призводить до стійкої інвалідизації [47].

Проблему ТБ-СВІС недостатньо вивчено в Україні внаслідок відсутності чітких критеріїв його діагностики, лікування та профілактики.

**Мета роботи** — за даними літературних джерел проаналізувати сучасні наукові напрями вивчення ТБ-СВІС.

### Матеріали та методи

Проаналізовано сучасні наукові публікації з англійських наукометричних баз за ключовими словами: синдром відновлення імунної системи, туберкульоз, ВІЛ, АРТ (IRIS, TB-IRIS, HIV, Tuberculosis, ART).

### Результати та обговорення

Висвітлено сучасні погляди на патогенез, сприяючі фактори, діагностику, клініку, лікування, прогноз і профілактику ТБ-СВІС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Знання основних факторів ризику дуже важливе і значно полегшує діагностику ТБ-СВІС. Наявність інфекції в організмі при вираженому імунodefіциті на момент первинного призначення АРТ вірогідно збільшує шанси розвитку СВІС. Частіше ТБ-СВІС розвивається в молодих осіб чоловічої статі. Встановлено, що різні режими АРТ по-різному впливають на частоту виникнення ТБ-СВІС. Має значення також і генетична схильність. [32, 43, 48, 50, 61].

Фактори ризику розвитку ТБ-СВІС за їхньою значущістю можна розташувати в такому порядку [32, 43]:

- Наявність активного туберкульозу на момент початку АРТ.
- Тяжка імуносупресія.
- Одночасний початок (або малий проміжок у часі) лікування туберкульозу і призначення АРТ.
- Асоціальний спосіб життя: наркоманія, алкоголізм.
- Генетична схильність.

До основних чинників, що сприяють розвитку ТБ-СВІС, відносять наявність локальних або поширених форм активного туберкульозу у хворих, які розпочинають АРТ [48, 50]. Значно підвищує ризик ТБ-СВІС низький початковий вміст CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів (нижче 50 кл/мкл) і високий вихідний показник вірусного навантаження (ВН) (понад 100 000 РНК копій/мкл). Але відомо багато випадків, коли ТБ-СВІС розвивається в пацієнтів з відносно високими показниками CD4. Тому не тільки значна імуносупресія сприяє розвитку ТБ-СВІС, а й наявність дизрегуляції імунної відповіді [6, 49, 57] на антигени *M. tuberculosis* у перші тижні після призначення ефективної схеми АРТ провокує маніфестацію синдрому ТБ-СВІС. Виникненню такого імунного дисбалансу сприяє швидке зниження ВН і, як результат, стрімке відновлення популяції CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів [13, 25]. Але різні субпопуляції CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, а саме ефекторні (Th-17) і регуляторні (Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) під час імунної реконституції відновлюються нерівномірно [6, 57]. При ТБ-СВІС спостерігається недостатнє відновлення і пригнічення саме регуляторної субпопуляції CD4<sup>+</sup> (Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-клітини) і активація ефекторної субпопуляції (Th-17-клітини), що призводить до значної продукції прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкіни ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-7, інтерферон-гамма (IFN-γ) і фактор некрозу пухлин-альфа (TNF-α) [12, 17, 19–21, 51, 52]. Важливу роль у розвитку ТБ-СВІС відіграють макрофаги, НК (натуральні кілери) та інші антиген-презентувальні клітини, які експресують на своїй поверхні специфічні антигени, що зрештою підсилює запальний процес [3, 14, 17, 18, 48, 50, 52, 58].

Наявні докази зв'язку ТБ-СВІС з певним HLA-фенотипом, а також з поліморфізмом генів, які відповідають за продукцію цитокінів ІЛ-4, ІЛ-6, IFN-γ і TNF-α [12, 19, 51].

Патоморфологічно для ТБ-СВІС характерні: генералізація туберкульозного процесу, поліорганність ураження із залученням легень, лімфатичних вузлів, серозних оболонок, кісток і суглобів, паренхіматозних органів (селезінка, печінка), брижових лімфатичних вузлів та кишечника, сечостатевої системи, ЦНС [2].

Основними патоморфологічними формами ураження нервової системи при ТБ-СВІС є базальні менінгіти та менінгоенцефаліти [2], туберкуломи та абсцеси з локалізацією переважно в півкулях головного мозку, вогнища ішемії, мієліти, радикуломієлопатії [36, 47].

При патогістологічному дослідженні спостерігається запальна інфільтрація з переважанням в інфільтратах Т-лімфоцитів, нейтрофілів. Характерне запальне розплавлення лімфатичних вузлів і утворення абсцесів [36, 47].

Останнім часом у клінічній інфектології та фтизіатрії склались певні підходи до діагностики ТБ-СВІС. СВІС визначають як клітинне відновлення імунної системи при вірусологічній ефективності АРТ, на тлі якої прогресує запальний процес. Запідозрити розвиток ТБ-СВІС можна в таких випадках: по-перше — це загострення туберкульозного процесу після початку АРТ, а саме: виникнення поширених, дисемінованих форм, туберкульозного менінгіту, менінгоенцефаліту, інших позалегенових форм у пацієнтів з наявним активним туберкульозом [61]; по-друге — розвиток поширеного туберкульозу в осіб, які раніше лікувались і вилікувались від туберкульозу; по-третє — виникнення туберкульозу в пацієнтів, які раніше ніколи не хворіли на цю недугу. Важливим предиктором ТБ-СВІС може стати швидке зниження ВН після початку АРТ та стрімке підвищення вмісту у крові  $CD4^+$ -лімфоцитів. При цьому необхідно зазначити, що завжди є часовий зв'язок між початком АРТ і СВІС. СВІС розвивається у відповідь на АРТ найчастіше через 15 діб, але не пізніше ніж через 3 міс після її початку [42].

Абсолютних критеріїв діагнозу СВІС наразі немає, проте є рекомендації, як користуватися шкалами, розробленими М.А. Френчем (2004) і Дж. Робертсоном (2006) [18].

### **Діагностичні критерії Френча**

#### *Великі критерії*

А. Атипичний розвиток опортуністичних захворювань (зокрема й туберкульозу) та пухлин у пацієнтів після призначення ефективної (імуннологічно і вірусологічно) антиретровірусної терапії, який виявляється:

- локальним захворюванням;
- надлишковою запальною реакцією;
- атиповою запальною реакцією в уражених органах і тканинах;
- прогресуванням органної дисфункції і погіршенням перебігу захворювань, які існували раніше й ефективно піддавались етіотропному лікуванню (спостерігалась позитивна динаміка) до початку АРТ.

В. Значне зниження ВН більше ніж у 10 разів від вихідного рівня.

#### *Малі критерії:*

- стрімке підвищення вмісту  $CD4^+$ -лімфоцитів у крові;
- посилення імунної відповіді;
- спонтанне вилікування (спонтанне зникнення симптомів СВІС) на тлі АРТ, що триває.

Діагноз СВІС за критеріями Френча встановлюють за наявності двох великих критеріїв (А + В) або одного великого і двох малих критеріїв.

### **Діагностичні критерії Робертсона**

#### *Обов'язкові:*

- погіршення перебігу запальних захворювань;
- зв'язок у часі з початком АРТ;
- відмінність клінічних симптомів раніше виявлених і перенесених захворювань або типовий перебіг перенесеного інфекційного захворювання до початку АРТ;
- значне зниження ВН (РНК ВІЛ) більше ніж у 10 разів від вихідного рівня (до призначення АРТ).

#### *Допоміжні критерії:*

- підвищення вмісту  $CD4^+$ -лімфоцитів у крові більше ніж на 25 клітин/мкл від вихідного рівня;
- гістологічне підтверджене гранулематозне запалення або нетипово-надлишково запальна реакція у тканинах.

Як лабораторні маркери для діагностики ТБ-СВІС пропонують використовувати рівень ІІ6, ІІ18, С-реактивного протеїну в сироватці крові та лікворі [6, 12, 20, 51, 53], а також  $CD69^+$  НК-клітин у крові [46, 53].

Проводячи диференційну діагностику, ТБ-СВІС слід відрізнити від прогресування ВІЛ-інфекції на тлі неефективної АРТ [61], коли також спостерігається погіршення перебігу наявних опортуністичних інфекцій, туберкульозу, погіршення загального стану, виражені запальні реакції. У таких випадках рекомендовано звернути увагу на показники  $CD4$  та ВН [32]. У разі неефективності АРТ, що може бути зумовлена резистентністю ВІЛ до антиретровірусних препаратів, несумісністю призначених препаратів, розвитком лікарсько-стійких форм туберкульозу, поганою прихильністю хворих до лікування, асоціальною поведінкою тощо, динаміка рівнів  $CD4$  та ВН завжди негативна. Має діагностичне значення попередня наявність факторів ризику СВІС та погіршення перебігу туберкульозу після початку АРТ [40].

Зазвичай ТБ-СВІС маніфестує через 14–21 день після початку АРТ [61, 39]. Клінічно виявляється погіршенням загального стану, посиленням загального інтоксикаційного синдрому, а саме лихоманкою до фебрильних цифр,

підливістю, погіршенням апетиту, слабкістю, апатією. Спостерігається посилення кашлю, задишка, збільшення і нагноювання периферичних лімфатичних вузлів, переважно піднижньо-щелепних, шийних, пахових, пахвинних [2, 40]. ТБ-СВІС може виявлятися шкірними абсцесами, плевритами, перикардитами, специфічним ураженням кишечника, дихальною і серцевою недостатністю. Рентгенологічно спостерігається картина загострення і генералізації туберкульозного процесу: поява нових інфільтратів, дисемінації, зокрема міліарної, збільшення у розмірах внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, наявність вільної рідини у плевральній порожнині і порожнині перикарду [2, 34, 43].

ТБ-СВІС з неврологічними виявами діагностують у 12 % усіх випадків. ТБ-СВІС є найчастішою причиною ураження нервової системи впродовж першого року після призначення АРТ [16, 56].

Неврологічні вияви ТБ-СВІС охоплюють менінгіт [2, 16, 47, 56, 59], внутрішньочерепні туберкуломи [4, 15, 30, 38, 47], абсцеси головного мозку [30, 60], радикуломієліт [4, 47, 59], спінальні епідуральні абсцеси [4].

Симптоми ураження ЦНС характеризуються виявами загальномоозкового синдрому та симптомами вогнищевих уражень [2, 5].

У хворих на тлі відносного благополуччя раптово з'являються головний біль, біль у шії, нудота, блювання, різка слабкість, світлобоязнь, виражені вегетативні розлади — підливість, почервоніння шкіри, дермографізм. Відзначаються ригідність потиличних м'язів, симптоми натягу.

Характерні ознаки ураження черепних нервів: парез лицьового нерва виявляється асиметрією обличчя, парез окоорухового і відвідного нервів дає косоокість, ураження язико-глоткового нерва — девіацією язика і порушенням ковтання. Останнє унеможливає приймання препаратів *per os*.

Якщо до запального процесу залучається речовина мозку, виникають симптоми вогнищевого ураження: парези і паралічі кінцівок за центральним типом, порушення мови. Зорові порушення характеризуються двоїнням в очах, звуженням полів зору, а іноді повною сліпотою. Нерідко відмічають психічні вияви — марення, галюцинації, вияви агресії. Судомні напади частіше генералізовані, але можуть бути локальними [2, 5, 31, 36].

Наростання набряку-набухання головного мозку виявляється прогресуванням розладів свідомості, порушенням дихання, зниженням АТ.

Зміни в лікворі при ТБ-СВІС мають певні особливості. На відміну від класичних випадків туберкульозного менінгіту в пацієнтів без ВІЛ для ТБ-СВІС характерне підвищення рівня нейт-

рофільних гранулоцитів. Високий рівень нейтрофілів у лікворі на початку захворювання є несприятливою прогностичною ознакою при ТБ-СВІС, і навпаки, зниження рівня нейтрофілів під впливом лікування поліпшує прогноз і знижує летальність [2, 5, 35].

Специфічну терапію ТБ-СВІС розроблено недостатньо. Показали свою ефективність нестероїдні протизапальні препарати (мелоксикам [61]), а у тяжчих випадках — і в разі залучення до процесу ЦНС — глюкокортикостероїди, а саме преднізолон [41]. Додавання преднізолону до схеми терапії знижує вияви запалення, сприяє розсмоктуванню вогнищево-інфільтративних змін у легенях, знижує вияви туберкульозного менінгіту, менінгоенцефаліту, поліпшує прогноз захворювання [37, 41, 54]. Але треба пам'ятати про значну імуносупресивну дію глюкокортикостероїдів, що не бажано при ВІЛ-інфекції. Тому антимікобактеріальну, а також протигрибкову і протипневмоцистну терапію при застосуванні глюкокортикостероїдів рекомендовано посилити. Глюкокортикостероїди не рекомендовані хворим із множинною лікарською стійкістю [39]. Здебільшого при ТБ-СВІС АРТ не слід відмінити, якщо немає загрози для життя [40, 61].

Деякими дослідженнями доведено ефективність препаратів талідаміду, монтелукасту, гідрохлорохіну та інгібіторів ІNF- $\gamma$  [8, 10, 11, 24, 33].

Зарубіжні джерела свідчать про відносно сприятливий прогноз при ТБ-СВІС. Летальність оцінюють у 0–15 % [40]. У вітчизняних умовах у зв'язку зі значною поширеністю серед населення ЛТБІ й активного туберкульозу з хіміорезистентністю, несвоєчасною діагностикою ВІЛ-інфекції, пізнім зверненням по медичну допомогу прогноз завжди несприятливий. Ураження ЦНС при ТБ-СВІС завжди погіршує прогноз [2, 5, 61]. За деякими оцінками [47], летальність при ТБ-СВІС з неврологічними виявами сягає 75 %. Прогноз для життя залежить від багатьох факторів. Насамперед це своєчасність діагностики ТБ-СВІС і адекватність призначеної схеми лікування, яка своєю чергою залежить від обізнаності лікарів у питанні СВІС. Велике значення для прогнозу має оснащеність лікувального закладу, наявність палат інтенсивної терапії, присутність у штаті консультантів різних профілів (насамперед неврологів, анестезіологів, хірургів). Несприятливо впливають на прогноз супутні захворювання і стани, розвиток множинної лікарської стійкості до протитуберкульозних препаратів [39].

Вирішальне значення у профілактиці ТБ-СВІС має рання діагностика ВІЛ-інфекції і призначення АРТ до розвитку тяжкої імуносупресії. Важливо своєчасно виявляти й ефективно лікувати



опортуністичні інфекції, зокрема туберкульоз, до початку АРТ [61]. Хворих, яким буде призначено АРТ, слід ретельно обстежувати для виявлення латентних і субклінічних форм туберкульозу й інших опортуністичних інфекцій [7, 61]. У разі виявлення ЛТБІ у хворих з ВІЛ обов'язково проводять курси профілактичного лікування [29].

У пацієнтів з ко-інфекцією ТБ-ВІЛ бажано відкласти призначення АРТ, а попередньо провести курс протитуберкульозного лікування від 2 до 8 тиж [9, 55], обов'язково з урахуванням хіміорезистентності [39]. Є рекомендації негайно розпочинати АРТ паралельно з призначенням антимікобактеріальної терапії при рівні  $CD4^+$ -лімфоцитів до 50 клітин/мкл [1, 26, 44].

Вивчається ефективність превентивного застосування мелоксикаму та преднізолону для запобігання розвитку ТБ-СВІС у ВІЛ-інфікованих, які мають фактори ризику [61].

З метою оцінити частоту ТБ-СВІС та летальність від цього синдрому серед хворих з туберкульозним ураженням ЦНС нами було проведено ретроспективний аналіз 60 випадків підтвердженого туберкульозного менінгіту у хворих, які спостерігались у протитуберкульозних закладах м. Києва і Київської області у 2017–2019 рр.

Ко-інфекцію ВІЛ-ТБ серед цих пацієнтів було підтверджено у 57 (95 %) випадках. У 21 пацієнта (36,8 %; 95 % ДІ 24,7–50,0 %) з ко-інфекцією ВІЛ-ТБ вдалось простежити зв'язок між призначенням АРТ і розвитком туберкульозного менінгіту. У 19 (90,5 %) з них були наявними фактори ризику на момент призначення АРТ. У 15 (71,4 %) хворих були інші локалізації туберкульозу, крім ТБ ЦНС (туберкульоз легень,

туберкульоз внутрішньогрудних і периферичних лімфатичних вузлів, туберкульоз сечостатевої системи). Середній рівень  $CD4^+$ -лімфоцитів на момент призначення АРТ складав ( $61,6 \pm 16,9$ ) клітин/мкл ( $p \leq 0,05$ ), при цьому у 2 (9,5 %) пацієнтів цей показник був відносно високим — понад 200 клітин/мкл.

Усі хворі отримували стандартні режими антимікобактеріальної терапії і АРТ, в усіх випадках призначався дексаметазон у дозах 8–12 мг на добу терміном на 2–3 міс. Вилікування настало у 9 (42,8 %) хворих, в 1 (4,7 %) пацієнта розвинулась тяжка інвалідизація: в'ялий периферичний тетрапарез і виражена церебрас-тенія, 11 пацієнтів померли, летальність склала 52,4 % (95 % ДІ 30,2–74,1 %).

## Висновки

Попри певні труднощі діагностики, діагноз ТБ-СВІС можна і необхідно встановлювати у пацієнтів, які отримують АРТ, спираючись на характерну клінічну картину, лабораторні дані, наявність сприяючих факторів. Своєчасна діагностика ТБ-СВІС дає можливість запобігти тяжким наслідкам і покращити прогноз. Лікарі інфекціоністи, фтизіатри, пульмонологи, неврологи, лікарі загальної практики повинні бути обізнаними в питаннях ТБ-СВІС.

Ризик розвитку ТБ-СВІС можна знизити за умови раннього призначення АРТ ВІЛ-інфікованим пацієнтам, своєчасної діагностики і лікування туберкульозу та інших опортуністичних інфекцій до призначення АРТ.

Проблема ТБ-СВІС надзвичайно важлива, але ще недостатньо вивчена і потребує подальших наукових пошуків.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — В.І. Петренко, О.В. Стополянський; збір матеріалу — В.В. Кравченко, С.В. Карташова, Л.В. Стополянська; обробка матеріалу, написання тексту — О.В. Стополянський, Я.В. Бондаренко, І.О. Галан; редагування — В.І. Петренко, О.В. Стополянський, Я.В. Бондаренко.

## Список літератури

1. Abdool Karim S.S., Naidoo K., Grobler A. et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 362 (8).— P. 697–706.
2. Agarwal U., Kumar A., Behera D. et al. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: meningitis a potentially life threatening manifestation // *AIDS Res. Ther.*— 2012.— Vol. 9 (1).— P. 17.
3. Andrade B.B., Singh A., Narendran G. et al. Mycobacterial antigen driven activation of  $CD14^+$   $CD16^+$  monocytes is a predictor of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *PLoS Pathog.*— 2014.— Vol. 10.— P. e1004433.
4. Asselman V., Thienemann F., Pepper D.J. et al. Central nervous system disorders after starting antiretroviral therapy in South Africa // *AIDS.*— 2010.— Vol. 24.— P. 2871–2876.
5. Bahr N., Boulware D.R., Marais S. et al. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome // *Curr. Infect. Dis. ReP.* 2013.— Vol. 15 (6).— P. 583–593.
6. Barber D.L., Andrade B.B., McBerry C. et al. Role of IL-6 in Mycobacterium avium-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *J. Immunol.*— 2014.— Vol. 192.— P. 676–682. doi: 10.4049/jimmunol.1301004.
7. Bassett I.V., Wang B., Chetty S. et al. Intensive tuberculosis screening for HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in Durban, South Africa // *Clin. Infect. Dis.*— 2010.— Vol. 51.— P. 823–829.
8. Blackmore T.K., Manning L., Taylor W.J. et al. Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes // *Clin. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 47.— P. e83–e85.
9. Blanc F.X., Sok T., Laureillard D. et al. CAMELIA (ANRS 1295—CIPRA KH001) Study Team Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 365 (16).— P. 1471–1481.



10. Boelaert J.R., Goddeeris K.H., Vanopdenbosch L.J. et al. Relapsing meningitis caused by persistent cryptococcal antigens and immune reconstitution after the initiation of highly active antiretroviral therapy // *AIDS*.— 2004.— Vol. 18.— P. 1223–1224.
11. Brunel A.S., Reynes J., Tuaille E. et al. Thalidomide for steroid-dependent immune reconstitution inflammatory syndromes during AIDS // *AIDS*.— 2012.— Vol. 26 (16).— P. 2110–2112.
12. Boulware D.R., Meya D.B., Bergemann T.L. et al. Clinical features and serum biomarkers in HIV immune reconstitution inflammatory syndrome after cryptococcal meningitis: a prospective cohort study // *PLoS Med.*— 2010.— Vol. 7.— P. e1000384.
13. Chakrabarti L.A., Boucherie C., Bugault F. et al. Biomarkers of CD4+ T-cell activation as risk factors for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *AIDS*.— 2014.— Vol. 28.— P. 1593–1602.
14. Conradie E., Foulkes A.S., Ive P. et al. Natural killer cell activation distinguishes *Mycobacterium tuberculosis*-mediated immune reconstitution syndrome from chronic HIV and HIV/MTB coinfection // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*— 2011.— Vol. 58.— P. 309–318.
15. Crump J.A., Tyrer M.J., Lloyd-Owen S.J. et al. Miliary tuberculosis with paradoxical expansion of intracranial tuberculomas complicating human immunodeficiency virus infection in a patient receiving highly active antiretroviral therapy // *Clin. Infect. Dis.*— 1998.— Vol. 26.— P. 1008–1009.
16. Dautremere J., Pacanowski J., Girard P.M. et al. A new presentation of immune reconstitution inflammatory syndrome followed by a severe paradoxical reaction in an HIV-1 infected patient with tuberculous meningitis // *AIDS*.— 2007.— Vol. 21.— P. 381–382.
17. French M.A. Immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal // *Clin. Infect. Dis.*— 2009.— Vol. 48 (1).— P. 101–107. doi: 10.1086/595006.
18. French M.A., Price P., Stone S.F. Immune restoration disease after antiretroviral therapy // *AIDS*.— 2004.— Vol. 18 (12).— P. 1615–1627.
19. George V., Harrison L., Roach M. et al. Associations of plasma cytokine and microbial translocation biomarkers with immune reconstitution inflammatory syndrome // *J. Infect. Dis.*, 2017.— Vol. 216 (9).— P. 1159–1163. doi: 10.1093/infdis/jix460.
20. Goovaerts O., Jennes W., Massinga-Loembé M. et al. Antigen-specific interferon-gamma responses and innate cytokine balance in TB-IRIS // *PLoS One*.— 2014.— Vol. 9.— P. e113101.
21. Grant P.M., Komarow L., Lederman M.M. et al. Elevated interleukin 8 and T-helper 1 and T-helper 17 cytokine levels prior to antiretroviral therapy in participants who developed immune reconstitution inflammatory syndrome during ACTG A5164 // *J. Infect. Dis.*— 2012.— Vol. 206.— P. 1715–1723.
22. Haddow L.J., Colebunders R., Meintjes G. et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions // *Lancet Infect. Dis.*— 2010.— Vol. 10.— P. 791–802.
23. Haddow L.J., Easterbrook P.J., Mosam A. et al. Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a South African cohort // *Clin. Infect. Dis.*— 2009.— Vol. 49 (9).— P. 1424–1432.
24. Hardwick C., White D., Morris E. et al. Montelukast in the treatment of HIV associated immune reconstitution disease // *Sex. Transm. Infect.*— 2006.— Vol. 82 (6).— P. 513–514.
25. Haridas V., Pean P., Jasenosky L.D. et al. TB-IRIS, T-cell activation, and remodeling of the T-cell compartment in highly immunosuppressed HIV-infected patients with TB // *AIDS*.— 2015.— Vol. 29.— P. 263–273.
26. Havlir D.V., Kendall M.A., Ive P. et al. AIDS Clinical Trials Group Study A5221 Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis // *N. Eng. J. Med.*— 2011.— Vol. 365 (16).— P. 1482–1491.
27. Lai R.P., Meintjes G., Wilkinson K.A. et al. HIV-tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome is characterized by Toll-like receptor and inflammasome signalling // *Nat. Commun.*— 2015.— Vol. 6.— P. 8451.
28. Lawn S.D., Kranzer K., Edwards D.J. et al. Tuberculosis during the first year of antiretroviral therapy in a South African cohort using an intensive pretreatment screening strategy // *AIDS*.— 2010.— Vol. 24.— P. 1323–1328.
29. Lawn S.D., Meintjes G. Pathogenesis and prevention of immune reconstitution disease during antiretroviral therapy // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.*— 2011.— Vol. 9 (4).— P. 415–430.
30. Lee C.H., Lui C.C., Liu J.W. Immune reconstitution syndrome in a patient with AIDS with paradoxically deteriorating brain tuberculoma // *AIDS Patient. Care STDS*.— 2007.— Vol. 21.— P. 234–239.
31. Letang E., Almeida J.M., Miro J.M. et al. Predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome-associated with Kaposi sarcoma in Mozambique: a prospective study // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*— 2010.— Vol. 53.— P. 589–597. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181bc476f.
32. Letang E., Miró J.M., Nhampossa T. et al. Incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome in a rural area of Mozambique // *PLoS One*.— 2011.— Vol. 6 (2).— P. e16946.
33. Lortholary O., Fontanet A., Mémain N. et al. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France // *AIDS*.— 2005.— Vol. 19.— P. 1043–1049.
34. Luetkemeyer A.F., Kendall M.A., Nyirenda M. et al. Adult AIDS Clinical Trials Group A5221 Study Team Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A5221 STRIDE: timing, severity, and implications for HIV-TB programs // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*— 2014.— Vol. 65 (4).— P. 423–428.
35. Marais S., Pepper D.J., Schutz C. et al. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in a high HIV prevalence setting // *PLoS One*.— 2011.— Vol. 6.— P. e20077.
36. McCombe J.A., Auer R.N., Maingat F.G. et al. Neurologic immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV/AIDS: outcome and epidemiology // *Neurology*.— 2009.— Vol. 7 (29).— P. 835–841. doi: 10.1212/01.wnl.0000343854.80344.69.
37. McGee S., Hirschmann J. Use of corticosteroids in treating infectious diseases // *Arch. Intern. Med.*— 2008.— Vol. 168.— P. 1034–1046.
38. Manosuthi W., Kiertiburanakul S., Phoorisri T., Sungkanuparph S. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy // *J. Infect.*— 2006.— Vol. 53.— P. 357–363.
39. Meintjes G., Rangaka M.X., Maartens G. et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance // *Clin. Infect. Dis.*— 2009.— Vol. 48 (5).— P. 667–676.
40. Meintjes G., Scriven J., Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome // *Curr. HIV/AIDS Re.* 2012.— Vol. 9.— P. 238–250.
41. Meintjes G., Wilkinson R.J., Morrioni C. et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *AIDS*.— 2010.— Vol. 24.— P. 2381–2390.
42. Mok H.P., Hart E., Venkatesan P. Early development of immune reconstitution inflammatory syndrome related to *Pneumocystis pneumonia* after antiretroviral therapy // *Int. J. STD AIDS*.— 2014.— Vol. 25.— P. 373–377.
43. Müller M., Wandel S., Colebunders R. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.*— 2010.— Vol. 10.— P. 251–261.
44. Naidoo K., Yende-Zuma N., Padayatchi N. et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy initiation in patients with tuberculosis: findings from the SAPIt trial // *Ann. Intern. Med.*— 2012.— Vol. 157.— P. 313–324.
45. Orikiiriza J., Bakeera-Kitaka S., Musiime V. et al. The clinical pattern, prevalence, and factors associated with immune reconstitution inflammatory syndrome in Ugandan children // *AIDS*.— 2010.— Vol. 24.— P. 2009–2017.
46. Pean P., Nerrienet E., Madec Y. et al. Natural killer cell degranulation capacity predicts early onset of the immune reconstitution inflammatory syndrome [IRIS] in HIV-infected

- patients with tuberculosis // *Blood*.— 2012.— Vol. 119.— P. 3315–3320.
47. Pepper D.J., Marais S., Maartens G. et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series // *Clin. Infect. Dis.*— 2009.— Vol. 48.— P. e96–107.
  48. Ratnam I., Chiu C., Kandala N.B. et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort // *Clin. Infect. Dis.*— 2006.— Vol. 42.— P. 418–427.
  49. Ravimohan S., Tamuhla N., Steenhoff A.P. et al. Immunological profiling of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and non-immune reconstitution inflammatory syndrome death in HIV-infected adults with pulmonary tuberculosis starting antiretroviral therapy: a prospective observational cohort study // *Lancet Infect. Dis.*— 2015.— Vol. 15.— P. 429–438.
  50. Shelburne S.A., Visnegarwala F., Darcourt J. et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy // *AIDS*.— 2005.— Vol. 19.— P. 399–406.
  51. Tadokera R., Meintjes G., Skolimowska K.H. et al. accompanies HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome // *Eur. Respir. J.*— 2011.— Vol. 37 (5).— P. 1248–1259.
  52. Tan D.B., Yong Y.K., Tan H.Y. et al. Immunological profiles of immune restoration disease presenting as mycobacterial lymphadenitis and cryptococcal meningitis // *HIV Med.*— 2008.— Vol. 9.— P. 307–316.
  53. Tan H.Y., Yong Y.K., Andrade B.B. et al. Plasma interleukin-18 levels are a biomarker of innate immune responses that predict and characterize tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *AIDS*.— 2015.— Vol. 29.— P. 421–431.
  54. Thwaites G.E., Nguyen D.B., Nguyen H.D. et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 351.— P. 1741–1751.
  55. Török M.E., Farrar J.J. When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 365 (16).— P. 1538–1540.
  56. Torok M.E., Kambugu A., Wright E. Immune reconstitution disease of the central nervous system // *Curr. Opin. HIV AIDS*.— 2008.— Vol. 3.— P. 438–445.
  57. Tran H.T., Van den Bergh R., Loembé M.M. et al. Modulation of the complement system in monocytes contributes to tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *AIDS*.— 2013.— Vol. 27.— P. 1725–1734.
  58. Tran H.T., Van den Bergh R., Vu T.N. et al. The role of monocytes in the development of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *Immunobiol.*— 2014.— Vol. 219.— P. 337–344.
  59. Tuon F.F., Mulatti G.C., Pinto W.P. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with disseminated mycobacterial infection in patients with AIDS // *AIDS Patient. Care STDS*.— 2007.— Vol. 21.— P. 527–532.
  60. Vidal J.E., Cimerman S., Schiavon Nogueira R. et al. Paradoxical reaction during treatment of tuberculous brain abscess in a patient with AIDS // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao. Paulo.*— 2003.— Vol. 45.— P. 177–178.
  61. Walker N.F., Scriven J., Meintjes G., Wilkinson R.J. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients // *HIV AIDS (Auckl.)*.— 2015.— Vol. 7.— P. 49–64. doi: 10.2147/HI.VS42328.

В.И. Петренко<sup>1</sup>, А.В. Стополянський<sup>1</sup>, Я.В. Бондаренко<sup>1</sup>, И.О. Галан<sup>1</sup>, В.В. Кравченко<sup>2</sup>, С.В. Карташова<sup>2</sup>, Л.В. Стополянская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

<sup>2</sup>КНП КОС «Киевский областной противотуберкулезный центр», Боярка

## Туберкулез-ассоциированный синдром восстановления иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов: современное состояние проблемы

Туберкулез-ассоциированный синдром восстановления иммунитета (ТБ-СВИС) представляет собой усиленный воспалительный иммунный ответ на антигены *Mycobacterium tuberculosis*, вызванный восстановлением иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов в течение 6 мес после назначения антиретровирусной терапии.

**Цель работы** — оценить частоту ТБ-СВИС у больных с туберкулезным менингитом и летальность, вызванную этим синдромом.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 60 случаев подтвержденного туберкулезного менингита у больных, которые лечились в противотуберкулезных учреждениях г. Киева и Киевской области в 2017–2019 гг. Изучалась медицинская документация больных: истории болезни и амбулаторные карты.

**Результаты и обсуждение.** Ко-инфекция ВИЧ-ТБ среди пациентов была подтверждена в 57 (95 %) случаях. У 21 больного (36,8 %; ДИ 24,7–50,0 %) с ко-инфекцией ВИЧ-ТБ установлена связь между назначением антиретровирусной терапии (АРТ) и развитием туберкулезного менингита. У 19 (90,5 %) из них имелись факторы риска на момент назначения АРТ. У 15 (71,4 %) больных были другие локализации туберкулеза, кроме туберкулеза центральной нервной системы (туберкулез легких, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, туберкулез периферических лимфатических узлов, туберкулез мочеполовой системы). Средний уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов на момент назначения АРТ составлял (61,6 ± 16,9) клеток/мкл (p ≤ 0,05). Во всех случаях назначались стандартные режимы антимикобактериальной терапии и АРТ. 9 больных (42,8 %) излечились. У 1 (4,7 %) больного развилась тяжелая инвалидизация: периферические тетрапарез и выраженная церебрастения. 11 пациентов умерли, летальность составляла — 52,4 % (ДИ 30,2–74,1 %).

**Выводы.** По нашим данным ТВ-СВИС является причиной туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных пациентов в 36,8 % случаев (ДИ 24,7–50,0 %). Туберкулезный менингит всегда усложняет прогноз при ТВ-СВИС, при этом показатель летальности составляет 52,4 % (ДИ 30,2–74,1 %).

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

V.I. Petrenko<sup>1</sup>, O.V. Stopolyanskiy<sup>1</sup>, Ya.V. Bondarenko<sup>1</sup>, I.O. Galan<sup>1</sup>, V.V. Kravchenko<sup>2</sup>,  
S.V. Kartashova<sup>2</sup>, L.V. Stopolyanska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Kyiv Regional Tuberculosis Center, Boyarka, Ukraine

## Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: the current state of the problem

Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) is an enhanced inflammatory immune response to *Mycobacterium tuberculosis* antigens due to immune system recovery in HIV-infected patients within 6 months of antiretroviral therapy (ART).

**Objective** – to assess the incidence of TB-IRIS in patients with tuberculous meningitis. Evaluation of mortality caused by TB-IRIS.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of 60 cases of confirmed tuberculous meningitis in patients who were treated in anti-tuberculosis institutions in Kiev and Kiev region in 2017–2019 was carried out. The medical records of the patients were studied.

**Results and discussion.** Co-infection with HIV-TB among patients was confirmed in 57 (95 %) cases. In 21 patients (36.8 %; CI 24.7–50.0 %) with HIV-TB co-infection, a link was established between the appointment of ART and the development of tuberculous meningitis. 19 (90.5 %) of them had risk factors at the time of ART. Fifteen (71.4 %) patients had other localizations of tuberculosis besides tuberculosis of the central nervous system (pulmonary tuberculosis, tuberculosis of intrathoracic lymph nodes, tuberculosis of peripheral lymph nodes, tuberculosis of the genitourinary system). The mean CD4<sup>+</sup>-lymphocyte count before ART was (61.6 ± 16.9) cells/μL (p ≤ 0.05). All patients were prescribed standard antimycobacterial therapy and ART. 9 (42.8 %) patients were cured. One (4.7 %) developed severe disability: peripheral tetraparesis and severe cerebrosinesthesia. 11 patients died, mortality was 52.4 % (CI 30.2–74.1 %).

**Conclusions.** TB-IRIS is the cause of tuberculous meningitis in HIV-infected patients in 36.8 % of cases; (CI 24.7–50.0 %). Tuberculous meningitis always complicates the prognosis with TB-IRIS, while the mortality rate is 52.4 % (CI 30.2–74.1 %).

**Key words:** tuberculosis, HIV infection, immune reconstitution inflammatory syndrome, antiretroviral therapy.

---

### Контактна інформація:

Стополянський Олександр Вікторович, асист. кафедри фізіотерії та пульмонології НМУ імені О.О. Богомольця  
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13  
E-mail: stopolyanskiy@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 16 лютого 2021 р.



І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, К.Л. Сердюк  
Сумський державний університет

## Захворюваність на туберкульоз кісток і суглобів у Сумській області

Кістки та суглоби поміж інших позалегенових органів уражуються туберкульозом найчастіше, клінічна картина нерідко має «прихований» характер, тому діагностика захворювання затягується на тривалий час з усіма негативними наслідками.

**Мета роботи** — дослідити тенденцію захворюваності на туберкульоз кістково-суглобової локалізації мешканців Сумської області протягом останніх років та привернути увагу лікарів загального профілю до нагальної проблеми сьогодення.

**Матеріали та методи.** Нами проаналізовано захворюваність на туберкульоз кісток та суглобів мешканців Сумської області протягом 2007–2019 рр. За цей період в області зареєстровано 200 хворих на кістково-суглобовий туберкульоз.

**Результати та обговорення.** За останніх 13 років кількість хворих на туберкульоз кістково-суглобової локалізації становила у середньому 2,5 % поміж усіх уперше виявлених процесів. Туберкульоз хребта (спондиліт) мав місце у 119 (59,5 %) хворих, специфічне запалення кульшового суглоба — у 49 (24,5 %) осіб, колінного — в 11 (5,5 %), гомілковостопного — у 6 (3,0 %). У 15 (7,5 %) хворих встановлено туберкульоз інших кісток і суглобів. Уперше визнано інвалідами 60 (50,4 %) хворих на туберкульозний спондиліт. Із них I групу було встановлено у 19 (31,7 %) осіб, II — у 25 (41,7 %), III — у 16 (26,6 %).

**Висновки.** В останні роки в Сумській області спостерігається збільшення питомої ваги хворих на кістково-суглобовий туберкульоз поміж усіх уперше виявлених хворих. Найчастіше поміж туберкульозу кісток та суглобів уражується хребет (59,5 %). При цьому значне ураження (3–4 хребці) зафіксовано у 23 (19,3 %) осіб, 5 і більше хребців — у 19 (16,0 %) хворих. Хворі на туберкульозний спондиліт у 50,4 % випадків стійко втратили працездатність. Більшість хворих I і II груп інвалідності та значна кількість хворих III групи потребують оперативного втручання, без виконання якого залишаються незворотні зміни у хребцях, які призводять до посилення медико-біологічної і соціальної інвалідизації.

### Ключові слова

Туберкульоз, кістки, суглоби, хребет, захворюваність.

Епідеміологічна ситуація з туберкульозу (ТБ) в Україні на перший погляд покращилася. У 2019 р. в Україні спостерігалось зниження захворюваності на ТБ (з 62,3 до 60,1 на 100 тис. населення) та смертності (з 9,4 до 8,8 на 100 тис. населення) від цієї недуги. Водночас захворюваність дітей зросла на 1,1 %, а показник захворюваності підлітків збільшився на 5,3 % [7]. При цьому темпи підвищення ефективності лікування хворих на ТБ в Україні є недостатніми для досягнення цільового показника ВООЗ (до 2025 р. має бути 90 % хворих, які мають успішне лікування). Поміж хво-

рих на чутливий до протитуберкульозних препаратів ТБ близько 77 % отримали ефективне лікування. Лише 49 % хворих на мультирезистентний ТБ мали задовільний результат лікування. Тільки 37 % хворих на ТБ із розширеною резистентністю успішно вилікувалися [10]. Наведене сприяє «зміцненню» резервуара туберкульозної інфекції.

Окрім цього, питома вага позалегенових форм цієї недуги залишається відносно невисокою — 8–10 % (2018 р. — 8,7 %, 2019 — 9,5 %) [7]. Співвідношення позалегенових форм до легенових становить 1 : 10 — 1 : 11. У розвинених країнах воно сягає 1 : 2 (Канада), 1 : 3 (США), 1 : 4 (Німеччина, Швейцарія) [6]. З одного боку, це по-



в'язано з особливостями реєстрації випадків ТБ в Україні (у разі поєднання ТБ легень з позалегеневою його формою випадок реєструється як легеневий ТБ). З іншого — може свідчити про недовиявлення ТБ позалегеневої локалізації [6].

Кістково-суглобовий туберкульоз (КСТ) займає друге місце поміж усіх клінічних форм ТБ і становить близько 2,6 %, «посідаючи» при цьому перше місце серед форм ТБ позалегеневої локалізації. КСТ фіксується у 10–35 % хворих на вперше виявлений ТБ [6, 9]. Відбувається збільшення показника захворюваності на КСТ в осіб молодого віку [8].

Оскільки специфічний процес частіше уражає кістки, що містять губчасту тканину, встановлено, що близько 40 % КСТ припадає на хребет, 20–25 % — на тазові та стегнові кістки, 10–15 % — на колінні суглоби. Туберкульоз інших кісток та суглобів трапляється рідше [3, 6, 9].

З метою діагностики туберкульозного спондиліту автори рекомендують комплексне променеве дослідження з використанням як комп'ютерної томографії (КТ), так і магнітно-резонансної томографії (МРТ). Оскільки МРТ дає змогу оцінити ступінь ураження спинного мозку та прилеглих тканин, а КТ — ступінь і характер ураження кісткової тканини, джерела літератури пропонують порівнювати отримані результати при цих дослідженнях з традиційним рентгенологічним обстеженням [1, 3, 8, 5, 9]. Проте виявити на ранніх стадіях кісткову деструкцію із секвестрами вдається лише за допомогою КТ [1, 8].

Окрім цього, автори [2, 3, 5, 8, 9] наголошують на необхідності проведення пункцій кісткових утворів з метою проведення гістологічних, мікробіологічних та молекулярно-генетичних досліджень біоптатів.

Метод полімеразно-ланцюгової реакції зарекомендував себе як швидкий, простий та безпечний, чутливість якого становить 86,7 %, специфічність — 92,0 %, а загальна цінність тесту — 88,2 % [2, 4, 5]. При цьому бактеріологічний метод дослідження показав низьку ефективність [2].

Діагностика туберкульозного спондиліту вимагає значного покращення, оскільки відомо, що від маніфестації КСТ до встановлення діагнозу минає від 4–6 міс до 1–2 років [2, 6]. Частота ж діагностичних помилок сягає 40–75 % [2]. Основними причинами пізньої верифікації процесу автори вважають прихований перебіг процесу та відсутність належної налаштованості лікарів первинної медичної ланки [6]. Особливе занепокоєння викликає відсутність кваліфікованих кадрів з діагностики та лікування ТБ кісток і суглобів та відсутність належної матеріально-технічної бази практично в усіх регіонах

України. Про обмежені фінансові можливості хворих ми вже не говоримо. Окремою проблемою залишається недостатня обізнаність лікарів загально-лікувальної мережі щодо діагностики і лікування КСТ. Наслідками «слабких» ланок навколо туберкульозних проблем є розвиток ускладнень КСТ, які невідворотно призводять до втрати працездатності та ранньої інвалідності. Поміж уперше виявлених хворих на ТБ питома вага осіб із за давними та ускладненими формами КСТ сягає 52,7–80,0 % [6]. Усе це зумовлює тяжкі наслідки захворювання у медико-біологічному та соціальному аспектах.

**Актуальність проблеми.** Оскільки кістки та суглоби поміж інших позалегеневих органів уражаються ТБ найчастіше, клінічна картина нерідко має «прихований» характер, а діагностика захворювання затягується на тривалий час з усіма негативними наслідками, актуальним залишається вивчення проблеми епідеміологічних показників КСТ поміж мешканців Сумської області.

**Мета роботи** — дослідити тенденцію захворюваності на ТБ кістково-суглобової локалізації мешканців Сумської області протягом останніх років та привернути увагу лікарів загального профілю до нагальної проблеми сьогодення.

## Матеріали та методи

Нами проаналізовано захворюваність на ТБ кісток та суглобів мешканців Сумської області протягом 2007–2019 рр. За цей період в області зареєстровано 200 хворих на КСТ. Абсолютну кількість хворих на нові випадки ТБ в цілому та КСТ зокрема у нашій області наведено в табл. 1.

В останні роки спостерігається тенденція до зростання абсолютної кількості хворих на КСТ поміж усіх форм уперше виявленого ТБ. Загалом за останніх 13 років кількість хворих на ТБ кістково-суглобової локалізації становив у середньому 2,5 % поміж усіх уперше виявлених процесів.

Поміж захворілих на КСТ осіб чоловічої статі було 116 (58,0 %), жіночої — 84 (42,0 %), що більше на користь осіб чоловічої статі в 1,4 разу.

Поміж захворілих переважали особи віком понад 60 років — 47 (23,5 %), осіб віком 50–59 років було 43 (21,5 %), віком 30–39 років — 42 (21,0 %), віком 40–49 років — 38 (19,0 %) (табл. 2).

Мешканців міст поміж виявлених хворих було 129 (64,5 %) осіб, сільських мешканців — 71 (35,5 %), що більше в 1,8 разу ( $p < 0,05$ ), це підтверджує важливість впливу зовнішнього середовища на гальмування резистентності щодо розвитку ТБ кісткової системи.

Туберкульоз хребта (спондиліт) мав місце в 119 (59,5 %) хворих, специфічне запалення кульшового суглоба — у 49 (24,5 %) осіб, колінного —



Таблиця 1. Кількість хворих на нові випадки туберкульозу в Сумській області за 2007—2019 рр.

Роки	Загальна кількість хворих на ТБ	Кількість хворих на КСТ	
		Абс.	%
2007	666	11	1,7
2008	657	12	1,8
2009	594	14	2,4
2010	597	9	1,5
2011	663	12	1,8
2012	651	13	2,0
2013	645	14	2,2
2014	612	15	2,5
2015	623	12	1,9
2016	615	17	2,8
2017	603	25	4,1
2018	602	19	3,1
2019	538	27	5,0
Разом	8066	200	2,5

Таблиця 3. Локалізація кістково-суглобового туберкульозу

Локалізація	Абс.	%
Хребет	119	59,5
Кульшовий суглоб	49	24,5
Колінний суглоб	11	5,5
Гомілковостопний суглоб	6	3,0
Інші	15	7,5
Разом	200	100,0

Таблиця 2. Розподіл хворих на кістково-суглобовий туберкульоз за віковим цензом

Вік	Абс.	%
До 19 років	9	4,5
20—29 років	21	10,5
30—39 років	42	21,0
40—49 років	38	19,0
50—59 років	43	21,5
60 і більше років	47	23,5
Разом	200	100,0

Таблиця 4. Локалізація туберкульозу хребта

Відділи хребта	Кількість хворих	
	Абс.	%
Шийний	5	4,2
Грудний	49	41,2
Грудо-поперековий	22	18,5
Поперековий	38	31,9
Попереково-крижовий	3	2,5
Крижовий	2	1,7
Разом	119	100,0

Таблиця 5. Частота ураження хребців

1—2 хребці		3—4 хребці		5 і більше хребців	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
77	64,7	23	19,3	19	16,0

Таблиця 6. Первинний вихід на інвалідність хворих на туберкульозний спондиліт

Рік	Кількість спондилітів	Встановлено інвалідність		З них:					
				I група		II група		III група	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2007	7	6	85,7	3	50,0	2	33,3	1	16,7
2008	7	7	100,0	2	28,6	4	57,1	1	14,3
2009	4	1	25,0	0	0	1	100,0	0	0
2010	5	3	60,0	1	33,3	1	33,3	1	33,3
2011	9	4	44,4	1	25,0	2	50,0	1	25,0
2012	5	4	80,0	2	50,0	2	50,0	0	0
2013	7	3	42,9	1	33,3	1	33,3	1	33,3
2014	11	6	54,5	3	50,0	2	33,3	1	16,7
2015	10	5	50,0	1	20,0	2	40,0	2	40,0
2016	12	4	33,3	1	25,0	1	25,0	2	50,0
2017	17	5	29,4	1	20,0	3	60,0	1	20,0
2018	7	3	42,9	1	33,3	1	33,3	1	33,3
2019	18	9	50,0	2	22,2	3	33,3	4	44,4
Разом	119	60	50,4	19	31,7	25	41,7	16	26,6

в 11 (5,5 %), гомілковостопного — у 6 (3,0 %). У 15 (7,5 %) хворих встановлено ТБ інших кісток і суглобів (табл. 3).

Оскільки найчастіше специфічний процес локалізувався у хребті, нами проаналізовано ураженість різних його відділів (табл. 4).

Найчастіше специфічне запалення грудного відділу хребта спостерігали у 49 (41,2 %) хворих, ураження поперекового відділу — у 38 (31,9 %) осіб, грудо-поперекового — у 22 (18,5 %). Туберкульоз хребців шийного, попереково-крижового та крижового відділів виявили у 5 (4,2 %), 3 (2,5 %) та 2 (1,7 %) хворих відповідно.

Залучення до специфічного процесу 1–2 хребців спостерігалось у 77 (64,7 %) хворих, ураження 3–4 хребців зафіксовано у 23 (19,3 %) осіб, значне поширення ТБ (5 і більше хребців) — у 92 хворих (16,0 %) (табл. 5).

Отже, ураження більше 3 хребців мало місце у 27 (35,1) осіб, що значно вплинуло на поширення процесу на нервові структури та паравертебральні тканини і призвело до розвитку різноманітних ускладнень та до стійкої і тривалої втрати працездатності (табл. 6).

Загалом уперше визнано інвалідами 60 (50,4 %) хворих на туберкульозний спондиліт. З них

I групу було встановлено у 19 (31,7 %) осіб, II — у 25 (41,7 %), III — у 16 (26,6 %).

## Висновки

В останні роки в Сумській області спостерігається збільшення питомої ваги хворих на КСТ поміж усіх уперше виявлених хворих.

Найчастіше поміж туберкульозу кісток та суглобів уражується хребет (59,5 %). При цьому значне ураження (3–4 хребців) зафіксовано у 23 (19,3 %) осіб, 5 і більше хребців — у 19 (16,0 %) хворих.

Хворі на туберкульозний спондиліт у 50,4 % випадків стійко втратили працездатність, та їх було визнано інвалідами I групи у 19 (31,7 %) спостереженнях, II — у 25 (41,7 %), III — у 16 (26,6 %).

Більшість хворих I і II груп інвалідності та значна кількість хворих III групи потребують оперативного втручання, без виконання якого залишаються незворотні зміни у хребцях, які призводять до посилення медико-біологічної і соціальної інвалідизації.

**Перспективи подальших досліджень.** В Україні фахівці-хірурги з кісткового туберкульозу залишилися лише в Харкові (професор Г.Г. Голка та його учні). Що робити?

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

**Конфлікт інтересів немає.** **Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — І.Д. Дужий; збір та обробка матеріалу — Г.П. Олещенко; статистичне опрацювання даних — Г.П. Олещенко, К.Л. Сердюк; написання тексту — І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко; редагування тексту — І.Д. Дужий.

**Етичні аспекти.** Дослідження пройшло розгляд Комітетом з етики при медичному інституті СумДУ, витяг з протоколу № 2 від 17.12.2020 р.

## Список літератури

1. Бабкіна Т.М., Сахно Т.К., Бондар Г.М. Клініко-рентгенологічна діагностика кістково-суглобового туберкульозу // Мислительство лікування.— 2015.— № 5–6 (121–122).— С. 30–34.
2. Голка Г.Г., Веснін В.В., Олійник А.О. та ін. Етіологічна діагностика туберкульозного спондиліту // Травма.— 2019.— Т. 20, № 2.— С. 96–101. doi: 10.22141/1608-1706.2.20.2019. 168026.
3. Голка Г.Г., Веснін В.В., Фадєєв О.Г. та ін. Загальні принципи діагностики туберкульозного спондиліту // Травма.— 2017.— Т. 18, № 3.— С. 95–101. doi: 10.22141/1608-1706.3.18.2017.105369.
4. Голка Г.Г., Істомін А.Г., Гресько І.В. та ін. Можливості генодіагностики при кістково-суглобовому туберкульозі // Травма.— 2014.— Т. 15, № 2.— С. 94–98.
5. Голка Г.Г., Калмикова І.М., Фадєєв О.Г. та ін. Роль і значення полімеразної ланцюгової реакції в діагностиці кістково-суглобового туберкульозу // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2016.— № 3 (26).— С. 28–34.
6. Голка Г.Г., Фадєєв О.Г., Істомін Д.А. та ін. Кістково-суглобовий туберкульоз як складова частина проблеми хвороби // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2015.— № 2 (21).— С. 111–115.
7. ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України». URL: <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb>.
8. Опляньська О.А., Дорошенко А.О., Арцимович А.Г. та ін. Клінічний випадок туберкульозу опорно-рухового апарату в дитини // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.— 2018.— № 5 (110).— С. 34–38.
9. Петренко В.І., Долинська М.Г., Рознатовська О.М. Позалегеневий і міліарний туберкульоз у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ [Текст].— К.: «ДКС центр», 2015.— 112 с.
10. Терлеєва Я.С., Гончарова М.І., Кузін І.В. та ін. Бар'єри лікування туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— № 3 (42).— 2020.— С. 7–16. doi: 10.30978/TB2020-3-7.

И.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, Е.Л. Сердюк  
Сумский государственный университет

## Заболеваемость туберкулезом костей и суставов в Сумской области

Кости и суставы поражаются туберкулезом чаще, чем другие внелегочные органы, клиническая картина нередко имеет «скрытый» характер, поэтому диагностика заболевания затягивается на длительное время со всеми негативными последствиями.

**Цель работы** — изучить тенденции заболеваемости туберкулезом костно-суставной локализации жителей Сумской области на протяжении последних лет и привлечь внимание врачей общего профиля к насущной проблеме современности.

**Материалы и методы.** Нами проанализирована заболеваемость туберкулезом костей и суставов жителей Сумской области в течение 2007–2019 гг. За этот период в области зарегистрировано 200 больных костно-суставным туберкулезом.

**Результаты и обсуждение.** За последние 13 лет количество больных туберкулезом костно-суставной локализации составляло в среднем 2,5 % из всех впервые выявленных процессов. Туберкулез позвоночника (спондилит) имел место у 119 (59,5 %) больных, специфическое воспаление тазобедренного сустава — у 49 (24,5 %) человек, коленного — у 11 (5,5 %), голеностопного — у 6 (3,0 %). У 15 (7,5 %) больных установлен туберкулез других костей и суставов. Впервые признано инвалидами 60 (50,4 %) больных с туберкулезным спондилитом. Из них I группа была установлена у 19 (31,7 %) человек, II — у 25 (41,7 %), III — у 16 (26,6 %).

**Выводы.** В последние годы в Сумской области наблюдается увеличение удельного веса больных костно-суставным туберкулезом из всех впервые выявленных пациентов. Чаще всего среди туберкулеза костей и суставов поражается позвоночник (59,5 %). При этом значительное поражение (3–4 позвонка) зафиксировано у 23 (19,3 %) человек, 5 и более позвонков — у 19 (16,0 %) больных. Больные с туберкулезным спондилитом в 50,4 % случаев устойчиво теряют трудоспособность. Большинство больных I и II групп инвалидности и значительное количество больных III группы требуют оперативного вмешательства, без выполнения которого остаются необратимые изменения в позвонках, приводящие к усилению медико-биологической и социальной инвалидизации.

**Ключевые слова:** туберкулез, кости, суставы, позвоночник, заболеваемость.

I.D. Duzhyi, G.P. Oleshchenko, K.L. Serdiuk

Sumy State University, Sumy, Ukraine

## Incidence of tuberculosis of bones and joints in Sumy region

Bones and joints, among other extrapulmonary organs, are most often affected by tuberculosis. The clinical picture is often «hidden», the diagnosis of the disease is delayed for a long time with all the negative consequences.

**Objective** — to study the trend in the incidence of tuberculosis of the bone and joint localization of the Sumy region residents in recent years and draw the attention of general practitioners to the urgent problem of today.

**Materials and methods.** We analyzed the incidence of tuberculosis of bones and joints of the Sumy region residents during 2007–2019. During this period, 200 patients with osteoarticular tuberculosis registered in the region.

**Results and discussion.** Over the past 13 years, the number of patients with tuberculosis of the bone and joint localization averaged 2.5 % of all newly detected processes. Tuberculosis of the spine (spondylitis) occurred in 119 (59.5 %) patients, specific inflammation of the hip joint in 49 (24.5 %), knee — in 11 (5.5 %), ankle — in 6 (3.0 %). Tuberculosis of other bones and joints was found in 15 (7.5 %) patients, 60 (50.4 %) patients with tuberculous spondylitis were recognized as disabled for the first time. Of these, the group I was found in 19 (31.7 %), II — in 25 (41.7 %), III — in 16 (26.6 %).

**Conclusions.** In recent years, there has been an increase in the proportion of patients with CST among all newly diagnosed patients in the Sumy region. The spine is most often affected by tuberculosis of the bones and joints (59.5 %). At the same time, a significant lesion (3–4 vertebrae) was recorded in 23 (19.3 %) persons, five and more vertebrae — in 19 (16.0 %) patients. Patients with tuberculous spondylitis in 50.4 % of cases permanently lost their ability to work. Most patients of groups I and II of disability and a significant number of patients of group III require surgical intervention; without its implementation, there are irreversible changes in the vertebrae, which lead to increased medical, biological, and social disability.

**Key words:** tuberculosis, bones, joints, spine, morbidity.

### Контактна інформація:

Дужий Ігор Дмитрович, д. мед. н., проф., акад. АН ВШ України, зав. кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерії  
<http://orcid.org/0000-0002-4995-0096>  
 40000, м. Суми, вул. Гамалея, 1/39  
 E-mail: gensurgery@med.sumdu.edu.ua.

Стаття надійшла до редакції 21 грудня 2020 р.



Л.Д. Тодоріко, О.В. Підвербецька, О.Я. Підвербецький, І.О. Сем'янів,  
І.В. Єременчук, В.І. Сливка

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

## Перспектива вищої медичної освіти в Україні в епоху реформ

Упровадження новітніх медичних реформ вимагає синхронізації системи підготовки та навчання здобувачів медичної освіти з реформаторськими процесами у системі охорони здоров'я.

**Мета роботи** – виконати аналіз перспективних напрямів розвитку та вдосконалення вищої медичної освіти в Україні та можливих шляхів її реалізації у рамках реформ практичної охорони здоров'я та медичної освіти.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано принципи стратегії «Розвиток медичної освіти в Україні» та дані доступних вітчизняних та зарубіжних публікацій, що містять інформацію про ймовірні шляхи вдосконалення вищої медичної освіти.

**Результати та обговорення.** Згідно зі Стратегією розвитку медичної освіти в Україні пацієнти є головною цінністю медичної системи, тому повинні отримувати послуги високої якості, що досягається лише за умови досконалого відпрацювання практичних навичок майбутніми медиками. Одним з механізмів досягнення професійної техніки виконання практичних навичок може стати застосування симуляційних технологій навчання, як це було впроваджено у Буковинському державному медичному університеті, нарівні зі збільшенням кількості практичних годин для клінічних дисциплін.

Для досягнення фаховості, високого професіоналізму та етичності майбутніх медиків викладачі повинні навчити студентів-медиків оволодівати навичками якісного пошуку найбільш актуальної інформації та шляхів для підвищення власної професійної майстерності, формувати базу етичних принципів лікаря.

В умовах стрімкого розвитку інноваційних технологій та доказової медицини викладачам необхідно постійно моніторувати, опрацьовувати та доносити до здобувачів освіти лише новітню інформацію, а кожен майбутній лікар, зі свого боку, повинен якомога ширше цікавитись не лише вітчизняними, а й світовими новаторствами в медицині.

У зв'язку із сучасними вимогами до медичного ринку праці обґрунтованим є відбір на навчання у вищих медичних навчальних закладах лише високомотивованих до навчання студентів, котрі відповідатимуть новітнім вимогам до атестації здобувачів освіти та сформуєть потужний ринок конкурентоздатних медичних знань та навичок.

**Висновки.** Процес реформування медичної галузі в Україні вимагає зміни багатьох підходів до організації навчального процесу та якості медичної освіти. Це складний процес, реалізація якого можлива лише за спільної участі як державних механізмів фінансування, організації та контролю навчального процесу, так і безпосередньої участі та кропіткої праці навчальних закладів, які готують фахівців медичної галузі.

### Ключові слова

Медицина, медична освіта, реформа.

У сучасних реаліях в Україні стан системи охорони здоров'я потребує вагомих змін, що наразі забезпечується впровадженням новітніх медичних реформ для побудови нової, наближе-

ної до європейських стандартів, моделі системи охорони здоров'я [19].

Упровадження медичної реформи, відповідно, вимагає синхронізації системи підготовки та навчання студентів, інтернів, лікарів та інших фахівців із реформаторськими процесами у системі охорони здоров'я для забезпечення нової

якості лікування та піклування про пацієнтів у найближчому майбутньому.

Життя та здоров'я пацієнта є основними людськими та професійними цінностями медика. Тому головним завданням медичної освіти є забезпечення громадян якісною медичною допомогою через високий рівень підготовки медичних фахівців. Якісна медична допомога неможлива без зміни культурної парадигми та створення нового професійного середовища в епоху цивілізаційного зламу.

Тому згідно із сучасною стратегією «Розвиток медичної освіти» (далі — Стратегія) перезапуск системи медичної освіти є обов'язковим елементом змін в охороні здоров'я [20]. Завданням цієї стратегії є побудова якісної системи вищої медичної освіти в Україні задля забезпечення практичної охорони здоров'я медичними фахівцями із високим рівнем підготовки відповідно до сучасних викликів і реалій.

**Мета роботи** — проаналізувати перспективні напрями розвитку та вдосконалення вищої медичної освіти в Україні та можливі шляхи їхньої реалізації у рамках реформ практичної охорони здоров'я та медичної освіти.

### Матеріали та методи

Проведено аналіз керівних принципів стратегії «Розвиток медичної освіти» (Стратегія) через призму узагальнення інформації щодо ймовірних шляхів реалізації механізмів удосконалення вищої медичної освіти, представленої у джерелах доступних реферативних баз літератури (онлайн-база Національної наукової медичної бібліотеки України, MEDLINE withFullText, The National Center for Biotechnology Information, реферативна база даних і наукометрична платформа Scopus).

### Результати та обговорення

27 лютого 2019 р. розпорядженням Кабінету Міністрів України було схвалено Стратегію розвитку медичної освіти в Україні (Стратегія), метою якої є побудова якісної системи медичної освіти в Україні шляхом адаптації її засад до вимог сучасної медицини [22].

Перший керівний принцип Стратегії говорить про те, що «Люди, персонал, медики — головна цінність медичної системи. Людей лікують люди» [6]. Цей принцип є дуже важливим, оскільки він чітко вказує на важливість підвищення престижності професії медика та створення відповідних умов праці для медичного персоналу та умов перебування у медичних закладах для пацієнтів, з одного боку, та на важливість забезпечення безпеки пацієнтів — з іншого. Оскільки пацієнти є головною цінністю медичної системи, вони

повинні гарантовано отримувати послуги високої якості, що досягається лише за умови досконалого багаторазового відпрацювання практичних навичок медичним персоналом. Однак на сьогодні у світі розвиток страхової медицини, різкий акцент на лікарських помилках та захист прав хворих призвели до дефіциту доступу студентів-медиків та інтернів до пацієнтів, що відповідно створює певні труднощі у забезпеченні достатнього опрацювання практичних навичок та набуття практичного досвіду [17]. Така загальносвітова тенденція поширюється і на Україну. Дефіцит достатньої практичної підготовки не лише створює психологічний бар'єр для самого медика, а й може становити небезпеку для пацієнта.

Тому світова практика відпрацювання практичних навичок та підвищення професіоналізму майбутніх лікарів запроваджує новітні підходи у вигляді нової парадигми освіти в галузі охорони здоров'я, що охоплює застосування симуляційних технологій та інноваційних способів представлення стандартизованої навчальної програми [14].

Симуляційні технології є дуже дієвим засобом забезпечення не лише відпрацювання базових практичних навичок, а й відтворення об'ємних клінічних сценаріїв та відпрацювання клінічних навичок, алгоритмів прийняття рішень під час командного навчання [10]. Останній момент є дуже важливим, оскільки зазвичай сучасний пацієнт є поліморбідним, що визначає необхідність командного, комплексного, так би мовити, міжпрофесійного підходу до діагностики та лікування. Тому важливо впроваджувати не лише банальне відпрацювання базових навичок на симуляторах, а й створювати клінічні міжпрофесійні сценарії навчання студентів-медиків, інтернів та лікарів з метою опанування досвіду сумісної злагодженої роботи у команді [7, 16]. Таке міжпрофесійне моделювання ситуаційних задач може бути вкрай ефективним механізмом навчання та підвищення кваліфікації навіть і для вже сертифікованих лікарів за умови правильної організації навчального процесу із забезпеченням дискусійного діалогу та зворотного зв'язку з колегами з більш глибоким практичним досвідом.

Застосування симуляції має значні переваги для тих, хто навчається, та тих, що навчають, оскільки дають змогу створити рентабельне, повторюване та стандартизоване клінічне навчання [15].

Особливо цінними та навіть незамінними симуляційні технології є у підготовці лікарів медицини невідкладних станів [18]. Також досвід окремих зарубіжних навчальних закладів демонструє високу ефективність застосування симу-



ляційних технологій у вигляді навчальних курсів у педіатрії, оскільки доступ до пацієнтів дитячого віку є ще більш обмеженим [10]. Також цей метод навчання є незамінним у сфері ендоскопічного обстеження та лікування [8, 11].

Досвід Буковинського державного медичного університету показує, що навчання студентів на базі симуляційного центру дає можливість підвищити не лише рівень практичної підготовки студентів, а й зацікавленість студентів у навчанні та їхню мотивацію, оскільки саме в рамках відпрацювання практичних навичок та клінічних ситуацій студенти найбільшою мірою мають змогу відчутти значущість отриманих знань.

Іншим вагомим моментом, який би забезпечив більш якісне засвоєння отримуваних знань, — це збільшення годин практичних занять. В умовах сучасних вимог до викладання навчальних дисциплін значний акцент зроблено на самостійне опрацювання матеріалу. Зазначена практика є світовою та використовується багатьма потужними зарубіжними навчальними закладами [9, 12]. Однак варто зауважити, що опрацьований самостійно матеріал потребує підкріплення через опрацювання в аудиторії за допомогою досвіду викладача, через призму участі в реалізації клінічних ситуаційних сценаріїв. Дисбаланс між теоретичною та практичною підготовкою стає підґрунтям для неготовності майбутніх лікарів повноцінно приступити до виконання лікарських обов'язків під час проходження інтернатури.

Другий принцип новітньої Стратегії в медичній освіті говорить про те, що лікар має бути фаховим, етичним, вмотивованим [20]. Тому, починаючи від самого початку навчального процесу, студентам необхідно постійно доносити той факт, що їхнє навчання — це необмежений у часових рамках пожиттєвий і безперервний процес. Цей факт повинен бути фундаментально закладеним у ментальності студентів-медиків викладачами.

Для досягнення фаховості та високого професіоналізму медик повинен увесь час удосконалювати свої навички, незалежно від стажу роботи. Тому у 2018 р. було затверджено постанову про систему безперервного професійного розвитку медиків, яка передбачає щорічне навчання лікарів, причому спосіб та місце навчання лікар обиратиме сам [4]. Такий підхід дасть змогу стимулювати розвиток професійної діяльності згідно з потребами сфери охорони здоров'я впродовж усього періоду професійної діяльності кожного лікаря. Маючи право самостійно обирати для себе найбільш цікаві та актуальні можливості для навчання, лікарі опосередковано стануть стимуляторами конкуренції у сфері післядипломного

навчання, що, безумовно, призведе до підвищення його якості.

Тому ще під час навчання майбутні лікарі повинні опанувати навички якісного пошуку найбільш актуальної інформації та шляхів для підвищення власної професійної майстерності. У цьому аспекті вагому роль відіграє функціонування студентських наукових гуртків, які стають базою для вдосконалення навичок роботи з інформаційними джерелами.

Окрім того, навчальний процес повинен передбачати не лише якісне надання медичних знань, а й формування бази етичних принципів у студентів як майбутніх професіоналів та виховання в них лікарської моралі. Лікар — соціальна професія. Проте дуже часто до обговорення психологічних аспектів клінічних нозологій та питання лікарської етики справа не доходить у процесі викладання вузьких дисциплін. Однак цьому питанню необхідно приділяти увагу з метою формування вірного етико-морального виховання майбутніх лікарів [1].

Згідно з третім принципом Стратегії медична освіта має базуватись на найновіших здобутках медичної науки [6]. Зазначена концепція вимагає постійного безперервного навчання не лише студентів, а й викладачів [9]. Медична наука на сьогодні розвивається досить стрімко, супроводжується величезною швидкістю змін, кількість інновацій зростає щодня. Тому саме викладачі вищих медичних навчальних закладів в умовах стрімкого розвитку інноваційних технологій та доказової медицини повинні постійно моніторувати, опрацьовувати та доносити до студентства, інтернів та практичних медиків найбільш новітню інформацію [21].

З іншого боку, кожен майбутній лікар повинен якомога ширше цікавитись не лише вітчизняними, а й світовими новаторствами в медицині. Цей аспект визначає необхідність підвищення вимог до сучасного студента-медика у напрямку знання іноземних мов. Зокрема наразі акцент зроблено на знанні англійської мови як інтернаціональної [3]. Сучасний темп розвитку медичної науки у світі, безумовно, вимагає цих знань. Відсутність мовного бар'єра дасть змогу українським студентам переймати досвід інших країн, не лише самостійно опрацьовуючи іноземні джерела публікацій, а й проходячи стажування та практику за кордоном, підвищуючи свою кваліфікацію. Саме тому згідно з рішенням уряду атестація здобувачів ступеня вищої освіти «магістр» за спеціальностями галузі знань «22 Охорона здоров'я» включатиме іспит з англійської мови професійного спрямування [3].

Згідно із твердженням наступного принципу Стратегії якість підготовки студентів важливіша

за кількість. Цей принцип було закладено у Стратегію небезпідставно. Як було зазначено вище, однією із проблем сучасної медичної освіти є низька вмотивованість частини студентів до навчання. Зарубіжний досвід вказує на необхідність відбору найбільш вмотивованих студентів не лише у процесі навчання, а й під час відбору до навчання, що дає змогу випускати найкращих фахівців [12]. Саме тому обґрунтованим є підвищення прохідних балів зовнішнього незалежного оцінювання з профільних предметів для вступу на спеціальності «Стоматологія», «Медицина» та «Педіатрія» до 150 балів, що дасть можливість вже при вступі відібрати найбільш вмотивованих до навчання студентів.

Студенти-медики, яких випускають вищі навчальні заклади, повинні бути готовими до вияву власної конкурентоспроможності. Сучасна організація оплати праці, яку впроваджують в Україні, вимагає наявності конкуренції на ринку медичних послуг, що дасть змогу підвищити якість їхнього надання. Тому відповідно до впровадження принципу «гроші за пацієнтом» підвищуються вимоги до конкурентоздатності знань та навичок майбутніх лікарів [2].

У зв'язку із сучасними вимогами до медичного ринку праці дещо ускладнюється атестація здобувачів ступеня вищої освіти «магістр» за спеціальностями галузі знань «22 Охорона здоров'я». Атестація відбуватиметься у формі єдиного державного кваліфікаційного іспиту, який включатиме проведення інтегрованого тестового іспиту «КРОК», клінічного іспиту, міжнародного іспиту з основ медицини та, як зазначалося вище, іспиту з англійської мови професійного спрямування [4]. Відповідно, організація підготовки та проведення атестації вимагають підвищення якості незалежних оцінювань навчальних досягнень студентів, чітко продуманої розробки та впровадження об'єктивного структурованого практичного (клінічного) іспиту (OSCE), створення реальних можливостей для вивчення англійської мови на високому рівні.

Наступний принцип Стратегії зацентровано на зміні академічної культури. Цей принцип передбачає утвердження принципів академічної доброчесності у закладах освіти, подолання плагіату, фальсифікацій, фабрикацій та інших форм академічної недоброчесності у медичній освіті та науці, обов'язкову перевірку на плагіат усіх дисертацій та студентських робіт [6].

На сьогодні в кожному медичному вищому навчальному закладі працює велика кількість студентських наукових гуртків, на базі яких студенти не лише удосконалюють свої медичні знання, а й мають змогу опанувати базові навички

майбутніх науковців. Однак, як показує практика, доволі часто така робота зводиться до аналізу літературних джерел або ж навіть опрацювання вже написаних наукових робіт. Така тактика не лише демотивує науково-активну молодь, а й сприяє знеціненню сучасної медичної науки в очах студентства. Тому надзвичайно важливим є створення матеріально-технічної бази та фінансування виконання студентських робіт, а також забезпечення вірного підходу наукових керівників до обрання наукового напрямку та виду діяльності для студентів-науковців відповідно до їхньої бази знань та навичок.

Останнім важливим принципом Стратегії є трансформація медицини авторитетів у медицину доказів та досягнень [6]. Ще однією вагомою сучасною тенденцією в українській медицині є чітке слідування принципам доказової медицини, як це прийнято у світовій практиці. На жаль, на сьогодні відсутність контролю лікарських призначень та надто широкий фармацевтичний ринок лікарських засобів без доведеної ефективності породжують високу частоту поліпрагмазії та необґрунтованих призначень [13]. Тому навички правильного підбору програм лікування має бути закладено саме під час навчання. Згідно із програмою впровадження медичних гарантій в Україні застосовуватись в обстеженні та лікуванні пацієнтів можуть лише ті медичні послуги та медикаменти, які мають підтвердження своєї результативності та є економічно ефективними [5]. У зв'язку з цим на сьогодні постає важливе завдання максимально наблизити наявні навчальні програми до програм високорозвинених країн, а також контролювати подачу навчального матеріалу із чітким дотриманням цього принципу Стратегії.

## Висновки

1. Процес реформування медичної галузі в Україні вимагає зміни багатьох підходів до організації навчального процесу та якості медичної освіти. Це складний процес, реалізація якого можлива лише за спільної участі як державних механізмів фінансування, організації та контролю навчального процесу, так і безпосередньої участі та кропіткої праці навчальних закладів, які готують фахівців медичної галузі.

2. Одним із ключових моментів оновлення змісту та якості медичної освіти відповідно до стратегії розвитку медичної освіти в Україні є збільшення кількості годин, відведених на практичні заняття зі студентами з метою збільшення обсягу часу відпрацювання практичних навичок. Для досягнення необхідного рівня практичної майстерності здобувачів медичної освіти, максимально ефективного засвоєння принципів та

алгоритмів командної співпраці різнопрофільних фахівців обов'язковим компонентом викладання та засвоєння навчального матеріалу у вищих медичних навчальних закладах повинно бути навчання із застосуванням симуляторів у рамках відпрацювання клінічних кейсів різної складності.

3. Лєвова частка досягнення бажаної якості медичної освіти належить безпосередньо викладацькому персоналу вищих медичних закладів, а постійний прогрес розвитку медицини вимагає безперервного поповнення власних знань викладачами з метою донесення лише новітньої та актуальної інформації здобувачам освіти. Важливим є перейняття досвіду зарубіжних колег, що вимагає від держави збільшення фінансування грантових проєктів для молодих науковців, викладачів, студентів, лікарів.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження, редагування — Л.Д. Тодоріко; збір та обробка матеріалу — О.В. Підвербецька; збір матеріалу — О.Я. Підвербецький, І.О. Сем'янів, І.В. Єременчук, В.І. Сливка.

## Список літератури

1. Дудікова Л.В. Особливості формування професійно-етичної компетентності майбутніх лікарів у вищих медичних навчальних закладах // Збірник наукових праць Національної академії Державної прикордонної служби України. Сер.: Педагогічні та психологічні науки.— 2014.— № 4.— С. 144–154.
2. Методичні рекомендації з питань перетворення закладів охорони здоров'я бюджетних установ у комунальні некомерційні підприємства.— К.: МОЗ України, 14.02.2018.— 84 с.
3. Постанова «Про затвердження Порядку здійснення єдиного державного кваліфікаційного іспиту для здобувачів ступеня вищої освіти магістр за спеціальностями галузі знань «22 Охорона здоров'я» від 28 березня 2018 р. № 334, Київ.
4. Постанова Кабінету міністрів України «Про затвердження Положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я» від 28 березня 2018 р. № 302, Київ.
5. Програма медичних гарантій: впровадження в Україні.— К.: Аксесмед, 2020.— 12 с.
6. Аналітична довідка про стан медосвіти в Україні, проблеми та напрями розвитку, які надалі реалізовуватиме МОЗ України «Стратегія розвитку медичної освіти в Україні».— К.: МОЗ України, 13.11.2018 р.— 40 с.
7. Boet S., Bould M.D., LayatBurn C., Reeves S. Twelve tips for a successful interprofessional team-based high-fidelity simulation education session // *Med. Teach.*— 2014.— Vol. 36 (10).— P. 853–857. doi: 10.3109/0142159X.2014.923558.
8. Desai N.R., Parikh M.S., Lee H.J. Interventional Pulmonology: The Role of Simulation Training and Competency-Based Evaluation // *Semin. Respir. Crit. Care Med.*— 2018.— Vol. 39 (6).— P. 747–754. doi: 10.1055/s-0038-1677469.
9. Fluit C.R.M.G., Scherpbier A.J.J.A., Metz J.C.M. Educational Training of Medical Teachers: Recent Developments in the Netherlands.— Dordrecht: Springer, 1997.— P. 213–215. doi: 10.1007/978-94-011-4886-3.
10. Grant D.J., Marriage S.C. Training using medical simulation // *Arch. Dis. Child.*— 2012.— Vol. 97 (3).— P. 255–259.
11. Mahmood T., Scaffidi M.A., Khan R., Grover S.C. Virtual reality simulation in endoscopy training: Current evidence and future directions // *World J. Gastroenterol.*— 2018.— Vol. 24 (48).— P. 5439–5445. doi: 10.3748/wjg.v24.i48.5439.
12. Meyer W. Independent learning: a literature review and a new project // *British Educational Research Association Annual Conference, University of Warwick, 1–4 September 2010.*— 36 p.
13. Molokhia M., Majeed A. Current and future perspectives on the management of polypharmacy // *BMC Fam. Pract.*— 2017.— Vol. 18 (1).— P. 70. doi: 10.1186/s12875-017-0642-0.
14. Motola I., Devine L.A., Chung H.S. Simulation in healthcare education: a best evidence practical guide. AMEE Guide No. 82 // *Med. Teach.*— 2013.— Vol. 35 (10).— P. 1511–1530. doi: 10.3109/0142159X.2013.818632.
15. Pottle J. Virtual reality and the transformation of medical education // *Future Healthc J.*— 2019.— Vol. 6 (3).— P. 181–185. doi: 10.7861/fhj.2019-0036.
16. Romeo R., Blasiole B., Chalifoux T.A. Clinical Procedures Course for Medical Students // *MedEdPORTAL.*— 2016.— Vol. 31.— P. 10512–10524. doi: 10.15766/mep\_2374-8265.10524.
17. Ziv Stephen D Small Paul Root Wolpe A. Patient safety and simulation-based medical education // *Med. Teach.*— 2000.— Vol. 22 (5).— P. 489–495. doi: 10.1080/01421590050110777.
18. Ten Eyck R.P. Simulation in emergency medicine training // *Pediatr. Emerg. Care.*— 2011.— Vol. 27 (4).— P. 333–341. doi: 10.1097/PEC.0b013e3182131fe0.
19. [http://nbuviap.gov.ua/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2855:suchasnij-stan-ta-perspektivi-rozvitku-medichnoji-osviti-v-ukrajini&catid=8&Itemid=350](http://nbuviap.gov.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=2855:suchasnij-stan-ta-perspektivi-rozvitku-medichnoji-osviti-v-ukrajini&catid=8&Itemid=350).
20. URL: <https://moz.gov.ua/article/presentation/strategija-rozvitku-medichnoi-osviti>.
21. Payal Bansal, Avinash Supe. Training of medical teachers in India: Need for change // *Indian J. Med. Sci.*— 2007.— Vol. 61 (8).— P. 478–484. doi: 10.4103/0019-5359.32930.
22. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/95-2019-%D1%80#n8>.

Л.Д. Тодорико, Е.В. Подвербецкая, О.Я. Подвербецкий, И.А. Семянив, И.В. Еременчук, В.И. Сливка  
Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

## Перспектива высшего медицинского образования в Украине в эпоху реформ

Внедрение новейших медицинских реформ требует синхронизации системы подготовки и обучения соискателей медицинского образования с реформаторскими процессами в системе здравоохранения.

**Цель работы** — провести анализ перспективных направлений развития и совершенствования высшего медицинского образования в Украине и возможных путей их реализации в рамках реформ практического здравоохранения и медицинского образования.

**Материалы и методы.** Проанализированы принципы стратегии «Развитие медицинского образования в Украине» и данные доступных отечественных и зарубежных публикаций, содержащих информацию о возможных путях усовершенствования высшего медицинского образования.

**Результаты и обсуждение.** Согласно Стратегии развития медицинского образования в Украине пациенты являются главной ценностью медицинской системы, поэтому должны получать услуги высокого качества, что достигается только при условии совершенной отработки практических навыков будущими медиками. Одним из механизмов достижения профессиональной техники выполнения практических навыков может стать применение симуляционных технологий обучения, как это было внедрено в Буковинском государственном медицинском университете, наряду с увеличением количества практических часов для клинических дисциплин.

Для достижения высокого профессионализма и этичности будущих медиков преподаватели должны научить студентов-медиков овладевать навыками качественного поиска наиболее актуальной информации и путей для повышения собственного профессионального мастерства, формировать базу этических принципов врача.

В условиях стремительного развития инновационных технологий и доказательной медицины преподавателям необходимо постоянно мониторить, обрабатывать и доносить соискателям образования только новую информацию, а каждый будущий врач, со своей стороны, должен как можно шире интересоваться не только отечественными, но и мировыми новаторствами в медицине.

В связи с современными требованиями к медицинскому рынку труда обоснованным является отбор на обучение в высших медицинских учебных заведениях только высокомотивированных к обучению студентов, которые будут отвечать новейшим требованиям к аттестации соискателей образования и сформируют мощный рынок конкурентоспособных медицинских знаний и навыков.

**Выводы.** Процесс реформирования медицинской отрасли в Украине требует изменения многих подходов к организации учебного процесса и качества медицинского образования. Это сложный процесс, реализация которого возможна только при совместном участии как государственных механизмов финансирования, организации и контроля учебного процесса, так и непосредственного участия и кропотливой работы учебных заведений, которые готовят специалистов медицинской отрасли.

**Ключевые слова:** медицина, медицинское образование, реформа.

L.D. Todoriko, O.V. Pidverbetska, O.Ya. Pidverbetsky, I.O. Semyaniv, I.V. Yeremenchuk, V.I. Slyvka  
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

## Prospects of higher medical education in Ukraine in the age of reforms

The implementation of the latest medical reforms requires the synchronization of the system of training and education of medical education with the reform processes in the health care system.

**Objective** — analysis of promising areas of development and improvement of higher medical education in Ukraine and possible ways to implement them in the framework of reforms of practical health care and medical education.

**Materials and methods.** The principles of the strategy «Development of medical education in Ukraine» and the data of available domestic and foreign publications that contain information on possible ways to improve higher medical education were analyzed.

**Results and discussion.** According to the Strategy for the Development of Medical Education in Ukraine, patients are the main value of the medical system, so they should receive high quality services,

which can be achieved only with the perfect development of practical skills by future physicians. One of the mechanisms for achieving professional technique of practical skills may be the usage of simulation learning technologies, as it was introduced at the Bukovina State Medical University, along with increasing the number of practical hours for clinical disciplines.

To achieve high professionalism and ethics of future physicians, teachers must teach medical students to master the skills of quality search for the most relevant information and ways to improve their professional skills, to form a base of ethical principles of the doctor.

With the rapid development of innovative technologies and evidencebased medicine, teachers need to constantly monitor, process and communicate to students only the latest information, in turn, every future doctor should be as interested as possible not only domestic but also global innovations in medicine.

Due to the current requirements for the medical labor market, it is reasonable to select only highly motivated students for higher education, who will meet the latest requirements for certification of students and form a strong market for competitive medical knowledge and skills.

**Conclusions.** The process of reforming the medical sector in Ukraine requires a change in many approaches to the organization of the educational process and the quality of medical education. This is a complex process, the implementation of which is possible only with the joint participation of state mechanisms for financing, organizing and controlling the educational process, as well as the direct participation and hard work of educational institutions that train medical professionals.

**Key words:** medicine, medical education, reform.

---

**Контактна інформація:**

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фізіотерії та пульмонології  
<http://orcid.org/0000-0001-9042-0073>  
58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2  
E-mail: [pulmonology@bsmu.edu.ua](mailto:pulmonology@bsmu.edu.ua)

Стаття надійшла до редакції 20 лютого 2021 р.



# 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 УКППТ 1996 (спрощений) за посиланнями <https://www.slovnuk.ua/translit.php>, <https://passport.org.ua/vazhливо/transliteratsiya>.

Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою. Автори можуть вказувати свій ID ORCID (Open Researcher and Contributor ID).

Усі статті, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження» та «Огляди» підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі.

Решта – оцінюється головним редактором чи членами редколегії.

Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що визначає рівень унікальності статті (Unicheck: <https://unicheck.com>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректуру авторам не висилають, всю додрукарську підготовку редакція проводить за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку вже опубліковані статті або надіслані в інші видання.

**Рукописи надсилати на адресу:**

03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

E-mail: [vitalopol3@gmail.com](mailto:vitalopol3@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)