

Науково-практична конференція з міжнародною участю

## «Актуальні питання фтизіатрії та пульмонології»,

присвячена 95-річчю від дня заснування  
кафедри фтизіатрії та пульмонології  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця

Київ, 2020

УДК 616-002.5:578.22-1

### Особенности генетической лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* в Гомельской области

В.Н. Бондаренко<sup>1</sup>, И.В. Буйневич<sup>1</sup>, Л.В. Золотухина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Гомельская областная туберкулезная клиническая больница, Гомель, Республика Беларусь

Несмотря на снижение бремени туберкулеза в Республике Беларусь, острой проблемой остается распространение рифампицин-устойчивого туберкулеза. Так, в 2019 г. в Гомельской области в структуре впервые выявленных случаев доля туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) составила 43,2 % (в 2018 – 39,8 %).

В этих условиях особенно актуальными становятся методы быстрой идентификации лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* (МБТ) с помощью молекулярно-генетических методов. Кроме этого, молекулярно-биологические методы позволяют определить специфические мутации генов МБТ, циркулирующих на определенной территории.

**Цель** — определить спектр мутаций в генах, ответственных за развитие лекарственной устойчивости МБТ, циркулирующих на территории Гомельской области.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено в бактериологической лаборатории ГУ «Гомельская областная клиническая туберкулезная больница» в 2018–2019 гг. Проводилась идентификация комплекса МБТ, определялась резистентность к рифампицину (R) (ген *rpoB*) и изониазиду (H) (гены *katG* и *inhA*) в мокроте с положительным мазком и культуре с помощью тест-системы GenoType® MTBDRplus, ver. 2.0. Генетическая устойчивость к фторхинолонам (FLG) (гены *gyrA* и *gyrB*) и аминогликозидам (AG) (гены *rrs* и *eis*) определялась тест-системой GenoType® MTBDRsl, ver. 2.0.

**Результаты и обсуждение.** С использованием тест-системы GenoType® MTBDRplus исследовано 433 образца патологического материала. МЛУ МБТ была выявлена в 247 образцах (57,0 %).

Монорезистентность к R выявлена в 4 (1,6%) образцах. Мутации, свидетельствующие о монорезистентности к H, выявлены в 37 (15,0 %) случаях. Наиболее распространенными мутациями, связанными с устойчивостью к R, оказались *rpoB* S531L – у 145 (67,4 %) и *rpoB* H526D – у 57 (26,5%) изолятов МБТ. У МБТ, устойчивых к H, самыми частыми мутациями явились *katG* S315T1 – 240 (68,8 %) случаев, *inhA* C15T – 76 (21,8 %) и *inhA* T8C – 33 (9,5 %) случая.

При изучении сочетанных мутаций в изолятах *M. tuberculosis*, вызывающих МЛУ-ТБ, выявлены сочетания *rpoB* S531L + *katG* S315T1 – в 102 (49,8 %) пробах, *rpoB* H526D + *katG* S315T1 + *inhA* C15T – у 48 (23,4 %) изолятов и *rpoB* S531L + *katG* S315T1 + *inhA* T8C – у 27 (13,2 %) изолятов. Остальные сочетания мутаций суммарно составили лишь 28 (13,7 %) случаев.

Мутации в генах *gyrA* и *gyrB*, отвечающие за формирование устойчивости к FLG, установлены в 47 (51,6 %) случаях. Из них в 46 (97,9 %) штаммах были выявлены мутации в гене *gyrA*, в 1 (2,1 %) – в гене *gyrB*, не

выявлено штаммов МБТ с одновременными мутациями в двух генах. Характерно, что в 5 (10,9 %) образцах при отсутствии полосок дикого типа тест-система не зафиксировала мутации. По-видимому, это связано с наличием мутаций в *gyrA*, кодоны которых не включены в GenoType® MTBDRsl.

В 79 (62,2 %) из 127 исследуемых штаммов были обнаружены мутации, ответственные за устойчивость к АГ: в 13 (16,5 %) штаммах — в гене *rfs* и в 66 (83,5 %) — в гене *eis*. Из 18 культур в 17 (94,4 %) случаях 100 % в гене *rfs* была определена замена А1401G, что свидетельствует о развитии перекрестной устойчивости к канамицину, амикацину и капреомицину. В 36 (54,5 %) случаях отсутствовали полоски диких типов с одновременным отсутствием мутантной полоски, что свидетельствует о существовании большего числа мутаций в пределах исследуемого региона гена *eis*.

**Выводы.** Циркулирующий на территории Гомельской области штамм комплекса *M. tuberculosis* в 67,4 % случаев имеет мутации кодона *rpoB* S531L, связанного с устойчивостью к R, и в 68,8 % — мутации *katG* S315T1, отвечающего за устойчивость к H, что не позволяет использовать H в высоких дозировках для лечения МЛУ ТБ.

При исследовании генетической устойчивости к АГ установлен высокий удельный вес штаммов с перекрестной устойчивостью одновременно к канамицину, амикацину и капреомицину — 94,4 %.

Выявлен значительный удельный вес штаммов МБТ (45,1 %) с мутациями, не определяемыми мутантными зондами, что говорит о наличии мутаций в генах, не включенных в систему GenoType® MTBDRsl.

УДК 616-002.5-055.26 (476.2)

## Туберкулез и материнство в Гомельской области

**И.В. Буйневич, С.В. Гопоняко, В.Н. Бондаренко, В.И. Майсеенко**

УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь

На протяжении последних 10 лет в Республике Беларусь отмечается неуклонное снижение заболеваемости туберкулезом. В 2019 г. уровень заболеваемости в стране составил 18,3 на 100 тыс. населения, в то время как в Гомельской области этот показатель остается на уровне 26,5. В течение более чем 40 лет Гомельская область является самым большим резервуаром туберкулезной инфекции в стране.

Несмотря на то что заболеваемость выше среди мужчин, туберкулез у женщин является скрытым социально-экономическим бременем, которое не отражается эпидемиологическими показателями. Туберкулез поражает женщин в годы наибольшей репродуктивной, социальной и экономической активности, что делает воздействие заболевания особенно ощутимым как для семей, так и для системы здравоохранения и государства. Туберкулез матери имеет также и особое эпидемическое значение из-за тесного контакта с детьми и высокой вероятности передачи им инфекции.

**Цель** — изучение особенностей туберкулеза у женщин, находящихся в отпуске по уходу за ребенком до 3 лет.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное изучение случаев туберкулеза ( $n = 71$ ), впервые выявленного у женщин во время беременности, в послеродовой период и последующие 3 года ухода за ребенком, в период с 2014 по 2018 г. в Гомельской области. Средний возраст составил ( $29,3 \pm 5,12$ ) года ( $\min = 19$ ;  $\max = 41$ ).

Анализ проводился на основании данных учетных форм пациентов с впервые выявленным туберкулезом 089/1-у, медицинских карт стационарных пациентов.

Статистический анализ проведен при помощи программного пакета Statistica 10.0 с использованием методов описательной статистики. Для относительных значений определяли 95 % доверительный интервал (95 % ДИ<sub>min-max</sub>) методом Клоппера—Пирсона.

**Результаты и обсуждение.** Всего выявлено 894 новых случаев туберкулеза у женщин, что составило 31,9 % случаев от всех заболевших. Из них 471 пациентка относилась к наиболее активному репродуктивному возрасту 18–45 лет (52,7 %; 48,3–57,0). Среди больных туберкулезом женщин репродуктивного возраста (ЖРВ) ВИЧ-позитивных было 130 человек (27,6 %; 22,4–33,2). Наибольшая подверженность туберкулезу как ВИЧ-негативных, так и, особенно, ВИЧ-позитивных женщин отмечается в возрасте 25–40 лет. У мужчин наибольшая заболеваемость туберкулезом приходится на более поздний возраст — 35–60 лет.

Женщины, туберкулез у которых был выявлен во время беременности, в послеродовой период и последующие 3 года ухода за ребенком, составили 15,1 % (11,1–19,8) от ЖРВ.

На момент выявления заболевания 34 пациентки (47,9 %; 32,5–63,6) относились к группе риска по развитию туберкулеза. Среди них наличие контакта с больным туберкулезом родственником установлено в 5 случаях (7,0 %; 1,5–18,7). Не проходили диспансеризацию и скрининговые обследования на туберкулез более 2 лет 16 пациенток (22,5 %; 11,3–37,6), 4 (5,6 %; 0,9–16,7) состояли на учете у терапевта по поводу многолетних изменений в легких.

К группе медицинского риска (наличие хронических заболеваний) относились 12 человек (16,9 %; 7,3–31,1). ВИЧ-позитивными были 7 пациенток (9,9 %; 2,9–22,5). Заядлыми курильщиками были 27 человек (38,0 %; 23,7–54,0), злоупотребляли алкоголем 3 (4,2 %; 0,5–14,6).

При обращении с жалобами выявлено всего 9 случаев заболевания (12,7 %; 4,6–26,0), остальные — при скрининговом обследовании на туберкулез. Во время беременности туберкулез диагностирован у 3 пациенток (4,2 %; 0,5–14,6). У 29 женщин (40,8; 26,2–56,8) в семье было 2 и более ребенка. При этом дети в возрасте до 1 года — у 56 больных туберкулезом женщин (79,0 %; 63,9–89,8).

В клинической структуре туберкулеза преобладают инфильтративные формы — 46 человек (64,8 %; 48,9—78,7). На втором месте очаговый туберкулез легких — 16 пациенток (22,5 %; 11,3—37,6). Туберкулема диагностирована у 4 пациенток (5,6 %; 0,9—16,7). Диссеминированный туберкулез развился также у 4 пациенток. Выявлено 3 случая внелегочного туберкулеза (туберкулез внутригрудных лимфоузлов, плеврит, туберкулез мочеполовых органов). Бактериовыделение зарегистрировано в 42 случаях (59,2 %; 43,2—73,8), из них методом простой бактериоскопии в 11 случаях (15,5 %; 6,3—29,5) выявлены кислотоустойчивые бактерии. Наличие мультирезистентности микобактерий установлено у 27 пациенток (38,0 %; 23,7—53,9), из них 5 ВИЧ-позитивные.

**Выводы.** 1) Доля женщин, у которых туберкулез выявлен во время беременности, в послеродовой период и последующие 3 года ухода за ребенком, составила 15,1 % от женщин наиболее активного репродуктивного возраста (18—45 лет). 2) Почти половина заболевших женщин была отнесена к группе риска по развитию туберкулеза (47,9 %). 3) Воспитывают 2 и более детей 40,8 % больных туберкулезом женщин. В подавляющем большинстве случаев (79,0 %) туберкулез у матери был выявлен при наличии детей в возрасте до 1 года. 4) Бактериовыделение зарегистрировано в 59,2 % случаев туберкулеза легких, что сопряжено с высоким риском трансмиссии микобактерий при контакте с детьми.

UDC 616.24-002.5-085.032-036.8:616.34-008.6

## Застосування внутрішньовенного рифампіцину та етамбутолу у хворих з невдачею лікування туберкульозу і синдромом мальабсорбції

Д.О. Бутов<sup>1</sup>, М.М. Кужко<sup>2</sup>, Н.М. Гульчук<sup>2</sup>, Т.С. Бутова<sup>3</sup>, Т.В. Тлустлова<sup>2</sup>, Л.І. Гречаник<sup>4</sup>, Г.Л. Степаненко<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ДУ «Національний інститут фізіотрії та пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

<sup>3</sup>Харківський національний медичний університет імені В.Н. Каразіна

<sup>4</sup>Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», Київ

Туберкульоз — одна з глобальних проблем людства, входить до 10 причин смертності і є основною причиною смерті у хворих на ВІЛ у світі. Використання антимікобактеріальної терапії в більшості випадків призводить до позитивної динаміки захворювання з конверсією харкотиння й одужанням пацієнта. Відсутність очікуваної позитивної відповіді при використанні протитуберкульозної хіміотерапії є однією з головних проблем сучасної фізіотрії. Однією з найпоширеніших причин відсутності позитивної відповіді на застосування пероральних протитуберкульозних препаратів першого ряду є синдром мальабсорбції, що іноді призводить до невдачі лікування туберкульозу під час проведення протитуберкульозної терапії. За відносно нормальних умов протитуберкульозні препарати мають гарний всмоктувальний ефект у разі перорального їх застосування. Проте визначальним фактором абсорбції лікарського засобу є поглинальна здатність слизової оболонки кишечника, яка може бути змінена при деяких супутніх захворюваннях, що призводить до зміни концентрації протитуберкульозних препаратів у крові.

**Мета** — вивчити застосування внутрішньовенного введення рифампіцину й етамбутолу у хворих з невдачею лікування туберкульозу і синдромом мальабсорбції.

**Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням перебували 49 хворих з невдачею лікування туберкульозу, синдромом мальабсорбції і 20 відносно здорових донорів (3-тя група). Хворі були розподілені на дві групи: 1-ша група (основна) включала 20 пацієнтів, які застосовували внутрішньовенно етамбутол, рифампіцин і перорально — піразинамід, ізоніазид; 2-га група (контрольна) — 29 пацієнтів, які застосовували пероральну стандартну хіміотерапію препаратами першого ряду. Стандартна хіміотерапія в інтенсивну фазу лікування включала: етамбутол, рифампіцин, піразинамід, ізоніазид. Усі хворі були з вперше діагностованим лікарсько-чутливим туберкульозом. Ступінь тяжкості синдрому мальабсорбції визначався показниками порушення кишкового проникнення (лактолозно-манітоловий тест у сечі). Показники концентрації рифампіцину й етамбутолу в сироватці крові визначалися методом рідинної хроматографії на хроматографі (Perkin Elmer (США)). Концентрація протитуберкульозних препаратів визначалася через 2, 4, 6 год після прийому ліків.

**Результати та обговорення.** У результаті обстеження було виявлено порушення показників кишкового проникнення у всіх спостережуваних хворих, а у 3-й групі не спостерігалися такі зміни. При вивченні концентрації протитуберкульозних препаратів у 2-й групі було відмічено, що концентрація протитуберкульозних препаратів була достовірно нижчою від середньої терапевтичної порівняно з 1-ю групою ( $p < 0,05$ ).

При встановленні невдачі лікування було проведено повторну хіміотерапію протитуберкульозними препаратами. У хворих 1-ї групи після інтенсивної фази лікування показники ефективності терапії були достовірно вищими, ніж у хворих 2-ї групи. Так, частота зникнення клінічних симптомів спостерігалася у 18 (90,0 %) пацієнтів 1-ї групи і 16 (55,2 %) — 2-ї групи ( $p < 0,05$ ), припинення мікобактеріовиділення — у 16 (80,0 %) і 13 (44,9 %) ( $p < 0,05$ ) та розсмоктування інфильтративних змін і закриття порожнин розпаду в легенях — у 11 (55,0 %) і 8 (27,6 %) ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Крім того, після завершення інтенсивної фази при невдачі лікування у хворих з вираженими виявами синдрому мальабсорбції і зниженою концентрацією протитуберкульозних препаратів у сироватці крові було

виявлено різні форми резистентності туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: 1-ша група — 2 (10,0 %) і 2-га — 11 (37,9 %) хворих ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** У хворих з невдачею лікування визначалося порушення показників кишкового проникнення, що призводить до зниження концентрації протитуберкульозних препаратів у сироватці крові й неефективного лікування. З метою підвищення ефективності хіміотерапії у хворих з невдачею лікування туберкульозу, порушенням показників кишкового проникнення, синдромом мальабсорбції і лікарсько-чутливим туберкульозом рекомендовано використовувати в інтенсивну фазу хіміотерапії внутрішньовенну форму рифампіцину для підвищення ефективності лікування у цієї категорії хворих. При виражених проявах синдрому мальабсорбції, зниженні концентрації протитуберкульозних препаратів у крові і недостатньому інтенсивному протитуберкульозному лікуванні можливий розвиток резистентності мікобактерій туберкульозу до основних протитуберкульозних препаратів.

УДК 616.98:616.24-002.5+615.859

## Перебіг ВІЛ-інфекції/СНІДу у хворих на чутливий туберкульоз легень на стаціонарному етапі лікування

І.Д. Дужий<sup>1</sup>, Г.П. Олещенко<sup>1</sup>, Л.В. Скопюк<sup>2</sup>, О.В. Крамар<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Сумський державний університет, Суми

<sup>2</sup>КНП СОР «Регіональний клінічний фтизіопульмонологічний медичний центр», Суми

Попри значні зусилля медичної спільноти в лікуванні ВІЛ-інфекції у світі щороку реєструють усе більшу кількість осіб з позитивним ВІЛ-статусом. Україна входить до переліку країн з високим поширенням цієї недуги. Найчастішим коморбідним станом для хворих на ВІЛ/СНІД є туберкульоз. ВІЛ-позитивні хворі мають майже у 30 разів вищий ризик розвитку туберкульозу порівняно з ВІЛ-негативними. У свою чергу ВІЛ-інфекція є однією з основних груп ризику щодо туберкульозу. Так, поєднане захворювання ВІЛ/СНІД — туберкульоз вимагає всебічного вивчення.

**Мета** — дослідити гендерні, соціальні, вікові та клініко-рентгенологічні особливості хворих на ко-інфекцію ВІЛ/СНІД — туберкульоз на стаціонарному етапі лікування.

**Матеріали та методи.** Автори провели ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарних хворих на чутливий туберкульоз легень, поєднаний з ВІЛ-інфекцією. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні для хворих на вперше виявлений туберкульоз КНП СОР «Регіональний клінічний фтизіопульмонологічний медичний центр» протягом 2015–2019 рр.

**Результати та обговорення.** Протягом зазначеного періоду на лікуванні перебували 70 хворих на чутливий туберкульоз легень, поєднаний з ВІЛ/СНІД.

Спостерігалася тенденція до щорічного зростання кількості хворих на туберкульоз легень, асоційований з ВІЛ/СНІД на госпітальному етапі. Поміж 70 хворих у 2015 р. перебували на лікуванні 13 (18,6 %) осіб, у 2016 р. — 9 (12,9 %) хворих, 11 (15,7 %), 17 (24,2 %) та 20 (28,6 %) осіб у 2017, 2018 та 2019 р. відповідно.

Поміж хворих були 48 (68,6 %) осіб чоловічої статі та 22 особи (31,4 %) жіночої ( $p < 0,05$ ). Ця картина відповідає гендерному розподілу при ізолюваному захворюванні на туберкульоз.

Середній вік хворих становив  $(40,4 \pm 0,9)$  року. При цьому 3 (4,3 %) особи були молодші за 30 років, а 4 (5,7 %) — старші за 55 років. Так, ко-інфекція ВІЛ/СНІД — туберкульоз переважно вражає молодих осіб та осіб найбільш працездатного віку.

У містах проживав 41 (58,6 %) хворий, сільських жителів було 29 (41,4 %). Попри те що захворюваність сільського населення на туберкульоз (на 100 тис. населення) вища за захворюваність міського, у нашому спостереженні переважали жителі міст (у 1,4 разу).

За соціальним статусом розподіл хворих мав такий вигляд. Не працювали 56 (80,0 %) осіб працездатного віку, 7 (10,0 %) хворих мали низько кваліфіковану роботу, 5 (7,1 %) осіб були інвалідами II та III груп за загальним захворюванням, ще 2 (2,9 %) — пенсіонерами за віком. Отже, більшість хворих не мали роботи, були інвалідами чи пенсіонерами, тобто утворювали соціально дезадаптований прошарок населення.

Поміж досліджених хворих 51 (72,9 %) особа мала ізолюваний туберкульоз легень та 19 (27,1 %) хворих — поєднаний туберкульоз легень з позалегеновим туберкульозом. Найчастіше туберкульоз легень поєднувався з туберкульозом внутрішньогрудних лімфатичних вузлів — у 7 (10,0 %) хворих, 3 (4,3 %) особи мали ендобронхіт і стільки само плеврит; у 2 (2,9 %) осіб зареєстровано туберкульоз периферійних лімфатичних вузлів, у 2 (2,9 %) — органів черевної порожнини та у стількох само — менінгіт.

За клінічними формами туберкульоз легень мав такий розподіл: у 33 (47,1 %) хворих зафіксовано інфільтративну форму, у 29 (41,4 %) — дисеміновану, 4 (5,7 %) особи мали міліарний туберкульоз, 3 (4,3 %) — вогнищевий, а 1 особа (1,4 %) — фіброзно-кавернозний.

**Висновки.** У Сумській області спостерігається тенденція до збільшення кількості хворих на ко-інфекцію ВІЛ/СНІД — туберкульоз. Ця тенденція особливо чітко проявилася за останніх 2 роки. Поміж таких хворих 68,6 % осіб належали до чоловічої статі. Переважна більшість хворих (80,0 %) були особами працездатного віку, але не працювали. Частіше (72,9 %) хворі на ВІЛ/СНІД мали легенеvu форму туберкульозу без іншої локалізації. У разі поєднання туберкульозу легень з позалегеновою локалізацією поміж таких хворих переважав туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

УДК 616.24-002.5-085:615.015-02:616-009.6-:612.112-:546.32-07

## Частота позитивних реакцій тесту викиду іонів калію лейкоцитами крові у хворих на туберкульоз легень з виявами гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів

**В.М. Жадан, О.М. Рекалова, Ю.О. Матвієнко, О.Р. Панасюкова**

ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

Туберкульоз — серйозна медико-біологічна та соціальна проблема багатьох країн світу. Проведення обов'язкової поліхіміотерапії туберкульозу легень (ТБ) нерідко призводить до виникнення побічних реакцій. Відомо, що збільшення кількості одночасно застосованих препаратів збільшує ризик виникнення їхньої побічної дії, включаючи алергійні реакції.

Побічні дії протитуберкульозних препаратів (ПТП) — одні з головних причин недостатньої ефективності хіміотерапії. З'являючись у процесі комбінованої хіміотерапії, вони істотно обмежують її можливості і знижують ефективність лікування хворих на ТБ за основними показниками — терміном припинення бактеріовиділення і частотою закриття каверн. Однією з побічних дій ПТП є алергійна реакція до них. Адекватна своєчасна діагностика причини алергійної реакції може допомогти усунути її. Відомо, що під впливом алергенів із сенсibilізованих лейкоцитів відбувається викид іонів калію. Це відбувається в результаті взаємодії алергена та антитіл класу IgE на поверхні базофілів та специфічних антитіл класу IgG, що зв'язані нейтрофілами. За приростом калію в надосадовій рідині суспензії лейкоцитів, що були проінкубовані з алергеном, можна робити висновок про сенсibilізацію лейкоцитів.

**Мета** — дослідити частоту позитивних реакцій тесту викиду іонів калію лейкоцитами крові у хворих на ТБ з клінічними виявами ознак гіперчутливості до ПТП.

**Матеріали та методи.** Клініко-імунологічне обстеження було проведено у 39 хворих на ТБ, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз НІФП НАМНУ. Середній вік хворих становив  $(28,9 \pm 1,5)$  року (від 19 до 40 років). Хворих було розподілено на дві групи: 1-ша — 15 пацієнтів з наявністю клінічних виявів непередбачуваних реакцій до ПТП, середній вік  $(27,9 \pm 2,5)$  року; 2-га — 24 пацієнти без виражених клінічних ознак медикаментозної непереносності, середній вік  $(29,1 \pm 1,4)$  року. Контрольну групу склали 25 донорів крові без клінічних ознак соматичної та інфекційної патології, середній вік донорів становив  $(32,5 \pm 2,2)$  року. Для виявлення непереносності протитуберкульозних препаратів I ряду (рифампіцин, ізоніазид, етамбутол) *in vitro* проведено тест викиду іонів калію лейкоцитами крові. Кінцева концентрація рифампіцину, ізоніазиду, етамбутолу під час інкубації клітин *in vitro* становила 1,0 мг/мл.

**Результати та обговорення.** Проведеними дослідженнями встановлено, що в 1-й групі хворих з клінічними ознаками гіперчутливості до ПТП середній приріст вивільнення іонів калію з лейкоцитів крові вірогідно не відрізнявся від показників у хворих 2-ї групи, проте був вірогідно вищим за показники здорових осіб. Так, під впливом етамбутолу середній приріст вивільнення іонів калію у хворих 1-ї групи становив  $(10,3 \pm 4,7)$  %, у групі без клінічних ознак гіперчутливості —  $(8,1 \pm 3,9)$  %, тоді як у групі здорових осіб цей показник становив  $(4,5 \pm 2,0)$  %;  $p < 0,05$ . Під впливом ізоніазиду та рифампіцину спостерігалась аналогічна тенденція.

За частотою позитивних реакцій тесту вивільнення іонів калію із лейкоцитів крові у відповідь на вплив кожного з трьох препаратів у хворих на ТБ залежно від наявності/відсутності клінічних виявів гіперчутливості до ПТП групи теж вірогідно не відрізнялись між собою. Частота позитивних реакцій у відповідь на вплив рифампіцину становила 33,3 % як у хворих 1-ї, так і у хворих 2-ї групи (5 та 8 хворих відповідно); для ізоніазиду в обох групах — 20,0 % та етамбутолу — 12,5 % відповідно (по 3 хворих у кожній групі).

**Висновки.** Отже, визначення непереносності ПТП у реакції виділення іонів калію лейкоцитами крові хворих на ТБ не є високоінформативним методом для виявлення чинників клінічних виявів гіперчутливості, оскільки у хворих обох груп з однаковою частотою спостерігалась підвищена чутливість до ПТП. Реакція виділення іонів калію лейкоцитами дає змогу встановити наявність сенсibilізації лейкоцитів до ПТП і може застосовуватись як додаткове дослідження для підвищення точності діагностики гіперчутливості до ПТП *in vitro* у хворих на ТБ.

УДК 616.24-002.5-085:615.015-02:611-018.51

## Вплив протитуберкульозних препаратів на функціональний стан еритроцитів у хворих на туберкульоз легень

**В.М. Жадан, О.М. Рекалова, Ю.О. Матвієнко**

ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

Висвітлено перспективний напрям досліджень, що стосуються функціонального стану еритроцитів, які відіграють важливу роль у сорбції ендogenous токсинів, які утворюються в організмі під час дії стресорних факторів, зокрема при туберкульозі легень. Туберкульозний процес і тривалий прийом протитуберкульозних препаратів супроводжуються ознаками окислювального стресу, розвитком ендogenous інтоксикації, ушкод-

женням клітинних мембран внутрішніх органів, що посилює порушення адаптації і реактивності організму. Рівень ендogenous інтоксикації багато в чому залежить від функціонального стану циркулюючих еритроцитів, тому що саме вони беруть активну участь у сорбції ендogenous токсинів на першому рівні детоксикації. Крім того, експериментальними дослідженнями підтверджено здатність еритроцитів адсорбувати на поверхні чужорідні антигени, що дає змогу розцінювати їх як клітини-інформатори індуктивної фази алергійної реакції, а також як посередників у процесах нейтралізації антигенного матеріалу на наступних стадіях імунної відповіді. Тобто еритроцити можуть виконувати, окрім основної киснево-транспортної функції, роль буферної системи, яка регулює інтенсивність імунної відповіді. Взагалі еритроцити є універсальною моделлю клітин, що відображає фізіологічні і патологічні зміни в організмі. Спільність будови плазматичних мембран різних органів і тканин свідчить про те, що процеси, які відбуваються в еритроцитарній мембрані, відображають також зміни в мембранах інших органів і тканин, проте порушення на мембрані клітин залишаються багато в чому не дослідженими.

**Мета** — вивчити функціональний стан мембран еритроцитів, а саме їхню сорбційну здатність у хворих на туберкульоз легень із виявами гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів (ПТП).

**Матеріали та методи.** Клініко-імунологічне обстеження було проведено у 18 хворих на туберкульоз легень, які перебували на стаціонарному лікуванні у ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України». Середній вік хворих становив  $(41,4 \pm 3,8)$  року (від 22 до 65 років). Хворих було розподілено на дві групи: 1-ша — 9 пацієнтів з наявністю клінічних виявів непередбачуваних реакцій до ПТП (гостра кропив'янка, набряк Квінке, лихоманка), середній вік  $(44,2 \pm 4,8)$  року; 2-га — 9 пацієнтів без виражених клінічних ознак медикаментозної непереносності, середній вік  $(38,6 \pm 4,7)$  року. Контрольну групу склали 10 донорів крові без клінічних ознак соматичної та інфекційної патології, середній вік донорів становив  $(34,8 \pm 3,5)$  року. Для оцінки функціонального стану мембран еритроцитів досліджували сорбційну ємність еритроцитів (СЄЕ) за методом А.А. Тойгабаєвої в модифікації Т.В. Копитової (2006). Для вивчення впливу протитуберкульозних препаратів I ряду (рифампіцин, ізоніазид, етамбутол) на функціональний стан еритроцитів проведено додаткову інкубацію зразків крові з даними препаратами протягом 1 год за температури  $37^\circ\text{C}$ . Зміну здатності еритроцитів до сорбції під впливом препарату *in vitro* оцінювали за відсотком різниці показників у контролі (без препарату) і досліді (в присутності препарату) за формулою:

$$\text{СЄЕ}\% = ((\text{СЄЕ}_{\text{дослід}} - \text{СЄЕ}_{\text{контроль}}) / \text{СЄЕ}_{\text{контроль}}) \times 100\%.$$

**Результати та обговорення.** Порушення сорбційної здатності еритроцитів відмічено у 8 (44,4 %) хворих на туберкульоз легень, з яких 5 (55,5 %) були з наявністю клінічних виявів непередбачуваних реакцій до ПТП та 3 (33,3 %) — без виражених клінічних ознак медикаментозної непереносності. Порівняльний аналіз показників СЄЕ свідчив, що сорбційна здатність еритроцитів у групі хворих з наявністю виявів гіперчутливості до ПТП була вірогідно нижчою за показники у 2-й групі хворих на 20,0 %;  $p < 0,05$ , та на 18,6 % порівняно з групою донорів;  $p < 0,05$ .

Під впливом рифампіцину абсолютна величина середнього показника змін СЄЕ % була вірогідно вищою у хворих 1-ї групи —  $(16,3 \pm 2,3)$  % порівняно з пацієнтами 2-ї групи —  $(11,8 \pm 3,2)$  %;  $p < 0,05$  (у здорових осіб  $(11,1 \pm 2,4)$  %), що свідчило про значніші зміни сорбційної здатності еритроцитів у хворих з виявами гіперчутливості після інкубації з цим лікарським засобом. Під дією ізоніазиду спостерігались аналогічні зміни: в 1-й групі хворих абсолютна величина середнього показника змін СЄЕ% була вищою  $(16,6 \pm 1,4)$  % порівняно з показником у 2-й групі —  $(10,5 \pm 1,8)$  %;  $p < 0,05$ , та показником групи здорових  $(10,2 \pm 1,7)$  %;  $p < 0,05$ . Під впливом етамбутолу абсолютна величина середнього показника змін СЄЕ% не відрізнялась між групами хворих і становила у хворих 1-ї групи  $(44,7 \pm 6,4)$  %, у пацієнтів 2-ї групи —  $(40,7 \pm 5,1)$  %, але в обох групах була вірогідно вищою, ніж у групі здорових осіб  $(28,7 \pm 3,6)$  %;  $p < 0,05$ , що свідчило про неспецифічну (можливо, токсичну) дію етамбутолу на еритроцити.

**Висновки.** У хворих на туберкульоз легень з ознаками медикаментозної непереносності відбувається вірогідне зниження загальної здатності мембран еритроцитів до сорбування. Найсуттєвіші зміни функціонального стану еритроцитів спостерігаються у хворих на туберкульоз з виявами гіперчутливості до лікарських засобів, що виявляється змінами абсолютної величини середнього показника СЄЕ% під впливом рифампіцину та ізоніазиду. Зміни СЄЕ% під дією етамбутолу *in vitro* в обох групах хворих не залежать від наявності клінічних виявів медикаментозної непереносності та є неспецифічними.

УДК 616.22:616-002.5-07

## Інформативність сучасних медичних технологій у діагностиці туберкульозу гортані

**В.І. Ігнат'єва<sup>1</sup>, О.М. Старкова<sup>1</sup>, Г.Л. Гуменюк<sup>2</sup>, В.А. Святненко<sup>3</sup>, М.Г. Палівода<sup>1</sup>, В.М. Жадан<sup>1</sup>**

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

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

<sup>3</sup> Національний технічний університет України «КПІ», Київ

**Т**уберкульоз гортані частіше виникає як вторинний процес у хворих на дисемінований та інші форми легеневого туберкульозу. У поодиноких випадках діагностують первинний позалегеновий туберкульоз гортані, який клінічно виявляється як монохордит. Таких пацієнтів зазвичай виявляють лікарі отоларингологи, а для

уточнення діагнозу направляють до фтизіатрів. При специфічному запаленні в слизовій оболонці гортані переважають патоморфологічні зміни у вигляді процесів проліферації, що потребує диференціальної діагностики з іншими патологіями. Актуальності набуває застосування сучасних медичних технологій, які мають високу інформативність.

**Мета** — навести клінічну демонстрацію діагностики первинного позалегенового туберкульозу гортані за сучасними медичними технологіями.

**Матеріали та методи.** Мікроларингохірургія з проведенням біопсії слизової оболонки правої голової складки, діагностична фібробронхоскопія (ФБС), КТ органів грудної порожнини (ОГП), квантифероновий тест, бактеріоскопічне дослідження мокротиння на КСП, дослідження мокротиння методами ПЛР (GenXpert) та посіву.

**Результати та обговорення.** Хвора З., 46 років, направлена до ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМНУ) 12.04.2019 р. з діагнозом: правобічний монохордит для проведення диференціальної діагностики з туберкульозним процесом. Скарги при поступленні на осиплість голосу. Захворіла гостро 09.01.2019 р., коли з'явилися загальна кволість, першіння в горлі, потім — осиплість голосу. З 25.03.2019 р. до 03.04.2019 р. перебувала на стаціонарному лікуванні в ДУ «Інститут оториноларингології імені проф. О.С. Коломійченка НАМН України» з приводу правобічного монохордиту. 26.03.2019 р. проведено оперативне втручання — мікроларингохірургія, біопсія. Післяопераційний період — без ускладнень. Патогістологічний висновок від 01.04.2019 р. №1-2122, №2-2123 — Туберкульоз? На підставі чого хвора була направлена на консультацію до НІФП НАМНУ.

З анамнезу відомо, що в дитинстві пацієнтка хворіла на часті ангіни. Дотримувалась усіх календарних щеплень. Алергологічний анамнез не обтяжений. Контакт з хворими на інфекційні захворювання заперечує.

**Результати дообстеження.** Під місцевою анестезією з 10 % розчином лідокаїну було проведено діагностичну ФБС. Надгортанник і відростки черпалоподібних хрящів рухливі, ліва голосова складка без патологічних змін, права — потовщена за рахунок інфільтрації та гіперплазії. Розташування голосових складок під час фібрларингоскопії при вільному диханні (рисунок, А) та фонації (рисунок Б). Трахея і доступні для огляду бронхи обох легень вільно прохідні. Шпора біфуркації трахеї звичайної форми та розмірів. Слизова оболонка бронхів блідо-рожевого кольору, судинний малюнок збережений, у просвітах бронхів визначається незначна кількість слизового секрету. Висновок: ендоскопічно патології трахеї і бронхів не виявлено. Інфільтрація правої голосової складки.

На КТ ОГП патології не виявлено. При бактеріоскопічному дослідженні мокротиння КСП не виявлено. При молекулярно-генетичному дослідженні мокротиння виявлено МБТ, чутливі до рифампіцину (GenXpert МБТ+, RIF-). Квантифероновий тест позитивний. Проведено патогістологічну консультацію операційного матеріалу (фрагмент хорди зі змінами) 2 блоки. У матеріалі біопсії — слизова без особливостей; у підслизовому шарі визначається зріла специфічна (гранулематозна) грануляційна тканина: серед розсіяних розростань фіброзної тканини спостерігається дифузно-вогнищева, місцями щільна, лімфоїдноклітинна інфільтрація. Серед останньої визначаються погано контуровані епітеліоїдноклітинні гранульози з центральним казеозним некрозом та численними багатоядерними клітинами типу Пирогова—Ланганса. Окремо розташовані некротичні вогнища. Патогістологічний висновок: морфологічні ознаки типові для активного перебігу туберкульозної інфекції.

Заключний діагноз: ПЛ ВДТБ (19.04.2019 р.) правобічний монохордит, Дестр.-, МБТ+, М-, МГ+, Риф.-, К-, Резист. 0, Гіст.+ , Кат. 1, Ког. 2 (2019 р.).

Розпочато основний курс протитуберкульозної хіміотерапії за 1-ю категорією за схемою: Ізоніазид 0,3 + Рифампіцин 0,6 + Етамбутол 1,2 + Піразинамід 2,0 + Карсил по 1 табл. 3 рази на добу + Вітаміни В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> по 1,0 в/м, через день. На призначеному лікуванні за 3 міс отримано позитивну динаміку — зменшення першіння в горлі, поступове відновлення голосу. Лікування продовжують за 1-ю категорією.

**Висновки.** Наведений клінічний випадок демонструє високу інформативність комплексного застосування сучасних медичних технологій у діагностиці первинного позалегенового туберкульозу гортані, що дає змогу проводити ранню діагностику захворювання і своєчасно призначати відповідну протитуберкульозну хіміотерапію.

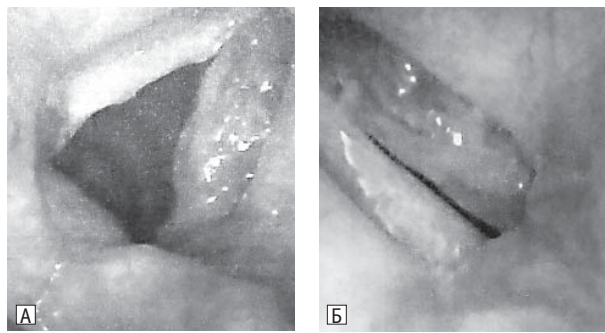


Рисунок. Правобічний туберкульозний монохордит  
А — при вільному диханні; Б — при фонації.

## Діагностики та хірургічне лікування хворих із туберкульозною емпіємою плеври

**Ю.Ф. Кошак**

ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Заданими ВООЗ, через формування резистентності мікроорганізмів до основних антибактеріальних препаратів у цілому світі спостерігається ріст гнійних захворювань та суперінфекція туберкульозу. В окремому списку глобальних загроз людству перебуває резистентна *M. tuberculosis* (МБТ), яка викликає мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) із найбільшою смертністю серед інфекційних захворювань. Туберкульозна емпієма плеври (ТЕП) залишається однією із найтяжчих ускладнень гнійного туберкульозного ураження плеври, яке зумовлюється прихованою діагностикою, латентним перебігом і неадекватним лікуванням на попередніх етапах медичної допомоги. Досить велике значення має первинна резистентність мікобактерій та поява змішаної стійкої лікарняної мікрофлори (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* тощо) із гіперсенсibiлізацією хворого уже до змішаної туберкульозної інфекції. Науковий та практичний інтерес цієї проблеми зумовлений значною поширеністю туберкульозної емпієми в медичних закладах, недостатньою ефективністю наявних методів діагностики та хірургічного лікування. Тому вибір тактики хірургічного лікування (малоінвазивного чи відкритого) є високо актуальною проблемою хірургії, яке і дало поштовх цьому дослідженню.

**Мета** — покращити торако-хірургічне лікування туберкульозної емпієми плеври із застосуванням малоінвазивних технологій (відеоторакокопічні та відеоасистовані резекції (VATS-резекції); порівняльний аналіз із класичною операцією — відкритою плевректомією з декортикацією легені (ПЕ з ДЛ).

**Матеріали та методи.** За матеріалами наукового дослідження за останніх 10 років проведено вибіркове дослідження історій хвороби лікування 685 пацієнтів з емпіємою плеври віком від 20 до 85 років. Чоловіків було 518, жінок 167, співвідношення 4 : 1. Прооперованих хворих було розподілено на дві групи: 1-ша група — 351 (51,25 %) пацієнт, було прооперовано із застосуванням малоінвазивних технологій, і це була основна група; 2-га група — 334 (48,75 %) хворих, яких було прооперовано відкритою задньобочковою торакотомією, що склало групу порівняння. Лікувальні методики використовували після стандартної та удосконаленої діагностики туберкульозного нагноєння з його бактеріологічними та морфологічними підтвердженнями. Із 351 хворого основної групи у 301 відмічено гостру туберкульозну емпієму плеври, у 50 — хронічну. Серед пацієнтів групи порівняння гостра емпієма плеври спостерігалася у 284 хворих, а хронічна — у 50 випадках.

**Результати та обговорення.** Проведено дослідження результатів хірургічного лікування у пацієнтів із туберкульозною емпіємою плеври, яких було проліковано із застосуванням малоінвазивних технологій, таких як відеоторакокопія, VATS-плевректомія з декортикацією легені та VATS закрита плевректомія з декортикацією легені з міні-доступу, яких порівнювали з відкритою операцією плевректомією з декортикацією легені. За етіологією збудника причина появи емпієми плеври була різною: туберкульозна емпієма при легеневому туберкульозі — 403 випадки (58,83 %), нагноєний ексудативно-фібринозний плеврит — 150 випадків (21,89 %), змішана емпієма плеври — 80 хворих (12,84 %). Післяопераційне нагноєння ексудату — 48 випадків (7,0 %). Посттравматичний гемоторакс було виявлено у 18 (2,63 %), інша патологія легень — у 26 пацієнтів (3,79 %). Торакальні нориці з бронхо-плевральними фістулами виявлено у 71 пацієнта (10,3 %). Діагностика полягала в клініко-лабораторних, рентгенологічних, відеоторакокопічних (VTS), бронхоскопічних дослідженнях. Обов'язковими методами були проведення повторних торакокопій з цитогістологічними та бактеріологічними дослідженнями. У сумнівних випадках етіології емпієми проводилися СКТ з контрастуваннями, фістулографією, молекулярно-генетичними та імунологічними дослідженнями. Обстеження передбачало дотримання концепції інформованої згоди пацієнта, оцінки ризику шкоди та користі, принципу конфіденційності до прав пацієнта.



Рисунок. Фотограма торакокопії туберкульозного ураження плеври. У центрі — вогнище казеозного некрозу, по периферії — компактний фіброзний шар

Сутність проблеми зумовлюється відсутністю єдиних поглядів на патоморфогенез туберкульозної емпієми плеври. Відсутність тенденції до зниження та висока летальність створюють показання до широкого використання VTS методів лікування цієї патології. Причинами неефективного лікування туберкульозної емпієми плеври було порушення принципів прийнятності в роботі фтизіатрів та хірургів, що призводять до пізнього направлення хворих на хірургічне лікування. Хронічний перебіг гнійного запалення в плеврі викликає незворотні порушення органів дихання та систем гомеостазу. Саме нагноєння змішаної туберкульозної інфекції в плеврі потребує подальшого вивчення анатомічних особливостей порожнин емпієм плеври, бронхіальних нориць до стадії фази запалення, строгої систематизації та індивідуалізації строків оперативного лікування, його характеру та обсягу. На першому етапі всім пацієнтам виконано дренажування плевральної порожнини. Надалі після евакуації септичної рідини в більшості випадків — у 605 пацієнтів (88,3 %) — проведено відеоторакокопію з біопсією плеври, дренажуванням та гістологічними досліджен-



нями. У 403 (58,8 %) випадках торакоскопично було діагностовано активний туберкульоз плеври з нагноєннями, у 150 (21,8 %) — туберкульозний плеврит, який ускладнився емпіємою плеври. Консервативним методом плевральних пункцій проліковано лише 29 (4,2 %) хворих з нагноєним туберкульозним плевритом (рисунок).

На другому етапі лікування виконано у 351 (51,24 %) випадку різного типу малоінвазивні операції, такі як відеоторакокопія, VTS плевректомія з декортикацією легені — у 301 випадку (85,8 %) переважно при I—II стадії емпієми; VATS плевректомія з декортикацією легені — у 50 випадках (14,2 %) переважно при III стадії фібринозно-гнійного запалення. Групу порівняння склали 334 (48,75 %) пацієнти, 284 пацієнтам (85,1 %) виконано відкриту плевректомію з декортикацією із задньобоккового торакотомного доступу при I—II стадії нагноєння; а відкриту плевректомію з декортикацією та краєвою резекцією — 50 хворим (14,9 %) здебільшого при III стадії емпієми плеври (таблиця).

Таблиця. Характеристика туберкульозної емпієми плеври (M ± m) %

Показник туберкульозного процесу	Основна група (n = 351)		Група порівняння (n = 334)	
	Абс.	(M ± m) %	Абс.	(M ± m) %
Гостра ТЕП	301	85,7 + 1,3*	284	85,0 + 1,7*
Хронічна ТЕП	50	14,2 + 0,3*	50	14,9 + 0,3*

Примітка. \* Достовірна різниця між групами (p < 0,05).

Наведені дані підтверджують, що в більшості пацієнтів діагностують гостру туберкульозну емпієму плеври в I—II стадіях захворювання. У результаті погіршностей етапного лікування цей процес переходить у III стадію з періодично прогресуючим хронічним перебігом.

При вивченні попередніх отриманих результатів встановлено досягнення клінічного ефекту розправлення легені у 95,6 % випадків, післяопераційні ускладнення мали місце в 4,8 %. Подальше прогресування туберкульозу в легенях відмічено у 65 (9,6 %) хворих, переважно в пацієнтів з III стадією, які не дотримувалися режиму контрольованого лікування. Після оперативного лікування померли 4 (0,6 %) від прогресування туберкульозу та серцево-судинної недостатності.

**Висновки.** Удосконалено методи сучасної діагностики та малоінвазивного хірургічного лікування туберкульозної емпієми плеври. У гострій I—II стадії нагноєння плеври належних результатів лікування досягнуто завдяки застосуванню VTS плевректомії з декортикацією легені. У хронічній III стадії було застосовано VATS плевректомії з декортикацією легені з мініторакотомного доступу. Розширення обсягу операції завжди є можливим до відкритої плевректомії з декортикацією і залежить від масивності патологічних туберкульозних змін у плеврі та легені. Застосування малоінвазивних технологій VTS, VATS плевректомії з декортикацією легені, плевродезу залишкової порожнини значно зменшили кількість інтра- та післяопераційних ускладнень, смертність та собівартість стаціонарного етапу лікування пацієнта з туберкульозною емпіємою плеври.

УДК 616.24-002.5-085-036.8.

## Найвагоміші медичні причини неефективного лікування хворих на туберкульоз легень та шляхи їх усунення

**М.М. Кужко, Т.В. Глушова, В.М. Мельник, А.В. Тараненко**

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

Нарівні із соціально-економічними проблемами наріжним каменем з неефективним лікуванням на туберкульоз легень є побічні реакції на антимикобактеріальні препарати та їх ускладнення. Вони можуть бути дуже різноманітні: дисбіоз кишечника, ураження печінки, нейропсихічні розлади, кардіотоксичні реакції тощо. Частота побічних реакцій під час лікування чуливого туберкульозу, за даними деяких авторів, складає від 8 до 20 % і більше при застосуванні препаратів II ряду для лікування хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз від 30 до 85 %. У хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ часто виникають побічні реакції від антимикобактеріальної терапії — у 56–60 % випадків, переважно за рахунок гепатотоксичних та диспепсичних побічних реакцій. Як зазначено в українському стандарті надання медичної допомоги хворим на туберкульоз легень ((МОЗ 2008 Наказ від 22.10.2008 року № 600 «Про затвердження стандарту надання медичної допомоги на хіміорезистентний туберкульоз»), найчастіше спостерігаються шлунково-кишкові побічні реакції у вигляді нудоти, блювання (приблизно 30 %), діареї (приблизно 20 %), болю в животі, анорексії, гастриту (приблизно 10 %), побічні реакції нервово-психічного характеру у вигляді головокружіння, головного болю, порушення сну (приблизно 10 %), порушення слуху (12 % хворих), частота решти побічних реакцій складає менше ніж 8 %.

**Мета** — визначити та узагальнити найвагоміші побічні реакції мікобактеріальних препаратів як причину неефективного лікування та розробити шляхи їх усунення.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз матеріалів історії хвороб 2292 пацієнтів на всі форми туберкульозного процесу у віці від 20 до 65 років, які перебували на лікуванні в ДУ «Національний інститут фізйатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» у 2000–2018 рр.

**Результати та обговорення.** Профілактика і своєчасне усунення побічних реакцій – запорука запобігання неефективному лікуванню хворих на туберкульоз легень. Нами наведено основні побічні реакції, препарати, що найчастіше їх спричиняють, і запропоновані принципи лікування.

*Судоми* (Cs, H, Q): припинити прийом препарату, що викликає судоми; призначити протисудомні препарати (карбамазепін, вальпроєва кислота); збільшити дозу піридоксину до максимальної добової (200 мг на добу); можна відновити прийом препарату, але в меншій дозі, якщо він необхідний у режимі хіміотерапії; скасувати препарат, який викликав цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії.

*Периферична нейропатія* (Cs, H, Et/Pt; S, Km, Am, Cm, Q): збільшити дозу піридоксину до максимальної добової (200 мг на добу); замінити ін'єкційний аміноглікозид на капреоміцин, якщо до нього підтверджено чутливість МБТ; призначити трициклічні антидепресанти, наприклад, амітриптилін, нестероїдні протизапальні препарати, типу ацетаминофену, можуть полегшити вияви; знизити дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії; скасувати препарат, який викликає цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії.

*Зниження/втрата слуху* (S, Km, Am, Cm, Clg): аудіометрія та порівняння її показників з аудіометрією при поступленні (якщо ці дані є); змінити ін'єкційний препарат на капреоміцин, якщо у хворого мікобактерії туберкульозу чутливі до капреоміцину; зменшити дозу або кратність прийому, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії (тричі на тиждень); скасувати препарат, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії.

*Психічні порушення* (Cs, H, фторхінолони, Et/Pt): скасувати препарат, який викликає цю побічну реакцію, на деякий час (1–4 тиж), поки психічні порушення буде взято під контроль; призначити антипсихотичні препарати та піридоксин у дозі 100–200 мг на добу; знизити дозу препарату, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії; скасувати препарат, який викликає цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії.

*Депресія* (соціально-економічні обставини, хронічна хвороба, Cs, Q, H, Et/Pt): покращити соціально-економічні умови; проводити групові/індивідуальні консультації; розпочати терапію антидепресантами й піридоксином у дозі 100–200 мг на добу; знизити дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії; скасувати препарат, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії.

*Гіпотиреозидизм* (PAS, Et/Pt): розпочати терапію тироксином.

*Нудота, блювання* (Et/Pt, PAS, H, E, Z): розпочати дегідратаційну терапію, якщо вона показана; призначити терапію для лікування нудоти; знизити дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії; скасувати препарат, який викликає цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії (рідко застосовується).

*Електролітний дисбаланс* (гіпокаліємія, гіпомагніємія, Cm, Km, Am, S): визначити рівень калію; якщо рівень калію низький, визначити рівень магнію (та кальцію, якщо підозрюють гіпокальціємію); за потреби відновити рівень електролітів.

*Ретробульбарний неврит* (E): скасувати етамбутол; направити пацієнта до офтальмолога.

*Артралгії* (Z, фторхінолони): розпочати терапію нестероїдними протизапальними препаратами; знизити дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії; скасувати препарат, який викликає цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії.

*Гастрит* (Eto/Pto, PAS): скасувати відповідні препарати на 1–7 днів; призначити H<sub>2</sub>-блокатори, інгібітори протонної помпи та/або антациди (антациди призначають за 4 год до або через 4 год після прийому антимікобактеріальних препаратів); знизити дозу відповідного препарату; при неефективному продовженні лікування – скасувати препарат.

*Gepatit* (Z, H, R, Eto/Pto, PAS, E, Fq, Vq): для запобігання токсичній дії на печінку з профілактичною метою слід застосовувати гепатопротектори; при підвищенні рівня трансаміназ у 4,0 і більше разів припинити антимікобактеріальну терапію до вилікування гепатиту; виключити інші ймовірні причини гепатиту; провести дезінтоксикаційну й гепатопротекторну терапію; виключити найбільш гепатотоксичні препарати; відновити прийом інших антимікобактеріальних препаратів під суворим контролем функції печінки.

*Нефротоксичність* (S, Km, Am, Cm): скасувати відповідний препарат; вирішити питання про застосування капреоміцину, якщо раніше призначалися аміноглікозиди; призначити препарат 2 або 3 рази на тиждень під контролем функції нирок; уточнити вплив усіх інших антимікобактеріальних препаратів на кліренс креатиніну.

*Неврит зорового нерва* (E): скасувати етамбутол; призначити консультацію офтальмолога; при підтвердженні діагнозу препарат виключити.

**Висновки.** Ведення випадку неефективного лікування при побічних реакціях на антимікобактеріальні препарати передбачає швидку діагностику та лікування побічних реакцій, профілактику побічних реакцій, заміну препарату на інший, призначення патогенетичних засобів для зменшення або усунення побічних реакцій (зменшення дози антимікобактеріальних препаратів), психологічну підтримку пацієнтів.

Крім цього, для запобігання та своєчасного виявлення побічних дій антимікобактеріальних препаратів у процесі лікування необхідно проводити такі дослідження: клінічні аналізи крові та сечі в інтенсивній фазі лікування не рідше 1 разу на місяць, а у фазі продовження – 1 раз на 3 міс; визначення вмісту білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) у крові, що проводять в інтенсивній фазі лікування не рідше 1 разу на місяць, а у фазі продовження – 1 раз на 3 міс; визначення вмісту креатиніну

сироватки крові щомісяця; визначення рівня калію, кальцію, магнію сироватки крові щомісяця за призначення ін'єкційних препаратів і лінезоліду; визначення рівня тиреотропного гормону в разі призначення протіонаміду та/або ПАСК; визначення рівня сечової кислоти щомісяця; огляд ЛОР-лікаря й аудіометрія щомісяця за призначення ін'єкційних препаратів резерву; огляд окуліста до початку лікування; огляд психіатра до початку лікування, а потім щомісяця в період інтенсивної фази лікування в разі призначення фторхінолонів, циклосерину, теризидону; електрокардіографія (ЕКГ) (інтервал Q-T) щомісяця. За появи побічних реакцій чи непереносності антимікобактеріальних препаратів лікування індивідуалізують.

УДК 616.24-002.5+616.248-085

## Туберкульоз легень у поєднанні з бронхіальною астмою як коморбідні захворювання

**М.М. Кужко, Т.В. Тлустова, А.В. Тараненко**

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

Поєднання кількох захворювань в одного пацієнта, або коморбідність, в останні роки поширене явище у клінічній практиці. До таких коморбідних захворювань можна зарахувати бронхіальну астму (БА) та туберкульоз легень (ТБЛ), які на сьогодні становлять важливу медико-соціальну проблему. Попри значні успіхи в лікуванні БА та ТБД, слід очікувати, що поєднання між собою вказаних захворювань ускладнює лікування цих пацієнтів та суттєво знижує його ефективність. Наявність БА у хворих на туберкульоз легень збільшує терміни їх лікування, зменшує частоту припинення бактеріовиділення, загострення порожнин деструкції, підвищує ризик виникнення ускладнень, сприяє розвитку небажаних побічних реакцій до протитуберкульозних препаратів (ПТП). З іншого боку, наявність ТБЛ у хворого на БА сприяє частим загостренням та втраті контролю над її перебігом. Тому залишається актуальним створення системи заходів, що сприяли б покращенню діагностики як БА, так і ТБЛ, підвищенню ефективності лікування, профілактики загострень БА та рецидиву ТБЛ.

**Мета** — дослідити частоту БА у хворих на ТБЛ та вплив на результати лікування ТБЛ у разі його поєднання з БА.

**Матеріали та методи.** Було проведено ретроспективний аналіз матеріалів історій хвороб 1670 пацієнтів у віці від 20 до 60 років, які перебували на лікуванні в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» у 2010–2018 рр. Усі пацієнти з вперше діагностованим туберкульозом легень отримували ПТП, а за наявності БА — також і базисну терапію згідно з вимогами відповідних протоколів.

**Результати та обговорення.** Аналіз наведених даних показує, що БА за всі роки спостерігалась у 96 (5,6 %) із 1670 осіб із вперше діагностованим ТБЛ, а її частота, за даними дослідження, коливалась у межах 2,6–6,8 % випадків. Слід зауважити, що у 2017 та 2018 р. відмічено зниження частоти БА в поєднанні з ТБЛ, але це не зменшує важливості цієї проблеми.

За ступенем тяжкості БА пацієнти розподілились так: інтермітуюча БА мала місце у 22 (22,9 %), персистуюча легка — у 32 (33,3 %) пацієнтів, персистуюча помірна — у 30 (31,2 %) обстежених, персистуюча тяжка — у 12 (12,5 %) осіб. Отже, увагу привертає висока питома вага персистуючої помірної та тяжкої БА (43,7 %).

За результатами дослідження ефективності лікування, особливо при загостренні БА та втраті контролю над її перебігом, через 3 міс у хворих на ТБЛ загострення порожнини деструкції спостерігалось у  $(24,2 \pm 2,6) \%$ , у хворих без загострення БА загострення порожнин деструкції спостерігалось у  $(45,2 \pm 4,3) \%$  ( $p < 0,05$ ).

А більш повільне загострення порожнин деструкції у хворих на ТБЛ призвело до тривалішого перебування хворого на стаціонарному етапі лікування. Тож термін перебування без загострення БА складав  $(126,2 \pm 4,6)$  дня, а при загостренні цього захворювання —  $(162,6 \pm 4,2)$  дня, тобто на 36 днів більше ( $p < 0,05$ ).

Припинення бактеріовиділення хворими на туберкульоз легень відмічалось частіше в пацієнтів без загострення БА і складало через 2 міс  $(73,6 \pm 3,6) \%$  осіб проти  $(56,2 \pm 4,8) \%$  обстежених із загостренням БА ( $p < 0,05$ ). При цьому сумарна частка припинення бактеріовиділення в кінці лікування була однаковою.

**Висновки.** ТБЛ та БА відповідають критеріям коморбідних захворювань, оскільки поєднуються між собою у 5,6 % випадків. Загострення БА у хворих на вперше діагностований туберкульоз суттєво уповільнює терміни припинення бактеріовиділення в інтенсивну фазу лікування та загострення порожнин деструкції і більш тривалого перебування на стаціонарному етапі лікування.

Поєднання ТБЛ та БА потребує подальшого дослідження щодо своєчасної діагностики, ефективного лікування та профілактики подальшого прогресування обох захворювань.

## Мультирезистентний туберкульоз у медичних працівників: особливості епідеміології та структура випадків

О.П. Литвинюк<sup>1</sup>, С.В. Зайков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

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

Туберкульоз (ТБ) у медичних працівників (МП) України залишається досить актуальною проблемою навіть в умовах зниження показників захворюваності на ТБ за останніх кілька років. Досить гостро для нашої країни стоїть проблема мультирезистентного туберкульозу (МРТБ), Україна з 2014 р. є однією з п'яти країн високого пріоритету ВООЗ за резистентними формами ТБ.

**Мета** — виконати аналіз епідеміології та структури МРТБ у МП Вінницької області з 2007 до 2019 р.

**Матеріали та методи.** Проведено статистичну обробку офіційних даних протитуберкульозної служби Вінницької області з 2007 до 2019 р., проаналізовано 176 випадків захворювання у МП усіх лікувально-профілактичних закладів регіону, котрі захворіли на ТБ за період дослідження. Проведено оцінку особливостей епідеміології професійно зумовленого МРТБ.

**Результати та обговорення.** За 13-річний період дослідження у Вінницькій області захворіли, згідно з даними протитуберкульозної служби України, 270 працівників усіх закладів охорони здоров'я регіону, серед яких власне МП склали 62,2 % (176 осіб). Показник захворюваності на всі форми ТБ серед МП за період дослідження склав 48,5 на 100 тис. МП регіону. При цьому захворюваність на всі форми ТБ у МП протитуберкульозних закладів (ПТЗ) дещо знизилася за останні роки та в середньому склала 265,5 на 100 тис. осіб. Захворюваність на МРТБ МП загальної лікувальної мережі (ЗЛМ) Вінницької області з 2007 до 2019 р. склала в середньому 4,67 на 100 тис. МП, а у МП ПТЗ була значно вищою — 75,4 на 100 тис. осіб. Серед усіх випадків ТБ мультирезистентні форми захворювання діагностовано у 9,6 % МП (17 випадків), а захворюваність на МРТБ МП ЗЛМ Вінницької області склала в середньому 4,9 на 100 тис. МП. При цьому 5 випадків (29,4 %) діагностовано у МП ПТЗ Вінницької області, а показник захворюваності тут був значно вищим — 75,4 на 100 тис. МП ПТЗ. Для порівняння, з усіх випадків ТБ серед населення області за період дослідження 19 % склали випадки МРТБ. Раніше проведене нами дослідження (2007—2015 рр.) питомої ваги випадків МРТБ серед населення та МП регіону дало змогу встановити, що рівень резистентних форм у населення був у 2,54 разу вищим у популяції, але за останніх 4 роки захворюваність на МРТБ МП зросла майже в 2 рази. Так, з 2007 до 2015 р. було зареєстровано 10 випадків МРТБ у МП, а з 2016 до 2019 р. — 7 випадків. Легеневі форми МРТБ у МП регіону склали 88 % серед усіх випадків, а позалегенові — 12 %. При цьому поширені (дисемінована та фіброзно-кавернозна) форми МРТБ легень зареєстровано у 53 % МП, а обмежені (вогнищева та інфільтративна) форми легеневого ТБ — у 47 % спостережень. У 70,6 % випадків вони були вперше діагностованими, тоді як 23,5 % випадків МРТБ склали рецидиви, а випадки неефективного лікування (НЛТБ) спостерігалися у 17,6 %. У професійній структурі МП ЗЛМ регіону переважали медичні сестри (8 випадків, 47 %) та молодший медперсонал (7 випадків, 41 %), а у лікарів значно нижчою була захворюваність на МРТБ — 2 (12 %) випадки.

**Висновки.** Проблема МРТБ у МП набуває все більшої актуальності, адже показник захворюваності на резистентні форми ТБ у цій професійній групі продовжує зростати, що вимагає вжиття відповідних заходів.

## Структура випадків туберкульозу серед працівників загальної лікувальної мережі та протитуберкульозних закладів Вінницької області

О.П. Литвинюк<sup>1</sup>, С.В. Зайков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

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

На сьогодні епідемічна ситуація з туберкульозу (ТБ) у більшості регіонів України характеризується відносною стабільністю, оскільки в останні роки намітилися виразні тенденції до зниження захворюваності, інвалідизації та смертності населення від цього захворювання. Але проблема ТБ у медичних працівників (МП) і досі стоїть дуже гостро для всієї системи охорони здоров'я України. Стурбованість також викликає збільшення кількості випадків рецидивів, неефективного лікування, резистентних та поширених форм ТБ.

**Мета** — виконати аналіз структури захворюваності на професійний ТБ у Вінницькій області за 2007—2019 рр.

**Матеріали та методи.** Виконано статистичну обробку офіційних даних протитуберкульозної служби Вінницької області з 2007 до 2019 р., проаналізовано 176 випадків захворювання у МП лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ) регіону, котрі захворіли на ТБ за період дослідження. Проведено аналіз структури випадків захворювання у МП регіону за 13-річний період.

**Результати та обговорення.** З 2007 до 2019 р. у Вінницькій області було зареєстровано 270 випадків ТБ у працівників усіх ЛПЗ регіону, серед яких 176 (62,2 %) випадків — власне у МП. За період дослідження в середньому показник захворюваності у МП склав 48,5 на 100 тис. МП, тоді як серед населення Вінницької області він був дещо вищим — 57,7 на 100 тис. осіб. Захворюваність серед працівників загальної лікувальної мережі (ЗЛМ), як і серед населення, знизилася незначно, але увагу привертає динаміка показників захворюваності у МП протитуберкульозних закладів (ПТЗ). Так, якщо з 2007 до 2012 р. середній показник складав 1050 на 100 тис. МП ПТЗ регіону, то з 2013 до 2019 р. — уже 265,6 на 100 тис. осіб, тобто захворюваність за останніх 7 років зменшилась у 4 рази.

Серед усіх випадків ТБ у МП спостерігалось 144 (81,8 %) випадки вперше діагностованого ТБ та 32 (18,2 %) випадки рецидиву (РТБ) захворювання, а показник захворюваності на РТБ МП у середньому склав 8,7 на 100 тис. МП, тоді як серед населення області цей показник був на 25 % вищим — 11,5 на 100 тис. осіб. У МП ПТЗ було зареєстровано 11 випадків РТБ, тобто 26 % усіх випадків ТБ у цій професійній групі. При цьому показник захворюваності на РТБ МП ПТЗ у середньому склав 165,9 на 100 тис. МП ПТЗ. Отже, МП ПТЗ майже на 30 % частіше мали рецидиви захворювання, ніж МП ЗЛМ.

Слід відзначити, що легеневі форми ТБ спостерігались у 151 (85,8 %) МП, а позалегеневі — у 25 (14,2 %) осіб. При цьому захворюваність на позалегеневий ТБ у МП склала в середньому 6,9 на 100 тис. МП, а серед населення була нижчою на 25 % — 5,2 на 100 тис. осіб. При цьому 12 % усіх випадків позалегеневих ТБ виявлено у МП ПТЗ, а показник захворюваності на позалегеневий ТБ у МП ПТЗ склав у середньому 45,2 на 100 тис. МП ПТЗ.

У професійній структурі захворюваності на ТБ серед МП ЗЛМ захворіли 30 (17 %) лікарів, 100 (57 %) медичних сестер та 46 (26 %) санітарок. У ПТЗ структура захворюваності була схожою: лікарі — 3 (7 %), медсестри — 26 (62 %) та молодший медперсонал — 13 (31 %). Тобто найбільше випадків ТБ спостерігалось у середнього медперсоналу як ЗЛМ, так і ПТЗ.

Серед усіх випадків ТБ мультирезистентні форми захворювання (МРТБ) було діагностовано у 9,6 % МП (17 випадків), а захворюваність на МРТБ МП Вінницької області склала в середньому 4,9 на 100 тис. МП, тоді як серед населення — 16,3 на 100 тис. осіб. При цьому за останні роки захворюваність на МРТБ у популяції знизилась майже вдвічі, а у МП — навпаки, почала зростати. У МП ПТЗ захворюваність на МРТБ була значно вищою та склала 29,4 % усіх випадків РТБ у МП регіону, а відповідний показник склав 75,4 на 100 тис. МП ПТЗ.

**Висновки.** За останніх 7 років захворюваність на ТБ серед МП Вінницької області дещо знизилась, а особливо позитивна динаміка була відмічена у МП ПТЗ регіону, де цей показник знизився майже в чотири рази. Основна кількість випадків ТБ спостерігалася серед представників середнього та молодшого медперсоналу як у закладах ЗЛМ, так і в ПТЗ. Випадки РТБ у МП діагностувались рідше, ніж у популяції, але показник захворюваності на РТБ залишається стабільним протягом останніх 13 років, причому більша кількість випадків РТБ спостерігається у МП ПТЗ. Позалегеневі форми ТБ частіше виявлялись у МП, ніж серед населення регіону. Захворюваність на МРТБ серед МП протягом останніх 3 років почала зростати, що потребує посилення інфекційного контролю в медичних закладах області.

УДК 616.24-002.5-085:615.015-02:616-009.6-07

## Частота виявлення гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень

**Ю.О. Матвієнко, О.М. Рекалова, О.Р. Панасюкова, В.М. Жадан, Т.В. Глухова**

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України»

**Мета** — визначити частоту позитивних реакцій до протитуберкульозних препаратів I ряду в тестах *in vitro* у хворих на туберкульоз легень.

**Матеріали та методи.** Для специфічної лабораторної діагностики підвищеної чутливості хворих на туберкульоз легень (ТБ) до протитуберкульозних препаратів (ПТП) використовували оцінку викиду іонів калію лейкоцитами (ВІК) та реакцію седиментації еритроцитів (РСЕ) з ПТП I ряду — рифампіцином, ізоніазидом та етамбутолом (у кінцевій концентрації 1,0 мг/мл, яка була визначена при тестуванні клітин *in vitro*), що дало змогу визначити комбінації різних типів гіперчутливості до цих препаратів.

Проведено клініко-лабораторне обстеження 39 хворих на вперше встановлений ТБ легень, середній вік —  $(28,5 \pm 1,9)$  року, 22 чоловіки (56,4 %) та 17 жінок (43,6 %), які проходили стаціонарне лікування у відділенні діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз НІФП НАМНУ і були обстежені в лабораторії клінічної імунології. Хворих на ТБ було розподілено на 2 групи. У першу групу увійшли 15 пацієнтів віком  $(27,9 \pm 2,5)$  року з наявністю клінічних виявів гіперчутливості до ПТП, у другу групу увійшли 24 пацієнти віком  $(29,1 \pm 1,4)$  року без клінічних ознак гіперчутливості. Контрольну групу склали 18 волонтерів віком  $(32,5 \pm 2,2)$  року.

**Результати та обговорення.** Нами було з'ясовано, що частота виявлення позитивних реакцій до ПТП I ряду у хворих на ТБ у реакції ВІК у хворих першої групи складає 73 %, у хворих другої групи — 58 %, у здорових осіб — 60 % позитивних випадків. У реакції РСЕ частота виявлення позитивних реакцій до ПТП I ряду у хворих першої групи складає 70 %, у хворих другої групи — 50 %, у здорових осіб — 40 % позитивних випадків. Частота виявлення гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів I ряду у хворих на ТБ з урахуванням обох

методик складає 77 %. Але ступінь їх вираженості вірогідно більший у хворих першої групи —  $(1,6 \pm 0,2)$  бала порівняно з другою групою хворих —  $(1,1 \pm 0,2)$  бала та групою здорових осіб —  $(0,6 \pm 0,1)$  бала ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Отже, у хворих на ТБ підвищена чутливість до ПТП за означеними тестами спостерігалась в обох групах, але у хворих першої групи значно частіше і вираженіше, що призвело до появи клінічних ознак гіперчутливості в цих пацієнтів.

УДК 616.24-002.5-085:615.015-02:616-009.6-07

## Виявлення антитілозалежної цитотоксичності, зумовленої впливом протитуберкульозних препаратів *in vitro*, у хворих на туберкульоз легень

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

ДУ «Національний інститут фізйатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України»

За даними ВООЗ, у світі зараз приблизно 2 млрд людей заражені туберкульозом. При цьому зростає кількість резистентних форм захворювання, що спонукає науковців та лікарів використовувати інтенсивнішу хіміотерапію зі збільшенням кількості компонентів і тривалості лікування та призводить до більш частого виникнення побічних реакцій, зокрема — реакцій гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів (ПТП) різного типу.

За класифікацією P. Gell, R. Coombs (1963) виділяють 4 типи алергійних реакцій, при цьому при медикаментозній алергії анафілактичний тип (I) алергійної реакції на ПТП у хворих на ТБ виявляють у 37 % пацієнтів, ураження імунними комплексами (III тип) — у 3 %, гіперчутливість сповільненого типу (IV) — у 60 %, тоді як вияви за цитотоксичним (II) типом реєструють досить рідко.

**Мета** — визначити вплив протитуберкульозних препаратів I ряду на формування антитілозалежного цитотоксичного (II) типу гіперчутливості в тестах *in vitro* у хворих на туберкульоз легень.

**Матеріали та методи.** Для визначення *in vitro* частоти позитивних імунних реакцій гіперчутливості другого типу до ПТП I ряду — рифампіцину (R), ізоніазиду (H), етамбутолу (E) — було проведено такі тести: тест альтерації нейтрофілоцитів (АНг), тест визначення загальних та специфічних імуноглобулінів A, M, G (IgA, IgM, IgG, IgA<sub>сп</sub>, IgM<sub>сп</sub>, IgG<sub>сп</sub>). ПТП I ряду для тестів *in vitro* використовували в кінцевій концентрації 1,0 мг/мл.

Імунологічне обстеження проведено у 39 хворих на туберкульоз легень в інтенсивній фазі лікування, середній вік —  $(28,9 \pm 1,5)$  року (від 19 до 40 років). Наявність клінічних виявів гіперчутливості до ПТП виявлено у 15 хворих (1-ша група). У 2-гу групу увійшли 24 пацієнти без клінічних ознак гіперчутливості. Контрольну групу склали 10 волонтерів без ознак соматичної, інфекційної та алергологічної патології (донорів крові) віком  $(32,5 \pm 2,2)$  року.

**Результати та обговорення.** Було з'ясовано, що під впливом R показники АНг вірогідно не відрізнялись між групами, але відрізнялись від даних здорових осіб: у 1-й групі хворих альтерація нейтрофілоцитів становила  $(0,18 \pm 0,03)$  %, у 2-й групі —  $(0,13 \pm 0,03)$  % та в групі здорових осіб —  $(0,03 \pm 0,01)$  %,  $p < 0,05$ . Кількість специфічних до R IgA  $(1,8 \pm 0,5)$  ум. од. та IgM  $(3,6 \pm 3,3)$  ум. од. була вірогідно вищою в 1-й групі хворих порівняно з 2-ю групою ( $(0,5 \pm 0,4)$  ум. од. та  $(0,1 \pm 0,1)$  ум. од. відповідно) та у здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Під впливом H показники АНг, аналогічно R, теж вірогідно не відрізнялись між групами, але відрізнялись від даних здорових осіб. За кількістю специфічних до H імуноглобулінів групи теж не відрізнялись, що свідчило про відсутність специфічних до препарату антитіл. Під впливом E, як і при дії R та H, показники АНг теж вірогідно не відрізнялись між групами, але відрізнялись від даних здорових осіб. За кількістю специфічних до E імуноглобулінів у крові хворих 1-ї групи вірогідно відрізнялись тільки за рівнем IgA  $(1,1 \pm 0,1)$  ум. од. порівняно з хворими 2-ї групи  $(0,3 \pm 0,3)$  ум. од. та здоровими особами,  $p < 0,05$ .

**Висновки.** У формуванні цитотоксичного (II) типу гіперчутливості до ПТП за участю специфічних до ПТП антитіл беруть участь препарати рифампіцин та етамбутол, про що свідчать підвищені рівні специфічних імуноглобулінів IgA та IgM проти R та IgA проти E в сироватці крові хворих на туберкульоз із клінічними виявами медикаментозної гіперчутливості. Не виявлено участі препарату ізоніазид у формуванні пулу специфічних до ПТП антитіл у хворих на ТБ при клінічних виявах гіперчутливості. Реакція альтерації нейтрофілоцитів під впливом ПТП I ряду, скоріш за все, вказує на неспецифічний негативний вплив ПТП на нейтрофілоцити.

УДК 616.24-002.5-07-085:578.828.6.001.6

## Бедаквілін у лікуванні резистентного туберкульозу

**В.П. Мельник<sup>1</sup>, Г.В. Садова-Андріанова<sup>1</sup>, І.В. Антонюк<sup>1</sup>, С.Г. Павленко<sup>2</sup>, О.В. Пічур<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ

<sup>2</sup>КМТЛ № 1 з диспансерним відділенням, Київ

На сьогодні Україна входить до п'ятірки країн світу з найвищим показником поширеності мультирезистентного туберкульозу (МРТБ). Протягом останніх років спостерігається зростання кількості випадків МРТБ. Епідемічна ситуація щодо туберкульозу в Україні характеризується значним поширенням мультирезистентної форми захворювання, а також туберкульозу з розширеною лікарською стійкістю (РРТБ). Такі форми відзначають у кожного третього пацієнта, який захворів уперше, та у кожного другого хворого, у якого виявлено рецидив. Україна посідає 2-ге місце в Європейському регіоні за поширеністю мультирезистентної форми туберкульозу як серед повторних, так і серед нових випадків захворювання. Це значною мірою спричинено неналежною організацією терапії хворих на туберкульоз з переважним лікуванням в умовах стаціонару, що сприяло внутрішньолікарняному інфікуванню хворих на туберкульоз резистентними до протитуберкульозних препаратів штамми мікобактерії туберкульозу, дефіцитом у забезпеченні протитуберкульозними препаратами, недостатнім безпосереднім контролем за лікуванням, відсутністю системи соціально-психологічної підтримки хворих під час терапії та усунення побічних реакцій на протитуберкульозні препарати.

**Мета** — дослідити ефективність та переносність бедаквіліну у комплексному лікуванні хворих на МРТБ.

**Матеріали та методи.** Упровадження бедаквіліну відбувалося в рамках мультицентрового клінічного дослідження за участю таких країн, як: Велика Британія, Гана, Нігерія, Російська Федерація, Україна, Республіка Білорусь. В Україні проводили дослідження на клінічній базі Київської міської туберкульозної лікарні № 1 з диспансерним відділенням. У дослідження включено 6 пацієнтів на МРТБ. Виліковано 4 хворих. Перервали лікування 2 хворих через недбале ставлення до свого здоров'я. Після реєстрації бедаквіліну в Україні ми провели лікування цим препаратом більше 50 хворих на МРТБ та РРТБ.

**Результати та обговорення.** Бедаквілін — препарат, синтезований винятково для лікування туберкульозу, виявляє бактерицидну та стерилізуючу дію, тобто знищує активні і неактивні форми мікобактерій туберкульозу. Є таблетованим препаратом, призначається пацієнтам віком понад 14 років. Має перехресну стійкість з клофазиміном, тому його не застосовують у пацієнтів, які раніше приймали клофазимін у неефективних режимах лікування. Бедаквілін — синтетичний протитуберкульозний препарат, який є похідним діарилхінолону. Бедаквілін у високих концентраціях чинить бактерицидну дію, а в низьких — бактериостатичну. Механізм дії препарату полягає у специфічному інгібуванні протонної помпи ферменту АТФ-синтази мікобактерій туберкульозу, наслідком чого є порушення клітинного дихання мікобактерій, пригнічення синтезу АТФ у мікробних клітинах, що спричинює порушення вироблення необхідної для життєдіяльності клітини енергії. Кінцевий наслідок — загибель мікробної клітини. Бедаквілін застосовують у складі комплексного лікування туберкульозу, переважно спричиненого розширено резистентними штамми. Бедаквілін став першим синтезованим препаратом для лікування туберкульозу із принципово новим механізмом дії за останніх 40 років. У клінічних дослідженнях бедаквілін виявив значну ефективність проти мікобактерії туберкульозу, зокрема й мультирезистентних штамів, уже після 12 тиж лікування, тоді як лікування іншими препаратами ефективне лише після 18–24 міс. Деструкція загоїлась через  $(6 \pm 0,9)$  міс, що у 2 рази швидше. Проте при застосуванні бедаквіліну часто спостерігаються серйозні побічні ефекти, зокрема подовження інтервалу Q-T на ЕКГ та токсичне ураження печінки. У результаті використання бедаквіліну при МРТБ 66,7 % хворих видужали. Бактеріовиділення припинилося через  $(3 \pm 1,2)$  міс, що у 2 рази швидше порівняно з хворими, які не приймали бедаквілін.

**Висновки.** Бедаквілін є високоефективним антимікобактеріальним препаратом у комплексному лікуванні хворих на МРТБ та РРТБ.

Бедаквілін у 2–3 рази прискорює видужання від ТБ, але часто чинить гепатотоксичну дію та подовжує інтервал Q-T на ЕКГ, що потрібно враховувати при його призначенні.

УДК 616.24-002.5-07

## Оцінка лабораторних методів діагностики туберкульозу та ефективності виявлення хворих на туберкульоз

**В.М. Мельник, В.Г. Матусевич, І.О. Новожилова, Л.В. Веселовський**

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

Основним компонентом стратегії Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у боротьбі з туберкульозом (ТБ) є своєчасне виявлення та діагностика випадків ТБ лабораторними та мікробіологічними методами дослідження гарантованої якості. В Україні лабораторії забезпечено сучасним лабораторним обладнанням, зокрема й за рахунок гранту Глобального фонду. Відповідно до стратегії ВООЗ «Покласти край ТБ», яку підтримала Україна, для виявлення хворих на ТБ на ранніх стадіях, зменшення кількості втрачених для подальшого спостереження випадків ТБ рекомендовано застосування швидких тестів Xpert MBT/Rif/Ultra

як первинного діагностичного дослідження для всіх осіб з ознаками ТБ. Планується до 2-го кварталу 2020 р. впровадити молекулярно-генетичний метод як первинний діагностичний тест з використанням систем GeneXpert для виявлення ТБ у всій країні. Точні та надійні лабораторні послуги є одним з основних компонентів системи охорони здоров'я та мають вирішальне значення для ефективного лікування.

**Мета** — оцінити динаміку показників виявлення хворих на ТБ в Україні за останні роки та результатів лабораторних методів діагностики цього захворювання.

**Матеріали та методи.** Щорічні дані звітів протитуберкульозних медичних закладів, статистичний аналіз показників виявлення та лабораторної діагностики.

**Результати та обговорення.** Дослідження динаміки відсотка виявлення нових випадків ТБ легень з КСБ+ за мазком серед усіх хворих на ТБ легень показало тенденцію до його збільшення з 65,2 % у 2017 р. до 66,9 % у 2018 р. (у 2014 р. — 43,6 %), що наближається до індикатора ВООЗ — 70,0 %. За аналізом результатів виявлення нових випадків та рецидивів з КСБ+ в осіб, обстежених у лабораторіях загальнолікувальної мережі України, встановлено, що з 2014 р. відсоток їх виявлення зростає з 1,6 до 2,9 % у 2017–2018 рр., але це низький рівень виявлення хворих на ТБ у загальнолікувальної мережі. За статистичними даними 2018 р. відсоток охоплення молекулярно-генетичним методом зареєстрованих випадків ТБ (нові та рецидиви) порівняно з 2017 р. збільшився на 3,5 % та складає 96,0 % (84,0 % у 2016 р.) при цільовому значенні 100,0 %.

Найважливішою умовою для успішного лікування хворих на ТБ є проведення тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) для кожної виділеної культури мікобактерії ТБ. Україна є однією з країн з найвищим показником (96,6 %) щодо охоплення культурально підтверджених випадків туберкульозу ТМЧ. Досвід України в організації досягнення високого показника ТМЧ було відзначено у ВООЗ як передову практику охорони здоров'я у сфері протидії ТБ. Так, у 2017–2018 рр. підтвердження культурально нових випадків туберкульозу на ТМЧ складало 98,3 %, з них випадків мультирезистентного ТБ (МРТБ) — відповідно 27,9–29,0 %. Відсоток проведення тестів на ТМЧ у хворих на рецидиви та інші випадки повторного лікування хворих на ТБ легень складає 96,7–99,1 % у ті самі роки, з них випадків МРТБ — 47,9–46,4 % відповідно. Протягом останніх п'яти років частка випадків МРТБ серед нових випадків має тенденцію до збільшення, проте частка МРТБ серед повторних випадків, навпаки, знижується. У 2018 р. відсоток МРТБ серед нових випадків збільшився на 1,1 % порівняно з 2017 р., а відсоток випадків МРТБ серед повторних випадків ТБ зменшився на 1,4 %. Збільшення відсотка МРТБ серед нових випадків зумовлене зростанням кількості первинної резистентності.

Ко-інфекція ТБ/ВІЛ як частина загальної епідемії ТБ має значний вплив на захворюваність на ТБ в Україні. За останніх п'ять років захворюваність на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ невинно зростає в середньому на 3,2 % на рік. У 2018 р. захворюваність на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ досягла 13,7 на 100 тис. населення (5788 осіб), що на 3,0 % більше, ніж у 2017 р., — 13,3 на 100 тис. населення (5646 осіб). У результаті частка хворих на ТБ/ВІЛ у структурі загальної захворюваності на ТБ збільшилася до 22,0 %. Захворюваність на нові випадки ТБ з роками знижується (з 59,5 до 50,5 на 100 тис. населення за період 2014–2018 рр.), але залишається високою.

Критеріями оцінки профілактичної роботи фтизіатричної служби можна вважати відсоток профілактичних флюорографічних оглядів дорослого населення та дітей, профілактичне щеплення дітям віком до 1 року, БЦЖ (дітям віком 7 років і старше), хіміопротифілактика в осередках із хворими на ТБ. Так, відсоток профілактичних флюорографічних оглядів населення віком 15 років і старше поступово зменшується з 46,6 % у 2014 р. до 44,1 % у 2018 р. Охоплення дітей туберкулінодіагностикою почало поступово зростати з 36,6 % у 2014 р. до 39,2 % у 2018 р. Профілактичне щеплення дітям до 1 року також почало поступово зростати з 64,9 % у 2014 р. до 83,5–90,1 % у 2017–2018 рр. відповідно, що є позитивним моментом. Але зменшилась частота виявлення хворих на ТБ при профілактичних оглядах в Україні з 48,6 % до 43,9 % (період 2014–2018 рр.).

**Висновки.** Результати досліджень показали окремі позитивні зрушення у виявленні хворих на ТБ. Але негативним є низький відсоток профілактичних флюорографічних оглядів населення, низький відсоток охоплення дітей туберкулінодіагностикою, низький відсоток виявлення хворих на туберкульоз. Реформування системи охорони здоров'я повинно передбачити заходи для поліпшення діагностики та виявлення хворих на ТБ, а також сприяти ефективній роботі протитуберкульозної служби з метою подолання епідемії ТБ.

УДК 616.24-002.5-07-085:578.828.6.001.6

## Коморбідність: туберкульоз та ВІЛ-інфекція, туберкульоз та аспергілоз, туберкульоз за пневмоцистна пневмонія

**В.П. Мельник, О.В. Панасюк, Г.В. Садова-Андріанова, І.О. Слюсарчук**

ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ

Україна перебуває у стані епідемії туберкульозу. Загрозливим є зростання поширеності резистентного туберкульозу. Особливу небезпеку становить коморбідність туберкульозу з такими захворюваннями, як ВІЛ, аспергілоз та пневмоцистна пневмонія. Відомо, що найчастішою причиною смерті серед ВІЛ-інфікованих є туберкульоз та пневмоцистна пневмонія. Також при захворюванні на туберкульоз збільшується ризик ко-інфекції з аспергілозом, але ці питання залишаються недостатньо вивченими та висвітленими.

**Мета** — дослідити поширеність ко-інфекції туберкульозу/ВІЛ (ТБ/ВІЛ), а також супутніх патологій, таких як легеневий аспергілоз та пневмоцистна пневмонія.



**Матеріали та методи.** Методи дослідження — епідеміологічні, аналіз клінічних, рентгенологічних, лабораторних даних, математичні, статистичні.

Згідно з даними ВООЗ, за 2018 р. зареєстровано загалом у світі 37,9 млн осіб, які живуть з ВІЛ-інфекцією, серед них — 1,7 млн нових випадків, а також 770 тис. смертей. Серед загальної кількості пацієнтів з ВІЛ-інфекцією — 862 тис. з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ. Третя частина пацієнтів, хворих на ВІЛ у стадії СНІДу, помирають саме від туберкульозу (251 тис.); 44 % хворих з ко-інфекцією не отримують достатньої уваги до свого стану (у тому числі медичної); на 44 % хворих з ко-інфекцією не отримують достатньої уваги до свого стану (зокрема і медичної). Найгірша ситуація спостерігається в Африці, де виявлено 84 % смертей при ТБ/ВІЛ порівняно із загальною кількістю в усьому світі. Загалом хворі на ВІЛ у 19 разів частіше хворіють на туберкульоз, ніж особи без ВІЛ-інфекції. Пацієнти з ВІЛ мають великий ризик захворіти на мультирезистентний та розширено резистентний туберкульоз; серед таких пацієнтів підвищується летальність, якщо діагностика туберкульозу була несвоєчасною.

**Результати та обговорення.** Ми дослідили захворюваність на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ серед жителів лівого берега Києва протягом періоду 2012—2019 рр. Було виявлено, що зросла кількість ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ як серед вперше виявлених випадків, так і серед рецидивів. Також у два рази зросла летальність у таких хворих. Щодо резистентного туберкульозу, то його частка при ко-інфекції зросла на 13 % від 2012 р. До того ж у 25 % пацієнтів спостерігався синдром імунної реконституції.

Згідно з нашими даними, з 2012 до 2019 р. у місті Києві (лівий берег) частота пневмоцистної пневмонії у хворих на туберкульоз із супутньою ВІЛ-інфекцією зросла на 10 %. Щодо світових даних, то частота цієї патології у хворих на туберкульоз/ВІЛ варіює від 64 % (США) до < 5 % у країнах Африки (що, можливо, пов'язано з недостатньою звітністю).

Аспергільоз як супутня патологія при туберкульоз/ВІЛ реєструється набагато рідше і на сьогодні залишається недослідженою. Усього у світі 13—23 % усіх випадків хронічного пульмонарного аспергільозу асоційовані з туберкульозом, загалом це 372 385 особи станом на 2011 р. (за даними ВООЗ). Також визначено ризик виникнення аспергільозу в пацієнтів з туберкульозом: якщо наявна щонайменше одна порожнина розпаду, ризик становить 10—30 %; за відсутності порожнин ризик знижується до 1—4 % (ВООЗ, 2011. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis, <https://www.who.int/bulletin/volumes/89/12/11-089441/en/>).

Згідно з нашими даними, аспергільоз при туберкульозі трапляється від 5 до 20 %, залежно від клініко-рентгенологічної форми туберкульозу і тривалості лікування. Поширеність аспергільозу при ко-інфекції ТБ/ВІЛ вивчається, і попередні дані підтверджують вищу частоту порівняно лише з туберкульозом.

**Висновки.** 1) Частота ко-інфекції ТБ/ВІЛ за останні роки зростає як серед нових випадків, так і серед рецидивів. 2) Летальність хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ збільшилася за останніх 8 років у 2 рази. 3) Однією з причин смерті при поєднанні ТБ та ВІЛ-інфекції є пневмоцистна пневмонія, частота якої зростає. 4) Легеневий аспергільоз при туберкульозі трапляється у 20 % випадків і залежить від клінічної форми туберкульозу та тривалості його лікування. 5) Аспергільоз при ко-інфекції ТБ/ВІЛ трапляється частіше, ніж лише при туберкульозі, але потребує подальшого дослідження для уточнення даних.

УДК 616.24-002.5+616-006-07

## Туберкулез в сочетании со злокачественными опухолями

**О.Д. Николаева**

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

Развитие туберкулезной инфекции напрямую зависит от состояния врожденного и приобретенного иммунитета. Главную роль в его формировании играют Т-лимфоциты (клетки-хелперы CD4), которые продуцируют активные цитокины, в частности интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ), необходимые для стимуляции альвеолярных макрофагов. Стимулированные активные альвеолярные макрофаги лизируют микобактерии туберкулеза, запуская цепь иммунологических реакций, отвечающих за противотуберкулезную защиту, в том числе формирование специфической гранулемы. Снижение уровня CD4 при ВИЧ-инфекции обуславливает высокую частоту развития туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных больных. Противоопухолевый иммунитет также опосредован Т-лимфоцитами CD4 и/или CD8 при участии в некоторых случаях натуральных киллеров (NK). Наличие врожденного или приобретенного иммунодефицита приводит к возникновению как туберкулеза, так и злокачественных новообразований.

В современных условиях мы наблюдаем частое сочетание туберкулеза и злокачественных новообразований.

**Цель** — определить частоту злокачественных новообразований у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных пациентов, больных туберкулезом.

**Материалы и методы.** Мы проанализировали случаи одновременного выявления опухолевого процесса и туберкулеза в течение последних 5 лет.

**Результаты и обсуждение.** Все пациенты были разделены на 2 группы: ВИЧ-негативные (11 человек) и ВИЧ-позитивные (8 человек). Средний возраст ВИЧ-негативных пациентов составил 50,2 года, средний возраст ВИЧ-позитивных пациентов — 33,3 года. В обеих группах среди пациентов с сочетанными заболеваниями

ями превалировали мужчины. Так, среди ВИЧ-негативных мужчин было 6 человек, что составило 63,6 %, среди ВИЧ-позитивных — 6 (75,0 %). В большинстве случаев диагностирован туберкулез, вызванный чувствительным штаммом, — у 12 пациентов (73,7 %), МРТБ/РРТБ — у 5 пациентов (26,3 %). При обследовании группы ВИЧ-негативных пациентов у троих диагностированы опухоли молочной железы, у двоих — аденокарцинома легких, по одному случаю — опухоль ротоглотки, рак желудка, рак пищевода, рак кишечника, рак мочевого пузыря, миеломная болезнь.

У ВИЧ-позитивных пациентов чаще диагностировали опухоли, характерные для данной группы больных. Так, у троих из них диагностирована лимфома, у двоих — саркома Капоши, висцеральная форма с поражением в том числе и легких, по одному случаю — рак прямой кишки, рак шейки матки. Реже диагностирован опухолевый процесс других локализаций: по одному случаю — опухоль надпочечника и мезотелиома плевры.

Оба заболевания, туберкулез и онкопатологию, диагностировали одновременно при обследовании по поводу жалоб. Опухоли молочной железы выявлены случайно при КТ-обследовании органов грудной клетки. Все пациенты требовали немедленного начала противотуберкулезной терапии и комплексного лечения по поводу злокачественных новообразований. ВИЧ-позитивным пациентам требовалось проведение профилактики оппортунистических инфекций и назначение АРТ.

Лечение сочетанной патологии начинали с назначения противотуберкулезной терапии в зависимости от теста медикаментозной чувствительности. Затем ВИЧ-позитивным пациентам назначали АРТ. В последующем планировали лечение злокачественных новообразований. Оперативное вмешательство проводили после прекращения бактериовыделения у больного, химиотерапию опухолей назначали после окончания интенсивной фазы противотуберкулезного лечения в случае чувствительного туберкулеза и после клинической стабилизации процесса у больных с химиорезистентным туберкулезом.

**Выводы.** Приведенные данные свидетельствуют о том, что больной туберкулезом должен быть всесторонне обследован, так как предполагается длительное лечение заболевания и необходимо учитывать наличие всей сопутствующей патологии. Наличие злокачественных новообразований также требует немедленного вмешательства и начала лечения. Необходимо согласовать 2–3 одновременные терапии (противотуберкулезную терапию, химиотерапию и антиретровирусную). Сложность ведения таких пациентов состоит также в большой медикаментозной нагрузке, необходимости учета сочетания всех препаратов между собой и эффекта суммации побочного действия различных препаратов.

УДК 616-002.5.614.252.378.147

## Проблеми додипломної підготовки сімейних лікарів та інших майбутніх медичних фахівців зі знанням основ фтизіатрії в умовах епідемії туберкульозу

**І.Ю. Осійський, О.П. Незгода**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

**П**о визнанню ВООЗ та Міжнародного Союзу боротьби з туберкульозом туберкульоз — це маркер соціально-економічного стану країни. З 1995 р. у нашій країні туберкульоз визнано як епідемічну хворобу. Для ефективної боротьби з цим захворюванням, крім загальнодержавних заходів, велике значення має додипломна підготовка майбутніх фахівців і особливо сімейних лікарів у плані засвоєння основ фтизіатрії.

**Мета** — запровадити та освоїти основні напрями додипломної підготовки майбутніх лікарів в умовах 25-годинного, 5-денного циклу по фтизіатрії у студентів 6-го курсу. Завданням циклу є навчити майбутніх фахівців методам профілактики туберкульозу в дітей та дорослих, методам своєчасного раннього виявлення хворих на туберкульоз дітей, підлітків та дорослих, засвоїти сучасну стратегію боротьби з туберкульозом (DOTS і DOT терапію), опрацювати основні законодавчі акти по боротьбі з туберкульозом в Україні.

**Матеріали та методи.** На кафедрі фтизіатрії з циклом клінічної імунології Національного медичного університету імені М.І. Пирогова викладання фтизіатрії у студентів 6-го курсу відбувається в умовах 25-годинного, 5-денного циклу. За останні роки спостерігається тенденція до скорочення годин на викладання фтизіатрії у студентів 6-го курсу, що призводить до зростання темпів і складності самого навчального процесу. За останні роки спостерігається тенденція до скорочення годин на викладання фтизіатрії у студентів 6-го курсу, що призводить до зростання темпів і складності самого навчального процесу.

**Результати та обговорення.** Навчальна діяльність студентів 6-го курсу базується на знаннях, отриманих на попередніх курсах. У процесі циклу студенти засвоюють теоретично і практично показання та протипоказання до специфічної профілактики туберкульозу в дітей шляхом вакцинації та ревакцинації БЦЖ, їх ускладнення. Вивчаються роль сімейного лікаря в проведенні первинної та вторинної хіміопротілактики, робота лікарів в осередках туберкульозної інфекції, роль та методи санітарно-просвітницької роботи.

Туберкульоз виліковний за умови своєчасного виявлення специфічного процесу, і в цьому основна роль належить сімейному лікарю. Тому в навчальному процесі велике значення приділяється виявленню хворих пасивними методами — за зверненням та активними методами. Визначаються роль і значення регулярних проб Манту з 2 ТО у дітей та підлітків, поглиблених обстежень дітей при їх оформленні в заклади дошкільної освіти, школи, подвірних обходах у сільській місцевості середніми медичними працівниками. Також приділяється увага вмінню майбутніх сімейних лікарів визначати декретовані контингенти серед підлітків та

дорослих для щорічних флюорографічних обстежень, з вивченням конкретних флюорограм. Особлива увага приділяється бактеріоскопії виділень (мокротиння) на МБТ з фарбуванням за Цилем—Нільсеном як методу доступному, дешевому, швидкому та достатньо інформативному. Вивчаються також молекулярно-генетична діагностика туберкульозу (Gene Xpert тест) та метод ВАСТЕС.

За останні роки з'явилася проблема ко-інфекції — туберкульоз і ВІЛ/СНІД. Сімейні лікарі вимушені знати хіміопротифілактичні заходи цих контингентів та своєчасно діагностувати в них туберкульоз.

Стратегія DOTS і DOT вимагає від сімейного лікаря певних знань цієї проблеми.

Вивчаються також основні законодавчі акти по туберкульозу в Україні та їх імплементація.

**Висновки.** Для покращення підготовки майбутнього сімейного лікаря, здатного працювати в умовах епідемії туберкульозу, необхідно збільшити кількість годин на вивчення фтизіатрії на 4-му і, особливо, на 6-му курсі в медичних університетах.

УДК 616.24-002.5:576.858:612.017.1+616.992.28

## Алгоритм ведення випадків ко-інфекції туберкульоз легень і позалегенових локалізацій/пневмоцистна пневмонія/ВІЛ

**О.В. Панасюк<sup>1–4</sup>, В.П. Мельник<sup>3</sup>, Г.В. Радиш<sup>2</sup>, С.М. Антоняк<sup>1</sup>, О.Б. Голуб<sup>1,4</sup>, Л.І. Гетьман<sup>1,4</sup>, Г.В. Гончарова<sup>3</sup>, І.В. Антонюк<sup>3</sup>, А.С. Євдокимов<sup>1</sup>, Л.А. Коломійчук<sup>1</sup>, Я.В. Лопатіна<sup>1,4</sup>, Л.С. Ничипоренко<sup>1,4</sup>, Г.В. Садомова<sup>3</sup>, Т.В. Супруненко<sup>1</sup>, О.В. Стополянський<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», Київ

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

<sup>3</sup>ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ

<sup>4</sup>КЗ КОР «Київський обласний центр профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом», Київ

В Україні на сьогодні туберкульоз (ТБ) у людей, інфікованих вірусом імунодефіциту (ВІЛ), є епідемією в епідемії. За останніми даними Всесвітньої організації охорони здоров'я ко-інфекція ТБ/ВІЛ є однією з головних проблем у світі. Встановлено, що у ВІЛ-позитивних осіб із рівнем у периферійній крові  $CD_4 > 200$  клітин/мкл розвивається ТБ легень, а при  $CD_4 < 200$  клітин/мкл можливий розвиток і позалегенових клінічних форм ТБ, а також інших опортуністичних хвороб, зокрема пневмоцистної пневмонії (ПП), що спричиняється *Pneumocystis jiroveci*. Особливо небезпечними є туберкульозний менінгоенцефаліт і міліарний ТБ, від яких хворі помирають упродовж відповідно 4 і 12 тиж від початку менінгеального синдрому і гострого періоду, якщо не застосовувати адекватну антимікобактеріальну терапію (АМБТ). Також смертельно небезпечною є ПП у ВІЛ-позитивних осіб з тяжкою імунодепресією при непризначенні адекватної антипневмоцистної терапії (АПТ). В еру антиретровірусної терапії (АРТ) у ВІЛ-позитивних пацієнтів можливе виникнення ускладнення — синдрому відновлення імунної системи, від прогресування якого за відсутності адекватної АМБТ хворий помирає. Отже, поєднана ко-інфекція ТБ/ПП/ВІЛ становить собою дуже тяжку коморбідну патологію.

**Мета** — поділитися досвідом з використання алгоритму ведення випадків з коморбідною патологією туберкульоз і пневмоцистна пневмонія у ВІЛ-позитивних пацієнтів.

**Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням у період 2010–2019 рр. перебували 40 ВІЛ-позитивних хворих на туберкульоз легень і позалегенової локалізації в поєднанні з пневмоцистною пневмонією в клініках зазначених вище медичних університетів: Інституту епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського, медичних закладах міста Києва та низці медичних закладів України. Для виявлення, діагностики і лікування туберкульозу, пневмоцистної пневмонії у ВІЛ-позитивних осіб застосовано всі доступні сучасні методи, рекомендовані національними протоколами.

**Результати та обговорення.** У всіх ВІЛ-позитивних обстежених хворих віком від 28 до 60 років виявлено імунодефіцит ( $CD_4 < 100$  клітин/мкл). ТБ легень діагностовано у 82,0 % хворих, ТБ лімфатичних вузлів — у 68,0 %, ТБ серозних оболонок — у 30,0 %, ТБ нервової системи — у 18,0 %, ТБ селезінки — у 10,0 %, ТБ печінки — у 8,0 % і ТБ очей — у 5,0 %.

У ВІЛ-позитивних пацієнтів, крім ТБ, виявлено та діагностовано ПП, для якої класичним клінічним виявом є задишка у поєднанні із ключовою променевою ознакою, що виявляється на комп'ютерній томограмі, у легенях у вигляді матового скла (молочних плям) на тлі артеріальної гіпоксемії різного ступеня тяжкості.

Усі хворі на ко-інфекцію ТБ/ПП/ВІЛ отримували: 1) антимікобактеріальну терапію, з них за 1-ю категорією (67,0 %) з приводу вперше діагностованого ТБ (ВДТБ); за 2-ю категорією (18,0 %) — з приводу рецидиву ТБ (РТБ) і за 4-ю категорією (15,0 %) — з приводу рифампіцинрезистентного ТБ (РифТБ) (5,0 %), мультирезистентного ТБ (МРТБ) (5,0 %) і ТБ із широкою резистентністю (ШРТБ) (5,0 %); 2) антипневмоцистну терапію; 3) 27 (68,0 %) пацієнтам призначено антиретровірусну терапію, після якої у 9 (22,0 %) із них розвинувся синдром відновлення імунної системи.

**Висновки.** 1. У ВІЛ-позитивної особи, переважно віком 28–46 років із дуже вираженим імунодефіцитом ( $CD_4 < 100$  клітин/мкл) вдається підтвердити ТБ/ПП щонайменше за одним із трьох стратегічних критеріїв шляхом: виявлення етіопатогена, патоморфологічно (Гіст.+), позитивним результатом від застосування етіотропної АМБТ та АПТ на тлі АРТ.

2. У ВІЛ позитивних пацієнтів навіть із дуже вираженим імунодефіцитом досягається, особливо на тлі своєчасної АРТ, висока ефективність лікування ТБ і ПП після застосування основного курсу етіотропної АМБТ та етіотропної АПТ відповідно.

УДК 378.4:61:616.24:616-002.5(043)

## Удосконалення навчально-методичного забезпечення освітнього процесу на кафедрі фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на додипломному рівні

**В.І. Петренко, С.Б. Нореєко, Р.Г. Процюк, Я.В. Бондаренко, Ю.О. Гречанюк**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

На сьогодні викладання навчальної дисципліни «Фтизіатрія» у вищих медичних закладах значною мірою залежить від упровадження в практику охорони здоров'я уніфікованих медичних протоколів і настанов з діагностики та лікування туберкульозу, принципів доказової медицини. Метою викладачів має бути підготовка спеціалістів з високим рівнем теоретичних знань, клінічного мислення та набутих практичних навичок, що є важливими складовими майбутньої професійної діяльності. Покращення якості медичної освіти має відбуватися шляхом надання студентам високого рівня самостійності при підготовці до практичних занять, росту їх мотивації до навчання, створення високотехнологічного сучасного навчально-методичного забезпечення педагогічного процесу.

**Мета** — показати організацію навчально-методичного забезпечення освітнього процесу на кафедрі фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (НМУ) на додипломному рівні.

**Матеріали та методи.** На кафедрі фтизіатрії та пульмонології НМУ навчальна дисципліна «Фтизіатрія» на додипломному рівні викладається для студентів: IV та VI курсів I, II, III та IV медичних факультетів за спеціальностями «Лікувальна справа» та «Педіатрія»; IV курсу стоматологічного факультету за спеціальністю «Стоматологія»; IV курсу медико-психологічного факультету за спеціальністю «Медична та психологічна реабілітація». Невід'ємною складовою частиною викладання навчальної дисципліни є формування у студентів клінічного мислення як складника професійних практичних навичок. Для формування висококваліфікованого спеціаліста на кафедрі використовують клінічні ситуаційні задачі, рентгенограми, дані лабораторних та інструментальних методів, на підставі яких студенти встановлюють попередній діагноз, проводять диференційну діагностику та складають схеми лікування. Також студенти відпрацьовують практичні навички з надання допомоги при невідкладних станах (легенева кровотеча, спонтанний пневмоторакс тощо).

**Результати та обговорення.** У результаті вивчення дисципліни студент повинен знати основні показники, що характеризують епідемічну ситуацію з туберкульозу у світі та Україні; основні підходи до виявлення та діагностики туберкульозу; діагностичні алгоритми для встановлення діагнозу туберкульозу; основні принципи лікування хворих на туберкульоз; основи інфекційного контролю та профілактики туберкульозу. До практичних навичок ми відносимо вміння визначати групи ризику туберкульозу, скласти маршрут пацієнтів із симптомами, що можуть свідчити про туберкульоз, на етапі первинної медичної допомоги. Кожен студент здатен продемонструвати методику збору мокротиння, правильне користування засобами індивідуального захисту органів дихання, проведення туберкулінової шкірної проби, а також володіти навичками проведення скринінгового опитування стосовно симптомів, що можуть свідчити про туберкульоз; інтерпретувати туберкулінову шкірну пробу, тест вивільнення інтерферону гамма, результати дослідження мокротиння за методом мазка, культурального дослідження і молекулярно-генетичних тестів, тесту LF-LAM; інтерпретувати оглядову рентгенограму легень і комп'ютерну томограму.

На кафедрі значну увагу приділяють різним видам самостійної роботи (теоретична підготовка до практичних занять, оволодіння практичними навичками та індивідуальна самостійна робота). Завданнями індивідуальної самостійної роботи є клінічний розбір та написання медичної карти стаціонарного хворого, реферативні повідомлення у вигляді мультимедійної презентації, складання схем лікування та діагностичних алгоритмів. Усі види самостійної роботи стимулюють активність студентів та пошукову діяльність, що сприяє розвитку їх самостійного творчого та клінічного мислення.

Важливим напрямом організації навчального забезпечення освітнього процесу на кафедрі є інтеграція міждисциплінарних зв'язків, що сприяє розвитку клінічного мислення та мотивації для вивчення навчальної дисципліни.

На кафедрі створено та впроваджено в навчальний процес пакет відеолекцій для студентів для самостійної роботи за основною тематикою дисципліни.

Для забезпечення організації навчально-методичного освітнього процесу на кафедрі професорсько-викладацький склад активно працює над створенням та постійним поновленням навчально-методичної літератури (підручники, навчальні та навчально-методичні посібники, методичні рекомендації і вказівки до практичних занять та самостійної роботи як для студентів, так і для викладачів). Уся навчально-методична інформація та

література викладається та постійно оновлюється на сторінці кафедри Web-сайту університету індивідуально для кожного курсу та факультету згідно з їхніми Робочими програмами.

**Висновки.** Отримання високоякісної освіти у вищих медичних закладах пов'язане з удосконаленням навчально-методичного забезпечення освітнього процесу шляхом упровадження інноваційних освітніх технологій викладання навчальних дисциплін з урахуванням сучасних досягнень медичної науки. Перспективними є подальша робота над удосконаленням навчально-методичного забезпечення освітнього процесу на кафедрі фтизіатрії та пульмонології на додипломному рівні й розробка та впровадження в освітній процес відеолекцій для студентів для самостійної роботи при вивченні навчальної дисципліни «Фтизіатрія».

УДК 616.24-002.5:576.858:612.017.1+616.992.28

## Особливості виявлення, діагностики та перебігу ко-інфекції туберкульоз і пневмоцистна пневмонія у ВІЛ-позитивних осіб

**В.І. Петренко<sup>1</sup>, О.В. Панасюк<sup>1-4</sup>, Г.В. Радиш<sup>1</sup>, С.М. Антоняк<sup>2</sup>, О.Б. Голуб<sup>2,4</sup>, Л.І. Гетьман<sup>2,4</sup>, Г.В. Гончарова<sup>3</sup>, А.С. Євдокимов<sup>2</sup>, Л.А. Коломійчук<sup>2</sup>, Я.В. Лопатіна<sup>2,4</sup>, Л.С. Ничипоренко<sup>2,4</sup>, Г.В. Садова<sup>3</sup>, Т.В. Супруненко<sup>2</sup>, О.В. Стополянський<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup> ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», Київ

<sup>3</sup> ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ

<sup>4</sup> КЗ КОР «Київський обласний центр профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом», Київ

У літературі, зокрема у відповідних профільних національних протоколах та підручниках, у ВІЛ-позитивних хворих (під рубрикою «В20» за міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду — МКХ-10) висвітлені поєднання або з пневмоцистною пневмонією (ПП) (під рубрикою «В59» за МКХ-10), збудником якої є *Pneumocystis jirovecii* (попередня назва *P. carinii*) (із групи протозойних хвороб), або з туберкульозом (ТБ) легень (під рубрикою «А15» і «А16» за МКХ-10). Щодо коморбідності, зокрема поєднання трьох інфекцій (ВІЛ + ПП + ТБ) і більше, то таких публікацій ще недостатньо.

**Мета** — поділитися клінічним досвідом щодо визначення особливостей виявлення, діагностики та перебігу надтяжкої коморбідної патології: туберкульоз і пневмоцистна пневмонія, зокрема й інші інфекційні та паразитарні хвороби у ВІЛ-позитивних осіб.

**Матеріали та методи.** Обстежено 40 ВІЛ-позитивних хворих з діагностованою ко-інфекцією ПП/ТБ легень і позалегеновою локалізацією (під рубрикою «А17», «А18» і «А19» за МКХ-10), зокрема й з іншою поєднаною інфекційною та паразитарною хворобами, які лікувалися в період 2010–2019 рр. на клінічних базах зазначених медичних університетів, Інституті епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського та медичних закладах Києва і дев'яти областей України. При цьому застосовано стандартні, зокрема й сучасні методи обстеження та лікування, передбачені національними протоколами.

**Результати та обговорення.** Установлений вік хворих — від 28 до 60 років, переважала вікова група від 28 до 46 років (88,0 %) та чоловіки (58,0 %). На старті лікування рівень у крові СД4 коливався від 2 до 100 клітин/мкл, переважав надтяжкий імунodefіцит (СД4 — від 2 до 50 клітин/мкл у 80 % пацієнтів). ТБ легень діагностовано у 33 (82,0 %) хворих, ТБ лімфатичних (внутрішньогрудних та/або внутрішньочеревних) вузлів — у 27 (68,0 %), серозних оболонок — у 12 (30,0 %), зокрема й перикардит — в 1 (2,0 %), плеврит — у 4 (10,0 %) і менінгіт — у 7 (18,0 %); ТБ нервової системи — у 7 (18,0 %); ТБ селезінки — у 4 (10,0 %), ТБ печінки — у 3 (8,0 %) і ТБ очей — у 2 (5,0 %).

Усі хворі на ко-інфекцію ТБ/ПП/ВІЛ отримували антимікобактеріальну терапію (АМБТ), з них за 1-ю категорією (67,0 %) — з приводу вперше діагностованого ТБ (ВДТБ); за 2-ю категорією (18,0 %) — з приводу рецидиву ТБ (РТБ) і за 4-ю категорією (15,0 %) — з приводу рифампіцинрезистентного ТБ (РифТБ) (5,0 %), мультирезистентного ТБ (МРТБ) (5,0 %) і ТБ з широкою резистентністю (ШРТБ) (5,0 %).

Серед ВІЛ-позитивних хворих на ко-інфекцію ТБ/ПП орофагеальний кандидоз діагностовано у 8 (20,0 %), церебральний токсоплазмоз — у 6 (15,0 %), криптококовий менінгоенцефаліт — у 2 (5,0 %), вірусний гепатит С — у 2 (5,0 %), цитомегаловірусний ретиніт — в одного (2,0 %).

АМБТ поєднано з антиретровірусною терапією (АРТ) у 27 (68,0 %) пацієнтів, з антикандидозною терапією — у 8 (20,0 %), з антитоксоплазмозною терапією (АТТ) — у 6 (15,0 %), з антикриптококовою терапією — у 2 (5,0 %) пацієнтів, з антицитомегаловірусною терапією — в одного (2,0 %) хворого.

У ВІЛ-позитивних із рівнем у периферійній крові СД4 менше 100 клітин/мкл хворих на туберкульоз легень і позалегенових локалізацій у поєднанні з пневмоцистною пневмонією, зокрема й у поєднанні з іншими інфекційними та паразитарними хворобами, виявляються відомі ознаки загального інтоксикаційного синдрому та відомі клінічні ознаки синдромів при ураженні органів дихання і нервової системи та інших локалізацій. Вдається підтвердити у кожного хворого кожну інфекцію щонайменше за одним із трьох стратегічних критеріїв шляхом: виявлення етіопатогена, патоморфологічно (Гіст.+), позитивним результатом від застосування етіотропної терапії. Також у ВІЛ-позитивних з імунodefіцитом хворих на туберкульоз у поєднанні з пневмоцистозом і зокрема з кандидозом, токсоплазмозом і вірусним гепатитом С вдається завершити основні курси етіотропної терапії з ефективним результатом лікування в абсолютній більшості випадків (85,0 %). У решті (15,0 %) випадків через різні причини не досягнуто позитивного терапевтичного ефекту: причиною смерті

була ПП у 2 хворих; ТБ менінгоенцефаліт (МЕЦ) — також у 2 хворих, криптококовий МЕЦ — в одного хворого і казеозна пневмонія — також в одного хворого.

**Висновки.** У ВІЛ-позитивних з імунодефіцитом ( $CD4 < 100$  кл/мкл) хворих на пневмоцистну пневмонію класичним клінічним виявом є задишка у поєднанні із ключовою променевою ознакою, що виявляється на комп'ютерній томограмі, у легенях у вигляді матового скла (молочних плям) на тлі артеріальної гіпоксемії різного ступеня тяжкості.

Особливістю перебігу у ВІЛ-позитивних пацієнтів поєднаної ПП і ТБ є те, що у 85,0 % випадків настає їх регрес, зокрема й регрес інших поєднаних інфекцій (кандидоз, токсоплазмоз, вірусний гепатит С) у результаті успішного лікування за стандартами національних протоколів. У 15,0 % випадків несвоєчасна діагностика, розвиток синдрому відновлення імунної системи і незастосування відповідної етіотропної терапії призводять до генералізації патологічного процесу та летального завершення ко-інфекційної хвороби.

УДК 616.24-002.5-085:615.015-02:616-009.6

## Вплив рифампіцину на формування уповільненої гіперчутливості у хворих на туберкульоз легень з виявами алергії

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

ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України»

В Україні, як і в інших країнах, немає уніфікованих та стандартизованих лабораторних методів діагностики гіперчутливості до протитуберкульозних ліків. Частота побічних реакцій на хіміотерапію туберкульозу коливається в широких межах — від 16,9 до 97,0 %. Серед загальної кількості побічних реакцій, що виникли при медичному застосуванні протитуберкульозних ліків, майже половина (46,4 %) реакцій — алергійного генезу, що свідчить про їх значне поширення. За даними Державного фармакологічного центру МОЗ України та Центру моніторингу побічних реакцій лікарських засобів при ВООЗ, серед протитуберкульозних монопрепаратів за частотою виникнення побічних реакцій у світі домінують такі препарати: рифампіцин — 24,9–27,0 % та піразинамід — 9,8–33,1 %.

**Мета** — встановити вплив рифампіцину на формування уповільненого (IV) типу гіперчутливості у хворих на туберкульоз легень з виявами алергії.

**Матеріали та методи.** Було проведено клініко-імунологічне обстеження 39 хворих на туберкульоз, які перебували на стаціонарному лікуванні в НІФП НАМНУ, середній вік —  $(28,9 \pm 1,5)$  року (від 19 до 40 років). Залежно від наявності клінічних виявів гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів (гостра кропив'янка, набряк Квінке, лихоманка тощо) з нез'ясованим причинним препаратом хворих було розподілено на 2 групи: в 1-шу групу увійшли 15 пацієнтів віком  $(27,9 \pm 2,5)$  року з наявністю клінічних виявів гіперчутливості, 2-гу групу склали 24 пацієнти віком  $(29,1 \pm 1,4)$  року, без клінічних ознак гіперчутливості (група порівняння). Контрольну групу склали 18 волонтерів без ознак соматичної, інфекційної та алергологічної патології (донорів крові) віком  $(32,9 \pm 2,2)$  року. Для виявлення гіперчутливості до рифампіцину *in vitro* було проведено тести з навантаженням імунних клітин рифампіцином (R): реакції гальмування адгезивної спроможності поліморфно-ядерних лейкоцитів до пластику (РГАЛ), інгібіція міграції лімфоцитів (ІМЛ), визначення кількості активованих Т-хелперів  $CD4^+CD25^+$  та експресії Т-лімфоцитами  $CD4^+$  (методом проточної цитофлуориметрії). Кінцева концентрація R в імунологічних тестах складала 1,0 мг/мл.

**Результати та обговорення.** В 1-й групі хворих показники РГАЛ під дією R були в три рази вищими —  $(6,5 \pm 2,0)$  % порівняно з 2-ю групою хворих —  $(2,1 \pm 0,5)$  %,  $p < 0,05$ , та здоровими —  $(4,5 \pm 2,4)$  %. Показник реакції ІМЛ під дією R був значно підвищеним як у 1-й групі —  $(15,7 \pm 7,2)$  %, так й в 2-й групі хворих —  $(17,5 \pm 4,3)$  % порівняно з групою здорових —  $(2,4 \pm 1,5)$  %,  $p < 0,05$ , що могло свідчити не так про сенсibilізацію лімфоцитів до цього препарату у хворих обох груп, як про неімунне гальмування їхньої функціональної активності. Експресія  $CD4^+$  під впливом R у 1-й групі була вірогідно вищою —  $(158,4 \pm 12,9)$  од. флуоресценції (фл.) порівняно з пацієнтами 2-ї групи —  $(108,9 \pm 15,8)$  од. фл. та здоровими особами —  $(124,0 \pm 12,9)$  од. фл.,  $p < 0,05$ . Кількість активованих Т-хелперів  $CD4^+CD25^+$  у 1-й групі теж зростала та складала  $(11,0 \pm 1,1)$  % проти  $(8,3 \pm 1,0)$  % у 2-й групі та  $(7,7 \pm 1,3)$  % у здорових,  $p < 0,05$ .

**Висновки.** У хворих на туберкульоз легень з клінічними виявами гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів виявляється специфічна до рифампіцину (R) сенсibilізація клітин з формуванням уповільненого (IV) типу гіперчутливості, що виявляється при *in vitro* діагностиці надмірною стимуляцією  $CD4^+$  лімфоцитів (зі збільшенням кількості  $CD4^+CD25^+$  та експресії  $CD4^+$ ) та гальмуванням функції поліморфно-ядерних лейкоцитів у РГАЛ-тесті на тлі пригнічення функціональної активності лімфоцитів в ІМЛ-тесті, що можна трактувати як негативний вплив препарату на імунну систему хворих.

## Адипокіни та 25(OH)D у хворих на неефективно лікований вперше діагностований туберкульоз легень із різною тяжкістю захворювання

**Р.М. Ясінський**

Запорізький державний медичний університет

**Н**еефективно лікований вперше діагностований туберкульоз легень (НЛТБ) має негативні наслідки через збільшення тривалості лікування пацієнтів. Наукові пошуки можливих патогенетичних механізмів НЛТБ привернули нашу увагу до адипокінів та вітаміну D через їхній вплив на клітинний імунітет при туберкульозі. Роль цих показників у патогенезі НЛТБ на сьогодні ще недостатньо вивчено.

**Мета** — встановити зв'язок рівнів адипокінів та про-гормона вітаміну D — 25(OH)D із тяжкістю захворювання у пацієнтів із НЛТБ.

**Матеріали та методи.** Обстежено 55 пацієнтів із НЛТБ, які лікувалися в стаціонарних відділеннях Запорізького обласного протитуберкульозного клінічного диспансеру у 2017–2019 рр. Дослідження крові виконували хворим із вперше діагностованим туберкульозом легень при визначенні неефективного лікування.

Серед адипокінів визначали лептин, адипонектин та співвідношення лептин/адипонектин (ЛА). Лептин та адипонектин визначали в Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету методом твердофазного імуноферментного аналізу на імуноферментному рідері SirioS із застосуванням наборів Mediagnost (Німеччина), (нг/мл). ЛА розраховували математично, (ум. од.). 25(OH)D визначали із застосуванням наборів DIALsourceImmunoAssaysS.A. (Бельгія), (нг/мл).

Тяжкість туберкульозного ураження визначали так: 1 бал — вогнищевий туберкульоз, або інфільтративний туберкульоз без засіву та деструкцій; 2 бали — дисемінований туберкульоз легень без деструкцій, або інфільтративний із засівом із деструкціями до 3 см; 3 бали — дисемінований туберкульоз легень із деструкціями до 3 см або будь-яка інша клінічна форма туберкульозу із деструкціями понад 3 см, або за наявності туберкульозного ураження бронхів зі стенозом; 4 бали — дисемінований туберкульоз легень із деструкціями понад 3 см або фіброзно-кавернозний, або казеозна пневмонія.

Статистичний аналіз виконували з використанням програми STATISTICA for Windows 13.0 (Copyright 1984-2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. Ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J). Для визначення зв'язку між тяжкістю туберкульозного ураження та рівнями адипокінів і 25(OH)D обчислювали коефіцієнт кореляції r Спірмена.

**Результати та обговорення.** Встановили, що у хворих на НЛТБ визначалися зворотні зв'язки середньої сили між тяжкістю ураження та рівнями лептину ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,01$ ), ЛА ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,01$ ) і показника 25(OH)D ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$ ). Це можна пояснити або тим, що зі збільшенням тяжкості ураження легеневої тканини зменшуються рівні лептину, а відповідно, і ЛА, знижуються рівні про-гормона вітаміну D або, навпаки, вагомим зниженням цих показників сприяють поглибленню дисбалансу протитуберкульозного імунного захисту, в якому беруть участь зазначені показники і, відповідно, сприяють поширенню туберкульозного ураження, або ж зрушення відбуваються у двох напрямках одночасно.

**Висновки.** Тяжкість туберкульозного ураження у хворих на НЛТБ має зворотний зв'язок із рівнями лептину, ЛА та 25(OH)D.