



USAID
ВІД АМЕРИКАНСЬКОГО НАРОДУ

PATH
P O :: A O ◆ // I □ O

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

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований
науково-практичний спеціалізований журнал

№ 3 (46) 2021

До 150-річчя від дня народження
професора Давида Яковича Епштейна

Хірургічне лікування бронхолегеневих
гнійно-запальних ускладнень унаслідок
перенесеної коронавірусної інфекції

Особливості імунного статусу
хворих на мультирезистентний туберкульоз
легень після лікування
з бедаквіліном та лінезолідом

Tuberculosis

Lung Diseases

HIV Infection

ukrainian scientific
and practical journal

www.tubvil.com.ua
www.vitapol.com.ua

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний
спеціалізований журнал

№ 3(46)
2021

Головний редактор **В.І. Петренко**

Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах та спеціалізованих каталогах Index Copernicus, Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory, Scientific Indexing Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, CrossRef, 1findr, Dimensions, Scilit, Lens, Microsoft Academic, Naver, BASE, Worldcat, EuroPub, Sciencegate

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

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

Подяка

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

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

**Tuberculosis
Lung Diseases
HIV Infection**

ЗАСНОВАНИЙ У ТРАВНІ 2010 РОКУ
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ПП «ІНПОЛ ЛТМ» // 2021 р.

ukrainian scientific
and practical journal

www.tubvil.com.ua

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний спеціалізований журнал

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16607-5079Р від 05.05.2010 р.

Засновники

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

Рекомендовано Вченою радою НМУ імені О.О. Богомольця

Протокол № 1 від 30.08.2021 р.

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

Видавець

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 5460 від 15.08.2017 р.

Комп'ютерна верстка та дизайн

Корженівська А. В.

Коректор

Теплюк В. М.

Періодичність

4 рази на рік

Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 1480 від 26.03.2003 р.


Підписано до друку 16.09.2021 р.
Замовлення № 0321ТЛ
Ум. друк. арк. 12,78
Формат 60×84/8
Папір офсет. Друк офсет.
Наклад — 1400 прим.

Адреса редакції та видавця

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

Телефон (044) 298-00-60

E-mail: vitapol3@gmail.com

 Надруковано на безкислотному папері

Передплатний індекс 49508

РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

Буйневич І.В. (Білорусь)

Голубовська О.А. (Київ)

Грищук Л.А. (Тернопіль)

Дужий І.Д. (Суми)

Зайков С.В. (Київ)

Коваль Г.Д. (Чернівці)

Костик О.П. (Львів)

Крижанівський Д.Г. (Дніпро)

Литвиненко Н.А. (Київ)

Мацегора Н.А. (Одеса)

Норейко С.Б. (Київ)

Островський М.М.
(Івано-Франківськ)

Процюк Р.Г. (Київ)

Ракішева А.С. (Алмати, Казахстан)

Сіренко І.О. (Харків)

Степаненко В.І. (Київ)

Тарасюк О.О. (Львів)

Тодоріко Л.Д. (Чернівці)

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

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

Шевченко О.С. (Харків)

Секретар Шеремета Яна (sheremeta2807@gmail.com)

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

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

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

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

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

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

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

ПОСТАТІ

- 5 До 150-ї річниці від дня народження видатного лікаря-фтизіатра, першого завідувача кафедри туберкульозу Київського медичного інституту, доктора медичних наук, професора Давида Яковича Епштейна
Підготував В.І. Петренко
 To the 150th anniversary of the birth of a prominent TB doctor, the first head of the department of tuberculosis Kyiv Medical Institute, doctor of medical sciences, professor David Yakovlevich Epstein
Prepared by V.I. Petrenko

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 7 Хірургічне лікування бронхолегеневих гнійно-запальних ускладнень унаслідок перенесеної коронавірусної інфекції — перший досвід
М.С. Опанасенко, Б.М. Конік, С.М. Білоконь, О.В. Терешкович, С.М. Шалагай, Л.І. Леванда, М.І. Калениченко, В.Б. Бичковський, В.І. Лисенко, М.Ю. Шамрай
 Surgical treatment of broncho-pulmonary purulent-inflammatory complications due to permanent coronaviral infection — the first experience
M.S. Opanasenko, B.M. Konik, S.M. Bilokon, O.V. Tereshkovich, S.M. Shalagay, L.I. Levanda, M.I. Kalenichenko, V.B. Bichkovsky, V.I. Lysenko, M.Yu. Shamray
- 15 Гематологічні та біохімічні особливості при туберкульозному та бактеріальному лімфаденітах у дітей
Л.П. Омелян, Н.А. Мацегора
 Hematological and biochemical features with tuberculosis and bacterial lymphadenitis in children
L.P. Omelian, N.A. Matsehora
- 22 Ускладнення інвазивних методів діагностики синдрому легеневої дисемінації, їхня профілактика і лікування
С.М. Шалагай, М.С. Опанасенко, Б.М. Конік, О.В. Терешкович, В.І. Лисенко, Л.І. Леванда
 Complications of invasive methods diagnosis of pulmonary dissemination syndrome, their prevention and treatment
S.M. Shalagay, M.S. Opanasenko, B.M. Konik, O.V. Tereshkovich, V.I. Lysenko, L.I. Levanda
- 30 Особливості імунного статусу хворих на мультирезистентний туберкульоз легень після застосування режимів лікування з бедаквіліном та лінезолідом
Н.Є. Лаповець, О.А. Ткач, І.Л. Платонова, Л.Є. Лаповець, В.М. Акімова
 Peculiarities of the immune status of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis after application of treatment regimens with bedaquiline and linezolid
N.Ye. Lapovets, O.A. Tkach, I.L. Platonova, L.Ye. Lapovets, V.M. Akimova
- 36 Аналіз сучасних анестезіологічних підходів в ендоскопічній фтизіохірургії
Л.І. Леванда, М.Ю. Шамрай, М.С. Опанасенко, В.І. Лисенко, О.В. Терешкович, Б.М. Конік, О.Д. Шестакова, С.М. Шалагай, С.М. Білоконь
 Analysis of modern anesthetic approaches in endoscopic phthisiosurgery
L.I. Levanda, M.Yu. Shamray, M.S. Opanasenko, V.I. Lysenko, O.V. Tereshkovich, B.M. Konik, O.D. Shestakova, S.M. Shalagay, S.M. Belokon

- 43 Ефективність застосування імуноглобуліну G у хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз у поєднанні з ВІЛ з рівнем CD4⁺-лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл за даними біохімічних досліджень

Н.А. Мацегора, А.В. Капрош

The effectiveness of immunoglobulin G application in patients with drug-resistant tuberculosis/HIV with CD4⁺ lymphocytes from 200 to 50 cells/ μ l according to biochemical data

N.A. Matsegora, A.V. Kaprosh

ОГЛЯДИ

- 51 Сучасний підхід до діагностики туберкульозного спондиліту (огляд літератури)

Г.Г. Голка, В.В. Веснін, В.В. Бурлака, А.О. Олійник, О.Г. Фадєєв, Е.Ю. Фролова-Романюк

A modern approach to the diagnosis of tuberculous spondylitis (literature review)

G.G. Golka, V.V. Vesnin, V.V. Burlaka, A.O. Oliinyk, O.G. Fadiiev, E.Yu. Frolova-Romaniuk

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 58 Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу
Модуль 2: Скринінг
Систематичний скринінг на туберкульоз

WHO consolidated guidelines on tuberculosis

Module 2: Screening

Systematic screening for tuberculosis disease

- 82 Каталог мутацій мікобактерій туберкульозного комплексу та їхніх асоціацій з медикаментозною резистентністю

Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance

ТЕЗИ

- 90 Матеріали ІХ Наукового симпозиуму
«Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення.
Міжнародна пульмонологічна школа»
7–9 жовтня 2021 р., Тернопіль

Proceedings of the IX Scientific Symposium

«Immunopathology in diseases of the respiratory and digestive organs

International Pulmonology School»

October 7–9, 2021, Ternopil

ДО УВАГИ АВТОРІВ

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

До 150-ї річниці від дня народження видатного лікаря-фтизіатра, першого завідувача кафедри туберкульозу Київського медичного інституту, доктора медичних наук, професора Давида Яковича Епштейна



Давид Якович Епштейн народився 25 вересня (за старим стилем 13 вересня) 1871 р. у місті Старокостянтинів Волинської губернії (нині — Хмельницька область).

У 1896 р. Д.Я. Епштейн успішно закінчив медичний факультет Віденського університету. Ще в студентські роки він досконало вивчав науку про туберкульоз, зокрема методи хірургічного лікування цієї недуги, і після повернення з Відня одним з перших в Україні почав застосовувати штучний пневмоторакс для лікування легеневого туберкульозу.

У 1924 р. Давид Якович блискуче захищає докторську дисертацію «Лікування легеневого туберкульозу шляхом штучного пневмотораксу», над якою працював майже 15 років. У 1929 р. його призначено доцентом курсу туберкульозу в

Київському медичному інституті, а у 1931 р. присвоєно звання професора.

У 1934 р. курс туберкульозу в Київському медичному інституті було реорганізовано в кафедру туберкульозу. Її очолив професор Д.Я. Епштейн і керував нею до самої смерті у 1946 р. Кафедра тоді базувалась у фтизіатричному відділенні лікарні імені Жовтневої революції (нині — Олександрівська лікарня).

У той час Д.Я. Епштейн мешкав зі своєю сім'єю на Андріївському узвозі в будинку № 34. Про це свідчать дані, надані Музеєм однієї вулиці.

Цей будинок («Будинок-терем», інша назва — «Будинок купця Андрія Слинька») нещодавно було відбудовано та відреставровано, і зараз він є однією з архітектурних прикрас Андріївського узвозу.

Значними є заслуги Д.Я. Епштейна в справі організації боротьби з туберкульозом в Україні. Він був засновником і першим очільником Наукового фтизіатричного товариства в м. Києві, головою комісії з питань туберкульозу Вченої медичної ради Міністерства охорони здоров'я УРСР, заступником голови Фтизіатричного товариства м. Києва і Товариства фтизіатрів України, членом ради з питань туберкульозу при Міністерстві охорони здоров'я СРСР.

Професор Д.Я. Епштейн опублікував понад 40 наукових праць з різноманітних питань фтизіатрії, удосконалив метод лікування туберкульозу за допомогою штучного пневмотораксу. Особливий інтерес становлять його монографії «Душа туберкулезного» (1929), «Искусственный пневмоторакс» (1931), «Туберкулез и вегетативная нервная система» (1931), «Туберкулез, его предупреждение и лечение» (1943).

У своїй монографії «Душа туберкулезного» професор Епштейн на прикладі світової художньої літератури намагався розкрити душу тубер-

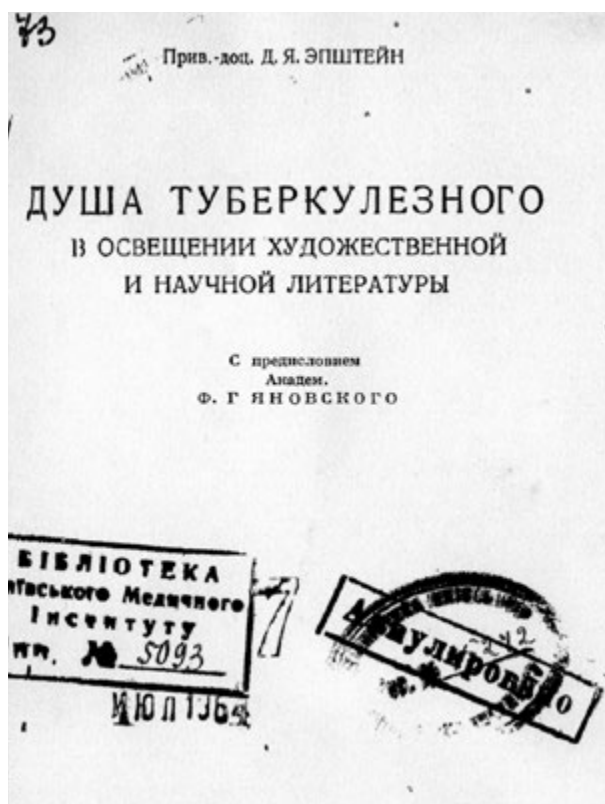


Будинок на Андріївському узвозі, № 34, у якому мешкав Д.Я. Епштейн (історичний і сучасний вигляд)

кульозних хворих, проаналізувати їхні душевні переживання, пов'язані зі страшним діагнозом, а також спробував вивчити проблеми взаємостосунків пацієнтів з лікуючими лікарями: «Уже здавна душею туберкульозних цікавилися не тільки лікарі, а й художники та письменники. При жодній хворобі ми не зустрічали стільки намагань заглибитись у психологічні проблеми, як при туберкульозі легень...».

«Хоча переживання хвороби являються єдиним психічним актом, який не підлягає аналізу, тим не менше, для кращого розуміння процесу необхідно завжди розглядати особисті моменти та зовнішні умови...».

«Якщо ж ми запитаємо, яким має бути образ лікаря, що вмє обійняти і зрозуміти особистість туберкульозного хворого, то відповідь на це



Титульна сторінка книги Д.Я. Епштейна «Душа туберкульозного» (1929)

питання знаходимо в словах іменитого німецького клініциста Лейдена, який так характеризує лікаря-людину: «Мій лікар турбується про мене не тільки через обов'язки своєї професії, він тріпоче наді мною, а не за честь свого мистецтва. Він не задовольняється випискою ліків, він мені підносить їх з власної руки. Він іде до моїх схвильованих рідних, щоби втішити їх. У критичні моменти він стояв біля мого ліжка. Не було такої тяжкої і огидної роботи, якої би він не виконав для мене. Цій людині я зобов'язаний не тільки як лікарю, але і як другу. Чи буду я коли-небудь у стані віддячити йому за все зроблене для мене?».

Останній абзац якнайкраще характеризує самого Д. Епштейна.

Його учнями були багато відомих фтизіатрів, і серед них молодий аспірант Василь Плющ (1902–1976), майбутній професор і діяч українського національного відродження, брат талановитого письменника-модерніста Олексія Плюща і один із перших керівників українського Пласту.

Помер Д.Я. Епштейн 5 червня 1946 року на 75-му році життя.

*Підготував В.І. Петренко,
д. мед. н., проф.*



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

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

Хірургічне лікування бронхолегеневих гнійно-запальних ускладнень унаслідок перенесеної коронавірусної інфекції — перший досвід

Мета роботи — ознайомити лікарів різних профілів з торакальною патологією у хворих на коронавірусну інфекцію.

Матеріали та методи. Від початку пандемії SARS-CoV-2 на базі клінічного відділення хірургічного лікування туберкульозу та неспецифічних захворювань легень, ускладнених гнійно-септичними інфекціями, було проліковано 70 хворих, з яких у 39 (55,7 %) були зафіксовані різні бронхолегеневі гнійно-запальні ускладнення коронавірусної інфекції.

Результати та обговорення. Найчастішим бактеріальним ускладненням з боку органів дихання була емпієма плеври — 18 (46,1 %) випадків, неспецифічний випітний плеврит — у 8 (20,5 %) хворих, абсцедуючі пневмонії та абсцеси — у 13 (33,3 %) хворих.

17 (94,4 %) хворим з емпіємою плеври була проведена відеоторакоскопічна (VATS) санація плевральної порожнини з полідренуванням і використанням у післяопераційному періоді тривалої активної аспірації. В 1 (5,6 %) випадку із-за вкрай тяжкого стану хворого проводилось лише дренивання обох плевральних порожнин (цей випадок закінчився летально). Ще в 1 випадку після проведення 2 санаційних VATS плевральної порожнини було виконано бронхоблокацію верхньодольового та проміжного бронхів правої легені з наступною активною аспірацією. Ефективність лікування склала 94,4 %. Летальність у зазначеній підгрупі склала 5,6 %.

Хворим із плевральним випотом, враховуючи потребу у швидкій диференційній діагностиці, проведено VATS-біопсію плеври. Усіх пацієнтів було виписано з одужанням.

У групі пацієнтів з абсцедуючими пневмоніями та абсцесами проводилась медикаментозна терапія. Після курсу консервативного лікування 4 (44,5 %) хворим проведено сублобарну резекцію при санованому абсцесі легені; 3 (33,3 %) хворим — лобектомію при наявності санованих залишкових порожнин великого розміру; 2 (22,2 %) хворим — часткову плевректомію з декортикацією лівої легені і сублобарною резекцією нижньої частки лівої легені. Консервативна терапія була успішною лише в 4 (30,7 %) пацієнтів. Усі 13 хворих були виписані з одужанням або поліпшенням. Загальна ефективність лікування склала 97,4 %, а загальна летальність — 2,6 %.

Відеоторакоскопічне лікування було ефективним у 25 (64,1 %) хворих з емпіємою плеври та неспецифічним плевритом, а також у 4 (16 %) хворих дало змогу стабілізувати стан пацієнта та провести резекційне оперативне втручання.

Висновки. Гнійно-деструктивні ускладнення з боку органів дихання при коронавірусній інфекції мають причинно-наслідкову складову, а тому своєчасний вплив на всі ланки патогенезу може значно знизити їхній рівень. Перевагу при ускладненому перебігу коронавірусної інфекції слід надавати відеоторакоскопічним втручанням. Високий рівень діагностики (25,4 %) супутньої патології органів грудної клітки може свідчити про низький рівень профілактичної медицини в державі.

Ключові слова

Пневмогемоторакс, постковідний, плевродез.

© Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2021

© М.С. Опанасенко, Б.М. Конік, С.М. Білоконь, О.В. Терешкович, С.М. Шалагай, Л.І. Леванда, М.І. Калениченко, В.Б. Бичковський, В.І. Лисенко, М.Ю. Шамрай, 2021

Коронавірусна хвороба-2019 (COVID-19) — це гостре інфекційне респіраторне захворювання, спричинене новим коронавірусом, від якого постраждало населення близько 200 країн світу. У грудні 2019 р. у м. Ухані виявили випадки пневмонії неясної етіології, про що було повідомлено ВООЗ. Згодом виявлено новий тип коронавірусу — SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome — related coronavirus-2) [3].

Враховуючи швидке поширення інфекції, з 30 січня 2020 р. ВООЗ оголосила надзвичайну ситуацію, а з 11 березня 2020 р. COVID-19 офіційно визнано пандемією. Багато країн відреагували реорганізацією системи охорони здоров'я, що обмежило поширення захворюваності та забезпечило належну допомогу хворим [1].

До класичних виявів захворювання SARS-CoV-2 належать: лихоманка, сухий кашель, прогресуюча задишка. З часом в інфікованих хворих почали фіксувати дерматологічні, шлунково-кишкові, неврологічні та кардіологічні симптоми [4].

Встановлено, що наявність супутніх соматичних захворювань (хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, ожиріння, метаболічний синдром) є причиною тяжкого перебігу коронавірусної хвороби та часто призводить до смерті хворих [2].

Прогресуюче збільшення кількості випадків коронавірусної інфекції в усьому світі дало можливість докладніше вивчити ускладнення цієї патології як у період гострих виявів захворювання, так і на реабілітаційному етапі. Уже зрозуміло, що ускладнення цієї інфекції можуть стосуватися різних органів та систем, але логічно, що найчастішими виявами ускладненого перебігу SARS-CoV-2 є бронхолегеневі [5].

Мета роботи — ознайомити лікарів різних профілів із хірургічним лікуванням бронхолегеневих гнійно-запальних ускладнень після перенесеної коронавірусної інфекції.

Матеріали та методи

Від початку пандемії SARS-CoV-2 на базі клінічного відділення хірургічного лікування туберкульозу та неспецифічних захворювань легень, ускладнених гнійно-септичними інфекціями, ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» було проліковано 70 хворих, з яких у 39 (55,7 %) зафіксовано різні бронхолегеневі гнійно-запальні ускладнення коронавірусної інфекції.

Розподіл хворих за статтю був таким: жінок проліковано 41 (58,5 %), а чоловіків — 29 (41,5 %). Вік хворих коливався від 24 до 75 років; дітей і підлітків у групі спостереження не було. Се-

Таблиця. Розподіл пролікованих хворих за нозологією

Діагноз	Кількість хворих	
	Абс.	%
Емпієма плеври	12	30,8
З бронхіальною норицею		
Без бронхіальної нориці	6	15,3
Неспецифічний випітний плеврит	8	20,7
Абсцедуюча пневмонія	6	15,3
Абсцес легені (зокрема і множинний)	7	17,9
Разом	39	100

редній вік хворих склав 55 роки. Серед супутньої патології найчастіше діагностували такі захворювання: ішемічну хворобу серця — 18 (46,12 %) випадків, ожиріння — 10 (25,6 %) спостережень, ХОЗЛ — 6 (15,3 %) хворих, цукровий діабет — 5 (12,8 %) пацієнтів. Хворих в активній фазі захворювання (з позитивним ПЛР-тестом) було 6 (8,5 %), тоді як усі інші хворі поступали до стаціонару після лікування коронавірусної інфекції в інших медичних установах (з негативним ПЛР-тестом).

Усім хворим проводили загальноклінічні, рентгенологічні (оглядова рентгенографія органів грудної порожнини і комп'ютерна томографія органів грудної порожнини та інструментальні (спірометрія, фібробронхоскопія тощо) методи дослідження. За потреби пацієнти отримували консультації суміжних спеціалістів.

Результати та обговорення

Розподіл пролікованих хворих із бронхолегеневими гнійно-запальними ускладненнями коронавірусної інфекції за нозологією представлено в таблиці.

Згідно з даними таблиці найчастішим бактеріальним ускладненням з боку органів дихання була емпієма плеври — 18 (46,1 %) випадків; лише у 6 (33,3 %) пацієнтів не було діагностовано бронхо-плеврального сполучення, тоді як у 12 (66,7 %) хворих уже на етапі госпіталізації спостерігалася функціонуюча бронхо-плевральна нориця. У всіх пацієнтів анамнестично і при вивченні рентгенологічного архіву можна було встановити зв'язок емпієми плеври з деструктивною бактеріальною пневмонією. У 16 (88,8 %) хворих порожнини розпаду залишалися при госпіталізації до інституту, і лише у 2 (11,2 %) спостерігалась ізольована емпієма плеври без деструкції легеневої паренхіми (повне рубцювання абсцесів).

Аналіз даних кожного конкретного пацієнта дає можливість припустити, що основними причинами розвитку емпієми плеври, абсцедуючих пневмоній та абсцесів легені могли бути:



Рис. 1. Пацієнт М., 44 роки. СКТ ОГК на момент госпіталізації

- імуносупресія як результат загального виснаження організму, так і внаслідок призначення великих доз глюкокортикостероїдів;
- мікротромбоутворення, що спричиняло порушення мікроциркуляції, розвиток пневмонічних фокусів із тенденцією до швидкої деструкції і поширення інфекції;
- тривалий ліжковий режим, часто з вимушеним положенням тіла, що значно утруднювало відходження мокротиння;
- потреба в різних методах оксигенотерапії;
- відсутність чітких критеріїв до своєчасного призначення антибактеріальної терапії;
- технічна неможливість надання своєчасної високоспеціалізованої хірургічної допомоги хворим на коронавірусну інфекцію (медичну допомогу таким пацієнтам в умовах пандемії змушені надавати лікарі різних спеціальностей).

У 17 (94,4 %) хворих з емпіємою було проведено відеоторакоскопічну (VATS) санацію плевральної порожнини з полідренуванням і використанням у післяопераційному періоді тривалої активної аспірації. Ведення таких хворих нічим особливим не вирізнялось, за винятком двох моментів: необхідність продовжувати терапію глюкокортикостероїдами й обов'язкове тривале призначення антикоагулянтних і дезагрегантних препаратів. В 1 (5,6 %) випадку із-за вкрай тяжкого стану хворого проводилось лише дренивання обох плевральних порожнин (випадок закінчився летально). Іще в одному випадку після проведення двох санаційних VATS плевральної порожнини було виконано бронхоблокацію верхньочасткового та проміжного бронхів правої легені з наступною активною аспірацією.

На рис. 1 наведено спіральну комп'ютерну томографію органів грудної клітки (СКТ ОГК) хворого М., 44 років. Поступив з діагнозом —

емпієма плеври справа. Функціонуюча бронхолегенева норичя правої легені. Хворому проведено VATS-санацію та дренивання (рис. 2). Протягом 2 тиж отримував консервативну терапію — антибіотики, антикоагулянти, антипіретики тощо. Через 3 тиж проведено повторне оперативне втручання — VATS-санацію та редренування правої плевральної порожнини, після чого встановлено бронхоблокатор у верхньочастковий та проміжний бронхи правої легені (рис. 3), що призвело до розправлення легені. Фістули перестали функціонувати, дренажі з плевральної порожнини було видалено. Видалення бронхоблокаторів заплановано через 1,5 міс.

Виписано 17 (94,4 %) хворих з емпіємою плеври з одужанням або покращенням (у плевральній порожнині могли залишатися значні плевральні нашарування). Ефективність лікування склала 94,4 %. Летальність у зазначеній підгрупі склала 5,6 %.

У 8 (20,5 %) хворих після перенесеної коронавірусної інфекції діагностовано неспецифічний випітний плеврит. Таких пацієнтів турбували тривалий субфебрилітет, больові відчуття в грудній клітці, помірна задишка. Враховуючи специфіку інституту, а також потребу у швидкій диференційній діагностиці, усім хворим із плевральним випотом проведено VATS-біопсію плеври. Усіх пацієнтів було виписано з одужанням.

Загальні висновки при спостереженні за такими пацієнтами:

- у передопераційному періоді в них тривалий час були ознаки дихальної недостатності, але це не завжди було протипоказанням до хірургічного втручання;
- поряд із порожниною деструкції завжди спостерігались ознаки вираженого пневмофіброзу;
- у післяопераційному періоді майже в усіх випадках діагностувалось тривале недороз-

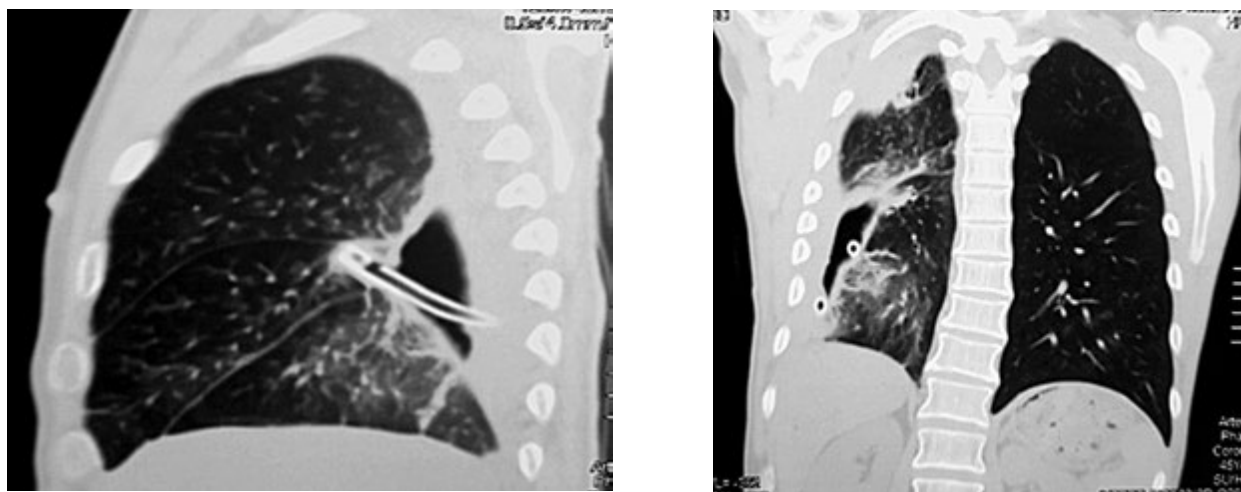


Рис. 2. Пацієнт М., 44 роки. СКТ ОГК через 14 днів після оперативного втручання, плевральна порожнина санована та дренована

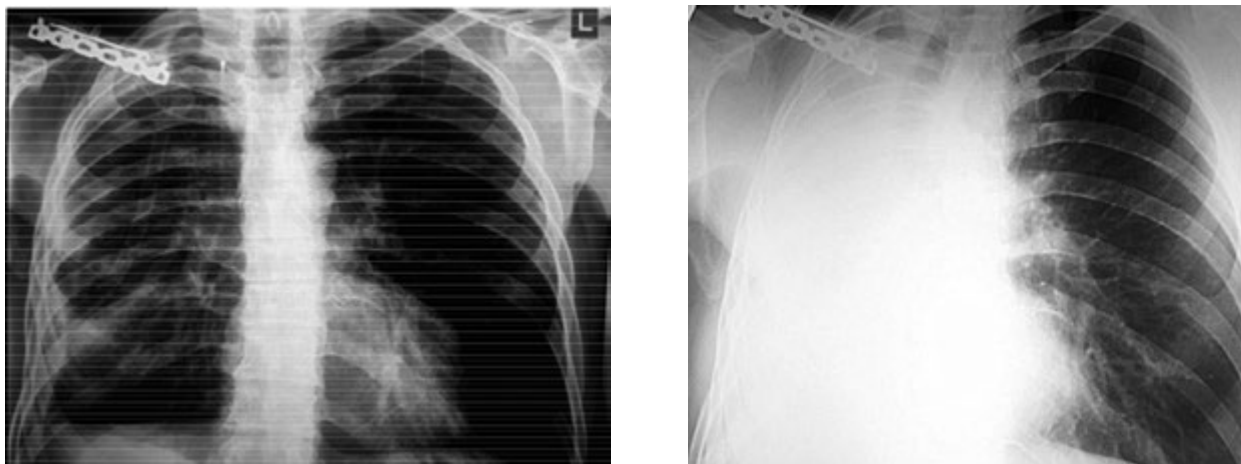


Рис. 3. Пацієнт М., 44 роки. Після повторної VATS-санації та бронхоблокації верхньочасткового та проміжного бронхів

правлення оперованої легені, що вимагало використання активної аспірації протягом не менше 10 діб;

- унаслідок тривалої антибактеріальної терапії на доопераційному етапі у 6 (15,3 %) хворих після операції розвинувся псевдомембранозний коліт, проте швидка діагностика, вчасна відміна антибіотиків і призначення етіотропного, патогенетичного та симптоматичного лікування створили можливість досягти позитивного результату.

Усіх хворих із покращенням було виписано зі стаціонару приблизно через 20 діб після операції. Загрозливих для життя післяопераційних ускладнень не виявлено.

Хворих з абсцедуючими пневмоніями та абсцесами було 13 (33,3 %). Цій групі пацієнтів тривалий час проводилась медикаментозна терапія, яка полягала в призначенні антибіоти-

ків широкого спектра, антикоагулянтних засобів, патогенетичної терапії та симптоматичного лікування. Також застосовувались санаційні фібробронхоскопії. Після курсу консервативного лікування 9 хворим (69,2 %) проведено такі оперативні втручання: сублобарна резекція при санованому абсцесі легені (4 випадки (44,5 %)), лобектомія за наявності санованих залишкових порожнин великого розміру (3 хворих (33,3 %)), часткова плеврэктомія з декортикацією лівої легені і сублобарною резекцією нижньої частки лівої легені (2 хворих (22,2 %)). Консервативна терапія була успішною лише в 4 пацієнтів (30,7 %).

На рис. 4 наведено СКТ ОГК *хворого К.*, 65 років. Поступив з діагнозом — двобічна позагоспітальна полісегментарна абсцедуюча пневмонія, абсцес нижньої частки лівої легені, дихальна недостатність III ступеня. Супутня

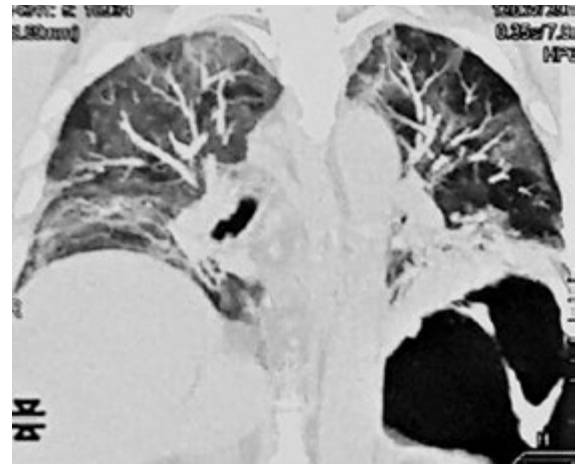
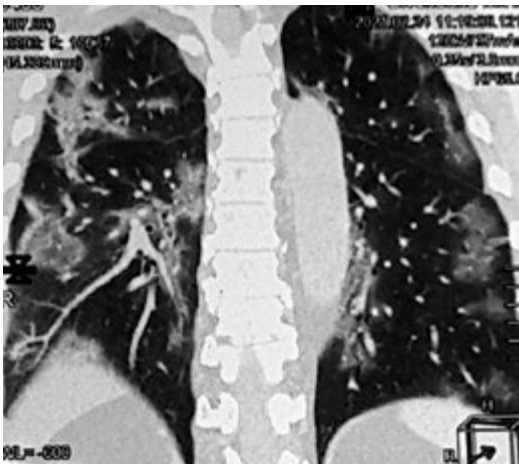


Рис. 4. Пацієнт К., 65 років. СКТ ОГК при госпіталізації

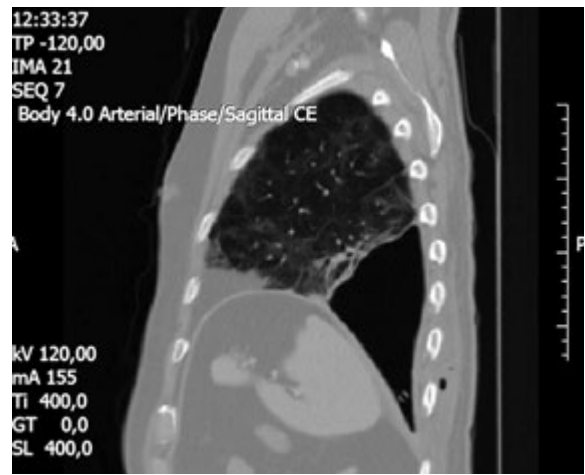
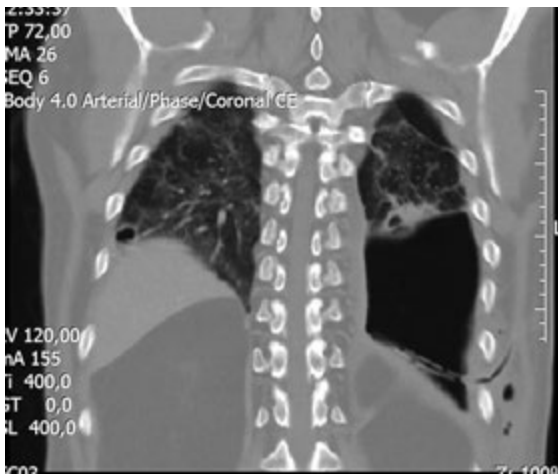


Рис. 5. Пацієнт К., 65 років. СКТ ОГК через 1 міс після консервативного лікування

патологія — цукровий діабет 2 типу в стадії декомпенсації. Хворий протягом 1-го місяця отримував консервативну терапію — антибіотики, антикоагулянти, інсулінотерапію. Проведено спробу встановлення бронхоблокатора в болкування нижньодольового бронху лівої легені (рис. 5). Розрідження в плевральній порожнині не утримується, при блокації лівого головного бронху в плевральній порожнині спостерігається від'ємний тиск, але, враховуючи релаксацію правого купола діафрагми, блокація головного бронху неможлива за життєвими показниками. Після тривалої медикаментозної корекції хворому проведено оперативне втручання — часткову плевректомію з декортикацією лівої легені і сублобарною резекцією нижньої частки лівої легені (рис. 6).

Усіх 13 хворих з абсцедуючими пневмоніями та абсцесами було виписано з інституту з повним

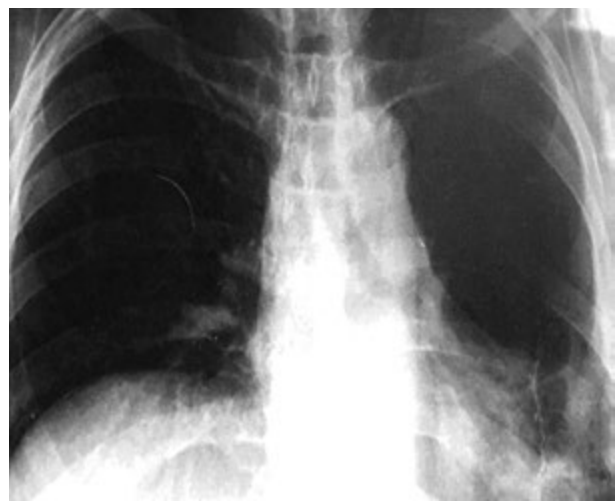


Рис. 6. Пацієнт К., 65 років. СКТ ОГК після оперативного втручання (часткова плевректомія з декортикацією лівої легені і сублобарною резекцією нижньої частки лівої легені)

одужанням або поліпшенням (у паренхімі легені залишались невеликі сановані порожнини деструкції до 2 см у діаметрі). Летальних випадків не відмічено.

Загальна ефективність лікування цього контингенту хворих склала 97,4 %, а загальна летальність — 2,6 %.

Відеотораскопічне лікування було ефективним у 25 хворих з емпіємою плеври та неспецифічним плевритом, а також у 4 хворих дало змогу стабілізувати стан пацієнта та провести резекційне оперативне втручання.

Джерело фінансування. Роботу виконано за кошти державного бюджету.

Конфлікт інтересів немає.

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

Список літератури

1. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 // *Science*.— 2020.— Vol. 368 (6490).— P. 473–474. doi: 10.1126/science.abb8925.
2. Muge Cevik, Krutika Kupalli, Jason Kindrachuk et. al. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2 // *BMJ*.— 2020.— Vol. 371.— P. 40–52. doi: 10.1136/bmj.m3862.
3. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Travel Med. Infect. Dis.*— 2020.— Vol. 23.— P. 33–39. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
4. Tanu Singhal. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) // *Indian J. Pediatr.*— 2020.— Vol. 87 (4).— P. 28–286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
5. Yu Zuo, Shanea K. Estes, Ramadan A. et. al. Prothrombotic autoantibodies inserum from patients hospitalized with COVID-19 // *Sci. Transl. Med.*— 2020.— Vol. 12 (570).— P. 19–26. doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876.

Н.С. Опанасенко, Б.Н. Конік, С.Н. Белоконь, А.В. Терешкович, С.М. Шалагай, Л.І. Леванда,
М.І. Калениченко, В.Б. Бичковський, В.І. Лисенко, М.Ю. Шамрай
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

Хирургическое лечение бронхолегочных гнойно-воспалительных осложнений вследствие перенесенной коронавирусной инфекции — первый опыт

Цель работы — ознакомить врачей разных профилей с торакальной патологией у больных коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы. С начала пандемии SARS-CoV-2 на базе клинического отделения хирургического лечения туберкулеза и неспецифических заболеваний легких, осложненных гнойно-септическими инфекциями, было пролечено 70 больных, из которых у 39 (55,7 %) были зафиксированы различные бронхолегочные гнойно-воспалительные осложнения коронавирусной инфекции.

Результаты и обсуждение. Самым частым бактериальным осложнением со стороны органов дыхания была эмпиема плевры — 18 (46,1 %) случаев, неспецифический экссудативный плеврит — у 8 (20,5 %) больных, абсцедирующие пневмонии и абсцессы — у 13 (33,3 %) больных.

17 (94,4 %) больным с эмпиемой была проведена видеотораскопическая (VATS) санация плевральной полости с полидренированием и использованием в послеоперационном периоде длительной активной аспирации. В 1 (5,6 %) случае из-за крайне тяжелого состояния больного проводилось только дренирование обеих плевральных полостей (данный случай закончился летально). Еще в одном случае после проведения 2 санационных VATS плевральной полости было выполнено бронхоблокацию верхнедолевого и промежуточного бронхов правого легкого с последующей активной аспирацией. Эффективность лечения составила 94,4 %. Летальность в указанной подгруппе составила 5,6 %.

Висновки

Гнійно-деструктивні ускладнення з боку органів дихання при коронавірусній інфекції мають причинно-наслідкову складову, а тому своєчасний вплив на всі ланки патогенезу може значно знизити їхній рівень.

Перевагу при ускладненому перебігу коронавірусної інфекції слід надавати відеотораскопічним втручанням.

Загальна ефективність лікування цього контингенту хворих склала 97,4 %, а загальна летальність — 2,6 %.

Больным с гидротораксом, учитывая потребность в быстрой дифференциальной диагностике, проведена VATS-биопсия плевры. Все пациенты были выписаны с выздоровлением.

В группе пациентов с абсцедирующими пневмониями и абсцессами проводилась медикаментозная терапия. После курса консервативного лечения 4 (44,5 %) больным проведено сублобарную резекцию при санированном абсцессе легкого, 3 (33,3 %) больным — лобэктомии при наличии санированных остаточных полостей большого размера, 2 (22,2 %) больным — частичную плеврэктомию с декортикацией легкого и сублобарной резекцией нижней доли левого легкого. Консервативная терапия была успешной только у 4 (30,7 %) пациентов. Все 13 больных с абсцедирующей пневмонией и абсцессами были выписаны с выздоровлением или улучшением. Летальных исходов не было. Общая эффективность лечения данного контингента больных составила 97,4 %, а общая летальность — 2,6 %.

Видеотораскопическое лечение было эффективным у 25 (64, 1 %) больных с эмпиемой плевры и неспецифическим плевритом, а также в 4 (16 %) больных позволило стабилизировать состояние и провести резекционное оперативное вмешательство.

Выводы. Гнойно-деструктивные осложнения со стороны органов дыхания при коронавирусной инфекции имеют причинно-следственную составляющую, а потому своевременное воздействие на все звенья патогенеза может значительно снизить их уровень. Предпочтение при осложненном течении коронавирусной инфекции следует предоставлять видеотораскопическому вмешательству. Высокий уровень диагностики (25,4 %) сопутствующей патологии органов грудной клетки при широком использовании рентгенологических методов исследования в условиях пандемии коронавирусной инфекции может свидетельствовать о низком уровне профилактической медицины в государстве.

Ключевые слова: пневмогемоторакс, постковидный, плевродез.

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

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

Surgical treatment of broncho-pulmonary purulent-inflammatory complications due to permanent coronaviral infection — the first experience

Objective — to acquaint doctors of different profiles with thoracic pathology in patients with coronavirus infection.

Materials and methods. Since the beginning of the SARSCoV-2 pandemic, on the basis of the clinical department for the surgical treatment of tuberculosis and NZL complicated by purulent septic infections 70 patients were treated, of which 39 (55.7 %) had various broncho-pulmonary purulent-inflammatory complications of coronavirus infection.

Results and discussion. The distribution of treated patients with bronchopulmonary purulent-inflammatory complications of coronavirus infection by nosology is presented in Table 1. According to the table presented, pleural empyema was a frequent bacterial complication of the respiratory system — 18 (46.1 %) cases; only 6 (33.3 %) patients were diagnosed with broncho-pleural communication, while in 12 (66.7 %) patients, already at the stage of hospitalization, a functioning broncho-pleural fistula was observed.

17 (94.4 %) patients with empyema underwent videothoracoscopic (VATS) debridement of the pleural cavity with polydrainage and the use of prolonged active aspiration in the postoperative period. The management of such patients was no different, except for 2 points: the need to continue GCS therapy and the obligatory long-term prescription of anticoagulants and antiplatelet drugs.

In 1 (5.6 %) case, due to the extremely serious condition of the patient, only drainage of both pleural cavities was performed (this case was fatal). In another case, after 2 VATS of the pleural cavity, bronchial blocking of the upper lobe and intermediate bronchi of the right lung was performed, followed by active aspiration. Nonspecific exudative pleurisy was diagnosed in 8 (20.5 %) patients after coronavirus infection. There were 13 patients with abscess pneumonia and abscesses (33.3 %). This group of patients underwent drug therapy for a long time, which consisted in the appointment of broad-spectrum antibiotics, anticoagulants, pathogenetic therapy and symptomatic treatment.

After a course of conservative treatment, 9 (69.2 %) patients underwent the following surgical interventions – sublobar resection for a sanitized lung abscess in 4 (44.5 %) cases, lobectomy in the presence of sanitized residual large cavities in 3 (33.3 %) patients, partial pleurectomy with decortication of the lung and sublobar resection of the lower lobe of the left lung in 2 (22.2 %) patients.

Conservative therapy was successful only in 4 (30.7 %) patients. All 13 patients with abscess pneumonia and abscesses were discharged from the institute with full recovery or improvement (small sanitized destruction cavities up to 2 cm in diameter remained in the lung parenchyma). There were no lethal outcomes.

The overall effectiveness of the treatment of this contingent of patients was 97.4 %, and the general mortality rate – 2.6 %.

Videothoroscopic treatment was effective in 25 (64.1 %) patients with pleural empyema and nonspecific pleurisy, and in 4 (16 %) patients it allowed to stabilize the condition and carry out resection surgery.

Conclusions. Purulent-destructive complications of the respiratory system in coronavirus infection have a causal component, and therefore timely exposure to all parts of the pathogenesis can significantly reduce their level. Preference should be given to videothoroscopic intervention in the complicated course of coronavirus infection. The high level of diagnosis (25.4 %) of concomitant pathology of the chest with the widespread use of radiological methods in the pandemic of coronavirus infection may indicate a low level of preventive medicine in the state.

Keywords: pneumohemothorax, postcovid, pleurodesis.

Контактна інформація:

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

Стаття надійшла до редакції 16 серпня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Опанасенко М.С., Конік Б.М., Білоконь С.М., Терешкович О.В., Шалагай С.М., Леванда Л.І., Калениченко М.І., Бичковський В.Б., Лисенко В.І., Шамрай М.Ю. Хірургічне лікування бронхолегеневих гнійно-запальних ускладнень унаслідок перенесеної коронавірусної інфекції – перший досвід // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2021. – № 3. – С. 7–14. doi: 10.30978/TB-2021-3-7.
- Opanasenko MS, Konik BM, Bilokon SM, Tereshkovich OV, Shalagay SM, Levanda LI, Kalenichenko MI, Bichkovsky VB, Lysenko VI, Shamray MYu. Surgical treatment of broncho-pulmonary purulent-inflammatory complications due to permanent coronaviral infection – the first experience. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021;3:7-14. doi:10.30978/TB-2021-3-7.



Л.П. Омелян, Н.А. Мацегора

Одеський національний медичний університет МОЗ України

Гематологічні та біохімічні особливості при туберкульозному та бактеріальному лімфаденітах у дітей

Мета роботи — удосконалити підходи до диференційної діагностики бактеріальних та специфічних туберкульозних лімфаденітів у дітей шляхом виявлення особливостей гематологічних та біохімічних показників крові.

Матеріали та методи. Під наглядом перебували 45 дітей віком від 1 до 5 років зі збільшенням лімфатичних вузлів (ЛВ), що проходили лікування в хірургічному відділенні Одеської обласної дитячої клінічної лікарні з 2017 до 2018 р. Пацієнтам оцінювали загальний стан, а також було здійснено забір крові для загального та біохімічного досліджень. Додатково розраховували інтегральні гематологічні індекси імунологічної толерантності організму, а саме індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ), індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ), індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ), індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів (ІСЛЕ). Для порівняння з нормою використовували дані цих показників, встановлені у здорових дітей.

Результати та обговорення. Усіх хворих було поділено на 2 клінічні групи. До 1-ї групи (КГ-1) увійшли 25 дітей з лімфаденітом, що виник унаслідок вакцинації БЦЖ, до 2-ї (КГ-2) — 20 пацієнтів з гострим гнійним лімфаденітом. У ході дослідження було встановлено, що стан 75 % дітей КГ-2 був тяжчим, ніж у КГ-1, що клінічно виявлялося вираженими симптомами інтоксикації та місцевими явищами ураження ЛВ.

Оцінювання загального аналізу крові показало, що середня кількість лейкоцитів при специфічному лімфаденіті в більшості (80,8 %) пацієнтів була в межах норми, при гнійному у 71,4 % дітей загальна кількість лейкоцитів мала тенденцію до зростання. Обчислення гематологічних індексів виявили зменшення ІСНЛ, причому при БЦЖ-лімфаденіті він знизився удвічі (до 0,96) порівняно з бактеріальним лімфаденітом (до 1,88), що вказувало на підвищення специфічної імунологічної реактивності в дітей КГ-1. ІСНМ у більшості хворих залишався низьким протягом усього захворювання. Це свідчить про своєчасну активацію макрофагальної системи захисту організму. ІСЛМ при туберкульозному лімфаденіті зростав, при бактеріальному, навпаки, зменшувався вдвічі, що спричинено більш ранньою мобілізацією лімфоцитів як ефекторної ланки імунітету в дітей із БЦЖ-лімфаденітом. ІСЛЕ при всіх формах захворювання мав тенденцію до зростання, що свідчило про переважання реакції гіперчутливості уповільненого типу в дітей обох груп.

Аналіз біохімічних показників крові у пацієнтів обох клінічних груп віддзеркалював інтоксикаційні явища, але не показав чітких розбіжностей у дітей з бактеріальним та туберкульозним лімфаденітами.

Висновки. При специфічному ураженні ЛВ, на відміну від неспецифічного, відмічається клініко-лабораторна картина з відсутністю вираженої лейкоцитарної реакції. Визначення індексів співвідношення лейкоцитів крові дає можливість глибше оцінити рівень імунологічної реактивності та загальний стан дитини, що підвищує інформативну цінність клінічного аналізу крові. Аналіз біохімічних показників крові у хворих на специфічний та неспецифічний лімфаденіт хоч і не має специфічної диференційно-діагностичної цінності, проте є важливим компонентом оцінювання якості лікування та стану пацієнта в цілому.

Ключові слова

Лімфаденіт, гематологічні індекси, показники крові.

Збільшення лімфатичних вузлів (лімфаденіти) — поширене захворювання в дітей, що є наслідком різних патологічних процесів. За останніх 20–25 років поширеність лімфаденітів у світі зростає в кілька разів, а кількість звернень серед осіб дитячого віку збільшилась у 4,6 разу [6]. За даними А.М. Reuss, M. Wiese-Posselt, V. Weimann та співавт. (2009), частота ЛА в імунокомпетентної дитини складає 97 %, а рецидивів захворювання — 3,1 на 100 000 дітей [7].

Частіше лімфаденіти трапляється у віці від 2 до 11 років [3]. Це пов'язано з функціональною і морфологічною недосконалістю лімфатичного апарату дитини та незрілістю імунної системи [1]. За даними Г. Синиченка (1993), при розвитку запалення в тканинах лімфатичні вузли (ЛВ) затримують від 95 до 99 % усіх збудників. Зазвичай лімфаденіти є вторинними як ускладнення за наявності первинного інфекційного вогнища.

На сьогодні є велика кількість нозологічних форм захворювань, які безпосередньо чи опосередковано беруть участь у виникненні запалення в лімфатичному вузлі. Згідно з літературними даними від 30 до 51 % усіх лімфаденітів складають лімфаденіти бактеріальної етіології [4]. Однак слід також відмітити зростання специфічного (туберкульозного походження) ураження ЛВ серед дитячого населення. В Україні в останні роки частота післявакцинальних ускладнень БЦЖ-вакцинації зростає до 0,2 %, а в окремих регіонах — до 1,5–2,0 % [3]. У зв'язку з цим виникає потреба у підвищенні ефективності ранньої диференційної діагностики лімфаденітів для своєчасного призначення етіотропної терапії, що дасть змогу запобігти розвитку низки ускладнень.

Отже, збільшення лімфатичних вузлів є досить частим явищем. Саме тому все більшого значення набувають діагностичні методи, що дають можливість установити діагноз з найменшими витратами. Загальне клінічне дослідження крові, будучи одним із найважливіших та доступних діагностичних методів, у багатьох випадках відіграє велику роль у встановленні діагнозу. За його допомогою визначають патологію кровотворної системи, наявність автоімунних, запальних, інтоксикаційних, інфекційних та інших процесів в організмі [6].

Мета роботи — удосконалити підходи до диференційної діагностики лімфаденітів шляхом виявлення особливостей гематологічних та біохімічних показників крові дітей з неспецифічним бактеріальним та специфічним туберкульозним лімфаденітом на підставі вивчення результатів біохімічних досліджень крові та розрахунку комплексу інтегральних гематологічних індексів імунологічної толерантності організму.

Матеріали та методи

Під нашим наглядом перебували 45 дітей віком від 1 до 5 років зі збільшенням ЛВ, що проходили лікування в хірургічному відділенні Одеської обласної дитячої клінічної лікарні за період з 2017 до 2018 р. Усіх хворих було поділено на 2 клінічні групи. До першої клінічної групи (КГ-1) увійшли 25 дітей з лімфаденітом, що виник унаслідок вакцинації БЦЖ, до другої (КГ-2) — 20 пацієнтів з гострим гнійним лімфаденітом.

При огляді дитини оцінювали локалізацію та розмір ЛВ, рухливість, болючість, наявність симптому флюктуації, стан прилеглих тканин. Обов'язково проводився лабораторний діагностичний мінімум, що охоплював загальний аналіз крові, сечі, біохімічне дослідження крові.

Імунологічну реактивність оцінювали за допомогою інтегральних лейкоцитарних індексів, які представлені часткою від ділення одних клітинних елементів клітин крові на інші [1, 4]. Вираховували: ІСНЛ (індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів), що відображає клітинний баланс показників неспецифічного і специфічного захисту; ІСЛМ (індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів), який вказує на взаємодію представників ефекторної й афекторної клітинних ланок імунітету; ІСНМ (індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів), що дає уявлення про взаємозв'язки клітин фагоцитів як компонентів мікро-макрофагальної системи захисту організму хворого; ІСЛЕ (індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів), що визначає вираженість гіперчутливості уповільненого і негайного типів. Для порівняння з нормою використовували показники цих індексів, установлені у здорових дітей [1, 4].

За результатами біохімічних досліджень оцінювали особливості перебігу запального синдрому у хворих на специфічний та неспецифічний лімфаденіт.

Результати та обговорення

Серед обстежуваних дітей першої групи (післявакцинальної) були 14 хлопчиків та 11 дівчаток, з них міських жителів — 19, сільських — 15. Другу групу (гнійні лімфаденіти) склали 11 дівчаток та 9 хлопчиків, з яких жителів міста було 13 осіб, області — 7.

Загальний стан дітей першої групи здебільшого був задовільним, температура тіла — у межах норми або субфебрильна. При пальпації визначався пухлиноподібний безболісний чи помірно хворобливий лімфатичний вузол м'яко-еластичної консистенції, шкіра над ним за кольором була не зміненою.

У більшості дітей другої групи (75 %) загальний стан був середньої тяжкості, рідше (25 %) задовільним, гіпертермія досягала 37,5–38 °С. При місцевому обстеженні визначався запальний інфільтрат без чітких меж, щільно-еластичний, болючий при пальпації, з обмеженою рухливістю, шкіра над ним була гіперемованою, прилеглі тканини набрякли. У 39 % дітей виявлено симптом флюктуації.

Оцінювання загального аналізу крові показало, що середня кількість лейкоцитів при специфічному лімфаденіті в більшості (80,8 %) пацієнтів була в межах норми та в середньому склала $9,27 \cdot 10^9/\text{л}$, і лише у 19,2 % хворих цієї групи спостерігалось їхнє підвищення в середньому до $16,3 \cdot 10^9/\text{л}$ (табл. 1). При гнійному лімфаденіті у переважної більшості (71,4 %) дітей загальна кількість лейкоцитів мала тенденцію до зростання — $17,5 \cdot 10^9/\text{л}$.

При підрахунку лейкоцитарної формули встановлено таке. Рівень паличкоядерних нейтрофілів у більшості хворих КГ-1 (84,6 %) коливався в межах норми, а у пацієнтів із бактеріальним лімфаденітом, навпаки, мав тенденцію до підвищення — у 60,0 % пацієнтів у середньому до 15,3 %. Дані досліджень [4, 5] показали, що в умовах збільшення кількості гранулоцитів саме нейтрофілам належить важлива роль у реалізації імунної відповіді та продукуванні ферментів й агресивних форм кисню, які не лише знищують мікроорганізми, а й руйнують тканини макроорганізму. Отримані дані лейкограм вказували на переважну активність клітинної ланки на цьому етапі імунної відповіді. Це можна розглядати як несприятливий чинник адекватності та своєчасності реагування імунної системи в цілому.

Отже, збільшення гранулоцитів у КГ-2 свідчило про напруженість та інтенсивніший перебіг запального процесу порівняно з даними пацієнтів зі специфічним лімфаденітом. Саме цим пояснюється виникнення вираженішої клінічної картини у хворих останньої групи.

Сегментоядерні форми нейтрофілів траплялися майже з однаковою частотою (КГ-1 — 42 %, КГ-2 — 44 %) у хворих обох клінічних груп.

Рівень лімфоцитів у 36 % пацієнтів зі специфічним лімфаденітом зростав у середньому до 58,4 %, тоді як у 20,8 % хворих на гнійний лімфаденіт він знижувався. Це свідчило про більш ранню активацію лімфоцитів як ефекторної ланки імунітету у дітей із БЦЖ-лімфаденітом та пригнічення цього етапу імунної відповіді у пацієнтів з бактеріальним лімфаденітом.

Показник моноцитів у 34, 2 % дітей КГ-1 та в 40 % пацієнтів КГ-2 мав тенденцію до підвищення. Водночас ще в 40 % обстежуваних із КГ-2

Таблиця 1. Зміни показників загального аналізу крові у хворих на лімфаденіт специфічної та неспецифічної етіології

Показник	КГ-1 (n = 25)						КГ-2 (n = 20)					
	Норма		Підвищення		Зниження		Норма		Підвищення		Зниження	
	M ± m	Q ± mQ	M ± m	Q ± mQ	M ± m	Q ± mQ	M ± m	Q ± mQ	M ± m	Q ± mQ	M ± m	Q ± mQ
Гемоглобін, г/л	125 ± 1,3	92,6 ± 5,4	—	—	105,5 ± 10,0*	7,4 ± 5,4*	136,6 ± 13	71,4 ± 10,4	—	—	107 ± 10,7*	28,6 ± 10,4*
Еритроцити, Т/л	4,2 ± 0,4	100	—	—	—	—	4,45 ± 0,4	100	—	—	—	—
Лейкоцити, Г/л	9,27 ± 0,9	80,8 ± 8,1	16,3 ± 1,6*	19,2 ± 8,1*	—	—	9,35 ± 0,9	28,6 ± 10,4	17,5 ± 1,8*	71,4 ± 10*	—	—
Паличкоядерні нейтрофіли, %	2,13 ± 0,2	84,6 ± 7,4	7,25 ± 0,7*	15,4 ± 7,4*	—	—	3,5 ± 0,4	40 ± 11,2	15,3 ± 1,5*	60 ± 11*	—	—
Сегментоядерні нейтрофіли, %	42 ± 4,2	100	—	—	—	—	44 ± 4,4	100	—	—	—	—
Еозинофіли, %	2,14 ± 0,2	100	—	—	—	—	2,5 ± 0,3	100	—	—	—	—
Лімфоцити, %	43,9 ± 4,0	64 ± 9,8	58,4 ± 5,8*	36 ± 9,47*	—	—	33,6 ± 3,4	71,4 ± 10,4	—	—	20,8 ± 2*	28,6 ± 10,4*
Моноцити, %	6,2 ± 0,6	65,8 ± 9,7	13 ± 1,3*	34,2 ± 9,7*	—	—	7 ± 0,7	60 ± 11,2	12 ± 1,2*	40 ± 11*	—	—
ШОЕ, мм/год	6,7 ± 0,6	80 ± 8,2	22,2 ± 2,1*	20 ± 8,2*	—	—	8,5 ± 0,9	20 ± 9,2	31 ± 3*	80 ± 9,2*	—	—

Примітка. М — середнє значення показника гемограми; m — відхилення від середнього показника; n — кількість спостережень; Q — частота показника; q — відхилення від середньої частоти; * відмінності з нормою статистично достовірні (p < 0,05).

Таблиця 2. Гематологічні індекси у дітей зі специфічним та неспецифічним лімфаденітом

Індекси	ІСНЛ (2,47 ± 0,65)			ІСНМ (11,83 ± 1,31)			ІСЛМ (5,34 ± 0,59)			ІСЛЕ (8,37 ± 1,26)			
	Норма	Підвищено	Знижено	Норма	Підвищено	Знижено	Норма	Підвищено	Знижено	Норма	Підвищено	Знижено	
КГ-1	М	—	18,4	0,96	11,5	18,2	4,84	5,68	14,2	2,98	9,5	29,1	—
	%	—	4	96	12,5	25	62,5	20	56	24	13,6	86,4	—
КГ-2	М	—	—	1,88	—	26,7	5,63	6,2	13,4	2,38	8,4	12,4	—
	%	—	—	100	—	33,3	66,7	16,7	33,3	50	18,5	81,5	—

Примітка. М — середнє значення показника гематологічного індексу; % — кількість випадків; ІСНЛ (2,47 ± 0,65), ІСНМ (11,83 ± 1,31), ІСЛМ (5,34 ± 0,59), ІСЛЕ (8,37 ± 1,26) — нормальні значення відповідних індексів.

показник знижувався та в середньому склав 3,5 (див. табл. 1). Як відомо, моноцити трансформуються у макрофаги та беруть участь у ввімкненні і регуляції імунітету, а також відіграють ключову роль у цитокіновій регуляції запальних процесів, тому в цьому випадку наявність моноцитозу в дітей вказує на «значний цитокіновий сплеск» та активацію макрофагальної фагоцитуючої системи.

Вміст еозинофілів у периферичній крові у хворих обох груп був у межах норми.

Середнє значення ШОЕ зростало в дітей обох груп. При туберкульозному лімфаденіті воно склало в середньому 22,2 мм/год, а при гнійному — 31 мм/год.

Проведені обчислення гематологічних індексів дали змогу встановити певні зрушення у співвідношеннях представлених показників і виявити залежність їхніх величин від етіології запального процесу (табл. 2).

Як видно з наведених даних, ІСНЛ зменшувався, причому при БЦЖ-лімфаденіті він знизився удвічі порівняно з бактеріальним лімфаденітом. Цей факт вказує на підвищення специфічної імунологічної реактивності у дітей КГ-1.

Водночас ІСНМ в основній масі пацієнтів обох груп залишався низьким протягом усього захворювання, що вказувало на підвищення рівня активно фагоцитуючих моноцитів, яким, як відомо, належить провідна роль у фагоцитозі, секретії імунологічно активних речовин та антигенпрезентації клітин, тобто здатності передавати інформацію про структуру антигену до Т-лімфоцитів і в такий спосіб активувати імунну відповідь [4, 5]. Отже, зниження ІСНМ на тлі моноцитозу свідчить про активацію макрофагальної системи захисту організму у спостережуваних 1-ї та 2-ї груп.

ІСЛМ за рахунок збільшення кількості лімфоцитів у периферичній крові при туберкульозному лімфаденіті у переважної більшості пацієнтів (56 %) зростає, при бактеріальному, навпаки, —

у 50 % випадків зменшувався вдвічі відносно встановленої норми. Це свідчило про більш ранню активацію лімфоцитів як ефекторної ланки імунітету у дітей із БЦЖ-лімфаденітом та пригніченням цього етапу імунної відповіді у пацієнтів з гнійним лімфаденітом.

При всіх формах захворювання відзначалося зростання індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів (ІСЛЕ), що дало змогу дійти висновку про переважання в цій групі дітей реакції гіперчутливості уповільненого типу (див. табл. 2).

При аналізі біохімічних показників крові дітей з бактеріальним і туберкульозним лімфаденітом встановлено підвищення концентрації серомукоїду в середньому до 0,83 ум. од. у більшості пацієнтів обох груп, що вказувало на активацію запального процесу. Разом з цим у 25 % хворих КГ-2 зростала кількість ще одного маркера запалення — С-реактивного білка до 12,5 мг/л від встановленої норми. Крім того, у ході дослідження виявлено зниження альбумін-глобулінового коефіцієнта в дітей КГ-1 до 1,37, у КГ-2 — до 1,29 при нормі 1,5–2,3, що пояснюється переходом альбуміну в тканини через підвищення проникності стінок судин унаслідок наростання запалення, зниженням інтенсивності синтезу альбуміну в нирковій тканині, прискоренням його розпаду і перетворенням на інші білки, зокрема на глобуліни, вміст яких у зв'язку з цим зростає [5]. Інші показники біохімічного аналізу крові перебували в межах установлених норм як у хворих на бактеріальний лімфаденіт, так і у дітей із туберкульозною етіологією цієї патології.

Тобто аналіз біохімічних показників крові у пацієнтів обох клінічних груп не виявив чітких розбіжностей у дітей з бактеріальними та туберкульозними лімфаденітами.

Висновки

1. Рівень паличкоядерних нейтрофілів у більшості хворих КГ-1 (84,6 %) коливався в межах

норми, а у 60,0 % пацієнтів з бактеріальним лімфаденітом, навпаки, мав тенденцію до підвищення. Тобто при специфічному ураженні ЛВ, на відміну від неспецифічного, відмічається клініко-лабораторна картина з відсутністю вираженої лейкоцитарної реакції.

2. Індекс співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (ІСНЛ) при БЦЖ-лімфаденіті знижувався удвічі порівняно з бактеріальним лімфаденітом, що вказувало на підвищення специфічної імунологічної реактивності дитини в разі розвитку туберкульозного лімфаденіту.

3. Індекс співвідношення нейтрофіли/моноцити (ІСНМ) у більшості дітей, хворих на лімфаденіт, залишався низьким протягом усього захворювання, що віддзеркалювало активацію макрофагальної системи захисту організму дітей обох груп.

4. Індекс співвідношення лімфоцити/моноцити (ІСЛМ) за рахунок збільшення кількості лімфоцитів у периферичній крові при туберкульозному лімфаденіті в переважній більшості пацієнтів (56 %) зростав, при бактеріальному, навпаки, — у 50 % випадків зменшувався удвічі відносно встановленої норми. Це свідчило про

більш ранню активацію лімфоцитів як ефекторної ланки імунітету у дітей із БЦЖ-лімфаденітом.

5. Індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів (ІСЛЕ) при всіх формах захворювання зростав, що дало змогу дійти висновку про переважання в дітей, хворих на лімфаденіт, реакції гіперчутливості уповільненого типу.

6. Аналіз біохімічних показників крові у хворих на специфічний та неспецифічний лімфаденіт хоч і не мав специфічної диференційно-діагностичної цінності, проте був важливим компонентом оцінки якості лікування і стану пацієнта в цілому.

Перспективи подальших досліджень. Визначення індексів співвідношення лейкоцитів крові дає можливість глибше оцінити рівень імунологічної реактивності та загальний стан дитини, що підвищує інформативну цінність клінічного аналізу крові. Перспективою подальших досліджень є поглиблене вивчення гематологічних, біохімічних та імунологічних особливостей лімфаденітів специфічної та неспецифічної етіології з метою удосконалення алгоритмів діагностики для своєчасного призначення адекватної терапії.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Н.А. Мацегора; збір матеріалу — Н.А. Мацегора, Л.П. Омелян; обробка матеріалу та написання тексту — Н.А. Мацегора, Л.П. Омелян; редагування тексту — Н.А. Мацегора.

Список літератури

1. Богдельников И.В., Фазел Хамид, Кубышкин А.В. Лимфаденопатии при инфекционных заболеваниях у детей // Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2013.— 224 с.
2. Зайков С.В. Дифференциальная диагностика синдрома лимфаденопатии // Клин. иммунол. Аллергол. Инфектол.— 2012.— № 4.— С. 16–24.
3. Ксьонз І.В. Регіонарний специфічний лімфаденіт після щеплення БЦЖ у дітей. Погляд на проблему. Хірургічний менеджмент // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.— 2012.— № 2.— С. 41–45.
4. Нагорная Н.В., Бордюгова Е.В., Вильчевская Е.В. [и др.] Лимфаденопатия у детей // Здоровье ребенка.— 2013.— № 6.— С. 166–172.
5. Островский В.К., Машенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // Клин. лаб. диагностика.— 2006.— № 6.— С. 50–53.
6. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Абдулаев А.К. Лимфаденопатия и лимфаденит у детей: диагностика и лечение // Трудный пациент.— 2008.— № 12.— С. 5–9.
7. Reuss A.M., Wiese-Posselt M., Weimann B. et al. Incidence rate of nontuberculous mycobacterial disease in immunocompetent children: a prospective nation wide surveillance study in german // *Pediatr. Infect. Dis. J.*— 2009.— Vol. 28 (7).— P. 642–644.

Л.П. Омелян, Н.А. Мацегора

Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины

Гематологические и биохимические особенности при туберкулезном и бактериальном лимфаденитах у детей

Цель работы — усовершенствовать подходы к дифференциальной диагностики бактериальных и специфических туберкулезных лимфаденитов у детей путем выявления особенностей гематологических и биохимических показателей крови.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 45 детей в возрасте от 1 года до 5 лет с увеличением лимфатических узлов (ЛУ), которые проходили лечение в хирургическом отделении Одесской областной детской клинической больницы за период с 2017 по 2018 г. Пациентам проводилась оценка общего состояния и пораженного ЛУ, а также осуществлялся забор крови для общего и биохимического исследований. Дополнительно выполняли расчет интегральных

гематологических индексов иммунологической толерантности организма, а именно индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), индекса соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ). Для сравнения с нормой использовали данные этих показателей, установленные у здоровых детей.

Результаты и обсуждение. Все больные были разделены на 2 клинические группы. В первую группу (КГ-1) вошли 25 детей с лимфаденитом, возникшим в результате вакцинации БЦЖ, во вторую (КГ-2) — 20 пациентов с острым гнойным лимфаденитом. В ходе исследования было установлено, что состояние 75 % детей КГ-2 было более тяжелым, чем в КГ-1, что клинически проявлялось выраженными симптомами интоксикации и местными явлениями поражения ЛУ.

Оценка общего анализа крови показала, что среднее количество лейкоцитов при специфическом лимфадените у большинства (80,8 %) пациентов было в пределах нормы, при гнойном, наоборот, — у 71,4 % детей имело тенденцию к росту. Проведенные вычисления гематологических индексов обнаружили уменьшение ИСНЛ, причем при БЦЖ-лимфаденитах он снизился вдвое (до 0,96) по сравнению с бактериальным лимфаденитом (до 1,88), что указывает на повышение специфической иммунологической реактивности у детей КГ-1. ИСНМ у большинства больных на лимфаденит оставался низким в течение всего периода заболевания. Это свидетельствует о своевременной активации макрофагальной системы защиты организма. ИСЛМ при туберкулезном лимфадените рос, при бактериальном, наоборот, уменьшался вдвое, что указывает на более раннюю мобилизацию лимфоцитов как эффекторного звена иммунитета у детей с БЦЖ-лимфаденитом. ИСЛЭ при всех формах заболевания имел тенденцию к росту, что говорит о преобладании реакции гиперчувствительности замедленного типа у детей обеих групп.

Анализ биохимических показателей крови у пациентов обеих клинических групп не выявил четких различий у детей с бактериальным и туберкулезным лимфаденитом.

Выводы. При специфическом поражении ЛУ, в отличие от неспецифического, отмечается клинико-лабораторная картина с отсутствием внятной лейкоцитарной реакции. Определение индексов соотношения лейкоцитов крови дает возможность более глубоко оценить уровень иммунологической реактивности и общее состояние ребенка, повышает информативную ценность клинического анализа крови. Анализ биохимических показателей крови у больных специфическим и неспецифическим лимфаденитом хоть и не имеет специфической дифференциально-диагностической ценности, однако является важным компонентом оценки качества лечения и состояния пациента в целом.

Ключевые слова: лимфаденит, гематологические индексы, показатели крови.

L.P. Omelian, N.A. Matsehora

Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine

Hematological and biochemical features with tuberculosis and bacterial lymphadenitis in children

Objective — to improve approaches to differential diagnosis of lymphadenitis by identifying features of hematological and biochemical parameters of blood of children with nonspecific bacterial and specific tuberculous lymphadenitis.

Materials and methods. Under our supervision were 45 children aged 1 to 5 years with an increase in lymph nodes (LN), who were treated in the surgical department of the Odessa Regional Children's Clinical Hospital for the period from 2017 to 2018. Patients were assessed for general condition and affected lymph node lesions, as well as blood sampling for general and biochemical studies. Additionally, the calculation of integrated hematological indices of immunological tolerance of the organism was performed, namely the index of neutrophils to lymphocytes ratio (NLR); lymphocyte to monocyte ratio (LMR); neutrophil to monocyte ratio (NMR); lymphocyte to eosinophil ratio (LER). For comparison with the norm used the data of these indicators, established in healthy children.

Results and discussion. All patients were divided into 2 clinical groups. The first group (CG-1) included 25 children with lymphadenitis caused by BCG vaccination, the second (CG-2) — 20 patients with acute purulent lymphadenitis. The study found that the condition of most children (75 %) of the second group

was more severe compared with patients with CG-1, which was manifested by more pronounced manifestations of intoxication and local condition of the affected LN.

Evaluation of a general blood test showed that the average number of leukocytes with specific lymphadenitis in most (80.8 %) patients was within normal limits, with purulent; on the contrary, in 71.4 % of children there was a tendency to increase. The calculations of hematological indices revealed a decrease in NLR, and, with BCG lymphadenitis, it decreased by half (to 0.96) compared with bacterial lymphadenitis (to 1.88), which indicates an increase in specific immunological reactivity in children of CG-1. ISNM in most patients with lymphadenitis remained low throughout the course of the disease. This indicates the timely activation of the macrophage defense system of the body. LMR with tuberculous lymphadenitis grew, while with bacterial lymphadenitis, on the contrary, it decreased by half, which indicates earlier mobilization of lymphocytes as an effector immunity in children with BCG lymphadenitis. LER in all forms of the disease tended to increase, which indicates the predominance of a delayed-type hypersensitivity reaction in children of both groups.

Analysis of blood biochemical parameters in patients of both clinical groups did not reveal clear differences in children with bacterial and tuberculous lymphadenitis.

Conclusions. At specific defeat of LN unlike nonspecific, the clinical and laboratory picture with lack of expressive leukocytes reaction is noted. Determining the indices of the ratio of blood leukocytes makes it possible to more deeply assess the level of immunological reactivity and the general condition of the child, which increases the informative value of clinical blood tests. Analysis of blood biochemical parameters in patients with specific and nonspecific lymphadenitis, although it has no specific differential diagnostic value, however, is an important component of assessing the quality of treatment and the patient's condition as a whole.

Keywords: lymphadenitis, hematological indices, blood counts.

Контактна інформація:

Омельян Лариса Павлівна, асист. кафедри фтизіопульмонології
<https://orcid.org/0000-0002-6475-5897>
65000, м. Одеса, вул. Ольгіївська, 4
E-mail: larisaomelian@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 23 серпня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Омелян Л.П., Мацегора Н.А. Гематологічні та біохімічні особливості при туберкульозному та бактеріальному лімфаденітах у дітей // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2021. – № 3. – С. 15–21. doi: 10.30978/TB-2021-3-15.
- Omelian LP, Matsehora NA. Hematological and biochemical features with tuberculosis and bacterial lymphadenitis in children. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021;3:15-21. doi:10.30978/TB-2021-3-15.



С.М. Шалагай, М.С. Опанасенко, Б.М. Конік, О.В. Терешкович,
В.І. Лисенко, Л.І. Леванда

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

Ускладнення інвазивних методів діагностики синдрому легеневої дисемінації, їхня профілактика і лікування

Мета роботи — вивчити можливі ускладнення, які виникають у разі застосування інвазивних методів діагностики синдрому легеневої дисемінації, розробити заходи, спрямовані на їхню профілактику та лікування.

Матеріали та методи. Проаналізовано дані 216 пацієнтів, у яких для діагностики синдрому легеневої дисемінації використовували інвазивні методи. Пацієнтів розділено на 3 групи залежно від виду біопсії: I група — 143 хворі, у яких використано відеоторакоскопічну (VATS) біопсію легені; II група — 64 хворі, у яких було виконано трансбронхіальну біопсію легень під ультразвуковим контролем (endobronchial ultrasound transbronchial biopsy of lung) (EBUS TBBL); III група — 9 хворих, яким було виконано відкриту біопсію. Ускладнення в I групі — 12 (8,4 %), у II — 5 (7,8 %), у III — 2 (22,2 %), разом — 19 (8,8 %). Серед ускладнень — надрив легені, нагноєння ран, тривале недорозправлення легені, прогресування захворювання, пневмоторакс, кровохаркання, дихальна недостатність, інтраплевральна кровотеча.

Результати та обговорення. На основі отриманих даних нами запропоновано методи профілактики ускладнень: рентгенографію органів грудної порожнини в першу добу після біопсії; корекцію антиагрегантної терапії; ретельний відбір хворих для біопсії з урахуванням віку, супутньої патології, приймання фармпрепаратів, анамнезу.

Висновки. Біопсія легень при синдромі легеневої дисемінації є безпечним видом діагностики з низьким рівнем ускладнень — 8,8 %.

Найменш травматичним методом є трансбронхіальна біопсія легені під ультразвуковим контролем. За неможливості проведення трансбронхіальної біопсії легені або в разі неінформативності отриманого матеріалу як наступний етап застосовують відеоасистовану біопсію легень.

Відкриту біопсію слід розглядати в останню чергу і лише за суворими показаннями. Важливий правильний вибір методу біопсії з урахуванням віку, анамнезу, отримуваних препаратів.

Ключові слова

Інвазивна діагностика, VATS, бронхоскопія, дисемінація, EBUS TBBL, біопсія.

Синдром легеневої дисемінації (СЛД) — це група захворювань легень невстановленої етіології, що відрізняються одне від одного патоморфологічним типом неінфекційного запалення та фіброзу переважно в інтерстиції легені. А також варіантом клінічного перебігу та прог-

нозу — від гострого з летальним наслідком, хронічного з формуванням «стільникової легені» і прогресуючою легеневою недостатністю до сприятливого, аж до клінічного вилікування. Діагностика етіології СЛД є утрудненою, особливо у хворих із супутньою кардіологічною та онкологічною патологією. Діагностичні помилки можуть призводити до призначення неправильного лікування, часто з використанням досить агресивних засобів, таких як глюкокортикостероїди, цитостатики, антибіотики. Біопсія легені

© Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2021

© С.М. Шалагай, М.С. Опанасенко, Б.М. Конік, О.В. Терешкович,
В.І. Лисенко, Л.І. Леванда, 2021

(БЛ) з морфологічним дослідженням є найінформативнішим методом у діагностиці цієї патології. Вибір методу БЛ (трансbronхіальна, трансторакальна голкова, відеоасистована, відкрита) має бути мультидисциплінарним — за участю пульмонолога, рентгенолога, анестезіолога і торакального хірурга, щоб за мінімальної травматизації хворого одержати максимальну інформацію стосовно процесу в легенях. Кожен метод має як переваги, так і недоліки [1].

Серед сучасних мініінвазивних методів ендоскопічної трансbronхіальної біопсії виділяють трансbronхіальну біопсію (TBVL — transbronchial biopsy of lung) і трансbronхіальну біопсію під ультразвуковим контролем (EBUS TBVL — endobronchial ultrasound transbronchial biopsy of lung). Під час TBVL матеріал отримують «наосліп», без ультразвукового контролю тканин у місці біопсії. Тому для цього методу досяжна невелика кількість біопсійного матеріалу. На відміну від TBVL отримання матеріалу під час EBUS TBVL можливе під ультразвуковим контролем, який значно полегшує та забезпечує процедуру проведення. Також застосовують рентгенологічний контроль (рис. 1).

Метод більшою мірою прийнятний для отримання біоптатів із прикореневих відділів легень [6].

Трансторакальна голкова біопсія (ТГБ) під контролем комп'ютерної томографії (КТ) є поширеною діагностичною процедурою й особливо незамінною в діагностиці онкологічного ураження легень. Вона дає можливість отримати матеріал для цитологічного, гістологічного, імуногістохімічного дослідження. За допомогою цього виду біопсії можна отримати матеріал з периферійних ділянок легень. Проводять її під місцевим знеболенням, із використанням спеціальної голки діаметром 18, 16G типу Tru-Cut, за допомогою якої можна отримати стовпчики тканини легень завдовжки 22 або 15 мм (рис. 2).

Установлюють мітку на шкірі, після прицільного КТ-сканування визначають відстань до ділянки запланованої біопсії, для корекції траєкторії проведення голки повторюють КТ-сканування. Шляхом зрізання стилетом голки отримують біоптат. Для надійності отримання матеріалу процедуру повторюють ще 1–2 рази [2–4].

Відеоасистована (VATS) БЛ дає можливість отримати необхідну кількість біопсійного матеріалу й візуалізувати сам патологічний процес, оцінити зміни в легенях та прилеглих тканинах, паралельно виконати біопсію плеври та внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Втручання виконують під загальним знеболенням. Воно характеризується задовільною візуалізацією процесу, незначним травматизмом і мінімальним

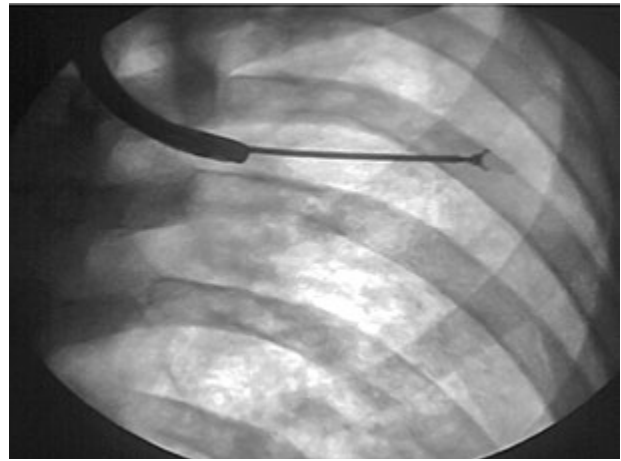


Рис. 1. Рентгенологічний контроль при TBVL



Рис. 2. Біопсійна голка для проведення ТГБ



Рис. 3. Хворий Л. Біопсія правої легені за допомогою ендоскопічного шийвального апарата

косметичним дефектом [9]. Для отримання біоптатів використовують одноразові ендоскопічні шийвальні апарати на основі степлер-техніки (рис. 3).

Відкрита біопсія легені (ВБЛ) — це метод отримання біоптату легені, плеври або лімфатичних вузлів шляхом операції — розтину грудної порожнини. ВБЛ переважно застосовують при дисемінованих захворюваннях легень, внутрішньогрудній лімфаденопатії, а також за відсутності результатів при інших видах біопсії. Біопсію проводять під наркозом з невеликого міжребер-

ного розрізу. Основна перевага ВБЛ — отримання великих біопатів з одного або кількох місць, можливість пальпаторної ревізії й одночасного отримання матеріалу внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, легені, плеври, перикарду тощо. Основний недолік — висока травматичність методу. Тому він не може бути рекомендований для рутинного застосування [12].

Використання кожного з цих методів може супроводжуватись ускладненнями. Уміння лікаря їм запобігти та ліквідувати їх впливає на безпечність, поширеність та ефективність методу.

Мета роботи — вивчити можливі ускладнення, які виникають у разі застосування інвазивних методів діагностики СЛД, розробити заходи, спрямовані на їхню профілактику та лікування.

Матеріали та методи

Нами проаналізовано дані 216 пацієнтів, яким для діагностики СЛД використовували інвазивні методи. Залежно від методу досліджуваних було поділено на групи:

- I група — 143 хворих, яким виконано VATS-біопсію легені;
- II група — 64 хворі, яким було виконано EBUS TBVL;
- III група — 9 хворих, яким було виконано ВБЛ.

Оцінювання ускладнень, виявлених при трансторакальній голковій біопсії СЛД, не проводилось у зв'язку з недостатньою кількістю клінічного матеріалу і пов'язаною з цим статистичною недостовірністю оцінки отриманих результатів.

Дані по ускладненнях кожного методу наведено в табл. 1.

Як видно з табл. 1, ВБЛ у нашій клініці застосовують значно рідше порівняно з менш інвазивними методами, що пов'язано з більшою операційною травмою при ВБЛ і значною інформативністю VATS і EBUS TBVL. Тому мала кількість вибірки впливає на статистичний результат.

Серед пацієнтів I групи: чоловіків було 74 (48,8 %), жінок — 69 (51,6 %), середній вік становив $(47,5 \pm 2,2)$ року, середня інтраопераційна кровотрата — $(27,8 \pm 3,5)$ мл, середня тривалість оперативного втручання — $(35,2 \pm 2,6)$ хв. Дані про виникнення ускладнень при виконанні цього методу наведено в табл. 2.

Інтраопераційні ускладнення діагностовано у 4 (2,8 %) пацієнтів при виконанні VATS БЛ. У 2 випадках спостерігалися пошкодження кортикального відділу легені при встановленні першого торакопорту. Надриви паренхіми легені були лінійними (завдовжки до 1 см), на аеростаз суттєво не впливали і були ліквідовані шляхом використання діатермокоагуляції. У 2 випадках відмічено злуковий процес у плевральній порож-

Таблиця 1. Ускладнення при використанні різних методів БЛ

Група	Кількість пацієнтів	Кількість ускладнень	Відсоток ускладнень
I	143	12	8,4
II	64	5	7,8
III	9	2	22,2
Разом	216	19	8,8

Таблиця 2. Ускладнення, які виникли при VATS

Вид ускладнень	Абсолютна кількість	Відсоток ускладнень
Надрив легені	4	2,8
Нагноєння ран	2	1,4
Тривале недорозправлення легені	5	3,5
Прогресування захворювання	1	0,7
Разом	12	8,4

нині і поранення легені при пневмолізі. Післяопераційні ускладнення спостерігались у 8 (5,6 %) випадках. Із них інфікування з нагноєнням місць встановлення торакопортів було діагностовано в 2 (1,4 %) випадках. Причиною цього ускладнення можна вважати тривалу ішемізацію країв операційної рани за рахунок компресії на неї стінки торакопорту та надмірну масу тіла пацієнтів. Особливостей ведення хворих з інфікованими післяопераційними ранами не було (дотримувалися загальних принципів гнійної хірургії). Ще у 5 (3,5 %) пацієнтів у післяопераційному періоді спостерігалось тривале недорозправлення легені на боці операції, що потребувало тривалого (до 10 діб) використання активної аспірації і введення в плевральну порожнину склерозивних засобів (стрептоміцин, аугментин, димексид тощо). У 4 (2,8 %) випадках ці ускладнення було ліквідовано консервативно. А в 1 (0,7 %) випадку виникла потреба у повторній VATS з адекватним дренажуванням плевральної порожнини. Після операції легеня розправилася на першу добу, а дренажі було видалено через 1 тиждень. В 1 (0,7 %) хворого відбулося блискавичне прогресування основного захворювання (за результатами патогістологічного дослідження хворому встановлено діагноз інвазивного аспергільозу), що призвело до летального наслідку. Необхідно зазначити, що хворий тривалий час страждав на первинний імунodefіцит.

Серед пацієнтів II групи: середній вік склав $(55,5 \pm 4,8)$ року, чоловіків і жінок було майже порівну — 34 (53,1 %) і 30 (46,9 %) відповідно, середня тривалість оперативного втручання —

Таблиця 3. Ускладнення, які виникли при EBUS TBVL

Загальна кількість ускладнень	Види ускладнень					
	Пневмоторакс		Кровохаркання		Без ускладнень	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
64	4	6,2	1	1,6	59	92,2

Таблиця 4. Ускладнення які виникли при ВБ

Вид ускладнень	Абсолютна кількість	Відсоток ускладнень
Кровотеча з ложа	1	11,1
Дихальна недостатність	1	11,1
Разом	2	22,2

(21,9 ± 0,8) хв. Ускладнення, що виникли після використання цього методу біопсії, наведено в табл. 3.

Ускладнення у цих пацієнтів при виконанні маніпуляції спостерігалось у 5 (7,8 %) випадках. Зафіксовано 4 (6,2 %) випадки травматичного пневмотораксу та 1 (1,6 %) випадок короткотривалого кровохаркання. Причиною пневмотораксу в 1 (1,6 %) випадку було розташування груп вогнищ близько до кортикального шару легень, у 2 (3,1 %) спостереженнях — бульозна емфізема легень. Усі випадки ятрогенного пневмотораксу виявлено при контрольній рентгенографії, виконаній у першу добу після біопсії. Це ускладнення потребувало дренивання плевральної порожнини за Бюлау і госпіталізації пацієнта в хірургічне відділення. Тривалість перебування дренажу у плевральній порожнині становила (3 ± 0,8) доби. У разі кровохаркання застосовували інфузії розчину транексамової кислоти по 500 мг 2 рази на добу та етамзилат.

Серед пацієнтів III групи: чоловіків було 4 (44,1 %), жінок — 5 (55,6 %), середній вік — (40,5 ± 2,2) року, середня інтраопераційна крововтрата склала (96,7 ± 29,2) мл. Зафіксовано 2 (22,2 %) випадки ускладнень (табл. 4).

Дихальна недостатність зумовлена травматичністю доступу і пов'язаним із нею вираженим больовим синдромом. Кровотеча з ложа лімфатичного вузла спостерігалась у разі поєднання БЛ з біопсією внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Її було усунуто шляхом використання діатермокоагуляції та закладання в ложе лімфовузла гемостатичної губки. Високий відсоток ускладнень пов'язаний з малим об'ємом вибірки. Оскільки цей метод БЛ є найтравматичнішим серед наведених вище і тому рідко використовується.

Результати та обговорення

На основі отриманих даних нами запропоновано такі методи профілактики ускладнень:

- *Рентгенографія органів грудної порожнини* у першу добу після біопсії — дає змогу оперативно виявити пневмоторакс і вчасно встановити дренаж у плевральну порожнину.
- *Корекція антиагрегантної терапії*. Якщо пацієнт приймає антиагреганти, його переводять на низькомолекулярні гепарини за 2 доби до біопсії. Це дає змогу уникнути інтра- та післяопераційної кровотечі.
- *Ретельний відбір хворих для біопсії*. Визначення найоптимальнішого способу біопсії з урахуванням віку, супутньої патології, приймання фармпрепаратів, анамнезу.

Хірургічна біопсія легень (ХБЛ) є важливою діагностичною процедурою при оцінюванні пацієнтів із фіброзно-інтерстиційною хворобою легень. Вона показана пацієнтам, у яких після відповідного неінвазивного обстеження немає впевненого клініко-рентгенологічного діагнозу, немає надмірно підвищеного ризику післяопераційних ускладнень і очікується користь від зміни лікування згідно з результатами біопсії. С. Анжа у своєму дослідженні вказує на ризик отримання неінформативних біоптатів приблизно у 10 % випадків, що може бути результатом або неадекватного відбору проб, або недіагностичної патогістології. Потенційними ускладненнями ХБЛ є можливість загострення основної патології (6,1 %), легенева кровотеча (0,2 %), пневмоторакс (5,9 %), респіраторна інфекція (6,5 %), нейропатичний біль або біль у місці проколу грудної клітки (4,5 %), затримка загоєння ран (3,3 %). Хоча абсолютних протипоказань до ХБЛ немає, рішення про її проведення вимагає ретельного аналізу переваг та ризиків у кожному конкретному випадку. Як і будь-яка хірургічна процедура, визначення ризиків охоплює врахування кількох факторів на рівні пацієнта, які можуть становити вищий за середній або неприйнятний ризик ХБЛ.

Авторами наведено перелік факторів на рівні пацієнта, які слід враховувати при визначенні ризиків ХБЛ: похилий вік (наприклад, вік > 74), декомпенсовані чи субкомпенсовані супутні захворювання, легенева гіпертензія, FVC < 50—55 %, DLCO < 35—40 %, гіпоксемічна дихальна недостатність (тобто потреба в додатковому кисні), терапія кортикостероїдами (наприклад, доза преднізолону ≥ 20 мг на день), комбінація ризиків на основі віку, статі та супутніх захворювань. У праці наведено дані про те, що при виконанні VATS-біопсії рівень ускладнень і смертності нижчий, ніж при ВБЛ, менша частота виник-

нення післяопераційного ексудативного плевриту, пневмотораксу, стійкого скиду повітря та гемотораксу. VATS також зазвичай має меншу тривалість операції та коротший термін використання знеболювальних засобів, тривалість дренування плевральної порожнини та перебування в лікарні. Як у ВБЛ, так і у VATS слід змінити систему анестезії, щоб спробувати зменшити ризик травм легень, пов'язаних з апаратом штучної вентиляції легень. Необхідними є мінімізація FiO_2 , використання малих дихальних об'ємів та пікових тисків у дихальних шляхах, вибіркоче застосування стресових доз кортикостероїдів на тлі хронічної кортикостероїдної терапії та лікування ненаркотичними знеболювальними засобами після операції для покращення дихальної механіки та мобілізації, такими як нестероїдні протизапальні препарати, «Ацетамінофен», габапентин, і локальними нервовими блокадами. Для інформативності методу необхідні множинні біопсії. Потрібно отримати щонайменше 2 біопсії з 2 різних часток, уникаючи найураженіших ділянок. Причиною цього є те, що гістологічні структури можуть бути несумісними між різними частками та різними ділянками в межах однієї частки. Вибір місця забору матеріалу слід співвідносити з передопераційним КТ-скануванням, щоб визначити ділянки з високою концентрацією вогнищ дисемінації, а також щоб уникнути ділянок фіброзу [1].

Для інвазивної діагностики СЛД широко використовують трансбронхіальну БЛ. Одним з її видів є трансбронхіальна кріобіопсія легень, яка є діагностичною альтернативою ХБЛ при інтерстиціальній хворобі легень. R. Linhas представив результати виконання цієї методики. Було вивчено результати лікування 90 пацієнтів (середній вік — (60 ± 13) років; 58,9 % чоловіків). У 22 пацієнтів був пневмоторакс, у 18 (81,8 %) з яких було виконано дренування плевральної порожнини. Легенева кровотеча спостерігалася у 13 (14,4 %) випадках. Наявність вісцеральної плеври в біоптаті майже в 10 разів підвищувала шанси виникнення пневмотораксу, а збільшення індексу маси тіла (ІМТ) збільшувало ризики виникнення кровотечі (16 % додаткових шансів на кожну одиницю ІМТ (OR = 1,16; 95 % ДІ 1,01–1,34; $p = 0,049$) [13].

М.Н. Tukey та R.S. Wieneг дослідили вплив різних факторів на ймовірність ускладнень після трансбронхіальної БЛ: 0,97 % процедур ускладнилися пневмотораксом, у 0,55 % випадків була потреба в дренуванні плевральної порожнини, у 0,58 % пацієнтів виникла кровотеча. Пацієнти з ХОЗЛ (OR 1,51; 95 % ДІ 1,31–1,75) та жінки (OR 1,32; 95 % ДІ 1,15–1,52) мали підвищений ризик пневмотораксу, тоді як ниркова недостат-

ність (OR 2,85; 95 % ДІ 2,10–3,87), цироз (OR 2,31; 95 % ДІ 1,18–4,52), старший вік (OR 1,17; 95 % ДІ 1,09–1,25) та жіноча стать (OR 1,40, 95 % ДІ 1,17–1,68) були пов'язані з вищим ризиком кровотечі при цьому виді діагностики [11].

У торакальній хірургії є тенденція до надання переваги використанню мініінвазивних методів перед більш інвазивними. Останнім часом використання трансторакальної голкової зрізової біопсії (від англ. — core biopsy, ТГБ) набуває значного поширення, особливо в онкологічній практиці. Так, W.J. Heerink провів метааналіз частоти ускладнень при ТГБ порівняно з тонкогोलковою аспіраційною БЛ під контролем КТ органів грудної порожнини (ОГП). У дослідженні доведено, що ТГБ легень є безпечним методом з незначною кількістю ускладнень — 5,7 % при ТГБ і 4,4 % при тонкогोलкової аспіраційній біопсії. Деяко більша кількість ускладнень спостерігалася при ТГБ. Для тонкогोलкової біопсії факторами ризику були збільшення діаметра голки, глибини біопсії і маленький розмір вогнищ [7].

D. Lang з колегами вказує на те, що ця процедура може ускладнитися кровохарканням, пневмотораксом, а іноді повітряною емболією. Автор наводить приклад виникнення повітряної емболії після біопсії верхньої частки лівої легень, коли відразу після процедури було виявлено повітря в лівому шлуночку та аорті [8].

A. Bar-Shai з колегами порівнювали ймовірність виникнення ускладнень після ТГБ залежно від медичного центру й контингенту хворих. Автори проаналізували результати рентгенографії грудної клітки, виконаної через 2 год після біопсії та КТ ОГП на місці біопсії. Частота пневмотораксу не відрізнялася між центрами. Глибина біопсії корелює з ризиком виникнення пневмотораксу. Для виявлення ятрогенного пневмотораксу виконання КТ після біопсії не має переваг перед рентгенографією ОГП. Перкутанна БЛ під контролем КТ порівнянн між сільськими та міськими лікарнями щодо характеристик процедури та частоти ускладнень [2].

A.S. Elshafee з командою вивчали фактори ризику, які впливають на ймовірність виникнення ускладнень після ТГБ. Оцінили змінні, пов'язані з пацієнтом (вік, стать та наявність емфіземи, виявленої при КТ); змінні, пов'язані з характером ураження (середній діаметр, розмір, місце, глибину, морфологічну характеристику ураження; змінні, пов'язані з технікою (положення пацієнта під час процедури, товщину грудної стінки на шляху голки, час процедури та зображення, виміряні як тривалість часу та кількість процедурних знімків КТ, виконані для наведення голки для біопсії до завершення процедури та

видалення голки для біопсії, кількість плевральних проходів, кут між голкою і кровоносною судиною. Авторами було проведено 184 (59 %) біопсії у чоловіків і 127 (41 %) у жінок. Середній вік пацієнта становив 62,2 року. Ускладнення були незначними SIR1-2 у 142 (45,6 %) пацієнтів та великими SIR3-4 у 25 (8 %) пацієнтів. Учені дійшли висновку, що БЛ під контролем КТ є безпечною процедурою, ступінь тяжкості ускладнень зростає за наявності емфіземи, дрібного глибоко розташованого ураження, збільшення часу пункції та кількості знімків процедурної КТ, множинними плевральними проходами та проколом міжчасткової борозни. Ця процедура є безпечною, супроводжується малою кількістю ускладнень і може проводитись амбулаторно [5].

У ситуаціях, коли мініінвазивні методи проти-показані або отриманий біопсійний матеріал неінформативний, доводиться виконувати відкрити БЛ. А.К. Wong дослідив використання відкритої біопсії серед критично хворих пацієнтів із діагностичною невизначеністю, які потребували механічної вентиляції. Обстежено 512 пацієнтів з механічною вентиляцією легень із 530 гістопатологічними діагнозами. Найпоширенішими діагнозами були «фіброз/пневмоніт» (n = 155, 25 %) та інфекція (n = 113, 20 %). Корекцію лікування після БЛ проведено у 399 (78 %) пацієнтів. Ускладнення, пов'язані з про-

цедурою, були у 29 % пацієнтів, найчастіше — постійний витік повітря. Смертність серед пацієнтів із механічною вентиляцією легень після діагностичної ВБЛ становила 54 %. Автори дійшли висновку, що біопсія дала можливість провести вірну корекцію лікування в більшості пацієнтів [12].

Наша клініка поділяє погляди колег. Отримані нами дані щодо кількості, видів ускладнень і методів їхнього моніторингу, профілактики і боротьби схожі з наведеними в наукових джерелах.

Висновки

Біопсія легень при СЛД є безпечним видом діагностики з низьким рівнем ускладнень — 8,8 %. Найменш травматичним методом інвазивної діагностики СЛД є трансбронхіальна біопсія легень під ультразвуковим контролем. За неможливості проведення трансбронхіальної біопсії легень або в разі неінформативності отриманого матеріалу застосовують відеоасистовану біопсію легень.

Відкрита біопсія дає змогу провести пальпаторну ревізію та прицільно отримати велику кількість біоптату, але через травматичність методу його слід розглядати в останню чергу і лише за суворими показаннями.

Правильний вибір методу біопсії з урахуванням віку, анамнезу, отримуваних препаратів має велике значення.

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

Список літератури

1. Anja C. Roden et al. Role of Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Fibrotic Interstitial Lung Diseases // Pulmonary Fibrosis Foundation.— 2019.— P. 1–6.
2. Bar-Shai A. et al. Computed Tomography-Guided Lung Biopsy: Does a Rural Hospital Do Better? // Isr. Med. Assoc J.— 2020.— Vol. 22 (12).— P. 765–769.
3. Çakır Ö., Çam I., Koç U., Çiftçi E. Evaluation of major complications associated with percutaneous CT-guided biopsy of lung nodules below 3 cm // Turk. J. Med. Sci.— 2020.— Vol. 50 (2).— P. 369–374. doi: 10.3906/sag-1908-73.
4. Dai W.R., Li L., Li X., Liu W.F., Yang Z.X., Xie L. Complications and influencing factors of pneumoconiosis patients undergoing CT guided percutaneous lung biopsy // Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.— 2019.— Vol. 37 (1).— P. 56–60. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2019.01.013.
5. Elshafee A. et al. Complications of CT-guided lung biopsy with a non-coaxial semi-automated 18 gauge biopsy system: Frequency, severity and risk factors. Vogel-Claussen // PLoS One.— 2019.— Vol. 14 (3).— P. e0213990. doi: 10.1371/journal.pone.0213990.
6. Gupta R. et al. Intermittent CT fluoroscopic guided lung biopsy — Retrospective analysis of success rate, radiation exposure, complications and duration of procedure // J. Xray Sci. Technol.— 2019.— Vol. 27 (2).— P. 287–296. doi: 10.3233/XST-180424.
7. Heerink W.J. et al. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis // Eur. Radiol.— 2017.— Vol. 27 (1).— P. 138–148. doi: 10.1007/s00330-016-4357-8.
8. Lang Det al. Complications of CT-guided transthoracic lung biopsy: A short report concurrent literature and a case of systemic air embolism // Wien Klin. Wochenschr.— 2018.— Vol. 130 (7–8).— P. 288–292. doi: 10.1007/s00508-018-1317-0.
9. Margerie-Mellon C., de Bazelaire C., de Kerviler E. Image-guided biopsy in primary lung cancer: Why, when and how // Diagn. Interv. Imaging.— 2016.— Vol. 97 (10).— P. 965–972. doi: 10.1016/j.diii.2016.06.016.
10. Raj R., Raparia K., Lynch D.A., Brown K.K. Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Diseases // Chest.— 2017.— Vol. 151 (5).— P. 1131–1140. doi: 10.1016/j.chest.2016.06.019.
11. Tukey M.H., Wiener R.S. Population-based estimates of transbronchial lung biopsy utilization and complications // Respir. Med.— 2012.— Vol. 106 (11).— P. 1559–65. doi: 10.1016/j.rmed.2012.08.008.
12. Wong A.K., Walkey A.J. Open Lung Biopsy Among Critically Ill, Mechanically Ventilated Patients. A Metaanalysis // Ann. Am. Thorac. Soc.— 2015.— Vol. 12 (8).— P. 1226–1230. doi: 10.1513/AnnalsATS.201502-077B.C.
13. Linhas R. et al. Campaignha Transbronchial lung cryobiopsy: Associated complications // Rev. Port. Pneumol. (2006).— 2017.— Vol. 23 (6).— P. 331–337. doi: 10.1016/j.rppnen.2017.07.001.

С.М. Шалагай, Н.С. Опанасенко, Б.Н. Коник, А.В. Терешкович, В.И. Лысенко, Л.И. Леванда
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

Осложнения инвазивных методов диагностики синдрома легочной диссеминации, их профилактика и лечение

Цель работы — изучить возможные осложнения, которые возникают при применении инвазивных методов диагностики синдрома легочной диссеминации, разработать мероприятия, направленные на их предупреждение и лечение.

Материалы и методы. Проанализированы данные 216 пациентов, которым для диагностики синдрома легочной диссеминации использовались инвазивные методы. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от вида биопсии: I группа — 143 больных, у которых была использована VATS-биопсия легкого; II группа — 64 больных, которым была выполнена EBUS TBBL; III группа — 9 больных, которым была выполнена открытая биопсия. Осложнения в I группе — 12 (8,4 %), во II — 5 (7,8 %), в III — 2 (22,2 %), всего — 19 (8,8 %). Среди осложнений были надрыв легкого, нагноение ран, длительное состояние нерасправленного легкого, прогрессирование заболевания, пневмоторакс, кровохарканье, дыхательная недостаточность, интраплевральное кровотечение.

Результаты и обсуждение. На основе полученных данных нами предложены методы профилактики осложнений: рентгенография органов грудной полости в первые сутки после биопсии, коррекция антиагрегантной терапии; тщательный отбор больных для биопсии с учетом возраста, сопутствующей патологии, приема фармпрепаратов, анамнеза.

Выводы. Биопсия легких при синдроме легочной диссеминации является безопасным видом диагностики с низким уровнем осложнений — 8,8 %.

Наименее травматичным методом является трансбронхиальная биопсия легкого под ультразвуковым контролем.

При невозможности проведения трансбронхиальной биопсии легкого или при неинформативности полученного материала как следующий этап применяют VATS-биопсию легких.

Открытую биопсию следует рассматривать в последнюю очередь и только по строгим показаниям.

Важен правильный выбор метода биопсии с учетом возраста, анамнеза, получаемых препаратов.

Ключевые слова: инвазивная диагностика, VATS, бронхоскопия, диссеминация, EBUS TBBL, биопсия.

S.M. Shalagay, M.S. Opanasenko, B.M. Konik, O.V. Tereshkovich, V.I. Lysenko, L.I. Levanda
SI «National Institute of Tuberculosis and Pulmonology named after FG Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Complications of invasive methods diagnosis of pulmonary dissemination syndrome, their prevention and treatment

Objective — to study the possible complications that arise when using invasive methods for the diagnosis of pulmonary dissemination syndrome, to develop measures aimed at their prevention and treatment.

Materials and methods. Data from 216 patients who used invasive methods to diagnose pulmonary dissemination syndrome were analyzed. Patients were divided into 3 groups, depending on the type of biopsy: Group I — 143 patients who underwent VATS lung biopsy, Group II — 64 patients who underwent endobronchial ultrasound transbronchial biopsy lungs (EBUS TBBL); Group III — 9 patients who underwent open biopsy. Complications in I — 12 (8.4 %), II — 5 (7.8 %), III — 2 (22.2 %), total — 19 (8.8 %). These were lung tear, wound suppuration, disease progression, pneumothorax, hemoptysis, respiratory failure, intrapleural hemorrhage.

Results and discussion. Based on the obtained data, we have proposed methods of prevention of complications: radiography of the thoracic cavity in the first day after biopsy; correction of antiplatelet therapy; careful selection of patients for biopsy taking into account age, concomitant pathology, taking drugs, history.

Conclusions. Lung biopsy for pulmonary dissemination syndrome is a safe type of diagnosis with a low level of complications — 8.8 %.

The least traumatic method is transbronchial lung biopsy under ultrasound control.

If it is impossible to perform a transbronchial lung biopsy, or if the obtained material is uninformative, the next step is to use a videoassisted lung biopsy.

An open biopsy should be considered last and only under strict indications.

It is important to choose the right method of biopsy, taking into account age, history, drugs.

Keywords: invasive diagnostics, VATS, bronchoscopy, dissemination, EBUS TBBL, biopsy.

Контактна інформація:

Шалагай Сергій Михайлович, к. мед. н., ст. наук. співр. відділення торакальної хірургії і інвазивних методів діагностики
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
E-mail: Serdok08@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 20 серпня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Шалагай С.М., Опанасенко М.С., Конік Б.М., Терешкович О.В., Лисенко В.І., Леванда Л.І. Ускладнення інвазивних методів діагностики синдрому легеневої дисемінації, їхня профілактика і лікування // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2021.— №3.— С. 22—29. doi: 10.30978/ТВ-2021-3-22.
- Shalagay SM, Opanasenko MS, Konik BM, Tereshkovich OV, Lysenko VI, Levanda LI. Complications of invasive methods diagnosis of pulmonary dissemination syndrome, their prevention and treatment. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021;3:22-29. doi:10.30978/ТВ-2021-3-22.



Н.Є. Лаповець¹, О.А. Ткач¹, І.Л. Платонова², Л.Є. Лаповець²,
В.М. Акімова²

¹ Науково-дослідний інститут епідеміології і гігієни

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Особливості імунного статусу хворих на мультирезистентний туберкульоз легень після застосування режимів лікування з бедаквіліном та лінезолідом

Мета роботи — дослідити імунометаболічний гомеостаз у хворих із новими та повторними випадками деструктивних форм мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) легень після застосування режимів лікування з бедаквіліном і лінезолідом.

Матеріали та методи. Проведено клініко-лабораторне обстеження 175 осіб, хворих на МРТБ легень (89 хворих із новими випадками та 86 хворих із повторними випадками деструктивних форм МРТБ). Обстеження проводили до лікування та після застосування режимів лікування з бедаквіліном і лінезолідом.

У всіх обстежених осіб визначали кількість лейкоцитів (L), підраховували лейкоцитарну формулу, вміст популяцій і субпопуляцій лімфоцитів із використанням моноклональних антитіл до CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD23⁺, CD56⁺ у реакції непрямої імунофлюоресценції з антитілами, міченими ФІТС. Кількісне визначення імуноглобулінів проводили методом радіальної імунодифузії в гелі. Рівень ЦІК визначали спектрофотометричним методом за преципітацією в поліетиленгліколі.

Результати та обговорення. У хворих із новими випадками деструктивних форм МРТБ легень до лікування виявлено реакції гіперчутливості першого та четвертого типів, виражену активацію гуморальної та кілерної ланок імунітету. У хворих із повторними випадками деструктивних форм МРТБ до лікування наявні виражені реакції гіперчутливості четвертого типу та активація гуморальної та кілерної ланок імунітету.

У хворих із новими випадками деструктивних форм МРТБ легень після застосування режимів лікування з бедаквіліном і лінезолідом наявні реакції гіперчутливості першого та четвертого типів, активація гуморальної та кілерної ланок імунітету. У хворих із повторними випадками деструктивних форм МРТБ після застосування режимів лікування з бедаквіліном і лінезолідом виявлено виражену реакцію гіперчутливості першого типу та активацію кілерної та гуморальної ланок імунітету.

Висновки. У хворих із новими випадками деструктивних форм МРТБ легень до лікування виявлено Т-клітинний імунодефіцит, що виражається зниженням рівня Т-лімфоцитів (в 1,7 разу відносно показника норми) та Т-хелперів (удвічі нижче норми). У хворих із повторними випадками деструктивних форм МРТБ до лікування виявлено Т-клітинний імунодефіцит із вираженим зниженням рівня Т-лімфоцитів (в 1,8 разу від показника норми) та Т-хелперів (в 1,8 разу нижче норми). У хворих із новими випадками деструктивних форм МРТБ після застосування режимів лікування з бедаквіліном і лінезолідом виявлено активацію Т-клітинної ланки імунітету за рахунок зростання рівня Т-супресорів. У хворих із повторними випадками деструктивних форм МРТБ легень після застосування режимів лікування з бедаквіліном і лінезолідом виявлено Т-клітинний імунодефіцит за рахунок зниженого вмісту Т-лімфоцитів (в 1,5 разу нижче за норму), а саме Т-хелперів (в 1,9 разу нижче за норму).

Ключові слова

Імунний статус, мультирезистентний туберкульоз легень, бедаквілін, лінезолід.

В Україні, як і в усьому світі, збільшується кількість хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) легень, який є однією з найнесприятливіших форм захворювання і становить епідемічну загрозу. Особлива небезпека полягає у збільшенні кількості хворих із новими випадками недуги на тлі зменшення кількості хворих зі збереженою чутливістю мікобактерій туберкульозу (МБТ) у цілому. Поява лікарсько-стійких штамів МБТ, виділення яких характерне для МРТБ легень, стала перешкодою для ліквідації захворювання у минулому столітті, тому вирішальним заходом у боротьбі з туберкульозом залишається ефективне лікування хворих, спрямоване на зменшення кількості джерел інфекції та припинення її передавання [1, 4].

Ефективність лікування хворих на МРТБ легень майже вдвічі нижча, ніж пацієнтів із новими випадками захворювання, що виділяють МБТ, та має значно довшу тривалість і потребує застосування токсичніших та більш високоартісних препаратів з антимікобактеріальною активністю [1, 5].

Одним зі шляхів підвищення ефективності лікування МРТБ легень є впровадження у практику нових протитуберкульозних препаратів. Однак жоден із препаратів з новим механізмом дії не може вирішити проблеми етіотропного лікування туберкульозу, оскільки є мутації, які забезпечують стійкість МБТ навіть до препаратів, які ще не застосовувались. Тому монотерапія будь-яким новим препаратом і його поєднання з уже застосованим неефективним режимом категорично неприйнятні. Виникає потреба у впровадженні режимів хіміотерапії МРТБ легень, заснованих на комплексі нових препаратів [1, 4, 5].

Мета роботи — дослідити імунометаболічний гомеостаз у хворих із новими та повторними випадками деструктивних форм МРТБ легень після застосування режимів лікування з бедаквіліном і лінезолідом.

Матеріали та методи

Проведено клініко-лабораторне обстеження 175 осіб, хворих на МРТБ легень (89 хворих з новими випадками та 86 хворих із повторними випадками деструктивних форм МРТБ легень). Обстеження проводили до лікування та після застосування режимів лікування з бедаквіліном і лінезолідом.

Забір венозної крові здійснювали до і після проведення курсу лікування. Середній вік хворих становив від 20 до 55 років. Отримані лабораторні показники порівнювали з контрольною групою, у яку ввійшли 20 практично здорових осіб.

У всіх обстежених осіб визначали кількість лейкоцитів, підраховували лейкоцитарну формулу (загальноприйнятими методами), вміст популяцій і субпопуляцій лімфоцитів з використанням моноклональних антитіл до CD3⁺ (Т-лімфоцити), CD4⁺ (Т-хелпери), CD8⁺ (Т-цитотоксичні/супресори), CD19⁺ (В-лімфоцити), CD23⁺ (активовані В-лімфоцити), CD56⁺ (NK-клітини) у реакції непрямой імунофлюоресценції з антитілами, міченими флюоресцеїнізотіоціанатом. Фенотипування лімфоцитів периферичної крові проводили методом непрямого імунофлюоресцентного визначення за допомогою моноклональних антитіл виробництва Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Е. Кавецького, Україна [3]. Підрахунок популяцій та субпопуляцій лімфоцитів виконували за допомогою люмінесцентного мікроскопа з фазово-контрастною приставкою (Люмам-8). Кількісне визначення імуноглобулінів здійснювали методом радіальної імунодифузії в гелі [3]. Рівень циркулюючих імуних комплексів (ЦІК) визначали спектрофотометричним методом за преципітацією в поліетиленгліколі [3].

Параметричні дані подано як $M \pm m$, оскільки розподіл даних у групах був нормальним, попарне апостеріорне порівняння груп виконували за допомогою критерію Ньюмена—Кейлса, використовуючи пакет програм Statistica 6.0 (StatSoft, USA) [2].

Результати та обговорення

У результаті вивчення імуного статусу хворих з новими випадками деструктивних форм МРТБ легень до лікування було виявлено статистично вірогідні відмінності порівняно з групою здорових людей (табл. 1).

Зокрема виявлено зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів за рахунок дефіциту (удвічі нижче показника норми) Т-хелперів. Вміст Т-цитотоксичних лімфоцитів зріс в 1,3 разу від показника норми. У цієї групи хворих спостерігалося наростання вмісту NK-клітин ($(0,46 \pm 0,05)$ проти $(0,15 \pm 0,02)$ Г/л). У хворих із новими випадками деструктивних форм МРТБ легень відмічалось також зростання (в 1,4 разу від показника у групі здорових осіб) вмісту В-лімфоцитів та активованих В-лімфоцитів (у 2,9 разу від показника норми). Так, у групі хворих із новими випадками деструктивних форм МРТБ легень до лікування виявлено реакції гіперчутливості першого та четвертого типів. Активація гуморальної ланки імунітету виявлялася наростанням вмісту в сироватці крові імуноглобулінів А, М, G (IgA зріс утричі, IgM зріс в 1,9 разу, IgG — в 1,2 разу порівняно з показником норми).

Таблиця 1. Результати досліджень імунного статусу хворих з новими і повторними випадками деструктивних форм МРТБ легень до лікування ($M \pm m$)

Досліджувані показники	Контрольна група (n = 20)	Групи хворих на МРТБ легень	
		ВДТБ легень (n = 89)	РТБ легень (n = 86)
Імуноглобулін А, г/л	1,9 ± 0,07	5,87 ± 0,09*	5,76 ± 0,08*
Імуноглобулін G, г/л	8,9 ± 1,9	16,8 ± 1,1*	24,6 ± 1,5**
Імуноглобулін М, г/л	1,14 ± 0,06	4,3 ± 0,05*	2,25 ± 0,05**
ЦІК, ум. од.	85,0 ± 5,0	154 ± 5,5*	107 ± 5,5**
Лімфоцити, Г/л	2,0 ± 0,8	1,77 ± 0,07	1,62 ± 0,07
CD3 ⁺ , %	61 ± 6,0	48,5 ± 0,09	52,8 ± 0,09
CD3 ⁺ , Г/л	1,20 ± 0,2	0,82 ± 0,05	0,87 ± 0,05
CD4 ⁺ , %	55 ± 7,5	27,75 ± 0,1*	29,1 ± 0,1*
CD4 ⁺ , Г/л	0,95 ± 0,25	0,45 ± 0,02*	0,52 ± 0,02*
CD8 ⁺ , %	15 ± 5,0	20,5 ± 0,9	23,6 ± 0,9
CD8 ⁺ , Г/л	0,28 ± 0,01	0,36 ± 0,05	0,35 ± 0,05
ІРІ	1,42 ± 0,13	1,25 ± 0,1	1,4 ± 0,1
CD19 ⁺ , %	18,5 ± 3,5	27 ± 0,9*	27 ± 0,9*
CD19 ⁺ , Г/л	0,36 ± 0,06	0,49 ± 0,05*	0,42 ± 0,05*
CD23 ⁺ , %	7,5 ± 2,5	25 ± 0,5*	18,5 ± 0,5*
CD23 ⁺ , Г/л	0,16 ± 0,05	0,47 ± 0,05*	0,28 ± 0,05**
CD56 ⁺ , %	8,5 ± 0,9	24,8 ± 0,5*	19,9 ± 0,5**
CD56 ⁺ , Г/л	0,15 ± 0,01	0,46 ± 0,01*	0,33 ± 0,01**

Примітка. n — кількість хворих; ВДТБ — вперше діагностований туберкульоз; РТБ — рецидив туберкульозу; * вірогідність відмінності порівняно з показниками контролю ($p < 0,05$); ** вірогідність відмінності порівняно з показниками в групі хворих на ВДТБ ($p < 0,05$). Так само в табл. 2.

Рівень ЦІК мав тенденцію до зростання, але статистичної вірогідності не доведено.

У групі хворих із повторними випадками деструктивних форм МРТБ легень до лікування виявлено Т-клітинний імунодефіцит із вираженим зниженням рівня Т-лімфоцитів (в 1,8 разу від показника норми). Спостерігалось зниження рівня Т-хелперів (в 1,8 разу нижче норми) та наростання Т-цитотоксичних лімфоцитів (в 1,25 разу вище нормальних величин), що свідчить про наявність реакцій гіперчутливості четвертого типу. У хворих із повторними випадками деструктивних форм МРТБ легень виявлено підвищену продукцію В-лімфоцитів та активованих В-лімфоцитів (зростали в 1,2 та в 1,75 разу відповідно порівняно з рівнями у здорових осіб), спостерігалась також активація кілерної ланки імунітету (зростання рівня НК-клітин: $(0,33 \pm 0,05)$ проти $(0,15 \pm 0,02)$ Г/л). Для імунного статусу цієї групи хворих було характерне зростання рівня імуноглобулінів: ІgА зріс у 2,9 разу, ІgМ — в 1,5 разу, ІgG — в 1,8 разу порівняно з показником норми.

У групі хворих із новими випадками деструктивних форм МРТБ легень після застосування режимів лікування з бедаквіліном і лінезолідом виявлено активацію Т-клітинної ланки імунітету за рахунок зростання рівня Т-супресорів та збіль-

шення вмісту абсолютної кількості В-лімфоцитів (в 1,8 разу від рівня норми) (табл. 2).

Виникнення реакцій гіперчутливості першого та четвертого типів зумовлене зростанням рівня активованих В-лімфоцитів (у 3,75 разу від норми) та Т-цитотоксичних лімфоцитів (у 2,4 разу вище за норму). Активація гуморальної ланки імунітету зумовлена зростанням рівнів імуноглобулінів (ІgА зріс у 3,2 разу, ІgМ — у 2,8 разу, ІgG — в 1,6 разу порівняно із показником норми).

У хворих із повторними випадками деструктивних форм МРТБ легень після застосування режимів лікування з бедаквіліном і лінезолідом виявлено Т-клітинний імунодефіцит за рахунок зниженого вмісту Т-лімфоцитів (в 1,5 разу нижче норми), а саме Т-хелперів (в 1,9 разу нижче за норму). Наявність реакції гіперчутливості першого типу зумовлена зростанням вмісту активованих В-лімфоцитів (у 4,6 разу вище норми). Вміст абсолютної кількості В-лімфоцитів зріс в 1,3 разу від рівня у здорових осіб. Активація кілерної ланки імунітету зумовлена зростанням утричі (відносно норми) рівня НК-клітин. Підвищений синтез імуноглобулінів вказує на активацію гуморальної ланки імунітету (ІgА зріс у 2,7 разу, ІgМ — у 3,3 разу, ІgG — в 1,6 разу порівняно з показником норми).

Таблиця 2. Результати досліджень імунного статусу у хворих із новими та повторними випадками деструктивних форм МРТБ легень після застосування режимів лікування з бедаквіліном і лінезолідом ($M \pm m$)

Досліджувані показники	Контрольна група (n = 20)	Групи хворих на МРТБ легень	
		ВДТБ легень (n = 89)	РТБ легень (n = 86)
Імуноглобулін А, г/л	1,9 ± 0,07	6,3 ± 0,09*	5,35 ± 0,08*
Імуноглобулін G, г/л	8,9 ± 1,9	22,1 ± 1,1*	21,5 ± 1,5*
Імуноглобулін М, г/л	1,14 ± 0,06	4,04 ± 0,05*	4,9 ± 0,05*
ЦІК, ум. од.	85,0 ± 5,0	108 ± 5,5*	85,6 ± 5,5
Лімфоцити, Г/л	2,0 ± 0,8	2,61 ± 0,07	1,88 ± 0,07
CD3 ⁺ , %	61 ± 6,0	52 ± 0,09*	51,5 ± 0,09*
CD3 ⁺ , Г/л	1,20 ± 0,2	1,41 ± 0,05	0,97 ± 0,05*
CD4 ⁺ , %	55 ± 7,5	27,0 ± 0,1*	26,0 ± 0,1*
CD4 ⁺ , Г/л	0,95 ± 0,25	0,74 ± 0,02*	0,48 ± 0,02**
CD8 ⁺ , %	15 ± 5,0	24,75 ± 0,9	25,5 ± 0,9
CD8 ⁺ , Г/л	0,28 ± 0,01	0,68 ± 0,05*	0,48 ± 0,05*
ІРІ	1,42 ± 0,13	1,05 ± 0,1	1,0 ± 0,1
CD19 ⁺ , %	18,5 ± 3,5	23,8 ± 0,9*	24 ± 0,9*
CD19 ⁺ , Г/л	0,36 ± 0,06	0,63 ± 0,05*	0,46 ± 0,05*
CD23 ⁺ , %	7,5 ± 2,5	21,5 ± 0,5*	23,0 ± 0,5**
CD23 ⁺ , Г/л	0,16 ± 0,05	0,6 ± 0,05*	0,74 ± 0,05**
CD56 ⁺ , %	8,5 ± 0,9	11,3 ± 0,5*	24,5 ± 0,5**
CD56 ⁺ , Г/л	0,15 ± 0,01	0,57 ± 0,01*	0,45 ± 0,01**

Висновки

У хворих із новими випадками деструктивних форм МРТБ легень до лікування виявлено Т-клітинний імунодефіцит, що виражається зниженням рівня Т-лімфоцитів (в 1,7 разу відносно показника норми) та Т-хелперів (удвічі нижче норми). Виявлено реакції гіперчутливості першого типу (рівень CD23⁺: (0,47 ± 0,02) проти (0,16 ± 0,02) Г/л) та четвертого типу (CD8⁺: (0,36 ± 0,01) проти (0,28 ± 0,01) Г/л). Вираженою є активація гуморальної та кілерної ланок імунітету.

У хворих із повторними випадками деструктивних форм МРТБ легень до лікування виявлено Т-клітинний імунодефіцит із вираженим зниженням рівня Т-лімфоцитів (в 1,8 разу від показника норми) та Т-хелперів (в 1,8 разу нижче норми). Наявні виражені реакції гіперчутливості четвертого типу та активація гуморальної та кілерної ланок імунітету.

У хворих із новими випадками деструктивних форм МРТБ легень після застосування режимів лікування з бедаквіліном і лінезолідом виявлено активацію Т-клітинної ланки імунітету за рахунок зростання рівня Т-супресорів. Наявні реакції гіперчутливості першого (рівень CD23⁺: (0,60 ± 0,05) проти (0,16 ± 0,02) Г/л) та четвертого типу (CD8⁺: (0,68 ± 0,05) проти (0,28 ± 0,01) Г/л). Відмічено активацію гуморальної та кілерної ланок імунітету.

У хворих із повторними випадками деструктивних форм МРТБ легень після застосування режимів лікування з бедаквіліном і лінезолідом виявлено Т-клітинний імунодефіцит за рахунок зниженого вмісту Т-лімфоцитів (в 1,5 разу нижче норми), а саме Т-хелперів (в 1,9 разу нижче за норму). Відмічено виражену реакцію гіперчутливості першого типу та активацію кілерної та гуморальної ланок імунітету.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн публікації – Н.Є. Лаповець, О.А. Ткач; збір, обробка матеріалу – Н.Є. Лаповець, В.М. Акімова; написання тексту – Н.Є. Лаповець, І.Л. Платонова; редактування тексту – Л.Є. Лаповець.

Список літератури

- Барбова А.І. та ін. Варіанти моно- і полірезистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів І ряду у хворих з новими і повторними випадками туберкульозу // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 1 (24). – С. 23–26.
- Боровиков В. Statistica: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. – СПб: Питер, 2001. – 656 с.
- Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д., Лебедь Г.Б., Акімова В.М., Зубченко С.О. Посібник з лабораторної імунології. – Львів, 2014. – 292 с.
- Мельник В.М. та ін. Актуальні питання щодо хіміорезистентного туберкульозу в Україні // Укр. пульмонолог. журн. – 2017. – № 2. – С. 51.
- Zignol M., Dean A.S., Alikhanova N. et al. Population-based resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multi country surveillance project // Lancet Infect. Dis. – 2016. – Vol. 16 (10). – P. 1185–1192. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30190-6.

Н.Е. Лаповец¹, А.А. Ткач¹, И.Л. Платонова², Л.Е. Лаповец², В.Н. Акимова²

¹ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и гигиены Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого

² Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Особенности иммунного статуса больных мультирезистентным туберкулезом легких после применения режимов лечения с бедаквилином и линезолидом

Цель работы — исследовать иммунометаболический гомеостаз больных с новыми и повторными случаями деструктивных форм мультирезистентного туберкулеза (МРТБ) легких после применения режимов лечения с бедаквилином и линезолидом.

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование 175 больных МРТБ легких (89 больных новыми случаями и 86 больных повторными случаями деструктивных форм МРТБ легких). Обследование проводилось до лечения и после применения режимов лечения с бедаквилином и линезолидом.

У всех обследованных лиц определяли количество лейкоцитов, подсчитывали лейкоцитарную формулу (общепринятыми методами), содержание популяций и субпопуляций лимфоцитов с использованием моноклональных антител к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD23⁺, CD56⁺ в реакции непрямой иммунофлюоресценции с антителами, мечеными ФИТС. Количественное определение иммуноглобулинов проводилось методом радиальной иммунодиффузии в геле. Уровень ЦИК определялся спектрофотометрическим методом по преципитации в полиэтиленгликоле.

Результаты и обсуждение. У больных с новыми случаями деструктивных форм МРТБ легких до лечения обнаружены реакции гиперчувствительности первого и четвертого типов, выраженная активация гуморального и киллерного звеньев иммунитета. У больных с повторными случаями деструктивных форм МРТБ легких до лечения присутствуют выраженные реакции гиперчувствительности четвертого типа и активация гуморального и киллерного звеньев иммунитета. У больных с новыми случаями деструктивных форм МРТБ легких после применения режимов лечения с бедаквилином и линезолидом присутствуют реакции гиперчувствительности первого и четвертого типов, активация гуморального и киллерного звена иммунитета. У больных с повторными случаями деструктивных форм МРТБ легких после применения режимов лечения с бедаквилином и линезолидом обнаруживались выраженная реакция гиперчувствительности первого типа и активация киллерного и гуморального звеньев иммунитета.

Выводы. У больных с новыми случаями деструктивных форм МРТБ легких до лечения обнаружен Т-клеточный иммунодефицит, что выражается снижением уровня Т-лимфоцитов (в 1,7 раза относительно показателя нормы) и Т-хелперов (вдвое ниже нормы). У больных с повторными случаями деструктивных форм МРТБ легких до лечения обнаружен Т-клеточный иммунодефицит, что выражается снижением уровня Т-лимфоцитов (в 1,8 раза от показателя нормы) и Т-хелперов (в 1,8 раза ниже нормы). У больных с новыми случаями деструктивных форм МРТБ легких после применения режимов лечения с бедаквилином и линезолидом обнаружена активация Т-клеточного звена иммунитета за счет возрастания уровня Т-супрессоров. У больных с повторными случаями деструктивных форм МРТБ легких после применения режимов лечения с бедаквилином и линезолидом обнаружен Т-клеточный иммунодефицит за счет снижения содержания Т-лимфоцитов (в 1,5 раза ниже нормы), а именно Т-хелперов (в 1,9 раза ниже нормы).

Ключевые слова: иммунный статус, мультирезистентный туберкулез легких, бедаквилин, линезолид.

N.Ye. Lapovets, O.A. Tkach, I.L. Platonova, L.Ye. Lapovets, V.M. Akimova

¹ Research Institute of Epidemiology and Hygiene, Danylo Halytsky National Medical University, Lviv, Ukraine

² Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Peculiarities of the immune status of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis after application of treatment regimens with bedaquiline and linezolid

Objective – to investigate immuno-metabolic homeostasis in patients with new and recurrent cases of destructive forms of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-PTB) after treatment with bedaquiline and linezolid.

Materials and methods. A clinical and laboratory examination of 175 people with MDR-PTB (89 patients with new cases and 86 patients with recurrent cases of destructive forms of MDR-PTB). The study was performed before and after treatment with bedaquiline and linezolid. The total leukocytes count (L), the leukocyte differential count (leukocyte formula), was determined in all subjects, The content of populations and subpopulations of lymphocytes were calculated using monoclonal antibodies to CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD23⁺, CD56⁺ lymphocytes antigen in the reaction of indirect immunofluorescence. Quantitative determination of serum immunoglobulins was performed by Manchini radial immunodiffusion in a gel. The level of circulating immune complexes (CIC) was determined by the spectrophotometric method by precipitation in polyethylene glycol.

Results and discussion. In patients with new cases of destructive forms of MDR-PTB to treatment revealed hypersensitivity reactions of the first and the fourth type. Expressed activation of humoral and killer parts of immunity detected. In patients with recurrent cases of destructive forms of MDR-PTB before treatment, there are pronounced hypersensitivity reactions of the fourth type and activation of the humoral and killer parts of the immune system.

Patients with new cases of destructive forms of MDR-PTB after application of treatment regimens with bedaquiline and linezolid have hypersensitivity reactions of the first and fourth types. Activation of humoral and killer parts of immunity detected. In patients with recurrent cases of destructive forms of MDR-PTB after the application of treatment regimens with bedaquiline and linezolid revealed a pronounced hypersensitivity reaction of the first type and activation of the killer and humoral parts of the immune system.

Conclusions. In patients with new cases of destructive forms of MDR-PTB before treatment revealed T-cell immunodeficiency, which is expressed by a decrease in the level of T-lymphocytes (1.7 times relative to normal) and T-helpers (twice below normal). In patients with recurrent cases of destructive forms of MDR-PTB before treatment revealed T-cell immunodeficiency with a marked decrease in the level of T-lymphocytes (1.8 times normal) and T-helpers (1.8 times below normal). In patients with new cases of destructive forms of MDR-PTB after the application of treatment regimens with bedaquiline and linezolid revealed activation of the T-cell immune system due to increased levels of T-suppressors. In patients with recurrent cases of destructive forms of MDR-PTB after the application of treatment regimens with bedaquiline and linezolid revealed T-cell immunodeficiency due to the reduced content of T-lymphocytes (1.5 times below normal), namely T-helpers (1.9 times lower than normal).

Keywords: immune status, multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, bedaquiline, linezolid.

Контактна інформація:

Лаповець Наталія Євгенівна, к. мед. н., ст. наук. співр., пров. наук. співр. лабораторії імунологічних досліджень туберкульозу, інфекційних та паразитарних захворювань
79005, м. Львів, вул. Зелена, 12
E-mail: natla@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 25 серпня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Лаповець Н.Є., Ткач О.А., Платонова І.Л., Лаповець Л.Є., Акімова В.М. Особливості імунного статусу хворих на мультирезистентний туберкульоз легень після застосування режимів лікування з бедаквіліном та лінезолідом // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2021. – № 3. – С. 30–35. doi: 10.30978/TB-2021-3-30.
- Lapovets NYe, Tkach OA, Platonova IL, Lapovets LYe, Akimova VM. Peculiarities of the immune status of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis after application of treatment regimes bedaquiline and linezolid. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021;3:30-35. doi:10.30978/TB-2021-3-30.



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

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

Аналіз сучасних анестезіологічних підходів в ендоскопічній фтизіохірургії

Мета роботи — проаналізувати сучасні анестезіологічні підходи та їхнє використання в ендоскопічній фтизіохірургії.

Матеріали та методи. Протягом 2008—2021 рр. нами виконано 133 VATC-резекції легень хворим на туберкульоз, серед яких: атипова сегментектомія — 29 (21,6 %), типова сегментектомія — 49 (36,9 %), лобектомія склала 49 (36,9 %) випадків, білобектомія — 2 (1,5 %), пульмонектомія — 4 (3,1 %) випадки.

Хворих з діагнозом вперше діагностований туберкульоз було 62 (46,3 %), з туберкульозом із множинною лікарською стійкістю — 45 (34,4 %) і з туберкульозом із широкою лікарською стійкістю — 26 (19,3 %). Однолегенева вентиляція легень здійснювалася шляхом ендобронхіальної інтубації головного бронха контрлатеральної легені з використанням двопросвітної трубки (ДПІТ) у 115 (86,4 %) пацієнтів, у 15 (11,3 %) випадках — однопросвітною трубкою (ОПІТ) та у 3 (3,1 %) виконували інтубацію трахеї.

Результати та обговорення. Застосування ДПІТ дало змогу зменшити тривалість оперативного втручання на 20—25 % порівняно з використанням ОПІТ чи інтубації трахеї. При використанні ДПІТ досягався стабільніший, швидший та кращий колапс легені, що своєю чергою сприяло зменшенню травматизації її паренхіми за рахунок відсутності потреби в додаткових інструментальних діях з боку хірургів.

Інтраопераційна крововтрата при застосуванні ДПІТ склала ($75,4 \pm 38,7$) та ($112,6 \pm 51,8$) мл при ОПІТ з інтубацією головного бронха контрлатеральної легені і ($184,3 \pm 89,8$) мл — при інтубації трахеї, що багато в чому пояснюється візуалізацією та комфортністю умов роботи хірургічної бригади.

У відновленні витрат дотримуємося рестриктивних інфузійних підходів, що дає змогу уникнути перевантаження малого кола кровообігу, а отже, зменшити кількість легневих ускладнень. Якісний склад інтраопераційної інфузійної програми включав кристалоїдні та колоїдні розчини. Кількісне співвідношення при інтубації ДПІТ склало 3 : 0,5, при ОПІТ — 3 : 1. Потреба в трансфузії компонентів крові була лише при інтубації трахеї.

Висновки. Найважливішим завданням сучасної анестезіології в ендоскопічній фтизіохірургії є підвищення безпеки пацієнта під час оперативного втручання. Визначальними технологіями анестезіологічного захисту при цьому мають бути такі категорії: засоби та методики загальної анестезії; методики респіраторного забезпечення та технічні засоби їхнього застосування; повноцінний інтраопераційний моніторинг вітальних функцій.

Ключові слова

VATC, туберкульоз, анестезіологічне забезпечення.

Сучасним трендом розвитку фтизіохірургії є ендоскопічні технології. Безпосередня успішність цих технологій багато в чому залежить від застосування анестезіологічних методик та абсолютної узгодженості дій анестезіолога і

хірурга при проведенні цього виду оперативних втручань.

Анестезіологічне забезпечення в ендоскопічній хірургії туберкульозу легень вважають одним із найскладніших, беручи до уваги безліч специфічностей не тільки на етапі передопераційної підготовки і післяопераційної реабілітації, а й інтраопераційного періоду [8].

Оперативне лікування туберкульозу легень потребує вдосконалення, зокрема застосування

© Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2021

© Л.І. Леванда, М.Ю. Шамрай, М.С. Опанасенко, В.І. Лисенко,
О.В. Терешкович, Б.М. Конік, О.Д. Шестакова, С.М. Шалагай,
С.М. Білоконь, 2021

нових хірургічних технік, що зумовлено нижчою ефективністю протитуберкульозної терапії, ніж у попередні роки, через значне поширення медикаментозної резистентності мікобактерії туберкульозу. До таких технік належать відеоасистовані торакальні операції (videoassisted thoracic surgery (ВАТС)), які можна виконати лише крізь торакопорти чи із застосуванням мінітоработомії (до 8 см) з відеосупроводом. Це дає змогу отримувати подвійний огляд зони операції і використовувати як ендоскопічні, так і традиційні хірургічні інструменти [3, 7].

Значне зменшення травматизації операцій з відеопідтримкою, порівняно з традиційною торакотомією, призвело до зменшення післяопераційних ускладнень, таких як больовий синдром, дихальна недостатність, порушення функції серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту. Результатом цього є рання активізація хворих, зменшення медикаментозного навантаження, скорочення терміну перебування в стаціонарі, а саме у відділенні реанімації. Крім того, ВАТС-втручання мають кращий косметичний ефект порівняно з традиційними операціями. Особливостями ВАТС-втручань є обмеженість доступу до операційного поля, відсутність прямого візуального і пальпаторного контролю [6].

Невід'ємною частиною проведення ВАТС-втручань є створення адекватного та безпечного для пацієнта анестезіологічного забезпечення. Для цього використовуються різні техніки та отримання сталого достатнього колапсу оперованої легені дає змогу працювати бригаді хірургів у комфортних умовах [1, 2].

Матеріали та методи

Протягом 2008–2021 рр. нами виконано 133 ВАТС-резекцій легень хворим на туберкульоз, серед яких: атипова сегментектомія – 29 (21,6 %), типова сегментектомія – 49 (36,9 %), лобектомія склала 49 (36,9 %) випадків, білобектомія – 2 (1,5 %), пульмонектомія – 4 (3,1 %) випадки.

Хворих з діагнозом вперше діагностованого туберкульозу (ВДТБ) було 62 (46,3 %), з туберкульозом із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) – 45 (34,4 %) і з туберкульозом із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ) – 26 (19,3 %) (табл. 1). Перед оперативним втручанням усі хворі отримували препарати специфічної протитуберкульозної хіміотерапії, при ВДТБ термін приймання препаратів склав 1–2 міс, а при МЛС-ТБ чи ШЛС-ТБ – 5 міс.

Однією з найголовніших особливостей анестезіологічного забезпечення ВАТС-втручань у хворих на туберкульоз є проведення однолегене-

Таблиця 1. Розподіл ВАТС-втручань за видами

Вид ВАТС-втручання	Кількість	
	Абс.	%
Атипова сегментектомія	29	21,6
Типова сегментектомія	49	36,9
Лобектомія	49	36,9
Білобектомія	2	1,5
Пульмонектомія	4	3,1

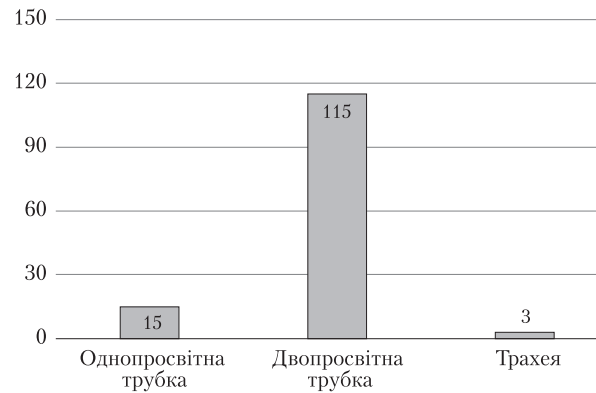


Рис. 1. Порівняння кількості проведених інтубацій за видом, n

вої вентиляції легень (ОВЛ) шляхом ендобронхіальної інтубації головного бронха контрлатеральної легені з використанням двопросвітної трубки (ДПІТ) у 115 (86,4 %) пацієнтів, у 15 (11,3 %) випадках ендобронхіальна інтубація здійснювалась однопросвітною трубкою (ОПІТ) та у 3 (3,1 %) виконували інтубацію трахеї (рис. 1).

Інтубація трахеї в цих випадках була пов'язана з тотальним злуковим процесом плевральної порожнини, що значно ускладнює застосування ВАТС-методик та підвищує ризик інтраопераційних ускладнень, тому проводилася конверсія в торакотомію.

Поворот операційного столу на 10 градусів у дорзальному напрямку, підняття або опускання головного кінця використовували для кращої візуалізації плевральної порожнини. Усі ВАТС-втручання проводились під тотальною внутрішньовенною анестезією (ТВА) з використанням міорелаксантів та штучної вентиляції легень (ШВЛ). ШВЛ виконувалась з дихальним об'ємом 4–5 мл/кг, який сприяв оптимальному газообміну з мінімальним впливом на легеневі судини та в кінці операції, у разі використання ДПІТ, переінтубування пацієнта звичайною ОПІТ з наступним проведенням санаційної бронхоскопії [9].

Анестезіологічне забезпечення проводиться пацієнтам за допомогою наркозно-дихальної станції Löwenstein Leon Plus та Dräger Atlan A300

із вбудованими газоаналізаторами. Протягом усього оперативного втручання пацієнту виконують повний моніторинг параметрів ШВЛ (дихальний об'єм (мл/кг), позитивний тиск при закінченні видиху (см. вод. ст.), середній тиск у дихальних шляхах (см. вод. ст.), ETCO_2 (мм. рт. ст.), FiO_2 , SpO_2 , моніторинг газів на вдиху та видиху), контроль кислотно-основного стану крові, неінвазивний контроль показників центральної гемодинаміки.

Результати та обговорення

Для проведення ОВЛ при відеоасистованих операціях застосовується роздільна інтубація головних бронхів за допомогою ДПІТ: правої і лівої. При проведенні інтубації використовувалася відеоларингоскоп для кращої візуалізації та уникнення можливих ускладнень, таких як введення трубки в стравохід. Застосування ларингоскопа дало змогу значно зменшити кількість невдалих спроб інтубації саме ДПІТ та виключити момент зісковзування трубки при спробі введення її в трахею до входу в стравохід. Показання до встановлення ДПІТ обмежені тільки ризиком складної інтубації та порушенням рухливості шийного відділу хребта.

Контроль позиції інтубаційної трубки здійснювався візуально (екскурсія грудної клітки), аускультативно (дихання вислуховується однаково над усіма полями легені інтубованого бронха) та, за потреби, фібробронхоскопом. Правильність положення визначається тричі: безпосередньо після інтубації, після повороту хворого на бік та після укладання валика, оскільки можлива дислокація інтубаційної трубки. Роздільна інтубація головних бронхів з використанням ДПІТ забезпечує надійну ізоляцію однієї легені від іншої, дає змогу повністю виключити з дихання легеню на боці операції та регулювати ступінь її колапсу, а також швидко переходити від однолегеневої до дволегеневої вентиляції. Це сприяє створенню умов для хірургічної бригади, що дає змогу зменшити тривалість операції, а також своєчасно виявити ускладнення та запобігти їм. Крім того, в умовах ОВЛ виникають зміни вентиляційно-перфузійних співвідношень, зумовлених перфузією в невентилюваній легені, тобто ефектом шунтування, яке визначає ступінь гіпоксемії. З часом зменшується перфузія, настає гіпоксична вазоконстрикція (механізм Ейлера—Лільєстранда: альвеолярна гіповентиляція спричинює рефлекс, що звужує відповідну частину судинної системи). Положення пацієнта на боці під час операції призводить до збільшення перфузії в нижче розташованій легені внаслідок дії сили тяжіння. Дія міорелаксантів сприяє підтис-

канню органами черевної порожнини нижче розташованого купола діафрагми, що зменшує об'єм контрлатерального гемотораксу. Усі ці фактори порушують вентиляційно-перфузійні співвідношення та підвищують ризик розвитку гіпоксемії. Тому слід пильно стежити за змінами та відхиленням життєвих показників пацієнта для своєчасного запобігання ускладненням.

Не останнє значення мають передопераційний огляд, збір анамнезу та клініко-лабораторні обстеження, оцінка результатів додаткових методів діагностики. За наявності хронічних захворювань пацієнт консультується у суміжних спеціалістів та за потреби проводиться його підготовка до оперативного втручання.

Адекватно підібрані анестезіологом параметри ШВЛ під час операції не призведуть до погіршення кровотоку у вентилюваній легені та забезпечать належні умови елімінації вуглекислоти. Тому під час переходу на ОВЛ необхідно застосовувати невеликий дихальний об'єм. Правильно підібраний режим ШВЛ шляхом нормалізації співвідношення вдих/видих запобігає виникненню високого автопозитивного тиску в кінці видиху).

Для запобігання виникненню шунтування у вентилюваній легені використовуються такі моменти відповідно до ситуації:

- позитивний тиск у кінці видиху у межах 5–10 см. вод. ст;
- встановлюється адекватна частота дихання залежно від рівня pCO_2 ;
- регулюється відсоток кисню в газовій суміші залежно від рівня насичення киснем крові;
- відсоток кисню збільшувався від 40 до 100 %, якщо сатурація була нижчою ніж 90 %;
- параметри ШВЛ змінювалися під час операції залежно від клінічної ситуації.

Найпоширенішими проблемами, пов'язаними з ОВЛ при відеоасистованих втручаннях, є гіпоксія. Основними причинами цього були (рис. 2):

- неадекватна вентиляція — 6 (31,5 %) випадків;
- зміщення інтубаційної трубки — 4 (20,8 %) випадки;
- накопичення мокротиння — 7 (36,4 %) випадків;
- бронхоспазм — 1 (5,2 %) випадок;
- порушення гемодинаміки — 1 (5,2 %) випадок.

Велике значення для проведення анестезіологічного забезпечення відеоасистованих операцій має адекватна медикаментозна підтримка. У нашій клініці використовується метод ТВА із призначенням міорелаксантів та ШВЛ. Цей метод повністю відповідає основному принципу проведення анестезіологічного забезпечення — створення максимально ефективною та безпечною моделі загальної анестезії, яка має забезпечити швидко індукцію, стабільність вітальних функцій

та систем, мінімальну кількість побічних ефектів, швидке відновлення захисних рефлексів та психомоторних функцій. При ТВА ми використовували гіпнотичні засоби в поєднанні з наркотичними анальгетиками [4].

Останніх 10 років у нашому відділенні застосовується переважно ТВА з міорелаксацією та ШВЛ. Одна з головних переваг пропофолу перед іншими анестетиками — це здатність швидко змінювати рівень седатції за рахунок короткого часу піввиведення препарату. З точки зору фармакології, пропофол є гіпнотиком, який забезпечує виражений седативний ефект. Пропофол реалізує седативний ефект шляхом позитивного впливу на інгібуючу функцію нейротрансмітера ГАМК (гамма-аміномасляна кислота) через полегшення взаємодії останнього з лігандактивними ГАМК-рецепторами. Високий печінковий кліренс і неактивні метаболіти пропофолу зумовлюють швидке відновлення психомоторних та когнітивних функцій. Це дає змогу застосовувати його як індукційний засіб для підтримання адекватної загальної анестезії при відеоасистованих операціях у торакальній хірургії. Відсутність анальгезивних властивостей у пропофолу потребує додаткового використання анальгетиків при проведенні загальної анестезії.

Пропофол не подовжує інтервал Q—T, на відміну від севофлюрану. Він індукує бронходилатацію та зменшує опір дихальних шляхів, що дуже важливо при проведенні ОВЛ.

Отже, ми дійшли висновку, що використання пропофолу покращує якість проведення анестезіологічного забезпечення в цілому та підвищує безпеку пацієнтів. Для індукції в наркоз 1 % розчин пропофолу вводився болюсно із титруванням залежно від віку, стану хворого та показників гемодинаміки в дозі 1–2 мг/кг. Підтримку анестезії забезпечували шляхом безперервної інфузії в діапазоні від 4 мг/кг · год до 12 мг/кг · год. Доставка пропофолу здійснюється за допомогою шприц-насоса (перфузора) В-Враун Space, що дає змогу максимально швидко, зручно та безпечно змінювати швидкість уведення залежно від показників пацієнта. Із наркотичних анальгетиків ми використовували фентаніл у дозі 1–2 мкг/кг з інтервалом уведення 15–20 хв внутрішньовенно. Для міорелаксації та її підтримання застосовували «Тракриум» у дозі 0,3–0,6 мг/кг [5, 11, 12].

Важливе місце в забезпеченні профілактики інфекційних післяопераційних ускладнень та адекватного розправлення легені займає процес переходу від ОВЛ до дволегеневої. Інтубація ДПІТ забезпечує умови для окремої аспірації секрету трахеобронхіального дерева по трахеальному і бронхіальному каналу. У зв'язку з дрібним

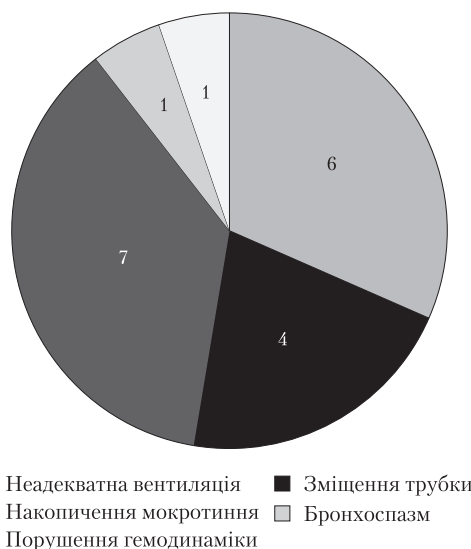


Рис. 2. Причини гіпоксії під час вентиляції легень при VATS

калібром санаційного катетера для ДПІТ не завжди можна досягти адекватної санації трахеї. Своєю чергою проведення інтраопераційної бронхоскопії давала змогу провести санацію трахеобронхіального дерева до моменту дезінтубації та оцінити стан культури резектованої ділянки [10, 13].

Маємо відмітити, що застосування ДПІТ сприяло зменшенню тривалості оперативного втручання на 20–25 % порівняно з використанням ОПІТ чи інтубації трахеї. При використанні ДПІТ досягався стабільніший, швидший та кращий колапс легені, що своєю чергою призвело до зменшення травматизації її паренхіми за рахунок відсутності потреби в додаткових інструментальних діях з боку хірургів.

Інтраопераційна кровотрата при застосуванні ДПІТ склала $(75,4 \pm 38,7)$ та $(112,6 \pm 51,8)$ мл — ОПІТ з інтубацією головного бронха контрлатеральної легні і $(184,3 \pm 89,8)$ мл — при інтубації трахеї, що багато в чому пояснюється візуалізацією та комфортністю умов роботи хірургічної бригади.

У відновленні витрат дотримуємося рестриктивних інфузійних підходів, що дає змогу уникнути перевантаження малого кола кровообігу, а отже, зменшити кількість легеневих ускладнень. Якісний склад інтраопераційної інфузійної програми включав кристалоїдні та колоїдні розчини. Кількісне співвідношення при інтубації ДПІТ склало 3 : 0,5, при ОПІТ — 3 : 1. Потреба в трансфузії компонентів крові була лише при інтубації трахеї.

Адекватність оксигенуючої здатності кардіореспіраторного комплексу оцінювали за сатурацією артеріальної крові (табл. 2).

Як видно з табличних даних, статистично значущі зниження сатурації чітко фіксуються на

Таблиця 2. Динаміка сатурації артеріальної крові на етапах дослідження

Етап ІТ	Висхідні дані	Початок оперативного втручання	Основний етап оперативного втручання	Закінчення оперативного втручання
ДПІТ, %	98,8 ± 0,5	98,6 ± 0,9	96,9 ± 0,8	97,8 ± 0,4
ОПІТ, %	98,9 ± 0,6	96,8 ± 0,5	95,7 ± 0,9	97,2 ± 0,7

Таблиця 3. Динаміка індексу оксигенації на етапах дослідження

Етап ІТ	Висхідні дані	Початок оперативного втручання	Основний етап оперативного втручання	Закінчення оперативного втручання
ДПІТ, %	408,6 ± 31,3	401,4 ± 28,7	365,2 ± 41,5	389,2 ± 23,3
ОПІТ, %	412,9 ± 29,4	387,2 ± 31,1	326,8 ± 24,9	361,5 ± 27,9

етапах проведення ОЛВ і більш суттєві — при інтубації ОПІТ, що пояснюється меншою керо-ваністю газообміном.

З метою оцінки адекватності газообміну проводили дослідження проб артеріальної крові та індексу оксигенації (PaO_2/FiO_2), що представлено в табл. 3, а також реєстрували основні показники гемодинаміки (частоту серцевих скорочень та середній артеріальний тиск).

Аналіз рівня індексу оксигенації показав високе значення практично на всіх етапах дослідження при застосуванні ДПІТ, що, ймовірно, краще впливатиме на відновлення наслідків ішемії паренхіми легень після відновлення дволегеневої вентиляції. При використанні ОПІТ відмічається зниження індексу оксигенації порівняно з висхідним, починаючи з моменту ОВЛ, зі збереженням цієї тенденції на всіх етапах дослідження. Однак необхідно відмітити, що на всіх етапах оперативних втручань у разі застосування як ДПІТ, так і ОПІТ показник індексу оксигенації становить понад 300, що є необхідною умовою для забезпечення адекватного газообміну в інтраопераційному періоді.

Під час моніторингу периферичної гемодинаміки в нашому дослідженні статистичної різниці показників артеріального тиску і частоти серцевих скорочень при проведенні ОВЛ із застосуванням ДПІТ чи ОПІТ не відмічено. Рівень середнього артеріального тиску був у межах значень, за яких порушення перфузії тканин не відбувається. Епізодично було зафіксовано на основному етапі оперативного втручання підвищення частоти серцевих скорочень, що зумовлено роботою на корені легені.

Висновки

Найважливішим завданням сучасної анестезіології в ендоскопічній фтизіохірургії є підвищення безпеки пацієнта під час оперативного втручання. Визначальними технологіями анестезіологічного захисту при цьому мають бути такі категорії:

- засоби та методики загальної анестезії;
- методики респіраторного забезпечення та технічні засоби їхнього застосування;
- повноцінний інтраопераційний моніторинг вітальних функцій.

Роботу виконано за кошти державного бюджету.

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

Список літератури

1. Анестезиология: национальное руководство / Под ред. А.А. Бунятына, В.М. Мизикова. — М.: Гэотар-медиа, 2011. — 1104 с.
2. Глумчер Ф.С., Трещинский А.И., Багиров М.М. и др. Руководство по анестезиологии: учеб. пособие / Под ред. Ф.С. Глумчера, А.И. Трещинского. — 2-е изд. — К.: Медицина, 2010. — 607 с.
3. Морган-мл. Дж.Э., Михаил М.С. Клиническая анестезиология: книга 2-я / Пер. с англ. — М.: Издательство БИНОМ, 2011. — 360 с.
4. Руководство по интенсивной терапии / Под ред. А.И. Трещинского, Ф.С. Глумчера. — К.: Вища школа, 2004. — 583 с.
5. Теличкин И.А. Немецкий хирург Фердинанд Зауэрбрух // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. — 2003. — № 4. — С. 70—71.
6. Торакальная хирургия: Руководство для врачей / Под ред. Бисенкова Л.Н. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2004. — 928 с.
7. Brodsky J.B. The evolution of thoracic anesthesia // Thorac. Surg. Clin.— 2005.— Vol. 15 (1).— P. 1—10. doi: 10.1016/j.thorsurg.2004.08.005.
8. Brodsky J.B., Fitzmaurice V. Modern anesthetic techniques for

- thoracic operations // World J. Surg.— 2001.— Vol. 25.— P. 162—166. doi: 10.1007/s002680020014.
9. Brodsky J.B., Lemmens H.J. The history of anesthesia for thoracic surgery // Minerva Anesthesiol.— 2007.— Vol. 73 (10).— P.513—524.
10. Gillespie N.A. The history of endotracheal anaesthesia // Gillespie N.A. (ed). Endotracheal anaesthesia, 2 nd edn. — Madison: University of Wisconsin Press, 1948. — P. 67—84.
11. Matas R. Intralaryngeal insufflation // JAMA.— 1900.— Vol. XXXIV (23).— P. 1468—1473. doi: 10.1001/jama.1900.24610230024001e.
12. Meyer J.A. Unterdruck and Überdruck, 1904 // Ann. Thorac. Surg.— 1989.— Vol. 47.— P. 933—938. doi: 10.1016/0003-4975(89)90045-3.
13. Rushman G.B., Davies N.J.H., Atkinson R.S. Intubation of the trachea: A short history of anaesthesia. — Oxford: Butterworth-Heinemann, 1996. — P. 92—103.

Л.И. Леванда, М.Ю. Шамрай, М.С. Опанасенко, В.И. Лысенко, А.В. Терешкович, Б.Н. Коник, А.Д. Шестакова, С.М. Шалагай, С.М. Белоконь

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

Анализ современных анестезиологических подходов в эндоскопической фтизиохирургии

Цель работы — проанализировать современные анестезиологические подходы и их использование в эндоскопической фтизиохирургии.

Материалы и методы. В течение 2008—2021 гг. нами выполнено 133 VATS-резекции легких больным туберкулезом, среди которых: атипичная сегментэктомия — 29 (21,6 %), типичная сегментэктомия — 49 (36,9 %), лобэктомия составила 49 (36,9 %) случаев, билобэктомия — 2 (1,5 %), пульмонэктомия — 4 (3,1 %) случая.

Больных с диагнозом впервые диагностированный туберкулез было 62 (46,3 %), с туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью — 45 (34,4 %) и туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью — 26 (19,3 %). Однолегочная вентиляция легких осуществлялась путем эндобронхиальной интубации главного бронха контрлатерального легкого с использованием двухпросветной трубки (ДПИТ) у 115 (86,4 %) пациентов, в 15 (11,3 %) случаях — однопросветной трубкой (ОПИТ) и в 3 (3,1 %) была выполнена интубация трахеи.

Результаты и обсуждение. Применение ДПИТ позволило уменьшить продолжительность оперативного вмешательства на 20—25 % по сравнению с использованием ОПИТ или интубации трахеи. При использовании ДПИТ достигался более стабильный, быстрый и лучший коллапс легких, что в свою очередь способствовало уменьшению травматизации ее паренхимы за счет отсутствия необходимости дополнительных инструментальных действий со стороны хирургов.

Интраоперационная кровопотеря при применении ДПИТ составила ($75,4 \pm 38,7$) и ($112,6 \pm 51,8$) мл при ОПИТ с интубацией главного бронха контрлатерального легкого и ($184,3 \pm 89,8$) мл при интубации трахеи, что во многом объясняется визуализацией и комфортностью условий труда хирургической бригады.

В восстановлении расходов придерживаемся рестриктивных инфузионных подходов, что позволяет избежать перегрузки малого круга кровообращения, а следовательно, уменьшить количество легочных осложнений. Качественный состав интраоперационной инфузионной программы включал кристаллоидные и коллоидные растворы. Количественное соотношение при интубации ДПИТ составило 3 : 0,5, при ОПИТ — 3 : 1. Потребность в трансфузии компонентов крови была только при интубации трахеи.

Выводы. Наиболее важной задачей современной анестезиологии в эндоскопической фтизиохирургии является повышение безопасности пациента во время оперативного вмешательства. Определяющими технологиями анестезиологической защиты при этом должны быть следующие категории: средства и методики общей анестезии; методики респираторного обеспечения и технические средства их применения; полноценный интраоперационный мониторинг витальных функций.

Ключевые слова: VATS, туберкулез, анестезиологическое обеспечение.

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

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

Analysis of modern anesthetic approaches in endoscopic phthisiosurgery

Objective – to analyze modern anesthetic approaches and their use in endoscopic phthisiosurgery.

Materials and methods. During 2008–2021, we performed 133 VATS lung resections in patients with tuberculosis. The following VATS operations were performed: atypical segmentectomy – 29 (21.6 %), typical segmentectomy – 49 (36.9 %), lobectomy – 49 (36.9 %) cases, bilobectomy – 2 (1.5 %), pneumonectomy – 4 (3.1 %) observations.

The number of patients diagnosed with newly diagnosed tuberculosis was 62 (46.3 %), with multidrug-resistant tuberculosis 45 (34.4 %) and extensively drug-resistant tuberculosis 26 (19.3 %). One-pulmonary ventilation, which was carried out by endobronchial intubation of the main bronchus of the contralateral lung using a double-lumen tube (DLT) in 115 (86.4 %) patients, in 15 (11.3 %) cases, endobronchial intubation was performed with a single-lumen tube (SLT) and in 3 (3.1 %) tracheal intubation.

Results and discussion. The use of a DLT for intubation made it possible to reduce the duration of surgery by 20–25 % compared with the use of a SLT or tracheal intubation. When using a DLT, a more stable, faster and better collapse of the lungs was achieved, which in turn gave a decrease in trauma to its parenchyma due to the fact that additional instrumental actions were not required on the part of surgeons to achieve it.

Intraoperative blood loss with DLT was (75.4 ± 38.7) and (112.6 ± 51.8) ml with SLT in experiments with intubation of the main bronchus of the contralateral lung and (184.3 ± 89.8) ml in tracheal intubation, largely due to visualization and comfort working conditions of the surgical team.

In the recovery of costs, we adhere to restrictive infusion approaches, which allows avoiding overloading the pulmonary circulation, and therefore reducing the number of pulmonary complications. The qualitative composition of the intraoperative infusion program included crystalloid and colloidal solutions. The quantitative ratio during the intubation of DLT was 3 : 0.5, with SLT 3 : 1. The need for transfusion of blood components was only during tracheal intubation.

Conclusions. The most important task of modern anesthesiology in endoscopic phthisiosurgery is to improve patient safety during surgery. The defining technologies of anesthetic protection in this case should be the following categories: means and methods of general anesthesia, methods of respiratory provision and technical means of their application; full intraoperative monitoring of vital functions.

Keywords: VATS, tuberculosis, anesthetic management.

Контактна інформація:

Шамрай Максим Юрійович, лікар-анестезіолог відділення анестезіології
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
E-mail: m.yshamray@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 25 серпня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Леванда Л.І., Шамрай М.Ю., Опанасенко М.С., Лисенко В.І., Терешкович О.В., Конік Б.М., Шестакова О.Д., Шалагай С.М., Білоконь С.М. Аналіз сучасних анестезіологічних підходів в ендоскопічній фтизіохірургії // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2021. – № 3. – С. 36–42. doi: 10.30978/TB-2021-3-36.
- Levanda LI, Shamray MYu, Opanasenko MS, Lysenko VI, Tereshkovich OV, Konik BM, Shestakova OD, Shalagay SM, Belokon SM. Analysis of modern anesthetic approaches in endoscopic phthisiosurgery. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021;3:36-42. doi:10.30978/TB-2021-3-36.



Н.А. Мацегора, А.В. Капрош

Одеський національний медичний університет

Ефективність застосування імуноглобуліну G у хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз у поєднанні з ВІЛ з рівнем CD4⁺-лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл за даними біохімічних досліджень

Мета роботи — вивчити ефективність проведення імуноглобулінотерапії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз з лікарською стійкістю (ЛС-ТБ)/ВІЛ при рівні CD4⁺-лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл на підставі дослідження динаміки біохімічних показників.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 52 пацієнти віком від 20 до 55 років, середній вік склав (37,2 ± 7,8) року. Усі хворі були ВІЛ-позитивними з лабораторно підтвердженим ЛС-ТБ зі стійкістю мікобактерії до препаратів першого та другого ряду. Хворих на ЛС-ТБ/ВІЛ було розподілено на: групу 1 (контрольна) — 26 хворих на ЛС-ТБ/ВІЛ, що отримували стандартне лікування антимікобактеріальними препаратами (АМБП) другого ряду та антиретровірусну терапію (АРВТ); групу 2 (основна) — 26 хворих на ЛС-ТБ/ВІЛ, що отримували також стандартне лікування АМБП другого ряду та АРВТ, доповнені комплексною терапією внутрішньовенним імуноглобуліном G (IgG).

Результати та обговорення. На тлі проведеного лікування динаміка змін біохімічних показників була такою: у пацієнтів контрольної групи, уже після перших 2 тиж приймання АМБП, відбувалося збільшення інтоксикаційного навантаження на органи гепатобіліарної та сечовидільної систем, що призводило, з одного боку, до дисфункції печінки з гіпербілірубінемією, підвищення активності трансаміназ, реакції тимолового помутніння, а з іншого — до розвитку ниркової недостатності з гіперкреатинемією, гіперурикемією, азотемією й олігурією. Унаслідок цього своєчасне призначення АРВТ (через 2 тиж після АМБП) у 19 (73,1 %) хворих було неможливим та здійснювалося набагато пізніше бажаних термінів (через 2–3 міс).

Лікування хворих на коморбідну патологію ЛС-ТБ/ВІЛ, яке на тлі комплексної терапії містило внутрішньовенний IgG, супроводжувалося позитивною клінічною та лабораторною динамікою, що створювало умови для залучення АРВТ вже після 2-го тижня комплексної терапії згідно з розробленим методом лікування.

Висновки. Використання імунологічно спрямованого лікування внутрішньовенним IgG дало можливість успішно призначати АРВТ хворим основної групи вже через 2 тиж від початку приймання АМБП, що є вельми доцільним для запобігання побічним реакціям, підвищення ефективності лікування та зменшення показників летальності у хворих на коморбідну патологію ЛС-ТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії.

Ключові слова

Туберкульоз, ВІЛ, туберкульоз із лікарською стійкістю.

Основним тягарем епідеміологічної ситуації оз туберкульозу в Україні є ко-інфекція туберкульозу (ТБ), асоційованого з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Досі невирішеним питанням у контролі за ТБ в Україні залишається постійне збільшення захворюваності та смертності від ко-інфекції лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ) та ВІЛ. Кількість зареєстрованих випадків з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ по Україні за 2019 р. склала: туберкульозу з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) у поєднанні з ВІЛ — 1406 випадків, туберкульозу із широкою медикаментозною резистентністю (ШЛС-ТБ) у поєднанні з ВІЛ — 249 випадків. Одеська область має найзначніший тягар ТБ в Україні та належить до регіонів з високим рівнем ЛС-ТБ та ко-інфекції ТБ/ВІЛ. Показник захворюваності на ТБ перевищує національний у 2,2 рази, а по ко-інфекції ТБ/ВІЛ — майже у 5 разів. У загальносвітовій когорті лікування хворих на ЛС-ТБ Україна посідає одне з останніх місць протягом останніх років. Відповідно до рекомендацій ВООЗ ефективність лікування таких хворих має бути не менше ніж 75 %. Показники ефективності лікування хворих на МЛС-ТБ в Україні невтішні: ефективно пролікованих — лише 54,2 %, померлих — 17,4 %, невдач лікування — 10,8 %, перерв лікування — 17 %. Серед контингенту хворих з ШЛС-ТБ показники ще сумніші: ефективно пролікованих — лише 37,5 %, померлих — 6,7 %, невдач лікування — 27,5 %, перерв лікування — 7,5 %.

Основою для лікування на сьогодні залишається тривала полікомпонентна хіміотерапія, антимікобактеріальні препарати (АМБП) другого ряду, які є менш ефективними та більш токсичними, ніж АМБП першого ряду. Майже 20 % пацієнтів достроково припиняють призначений курс лікування внаслідок побічних ефектів терапії, тривалості і складності її режиму [2, 4].

Небажані наслідки лікування ЛС-ТБ є найбільш вираженими у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Значні труднощі зумовлені, з одного боку, тим, що пацієнти з коморбідністю ЛС-ТБ/ВІЛ перебувають у стані вираженої імуносупресії, унаслідок чого перебіг ТБ набуває агресивного характеру, що з часом призводить до розвитку поліорганної дисфункції [7, 12]. А з іншого — поєднане застосування антиретровірусної терапії (АРВТ) зі значним медикаментозним навантаженням з приводу ЛС-ТБ призводить до кумуляції або навіть синергії побічних ефектів, які ставлять під загрозу дотримання обох режимів лікування і збільшення випадків невдачі чи перерви лікування ЛС-ТБ, обтяженого ВІЛ [3].

Контролем формування чи наявності інтоксикаційного синдрому є біохімічні показники функ-

ціонального стану печінки та нирок, оскільки останні виконують провідну роль у процесах детоксикації та елімінації в організмі людини [5, 7, 8].

У літературі [5, 6, 11] наведено переконливі дані про участь імунопатогенетичного механізму у формуванні інтоксикаційного навантаження у хворих на ЛС-ТБ, обтяжений ВІЛ у стані глибокої імуносупресії, до якого належить ЛС-ТБ/ВІЛ з рівнем CD4⁺-лімфоцитів нижче 200 кл/мкл.

Наведено окремі відомості про ефективність лікування септичних станів у клініці інфекційних хвороб за допомогою імуноглобулінотерапії [4]. Разом з цим, принципи своєчасного та повноцінного імуноорієнтованого впливу на перебіг ЛС-ТБ, обтяженого ВІЛ, на сьогодні вивчено недостатньо [13].

Отже, запобігання побічним реакціям (ПР) під час лікування ЛС-ТБ/ВІЛ, спрямоване на зниження екзогенної та ендогенної інтоксикації, є пріоритетним напрямом наукових досліджень, оскільки воно дає змогу підтримувати високу якість життя на тлі призначеної комплексної етіотропної терапії, зменшити чисельність резистентних форм ТБ та летальних випадків серед ВІЛ-позитивних хворих на ЛС-ТБ [9].

Мета роботи — вивчити ефективність проведення імуноглобулінотерапії у хворих на ко-інфекцію ЛС-ТБ/ВІЛ при рівні CD4⁺-лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл на підставі дослідження динаміки біохімічних показників.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 52 пацієнти віком від 20 до 55 років, середній вік склав $(37,2 \pm 7,8)$ року. Усі хворі були ВІЛ-позитивні з лабораторно підтвердженим ЛС-ТБ зі стійкістю мікобактерії до АМБП першого та другого ряду. Хворі на ЛС-ТБ/ВІЛ були однорідними за анамнезом попереднього лікування, рівнем прихильності та профілем резистентності. Залежно від схеми лікування їх було розподілено так:

- група 1 (контрольна) група — 26 хворих на ЛС-ТБ/ВІЛ, які отримували стандартне лікування АМБП другого ряду з призначенням АРВТ під час лікування;
- група 2 (основна) — 26 хворих на ЛС-ТБ/ВІЛ, які додатково отримували внутрішньовенний IgG у комплексі стандартної АМБТ та АРВТ. Внутрішньовенний імуноглобулін G (IgG) (розчин 5 % для внутрішньовенно-краплинного введення 50 мл) є імунологічно активною білковою фракцією (співвідношення підкласів IgG у препараті: IgG₁: 43–75 %, IgG₂: 16–48 %, IgG₃: 1,7–7,5 %, IgG₄: 0,8–11,7 %), граничний вміст IgA у препараті складає 25 мкг/мл. Препарат не містить консерванту та антибіотиків, у ньому

відсутні антитіла до ВІЛ-1, ВІЛ-2, до вірусу гепатиту С, поверхневий антиген вірусу гепатиту В. Діючим компонентом препарату є антитіла, що володіють специфічною активністю проти різних збудників захворювань — вірусів і бактерій, зокрема збудників гепатиту А і В, герпесу, вітряної віспи, грипу, кору, епідемічного паротиту, поліомієліту, краснухи, кашлюку, а також проти стафілокока, кишкової палички, пневмококів, мікобактерії туберкульозу. Імуноглобулін G показаний для замісної імунотерапії під час лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних із ними захворювань, а також для лікування і профілактики захворювань, спричинених бактеріальною та вірусною інфекцією [11].

Внутрішньовенний IgG призначали за такою схемою: до початку АМБТ із розрахунку 0,4 г/кг, внутрішньовенно-краплинно у другій половині дня; на другу добу приєднували АМБП другого ряду, згідно з чутливістю, а через 2 тиж приєднували АРВТ. Наступні введення IgG виконували кожних 4 тиж протягом 3 міс, потім на 5-й та 8-й місяці інтенсивної фази, і на 14-й та 20-й місяці підтримувальної фази лікування ЛС-ТБ/ВІЛ.

Дизайн дослідження: просте, відкрите, рандомізоване.

Критерії залучення:

- згода пацієнта на участь у дослідженні;
- вперше діагностований ЛС-ТБ на тлі ВІЛ-інфекції;
- вік пацієнтів від 20 до 55 років;
- пацієнти з ЛС-ТБ/ВІЛ, які раніше не приймали АМБП другого ряду та АРВТ.

Критерії виключення:

- відмова пацієнта;
- повторні випадки ЛС-ТБ на тлі ВІЛ-інфекції;
- хворі, які раніше лікувалися препаратами другого ряду;
- хворі, які переривали лікування та яких було переведено на паліативне лікування в попередньому випадку;
- пацієнти, які перебували в термінальній фазі ЛС-ТБ та ВІЛ-інфекції;
- наявність гострої ниркової або печінкової недостатності;
- психічні розлади.

Біохімічні дослідження проводили щомісяця на базі клініко-діагностичної лабораторії Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру 3-го рівня акредитації. Визначали такі біохімічні показники: рівень загального білірубіну, тимолову пробу, активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) і гамма-глутаматтранспептидази (ГГТП), рівня креатиніну і сечовини — на автоматичному ана-

лізаторі HUMASTAR 300 (Human GmbH, Німеччина), серійний номер № 520312. Для достовірності дослідження виконували щоденний контроль якості Serodos та щомісячний міжнародний контроль Prevesae. Проводили щорічну перевірку вимірювального приладу в ДО «Одеський регіональний центр стандартизації, метрології та сертифікації».

Результати проведених досліджень обробляли за допомогою методів варіаційної статистики, розраховували середні абсолютних та відносних величин, їхні похибки. Застосовували параметричні критерії відмінностей: M — середня арифметична; m — похибка середньої арифметичної, виражає надійність отриманої середньої величини досліджуваної ознаки; t — довірчий коефіцієнт (критерій достовірності відмінності Стьюдента—Фішера); p — показник рівня значущості.

Для зіставлення організованих груп використовували визначення частоти вивчених критеріїв. Показники якості подано у вигляді $Q \pm mQ$ (Q — частота появи ознаки, mQ — стандартний відхил). Статистична значущість була достовірною при $p < 0,05$.

Статистичне оброблення даних проводили з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 2016 (ліцензія № 00201-10554-16848-AA351), усі обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0 (ліцензія № STA862 D175437Q).

Уся апаратура, на якій обстежували пацієнтів, перебувала під контролем метрологічної служби.

Результати та обговорення

На початку приймання АМБТ та АРВТ показники біохімічних досліджень у більшості пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл перевищували норму (таблиця).

Так, гіпербілірубінемія реєструвалася у 53,8 % ЛГ-1 та у 50 % хворих ЛГ-2 і сягала в середньому $(24,6 \pm 2,7)$ і $(25,6 \pm 2,8)$ мкмоль/л відповідно в 1-й та 2-й групах, що свідчило про наявність холестатичного синдрому.

Тимолова проба була підвищеною в 96,2 % випадків, однаково в 1-й та 2-й групі, у середньому до $(8,9 \pm 2,8)$ та $(8,9 \pm 1,9)$ Од, що віддзеркалювало наявність порушень білкового обміну та дистрофії гепатоцитів [4, 7].

Наявність цитолітичного печінкового синдрому підтверджувалася гіперферментемією у значної кількості хворих. Так, активність АЛТ перевищувала норму у 30,8 % хворих 1-ї та у 34,6 % хворих 2-ї групи (див. таблицю).

Збільшену активність АСТ виявлено у 14 (53,8 %) пацієнтів контрольної і в 15 (57,7 %) основної груп, до середніх значень у 1,5 разу вище

Таблиця. Динаміка біохімічних показників крові хворих залежно від схеми лікування (0—8 міс), (ЛГ-1: n = 26; ЛГ-2: n = 26)

Показник	Група	До лікування		2 тиж		1 міс		4 міс		8 міс	
		Абс.	(Q ± mq), %	Абс.	(Q ± mq), %	Абс.	(Q ± mq), %	Абс.	(Q ± mq), %	Абс.	(Q ± mq), %
Підвищення рівня білірубину, мкмоль/л	ЛГ-1	14	53,8 ± 10,0	16	61,5 ± 9,7	17	65,4 ± 9,5	16	61,5 ± 9,7	7	26,9 ± 8,9
	ЛГ-2	13	50,0 ± 10,0	12	46,2 ± 10,0*	10	38,5 ± 9,7*	7	26,9 ± 8,9**	2	7,7 ± 5,3**
Підвищення рівня тимолової проби, Од	ЛГ-1	25	96,2 ± 3,8	26	100,0 ± 0,0	26	100,0 ± 0,0	25	96,2 ± 3,8	24	92,3 ± 5,3
	ЛГ-2	25	96,2 ± 3,8	25	96,2 ± 3,8*	25	96,2 ± 3,8*	24	92,3 ± 5,3*	23	88,5 ± 6,4*
Підвищення рівня АЛТ, Од/л	ЛГ-1	8	30,8 ± 9,2	9	34,6 ± 9,5	11	42,3 ± 9,9	12	46,2 ± 10,0	4	15,4 ± 7,2
	ЛГ-2	9	34,6 ± 9,5	8	30,8 ± 9,2*	7	26,9 ± 8,9*	2	7,7 ± 5,3***	1	3,8 ± 3,8**
Підвищення рівня АСТ, Од/л	ЛГ-1	14	53,8 ± 10,0	15	57,7 ± 9,9	16	61,5 ± 9,7	17	65,4 ± 9,5	8	30,8 ± 9,2
	ЛГ-2	15	57,7 ± 9,9	13	50,0 ± 10,0*	11	42,3 ± 9,9*	7	26,9 ± 8,9**	3	11,5 ± 6,4**
Підвищення рівня ГГТП, Од/л	ЛГ-1	11	42,3 ± 9,9	12	46,2 ± 10,0	13	50,0 ± 10,0	15	57,7 ± 9,9	10	38,5 ± 9,7
	ЛГ-2	12	46,2 ± 10,0	11	42,3 ± 9,9*	11	42,3 ± 9,9*	8	30,8 ± 9,2*	4	15,4 ± 7,2**
Підвищення рівня креатиніну, мкмоль/л	ЛГ-1	13	50,0 ± 10,0	15	57,7 ± 9,9	16	61,5 ± 9,7	18	69,2 ± 9,2	10	38,5 ± 9,7
	ЛГ-2	14	53,8 ± 10,0	12	46,2 ± 10,0*	10	38,5 ± 9,7*	6	23,1 ± 8,4**	2	7,7 ± 5,3***
Підвищення рівня сечовини, ммоль/л	ЛГ-1	10	38,5 ± 9,7	11	42,3 ± 9,9	12	46,2 ± 10,0	14	53,8 ± 10,0	7	26,9 ± 8,9
	ЛГ-2	11	42,3 ± 9,9	10	38,5 ± 9,7*	8	30,8 ± 9,2*	4	15,4 ± 7,2**	1	3,8 ± 3,8***

Примітка. * Різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 (p < 0,05); ** різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 (p < 0,01); *** різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 (p < 0,001).

за норму. Показник ферменту ГГТП був вищим за норму у 42,3 та 46,2 % хворих 1-ї та 2-ї групи відповідно, у яких середній рівень його досягав (56,5 ± 12,8) та (56,5 ± 8,2) Од/л (див. таблицю).

Отже, ураження печінки супроводжувалося формуванням явищ холестазу, дистрофії та цитолізу гепатоцитів.

Крім того, визначалося підвищення рівня креатиніну у 13 (50 %) та у 14 (53,8 %) пацієнтів 1-ї та 2-ї групи відповідно, яке в середньому складало (123,1 ± 3,6) та (127,6 ± 7,2) мкмоль/л (рисунок).

Сечовина сироватки крові була понад норму у 38,5 % хворих 1-ї та в 42,3 % 2-ї груп і досягала рівня (9,1 ± 0,4) та (9,3 ± 0,6) ммоль/л відповідно.

Зміни показників сечовини та креатиніну в бік зростання відображали наявність підвищення токсичного навантаження на сечовидільну сис-

тему, із переважанням меж нормальних значень та розвитком ниркової недостатності.

Так, біохімічні показники до початку АМБТ та АРВТ були відхилені від норми в переважній кількості хворих, що свідчило про високий рівень інтоксикаційного впливу на органи гепатобілярної та сечовидільної систем у хворих на ЛС-ТБ/ВІЛ з рівнем CD4⁺-лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл, навіть до приймання високотоксичного етіотропного лікування. Отримані результати односпрямовано збігаються з даними авторів [6, 8].

На тлі проведеного стандартного лікування (група 1) спостерігалось наростання явищ інтоксикації та небажаних токсичних ефектів АМБТ та АРВТ. Розвиток клінічної симптоматики супроводжувався відповідними лабораторними змінами

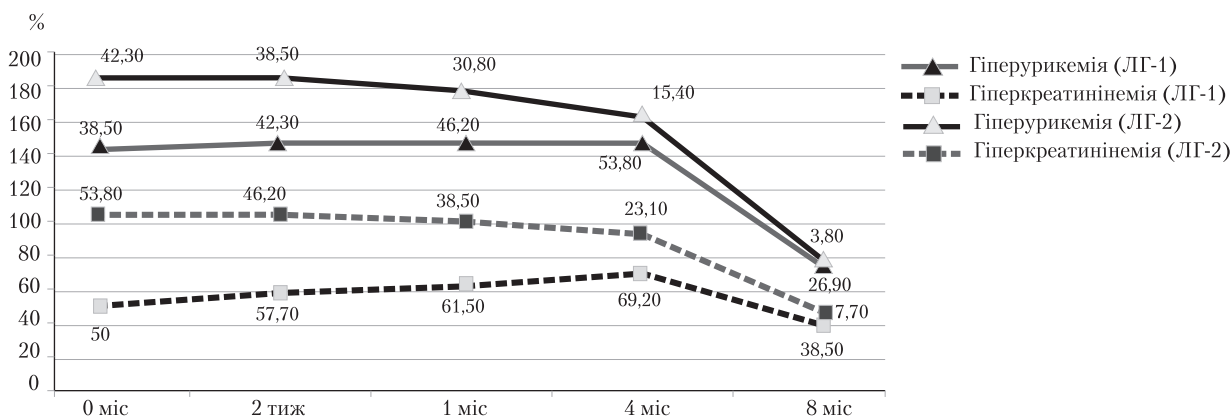


Рисунок. Кількість хворих із підвищенням рівня креатиніну та сечовини залежно від схеми лікування

у вигляді підвищення всіх показників біохімічного дослідження (див. таблицю, рисунок).

Так, гіпербілірубінемія за 2 тиж від початку призначення АМБТ реєструвалася частіше на 7,7 % ($p < 0,05$) та надалі, після приєднання АРВТ, стабільно зростала щомісяця і на 4-му місяці приймання АМБТ та АРВТ мала місце у 73,1 % пацієнтів, досягаючи середнього значення ($38,7 \pm 12,1$) мкмоль/л. Починаючи з 5-го місяця кількість випадків із підвищеним рівнем білірубіну поступово зменшилася в 1,4 разу та залишалася у 26,9 % випадків на 8-му місяці при середньому значенні ($22,3 \pm 1,6$) мкмоль/л ($p < 0,01$) (див. таблицю).

У групі 2, навпаки, з кожним наступним місяцем лікування кількість випадків з гіпербілірубінемією зменшувалася: через 1 міс лікування її було відмічено лише у 38,5 % пацієнтів, на початку 5-го місяця — у 23,1 % хворих ($p < 0,01$), а на 8-му місяці — тільки у 2 пацієнтів, 7,7 % ($p < 0,01$).

Підвищення тимолової проби після 2 тиж лікування спостерігалось у 100 % випадків у хворих 1-ї групи та у 96,2 % хворих 2-ї, але зростання середнього показника відмічалось лише в контролі, до рівня ($10,3 \pm 2,6$) Од; у 2-й групі, навпаки, спостерігалось зниження цього показника до ($8,6 \pm 1,6$) Од. Надалі, протягом курсу лікування, зменшувалися ступені підвищення тимолової проби у хворих обох груп ($p < 0,01$), але значуще у хворих 2-ї групи (див. таблицю).

Перших 2 тиж зростання рівня АЛТ відбувалося в 1,1 разу частіше в 1-й групі порівняно з 2-ю (34,6 та 30,8 % відповідно) ($p < 0,05$); на 3-му місяці — у 5 разів частіше (у 57,7 проти 11,5 %) ($p < 0,01$). Починаючи з 5-го місяця підвищений рівень АЛТ реєструвався у 38,5 % хворих 1-ї групи та лише у 7,7 % 2-ї групи, що вказувало на активнішу нормалізацію АЛТ у пацієнтів групи 2. На 8-му місяці підвищення АЛТ значно рідше визначалося в обох групах хворих, але було в 4,1 разу частіше зареєстровано також у хворих групи 1: у 15,4 проти 3,8 % випадків групи 2 ($p < 0,01$) (див. таблицю).

Збільшення активності АСТ протягом лікування було ще більш вираженим, і після перших 2 тиж у хворих групи 1 підвищений рівень її відмічався в 1,2 разу частіше, ніж у групі 2 (у 57,7 проти 50 %) ($p < 0,05$). Причому чисельність випадків підвищення АСТ у хворих 1-ї групи із кожним місяцем зростала та на 4-му місяці лікування реєструвалася вже у 65,4 %. У групі 2 цей показник наприкінці 4-го місяця знизився у 2,4 разу і склав 26,9 % ($p < 0,01$).

Після 5-го, 6–7-го та 8-го місяців лікування підвищення АСТ спостерігалось послідовно рідше в обох групах, але переважало в 1-й групі

(30,8 %) порівняно з 2-ю (11,5 %) ($p < 0,01$) (див. таблицю).

Тобто зростання активності цитолітичних ферментів АЛТ та АСТ продовжувалося тільки у досліджуваних групи 1, проте в пацієнтів групи 2 відмічалася стабілізація показника або зниження активності амінотрансфераз.

Підвищення рівня ГГТП спостерігалось навіть до початку лікування у більшості хворих обох груп, що нарівні з гіпербілірубінемією підтверджувало наявність як холестатичного, так і інтоксикаційного синдрому [3, 12]. У перших 2 тиж в 1-й групі визначалося зростання показника до ($59,5 \pm 14,7$) Од/л і, починаючи з 1-го місяця, він був підвищеним уже у 50 % хворих. Із 5-го місяця рівень ГГТП у них поступово знижувався, але залишався понад норму у 13 (50 %) випадках та наприкінці 8-го місяця — у 10 (38,5 %) пацієнтів.

У 2-й групі реєструвалося стабільне зниження рівня ГГТП щомісяця ($p < 0,01$), на 3-му місяці підвищені значення залишалися у 9 (34,6 %), на 5-му — у 7 (26,9 %), на 8-му місяці — у 4 випадках (15,4 %) (див. таблицю).

Нормалізація та/або зниження АЛТ, АСТ, ГГТП вказувала на суттєве зниження інтоксикаційного синдрому, що було підґрунтям для кращого сприйняття АМБТ та АРВТ у хворих із додатковим застосуванням імуноглобулінотерапії.

Через 2 тиж лікування гіперкреатиніемія визначалася у 15 хворих (57,7 %) групи 1 до ($131,7 \pm 20,1$) мкмоль/л порівняно з 12 хворими (46,2 %) групи 2 — до ($125,9 \pm 8,5$) мкмоль/л ($p < 0,05$). Через 3 міс лікування у пацієнтів 1-ї групи цей показник зростав та реєструвався вищим за норму у 73,1 % випадків на ($145,4 \pm 21,5$) мкмоль/л, на 5-му місяці вміст креатиніну поступово зменшувався, але залишався підвищеним у 61,5 % хворих, на 8-му місяці лікування — у 38,5 % ($121,5 \pm 9,5$) мкмоль/л (див. рисунок).

Водночас у хворих групи 2 уже після 2 тиж лікування частота підвищення креатиніну зменшилася з 53,8 до 46,2 % випадків, після 5-го місяця — у 15,4 %, а з 8-го місяця — у 7,7 % пацієнтів ($p < 0,001$).

Рівень підвищення сечовини у хворих 1-ї групи прогресивно збільшувався з 1-го по 4-й місяць спостереження ($p < 0,01$) та зберігався у 53,8 %. Біохімічні дослідження у хворих 1-ї групи, проведені після 5-го та 8-го місяців, показали зниження частоти випадків наднормового рівня сечовини з 46,2 до 26,9 % відповідно.

Більш виражений темп зниження вмісту в крові сечовини спостерігався у пацієнтів 2-ї групи — у 3,5 разу (15,4 %) на 4-му місяці та в 4 рази — на 5-му місяці (11,5 %), у 7,1 разу (3,8 %) — на 8-му місяці лікування ($p < 0,001$) (див. рисунок).

Аналіз результатів біохімічних досліджень хворих на ЛС-ТБ/ВІЛ з рівнем CD4⁺-лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл, що були проведені до початку призначення АМБТ та АРВТ, показали таке: у більше ніж 50 % випадків визначено підвищення рівня білірубину (свідчило про наявність холестази), в 1/3 – АЛТ, у 57 % – АСТ, у 40 % – ГГТП (відображували активацію цитолітичних процесів у печінці), у 96,2 % пацієнтів більше ніж у 2 рази – тимолової проби (що є ознакою порушень білкового обміну внаслідок дистрофії гепатоцитів) (див. таблицю), у 50 % – рівня креатиніну і в 40 % – сечовини як речовин азотистого обміну зі зниженням функціонального стану нирок (див. рисунок) [2, 6, 8].

Наведені вище дані свідчать про високий рівень інтоксикаційного впливу цієї коморбідної патології на органи гепатобіліарної та сечовидільної систем.

Висновки

Динаміка змін біохімічних показників хворих на ЛС-ТБ/ВІЛ з рівнем CD4⁺-лімфоцитів від 200

до 50 кл/мкл протягом лікування показала таке: у пацієнтів контрольної групи вже після перших 2 тиж приймання АМБП формувалося тривале збільшення інтоксикаційного навантаження на органи гепатобіліарної та сечовидільної систем, що призводило до дисфункції печінки з гіпербілірубінемією, підвищенням активності трансаміназ, реакції тимолового помутніння (унаслідок порушення білкового обміну), до розвитку ниркової недостатності з гіперкреатиніемією, гіперурикемією, азотемією й олігурією. Зазначені вище процеси спричинювали розвиток ПР вже після перших тижнів застосування АМБП другого ряду, унаслідок чого своєчасне призначення АРВТ було під загрозою та здійснювалося набагато пізніше бажаних термінів.

Лікування хворих на коморбідну патологію ЛС-ТБ/ВІЛ, які в комплексній терапії отримували внутрішньовенний IgG, супроводжувалося позитивною клінічною та лабораторною динамікою, що створювало умови для залучення АРВТ уже після 2-го тижня комплексної терапії.

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

Список літератури

1. Зозуляк В.І., Зозуляк Н.В., Пилипенко І.І. Особливості порушення біохімічних показників функції печінки у хворих на деструктивний туберкульоз легень та їхня корекція // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2 (21). – С. 85–89. http://tubvil.vitapol.com.ua/svzhij_nomer.php?nid=21.
2. Мальцев Д.В. Иммуноглобулиноterapia сепсиса // Хірургія України. – 2016. – № 2. – С. 120–127. http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/hirurg/hir58i23isu2i16.
3. Матвієнко Ю.О., Панасюкова О.Р. Гіперчутливість до протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень // Астма та алергія. – 2018. – № 2. – С. 12–19. doi: 10.31655/2307-3373-2018-2-12-19.
4. Наказ МОЗ України від 25.02.2020 № 530 «Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі».
5. Окусок О.М., Гришук Л.А. Вплив токсичного ураження печінки на ефективність лікування хіміорезистентного туберкульозу легень // Інфекційні хвороби. – 2016. – № 4. – С. 77–81. doi: 10.11603/1681-2727.2016.4.7220.
6. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Клинические проявления и эффективность лечения больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ-инфекция и гепатитом // Туберкулез и болезни легких – 2017. – № 95 (9). – С. 25–29. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-25-29.
7. Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Погребна М.В. та ін. Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерії туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. – №2 (25). – С. 22–29. http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/tubvil/tub25i25i2016-3.
8. Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Процик Л.М., Погребна М.В. та ін. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД) // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2017. – № 4 (31). – С. 21–28. http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/tubvil/tub31itub-4-17-05.
9. Шальмін О.С., Ясінський Р.М., Растворов О.А. та співавт. Чинники ризику прогресування та критерії оцінки перебігу ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу легень // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 4. – С. 58–63. http://tubvil.vitapol.com.ua/svzhij_nomer.php?nid=19.
10. Gomez H.G., Gonzalez S.M., Londoño J.M. et al. Immunological characterization of compensatory anti-inflammatory response syndrome in patients with severe sepsis: a longitudinal study // Crit. Care. Med. – 2014. – Vol. 42 (4). – P. 771–780. doi: 10.1097/ccm.000000000000100/.
11. James C.M. Brust, N. Sarita Shah, Koleka Mlisana. Improved Survival and Cure Rates With Concurrent Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis–Human Immunodeficiency Virus Coinfection in South Africa // Clin. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 66 (15). – P. 1246–1253. doi: 10.1093/cid/cix1125.
12. Lee S.S., Lee C.M., Kim T.H. et al. Frequency and risk factors of drug-induced liver injury during treatment of multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2016. – Vol. 20, N 6. – P. 800–805. doi: 10.5588/ijtld.15.0668.
13. WHO. Global tuberculosis Control report. WHO report [Text] WHO. – 2018. – Geneva, Switzerland. – 273 p. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.

Н.А. Мацегора, А.В. Капрош
Одесский национальный медицинский университет

Эффективность применения иммуноглобулина G у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом в сочетании с ВИЧ с уровнем CD4⁺-лимфоцитов от 200 до 50 кл/мкл по данным биохимических исследований

Цель работы — изучить эффективность проведения иммуноглобулинотерапии у больных ко-инфекцией лекарственно-устойчивый туберкулез (ЛУ-ТБ)/ВИЧ при уровне CD4⁺-лимфоцитов от 200 до 50 кл/мкл на основании исследования динамики биохимических показателей.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 52 пациента в возрасте от 20 до 55 лет, средний возраст составлял $(37,2 \pm 7,8)$ лет. Все больные были ВИЧ-позитивными, с лабораторно подтвержденным ЛУ-ТБ, с устойчивостью микобактерии к препаратам первого и второго ряда. Больные ЛУ-ТБ/ВИЧ были распределены так: группа 1 (контрольная) — 26 больных ЛУ-ТБ/ВИЧ, получавшие стандартное лечение антимикобактериальными препаратами (АМБП) второго ряда и антиретровирусной терапией; группа 2 (основная) — 26 больных ЛУ-ТБ/ВИЧ, получавшие также стандартное лечение АМБП второго ряда и АРВТ, с дополнением комплексной терапии внутривенным иммуноглобулином G (IgG).

Результаты и обсуждение. На фоне проводимого лечения динамика изменений биохимических показателей была следующей: у пациентов контрольной группы уже после первых 2 нед приема АМБП происходило увеличение интоксикационной нагрузки на органы гепатобилиарной и мочевыделительной систем, что приводило, с одной стороны, к дисфункции печени с гипербилирубинемией, повышением активности трансаминаз, реакции тимолового помутнения, а с другой — к развитию почечной недостаточности с гиперкреатининемией, гиперурикемией, азотемией и олигурией. В результате своевременное назначение АРВТ (через 2 нед после АМБП) у 19 (73,1 %) больных было невозможным и осуществлялось гораздо позже желаемых сроков (через 2–3 мес).

Лечение больных с коморбидной патологией ЛУ-ТБ/ВИЧ, которое на фоне комплексной терапии включало внутривенный IgG, сопровождалось положительной клинической и лабораторной динамикой, что создавало условия для назначения АРВТ уже после 2-й недели комплексной терапии, согласно разработанного метода лечения.

Выводы. Использование иммунологически направленного лечения внутривенным IgG позволило успешно назначать АРВТ больным основной группы уже через 2 нед от начала приема АМБТ, что является весьма целесообразным для предупреждения побочных реакций, повышения эффективности лечения и уменьшения показателей летальности у больных с коморбидной патологией ЛУ-ТБ/ВИЧ с глубокой иммуносупрессией.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ, туберкулез с лекарственной устойчивостью.

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

The effectiveness of immunoglobulin G application in patients with drug-resistant tuberculosis/HIV with CD4⁺ lymphocytes from 200 to 50 cells/ μ l according to biochemical data

Objective — to study the effectiveness of immunoglobulin therapy in patients with co-infection of drug-resistant tuberculosis (DR-TB)/HIV at the level of CD4⁺ lymphocytes from 200 to 50 cells/ μ l, based on a study of the dynamics of biochemical parameters.

Materials and methods. The study involved 52 patients aged 20 to 55 years, with a mean age of (37.2 ± 7.8) years. All patients were HIV-positive with laboratory-confirmed DR-TB with mycobacterial resistance to first- and second-line drugs. Patients with DR-TB/HIV were distributed as follows: 1 group (control) — 26 patients with DR-TB/HIV, receiving standard treatment of second-line AMBP and ARVT;

group 2 (main) – 26 patients with DR-TB/HIV, who also received standard treatment of second-line AMBP and ARVT, with the addition of complex therapy with intravenous immunoglobulin G (IgG).

Results and discussion. Against the background of treatment, the dynamics of changes in biochemical parameters was as follows: patients in the control group, after the first 2 weeks of AMBP, there was an increase in intoxication load on the hepatobiliary and urinary systems, which led, on the one hand, to dysfunction liver with hyperbilirubinemia, increased transaminase activity, thymol turbidity, and on the other – to the development of renal failure with hypercreatininemia, hyperuricemia, azotemia and oliguria. As a result, timely appointment of ARVT (2 weeks after AMBP) in 19 (73.1 %) patients was impossible and was carried out much later than desired (after 2–3 months).

Treatment of patients with comorbid pathology of DR-TB/HIV, which included complex intravenous IgG on the background of complex therapy, was accompanied by positive clinical and laboratory dynamics, which created conditions for ARVT involvement after the second week of complex therapy according to the developed treatment method.

Conclusions. The use of immunologically targeted treatment with intravenous IgG made it possible to successfully prescribe ARVT to patients of the main group in 2 weeks from the start of AMBT, which is very useful to prevent adverse reactions, increase treatment efficacy and reduce mortality in patients with comorbid DR-TB/HIV in a state of deep immunosuppression.

Keywords: tuberculosis, HIV, drug-resistant tuberculosis.

Контактна інформація:

Капрош Антоніна Вікторівна, асист. кафедри фтизіопульмонології
65003, Одеса, Французький бульв., 40
E-mail: dr.kaprosh@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 27 серпня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Матсегора Н.А., Капрош А.В. Ефективність застосування імуноглобуліну G у хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз у поєднанні з ВІЛ з рівнем CD4⁺-лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл за даними біохімічних досліджень // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2021.— №3.— С. 43–50. doi: 10.30978/TB-2021-3-43.
- Matsegora NA, Kaprosh AV. The effectiveness of immunoglobulin G application in patients with MDR-TB/HIV with CD4⁺ lymphocytes from 200 to 50 cells/ μ l according to biochemical data. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021;3:43-50. doi:10.30978/TB-2021-3-43.



Г.Г. Голка, В.В. Веснін, В.В. Бурлака, А.О. Олійник, О.Г. Фадєєв,
Е.Ю. Фролова-Романюк
Харківський національний медичний університет

Сучасний підхід до діагностики туберкульозного спондиліту (огляд літератури)

Мета роботи — провести системний аналіз наукової літератури щодо сучасного стану діагностики хворих на туберкульозний спондиліт (ТС) та визначити перспективи вдосконалення діагностики цього захворювання.

Матеріали та методи. Для проведення зазначеної роботи нами проаналізовано 118 літературних джерел з бази *PubMed* за записами *Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. Diagnosis of tuberculous spondylitis* та 26 із них обрано для докладного вивчення.

Результати та обговорення. Було з'ясовано, що ТС є найтяжчою клінічною формою кістково-суглобового туберкульозу (КСТ), яка становить серйозну медико-соціальну проблему. Відсоток діагностичних помилок при ТС дуже високий, і рівень його за останні десятиліття має явну тенденцію до підвищення. Діагностична пауза при цьому захворюванні, як правило, триває не менше трьох місяців. Клініко-рентгенологічні дослідження є найбільш доступними і широко застосовуються в світі, є основою для встановлення діагнозу КСТ. З позиції доказової медицини, верифікований (доведений) діагноз КСТ повинен базуватися на даних бактеріологічного та гістологічного дослідження патологічного матеріалу.

Досить часто перебіг ТС супроводжується явищами патоморфозу, що суттєво ускладнює диференціальну діагностику. У наукових публікаціях недостатньо уваги приділено питанням етіологічної діагностики захворювання, а традиційні методи клініко-променевого досліджень мають значний відсоток діагностичних помилок.

Висновки. Діагностика ТС у сучасних умовах переважно відбувається на пізніх стадіях (у запущеній формі), що зумовлює суттєві труднощі в лікуванні цієї категорії пацієнтів.

Доцільно вдосконалювати методи етіологічної діагностики ТС з наступними дослідженнями чутливості збудника захворювання до антибактеріальних препаратів, що є однією з головних умов успішного лікування.

Ключові слова

Діагностика туберкульозного спондиліту, клініко-лабораторні методи дослідження, бактеріологічні методи дослідження.

Ураження хребта при туберкульозі відомі з глибокої давнини. Згадка про це захворювання трапляється ще в працях Гіппократа і Галена [1, 12]. Згідно з даними Л.А. Галинської та співавт. [7] численні історичні документи та матеріали медичних досліджень свідчать про

повсюдне поширення цієї форми кістково-суглобового туберкульозу (КСТ) у далекому минулому. У 1779 р. було наведено перший докладний опис основних його симптомів — горба, пов'язаного з ним паралічу і напливних абсцесів — англійським хірургом Персівеллом Потті, іменем якого хворобу названо в англійській літературі (Pott's disease) [14, 23].

Літературні дані свідчать про те, що туберкульоз на сьогодні залишається однією з поширених інфекцій, що становить глобальну загрозу

для здоров'я населення більшості країн, включаючи економічно розвинені [2, 8, 10, 15].

Відносно сприятливі показники щодо позалегенового туберкульозу (ПЛТ) у нашій країні не відображають реальної картини. Це пояснюється, по-перше, пізніми клінічними виявами позалегенових форм туберкульозу та запізнілою діагностикою, переважно за зверненням, по-друге — великою часткою хворих, що перебувають під наглядом лікарів загальної лікувальної мережі з помилковими діагнозами, а також із відсутністю роботи щодо раннього виявлення та встановлення діагнозу на пізніх термінах [8, 9].

До факторів, що змушують нас оцінити опубліковані показники захворюваності ПЛТ як такі, що не відповідають дійсності, належать також великі відмінності захворюваності між окремими територіальними утвореннями, а також той факт, що питома вага ПЛТ у високорозвинених країнах складає 1/4 (Австралія, Німеччина, Швейцарія), 1/3 (США) і майже 1/2 (Канада) серед усіх виявлених форм туберкульозу [11, 13, 17, 24].

Отже, епідеміологічна ситуація щодо ПЛТ у нашій країні характеризується значною кількістю не виявлених хворих.

Найчастішою локалізацією ураження є грудний (50 %) і поперековий (40 %) відділи хребта, а при поширених формах — грудо-поперековий [2, 3, 11, 25]. Ураження шийного та крижового відділів хребта трапляється у 5–6 % випадків. Частка туберкульозного спондиліту (ТС) у структурі КСТ досягає 50–60 % [4, 10, 18, 26]. ТС є найтяжчою клінічною формою КСТ, що становить серйозну медико-соціальну проблему, оскільки на тлі стабілізації статистичних показників виявлення захворювання часто відбувається на пізніх стадіях, що призводить до зростання кількості ускладнень (абсцеси, нориці, деформації хребта, неврологічні порушення) — до 80 % випадків і значної інвалідизації хворих — до 70–90 % [11, 17]. Основна причина пізньої діагностики — це недостатня настороженість профільних фахівців [3, 12, 14, 22]. Деякі автори акцентують увагу на відсутності статистичного обліку ПЛТ при поєднаних із туберкульозом формах ураження [3, 10].

У зв'язку з тим що туберкульозний каріозний процес починається зі специфічного запалення, уражуються відділи скелета, найбагатші на червоний кровотворний (мієлоїдний) кістковий мозок (губчаста кісткова речовина) [1, 10, 21].

Відомо, що найбільша кількість мієлоїдного кісткового мозку зосереджена в тілах хребців, саме тому туберкульозне запалення розвивається найчастіше в передньому опорному комплексі хребта.

Туберкульозне вогнище може розвиватися в центральних ділянках тіла хребця — центральний тип ураження з невеликим захопленням міжхребцевих дисків; але частіше процес локалізується в прилеглих один до одного ділянках тіл хребців і в міжхребцевих ділянках диска — міжхребцевий тип ТС. На сусідні хребці туберкульозне запалення поширюється двома шляхами: позадисковим і внутрішньодисковим [1, 2, 10].

Слід зазначити, що зменшення висоти міжхребцевого хряща є однією з ранніх ознак спондиліту і залежить перш за все від зменшення пружності всіх його елементів, особливо пульпозного ядра, яке при проростанні або перфорації хрящової пластинки остаточно позбавляється щільного покриву, розтікається і розм'якшується. Звуженню міжхребцевої щілини сприяє також рефлекторне підвищення тону м'язів, що виникає у зв'язку з перифокальним запаленням.

Напливні абсцеси при ТС розцінюють як вторинний активний туберкульозний процес переважно в м'якій клітковині і в сполучнотканинних утвореннях, який за походженням пов'язаний з основним кістковим ураженням. Ця гранулематозна тканина в стінках напливного абсцесу легко піддається колікваційному некрозу [1, 2, 20]. Крім м'язів, запальний процес може охопити прилеглі органи і тканини (стінка глотки, стравоходу, аорти, кишечника, легень) [1, 8, 11].

Шляхи поширення, протяжність і форма паравертебральних абсцесів при туберкульозі також залежать від анатомо-топографічних особливостей ураженої ділянки. Для шийного відділу характерним є формування превертебрального (заглоткового) абсцесу. У грудному відділі абсцеси зазвичай паравертебральні і можуть поширюватися в легеневу тканину або по міжм'язових просторах у м'які тканини спини [2, 24]. При спондиліті нижньогрудних хребців нерідко відбувається «поширення» туберкульозної гранульоми за очеревинний простір із формуванням абсцесів по ходу великого поперекового м'яза (псоас-абсцеси) [2, 11]. Специфічний абсцес у поперековому відділі хребта здебільшого поширюється заочеревинно в товщі *m. iliopsoas*, утворюючи одно- або двобічні скупчення в попереково-клубовій ділянці й іноді поширюючись через м'язову лауну на стегно і нижче. У разі попереково-крижової локалізації туберкульозний абсцес зміщує передню поздовжню зв'язку, утворюючи пресакральний абсцес. Абсцес приховує в собі постійну небезпеку кількох видів: токсичну (тяжка туберкульозна інтоксикація), механічну (стиснення прилеглих, особливо життєво важливих органів) та інфекційну (прорив і вторинне інфікування) [1, 10, 11].

Мета роботи — провести системний аналіз наукової літератури щодо сучасного стану діагностики хворих на ТС та визначити перспективи вдосконалення діагностики цього захворювання.

Матеріали та методи

Для проведення зазначеної роботи нами проаналізовано 118 літературних джерел з бази *PubMed* за записами *Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. Diagnosis of tuberculous spondylitis* та 26 із них обрано для докладного вивчення.

Результати та обговорення

Одна з основних умов успішного лікування ТС — своєчасна діагностика цього захворювання до розвитку загрозливих ускладнень, таких як неврологічний дефіцит, напливні абсцеси, нориці, деформація хребта тощо.

Діагностика туберкульозу хребта будується на зіставленні клінічних, лабораторних, бактеріологічних, рентгенологічних даних, результатів нових методів променевої діагностики. Слід враховувати характерний поступовий і тривалий розвиток захворювання, анамнестичні дані, супутні туберкульозні ураження інших органів, наявність контактів з туберкульозними хворими. Водночас трапляються форми захворювання, що суттєво відрізняються від типової клінічної картини, з гострими запальними виявами, стертими імунологічними показниками на тлі ослабленого імунітету [3, 12, 16].

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

Мікробіологічні дослідження відіграють найважливішу роль як при легеневому туберкульозі, так і у виявленні, діагностиці та диференціальній діагностиці ТС, виборі раціональних схем хіміотерапії та оцінюванні їхньої ефективності, а також у прогнозуванні перебігу інфекційного процесу. Особливістю будь-якого патологічного матеріалу при позалегенових формах туберкульозу є олігобацилярність, що зумовлює особ-

ливу ретельність при проведенні мікробіологічного дослідження [4, 5, 14, 17]. Найдоступнішим патологічним матеріалом для бактеріологічного дослідження при ТС є гній напливних абсцесів. При норицевих формах спондиліту можливим є взяття матеріалу з норицевого ходу.

Окрім цього, важливим джерелом патологічного матеріалу для бактеріологічного дослідження служать оперативні втручання. Матеріал може складатися із гнійно-некротичних мас, грануляцій, рубцевої тканини, кісткових фрагментів. Мікробіологічне дослідження охоплює мікроскопію, культуральне дослідження (посів), видову ідентифікацію виділеної культури і визначення лікарської стійкості збудника до протитуберкульозних препаратів [4, 5, 13].

Світлова мікроскопія за Цілем—Нільсеном дає змогу виявити кислотостійкі мікобактерії за їхньої концентрації понад 5000 в 1 мл досліджуваного матеріалу. Культуральний метод дослідження, або метод посіву, відрізняється більшою чутливістю і має низку переваг порівняно з методом мікроскопії. Він дає можливість виявляти мікобактерії туберкульозу (МБТ) за наявності в досліджуваному матеріалі кількох десятків життєздатних особин збудника [6, 16].

Одним із сучасних методів ідентифікації виду мікобактерії та швидкого визначення лікарської стійкості є молекулярно-генетичний метод з використанням полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР). Його застосовують як додатковий у складних диференційно-діагностичних випадках у висококваліфікованих лабораторіях. ПЛР дає змогу протягом кількох годин виявити унікальні за послідовністю дезоксирибонуклеїнові кислоти (ДНК), специфічні для МБТ [5, 6, 13, 16, 24].

Слід зазначити, що якщо у процесі аналізу біологічних рідин (мокротиння, промивних мас бронхів, лаважу, ліквору, сечі тощо) у процесі передпосівної обробки відбувається концентрування вихідного матеріалу при центрифугуванні, то зразки тканин і кісток концентрувати неможливо. При позалегенових локалізаціях використовують малий обсяг матеріалу, тому висока ймовірність того, що при незначній кількості МБТ у зразку вони не потраплять у досліджуваний фрагмент. Крім того, надлишок ДНК у досліджуваному матеріалі перешкоджає проведенню специфічної ПЛР, а будь-який зразок тканини містить, крім цільової ДНК, незрівнянно більшу кількість ДНК клітин господаря. За умови високого вмісту МБТ у тканинах застосовують розведення виділеної ДНК, але в олігобацилярних зразках (що характерно для ПЛТ) розведення може призвести до втрати цільової ДНК [5, 13, 16].

На сьогодні відповідно до положень доказової медицини обґрунтовано необхідність упровадження в практику етіологічної діагностики туберкульозу органів дихання нових технологій культивування і визначення фенотипічної лікарської стійкості МБТ (автоматизована система ВАСТЕС MGIT 960), методів аналізу специфічної ДНК і мутацій, асоційованих зі стійкістю збудника до протитуберкульозних препаратів [6, 21, 22]. Причому в разі ПЛТ етіологічна діагностика не є обов'язковою, а діагностика КСТ і ТС, зокрема, ґрунтується на двох базових блоках: клініко-рентгенологічних даних і даних лабораторних досліджень. Клініко-рентгенологічні дослідження є найдоступнішими і широко застосовуваними у світі, будучи основою для встановлення діагнозу КСТ. Дані комп'ютерної томографії і магнітно-резонансної томографії дають змогу за умови високої кваліфікації лікаря досить чітко диференціювати ТС від спондиліту іншої інфекційної природи [3, 10, 24]. Але з позиції доказової медицини верифікований (доведений) діагноз КСТ має базуватися на даних бактеріологічного та гістологічного дослідження патологічного матеріалу [11, 12, 17].

Класичний гістологічний метод дослідження вимагає великого професійного досвіду. Туберкульоз є типовим представником гранулематозних хвороб, тому наявність добре сформованих епітеліоїдних гранулом, казеозного некрозу і детекція етіологічного агента в препараті для мікроскопії, пофарбованому за Цілем–Нільсеном, є обов'язковими для встановлення діагнозу «туберкульозний спондиліт» у розвинених країнах світу і деяких країнах СНД (Казахстан, Росія). У нашій державі діагноз КСТ переважно встановлюють на підставі лише клініко-рентгенологічних даних. Така ситуація зумовлена відсутністю науково-методичного центру, який би координував спеціалізовану медичну допомогу хворим з ПЛТ, незначною кількістю спеціалізованих відділень, які в змозі надавати сучасну високотехнологічну допомогу хворим з КСТ, та їхнім недостатнім оснащенням сучасною діагностичною апаратурою [2, 8, 9].

За даними зарубіжних авторів, верифікація діагнозу гістологічними методами становить від 28,6 до 60 % [2, 6, 17, 22]. При цьому зазначено, що при КСТ у біопсійних слайдах з вогнища деструкції кількість гранулом часто буває значно меншою, ніж при туберкульозі легень. Усе більше з'являється повідомлень про відсутність класичної морфологічної картини туберкульозного горбика при імуносупресивних станах хворого і за наявності ко-інфекції у вогнищі [6, 10, 19, 23].

Застосування нових технологій у патоморфологічних дослідженнях, таких як імуногістохімічна реакція і ПЛР в реальному часі, значно підвищують відсоток позитивних знахідок (від 40–50 до 80–90 %), що вирішує проблему диференціальної діагностики [4, 6, 13, 17].

Бактеріологічне підтвердження діагнозу залишається «золотим стандартом» фтизіатрії і є найбільш специфічним, з одного боку, і найбільш складним — з іншого. Часто мала кількість діагностичного матеріалу, низьке бактеріальне навантаження (олігобацилярність) та наявність інгібіторів росту *m. tuberculosis* (наявність крові в матеріалі) роблять бактеріологічні методи діагностики КСТ малоінформативними [5, 6, 13, 16].

Вміст *m. tuberculosis* у легневих зразках коливається в діапазоні 10–100 бацил/мл, тоді як у зразках, отриманих від хворих КСТ, — менше ніж 1×10 , тобто в 10 разів менше, що знижує інформативність дослідження [4, 6, 17, 22]. Чутливість методу мікроскопії за Цілем–Нільсеном при перегляді позалегневих зразків становить 10–37 % [5, 12, 14].

Справжнім проривом, з точки зору стандартизації технології посіву та прискорення термінів отримання результату, стали автоматизовані системи культивування *m. tuberculosis*. Відмінністю цих методів є застосування як поживного середовища рідкої основи (Middlebrook 7H9) з різними способами детекції росту: колориметричним (системи MB/Bact і Bact/ALERT, Франція), радіометричним (ВАСТЕС 460, США) і люмінесцентним (ВАСТЕС 9000-MGIT 960, США) [13, 16, 24].

При посіві операційного матеріалу від хворих ТС у дослідженні китайських авторів позитивний результат отримано в 43,8 % випадків (31 пацієнт) [15], французьких — у 16,2 % (37 пацієнтів) [21], в індійських — у 39,1–49,2 % випадків (65 пацієнтів) [24].

Як зазначалося вище, молекулярно-генетичний метод заснований на детекції нуклеотидної послідовності IS6110 — маркера мікобактерій туберкульозного комплексу (*Mycobacterium tuberculosis complex*). Метод ПЛР у режимі реального часу (ПЛР-РЧ) дає змогу виявляти ДНК збудника при олігобацилярності матеріалу і нездатності *m. tuberculosis* рости на штучних поживних середовищах. Аналітична чутливість методу складає від 500 бацил/мл [5, 6, 16]. Діагностиці туберкульозу легень та деяких форм ПЛТ (урологічний, туберкульоз очей) молекулярно-генетичними методами присвячено порівняно багато статей, причому всі автори визнають цей метод як найбільш перспективний для верифікації діагнозу. Разом з цим, етіологічній діагностиці ТС методом ПЛР при-

свячено небагато робіт. Слід зазначити, що в багатьох дослідженнях була відсутня контрольна група пацієнтів із захворюванням хребта нетуберкульозної етіології, що необхідно для розрахунку специфічності методу [13, 16].

У цілому, коли референтним методом є гістологічне підтвердження діагнозу, метод ПЛР показує дуже хорошу діагностичну ефективність — 70,0–89,7 %. Але ризик отримання хибнопозитивних відповідей може погіршувати результат дослідження. Автори відзначають можливе інгібування реакції ампліфікації через часту наявність у позалегенових зразках крові білка хазяїна [6, 10, 17].

В оглядових статтях, присвячених ТС, написаних з клінічної точки зору, бактеріологічній діагностиці не приділено належної уваги через тривалість отримання результату або малу вибірку поданих випадків ТС [2, 3, 18, 20, 24]. Слід зазначити, що ці дані наведено переважно в працях індійських, китайських та російських дослідників.

Відсоток діагностичних помилок при ТС дуже високий, і його рівень за останні десятиліття має явну тенденцію до підвищення [9, 11, 22].

Широке застосування при лікуванні спондилітів антибактеріальних препаратів без урахування чутливості бактерій до них змінило реактивність мікро- і макроорганізму, внаслідок чого збільшилася кількість млявоплинних атипичних форм захворювання і, відповідно, зріс відсоток діагностичних помилок та ускладнених форм. У зв'язку з патоморфозом ТС нерідко має місце атипичний перебіг захворювання, клінічні вияви

якого не відповідають звичній картині специфічного спондиліту [1, 2, 15].

Отже, при діагностиці ТС, крім візуального огляду, під час якого оцінюють ступінь деформації хребта, вираженість неврологічної симптоматики, застосовують також променеві, бактеріологічні, цитологічні та/або гістологічні методи дослідження. Проте навіть за наявності високотехнологічних методів діагностики ТС до сьогодні виявляють у 40–70 % випадків на пізніх стадіях, а поширені й ускладнені форми — у 70–80 % дорослих пацієнтів [3, 9, 12]. Пов'язано це з багатьма факторами, одним з яких є відсутність чутливого методу виявлення ТС на ранніх стадіях. При цьому слід враховувати, що ТС — соціально значуще захворювання, яке вимагає своєчасної діагностики, доступної для всіх груп пацієнтів.

Усе наведене вище підтверджує доцільність підвищення ефективності етіологічної діагностики ТС, оскільки традиційні методики клініко-рентгенологічних досліджень дають високий відсоток діагностичних помилок.

Висновки

Діагностика ТС у сучасних умовах здебільшого відбувається на пізніх стадіях (у запущеній формі), що зумовлює суттєві труднощі в лікуванні цієї категорії пацієнтів.

Доцільно вдосконалювати методи етіологічної діагностики ТС із наступними дослідженнями чутливості збудника захворювання до антибактеріальних препаратів, що є однією з головних умов успішного лікування.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція, дизайн дослідження — Г.Г. Голка, В.В. Веснін; збір матеріалу — В.В. Бурлака, Е.Ю. Фролова-Романюк, О.Г. Фадєєв; обробка матеріалу та написання тексту — Г.Г. Голка, В.В. Веснін, А.О. Олійник; редагування тексту — Г.Г. Голка.

Список літератури

1. Ариэль Б.М., Беллендир Э.Н. Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза // Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина: 2-е изд. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2008. — С. 82–87.
2. Баринов В.С., Мальченко О.В., Ариэль Б.М. и др. Внелегочный туберкулез / под ред. Н.А. Браженко. — СПб: СпецЛит, 2013. — 395 с.
3. Вишневский А.А., Бурлаков С.В., Решетнева Е.В. и др. Клинические особенности диагностики туберкулезного спондилита // Вопросы травматологии и ортопедии. — 2012. — № 4. — С. 47–53.
4. Вишневский Б.И., Маничева О.А., Вишневский Е.Б. и др. Особенности бактериовыделения и лекарственной устойчивости микобактерий при внелегочном туберкулезе // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2006. — № 11. — С. 18–21.
5. Вишневский Б.И., Маничева О.А., Яблонский П.К. Вирулентность *Mycobacterium Tuberculosis* // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Т. 4, № 4. — С. 319–330.
6. Вязовая А.А., Мокроусов И.В., Журавлев В.Ю. и др. Молекулярная характеристика мультирезистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных на Северо-Западе России // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2016. — Т. 34, № 1. — С. 30–33. doi: 10.18821/0208-0613-2016-34-1-30-33.
7. Галинская Л.А. Туберкулез. Профилактика и лечение. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2013. — 188 с.
8. Голка Г.Г., Веснін В.В., Олійник А.О. та ін. Етіологічна діагностика туберкульозного спондиліту // Травма. — 2019. — Т. 20, № 2. — С. 96–101. doi: 10.22141/1608-1706.2.20.2019.168026.
9. Курпіта В., Кузін І., Рябченко К. та ін. Туберкульоз в Україні: Аналітико-статистичний довідник за 2018 рік. — К.: Центр громадського здоров'я МОЗ України, 2019. — 45 с. URL: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2018_dovidnyk.pdf.
10. Левашев Ю.Н., Гарбуз А.Е. Костно-суставной туберкулез. От П.Г. Корнева до наших дней: монография. — М.: Медицина и жизнь, 2003. — 293 с.
11. Левашев Ю.Н., Мушкин А.Ю., Гришко А.Н. Внелегочный туберкулез в России: официальная статистика и реальность // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2006. — Т. 83, № 11. — С. 3–6.
12. Перельман М.И. Заглянем вперед... // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 12. — С. 3–4.

13. Ajantha G.S., Shetty P.C., Kulkarni R.D. et al. PCR as a diagnostic tool for extra-pulmonary tuberculosis // J. Clin. Diagn. Res. – 2013. – Vol. 7, N 6. – P. 1012–1015. doi: 10.7860/JCDR/2013/5425.3075.
14. An H.S., Seldomridge J.A. Spinal infections: diagnostic tests and imaging studies // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2006. – Vol. 444. – P. 27–33. doi: 10.1097/01.blo.0000203452.36522.97.
15. Denkinger C.M., Schumacher S.G., Gilpin C. et al. Guidance for the Evaluation of Tuberculosis Diagnostics That Meet the World Health Organization (WHO) Target Product Profiles: An Introduction to WHO Process and Study Design Principles // J. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 220, suppl. 3. – P. S91–S98. doi: 10.1093/infdis/jiz097.
16. Engström A. Fighting an old disease with modern tools: characteristics and molecular detection methods of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // Infect. Dis. (Lond). – 2016. – Vol. 48, N 1. – P. 1–17. doi: 10.3109/23744235.2015.1061205.
17. Jain A.K. Tuberculosis of the spine: a fresh look at an old disease // J. Bone Joint Surg. Br. – 2010. – Vol. 92, N 7. – P. 905–913. doi: 10.1302/0301-620X.92B7.24668.
18. Jiang T., Zhao J., He M. et al. Outcomes and Treatment of Lumbosacral Spinal Tuberculosis: A Retrospective Study of 53 Patients // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, N 6. – P. e0130185. doi: 10.1371/journal.pone.0130185.
19. Khanna K., Sabharwal S. Spinal tuberculosis: a comprehensive review for the modern spine surgeon // Spine J. – 2019. – Vol. 19, N 11. – P. 1858–1870. doi: 10.1016/j.spinee.2019.05.002.
20. Li L., Zhang Z., Luo F. et al. Management of drug-resistant spinal tuberculosis with a combination of surgery and individualised chemotherapy: a retrospective analysis of thirty-five patients // Int. Orthop. – 2012. – Vol. 36, N 2. – P. 277–283. doi: 10.1007/s00264-011-1398-0.
21. Mehta P.K., Raj A., Singh N. et al. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2012. – Vol. 66, N 1. – P. 20–36. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.00987.x.
22. Moon M.S. Tuberculosis of spine: current views in diagnosis and management // Asian Spine J. – 2014. – Vol. 8, N 1. – P. 97–111. doi: 10.4184/asj.2014.8.1.97.
23. Rasouli M.R., Jhan A., Randhev D. et al. MRI in spinal tuberculosis: Its use in early diagnosis and initiation of anti-tubercular therapy // Int. J. Orthop. Sciences. – 2018. – Vol. 4, N 4. – P. 208–210. doi: 10.22271/ortho.2018.v4.i4d.39.
24. Rasouli M.R., Mirkoohi M., Vaccaro A.R. et al. Spinal tuberculosis: diagnosis and management // Asian Spine J. – 2012. – Vol. 6, N 4. – P. 294–308. doi: 10.4184/asj.2012.6.4.294.
25. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse Events Associated With the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis // Am. J. Ther. – 2016. – Vol. 23, N 2. – P. e521–e530. doi: 10.1097/01.mjt.0000433951.09030.5a.
26. Wu W., Lyu J., Liu X. et al. Surgical Treatment of Thoracic Spinal Tuberculosis: A Multicenter Retrospective Study // World Neurosurg. – 2018. – Vol. 110. – P. e842–e850. doi: 10.1016/j.wneu.2017.11.126.

Г.Г. Голка, В.В. Веснин, В.В. Бурлака, А.А. Олейник, О.Г. Фадеев, Э.Ю. Фролова-Романюк
Харьковский национальный медицинский университет

Современный подход к диагностике туберкулезного спондилита (обзор литературы)

Цель работы — провести системный анализ научной литературы о современном состоянии диагностики больных туберкулезным спондилитом (ТС) и определить перспективы совершенствования диагностики данного заболевания.

Материалы и методы. Для проведения указанной работы нами проанализированы 118 литературных источников из базы *PubMed* по записям *Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. Diagnosis of tuberculous spondylitis* и 26 из них отобраны для детального изучения.

Результаты и обсуждение. Было выяснено, что ТС является наиболее тяжелой клинической формой костно-суставного туберкулеза (КСТ), которая представляет серьезную медико-социальную проблему. Процент диагностических ошибок при ТС очень высок, и уровень его в последние десятилетия имеет явную тенденцию к повышению. Диагностическая пауза при данном заболевании, как правило, длится не менее трех месяцев. Клинико-рентгенологические исследования являются наиболее доступными и широко применяются в мире, являясь основой для установления диагноза КСТ. С позиции доказательной медицины, верифицирован (доказано) диагноз КСТ должен базироваться на данных бактериологического и гистологического исследования патологического материала.

Достаточно часто течение ТС сопровождается явлениями патоморфоза, что существенно усложняет дифференциальную диагностику. В научных публикациях недостаточно внимания уделяется вопросам этиологической диагностики заболевания, а традиционные методы клинко-лучевых исследований имеют значительный процент диагностических ошибок.

Выводы. Диагностика ТС в современных условиях в большинстве случаев происходит на поздних стадиях (в запущенной форме), что приводит к существенным трудностям в лечении данной категории пациентов.

Целесообразно совершенствовать методы этиологической диагностики ТС с последующими исследованиями чувствительности возбудителя заболевания к антибактериальным препаратам, что является одним из главных условий успешного лечения.

Ключевые слова: диагностика туберкулезного спондилита, клинко-лабораторные методы исследования, бактериологические методы исследования.

G.G. Golka, V.V. Vesnin, V.V. Burlaka, A.O. Oliinyk, O.G. Fadieiev, E.Yu. Frolova-Romaniuk
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

A modern approach to the diagnosis of tuberculous spondylitis (literature review)

Objective – provide a systematic analysis of the scientific literature on the current state of diagnosis of patients with tuberculous spondylitis (TS), and identify prospects for improving the diagnosis of this disease.

Materials and methods. To carry out this work, we analyzed 118 literature sources from the *Pub Med* database on the records of *Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis*, *Diagnosis of tuberculous spondylitis*, and 26 of them tacked for detailed study.

Results and discussion. It was found that TS is the most severe clinical form of osteoarticular tuberculosis (OATB), which is a serious medical and social problem. The percentage of diagnostic errors in TS is very high and its level in recent decades has a clear tendency to increase. The diagnostic pause in this disease usually lasts at least three months. Clinico-radiological examinations are the most accessible and widely used in the world, being the basis for the diagnosis of OATB. From the standpoint of evidence-based medicine, a verified (proven) diagnosis of OATB should be based on data from bacteriological and histological examination of pathological material.

Quite often the course of the TS is accompanied by the phenomena of pathomorphosis, which significantly complicates the differential diagnosis. In scientific publications, insufficient attention is paid to the issue of etiological diagnosis of the disease, but traditional methods of clinical and radiological studies have a significant percentage of diagnostic errors.

Conclusions. Diagnosis of TS in modern conditions in the vast majority of cases occurs at a later stage (in the advanced form), which causes significant difficulties in the treatment this category of patients.

It is important to improve the methods of etiological diagnosis of TS with the following studies sensitivity of the pathogen to antibacterial drugs, which is one of the main conditions for successful treatment.

Keywords: diagnosis of tuberculous spondylitis, clinical laboratory, bacteriological methods.

Контактна інформація:

Голка Григорій Григорович, д. мед. н., проф., зав. кафедри травматології та ортопедії
<https://orcid.org/0000-0002-3741-8924>
61018, м. Харків, пров. Балакірева, 3-А
E-mail: gr_golka@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 19 серпня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Голка Г.Г., Веснін В.В., Бурлака В.В., Оліїник А.О., Фадєєв О.Г., Фролова-Романюк Е.Ю. Сучасний підхід до діагностики туберкульозного спондиліту (огляд літератури) // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2021. – № 3. – С. 51–57. doi: 10.30978/TB-2021-3-51.
- Golka GG, Vesnin VV, Burlaka VV, Oliinyk AO, Fadieiev OG, Frolova-Romaniuk EYu. A modern approach to the diagnosis of tuberculous spondylitis (literature review). *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*. 2021;3:51-57. doi:10.30978/TB-2021-3-51.



World Health
Organization

Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу

Модуль 2: Скринінг

Систематичний скринінг на туберкульоз*#

Туберкульоз (ТБ) – основна причина смерті, викликаної єдиним збудником інфекції, попри те, що він в основному виліковний та запобіжний. У 2019 р. з 10 млн людей, які захворіли на ТБ, приблизно 2,9 млн не було встановлено діагноз і не було повідомлено про їхній випадок захворювання Всесвітню організацію охорони здоров'я (ВООЗ). Політична декларація, прийнята Генеральною Асамблеєю ООН у вересні 2018 р. на засіданні високого рівня з питань боротьби з ТБ, зобов'язує до 2022 р., серед інших цілей, діагностувати та вилікувати 40 млн людей з ТБ. Для досягнення цієї амбіційної мети існує нагальна потреба у розробці стратегій для поліпшення діагностики та надання допомоги людям із ТБ. Однією з цих стратегій є систематичний скринінг на ТБ, включений до Стратегії боротьби з ТБ в якості центрального компонента першого рівня, спрямований на забезпечення ранньої діагностики всіх хворих на ТБ.

З метою полегшення впровадження скринінгу на ТБ на рівні країни у 2013 р. ВООЗ опублікувала настанови щодо «Систематичності скринінгу на активну форму туберкульозу: принципи та рекомендації». Після цього були проведені важливі нові дослідження, в ході яких оцінювався вплив скринінгових втручань на ТБ як на індивідуальному рівні, так і на рівні громади, а також нові дослідження, в ході яких оцінювались інноваційні інструменти для скринінгу на ТБ, зокрема використання автоматизованої діагностики ТБ за результатами цифрових рентгено-

грам, дослідження вмісту С-реактивного білка та рекомендованих ВООЗ молекулярних діагностичних експрес-тестів на ТБ серед важливих груп населення з високим ризиком захворювання на ТБ.

З огляду на ці нові розробки та на запити країн щодо отримання додаткових вказівок у 2020 р. ВООЗ скликала Групу з розробки настанов (ГРН) для вивчення доказів та оновлення настанов, виданих у 2013 р. У період з червня по жовтень 2020 р. ГРН засідала на віртуальних сесіях та запропонувала кілька нових та оновлених рекомендацій, пов'язаних зі скринінгом на ТБ. ВООЗ висловлює подяку членам ГРН, особам, які перевіряли достовірність доказів, представникам національних програм з ТБ та ВІЛ, колегам з ВООЗ, технічним та фінансовим партнерам, представникам громадянського суспільства, пацієнтам та всім іншим, хто долучився до збору даних, що використовуються для підготовки цих оновлених настанов.

Докази, які бралися до уваги для вирішення питань, які ставилися у настановах, були отримані в результаті кількох досліджень та інших випробувань, програмних даних, опитування та моделювання. Достовірність доказів та сила рекомендацій оцінювалися за допомогою методу GRADE (градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій). Рішення щодо сили рекомендації та фактичних даних залежать від рівня довіри до оцінок, а також від інших важливих міркувань, таких як прийнятність, доцільність,

© Всесвітня організація охорони здоров'я, 2021

* WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: Screening – Systematic screening for tuberculosis disease
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676>

Переклад виконано ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України».

Цей переклад не є офіційним перекладом Всесвітньої організації охорони здоров'я. Всесвітня організація охорони здоров'я не несе відповідальності за зміст і точність цього перекладу. Оригінальне видання англійською мовою є автентичним виданням. З повним текстом перекладу можна ознайомитись за посиланням: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/kerivni-dokumenti-z-tb>

використання ресурсів та вплив на справедливість у галузі охорони здоров'я.

Застосування рентгенографії органів грудної клітки (рентгену грудної клітки, або РГК) в якості скринінгового інструменту для виявлення захворювання на ТБ у кількох групах населення, зокрема серед загальної популяції, людей, які живуть з ВІЛ, людей молодше 15 років, які контактують з хворими на ТБ, та інших груп високого ризику. В усіх розглянутих популяціях РГК було визнано чутливим скринінговим інструментом, який, за відсутності достатньої специфічності для підтвердження діагнозу ТБ, відіграє важливу роль у ранньому виявленні ТБ у дітей та дорослих, які перебувають у групі підвищеного ризику захворювання на ТБ, а також має потенціал до зменшення тягаря ТБ серед населення у поєднанні з раннім лікуванням.

В останні роки були розроблені та впроваджені програмні пакети для комп'ютерної медичної діагностики (КМД) для автоматизованого виявлення та інтерпретації цифрових зображень РГК і надання числового показника, що свідчить про ймовірність розвитку ТБ. Для розробки рекомендацій щодо скринінгу та сортування ТБ було розглянуто три незалежні оцінки КМД. Точність діагностики та загальна ефективність програмного забезпечення для КМД були подібними до інтерпретації цифрового РГК людиною як у скринінговому контексті, так і в контексті сортування. За оцінками, існують значні відмінності в діагностичній точності в різних контекстах, тобто для використання КМД необхідно провести калібрування з урахуванням цілі та середовища, в якому вона впроваджуватиметься.

С-реактивний білок (С-РБ) — це показник запалення, який можна виміряти за допомогою аналізів за місцем лікування на зразках капілярної крові, забраній з пальця. Точність дослідження вмісту С-РБ для виявлення бактеріологічно підтвердженого ТБ у людей, які живуть з ВІЛ, оцінювали за допомогою метааналізу даних окремих пацієнтів, які пройшли скринінг в умовах високого та середнього тягаря. Встановлено, що С-РБ має подібну чутливість та вищу або подібну специфічність до скринінгу симптомів у всіх протестованих частинах популяції. Визначення С-РБ забезпечує більшу клінічну точність порівняно із застосуванням рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ серед пацієнтів, які живуть з ВІЛ, які можуть пересуватися і які нещодавно розпочали лікування та ще не проходять антиретровірусного лікування, оскільки в цій частині популяції точність чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ низька.

Рекомендовані ВООЗ молекулярні діагностичні експрес-тести на ТБ (молекулярні діагностичні експрес-тести (мВРД), наприклад, Хрерт МТВ/RIF) розглядалися для використання в якості інструментів скринінгу на ТБ серед різних груп населення з високим ризиком розвитку ТБ. Докази свідчать про покращену точність та ефективність у людей, які живуть з ВІЛ, та в інших групах ризику. Найточнішими докази є для госпіталізованих пацієнтів з ВІЛ в умовах високого тягаря ТБ через обмежену кількість симптомів для скринінгу та серйозні наслідки через втрату можливості негайно розпочати лікування ТБ у цій групі пацієнтів.

На основі цих оновлень було розроблено набір із 17 нових та переглянутих рекомендацій щодо скринінгу на ТБ (табл. 1). Основні зміни у порівнянні з попередніми настановами ВООЗ узагальнено у Вставці 1. Нові настанови замінюють усі попередні настанови ВООЗ зі скринінгу на ТБ. Рекомендації супроводжуються оновленими оперативними настановами: «Операційним керівництвом ВООЗ щодо туберкульозу». Модуль 2: скринінг — систематичний скринінг на туберкульоз, який включає додаткову інформацію про цільові групи населення та інструменти для систематичного скринінгу, зокрема переглянуті алгоритми та змодельовані оцінки їхньої ефективності.

2. Рекомендації щодо систематичного скринінгу на туберкульоз у цільових групах населення

У цих настановах даються рекомендації щодо систематичного скринінгу на ТБ для окремих груп населення, для яких вважається, що користь та бажані наслідки скринінгу переважають потенційну шкоду.

Систематичним скринінгом на ТБ можна охопити всю популяцію (скринінг для всієї громади), або він може бути націлений на обрані групи ризику або підгрупи людей, які мають більший ризик захворіти на ТБ, розвинути ТБ або постраждати від поганих наслідків захворювання або їхнього поєднання. Він може бути націлений на людей, які звертаються по медичну допомогу (із симптомами або ознаками, асоційованими з ТБ, або без них), а також на тих, хто не звертається по допомогу (оскільки не вважають, що мають проблеми зі здоров'ям, які потребують лікування, вони не мають доступу до медичної допомоги або з інших причин). Крім того, скринінг може допомогти виявити людей, які мають особливо високий ризик розвитку ТБ, і отже, їм може знадобитися повторний скринінг. Це можуть бути, наприклад, люди, РГК яких виявила відхилення

Таблиця 1. Рекомендації, надані у Консолідованих настановах ВООЗ із туберкульозу
 Модуль 2: Скринінг. Систематичний скринінг на туберкульоз, 2021 р.

Скринінг на туберкульоз у цільових групах населення	
1	Систематичний скринінг на ТБ може проводитись серед загальної популяції в районах із прогнозованою поширеністю ТБ 0,5 % або вище <i>(оновлена рекомендація: умовна рекомендація, доказові дані низької достовірності)</i>
2	Можна проводити систематичний скринінг на ТБ серед людей з факторами структурного ризику захворювання на ТБ. До них належать: жителі бідних міських районів, безхатьки, поселення у віддалених або ізольованих районах, корінне населення, мігранти, біженці, внутрішньо переміщені особи та інші вразливі або маргіналізовані групи з обмеженим доступом до медичної допомоги <i>(наявна рекомендація: умовна рекомендація, доказові дані дуже низької достовірності)</i>
3	Людям, які живуть з ВІЛ, слід систематично проходити скринінг на ТБ під час кожного відвідування медичного закладу <i>(наявна рекомендація: сильна рекомендація, доказові дані дуже низької достовірності)</i>
4	Побутовим контактам та іншим тісним контактам осіб, хворих на ТБ, слід систематично проходити скринінг на ТБ <i>(оновлена рекомендація: сильна рекомендація, доказові дані помірної достовірності)</i>
5	Систематичний скринінг на ТБ слід проводити у в'язницях та пенітенціарних установах <i>(оновлена рекомендація: сильна рекомендація, доказові дані дуже низької достовірності)</i>
6	Поточним і колишнім працівникам, які на робочих місцях стикаються з дією діоксиду кремнію, слід систематично проходити скринінг на ТБ <i>(наявна рекомендація: сильна рекомендація, доказові дані низької достовірності)</i>
7	У місцях, де поширеність ТБ у загальній популяції становить 100/100 000 населення або вище, систематичний скринінг на захворювання на ТБ може проводитись серед людей з фактором ризику розвитку ТБ, які або звертаються по медичну допомогу, або вже її отримують <i>(наявна рекомендація: умовна рекомендація, доказові дані дуже низької достовірності)</i>
8	Люди з нелікованим фіброзним ураженням, яке видно на РГК, можуть систематично проходити скринінг на ТБ <i>(наявна рекомендація: умовна рекомендація, доказові дані дуже низької достовірності)</i>
9	Серед осіб віком старше 15 років, які належать до популяції, у яких рекомендується скринінг на ТБ, систематичний скринінг на ТБ може проводитись шляхом скринінгу симптомів, РГК або молекулярних діагностичних експрес-тестів, рекомендованих ВООЗ, окремо або в комбінації <i>(нова рекомендація: умовна рекомендація, доказові дані дуже низької достовірності щодо точності тесту)</i>
10	Серед осіб віком старше 15 років, які належать до популяцій, у яких рекомендується скринінг на ТБ, замість лікарів-фахівців можна використовувати комп'ютерне діагностичне програмне забезпечення для інтерпретації цифрових рентгенівських знімків органів грудної клітки з метою скринінгу та сортування осіб, хворих на ТБ <i>(нова рекомендація: умовна рекомендація, доказові дані низької достовірності)</i>
11	Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, систематичний скринінг на ТБ слід проводити з використанням рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ, а ті, хто повідомляє про будь-який із симптомів, наприклад, кашель на момент обстеження, лихоманку, втрату ваги або пітливість уночі, можуть мати захворювання на ТБ та їх потрібно перевірити на наявність ТБ та інших захворювань <i>(наявна рекомендація: сильна рекомендація, доказові дані помірної достовірності)</i>
12	Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на ТБ можна використовувати дослідження вмісту С-РБ із граничним показником > 5 мг/л <i>(нова рекомендація: умовна рекомендація, доказові дані низької достовірності щодо точності тесту)</i>
13	Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на ТБ можна використовувати РГК <i>(нова рекомендація: умовна рекомендація, доказові дані помірної достовірності щодо точності тесту)</i>
14	Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на ТБ можна використовувати молекулярні діагностичні експрес-тести, рекомендовані ВООЗ <i>(нова рекомендація: умовна рекомендація, доказові дані помірної достовірності щодо точності тесту)</i>
15	Дорослих та підлітків, хворих на ВІЛ, які перебувають у медичних відділеннях, де поширеність ТБ серед пацієнтів становить більше 10 %, слід систематично тестувати на ТБ за допомогою молекулярного діагностичного експрес-тесту, рекомендованого ВООЗ <i>(нова рекомендація: сильна рекомендація, доказові дані помірної достовірності щодо точності тесту)</i>
16	Серед осіб молодше 15 років, які мають тісні контакти з хворими на ТБ, має проводитися систематичний скринінг на ТБ з використанням скринінгу симптомів, зокрема при наявності будь-якого з симптомів: кашель, лихоманка або недостатній набір ваги; або РГК; або обидва методи <i>(нова рекомендація: сильна рекомендація, доказові дані низької або помірної достовірності щодо точності тесту)</i>
17	Серед дітей молодше 10 років, які живуть з ВІЛ, має проводитися систематичний скринінг на ТБ з використанням скринінгу симптомів, зокрема при наявності будь-якого з симптомів: кашель на момент обстеження, лихоманка або недостатній набір ваги; або наявність тісних контактів з хворими на ТБ <i>(нова рекомендація: сильна рекомендація, доказові дані низької достовірності щодо точності тесту)</i>

Вставка 1. Основні зміни до настанов у поточному оновленні

- Систематичний скринінг, який охоплює всю громаду і використовує точний алгоритм скринінгу та діагностики, може застосовуватися в установах із поширеністю ТБ від 0,5 % на основі нових доказових даних щодо користі для громадського здоров'я.
- Комп'ютерну медичну діагностику вперше рекомендовано як альтернативу інтерпретації цифрової РГК рентгенологом для скринінгу та сортування хворих на ТБ. Її використання повинно обмежитися інтерпретацією простих РГК для легеневого ТБ у осіб віком від 15 років.
- Молекулярні діагностичні експрес-тести, рекомендовані ВООЗ, можуть застосовуватися для підвищення точності скринінгу симптомів у популяцій, що мають високий ризик захворювання на ТБ.
- При поширенні застосування для скринінгу РГК та таких інновацій, як КМД, дослідження вмісту С-РБ та мВРД, з метою уникнення упередженості слід дотримуватись особливої обережності. Для діагностичного тестування людей із передбачуваним ТБ у пріоритеті має бути використання мВРД. Впровадження КМД вимагатиме ретельного розгляду вимог до інфраструктури, зокрема наявності обладнання для цифрової радіографії, комп'ютерів та доступу до мережі Інтернет, а також готовності до витрат на ліцензування та використання різних продуктів КМД.
- У дорослих та підлітків, які о живуть з ВІЛ:
 - скринінг за допомогою методу РГК покращує чутливість рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ (кашель, лихоманка, втрата ваги або нічне потовиділення) для виявлення ТБ, зокрема у людей з ВІЛ, які проходять антиретровірусну терапію;
 - дослідження вмісту С-РБ може використовуватися для скринінгу на ТБ на додаток до рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ у всіх людей, які живуть з ВІЛ, в умовах високого тягара ТБ;
 - для скринінгу на ТБ всіх людей, які живуть з ВІЛ, а також інших груп ризику в умовах високого тягара ТБ можна використовувати мВРД. Вони пропонують унікальну можливість покращити своєчасне встановлення діагнозу та лікування госпіталізованих хворих з ВІЛ у медичних відділеннях в умовах із високим тягарем ТБ.

від норми, що можуть свідчити про ТБ, але яким на момент скринінгу не поставлено діагноз ТБ, або люди, яким рекомендовано пройти ПЛТ. Поєднання скринінгу на ТБ з обстеженням на фактори ризику виникнення ТБ також може допомогти відобразити фактори ризику на рівні індивіда чи громади, супутні захворювання та соціально-економічні детермінанти, які потребують вирішення для ефективнішої профілактики захворювання.

Надано сильні рекомендації для тих груп ризику або підгруп, для яких бажаний ефект від дотримання рекомендації, безперечно, переважає небажані ефекти. Для цих рекомендацій скринінг вважається здійсненим, прийнятним і доступним за всіх умов. Для тих груп ризику, для яких бажаний ефект скринінгу на ТБ, ймовірно, переважає небажані ефекти, даються умовні рекомендації, але компроміси, рентабельність, доцільність чи доступність, або їхнє поєднання, є невизначеними. Причинами невизначеності можуть бути: відсутність якісних доказів, що підтверджують рекомендацію; обмежені доказові дані щодо переваг від реалізації рекомендації; високі витрати або низька доцільність або прийнятність, або їхнє поєднання.

Необхідно якомога раніше встановити діагноз ТБ особам, які належать до груп, що, за відсутності ранньої діагностики та лікування, мають особливо високу ймовірність розвитку невиявленого ТБ або високий ризик поганих результатів для здоров'я, або і те, і інше, навіть якщо

відсутні прямі доказові дані переваг скринінгу. Це є обґрунтуванням для надання сильних рекомендацій, попри відсутність якісних прямих доказових даних для деяких груп ризику. Однак при визначенні пріоритетів слід також враховувати ризики, пов'язані із скринінгом, зокрема встановлення хибнопозитивних діагнозів, передозування призначених препаратів та додаткові витрати на скринінг з точки зору необхідних ресурсів як для груп ризику, так і стосовно інших заходів, спрямованих на поліпшення ранньої діагностики, лікування та профілактики. Отже, через відсутність високоякісних прямих доказових даних порівняння користі зі шкодою та рентабельності скринінгу у багатьох з розглянутих груп населення значна кількість рекомендацій щодо проведення скринінгу для конкретних груп населення є умовними.

Ступінь невизначеності щодо компромісів між бажаними та небажаними ефектами різниться залежно від умов і зумовлюється епідеміологічною ситуацією та системою охорони здоров'я. Отже, умовна рекомендація в цих настановах передбачає, що доцільність дотримання рекомендацій повинна оцінюватися в кожному середовищі, і необхідно визначити пріоритетність скринінгу за групами ризику в кожному середовищі.

Що стосується рекомендацій щодо скринінгу на ТБ для всіх груп населення та у всіх середовищах, усім людям, яким попередньо встановлено діагноз ТБ, слід пропонувати консультування та тестування на ВІЛ. У середовищах з високим

рівнем поширеності ВІЛ консультування та тестування на ВІЛ можуть бути запропоновані всім, хто проходить скринінг на ТБ [8]. Людям, у яких під час скринінгу виявлено симптоми або відхилення, що свідчать про ТБ, але яким не встановлено діагноз ТБ, слід надавати консультації та рекомендувати звертатися по медичну допомогу, якщо їхні симптоми тривають, з'являються, повторно з'являються або погіршуються. За можливості слід запропонувати цим особам пройти повторне тестування на ТБ.

Людям, яким встановлено діагноз ТБ за допомогою скринінгу, слід пройти скринінг та оцінку харчування. Якщо встановлено факт неправильного харчування, слід керуватися рекомендаціями ВООЗ щодо щадного режиму харчування та допомоги хворим на ТБ. Занепокоєння щодо втрати ваги або неможливості набору ваги повинні призводити до подальшої клінічної оцінки (наприклад, щоб визначити, чи існує стійкість до протитуберкульозних препаратів, погана прихильність до лікування, супутні захворювання) та оцінки харчування, щоб визначити належне лікування [9].

Скринінг груп населення з підвищеним ризиком захворювання на ТБ є етично обґрунтованим, якщо він призначається та проводиться для поліпшення здоров'я та добробуту окремих осіб та населення в цілому. Таким чином, скринінг сприяє загальному благу та підтримує етичний принцип підзвітності. Скринінг як такий завжди має проводитись з метою надання допомоги тим, хто цього потребує, а його результати ніколи не мають стояти на заваді в'їзду чи працевлаштуванню або дискримінувати жодну особу [10].

Проте скринінг груп населення, в основі якого лежить фактор ризику, порушує цілу низку етичних проблем [10]. По-перше, більшість осіб, яким пропонують пройти скринінг, не хворіють на ТБ та не є заразними. Цим відрізняються етичні зобов'язання від зобов'язань, пов'язаних з тестуванням людей, які звертаються по допомогу через свою хворобу. Наприклад, відсутність безпосереднього ризику передачі робить неетичним обмеження пересувань людини, якій пропонують пройти скринінг. Відмову від проходження скринінгу слід поважати і не застосовувати жодних дискримінаційних обмежень. Через програму скринінгу жодні права особи у доступі до медичної допомоги при захворюванні на ТБ чи будь-яку іншу причину не повинні обмежуватися.

По-друге, у разі отримання позитивного результату скринінгового тесту є вірогідність його неточності, і тому особа, яка отримала такий результат, повинна мати можливість пройти підтверджувальний тест для забезпечення ефектив-

ної діагностики. Інформована згода вимагає ефективної комунікації з кожною особою щодо цієї невизначеності (наприклад, про можливість хибнопозитивних результатів, ризик надмірного лікування). Належні механізми отримання проінформованої згоди повинні відповідати міжнародним стандартам в галузі прав людини та враховувати різні мови, навички грамотності, а також правовий статус. Про ризик і невизначеність слід повідомляти таким чином, щоб це було прийнятно з культурної та мовної точок зору для осіб, зокрема для тих, чия рідна мова є іноземною для місцевого середовища, для дітей, а також для осіб, які перебувають за ґратами.

По-третє, ТБ непропорційно великою мірою впливає на окремих осіб та групи осіб, які вже знаходяться в несприятливому становищі, зокрема, через хворобу, соціально-економічний або правовий статус. Це все вимагає зусиль для подолання існуючих нерівностей у доступі до послуг та дотримання прав людини, щоб уразливість цільових груп не перешкождала їхньому доступу до скринінгу та лікування та не порушувала їхні права. Будь-яке втручання для вразливих груп, серед яких мігранти, ув'язнені та діти, повинно включати заходи щодо мінімізації ризику стигматизації. Позитивний результат скринінгового тесту, як і підтверджений діагноз ТБ, не повинен впливати на процедуру імміграції, а також використовуватись для примусової міграції чи заборони в'їзду до країни. При проведенні скринінгу у зв'язку з міграцією чи працевлаштуванням слід дотримуватися етичних принципів, які мають відображатися в законах чи інших нормативних актах [10].

Людям необхідно пропонувати пройти скринінг із забезпеченням суворих вимог щодо дотримання прав людини і етичних міркувань [11]. Етичні принципи політики повинні оцінюватися тими, хто використовує настанови, а погляди та досвід груп населення, які постраждали, повинні збиратися після впровадження як з метою розгляду можливих несподіваних наслідків, так і для забезпечення актуальності та належності доказів, на яких вони базуються [12]. Лікування, орієнтоване на пацієнта, передбачає, серед інших міркувань, що воно надається на рівних правах, маргіналізовані та вразливі групи населення мають рівні права з усіма іншими групами; в основі проведення скринінгу лежать аспекти захисту прав людини: законом, політиками та практикою мають забезпечуватися відповідні гарантії задля мінімізації будь-яких додаткових стигм, дискримінації, порушення фізичної недоторканності або обмеження свободи пересування; а люди, яким пропонують тестування та лікування,

повинні розуміти пов'язані з ними невизначеності, і це допоможе їм приймати рішення щодо можливостей лікування. Слід дотримуватися встановлених принципів щодо прав людини, таких як згода, примус та конфіденційність.

2.1. Систематичний скринінг на туберкульоз у загальній популяції

1. Систематичний скринінг на ТБ може проводитись серед загальної популяції в районах із прогнозованою поширеністю ТБ 0,5 % або вище (*оновлена рекомендація: умовна рекомендація, доказові дані низької достовірності*).

2.1.1. Резюме доказових даних та обґрунтування

Систематичний скринінг серед загальної популяції проводиться з урахуванням того, що він приносить подвійну користь: особам, у яких діагностовано ТБ, та громаді, в якій проводиться скринінг. Особи, у яких виявили ТБ, можуть отримати вигоду від більш оперативного проведення діагностики, покращення результатів лікування та зниження витрат та фінансових втрат, пов'язаних із захворюванням. Систематичний скринінг також приносить користь здоров'ю населення, оскільки зменшує поширеність ТБ, а отже — зменшує подальшу передачу ТБ.

Існує обмежена кількість прямих доказових даних індивідуальної користі від поліпшення успіху лікування або зниження смертності, коли скринінг на ТБ проводиться серед загальної популяції. Є певні дані, що систематичний скринінг допомагає зменшити затримку зі встановленням діагнозу ТБ та виявляє пацієнтів на більш ранній стадії захворювання. Дані також свідчать про те, що скринінгові втручання призводять до зменшення витрат для пацієнтів, захворювання яких виявлено за допомогою скринінгу, і, що найважливіше, зменшення ризику критичних витрат для пацієнтів, захворювання яких виявлено за допомогою скринінгу, та їхніх сімей. Однак деякі дані свідчать про те, що частка людей, які не розпочали лікування, вища серед тих, у кого виявили хворобу під час скринінгу, ніж серед тих, про хворобу яких уже було відомо.

Що стосується переваг скринінгу для громади, то існують суперечливі докази щодо того, що систематичний скринінг на ТБ покращує виявлення та поінформованість про хворобу серед загальної популяції, причому жоден з цих доказів не є результатом рандомізованих досліджень. Однак є дані про вплив на поширеність та передачу ТБ. Дослідження, яке проводилося у В'єтнамі серед населення з розрахунковою поширеністю 0,35 %, в ході якого впродовж 3 років збиралася та за допомогою тесту Xpert MTB/RIF

тестувалася мокрота всіх без винятку людей, засвідчило, що систематичний скринінг зменшує поширеність захворюваності на ТБ у дорослих [13]. Оглядове дослідження в Китаї, проведене у період між 2013 і 2015 р., показало, що три раунди скринінгу симптомів усіх без винятку людей з подальшою РГК були пов'язані зі зменшенням абсолютної кількості людей із виявленим ТБ [14]. Крім того, два дослідження продемонстрували нижчу частоту зараження ТБ серед дітей у кластерах, де проводився скринінг на ТБ, порівняно з іншими, де втручання не проводилося [13, 15].

Це оновлена рекомендація: раніше систематичний скринінг на ТБ у загальній популяції рекомендувався у визначених популяціях з надзвичайно високим рівнем невиявленого ТБ, який визначався як поширеність 1 % або вище. На основі розглянутих оновлених даних члени ГРН дійшли висновку, що 1 % поріг, рекомендований в настановах від 2013 р., можна знизити, але висловили думку, що скринінг за програмних умов не буде працювати настільки добре, як під час дослідження у В'єтнамі, і отже, для країни пропонується запровадити 0,5 % порогове значення. Таким чином, члени ГРН рекомендували, щоб загальнопопуляційний скринінг можна було розглядати у визначених районах з поширеністю невиявленого ТБ 0,5 % або більше (див. Вебдодаток В, табл. 1 та 2 і Вебдодаток С, табл. 1).

2.1.2. Міркування щодо впровадження

Серйозність та баланс бажаних та небажаних ефектів варіюються залежно від епідеміологічних умов (поширеності ТБ та факторів ризику) та інтенсивності скринінгового втручання (охоплення населення та чутливості скринінгового тесту та алгоритму). Наразі не існує доказів того, що скринінг загальної популяції з використанням менш чутливих алгоритмів скринінгу, що починається зі скринінгу симптомів, є ефективним для зменшення поширеності чи передачі ТБ серед населення. Однак існує обмежена кількість доказів того, що скринінг із використанням скринінгових інструментів на основі симптомів може принести користь людям, яким встановлено діагноз ТБ, що призведе до більш ранньої діагностики та легшого перебігу захворювання на ТБ, зниження витрат для пацієнта та зниження ризику критичних витрат, пов'язаних із перебігом захворювання. Баланс потенційних переваг та шкоди в проведенні скринінгу може схилити на користь втручання залежно від таких факторів, як поширеність ТБ серед населення, яке має пройти скринінг (особливо це стосується випадків невиявленого ТБ), точність використовува-

них скринінгових та діагностичних тестів, ступінь поточного виявлення випадків ТБ та вразливість популяції, яка проходить скринінг.

Скринінг слід проводити з використанням найбільш чутливих та специфічних скринінгових алгоритмів для скринінгового тесту, який визначає тих, у кого є більша ймовірність захворювання на ТБ, і для діагностичного тесту для підтвердження діагнозу. Високоточні скринінгові тести, такі як РГК та мВРД, мають високу чутливість, специфічність або те й інше; однак на доцільність їхнього використання впливають вимоги до ресурсів та реалізації. Скринінг симптомів є менш точним (знижена чутливість, специфічність або те й інше), але, як правило, вважається, що його значно простіше провести. Останні дані свідчать про те, що зменшення поширеності ТБ серед населення можна досягти за допомогою проведення повторних щорічних скринінгів з використанням чутливого скринінгового алгоритму (мВРД з наступною клінічною оцінкою) [13]. Див. Розділ 3, щоб ознайомитися з рекомендаціями щодо інструментів для скринінгу для подальшого аналізу цієї теми.

Поки впровадження загальнопопуляційної скринінгової програми вимагає обов'язкових значних вкладень ресурсів, загалом можна отримати потенційну економію у довгостроковій перспективі на послуги охорони здоров'я завдяки зменшенню захворюваності в майбутньому. Витрати на проведення скринінгу на території всієї громади будуть дуже відрізнятися, залежно від використовуваних скринінгових та діагностичних тестів та поширеності ТБ серед населення. Рентабельність загальнопопуляційного скринінгу з використанням високоточного алгоритму невідома, але чим вища поширеність захворювання, тим економічно вигіднішим буде втручання. Використання високоточного скринінгового та діагностичного алгоритму обов'язково потребуватиме більше ресурсів, ніж використання підходів до скринінгу на основі симптомів, але такий підхід має більший потенціал для зменшення тягаря ТБ для населення.

Оптимальна частота скринінгу серед загальної популяції для досягнення переваг на рівні індивіда чи громади залишається незрозумілою. Також існує невизначеність щодо того, як люди оцінюють переваги, які очікуються від скринінгу. Огляд якісних досліджень сприйняття скринінгу на ТБ громадою показав, що загалом скринінг є прийнятним. Однак поширеним явищем був також опір проходженню скринінгу, оскільки виникав унаслідок поєднання різних факторів, таких як сприйняття ризику захворювання на ТБ серед здорових учасників як низького, недостат-

ня переконаність в ефективності скринінгу, погане ставлення до надання послуг з лікування ТБ у громаді, хвилювання про збереження конфіденційності та можливе розкриття діагнозу, а також стурбованість необхідністю прийому протитуберкульозних препаратів.

У наступних розділах даються окремі рекомендації для окремих груп високого ризику. Дивіться «Операційні настанови», щоб отримати докладнішу інформацію про практичні можливості скринінгового втручання для виявлення ТБ із використанням різних інструментів та алгоритмів [7].

2.2. Систематичний скринінг на туберкульоз серед людей з факторами структурного ризику захворювання на туберкульоз

2. Можна проводити систематичний скринінг на ТБ серед людей з факторами структурного ризику захворювання на ТБ. До них належать: жителі бідних міських районів, безхатьки, поселення у віддалених або ізольованих районах, корінне населення, мігранти, біженці, внутрішньопереміщені особи та інші вразливі або маргіналізовані групи з обмеженим доступом до медичної допомоги

(наявна рекомендація: умовна рекомендація, доказові дані дуже низької достовірності).

2.2.1. Резюме доказових даних та обґрунтування

Популяції з факторами структурного ризику захворювання на ТБ — це ті групи, які зазнають підвищеного ризику розвитку ТБ та поганих наслідків для здоров'я внаслідок ТБ через структурні детермінанти у своєму середовищі, що визначаються як умови, які створюють або посилюють соціальну стратифікацію (наприклад, соціально-економічна нерівність, приріст населення, урбанізація), а отже, породжують нерівномірний розподіл ключових соціальних детермінант епідеміології ТБ, таких як погані житлові умови, бідність та недоїдання, які своєю чергою впливають на ризик, вразливість та здатність до відновлення після розвитку хвороби [16, 17]. Фактори структурного ризику захворювання на ТБ — це бідність; недоїдання; переповненість та погана вентиляція у місцях проживання, роботи та зустрічей; і обмежений або взагалі відсутній доступ до медичної допомоги. Ці фактори ризику не є взаємовиключними та не виключають клінічних факторів ризику, описаних в інших рекомендаціях, і часто взаємодоповнюються.

Ця рекомендація існує з 2013 р., коли її було опубліковано у настановах, і з того часу жодного разу не змінювалася, оскільки з часу останнього засідання ГРН не було отримано нових доказових

даних, які могли б дати відповідь на питання про вплив систематичного скринінгу на ТБ порівняно з пасивним виявленням випадків у цих групах ризику. Спостережні дослідження, які проводилися протягом 2013—2020 рр., дають змогу припустити, що скринінг на ТБ, проведений серед груп населення, на яких впливають фактори структурного ризику, може спочатку збільшити кількість повідомлень про випадки ТБ та зменшити поширеність ТБ, однак усі дослідження мали великий ризик упередженості.

2.2.2. Міркування щодо впровадження

Через закономірну відсутність доступу до медичної допомоги, яка визначає групи ризику, описані в цій рекомендації, скринінгові втручання потрібно буде проводити в громадах, де живуть і працюють представники цих груп населення, з метою досягнення ефективного масштабу та охоплення.

Перелік потенційних груп у популяції, на які впливають фактори структурного ризику, який включено до цієї рекомендації, не є вичерпним, і ця рекомендація може застосовуватися до інших груп з високим ризиком розвитку ТБ та тих, які мають поганий доступ до медичних послуг, зокрема поганий доступ до високоякісних послуг з лікування ТБ.

Дані про ефективність різних інтервалів скринінгу відсутні, що зумовлює вибір інтервалу скринінгу з точки зору доцільності. Скринінг у громаді повинен максимально поєднуватися зі скринінгом на наявність інших захворювань чи факторів ризику, а також із заходами щодо зміцнення здоров'я чи соціальної підтримки. Якщо скринінг проводиться в таборах біженців та серед переселенців, для отримання рекомендацій з ведення випадків ТБ та операційних міркувань слід ознайомитися з документом «Лікування та контроль захворюваності на туберкульоз серед біженців та переміщених груп населення» [18].

2.3. Систематичний скринінг на туберкульоз серед людей, які живуть з ВІЛ

3. Людям, які живуть з ВІЛ, слід систематично проходити скринінг на ТБ під час кожного відвідування медичного закладу (наявна рекомендація: *сильна рекомендація, доказові дані дуже низької достовірності*).

2.3.1. Резюме доказових даних та обґрунтування

Люди, які живуть з ВІЛ, мають приблизно в 19 разів більший ризик захворіти на ТБ, ніж ті, хто не має ВІЛ. У 2019 р., за оцінками, 44 % людей, які живуть з ВІЛ та хворіють на ТБ, не отримували допомоги, а 30 % усіх смертей,

пов'язаних з ВІЛ, були спричинені ТБ [1]. Таким чином, забезпечення раннього виявлення та лікування ТБ серед усіх людей, які живуть з ВІЛ, має вирішальне значення для зменшення захворюваності та смертності в цій групі.

Ця рекомендація, яка стосується людей будь-якого віку, була вперше опублікована в 2011 р. в Настановах ВООЗ щодо посиленого контролю випадків ТБ та профілактичної терапії ізоніазидом для людей, які живуть з ВІЛ, в умовах обмежених ресурсів [19], і вона залишається актуальною. ГРН зауважила про важливість забезпечення діагностики ТБ на ранніх стадіях у цій групі ризику, представники якої мають високий рівень ймовірності невиявлення ТБ та високий ризик погіршення стану здоров'я за відсутності ранньої діагностики та лікування.

2.3.2. Міркування щодо впровадження

Рекомендації щодо специфічних інструментів для скринінгу людей, які живуть з ВІЛ, докладно описані в Розділі 3. Люди, які живуть з ВІЛ та результат скринінгового тесту яких позитивний або демонструє певні відхилення, повинні продовжувати проходити первинні діагностичні тести для підтвердження або виключення діагнозу ТБ (мВРД-тест та ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву (тест сечі LF-LAM)), якщо вони відповідають критеріям для цього [8]. Після виключення захворювання на ТБ або після отримання негативного результату звичайного скринінгового тесту, або після негативної діагностичної оцінки людей, які живуть з ВІЛ, їх слід оцінювати для проходження ПЛТ як частини пропонуваного всебічного пакета послуг з ВІЛ [20].

2.4. Систематичний скринінг на туберкульоз серед побутових та інших тісних контактів осіб із туберкульозом

4. Побутовим контактам та іншим тісним контактам осіб, хворих на туберкульоз, слід систематично проходити скринінг на туберкульоз (оновлена рекомендація: *сильна рекомендація, доказові дані помірної достовірності*).

2.4.1. Резюме доказових даних та обґрунтування

Побутові та близькі контакти осіб із захворюванням на ТБ мають високий ризик зараження ТБ та розвитку ТБ. Систематичний огляд, проведений для оновлення настанов, продемонстрував, що зважена загальна поширеність захворювання на ТБ серед усіх тісних контактів хворих на ТБ становила 3,6 % (95 % довірчий інтервал [ДІ]: 3,3—4,0), із середнім значенням КНС 35 (95 % ДІ: 17—65). З огляду на високу поширеність захворювання серед контактів осіб, які

хворіють на ТБ, проведення систематичного скринінгу у цій групі є сильною рекомендацією з 2012 р. [21]. На засіданні ГРН також були представлені докази щодо наслідків скринінгу серед контактів людей, хворих на ТБ, як на окремих осіб, так і на громаду. Одне дослідження проведеного скринінгу побутових контактів у В'єтнамі показало збільшення в 2,5 разу повідомлень про діагностування у них ТБ після втручання (відносний ризик [ВР]: 2,5; 95 % ДІ: 2,0–3,2), а також зниження смертності через усі інші причини серед побутових контактів на 40 % (ВР: 0,6; 95 % ДІ: 0,4–0,8) [22]. Інше дослідження скринінгу контактів у Південній Африці та Замбії продемонструвало докази того, що скринінг побутових контактів може зменшити поширеність ТБ у більшій громаді через 4 роки, протягом яких проводиться контактне розслідування, хоча ці дані ще не є статистично значимими (коефіцієнт поширеності: 0,82; 95 % ДІ: 0,64–1,04); також було висловлено припущення, що втручання зменшило передачу ТБ, виміряне через частоту зараження ТБ у школярів (ВР: 0,45; 95 % ДІ: 0,20–1,05) (див. Вебдодаток В, табл. 3 та Вебдодаток С, табл. 2) [15].

Відповідність критеріям для отримання ПЛТ слід оцінювати серед усіх контактів хворих на ТБ, які проходять скринінг та не мають ознак ТБ [20]. Дітям віком до 5 років, які є побутовими контактами людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та у яких не виявлено ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними настановами, слід проводити профілактичне лікування ТБ, навіть якщо тест на виявлення ТБ недоступний. Дітям віком старше 5 років, підлітками та дорослим, які є побутовими і близькими контактами людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та у яких не виявлено ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними настановами, можуть також пройти ПЛТ. Серед контактів пацієнтів, які живуть з ВІЛ, незалежно від віку, у яких захворювання на ТБ виключено, повинні проходити ПЛТ як частини пропонованого всебічного пакета послуг з ВІЛ [20].

2.4.2. Міркування щодо впровадження

Скринінг контактів слід проводити завжди, коли особа, хвора на ТБ, має будь-яку з таких характеристик: бактеріологічно підтверджений ТБ легень, підтверджений або передбачуваний ТБ із множинною лікарською стійкістю або ТБ із широкою лікарською стійкістю, людина, яка живе з ВІЛ, або дитина молодше 5 років. Серед контактів пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим ТБ зважена загальна поширеність ТБ

становила 3,4 % (95 % ДІ: 2,9–3,8). Серед контактів пацієнтів з ТБ з множинною лікарською стійкістю або ТБ з широкою лікарською стійкістю зважена загальна поширеність ТБ становила 3,7 % (95 % ДІ: 2,4–5,3). Зважена загальна поширеність ТБ серед ВІЛ-позитивних контактів становила 11,6 % (95 % ДІ: 8,2–15,4), із середнім значенням КНС 9 (95 % ДІ: 5–13). Зважена загальна поширеність серед контактів молодше 5 років становила 3,9 % (95 % ДІ: 2,5–5,4), із середнім значенням КНС 30 (95 % ДІ: 12–62), тоді як поширеність серед контактів віком від 5 до 14 років становила 2,4 % (95 % ДІ: 1,6–3,4), із середнім значенням КНС 36 (95 % ДІ: 17–61). Розслідування контактів також може проводитись для хворих на ТБ з усіма іншими формами захворювань.

Визначення побутового або тісного контакту може сильно відрізнятись залежно від середовища, а також у деяких контекстах немає чіткого розмежування між побутовими контактами. Це пояснює рішення щодо скринінгу побутових та тісних контактів, який має базуватися на місцевих визначеннях та політиці з пріоритетом контактів для скринінгу на основі оцінки рівня їхнього впливу.

2.4.3. Міркування щодо підгруп

Діти та підлітки мають особливе значення при скринінгу контактів через високу поширеність у наймолодших вікових групах та важливість швидкої діагностики та лікування через ризик швидкого прогресування захворювання у дітей молодше 5 років [23], а також важливість початку профілактичного лікування, якщо захворювання на ТБ виключено (див. Розділ 2.4.2).

Контакти, які живуть з ВІЛ, також мають особливе значення при скринінгу контактів через приналежність до групи, в якій поширеність ТБ є надзвичайно високою. Контакти, які живуть з ВІЛ, також мають підвищений ризик швидкого прогресування до ТБ, а якщо вони його розвивають, підвищується ризик смертності. Контакти хворих на ТБ, які також живуть з ВІЛ, з більшою ймовірністю виявляться ВІЛ-позитивними, навіть якщо вони не знають про свій статус. Таким чином, у середовищі з високим рівнем поширеності ВІЛ або якщо нульовим пацієнтом є людина, яка живе з ВІЛ, або актуальні обидві умови, усім побутовим та тісним контактам слід запропонувати консультування та тестування на ВІЛ. Для людей, які живуть з ВІЛ і є побутовими чи тісними контактами особи, хворої на ТБ, і у яких після відповідної клінічної оцінки виявлено відсутність захворювання на ТБ, слід розглянути необхідність проведення ПЛТ.

2.5. Систематичний скринінг на туберкульоз у в'язницях та інших пенітенціарних установах

5. Систематичний скринінг на ТБ слід проводити у в'язницях та пенітенціарних установах (оновлена рекомендація: *сильна рекомендація, доказові дані дуже низької достовірності*).

2.5.1. Резюме доказових даних та обґрунтування

Люди у в'язницях та інших пенітенціарних установах мають підвищений ризик розвитку ТБ порівняно із загальною популяцією, і вони часто мають обмежений доступ до медичних послуг. Передбачувана захворюваність на ТБ серед людей, які перебувають у в'язницях, у 23 рази вищий, ніж серед загальної популяції [24]. Дані, розглянуті на засіданні ГРН, свідчать про те, що скринінг у в'язницях може покращити раннє виявлення випадків захворювання, збільшити загальну кількість виявлених випадків захворювання та зменшити рівень поширеності ТБ. В ході одного спостережного дослідження було продемонстровано, що менша частка хворих на ТБ у в'язницях, чия хвороба була виявлена під час скринінгу, має запущену стадію захворювання порівняно з пацієнтами, яким встановлюється діагноз через пасивне виявлення випадків [25]. Результати двох спостережних досліджень продемонстрували, що скринінг на ТБ у в'язницях може зменшити поширеність там ТБ [26, 27]. Одне дослідження показало, що скринінг у в'язницях може збільшити виявлення випадків захворювання більше ніж на 50 % [28].

На основі цих нових доказових даних та з огляду високого ризику розвитку ТБ в цій групі населення, члени ГРН вважають, що нині ця група ризику заслуговує сильної рекомендації щодо скринінгу на ТБ (див. Вебдодаток В, табл. 4 та Вебдодаток С, табл. 3). Члени ГРН вважали, що впровадження скринінгу на ТБ у в'язницях може потенційно збільшити рівність у доступі до медичної допомоги, особливо в тих місцях, де рівень медичних послуг у в'язницях є недостатніми.

2.5.2. Міркування щодо впровадження

В'язнем є будь-яка особа, яка утримується в установі, де провадиться кримінальне судочинство, або виправній установі під час розслідування злочину, особа, яка очікує суду, та особа, яка отримала вирок. Окрім того, люди, які перебувають у виправній установі, майже завжди знаходяться в тісному контакті з кількома іншими ув'язненими; таким чином, щоразу, коли у людини, яка перебуває у в'язниці, діагностується ТБ, слід проводити перевірку ув'язнених, які тісно контактували з цією особою (див. Рекомен-

дацію 4). Люди, які працюють у в'язницях та інших пенітенціарних установах, також мають високий ризик зараження ТБ, а отже, відповідають критеріям для проходження скринінгу.

В якості мінімального заходу скринінг у в'язницях та інших пенітенціарних установах завжди має передбачати скринінг, коли людина потрапляє в ізолятор, щорічний скринінг та скринінг після звільнення, щоб запобігти повторному перенесенню ТБ в спільноту. Слід також забезпечити лікування та подальше обстеження після звільнення.

Скринінг у в'язницях повинен поєднуватися із поліпшенням умов життя та вживанням заходів для боротьби з інфекцією. За можливості скринінг на ТБ у в'язницях та інших пенітенціарних установах слід поєднувати зі скринінгом на інші захворювання, зокрема ВІЛ, та заходами щодо зміцнення здоров'я, спрямованими на людей, які перебувають у цих установах. На початку скринінгу важливо переконатись, що доступні якісне лікування та ефективне ведення випадків, а також ефективні механізми продовження лікування після переведення або звільнення. Для ознайомлення з рекомендаціями та операційними аспектами, пов'язаними з лікуванням та профілактикою ТБ у в'язницях та інших пенітенціарних установах, див. Настанови ВООЗ щодо боротьби з ТБ у в'язницях [29]. Однак навіть якщо методи боротьби з ТБ є недостатніми, можна розпочати скринінг, щоб оцінити тягар невиявлених випадків ТБ серед ув'язнених, щоб забезпечити обґрунтування для посилення загальної діагностики та лікування ТБ, а також вжити заходів для поліпшення контролю за інфекцією та умов життя. Окрім систематичного скринінгу, будь-який ув'язнений, у якого з'являються симптоми, що свідчать про ТБ, повинен мати легкий доступ до діагностичного тестування. Людей, у яких під час скринінгу виявлено імовірність захворювання на ТБ, але у яких не діагностовано активної форми ТБ, слід поінформувати про важливість звернення по медичну допомогу, якщо симптоми ТБ продовжуються, з'являються, з'являються повторно чи погіршуються.

2.6. Систематичний скринінг на туберкульоз серед шахтарів та інших осіб, що зазнали впливу кварцового пилу

6. Чинним і колишнім працівникам, які на робочих місцях стикаються з дією діоксиду кремнію, слід систематично проходити скринінг на ТБ (наявна рекомендація: *сильна рекомендація, доказові дані низької достовірності*).

2.6.1. Резюме доказових даних та обґрунтування

Вплив кварцового пилу та силікоз є одними з найсильніших факторів ризику розвитку ТБ: відносний ризик розвитку у разі силікозу становить 2,8–39 залежно від тяжкості захворювання [30]. Силікоз поширений у шахтарів [31, 32] і є основною причиною високої захворюваності на ТБ серед них, який часто ускладнюється високою поширеністю ВІЛ. У хворих на ТБ та силікоз існує підвищений ризик смерті (ВР: 3,0; 95 % ДІ: 1,4–6,3) [33]. Таким чином, хоча якість прямих доказових даних є низькою для вибору скринінгу на ТБ у працівників на робочих місцях, де вони перебувають під впливом діоксиду кремнію, члени ГРН надають великого значення забезпеченню діагностики ТБ на ранніх стадіях у цій групі ризику, оскільки вона має велику ймовірність випадків не виявленого ТБ, а також інших легеневих захворювань, які можуть бути виявлені за допомогою скринінгу. Ця рекомендація існує з 2013 р., коли її було опубліковано у настановах, і з того часу жодного разу не змінювалася, оскільки з часу останнього засідання групи з розробки настанов не було отримано нових переконливих доказових даних.

2.6.2. Міркування щодо впровадження

Дані про ефективність різних інтервалів для проведення скринінгу обмежені. ГРН припускає, що інтервал для проведення скринінгу має бути не більше 12 міс, якщо це можливо, в той час як коротший інтервал може виявитися навіть кориснішим. За можливості, скринінг на ТБ слід поєднувати зі скринінгом на інші захворювання та заходами щодо зміцнення здоров'я, а також із зусиллями щодо поліпшення умов праці (особливо за рахунок зменшення впливу діоксиду кремнію) та умов життя. Під час працевлаштування скринінг повинен розглядатися як відповідальність роботодавця, а в законодавстві країни з охорони праці має бути норма, яка регулює це питання.

2.7. Систематичний скринінг на туберкульоз серед людей, які відвідують заклади охорони здоров'я та мають клінічні фактори ризику захворювання на туберкульоз

7. У місцях, де поширеність ТБ у загальній популяції становить 100/100 000 населення або вище, систематичний скринінг на захворювання на ТБ може проводитись серед людей з фактором ризику розвитку ТБ, які або звертаються по медичну допомогу, або вже її отримують
(наявна рекомендація: умовна рекомендація, доказові дані дуже низької достовірності).

8. Люди з нелікованим фіброзним ураженням, яке видно на РГК, можуть систематично проходити скринінг на ТБ
(наявна рекомендація: умовна рекомендація, доказові дані дуже низької достовірності).

2.7.1. Резюме доказових даних та обґрунтування

Кілька клінічних характеристик, станів та супутніх захворювань можуть свідчити про підвищений ризик розвитку захворювання на ТБ або погані наслідки хвороби, або того й іншого. Особи, у яких на РГК виявлено неліковані фіброзні ураження і у яких не діагностовано захворювання на ТБ, мають підвищений ризик розвитку туберкульозу [34–37]. Цих осіб часто виявляють в ході скринінгу на ТБ або клінічної оцінки, а також під час клінічної оцінки, проведеної з інших причин. Осіб з іншими факторами ризику розвитку ТБ або факторів ризику щодо отримання поганих наслідків ТБ часто можна легко визначити в медичних закладах [38–66]. У табл. 2 узагальнено дані про основні фактори ризику виникнення ТБ та поганих наслідків для здоров'я, пов'язаних з ТБ. Групи з іншими факторами ризику, наприклад, люди зі злякисними пухлинами та іншими розладами, що порушують їхню імунну систему, та люди, які отримують імуномодуючу терапію, також можуть бути в пріоритеті, залежно від місцевої епідеміології та спроможності системи охорони здоров'я.

Ця рекомендація існує з 2013 р., коли її було опубліковано у настановах, і з того часу жодного разу не змінювалася, оскільки з часу останнього засідання ГРН не було отримано нових переконливих доказових даних, які могли б дати відповідь на питання про вплив систематичного скринінгу на ТБ порівняно з пасивним виявленням випадків у цих групах ризику.

3. Рекомендації щодо інструментів для систематичного скринінгу на туберкульоз

Інструменти для скринінгу на ТБ розроблені для того, щоб виокремити людей із більшою ймовірністю захворювання на ТБ від тих, хто має низьку ймовірність, і можна вважати, що вони не хворіють на ТБ. Вони не призначені для постановки остаточного діагнозу. Як правило, вони мають надавати інформацію в контексті скринінгу, тож їх має бути легко застосувати та швидко отримати результати. Після скринінгових тестів необхідно зробити діагностичний тест, пропонується як частина комплексної клінічної оцінки, щоб підтвердити або виключити захворювання на ТБ у осіб, скринінг яких виявив позитивний результат.

Таблиця 2. Фактори ризику виникнення ТБ, які слід враховувати при визначенні пріоритетності скринінгу на ТБ серед людей, які звертаються по медичну допомогу

Фактор ризику	Ризик виникнення туберкульозу або несприятливих результатів захворювання
Фібротичні ураження на РГК	Дослідження продемонстрували підвищений ризик розвитку захворювання на ТБ серед осіб із фіброзними ураженнями, виявленими на РГК, яким не встановлено діагнозу ТБ
ЦД	Систематичні огляди виявили, що ризик розвитку ТБ для пацієнтів із ЦД коливається від 1,5 до 2,0–3,1, зі зменшенням ризику для пацієнтів з контрольованим ЦД. Пацієнти з ЦД також мали підвищений ризик виникнення рецидиву, неефективності лікування та смерті
Туберкульоз в анамнезі	Пацієнти з ТБ в анамнезі мають підвищений ризик виникнення наступних епізодів ТБ, несприятливих результатів та розвитку ТБ, стійкого до лікарських засобів
ХОЗЛ	В ході досліджень виявлено коефіцієнт ризику розвитку ТБ серед осіб із ХОЗЛ від 2,5 в Китаї до 3,0 у Швеції
Куріння	Систематичні огляди виявили, що люди, які курять або мають куріння в анамнезі, мають підвищений ризик розвитку ТБ, показник ВР становить від 1,5 до 2,0–3,3; курці також мають підвищений ризик стійкого до лікарських засобів ТБ та поганих наслідків ТБ зокрема рецидив та смерть
Розлад, пов'язаний із вживанням алкоголю	Систематичні огляди виявили 1,35–1,9 ВР, що виникає внаслідок вживання алкоголю, і 3–3,33 ВР, що виникає внаслідок розладу, пов'язаного із вживанням алкоголю, а також підвищений ризик неефективності лікування та розвитку стійкого до лікарських засобів ТБ. Аналіз залежності «вплив–відповідь» показав, що на кожних 10–20 г добового прийому алкоголю ризик виникнення ТБ збільшився на 12 %
Розлад, пов'язаний із вживанням наркотичних речовин	Люди з розладом, пов'язаним із вживанням наркотичних речовин, мають підвищений ризик неефективності лікування, розвитку медикаментозної резистентності та смертності від ТБ через низький рівень дотримання та збіг клінічних, соціально-економічних та структурних факторів ризику
Недоїдання	Систематичний огляд показав, що нижчий ІМТ пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ТБ зі зниженням захворюваності на ТБ на 13,8 % (95 % ДІ: 13,4–14,2) на одиницю збільшення ІМТ у межах 18,5–30 кг/м ² . Існує кілька способів, які можуть сприяти збільшенню ризику розвитку ТБ через недоїдання, зокрема клітинно-опосередкований імунітет та дефіцит мікроелементів, а інші стани можуть збільшити ризик виникнення ТБ через недоїдання, зокрема психічне здоров'я та порушення вживання речовин
Вагітність	За даними дослідження, проведеного за даними національного реєстру, показник захворюваності на ТБ серед вагітних становить 1,4 та 1,9 у жінок після пологів у порівнянні з не вагітними жінками. Туберкульоз під час вагітності пов'язаний з несприятливими наслідками та ускладненнями під час пологів. Ці результати передбачають приблизно в 2 рази вищий ризик передчасних пологів, низьку масу тіла та затримку внутрішньоутробного розвитку і 6-кратне збільшення ризику перинатальної смерті
Імунодефіцитні стани (трансплантація органів, ниркова недостатність, діаліз)	В ході систематичних оглядів встановлено, що пацієнти з імунодепресією з інших причин, крім ВІЛ, зокрема ті, кому роблять трансплантацію органів, хто проходить гемодіаліз або має ниркову недостатність, мають значно підвищений ризик розвитку ТБ: одне дослідження показало, що захворюваність на ТБ у пацієнтів з трансплантованим органом у 20–74 рази вища порівняно із загальною популяцією; одне дослідження показало, що захворюваність на ТБ у 10–25 разів вища у осіб на діалізі порівняно із загальною популяцією; і одне когортне дослідження показало, що захворюваність на ТБ у людей, які перебувають на діалізі, у 100 разів вища порівняно із загальною популяцією
Працівники охорони здоров'я	В ході систематичного огляду виявлено, що показник захворюваності на ТБ серед працівників охорони здоров'я становив 2,94 порівняно із загальною популяцією

Примітка. ІМТ — індекс маси тіла; ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень; ЦД — цукровий діабет.

Найкращою стратегією скринінгу є стратегія з високою загальною кількістю істинно позитивних випадків ТБ, кількома помилковими результатами, низькою КНС, низькою вартістю, швидким і простим алгоритмом та високою прийнятністю для клієнтів. Зазвичай на практиці багато з цих факторів суперечні, тому для того, щоб вирішити, які інструменти та алгоритми скри-

нінгу використовувати, необхідно провести багатофакторний аналіз.

У 2014 р. ВООЗ опублікувала звіт, в якому узагальнено бажані характеристики або профілі цільових продуктів скринінгових тестів для виявлення ТБ [67]. У звіті наголошено, що мінімальні вимоги до цільового скринінгового тесту — це загальна чутливість 90 % і специфічність

Таблиця 3. Діагностична точність симптомів, РГК та рекомендована ВООЗ молекулярна діагностична система експрес-тестів для скринінгу на ТБ

Скринінговий тест	Кількість досліджень (кількість учасників)	Чутливість	Кількість досліджень (кількість учасників)	Специфічність
Профіль цільових продуктів ВООЗ	н/з	> 0,90	н/з	> 0,70
Тривалий кашель (≥ 2 тиж)	40 (6737)	0,42	40 (1284181)	0,94
Будь-який кашель	21 (2734)	0,51	21 (768291)	0,88
Будь-який симптом ТБ (кашель, кровохаркання, лихоманка, нічне потовиділення, втрата ваги)	28 (3915)	0,71	28 (460878)	0,64
РГК (будь-яке відхилення від норми)	22 (4243)	0,94	22 (1012752)	0,89
РГК (сугестивне відхилення від норми)	19 (2152)	0,85	19 (464818)	0,96
Молекулярний експрес-тест для діагностики ТБ, рекомендований ВООЗ	5 (337)	0,69	5 (8619)	0,99

Примітка. н/з: не застосовується. Так само в табл 5—8.

70 % для виявлення ТБ легень або виключення його у осіб, які проходять скринінг. Ґрунтуючись на цих орієнтирах, ГРН розглянула низку потенційних інструментів для скринінгу на ТБ у різних популяціях.

3.1. Інструменти для скринінгу на туберкульоз серед загальної популяції та груп високого ризику

9. Серед осіб віком старше 15 років, які належать до популяцій, у яких рекомендується скринінг на ТБ, систематичний скринінг на ТБ може проводитись шляхом скринінгу симптомів, НUR або молекулярних діагностичних експрес-тестів, рекомендованих ВООЗ, окремо або в комбінації

(нова рекомендація: умовна рекомендація, доказові дані дуже низької достовірності щодо точності тесту).

3.1.1. Резюме доказових даних та обґрунтування

Використані для пояснення цієї рекомендації дані отримано з систематичного огляду діагностичної точності використання симптомів та РГК для виявлення захворювання на ТБ серед осіб віком старше 15 років із негативним або невідомим ВІЛ-статусом. Огляд включав аналіз скринінгу, проведеного серед загальної популяції (зокрема кількох обстежень поширеності, проведених в країнах Африки та Азії), а також скринінгу, проведеного в групах високого ризику (зокрема контактів хворих на ТБ, ув'язнених та інших). Також для пояснення цієї рекомендації було включено дані з окремого огляду діагностичної точності тестів мВРД, які використовуються як інструмент скринінгу у осіб із груп високого ризику віком старше 15 років (зокрема контактів хворих на ТБ, ув'язнених та шахтарів, усіх з негативним або невідомим ВІЛ-статусом). Усі дані були об'єднані для оцінки чутливості та

специфічності кожного скринінгового інструмента, оскільки доказів для оцінки точності інструментів скринінгу в кожній групі високого ризику недостатньо (дані щодо ефективності інструментів у людей, які живуть з ВІЛ, буде представлено пізніше, в Рекомендаціях 11—15). Базовим стандартом, що застосовувався протягом усього періоду, був бактеріологічно підтверджений туберкульоз легень. У табл. 3 підсумовується діагностична точність розглянутих скринінгових інструментів (докладніше див. Вебдодаток В, таблиці 5—10).

3.1.2. Міркування щодо впровадження стосовно всіх інструментів

ГРН вважає, що всі три підходи (скринінг симптомів, РГК та мВРД) можуть мати значення для скринінгу на ТБ у загальній популяції. Рейтинґ інструментів відповідно до демонстрованої точності, запропонований ГРН, це: 1 — РГК; 2 — мВРД; 3 — скринінг на будь-який симптом ТБ (вища чутливість та менша специфічність); і 4 — скринінг на будь-який кашель або кашель, що триває від 2 тиж (нижча чутливість та вища специфічність). Однак найкраще простоту застосування на сьогодні демонструє скринінг симптомів, і меншу — РГК та мВРД, оскільки для їхнього застосування потрібне додаткове обладнання та ресурси. ГРН зазначила, що фактори, пов'язані з вибором пацієнтів, потоком та часом, можуть впливати на показники точності, що спостерігаються для РГК при виявленні ТБ. Висновки щодо використання мВРД для скринінгу у загальній популяції стосуються переважно об'єднаних досліджень серед груп ризику, і, отже, існує невизначеність щодо того, чи результати безпосередньо застосовні до загальної популяції із порівнянним тягарем ТБ (докладніше про рекомендацію див. у Вебдодатку С, табл. 1).

ГРН зазначила, що різні підходи до скринінгу симптомів пропонують різні компроміси щодо чутливості та специфічності. З точки зору алгоритму доцільність впровадження скринінгу симптомів робить цей варіант найдоступнішим. Скринінг симптомів є стандартним елементом клінічного обстеження і може повторюватися з необхідною частотою.

Проведення ж РГК та мВРД потребують додаткових ресурсів. Рентгенографія передбачає вплив іонізуючих випромінювань, що може збільшити ризику раку в довгостроковій перспективі. Проте інновації в рентгенографії за останні роки дали змогу істотно знизити рівень радіаційного опромінення. Загалом РГК вважається безпечною при застосуванні дози опромінення 0,1 мЗв, що відповідає 1/30 середньорічної дози опромінення із навколишнього середовища (3 мЗв) і 1/10 річної прийнятої дози іонізуючого випромінювання для широкого загалу (1 мЗв). Особливо вразливими до іонізуючого випромінювання від рентгенографії є вагітні жінки, а у дітей триваліша тривалість життя і, отже, більше часу для розвитку наслідків радіаційного впливу на здоров'я. Однак для вагітної жінки, її плоду та для дітей РГК вважається методом, який не представляє значного ризику за умов дотримання належних практик, оскільки основний промінь спрямований в сторону від органів малого тазу [68].

Точність мВРД для скринінгу відрізняється від точності мВРД для діагностики [69], а різні прогнозні значення пов'язані з позитивним та негативним тестом через різницю в поширеності ТБ в популяціях, що тестуються. Отже, слід інтерпретувати результати належним чином, а особи, результат скринінгу на ТБ яких, проведений за допомогою тесту мВРД, позитивний, повинні пройти ретельну клінічну оцінку, яка може передбачати подальші тести та процедури, такі як РГК, повторний тест мВРД на додаткових зразках мокротиння та інші дослідження, щоб перед початком лікування остаточно встановити діагноз ТБ. Ці тести можна застосовувати на мокротинні лише тоді, коли людина може відхаркуватися. Тест мВРД слід обирати в першу чергу для діагностики (якщо остаточного результату ще немає), а не для скринінгу. А використання мВРД як інструменту скринінгу вимагає значних ресурсів, зокрема збільшення пропускної спроможності та розширення діагностичних мереж та мереж транспортування зразків. З точки зору доцільності та наявних ресурсів, країни можуть обрати пріоритетність скринінгу на ТБ із використанням тестів мВРД серед певних підгруп з більш високим ризиком розвитку ТБ.

Країни повинні встановити скринінг симптомів, РГК та мВРД в якості національних алгоритмів скринінгу та діагностики, відповідно до цілей та завдань скринінгу, популяцій, що проходять скринінг, доцільності, доступних ресурсів та власного капіталу. В «Операційних настановах» представлено низку можливих алгоритмів скринінгу, зокрема змодельовано ефективність очікуваної кількості хворих.

3.2. Використання програмного забезпечення для автоматизованого зчитування цифрових рентгенограм органів грудної клітки

10. Серед осіб віком старше 15 років, які належать до популяцій, у яких рекомендується скринінг на ТБ, замість лікарів-фахівців можна використовувати комп'ютерне діагностичне програмне забезпечення для інтерпретації цифрових РГП з метою скринінгу та сортування осіб, хворих на ТБ

(нова рекомендація: умовна рекомендація, доказові дані низької достовірності).

3.2.1. Резюме доказових даних та обґрунтування

Використання РГК для скринінгу на ТБ є практикою, яка сягає кількох десятиліть. Також РГК регулярно використовується для сортування пацієнтів, які звертаються до лікаря з ознаками, симптомами або факторами ризику розвитку ТБ, щоб визначити оптимальний клінічний метод для належної оцінки. Однак за багатьох обставин використання РГК для скринінгу та сортування на ТБ обмежується через недоступність кваліфікованого медичного персоналу, який може інтерпретувати рентгенологічні зображення, та значної варіативності внутрішньої та зовнішньої варіативності рентгенолога, який інтерпретує результати щодо його точності у виявленні відхилень, пов'язаних з ТБ [70–72].

Розроблено численні специфічні програмні пакети, що забезпечують КМД або автоматизовану інтерпретацію цифрових зображень РГК з чіткою метою визначення ймовірності захворювання на ТБ, які пропонують можливе вирішення із застосуванням технологій проблеми реалізації через упередженість інтерпретації результатів РГК.

ГРН розглянула продуктивність програмного забезпечення КМД окремо для скринінгу і сортування. У цих настановах сортування розуміється як процес визначення діагностичних та лікувальних способів для людей за їхніми симптомами, ознаками, маркерами ризику та результатами тестів. Сортування передбачає оцінку ймовірності різних диференціальних діагнозів як основи для прийняття клінічних рішень [73].

Воно може слідувати більш або менш стандартизованим протоколам та алгоритмам і для нього передбачено кілька етапів [68]. Тест на сортування на ТБ — це тест, який можна швидко провести у людей, які звертаються до медичного закладу, з метою виявлення тих, хто має отримати подальшу діагностичну оцінку для виявлення ТБ, та тих, хто має пройти подальше дослідження для встановлення іншого діагнозу, який відрізняється від діагнозу ТБ (стосується тих, результати тесту на сортування ТБ яких є негативним або нормальним) [74]. Хоча сортування та скринінг можуть в дечому співпадати, існує кілька причин, за допомогою яких можна відрізнити скринінг від сортування при оцінці ефективності програмного забезпечення для КМД:

- вияви захворювання можуть відрізнитися при проведенні скринінгів у популяціях, де існує більше шансів зіткнутися з результатами РГК ранньої стадії ТБ, ніж у разі порівняння із популяціями, які пройшли сортування. Отже, однакового показника чутливості і специфічності можна не досягти, а можна і досягти, але з іншим пороговим показником.
- Зазвичай поширеність ТБ буде набагато нижчою у популяціях, які пройшли скринінг (< 5 %), ніж у тих, які пройшли сортування (10–20 %), що вплине на прогностичні значення тесту та кількість осіб, яким встановлено вірний та невірний діагноз.
- Етичні наслідки не виявлення ТБ чи інших не пов'язаних з ТБ результатів РГК (але клінічно значущих відхилень), що вимагають подальшого обстеження, відрізняються для груп населення, які не звертаються по медичну допомогу, порівняно з тими, хто звертається [11].

Попередньою оцінкою ВООЗ використання КМД для автоматизованої інтерпретації цифрових РГК для виявлення ТБ відзначено, що для адекватної оцінки діагностичної точності необхідно оцінити програмне забезпечення для РГК із використанням стандартної панелі файлів РГК із пов'язаними демографічними та клінічними даними, зокрема діагностику ТБ, отриманими з репрезентативної сукупності для відповідного випадку використання технології. Вважалося важливим, щоб такі оцінки гарантували, що бібліотеки РГК, що використовуються при оцінці, не були недоступними для розробки, навчання або оцінки програмного забезпечення КМД [68]. На цьому засіданні ГРН було проведено огляд обсягу для надання незалежних оцінок, які відповідають цим критеріям. Було отримано три незалежні оцінки як для використання скринінгу, так і для використання сортування, що оцінювали ефективність трьох різних програм КМД,

та результати представлено ГРН. Оцінки включали всі продукти, які отримали знак відповідності стандартам якості «СЕ» (букв. Conformité Européenne із зазначенням відповідності певним директивам або стандартам Європейського економічного простору) до січня 2020 р.¹ При цьому члени ГРН не знали торгових марок, під якими було випущено програмне забезпечення. Було проведено окрему оцінку якості цих оцінок та результати представлені на розсуд ГРН.

Програми КМД продукують числовий показник відхилення від норми для кожного зчитуваного цифрового зображення, який потім можна порівняти з пороговим показником, визначеним користувачем, щоб визначити, чи слід направляти пацієнта на подальшу діагностичну процедуру для виявлення ТБ. Оскільки показники відхилення від норми продукуються безперервно, чутливість і специфічність можуть варіюватися від 0 до 100 %, залежно від того, де встановлено поріг. Для того, щоб ГРН могла надати свою оцінку кожній програмі, було встановлено поріг, який відповідав 90 % чутливості для виявлення ТБ легень на основі мікробіологічного референс-стандарту. Отриманий супутній показник специфічності для програмного забезпечення відповідно до актуального на той час порога повідомлявся і порівнювався з діагностичною точністю результатів, представлених рентгенологами, які інтерпретують РГК, в тих самих дослідженнях.

Через специфічні методологічні труднощі оцінки діагностичної точності КМД не вдалося об'єднати між програмами чи оцінками. Таким чином, ефективність програм КМД та рентгенологів з представлених оцінок була надана у вигляді діапазонів (див. табл. 4). Три включені оцінки оцінювали ефективність кожної програми в різних групах населення та в різних середовищах (див. Вебдодаток В, табл. 11, 12 та Вебдодаток С, табл. 4, 5).

Результати засвідчили варіативність як при інтерпретації результатів рентгенологами, так і програмами КМД для різних параметрів та популяцій. При порівнянні діапазонів точності КМД із даними інтерпретації результатів РГК рентгенологом та встановленні факту варіативності думок рентгенологів та істотне співпадіння між двома діапазонами, дані свідчать про незначну різницю між ними. Тому ГРН вважала, що програмне забезпечення для КМД можна вважати точним у порівнянні з роботою рентгенологів.

Серед інших бажаних ефектів, крім точності технологій, — можливість масштабування і, таким чином, збільшення доступу до РГК, враховуючи

¹ Трьома технологіями, які отримали знак «СЕ» до січня 2020 р. та були включені до всіх оцінок, є CAD4TB v6, Delft Imaging; Lunit Insight CXR, Lunit Insight; та qXR v2, Qure.ai.

Таблиця 4. Діапазони чутливості та специфічності програмного забезпечення для автоматизованого виявлення та читування рентгенологами, які інтерпретують цифрові РГК для виявлення бактеріологічно підтвердженого ТБ у трьох програмах за даними трьох незалежних оцінок програмного забезпечення в різних групах та середовищах

Тип випадку та тип спеціаліста	Діапазон точності оцінки	
	Чутливість	Специфічність
Профіль цільових продуктів ВООЗ	> 0,90	> 0,70
<i>Випадок із використанням скринінгу</i>		
Програмне забезпечення для КМД	0,90–0,92 років	0,23–0,66 років
РГК та рентгенолог, який інтерпретує результати	0,82–0,93 років	0,14–0,63 років
<i>Випадок із використанням сортування</i>		
Програмне забезпечення для КМД	0,90–0,91 років	0,25–0,79 років
РГК та рентгенолог, який інтерпретує результати	0,89–0,96 років	0,36–0,63 років

дефіцит рентгенологів у багатьох середовищах. Крім того, члени ГРН зазначають, що в багатьох середовищах лікарі загальної практики та інші спеціалісти, які не мають спеціальної підготовки з рентгенології, часто мають інтерпретувати РГК, і результати можуть відрізнятися від результатів висококваліфікованих рентгенологів, що використовуються для порівняння в розглянутих оцінках, вказуючи тим самим, що надані тут порівняння можуть представляти недостатню якість оцінки справжньої порівняльної точності програмного забезпечення для КМД для виявлення ТБ.

Недоліком використання інтерпретації КМД замість інтерпретації РГК рентгенологами було те, що вона не може виявити інші патології легень, окрім ТБ. Здатність КМД-технологій одночасно проводити скринінг багатьох легеневих або торакальних захворювань може бути привабливою для програм, однак ГРН не має даних про ефективність КМД для диференціальної діагностики.

Технології КМД, якщо сприяють збільшенню масштабів рентгенографії для скринінгу та сортування ТБ та покращують інтерпретацію зображень, у перспективі додають рівності в охопленні населення скринінгом на ТБ та надають доступ до лікування ТБ.

Рекомендація застосовується до брендів програмного забезпечення, яке при зовнішній валідації демонструє ефективність, яка не поступається продуктам, розглянутим ГРН у 2020 р. Аналіз цієї рекомендації обмежився бактеріологічно підтвердженим ТБ, і, отже, рекомендація може не обов'язково стосуватися інших форм ТБ (наприклад, не враховується позалегеновий ТБ, клінічно діагностований ТБ). Ця рекомендація стосується дорослих та підлітків віком від 15 років. Рекомендація стосується лише інтерпретації прямої або задньої прямої проекції цифрових звичайних РГК для виявлення леге-

невого ТБ. Вона не застосовується до інтерпретації бічних або косих проекцій, і її застосовність до інтерпретації аналогових РГК невідома.

3.2.2. Міркування щодо впровадження

У різних середовищах розглянуті ГРН оцінки програм КМД продемонстрували суттєві відмінності в діагностичній точності (чутливості та специфічності) навіть у разі використання однієї технології, встановленої на однаковий поріг. Таким чином, найголовнішим завданням буде відкалібрувати порогове значення для будь-якого даного програмного забезпечення для кожного середовища та популяції, в якому воно буде використовуватися, щоб гарантувати, що точність, прогнозні значення, загальна кількість та вимоги до подальшого діагностичного тестування відповідають очікуванім. Подальші настанови щодо калібрування КМД для нових середовищ подано в «Операційних настановах» до цих Настанов, інформацію для якого отримано з протоколів збору необхідних даних та даних веб-інструменту для допомоги в аналізі даних та розрахунку кривих робочих характеристик приймача та чутливості та специфічності значення в діапазоні порогових значень [7].

Доцільність впровадження КМД значною мірою залежить від середовища, зокрема забезпечення доступу до необхідного обладнання для проведення цифрової рентгенографії, стабільного з'єднання з Інтернетом та необхідного обслуговування апаратного та програмного забезпечення. Необхідні ресурси та рентабельність, зокрема наявність та заробітна плата рентгенологів, залежатимуть від середовища.

3.3. Інструменти для скринінгу на туберкульоз серед людей, які живуть з ВІЛ

11. Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, систематичний скринінг на ТБ слід проводити

з використанням рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ, а ті, хто повідомляє про будь-який із симптомів, наприклад, кашель на момент обстеження, лихоманку, втрату ваги або пітливість уночі, можуть мати захворювання на ТБ та їх потрібно перевірити на наявність ТБ та інших захворювань

(наявна рекомендація: сильна рекомендація, доказові дані помірної достовірності).

12. Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на ТБ можна використовувати дослідження вмісту С-РБ із граничним показником > 5 мг/л

(нова рекомендація: умовна рекомендація, доказові дані низької достовірності щодо точності тесту).

13. Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на ТБ можна використовувати РГК

(нова рекомендація: умовна рекомендація, доказові дані помірної достовірності щодо точності тесту).

14. Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на ТБ можна використовувати молекулярні діагностичні експрес-тести, рекомендовані ВООЗ

(нова рекомендація: умовна рекомендація, доказові дані помірної достовірності щодо точності тесту).

15. Дорослих та підлітків, хворих на ВІЛ, які перебувають у медичних відділеннях, де поширеність ТБ серед пацієнтів становить більше 10 %, слід систематично тестувати на ТБ за допомогою молекулярного діагностичного експрес-тесту, рекомендованого ВООЗ

(нова рекомендація: сильна рекомендація, доказові дані помірної достовірності щодо точності тесту).

3.3.1. Резюме доказових даних та обґрунтування

Попри все більше застосування антиретровірусної терапії (АРТ), ТБ залишається основною причиною смертності серед людей зі СНІДом у всьому світі. У 2019 р. ТБ став причиною приблизно 208 000 (30 %) смертей людей зі СНІДом [1]. Сукупні підрахунки демонструють 44 % розрив у кількості виявлених випадків серед людей, хворих на ВІЛ-асоційований ТБ [1]. Систематичний огляд результатів розтинів для підрахунку цифри сукупної смертності серед дорослих людей зі СНІДом виявив ТБ як основну причину смертей у 37,2 % випадків (95 % ДІ: 25,7–48,7). Туберкульоз не було діагностовано за життя у 45,8 % випадків (95 % ДІ: 32,6–59,1) [75]. Тож для зменшення смертності першорядне значення

має забезпечення раннього виявлення та своєчасного лікування ТБ у людей, які живуть з ВІЛ.

Основна складова каскаду лікування людей з ВІЛ — це рекомендований ВООЗ чотирисимптомний алгоритм скринінгу на ТБ (W4SS) для дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, що передбачає скринінг на кашель на момент обстеження, лихоманку, нічну пітливість або втрату ваги. Це єдина рекомендована ВООЗ стратегія проведення скринінгу на ТБ для людей, які живуть з ВІЛ, з моменту його впровадження в 2011 р. Цю стратегію рекомендовано застосовувати при кожному зверненні пацієнта до медичного закладу [19]. Через високу негативну прогностичну цінність необхідність створення алгоритму W4SS, призначеного переважно для виключення наявності активної форми ТБ до початку ПЛТ, було сформульовано під час метааналізу даних окремих пацієнтів (ДОП) в ході час спостережних досліджень, проведених до 2010 р., та до нарощування призначення АРТ [76]. Однак систематичний огляд, проведений після цього метааналізу, показав, що загальна чутливість W4SS серед людей, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ, становила 51 % (95 % ДІ: 28,4–73,2), а специфічність — 70,7 % (95 % ДІ: 47,7–86,4) [77]. Для людей, які живуть з ВІЛ та не отримували АРТ, чутливість становила 89,3 % (95 % ДІ: 82,6–93,9), а специфічність — 27,2 % (95 % ДІ: 17,3–40). В іншому дослідженні було виявлено, що W4SS має чутливість 42,9 % серед вагітних жінок в Кенії, які звертаються до медичних закладів з метою профілактики передачі інфекції від матері до дитини [78].

Тому було проведено систематичний огляд літератури та метааналіз ДОП для подальшої оцінки точності W4SS серед людей, які живуть з ВІЛ, в цілому та у важливих підгрупах, а також для виявлення інших скринінгових інструментів та стратегій, що сприяли б покращенню виявлення захворювання на ТБ серед людей, які живуть з ВІЛ. Засоби та стратегії скринінгу, розглянуті ГРН, включали дані дослідження вмісту С-РБ, РГК та мВРД як самостійних тестів, а також у поєднанні з W4SS. Посів виступав у якості еталонного стандарту для оцінки точності різних стратегій скринінгу. Ці рекомендації стосуються дорослих та підлітків віком старше 10 років, які живуть з ВІЛ. Для ознайомлення з рекомендаціями щодо дітей молодше 10 років, які живуть з ВІЛ, див. Розділ 3.4.

3.3.1.1. Чотирисимптомний алгоритм скринінгу на туберкульоз, рекомендований ВООЗ

Метааналіз ДОП від 2020 р. включав 23 дослідження, в яких взяли участь 16 269 учасників з

Таблиця 5. Точність діагностики рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ серед різних підгруп людей, які живуть з ВІЛ, порівняно з посівом в якості еталонного стандарту

Популяція	Кількість досліджень (кількість учасників)	Чутливість (95 % ДІ)	Специфічність (95 % ДІ)
Профіль цільових продуктів ВООЗ	н/з	> 0,90	> 0,70
Усі люди, які живуть з ВІЛ	23 (16 269)	0,83 (0,74–0,89)	0,38 (0,25–0,53)
Пацієнти стаціонару	4 (672)	0,96 (0,92–0,98)	0,11 (0,08–0,14)
Амбулаторні пацієнти, які отримують АРТ	9 (4309)	0,53 (0,36–0,69)	0,70 (0,50–0,85)
Амбулаторні пацієнти, які не отримують АРТ	19 (11 159)	0,84 (0,75–0,90)	0,37 (0,25–0,50)
Кількість клітин CD4 \leq 200 клітин/мкл	22 (5956)	0,86 (0,77–0,92)	0,30 (0,18–0,45)
Вагітні жінки, які живуть з ВІЛ	8 (1937)	0,61 (0,39–0,79)	0,58 (0,39–0,75)

ВІЛ, в яких проводили перевірку точності W4SS. В основному дослідження зосереджувались на захворюванні на ТБ легень. Незважений середній показник поширеності ТБ серед учасників цих досліджень становив 9,2 % і коливався від 1 до 26; і 52 людей, які живуть з ВІЛ, отримали позитивний результат скринінгу із застосуванням W4SS. Чутливість W4SS серед усіх людей, які живуть з ВІЛ, становила 83 % (95 % ДІ: 74–89), а специфічність – 38 % (95 % ДІ: 25–53). Оцінки точності W4SS у різних підгрупах людей, які живуть з ВІЛ, наведені в табл. 5. У разі самостійного застосування було встановлено, що W4SS має найнижчу чутливість серед амбулаторних хворих, які отримують АРТ, та серед вагітних жінок, і він має помітно низьку специфічність серед пацієнтів стаціонарів.

Попри те, що алгоритм W4SS може мати реальні обмеження з точки зору послідовності та якості реалізації, що не може бути відображено в дослідженнях, він залишається найпростішим неінвазивним інструментом, який можна застосувати в будь-яких середовищах, жодного приладдя для цього не потрібно. Однак висока частка показника позитивності алгоритму W4SS (94 %) та дуже низька специфічність у пацієнтів, які живуть з ВІЛ та проходять лікування у стаціонарах, в середовищах, де поширеність ТБ серед учасників дослідження становила >10 %, дає обмежену корисність скринінгу для ведення випадків ТБ до діагностичного підтвердження захворювання за допомогою тесту мВРД у пацієнтів у крайній тяжкій стані.

Метааналіз ДОП не виявив альтернативних інструментів та стратегій скринінгу, результати яких були б значно вищими як за чутливістю, так і за специфічністю, ніж результати W4SS, або які відповідали би цільовому профілю ВООЗ для скринінгового тестування обох параметрів. У всіх випадках, коли чутливість була вищою і відповідала мінімальним вимогам цільового профілю продукту, показники специфічності демонстрували відхилення, і навпаки. Залежно від рішення

програми для визначення вищої чутливості або вищої специфічності можна доповнити W4SS іншими інструментами або їхніми комбінаціями.

3.3.1.2. С-реактивний білок

С-РБ – це показник запалення, який можна виміряти за допомогою аналізів за місцем лікування на зразках капілярної крові, забраній з пальця. Доказові дані щодо ефективності дослідження показників С-РБ включали 6 досліджень, проведених у Кенії, ПАР та Уганді, в яких взяли участь загалом 3971 учасник (див. Вебдодаток В, табл. 13 та Вебдодаток С, табл. 6). Середній незважений показник поширеності ТБ серед учасників досліджень становив 14 % і коливався від 1 до 26 %.

Було переглянуто дані про точність дослідження вмісту С-РБ із використанням граничного значення > 5 мг/л та > 10 мг/л в якості індикатора захворювання на ТБ, і обидва граничні показники вважали однаковими або вищими за точністю у порівнянні з W4SS. Рекомендували застосовувати граничні показники на рівні > 5 мг/л, оскільки це найнижчий поріг, що вказує на відхилення у багатьох клінічних середовищах і має вищу чутливість, ніж граничний показник > 10 мг/л. Вибір граничного показника залежатиме від доступності технології С-РБ у конкретному середовищі, поширеності туберкульозу та інших станів, які можуть збільшити показник С-РБ та більшу важливість підвищеної чутливості або підвищеної специфічності.

Метааналіз ДОП щодо С-РБ із використанням граничного показника > 5 мг/л демонструє дані про чутливість та вищу або подібну специфічність до W4SS у всіх оцінених підгрупах (див. табл. 6). При поєднанні з W4SS та паралельному використанні, завдяки чому позитивний результат скринінгу при використанні будь-якого інструмента зумовив проведення діагностичного тесту, виявилось, що він має подібну або вищу чутливість і специфічність до W4SS для всіх популяцій, залежно від використовуваного

Таблиця 6. Точність діагностики для дослідження вмісту С-РБ із граничним показником > 5 мг/л серед різних підгруп людей, які живуть з ВІЛ, порівняно з посівом в якості еталонного стандарту

Популяція	Кількість досліджень (кількість учасників)	Чутливість (95 % ДІ)	Специфічність (95 % ДІ)
Профіль цільових продуктів ВООЗ	н/з	> 0,90	> 0,70
Усі люди, які живуть з ВІЛ	6 (3971)	0,90 (0,78–0,96)	0,50 (0,29–0,71)
Пацієнти стаціонару	1 (400)	0,98 (0,93–1,00)	0,12 (0,09–0,17)
Амбулаторні пацієнти, які отримують АРТ	1 (381)	0,40 (0,10–0,80)	0,80 (0,75–0,84)
Амбулаторні пацієнти, які не отримують АРТ	4 (3186)	0,89 (0,85–0,92)	0,54 (0,45–0,62)
Кількість клітин CD4 ≤ 200 клітин/мкл	6 (1829)	0,93 (0,87–0,97)	0,40 (0,22–0,62)
Вагітні жінки, які живуть з ВІЛ	2 (62)	0,70 (0,12–0,97)	0,41 (0,12–0,78)

порогового значення та оцінки підгрупи. Дослідження вмісту С-РБ виявилось найбільш точним методом серед амбулаторних пацієнтів, які не отримували АРТ, у порівнянні з використанням лише алгоритму W4SS, який мав чутливість 0,84 (95 % ДІ: 0,75–0,90), та специфічність – 0,37 (95 % ДІ: 0,25–0,50) у цій підгрупі. Дослідження вмісту С-РБ серед людей, які живуть з ВІЛ, у разі його проведення перед W4SS, СРБ із граничним значенням > 5 мг/л в якості початкового скринінгового тесту виявився настільки ж чутливим (0,78; 95 % ДІ: 0,70–0,85), як і W4SS, але зі значно вищою специфічністю (0,73; 95 % ДІ: 0,66–0,79) у цій підгрупі. Виявлено, що, як і при застосуванні W4SS, специфічність С-РБ для скринінгу на ТБ серед пацієнтів, які живуть з ВІЛ, надзвичайно низька, ймовірно, через супутні захворювання, які також призводять до підвищення рівня вмісту С-РБ та наявності симптомів (див. Вебдодаток С, табл. 6).

В якості біомедичного тесту, який проводиться за місцем лікування, С-РБ представляє можливість для покращення скринінгу на ТБ серед людей, які живуть з ВІЛ. Після отримання позитивного результату скринінгу на СРБ медичний персонал та пацієнти можуть бути більш вмотивованими для проведення підтверджувального діагностичного тесту. Проте, ймовірніше, що специфічність та прогностична цінність тесту для виявлення ТБ буде меншою в середовищі з меншою поширеністю ТБ у порівнянні з тими, які було включено до метааналізу.

3.3.1.3. Рентгенографія органів грудної клітки

ВООЗ рекомендує застосовувати РГК паралельно із W4SS, якщо є можливість зробити РГК. Це має на меті виключення активної форми ТБ перед початком проведення ПЛТ серед людей, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ. Члени ГРН підтвердили, що через підвищену чутливість доказові дані, що підтверджують проведення РГК додатково до W4SS в якості паралельної скринінгової стратегії, в якій позитивний результат чи резуль-

тат, що демонструє відхилення під час будь-якого зі скринінгів, передбачатимуть необхідність проведення діагностичної оцінки. Було розглянуто дані про «будь-яке відхилення» та виявлені на РГК «відхилення, що можуть свідчити про туберкульоз», і рекомендовано використовувати будь-який підхід, залежно від контексту, наявності знань з рентгенології, ресурсів та переваг щодо вищої чутливості або вищої специфічності.

Переглянуті дані щодо ефективності РГК та W4SS для всіх людей, які живуть з ВІЛ, отримано з 8 досліджень, проведених у Беніні, Ботсвані, Бразилії, Гвінеї, Індії, Кенії, Малаві, М'янмі, Перу, Південній Африці та Зімбабве, із загальною кількістю учасників 6238 (див. Вебдодаток В, табл. 14 та Вебдодаток С, табл. 7). Середній показник поширеності ТБ серед учасників досліджень, які живуть з ВІЛ, становив 7 % і коливався від 3 до 18 %. Серед амбулаторних пацієнтів, які отримують АРТ, середній показник поширеності становив 2,6 %.

Встановлено, що лише РГК має подібну чутливість та подібну або вищу специфічність, ніж W4SS, у всіх підгрупах. При поєднанні у послідовності, якщо РГК проводилася після отримання позитивного результату скринінгу із застосуванням тесту W4SS, РГК мала нижчу або подібну чутливість з вищою або подібною специфічністю. При поєднанні та використанні паралельно з W4SS РГК мала вищу або подібну чутливість і подібну специфічність (див. табл. 7). В ході метааналізу ДОП встановлено, що ця стратегія має найвищу чутливість (0,85; 95 % ДІ: 0,69–0,94) порівняно з чутливістю W4SS (0,53; 95 % ДІ: 0,36–0,69) та іншими інструментами та стратегіями, оціненими в якості таких, що можна застосовувати для скринінгу на ТБ у амбулаторних хворих, які отримують АРТ. Хоча дані для пацієнтів, які живуть з ВІЛ, було обмежено, комбінована стратегія застосування РГК та W4SS мала дуже низьку специфічність (0,07; 95 % ДІ: 0,03–0,19), подібно до результатів використання РГК або W4SS (див. Вебдодаток С, табл. 7).

Таблиця 7. Діагностична точність при застосуванні рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ серед різних підгруп людей, які живуть з ВІЛ, у поєднанні з рентгенологічним дослідженням органів грудної клітки (будь-яке відхилення) у порівнянні з посівом в якості еталонного стандарту та використанням позитивного результату чи результату, який демонструє відхилення, при проведенні будь-якого скринінга, або обох

Популяція	Кількість досліджень (кількість учасників)	Чутливість (95 % ДІ)	Специфічність (95 % ДІ)
Профіль цільових продуктів ВООЗ	н/з	> 0,90	> 0,70
Усі люди, які живуть з ВІЛ	8 (6 238)	0,93 (0,88–0,96)	0,20 (0,10–0,38)
Пацієнти стаціонару	1 (52)	0,90 (0,33–0,99)	0,07 (0,03–0,19)
Амбулаторні пацієнти, які отримують АРТ	4 (2670)	0,85 (0,69–0,94)	0,33 (0,15–0,58)
Амбулаторні пацієнти, які не отримують АРТ	8 (3516)	0,94 (0,89–0,96)	0,19 (0,09–0,34)
Кількість клітин CD4 ≤ 200 клітин/мкл	8 (2232)	0,94 (0,90–0,97)	0,14 (0,07–0,25)
Вагітні жінки, які живуть з ВІЛ	1 (8)	0,75 (0,11–0,99)	0,56 (0,24–0,84)

3.3.1.4 Рекомендовані ВООЗ молекулярні діагностичні експрес-тести для людей, які живуть з ВІЛ і проходять лікування у стаціонарі, в середовищах із високим тягарем туберкульозу

Туберкульоз є основною причиною госпіталізації та смертності серед людей, які живуть з ВІЛ. Оцінка результатів тесту мВРД, що використовується як частина комбінованої стратегії скринінгу та діагностики ТБ для пацієнтів з ВІЛ, які проходять лікування у стаціонарі, включає 4 дослідження в Гані, М'янмі та ПАР із загальною кількістю 639 учасників (див. Вебдодаток В, табл. 15 та Вебдодаток С, табл. 8). Показник поширеності ТБ серед учасників цих досліджень становив 23,8 % і коливався від 7 до 26 %. Тест мВРД, результати якого оцінювалися при аналізі ДОП, проводився переважно із застосуванням тесту Xpert MTB/RIF.

В ході метааналізу ПОД пацієнтів при використанні тільки W4SS було продемонстровано 96 % чутливості та 11 % специфічності для людей, які живуть з ВІЛ, і результат скринінгу із застосуванням W4SS у 94 % виявився позитивним. Тож різниця в точності була мінімальною для повного скринінгу та діагностичною стратегією використання W4SS з подальшим використанням мВРД та використання лише мВРД. Тому було визнано, що значення результату алгоритму W4SS має обмежену корисність при проведенні скринінгу на ТБ у цій популяції до проведення тесту мВРД, і ГРН рекомендує провести скринінг та тестування хворих, які лікуються у стаціонарі, за допомогою тесту мВРД (незалежно від симптомів), щоб вирішити, чи потрібно проводити лікування ТБ. Рекомендовано застосовувати 10 % поріг для показника поширеності ТБ серед пацієнтів, які живуть з ВІЛ і проходять лікування у стаціонарі, з урахуванням поширеності ТБ серед досліджуваних учасників та досягнення балансу між забезпеченням швидкої діагностики

у цій тяжкохворій популяції та необхідністю уникати надмірного лікування. У середовищах із нижчими показниками поширеності стратегія скринінгу та діагностики лише за допомогою тесту мВРД може спричинити більшу кількість хибних результатів та надмірного лікування, а також пов'язані з цим соціальні та економічні наслідки, зокрема можливий невчасний початок АРТ. Цю рекомендацію можна не застосовувати у середовищах із нижчою ймовірністю наявності ТБ до проведення тесту.

3.3.1.5. Рекомендовані ВООЗ молекулярні діагностичні експрес-тести для всіх інших людей, які живуть з ВІЛ

Систематичний огляд ефективності тесту мВРД, що використовується для скринінгу на ТБ серед людей, які живуть з ВІЛ, налічував 14 досліджень із загальною кількістю 9209 учасників (див. Вебдодаток В, табл. 16 та Вебдодаток С, табл. 9). Тест Xpert MTB/RIF був основним для проведення мВРД у цих дослідженнях. Показник поширеності ТБ серед учасників цих досліджень коливався від 1 до 26 %. Середня поширеність ТБ серед учасників амбулаторій становила 8,6 %.

Було встановлено, що використання лише мВРД демонструє чутливість 0,69 (95 % ДІ: 0,60–0,76), та специфічність – 0,98 (95 % ДІ: 0,97–0,99) у порівнянні з використанням W4SS з подальшим проведенням мВРД в якості діагностичного тесту, який продемонстрував чутливість 0,62 (95 % ДІ: 0,56–0,69), та специфічність – 0,99 (95 % ДІ: 0,97–0,99) (див. табл. 8). Значних відмінностей у точності мВРД між різними підгрупами порівняно з використанням W4SS з наступним проведенням мВРД не виявлено.

Завдяки підвищеній чутливості мВРД, але з урахуванням ймовірних проблем, пов'язаних з доступністю, високими витратами та здійсненістю у багатьох країнах, проведення мВРД рекомендується як варіант скринінгу на ТБ серед усіх

Таблиця 8. Точність діагностики рекомендованих ВООЗ молекулярних діагностичних експрес-тестів серед різних підгруп людей, які живуть з ВІЛ, порівняно з посівом в якості еталонного стандарту

Популяція	Кількість досліджень (кількість учасників)	Чутливість (95 % ДІ)	Специфічність (95 % ДІ)
Профіль цільових продуктів ВООЗ	н/з	> 0,90	> 0,70
Усі люди, які живуть з ВІЛ	14 (9209)	0,69 (0,60–0,76)	0,98 (0,97–0,99)
Пацієнти стаціонару	4 (639)	0,77 (0,69–0,84)	0,93 (0,89–0,96)
Амбулаторні пацієнти, які отримують АРТ	4 (2645)	0,54 (0,20–0,84)	0,99 (0,97–1,00)
Амбулаторні пацієнти, які не отримують АРТ	10 (5796)	0,72 (0,64–0,79)	0,98 (0,98–0,99)
Кількість клітин CD4 ≤ 200 клітин/мкл	12 (3422)	0,76 (0,68–0,82)	0,97 (0,95–0,98)
Вагітні жінки, які живуть з ВІЛ	4/473	0,55 (0,33–0,75)	0,99 (0,97–0,99)

дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ та не проходять лікування у стаціонарі в середовищі, де показник поширеності ТБ перевищує 10 %. Як і у випадку застосування всіх скринінгових інструментів, ГРН наголосила на важливості подальшого спостереження після проведення скринінгу із застосуванням тесту мВРД з діагностичною оцінкою у всіх середовищах для запобігання потенційній шкоді від надмірного лікування. Окрім цього, слід належним чином розглянути питання про пріоритетність мВРД в якості діагностичного тесту для всіх людей із передбачуваним ТБ перед тим, як запроваджувати використання тесту мВРД в якості скринінг-тесту.

3.3.2. Міркування щодо впровадження всіх інструментів для скринінгу людей, які живуть з ВІЛ

У рамках національних алгоритмів скринінгу та діагностики ТБ країни повинні обирати послідовність W4SS, С-РБ, РГК та мВРД у поєднанні з діагностичною оцінкою з використанням мВРД та ліпоарабіномананового тесту LF-LAM [8] відповідно до своїх можливостей, рівня медичного закладу, ресурсів та власного капіталу. Алгоритми, що використовують наявні інструменти скринінгу, представлені в «Операційних настановах». Серед них є змодельовані показники точності та очікуваної кількості хворих [7]. Хоча для зручності планування всі представлені інструменти скринінгу рекомендовані для всіх людей, які живуть з ВІЛ, факти свідчать про помітну точність С-РБ для скринінгу на ТБ у людей, які ще не отримували АРТ, і що РГК посилює чутливість W4SS серед людей, які отримують АРТ. Обидва варіанти можна враховувати при виборі алгоритмів.

Серед стаціонарних пацієнтів у середовищах із високим тягарем ТБ дані свідчать про те, що W4SS, С-РБ та РГК мали обмежену точність або через надзвичайно низьку специфічність, або неоптимальну чутливість. Тому використання

мВРД в якості попереднього скринінгового та діагностичного тесту є виправданим, особливо з огляду на терміновість своєчасної діагностики у цієї популяції.

Попри те, що є дуже мало даних про оптимальну частоту скринінгу для всіх інструментів, представлені ГРН дані про результати дослідження WHIP3TB (оцінка ефективності щотижневого прийому рифапентину та ізоніазиду протягом 3 міс порівняно з періодичним застосуванням рифапентину та ізоніазиду протягом 3 та 6 міс щоденного прийому ізоніазиду у ВІЛ-позитивних осіб) [79] підкреслили необхідність посилення рутинного скринінгу додатково до W4SS, навіть серед тих, хто отримує АРТ та пройшли ПЛТ. ГРН запропонувала проводити посилений скринінг додатково до W4SS після встановлення первинного діагнозу ВІЛ або під час першого візиту до жіночої консультації з приводу вагітності, а потім повторювати щорічно. Щоб зменшити тягар на пацієнта, потрібно узгоджувати проведення скринінгу з рутинними відвідуваннями медичних закладів для отримання послуг з лікування ВІЛ, таких як відстеження рівня вірусного навантаження або виключення захворювання на ТБ до початку ПЛТ, залежно від середовища та національних рекомендацій щодо ВІЛ. Де застосовно, в рамках всебічної клінічної оцінки, слід також проводити W4SS та інформувати про необхідність посилення контролю за інфекцією та проведення інших діагностичних тестів, таких як ліпоарабіномананового тесту LF-LAM. В іншому випадку слід проводити скринінг лише з використанням W4SS під час усіх інших взаємодій між пацієнтами та працівниками охорони здоров'я.

Слід також врахувати додаткові переваги включення дослідження вмісту С-РБ для виключення захворювання на туберкульоз до початку ПЛТ серед людей, які живуть з ВІЛ. У середовищі, де показник поширеності ТБ становить 1 % на 1000 амбулаторних пацієнтів, які пройшли

скринінг із використанням W4SS, а потім С-РБ, 742 отримують істинно негативні результати та відповідатимуть критеріям для ПЛТ порівняно з лише 416, що відповідає критеріям для W4SS. Як і у випадку із застосуванням РГК для виключення захворювання на ТБ перед початком ПЛТ, обмежений доступ до С-РБ або РГК не повинен бути перешкодою для початку ПЛТ.

При вивченні доцільності використання мВРД в якості інструмента скринінгу на ТБ серед людей, які живуть з ВІЛ, слід забезпечити повний доступ до мВРД в якості діагностичного тесту для всіх людей із передбачуваним ТБ. Використання мВРД в якості скринінгового інструмента вимагає значних ресурсів для впровадження, зокрема збільшення спроможності діагностичних мереж та розширення транспортних мереж для перевезення зразків. Залежно від доцільності та наявних ресурсів, країни можуть віддати пріоритет скринінгу на ТБ із використанням мВРД серед певних підгруп, таких як медичні стаціонари в середовищах, де поширеність ТБ становить менше 10 %, серед інших пацієнтів, які страждають на загострення, або серед вагітних жінок, які живуть з ВІЛ. Скринінг із застосуванням мВРД за нижчих показників поширеності, ніж ті, що включено до метааналізу ДОП, може призвести до вищих хибнопозитивних результатів, якщо діагноз не буде підтверджений, із пов'язаним із цим надмірним лікуванням та пов'язаними із ним соціальними та економічними наслідками, зокрема потенційні затримки у застосуванні АРТ. Рекомендовано проводити ретельну клінічну оцінку, щоб переконатись, що ТБ є основною причиною захворювання, а також з урахуванням інших станів, що призводять до клінічного вияву. Негативний результат тесту мВРД не виключає ТБ. Пацієнти в таких середовищах, результат мВРД яких негативний, але які демонструють явні ознаки хвороби, можуть бути не в змозі здати мокротиння достатньої якості або страждати на позалегеновий ТБ. Для пацієнтів з ТБ в анамнезі протягом останніх 5 років позитивний результат може бути зумовлений наявністю ДНК, виявленою як наслідок раніше пролікованого ТБ. Якщо пацієнт не може виділити мокротиння, слід враховувати доцільність забору інших біологічних зразків, як зазначено [69]. Поширеність ТБ серед людей, які живуть з ВІЛ і проходять лікування у медичних закладах, може розраховуватися як відсоток людей з ВІЛ, які надходять до стаціонару і протягом 6–12-місячного періоду яким діагностовано ТБ.

Для вибору планування лікування та ресурсів країнам пропонується здійснювати моніторинг та оцінку результатів скринінгу на ТБ серед

людей, які живуть з ВІЛ, розділених за допомогою скринінгового інструмента.

3.4. Інструменти для систематичного скринінгу на туберкульоз серед дітей та підлітків

16. Серед осіб молодше 15 років, які мають тісні контакти з хворими на ТБ, має проводитися систематичний скринінг на ТБ з використанням скринінгу симптомів, зокрема при наявності будь-якого з симптомів: кашель, лихоманка або недостатній набір ваги; або РГК; або обидва методи

(нова рекомендація: сильна рекомендація, доказові дані низької або помірної достовірності щодо точності тесту).

17. Серед дітей молодше 10 років, які живуть з ВІЛ, має проводитися систематичний скринінг на ТБ з використанням скринінгу симптомів, зокрема при наявності будь-якого з симптомів: кашель на момент обстеження, лихоманка або недостатній набір ваги; або наявність тісних контактів з хворими на ТБ

(нова рекомендація: сильна рекомендація, доказові дані низької достовірності щодо точності тесту).

3.4.1. Резюме доказових даних та обґрунтування

Виявлення захворювання є вирішальним етапом у каскаді допомоги дітям з ТБ; однак у більшості дітей, які помирають від ТБ, діагноз встановлено не було [80]. Діти та підлітки молодше 15 років становили приблизно 12 % випадків захворювання і 16 % із приблизно 1,4 млн смертей від ТБ у 2019 р. [1]. Ця відносно вища частка смертності серед дітей підкреслює нагальну потребу в поліпшенні виявлення випадків та подальшому доступі до профілактики та лікування у цій віковій групі, особливо для осіб із найвищим ризиком.

Ці рекомендації стосуються двох підгруп дітей, для яких настійно рекомендується проводити скринінг на ТБ, але для яких досі не існує стандартного підходу до скринінгу: дітей та підлітків молодше 15 років, які мають тісні контакти з особами, хворими на ТБ, та дітей молодше 10 років, які живуть з ВІЛ. Інформацію щодо підлітків, які живуть з ВІЛ, віком від 10 до 19 років, представлено у попередніх рекомендаціях щодо скринінгу людей, які живуть з ВІЛ (див. Рекомендації 11–15), а інформацію про скринінг контактів старше 15 років – в попередній рекомендації щодо скринінгових інструментів (див. Рекомендації 9–10).

Дані систематичного огляду діагностичної точності багатьох скринінгових інструментів, що використовуються для виявлення захворювання

на ТБ серед дітей та підлітків, які порівнювалися з мікробіологічним або складеним еталонним стандартом, використовувались для пояснення цієї рекомендації. Оскільки у дітей важко провести бактеріологічне тестування на ТБ, для оцінки точності діагностики у цій віковій групі часто використовують складений еталонний стандарт.

3.4.1.1. Тісні контакти молодше 15 років

Переглянуті дані про результати скринінгу симптомів серед дітей та підлітків молодше 15 років, які є тісними контактами хворих на ТБ, включали 4 дослідження із загальною кількістю 2695 учасників (див. Вебдодаток В, табл. 17 та Вебдодаток С, табл. 10). У цій популяції скринінг симптомів, що включає будь-який із наступних симптомів: кашель, лихоманку або поганий набір ваги (наявність будь-якого симптому є позитивним результатом), у порівнянні зі складеним еталонним стандартом, мав об'єднану чутливість 0,89 (95 % ДІ: 0,52–0,98) та об'єднану специфічність — 0,69 (95 % ДІ: 0,51–0,83).

Переглянуті дані про результати РГК серед дітей та підлітків молодше 15 років, хворих на ТБ, включали 4 дослідження із загальною кількістю 2550 учасників (див. Вебдодаток В, табл. 18 та Вебдодаток С, табл. 8). Порівняно зі складеним еталонним стандартом, позитивний результат РГК в якості інструмента скринінгу з використанням відхилень, що свідчать про ТБ, мав об'єднану чутливість 0,84 (95 % ДІ: 0,70–0,92) та об'єднану специфічність — 0,91 (95 % ДІ: 0,90–0,92).

Попри відсутність доказів точності тесту високої достовірності, ГРН припустила, що потрібна обов'язкова сильна рекомендація щодо обох інструментів, які розглядаються для використання відносно тісних контактів молодше 15 років, враховуючи високий ризик захворювання та смертності, якщо захворювання не виявлено і ТБ не проліковано.

3.4.1.2. Діти до 10 років, які живуть з ВІЛ

Переглянуті дані про результати скринінгу симптомів (при наявності принаймні одного з наступних: кашель на момент обстеження, лихоманка, поганий набір ваги або тісний контакт з хворим на ТБ) включали 2 дослідження, проведені в амбулаторних умовах, із загальною кількістю 20 926 учасників, зокрема 20 3135 скринінгів (див. Вебдодаток В, табл. 19 та Вебдодаток С, табл. 10). У цьому середовищі було виявлено, що для комбінованого скринінгу симптомів (наявність будь-якого симптому є позитивним результатом) об'єднана чутливість становила 0,61 (95 % ДІ: 0,58–0,64) та об'єднана специфічність — 0,94 (95 % ДІ: 0,86–0,98).

І попри відсутність доказів точності тесту високої достовірності, ГРН припустила, що потрібна обов'язкова сильна рекомендація щодо скринінгу симптомів у дітей молодше 10 років, які живуть з ВІЛ, враховуючи високий ризик захворювання та смертності, якщо захворювання не виявлено і ТБ не проліковано.

3.4.2. Міркування щодо проведення скринінгу для дітей та підлітків

Жоден з досліджених скринінгів не досяг цільового профілю продукту з мінімальною чутливістю 90 % у цих підгрупах дітей із високим ризиком, хоча РГК була найближчою. Було відзначено стурбованість щодо ризику упередженості включення при використанні складеного еталонного стандарту в цій групі, а отже — спостережного потенційного завищення оцінки точності. Також відзначено занепокоєння щодо підвищеного ризику хибнопозитивних діагнозів у дітей після отримання хибнопозитивного результату скринінгового тесту порівняно з ризиком у дорослих, оскільки дітям частіше встановлюють діагноз після проведення клінічної оцінки, а не бактеріологічного підтвердження, і процес підтвердження клінічного діагнозу превалюватиме над результатами скринінгового тесту або аналізів. При проведенні скринінгу у групах дітей із високим ризиком, зокрема тісних контактів та дітей, які живуть з ВІЛ, баланс між перевагами раннього виявлення випадків захворювання, що виникає внаслідок отримання істинно позитивних результатів скринінгу, та можливим ризиком надмірного лікування через хибнопозитивні результати скринінгу, буде на користь скринінгу. При проведенні скринінгу серед популяцій дітей з меншим ризиком розвитку ТБ або при більш низьких показниках поширеності відрізок між раннім виявленням випадків та можливою надмірною діагностикою буде різним і повинен бути ретельно продуманий. У таких ситуаціях, коли для того, щоб максимально швидко виявити випадки захворювання, потрібен дуже чутливий підхід до скринінгу, і працівники охорони здоров'я повинні зберігати пильність, щоб не встановити хибнопозитивного діагнозу та щоб ретельно контролювати відповіді на лікування, зокрема оцінку дітей та підлітків щодо інших можливих діагнозів, якщо симптоми або відхилення на РГК зберігаються.

З огляду на високий ризик розвитку ТБ та смертності, якщо не лікувати ТБ у дітей з ВІЛ та тих, хто знаходиться в тісному контакті з хворими на ТБ, існує нагальна потреба у використанні будь-яких доступних скринінгових тестів для підвищення своєчасної діагностики серед цих груп ризику.

Діти, які живуть з ВІЛ, є важливою групою, яку слід враховувати для регулярного скринінгу на ТБ та проведення профілактичної терапії через високий ризик розвитку у них ТБ та поганих результатів у разі невчасного діагностування. Важливою стратегією скринінгу для цієї групи було б принаймні забезпечення регулярного скринінгу на наявність симптомів ТБ під час кожного відвідування медичного центру. За відсутності даних для оцінки РГК в якості початкового скринінгу для дітей, які живуть з ВІЛ, РГК є корисним елементом діагностичної оцінки на ТБ у всіх дітей, зокрема тих, які живуть з ВІЛ, особливо у дітей молодшого віку, у яких резуль-

тат бактеріологічної оцінки зазвичай негативний [68]. Діти та підлітки, які тісно контактують з особою, хворою на ТБ, становлять важливу групу для скринінгу на ТБ та початку профілактичної терапії, враховуючи їхній високий ризик розвитку ТБ та швидке прогресування захворювання.

Для дітей з високим ризиком захворювання на ТБ країни повинні встановити скринінг симптомів та РГК в якості національних алгоритмів скринінгу та діагностики, відповідно до можливості, рівня медичного закладу, ресурсів та власного капіталу. Алгоритми вивчення різних інструментів скринінгу представлені в «Операційних настановах» [7].



World Health
Organization

Каталог мутацій мікобактерій туберкульозного комплексу та їхніх асоціацій з медикаментозною резистентністю*#

У 2019 році від туберкульозу (ТБ) померло 1,4 млн осіб, і ще приблизно в 10 млн осіб розвинулася активна форма ТБ через мікобактерії туберкульозного комплексу (МБТК). За оцінками, з цих 10 млн у 500 тис. був рифампіцин(RIF)-резистентний ТБ, і в 1 млн осіб – ТБ, чутливий до RIF, але резистентний до ізоніазиду (INH). У сукупності резистентність до будь-якого з цих двох протитуберкульозних препаратів першого ряду становить приблизно 15 %. Її треба виявляти швидко та точно, щоб розпочати відповідне альтернативне лікування [1].

Виявлення резистентності до RIF значно покращилося з появою інструментів швидкої діагностики, які вимагають менш складної інфраструктури та простіші у виконанні [2]. У 2012 р. в усьому світі серед пацієнтів із бактеріологічно підтвердженим ТБ тестування резистентності до RIF пройшли тільки 7 % осіб, а у 2019 р. – 61 %. Пропорційно збільшенню виявлення за той самий період кількість пацієнтів, що розпочали терапію ТБ з множинною медикаментозною резистентністю або резистентністю до RIF, збільшилася на 129 % з 77 321 особи до 177 099, що підкреслює центральну роль діагностики в протидії туберкульозу [1, 3]. Молекулярна основа резистентності до RIF – це перш за все мутації в ділянці, яка визначає резистентність до RIF (ДВРР), фрагменті з 81 пари основ гена *rpoB* [4]. Ці знання, а також дослідження та розроблення нових молекулярних інструментів, відіграли важливу роль у формуванні відповідної політики та прийнятті рішень [5].

ВООЗ рекомендує рутинне тестування резистентності до RIF та INH всіх хворих на ТБ, в той час як фторхінолони (FQ) треба тестувати на можливість їхнього використання при ТБ, резистентному до RIF та INH [5]. Механізми резистентності до INH та FQ добре вивчені, а молекулярні інструменти для їхнього виявлення комерційно доступні [6]; проте тести для генотипічного тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до цих препаратів менш чутливі, ніж тести на резистентність до RIF; для виявлення резистентності, не виявленої генотипічним ТМЧ, треба проводити додаткове фенотипічне тестування [5].

Після тривалого періоду застою в лікуванні ТБ впровадження нових і перепрофілювання наявних антибактеріальних препаратів для лікування ТБ породили оптимізм щодо поліпшення методів лікування ТБ. Однак у міру того, як резистентність до цих нових і перепрофілюваних препаратів у суспільстві поступово зростає, виникає занепокоєння щодо відсутності варіантів швидкого виявлення резистентності. Необхідні нові швидкі молекулярні інструменти; проте молекулярні основи резистентності до цих препаратів усе ще погано вивчено, тому наразі для виявлення клінічно значущої резистентності рекомендуються методи фенотипічного ТМЧ [7]. Для поширення використання генотипічного ТМЧ до нових препаратів потрібні узгоджені дані фенотипічного ТМЧ та дані секвенування – для виявлення та розуміння мутацій, асоційованих із фенотипами резистентності. Отже, в той час як для виявлення резистентності до RIF потріб-

© Всесвітня організація охорони здоров'я, 2021

* **Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance**
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173>

Переклад виконано ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України». Детальний каталог мутацій за посиланням у повній версії: «Каталог мутацій мікобактерій туберкульозного комплексу та їхніх асоціацій з медикаментозною резистентністю». Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я, 2021 рік. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Цей переклад не є офіційним перекладом Всесвітньої організації охорони здоров'я. Всесвітня організація охорони здоров'я не несе відповідальності за зміст і точність цього перекладу. Оригінальне видання англійською мовою є автентичним виданням. З повним текстом перекладу можна ознайомитись за посиланням: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/kerivni-dokumenti-z-tb>.

но молекулярне дослідження всього 81 нуклеотиду ДВРР одного гена (*rpoB*), виявлення резистентності до всіх інших поточних, перефільованих і нових препаратів потребує молекулярного дослідження більше ніж 90 генів у повному геномі МБТК, довжина якого перевищує 4 мільйони основ [7, 8].

Потенційними розв'язаннями такої проблеми є нові молекулярні аналізи для комплексного генотипічного ТМЧ, особливо секвенування наступного покоління [7]. До них належить повногеномне секвенування (ПГС), яке зазвичай виконується на ізолятах культур, оскільки пряме тестування клінічних зразків за допомогою ПГС призводить до секвенування всього генетичного матеріалу, включно з величезною кількістю ДНК людини та інших коменсальних організмів. Натомість цільове секвенування наступного покоління може застосовуватися безпосередньо на клінічних зразках. Цей метод подібний до сучасних молекулярних тестів тим, що він передбачає ампліфікацію тільки генетичних цілей, які становлять інтерес [2]. Однак замість досліджень для виявлення варіантів виконується глибоке секвенування ампліфікованих фрагментів, що забезпечує деталізацію на рівні нуклеотидів, а також виявлення з високою роздільною здатністю мінорних варіантів у змішаних популяціях.

Основним обмеженням розроблення та діагностичної корисності технологій, що ґрунтуються на послідовностях, і молекулярних методів діагностики, заснованих на секвенуванні наступного покоління, для комплексного генотипічного ТМЧ є відсутність стандартизованого всеосяжного каталогу мутацій і їхніх асоціацій із медикаментозною резистентністю для використання розробниками тестів і кінцевими користувачами. Тривала технічна невизначеність щодо кількості, ідентичності та клінічної інтерпретації ділянок, що визначають геномну резистентність, обмежує широке поширення й клінічну значущість цих тестів, особливо щодо нових і перефільованих препаратів [2, 9]. Високоякісний, вичерпний каталог генетичних маркерів МБТК фенотипічної резистентності, класифікованих за рівнем довіри, потрібний для того, щоб відрізнити клінічно значущі резистентні варіанти від тих, які не асоційовані з резистентністю, або тих, щодо яких уже є достатньо даних.

Хоча експерименти з алельного обміну *in vitro* є еталонним стандартом для демонстрації того, що конкретна мутація необхідною та достатньою мірою відповідає критеріям визнання фенотипічної резистентності, ці підходи високоартісні, повільні та технічно складні; їх не можна вико-

ристовувати для виявлення нових генів резистентності або для виявлення варіантів усього геному, що мають клінічне значення [10]. Отже, дослідження асоціацій «генотип–фенотип» за допомогою ПГС і пов'язані з ними дані, одержані з використанням стандартизованого фенотипічного ТМЧ, потрібні для всебічного дослідження мутацій, асоційованих із резистентністю, особливо в несуттєвих генах, у яких до резистентності можуть призвести сотні мутацій, що є причиною втрати функції (ВФ) білка [7, 11].

Під час розроблення попередньої версії каталогу проводили огляди опублікованих даних, але цей підхід має кілька обмежень: у джерелах даних відсутня стандартизація методів генотипування; публікації відрізняються об'ємом і масштабом наявних даних [6, 12]. Для представленої в цій настанові аналізу ми зібрали дані ПГС і фенотипічного тестування по найбільшій на сьогодні колекції транснаціональних ізолятів МБТК (> 38 000), щоб закласти фундамент для першого схваленого ВООЗ каталогу генетичних варіантів, асоційованих із резистентністю, для прогнозування клінічно значущих фенотипів резистентності за генетичними даними. Цей каталог мутацій — це загальний стандартизований довідник для інтерпретації резистентності до всіх препаратів першого ряду (RIF, INH, етамбутол [EMB] і піразинамід [PZA]), а також до препаратів другого ряду групи А (левофлоксацин [LFX], моксифлоксацин [MFX], бедаквілін [BDQ] і лінезолід [LZD]), групи В (клофазимін [CFZ]) та групи С (деламагід [DLM], амікацин [AMK], стрептоміцин [STM], етіонамід [ETO] й протіонамід [PTO]). Канаміцин (KAN) і капреоміцин (CAP) більше не рекомендуються для лікування туберкульозу. Їх включено до настанови для порівняння з даними, одержаними в минулому, а також тому, що за допомогою KAN можна одержати корисну інформацію для інтерпретації деяких мутацій, які спричиняють резистентність до AMK [13, 14]. У цьому звіті описано використані методи та виявлені мутації і надано короткий виклад основних результатів за кожним препаратом. Також намічено сфери для майбутніх досліджень.

Розроблення каталогу мутацій

Докладна інформація щодо методів, використаних для створення каталогу, міститься в розділі «Докладний опис методів». У цьому розділі наведено їхній короткий виклад. Дані було зібрано від багатьох надавачів з усього світу, перелічених у розділі «Надавачі даних». Вони охоплювали дані фенотипічного ТМЧ та ПГС культивованих ізолятів МБТК.

Для розроблення каталогу найважливіше значення мали чотири основних компоненти:

1. Якісне фенотипічне ТМЧ

Результати фенотипічного ТМЧ проходили спеціальну курацію, щоб гарантувати використання найкращого фенотипічного еталона. Оскільки протягом тривалого періоду використовувалися різні методи, а критичні концентрації (КК) змінювалися з плином часу, фенотипічні методи було ранжовано. Для конкретних ізолятів з множинними фенотипами використовувалася ієрархія відбору, в якій найостанніші методи ТМЧ, схвалені ВООЗ, мали найвищий ранг, а старіші або не схвалені ВООЗ методи — нижчий. Було включено великий набір даних по ТМЧ, отриманих за допомогою методу серійних мікророзведень у бульйоні (СМБ), що вніс вагомий внесок в інформацію про нові та перепрофільовані препарати. Оскільки цей метод і критерії його інтерпретації не було розглянуто або схвалено ВООЗ, результати, що засновані тільки на цих даних, було класифіковано в каталозі як «проміжні» асоціації.

2. Високоякісне стандартизоване ПГС для генерування об'єктивних незміщених первинних даних про послідовність

Було включено тільки дані ПГС, одержані за допомогою інструментів *Illumina*. Наразі ця платформа є найширше використовуваною і забезпечує стандартизацію наданих даних секвенування. Вихідний файл необроблених зчитувань секвенування використовували як відправну точку для біоінформаційного аналізу.

3. Стандартизований біоінформаційний конвеєр для визначення та анотації варіантів

Щоб гарантувати однакову ідентифікацію мутацій у всіх джерелах даних, було використано стандартизований біоінформаційний конвеєр для вилучення нетуберкульозних зчитувань, оброблення даних за допомогою перевірок якості, вирівнювання зчитувань із референсним геномом H37Rv і, нарешті, для виявлення мутацій. Конвеєр було розроблено для максимального визначення варіантів — як однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП), так і невеликих інсерцій/делецій (інделів) — за допомогою комбінації інструментів. На цьому етапі виключали гетерорезистентні ізоляти з основним варіантом < 90 %.

4. Стандартизований валідований методологічний підхід до встановлення асоціацій варіантів із фенотипами

Після того як було виключено нейтральні мутації (не асоційовані із резистентністю), зіставлені та курировані дані по фенотипу та генотипу обробляли в алгоритмі для виявлення «одиночних» мутацій, тобто мутацій у наборі генів, що становлять інтерес, які найкраще пояснюють

спостережуваний фенотип резистентності до препаратів. Потім остаточні дані для всіх мутацій і фенотипів оцінювали статистично, класифікуючи за рівнем довіри. Це охоплювало визначення відношення шансів (ВШ) для асоціації варіанта з резистентністю та прогностичної цінності позитивного результату (ПЦПР). Оскільки набір даних був великим і різномірним, застосовували суворі критерії та, якщо застосовувалися, межі 95 % довірчого інтервалу (ДІ).

В описаному вище процесі кожен мутацію було класифіковано як «асоційовану з резистентністю», «не асоційовану з резистентністю» або «невизначеної значущості»; для «асоційованих із резистентністю» і «не асоційованих із резистентністю» було включено проміжні категорії, в результаті чого одержали п'ять груп мутацій. Проміжні категорії мутацій призначені для демонстрації невизначеності в деяких спостережуваних асоціаціях, і їх потрібно розглядати як такі, що можуть змінюватися з плином часу та в разі одержання нових доказів. Мутації в проміжних категоріях склалися здебільшого з тих, які було виявлено в сценаріях, у яких застосовували менш суворі пороги статистичної класифікації, де це доречно (приміром, для PZA), коли використовували інформацію з попередньої настанови ВООЗ (приміром, для деяких мутацій промотора *inhA* для INH) та застосовували експертні правила (якщо вони були обґрунтованими) та в інших конкретних сценаріях, докладно описаних нижче в цьому документі.

Огляд каталогу мутацій

Загалом було зіставлено 50396 ізолятів МБТК, для яких були наявні результати фенотипічного ТМЧ. Відповідні результати ПГС були наявні для 41137 ізолятів. Після додаткових етапів контролю якості 2922 ізоляти було виключено з подальшого розгляду; загалом для подальшого аналізу було використано 38215 ізолятів.

Географічний розподіл даних

Сорок одна країна надала дані по п'яти або більше ізолятах МБТК, 32 країни — по ≥ 50 ізолятах і 17 — по ≥ 500 . Тільки одна країна (Велика Британія) надала дані по ≥ 5000 ізолятах (рис. 1).

Резюме результатів фенотипічного ТМЧ

Кількість результатів фенотипічного ТМЧ, доступних для кожного ізоляту, коливалася; найчастіше зустрічалися результати для чотирьох препаратів першого ряду (RIF, INH, EMB та PZA). Кількість результатів фенотипічного ТМЧ та даних щодо резистентних фенотипів для кожного препарату наведено в табл. 1. Набір

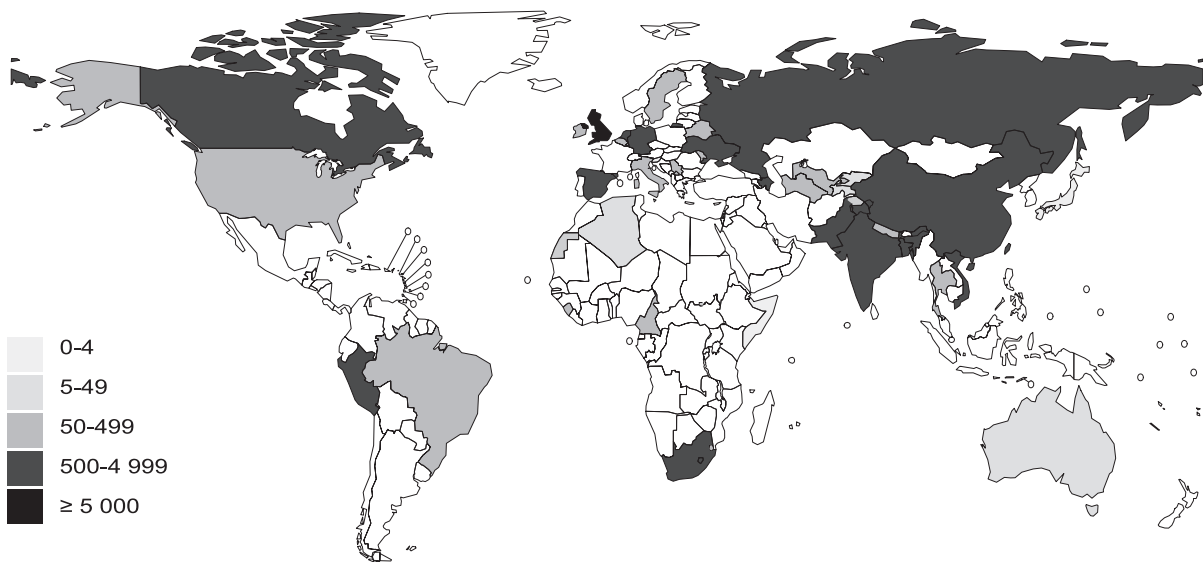


Рис. 1. Глобальний розподіл джерел даних по ізолятах МБТК, використовуваних у цьому каталозі асоціації «генотип–фенотип»

Використовувані позначення та подання матеріалу в цій публікації не є висловленням будь-якої позиції з боку WHO щодо правового статусу будь-якої країни, території, міста або району або його влади, або щодо визначення меж або кордонів. Пунктирні крапкові та штрихпунктирні лінії на рисунках позначають приблизні кордони, за якими ще не досягнуто повної згоди.

даних «УСІ» охоплював фенотипічне ТМЧ, засноване як на методах, схвалених ВООЗ (набір даних ВООЗ), так і на методах, не схвалених ВООЗ. Останні переважали стосовно BDQ, CFZ, DLM і LZD, але поширеність резистентності до цих препаратів становила $\leq 1,2\%$. У наборі даних УСІ було доступно більше ніж 10 000 ізолятів для всіх препаратів, окрім BDQ та DLM, а для деяких препаратів було більше як 30 000 ізолятів. Поширеність резистентності до RIF та INH становила 24–36 %, а до FQ — 14–20 %, залежно від препарату та набору даних. Для PZA було доступно більше як 15 000 ізолятів, з яких 14,6 % були резистентними за результатами дослідження методами, схваленими ВООЗ. Поширеність резистентності в наборі даних ВООЗ коливалася від 0,6 % для CFZ до 40,5 % для ETO. У наборі даних УСІ діапазон становив від 0,9 % для BDQ до 35,4 % для INH.

Результативність мутацій, класифікованих за рівнем довіри, для прогнозування фенотипічної медикаментозної чутливості

Чутливість, специфічність і ПЦПР мутацій, класифікованих за рівнем довіри, як предикторів фенотипічної медикаментозної чутливості наведено в табл. 2. Показники результативності представлено за рівнем асоціації з мутацією (група 1: Асоційовані з Р; група 2: Не асоційовані з Р — Проміжні), а також в комбінації, щоб вказати на внесок різних мутацій, класифікованих за рівнем довіри, в загальну результативність прогнозуван-

ня фенотипічної медикаментозної чутливості. Важливі обмеження в оцінюванні результативності мутацій для прогнозування фенотипічної медикаментозної чутливості пов'язані з недосконаліми еталонними стандартами, значення КК, які змінювалися з плином часу, і шумом, властивим результатам фенотипічного ТМЧ, зібраним у сотнях різних лабораторій. Ці обмеження докладно обговорюються для кожного препарату нижче в цьому звіті. KAN і CAP включено тільки з інформативною метою, оскільки ці препарати більше не рекомендуються для лікування туберкульозу.

Для більшості препаратів мутації груп 1 і 2 разом показали чутливість $\geq 75\%$ і специфічність $\geq 95\%$. 24 мутації групи 1 резистентності до RIF мали чутливість 92,3 % і ПЦПР 95,6 %, у той час як п'ять мутацій групи 1 резистентності до INH показали комбіновану чутливість 90,0 % і ПЦПР 97,1 %. Дев'ять мутацій групи 1 мали чутливість 87,3 % для резистентності до моксифлоксацину, а 14 мутацій для резистентності до ЕМВ показали чутливість 86,3 %. Оскільки деякі ізоляти були резистентними до нових і перепрофільованих препаратів, асоціації мутацій із резистентністю до цих препаратів було неможливо визначити однозначно. Деякі препарати показали нижчу специфічність, ніж очікувалося, що може бути пояснено проблемами, пов'язаними з результатами фенотипічного тестування, або використуваними критеріями інтерпретації, які обговорюються нижче в настанові, де це доречно. Категорія проміжних мутацій (група 2) істотно

Таблиця 1. Результати тестування фенотипічної медикаментозної чутливості, стратифіковані за препаратом і набором даних

Препарат	Набір даних ^а	Загальна кількість ізолятів	Кількість резистентних ізолятів	Відсоткова частка (95 % ДІ)
Рифампіцин	ВООЗ	27 063	6736	24,9 (24,4–25,4)
	УСІ	34 375	9868	28,7 (28,2–29,2)
Ізоніазид	ВООЗ	26 727	8440	31,6 (31,0–32,1)
	УСІ	34 437	12 199	35,4 (34,9–35,9)
Етамбутол	ВООЗ	23 706	3615	15,2 (14,8–15,7)
	УСІ	30 708	4900	16,0 (15,5–16,4)
Піразинамід	ВООЗ	15 903	2329	14,6 (14,1–15,2)
	УСІ	15 902	2329	14,6 (14,1–15,2)
Левофлоксацин	ВООЗ	10 305	2019	19,6 (18,8–20,4)
	УСІ	18 277	3108	17,0 (16,5–17,6)
Моксифлоксацин	ВООЗ	6904	1094	15,8 (15,0–16,7)
	УСІ	13 351	1869	14,0 (13,4–14,6)
Бедаквілін	ВООЗ	88	3	3,4 (0,7–9,6)
	УСІ	8321	73	0,9 (0,7–1,1)
Лінезолід	ВООЗ	1131	9	0,8 (0,4–1,5)
	УСІ	11 018	123	1,1 (0,9–1,3)
Клофазимін	ВООЗ	3635	23	0,6 (0,4–0,9)
	УСІ	10 179	125	1,2 (1,0–1,5)
Деламанід	ВООЗ	89	2	2,2 (0,3–7,9)
	УСІ	7778	82	1,1 (0,8–1,3)
Амікацин	ВООЗ	8040	664	8,3 (7,7–8,9)
	УСІ	16 978	1288	7,6 (7,2–8,0)
Стрептоміцин	ВООЗ	9043	2562	28,3 (27,4–29,3)
	УСІ	13 984	4635	33,1 (32,4–33,9)
Етіонамід	ВООЗ	2184	884	40,5 (38,4–42,6)
	УСІ	13 918	2965	21,3 (20,6–22,0)
Канаміцин ^б	ВООЗ	7381	688	9,3 (8,7–10,0)
	УСІ	16 154	1481	9,2 (8,7–9,6)
Капреоміцин ^б	ВООЗ	9103	702	7,7 (7,2–8,3)
	УСІ	11 526	970	8,4 (7,9–8,9)

Примітка. ^аНабір даних фенотипічного ТМЧ: Набір даних ВООЗ охоплює результати фенотипічного ТМЧ, одержані відповідно до поточної або попередньої настанов ВООЗ, тоді як набір даних «УСІ» охоплює результати, отримані за допомогою додаткових методів, не схвалених ВООЗ; ^ббільше не рекомендовано для лікування туберкульозу.

не вплинула на прогнозовану результативність більшості препаратів; однак через неї чутливість до РЗА та ЕТО збільшилася з 56,8 до 72,3 % і з 47,2 до 75,7 %, відповідно.

Основними чинниками резистентності часто є всього кілька ключових мутацій. Такі знання полегшили розроблення експрес-тестів, що ґрунтуються на методі ампліфікації нуклеїнових кислот, а нова інформація, представлена в цій настанові, має сприяти подальшому прогресу. Також очевидно, що комплексне молекулярне ТМЧ потребує нового підходу, в ідеалі для охоплення кількох генів. Поза тим, хоча кожна мутація не завжди може вносити значний внесок у

спостережувану резистентність, імовірно, важливим є їхній сукупний ефект. У міру накопичення більшої кількості даних і додаткових доказів очікується, що деякі з проміжних мутацій може бути переміщено в групу 1; також може виявитися, що деякі з багатьох мутацій невизначеної значущості є асоційованими з резистентністю або нейтральністю, що розширює горизонти ще далі.

Навіть попри те, що загальна прогностична результативність мутацій може не бути оптимальною для деяких препаратів, таку ситуацію треба розглядати в контексті поширеності резистентності до препаратів у наборі даних і в тестованій спільноті. Отже, якщо передтестова імовір-

Таблиця 2. Чутливість, специфічність і ПЦПР мутацій, класифікованих за рівнем довіри, як предикторів фенотипічної медикаментозної чутливості на підставі набору даних УСТ

	1) Асоційовані з Р	2) Не асоційовані з Р — Проміжні	3) Невизначена значущість	4) Не асоційовані з Р — Проміжні	5) Не асоційовані з Р
RIF	Кількість виявлених варіантів Чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) Складена результативність	24 92,3 (91,8–92,8), 98,3 (98,1–98,5), 95,6 (95,2–96,0) 93,8 (93,3–94,2), 98,2 (98,0–98,3), 95,4 (94,9–95,8)	111 3,5 (3,2–3,9), 99,8 (99,8–99,9), 88,7 (85,2–91,7)	0	28
INH	Кількість виявлених варіантів Чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) Складена результативність	5 90,0 (89,4–90,5), 98,5 (98,4–98,7), 97,1 (96,8–97,4) 91,2 (90,7–91,7), 98,4 (98,2–98,6), 96,9 (96,6–97,2)	118 2,8 (2,5–3,1), 99,9 (99,8–99,9), 91,8 (88,6–94,4)	6 (1)	22
EMB	Кількість виявлених варіантів Чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) Складена результативність	14 86,3 (85,3–87,3), 93,3 (93,0–93,6), 71,1 (69,9–72,2) 86,7 (85,7–87,6), 93,3 (93,0–93,6), 71,1 (69,9–72,2)	1 0,4 (0,2–0,6), 100,0 (99,9–100,0), 72,0 (50,6–87,9)	5	39
PZA	Кількість виявлених варіантів Чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) Складена результативність	105 56,8 (54,8–58,8), 99,1 (99,0–99,3), 91,9 (90,4–93,3) 72,3 (70,5–74,2), 98,8 (98,6–99,0), 91,1 (89,7–92,3)	233 (5) 15,6 (14,2–17,2), 99,6 (99,5–99,7), 88,1 (84,6–91,1)	16 (1)	15
LFX	Кількість виявлених варіантів Чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) Складена результативність	8 83,1 (81,7–84,4), 98,7 (98,5–98,9), 93,0 (92,0–93,9) 84,4 (83,1–85,7), 98,3 (98,1–98,5), 91,1 (90,0–92,2)	6 2,4 (1,9–3,0), 99,6 (99,5–99,7), 54,8 (46,0–63,4)	2	14
MFX	Кількість виявлених варіантів Чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) Складена результативність	9 87,3 (85,7–88,8), 91,8 (91,3–92,3), 63,6 (61,7–65,4) 87,7 (86,2–89,2), 91,6 (91,0–92,1), 62,9 (61,0–64,7)	5 1,3 (0,8–1,9), 99,7 (99,6–99,8), 40,0 (27,6–53,5)	2	11
BDQ	Кількість виявлених варіантів	0	0	0	4
LZD	Варіанти Чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ)	1 38,2 (29,6–47,4), 99,8 (99,8–99,9), 73,4 (60,9–83,7)	0	0	2

	1) Асоційовані з Р	2) Не асоційовані з Р — Проміжні	3) Невизначена значущість	4) Не асоційовані з Р — Проміжні	5) Не асоційовані з Р
CFZ	Кількість виявлених варіантів 0	0	601	0	7
DLM	Варіанти 0	1	359	0	0
	Чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ)	6,1 (2,0–13,7), 100,0 (99,9–100,0), 83,3 (35,9–99,6)			
AMK	Кількість виявлених варіантів 2	2	1543	0	24
	Чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ)	76,4 (74,0–78,7), 99,1 (98,9–99,2), 87,4 (85,3–89,3)			
	Складена результативність	77,3 (74,9–79,5), 99,0 (98,9–99,2), 86,6 (84,5–88,5)			
STM	Кількість виявлених варіантів 12	166	1327	1 (1)	15
	Чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ)	75,2 (73,9–76,4), 98,0 (97,6–98,2), 94,8 (94,0–95,5)			
	Складена результативність	82,4 (81,3–83,5), 95,4 (95,0–95,8), 89,9 (89,0–90,8)			
ЕТО	Кількість виявлених варіантів 4	327	1099	0	0
	Чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ)	47,2 (45,3–49,0), 95,8 (95,4–96,2), 75,2 (73,2–77,2)			
	Складена результативність	75,7 (74,1–77,3), 91,4 (90,8–91,9), 70,4 (68,8–72,0)			
*KAN	Кількість виявлених варіантів 7	1	594	1	12
	Чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ)	72,9 (70,6–75,2), 98,4 (98,2–98,6), 82,4 (80,3–84,5)			
	Складена результативність	73,2 (70,9–75,4), 98,4 (98,2–98,6), 82,4 (80,2–84,4)			
*CAP	Кількість виявлених варіантів 5	33	1009	0	20
	Чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ)	64,3 (61,2–67,3), 98,5 (98,2–98,7), 79,4 (76,4–82,2)			
	Складена результативність	69,4 (66,4–72,3), 98,3 (98,0–98,6), 79,1 (76,2–81,8)			

Примітка. * Препарати, що більше не рекомендуються для лікування туберкульозу. Числа в дужках для ІНН, РЗА та STM було виключено з цих обчислень, оскільки вони представляють мутації, які не було виявлено в проаналізованих ізолятах, проте було включено в цю настанову на підставі попередніх настанов ВООЗ або наукової літератури.

ність є вищою (приміром, в умовах високої поширеності або серед людей, у яких ТБ від початку є резистентним до RIF), чутливість цих мутацій як предикторів результатів фенотипічного ТМЧ, імовірно, є різною.

Також важливо виявляти мутації, асоційовані з резистентністю. Для класифікації таких мутацій ми використовували консервативний підхід; наявні дані показали, що явно існує багато мутацій у цій категорії, які не було виявлено раніше [8]. Це ще одне важливе досягнення, котре має допомогти розробникам тестів і користувачам даних секвенування інформативніше інтерпретувати окремі мутації. Крім того, виробникам

тестів та їхнім комерційним представникам рекомендується переглянути інструкції щодо інтерпретації своїх тестів, щоб уникнути систематичних хибних результатів по резистентності, де це доречно [15].

Деякі недоліки цього аналізу, імовірно, буде усунено, у майбутніх версіях каталогу мутацій, розроблених із використанням додаткових даних. Ми закликаємо всіх, у кого є дані, особливо по ізолятах, резистентних до нових і перепрофільованих препаратів, і по мутаціях, які недостатньо представлені в цьому каталозі, надати ці дані ВООЗ, у такий спосіб зробивши свій внесок у цю глобальну ініціативу.

Матеріали ІХ Наукового симпозиуму

«Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа»

7—9 жовтня 2021 року
Тернопіль, Україна

Clinical and laboratory diagnosis of patients with COVID-19 at the phthisiopulmonology center

L.A. Hryshchuk¹, N.M. Lopushanska², K.O. Lutsyshyn²

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

²Ternopil Phthisio Pulmonology Medical Center

In March 2020, the WHO announced a pandemic of the new disease, COVID-19. The disease has rapidly spread in all countries, including Ukraine.

Materials and methods. The purpose of the study was to analyze the features of clinical and laboratory diagnosis in patients with COVID-19 at the regional phthisiopulmonology center. The case histories of 102 patients diagnosed with COVID-19 were analyzed. The diagnosis was made on the basis of anamnesis, complaints, contact with other patients, laboratory tests. General clinical analyzes and instrumental studies were carried out.

Results and discussion. As to the gender, there were approximately 51.0 and 49.0 % men and women involved, respectively. Patients over 40 years of age predominated by age – 71.6 %. More frequently, at the beginning of the disease were noted: fever and cough – in 100 %, shortness of breath – in 79.1 %, general weakness – in 71.6 %, sore or itchy throat – in 47.8 %, loss of smell and taste – 38.8 % and 23.9 %, respectively. It was found that a positive PCR result was observed in 94.1 % of cases, changes in the lungs on the radiograph – in 96.1 %. According to laboratory studies, it was found that C-reactive protein exceeded the normal values in 62.7 % of cases, fibrinogen – in 63.7 %, D-dimer – in 57.8 %. Lymphopenia was noted in 65.7 %, accelerated ESR in 54.9 %.

During the clinical and laboratory examination of patients with COVID-19, it was found that among the patients' complaints were more frequently noted: fever, cough, shortness of breath. Among the laboratory indices, there was an increase in such indices as C-reactive protein, fibrinogen, D-dimer, as well as lymphopenia and accelerated ESR.

Conclusions. According to the examination results, it was established that patients with COVID-19 were elderly, with severe complaints and changes in laboratory data, including general blood tests and indices of the blood coagulation system.

Assessment of nitrogen metabolism in rats on the background of acute toxic hepatitis and its correction with L-arginin and L-ornitin

O.M. Krekhovska-Lepiavko, B.A. Lokay, S.O. Yastremska, S.V. Danchak, N.I. Reha, L.P. Mazur, L.M. Lykha, O.V. Bushtynska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

The liver is the main organ responsible for the metabolism of different substances. At the same time, it is the primary target organ for many toxic chemicals, which are metabolized there. Carbon tetrachloride is a well-known

hepatotoxin widely used to induce acute toxic liver injury in a wide range of laboratory animals. This substance induces oxidative damage, inflammation and fibrosis in the liver.

Objective – to evaluate the peculiarities of nitrogen metabolism in rats on the background of acute toxic hepatitis and its correction with L-arginin and L-ornitin.

Materials and methods. The study was performed on 40 outbred white male rats with experimental hepatitis, caused by carbon tetrachloride. The animals were divided into five groups: control group (the rats were simulated carbon tetrachloride poisoning and its correction by administering of olive oil and normal saline in equivalent doses), acute carbon tetrachloride hepatitis (single intraperitoneal injection of 50 % carbon tetrachloride oil solution at the dose of $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ of body weight and simulation of treatment by administration of normal saline in equivalent doses), acute carbon tetrachloride hepatitis + L-ornithine ($1000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), acute carbon tetrachloride hepatitis + L-arginine ($500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) and acute carbon tetrachloride hepatitis + combination of substances.

Results and discussion. On the background of acute carbon tetrachloride intoxication, it was observed the development of toxic hepatitis in experimental animals, manifested by significant increasing of urea and creatinine levels in the blood serum of animals with a simultaneous decreasing of nitrite anion level. The administration of L-ornithine and L-arginine demonstrates positive impact on liver status and functions by stabilization of cell membranes and regeneration of functional capacity of injured cells.

The pronounced positive effect of L-ornithine and L-arginine on the levels of urea, creatinine and nitrite anion in the blood serum of affected rats could be explained by synergistic and potentiating effects of investigated amino acids in a way of utilization of toxic substances in urea cycle. Moreover, the ability of L-ornithine to stimulate the regenerative processes in the affected cells with the normalization of hemodynamics under the influence of nitric oxide synthesis, activated by L-arginine, also lead to the functional restoration of the liver.

Conclusions. The results of our study confirm both the presence of unidirectional effects and absence of toxic influences of L-ornithine and L-arginine on liver cells under the conditions of acute carbon tetrachloride intoxication, which are the most important requirements for modern drugs for the treatment of hepato-renal syndrome.

Human-beta-defensin-1 as severity marker in pulmonary tuberculosis

O.S. Shevchenko, O.O. Pohorielova

Kharkiv National Medical University

The prevention of the development of resistance, the increase in the effectiveness of treatment can be achieved in various ways: by increasing the adherence of patients to treatment, strengthening control over adherence to the treatment, as well as predicting possible treatment failure in the early stages with the subsequent strengthening of the treatment regimen. In connection with the latter, the study of prognostic markers of the course of tuberculosis, one of which may be Human-beta-defensin-1 (HBD-1), is becoming an urgent trend in phthisiology.

Objective – to assess the dependence of Human-beta-defensin-1 level on the severity of pulmonary tuberculosis.

Materials and methods. 100 patients with pulmonary tuberculosis were included in the study. The patients underwent chest X-ray, sputum microscopy, sputum culture on Lowenstein–Jensen medium and measurement of HBD-1 level in blood plasma by ELISA. Statistical data processing was performed using Statistica 8.0.

Results and discussion. A positive correlation of medium strength was found between the volume of lung lesions and the level of HBD-1 at the beginning of treatment – $r = +0.53$, $p < 0.05$, as well as between the level of HBD-1 and the degree of bacterial excretion detected by sputum microscopy – $r = +0.55$, $p < 0.05$, and sputum culture on the Lowenshtein–Jensen solid nutrient medium – $r = +0.51$, $p < 0.05$. Comparison of the HBD-1 level in patients with and without destruction of pulmonary tissue showed a significant difference ($p < 0.05$) with a higher level of HBD-1 in the patients with destruction of pulmonary tissue ($(27.1 \pm 4.7) \text{ pg/mL}$) than in patients without destruction of pulmonary tissue ($(10.9 \pm 2.7) \text{ pg/mL}$).

Conclusions. The Human-beta-defensin-1 level increases in patients with more severe tuberculosis lesions, which makes it possible to use it as an indicator of the severity of the tuberculosis process.

The danger of the future is a combination of tuberculosis and diabetes

L.D. Todoriko, I.O. Semianiv

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

It is generally known that diabetes is the background for the development of tuberculosis (TB) and such comorbidity not only significantly complicates the specific process, but also is one of the main risk factors for TB recurrence.

Materials and methods. Our study is based on an analysis of statistical data obtained from a retrospective study of 762 case histories and cases of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB).

Results and discussion. Depending on the type of TB case in our patients, we found that in both groups of the study the recurrence of TB prevailed – 49 cases (55.7 %) against TB 39 cases (44.3 %) of people in the main group; 363 cases (53.9 %) against 311 (46.1 %) in the control group. The rate of successful treatment in control group is probably higher than in main group (64.7 vs 61.4 %; ($p < 0.05$)). However, a more significant probable difference is characterized by the treatment rate, which in the main group is 27.3 vs 40.3 % in the control group. The rate of ineffective treatment, which in patients with comorbidity was 27.3 against 17.6 % in control group is also important for scientists and practitioners.

Conclusions. There is a clear tendency to increase the combined pathology and chemoresistance in the structure of the incidence of TB, the proportion of recurrences of TB in the presence of diabetes mellitus. The pulmonary TB developed significantly more often in middle-aged patients with type 2 diabetes mellitus with moderate and severe states, the subcompensated form, with a complicated course. In patients with diabetes more often was registered a common tuberculous process in the lungs (79.5 % of patients) and in all 100 % of patients with syntropy bacterial excretion was registered, as well in all 100 % of patients with syntropy bacterial excretion was registered. The rate of successful treatment for the presence of MDR-TB/diabetes syntropy is probably lower in the main group (61.4 vs 64.7 %).

Features of mental sphere disorders in COVID-19 and ways of correction

L.D. Todoriko¹, O.S. Shevchenko²

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

²Kharkiv Medical University

Analysis of current scientific data has shown that the most common manifestations of mental disorders in patients with COVID-19, as well as people who are in isolation, are depression (31.4 %), anxiety (31.9 %), distress (41.1 %) and insomnia (37.9 %). People with chronic diseases, in particular with oncopathology and diabetes, were more prone to develop these disorders.

Materials and methods. The results of our own observations were analyzed of 46 patients who relapsed into COVID and had postcovid syndrome. The following questionnaires were used for data collection and analysis: GAD-7 questionnaire for rapid assessment of generalized anxiety disorder; fear of COVID-19 Scale (FCV-19S) -19); PHQ-9 questionnaire to detect depression.

Results and discussion. Screening analysis in patients with moderate coronavirus infection showed that at least 28 % of cases showed aggression, changes in consciousness, anxiety, impaired attention and concentration, auditory hallucinations, depression, insomnia, irritability, memory impairment, but more than 77 % of them restored normal life and ability to work with minimal restrictions on role activities.

Among the mental and psychological, which are observed after the coronavirus disease, the most common are: insomnia – 48 %; reduction of concentration and attention – 39 %; anxiety – 46 %; memory disorders – 44 %; depression – 38 %; confusion, cognitive dissonance – 27 %; other variants of disorders of consciousness – 24 %.

Conclusions. The COVID-19 pandemic, unprecedented in size and duration, has demonstrated a potentially strong impact on the mental health of the general population.

The role of interleukin-6 in the diagnosis of inflammation in COVID-19 and tuberculosis

I.V. Yeremenchuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

We live in a difficult period when humanity is struggling with dangerous pathogens – viruses, bacteria. Some pathogens show relatively higher mortality rates compared to others, this is due to immune activity, cytokine activity and we can assume that inflammatory reactions play an important role in the pathogenesis.

In the formation of specific inflammation with subsequent extravasation of inflammatory reaction cells and their accumulation in tissues, it is controlled by specific immunity mediators – cytokines. Evaluation of the pro- and anti-inflammatory profile of cytokines allows obtaining information on the functional activity of various types of immunocompetent cells and the degree of activation of T-helpers, the expressiveness of the types of the inflammatory process and its prognosis, as well as monitoring the effectiveness of the therapy.

Objective – analyze the role of interleukin-6 in the diagnosis of inflammation in COVID-19 tuberculosis.

Materials and methods. 12 literary sources were processed.

Coronavirus and tuberculosis, although caused by various pathogens, have many common features. In the pathogenesis of COVID-19 and tuberculosis is the same features, a hyper-inflammatory reaction of the body, characterized by a pathological level of cytokines, is common. Shows that the critically ill with COVID-19 admitted to the ICU had higher systemic levels of IL-2, IL-7, IL-10, granulocyte-colony-stimulating factor, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1A (MIP-1A) and tumour necrosis factor- α (TNF- α).

Results and discussion. Interleukin 6 (IL-6) is an interleukin that affects the activity of various types of cells. IL-6 is considered to be one of the most important cytokines during an infection because it controls the differentiation of monocytes into macrophages, increases B-cell IgG production. It is important that the release of IL-6 in the inflammatory environment occurs for a huge number of cells that secrete it, which are structural components of the infected tissue and not necessarily part of the immune system as such, that is, mesenchymal cells, endothelial cells, fibroblasts and others are involved in the production of IL-6. Functionally, IL-6 enters the liver through the bloodstream and rapidly activates hepatocytes to form C-reactive proteins, serum amyloid A, and promotes the release of fibrinogen. Centrally, IL-6 promotes the differentiation of CD4 T cells into effector and helper cells. Immunoglobulin production is regulated indirectly by IL-6 through promoting T-follicular helper cell, B cell and plasma cell differentiation as well as IL-21.

On a side note, some viruses and bacteria can manipulate the intracellular cascade of events attributing to the inflammatory status and the release of IL-6. An example of this is tuberculosis. Our research results showed that the level of IL-6 in the blood of patients with tuberculosis significantly increased by 11.08 times, with resistance tuberculosis – by 13.9 times. The probable increase in the content of IL-6 in the blood plasma indicates a high activity of the systemic inflammatory reaction, which is most pronounced in multi-resistant tuberculosis ((23.70 ± 13.39) pg/ml). This cytokine plays a major role in the development of the inflammatory process, the immune response to an infectious factor and damage to the lung tissue with the formation of massive destructive changes. IL-6 is assigned a special role as a «hepatocyte-activating factor», which promotes the induction of the synthesis of many acute-phase proteins of the general inflammatory response, which leads to the release of specific inflammation outside the bronchopulmonary tissue and activation of the «systemic inflammatory response» syndrome. It has been proven that in tuberculosis and COVID-19, an increased level of IL-6 (next to TNF- α and IL10) is significantly associated with a decrease in the chances of recovery and the need for intensive care.

Conclusions. Cytokines have antigen-specific and antigen-independent immune activation. In connection with the strengthening production of IL-6 in pathogenesis these two diseases, builds the ground for the hypothesis that the two members of the different diseases might indeed share common physiopathological mechanisms. Elevated systemic IL-6 levels according to disease severity should be important for determination of higher risk of disease deterioration. Monitoring of the IL-6 or targeting treatment may be a new target for effective treatment.

Результати проведення діагностичної фібробронхоскопії в умовах Тернопільського регіонального фтизіопульмонологічного центру за 2020 рік

С.О. Білик¹, Л.А. Грищук², Н.М. Білик¹ Ю.В. Довбуш¹

¹КНП «Тернопільський регіональний фтизіопульмонологічний медичний центр» Тернопільської обласної ради

²Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Одним з методів виявлення патології бронхолегеневої системи є проведення діагностичної фібробронхоскопії.

Мета роботи – проаналізувати результати проведення діагностичної фібробронхоскопії в умовах Тернопільського регіонального фтизіопульмонологічного центру за 2020 р.

Матеріали та методи. В умовах Тернопільського регіонального фтизіопульмонологічного центру у 2020 р. проведено 110 діагностичних фібробронхоскопій. Чоловіків було 75 (68,2 %), жінок – 35 (31,8 %). За віком розподіл був таким: до 30 років – 5 пацієнтів (4,5 %), від 30 до 39 років – 22 пацієнти (20 %), від 40 до 49 років – 24 пацієнти (21,8 %), від 50 до 59 років – 32 пацієнти і понад 60 років – 27 пацієнтів (24,6 %).

Результати та обговорення. Туберкульоз бронхів виявлено у 3 (2,7 %) пацієнтів (усі – чоловіки): 1 пацієнт – у віковій категорії 30–39 років, 1 – у категорії 50–59 років і ще один – у віковій категорії понад 60 років. У всіх 3 пацієнтів у лаважній рідині було виявлено мікобактерії туберкульозу за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції. Також в одного з них – стійкість до рифампіцину. У всіх 3 пацієнтів було діагностовано деформацію бронхіального дерева. Атрофічний бронхіт встановлено у 48 пацієнтів: у 37 чоловіків (77,1 %) і в 11 жінок (22,9 %). За віковими категоріями: до 39 років – 10 пацієнтів (4,8 %), 40–49 років – 16 пацієнтів (33,3 %) і понад 50 років – 22 пацієнти (45,8 %). У 27 пацієнтів (56,3 %) атрофічний бронхіт супроводжувався деформацією бронхіального дерева. У 6 пацієнтів (55 %) виявлено злоякісні пухлини бронхів: із них 4 чоловіків (66,7 %) і 2 жінок (33,3 %). Один пацієнт (16,7 %) із вікової категорії 30–39 років і 5 пацієнтів (83,3 %) – віком понад 50 років. В 1 випадку (16,7 %) виявлено парез гортані. Саркоїдоз діагностовано у 6 пацієнтів: у 4 чоловіків (66,7 %) та 2 жінок (33,3 %). За віком: 2 пацієнтів (33,3 %) – у категорії до 39 років і 4 пацієнти (66,7 %) – у категорії понад 50 років. Неспецифічні неатрофічні бронхіти виявлено у 36 пацієнтів: у 18 чоловіків і у 18 жінок. За віком: до 30 років – 2 пацієнтів (5,5 %), 30–39 років – 10 пацієнтів (27,8 %), 40–49 років – 5 пацієнтів (13,9 %), 50–59 років – 10 пацієнтів (27,8 %), понад 59 років – 9 пацієнтів (25 %). У 16 пацієнтів (44,4 %) діагностовано деформацію бронхів. Туберкульоз гортані – у 4 пацієнтів: у 3 чоловіків (75 %) і в однієї жінки (25 %). У 2 випадках виявлено туберкульоз бронха, норицеву форму: 1 чоловік і 1 жінка.

Висновки. Отримані результати проведення діагностичної фібробронхоскопії в умовах Тернопільського регіонального фтизіопульмонологічного центру свідчать про те, що у 2020 р. більше виявлялися: атрофічний

бронхіт — 48 (43,6 %) пацієнтів, неспецифічні неатрофічні бронхіти — 36 (32,7 %) пацієнтів. Менше виявлялися онкопатологія та саркоїдоз — по 6 випадків, туберкульоз гортані — у 4 пацієнтів, туберкульоз бронхів — 3 випадки.

Зміни показників інтерферону- γ та інтерлейкіну-10 у хворих на рецидив туберкульозу легень під впливом стандартної хіміотерапії

Д.О. Бутов¹, М.М. Кужко², Т.С. Бутова¹, О.Л. Борисова¹, Є.О. Ярославський¹

¹Харківський національний медичний університет, Харків

²ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

Мета роботи — вивчити зміни стану інтерферону- γ (IFN- γ) та інтерлейкіну-10 (IL-10) у хворих на рецидив туберкульозу легень (РТБ) під впливом хіміотерапії (ХТ).

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебували 29 хворих на РТБ без наявності деструкції (група 1), 71 хворий на деструктивний РТБ (група 2) та 30 здорових донорів (група 3). У всіх хворих при госпіталізації діагностовано інфільтративний туберкульоз легень. Зміни рівня IL-10 та IFN- γ у сироватці венозної крові вимірювалися методом імуноферментного ІФА з використанням набору для дослідження. Дослідження проводили в перші дні при госпіталізації до стаціонару та через 2 міс після ХТ.

Результати та обговорення. При госпіталізації у хворих на РТБ спостерігалися достовірне зниження IL-10 у групі 1 ($39,9 \pm 1,4$) пг/л, групі 2 ($40,1 \pm 0,9$) пг/л і підвищення IFN- γ у групі 1 ($107,2 \pm 1,3$) пг/л, групі 2 ($105,7 \pm 0,8$) пг/л при зіставленні з відносно здоровими (група 3) — IL-10 ($50,2 \pm 1,3$) пг/л і IFN- γ ($63,8 \pm 2,3$) пг/л, ($p < 0,05$). Після проведеної 2-ї ХТ стан цитокінів у хворих на РТБ достовірно знизився: IFN- γ у групі 1 ($73,4 \pm 2,3$) пг/л, групі 2 ($70,2 \pm 1,4$) пг/л і підвищився IL-10 у групі 1 ($48,1 \pm 1,4$) пг/л, групі 2 ($48,7 \pm 1,1$) пг/л при зіставленні з показниками до лікування та через 2 міс ($p < 0,05$). При зіставленні показників цитокінів груп 1 та 2 спостерігали недостовірність ($p > 0,05$) наведених вище показників як до лікування, так і через 2 міс.

Висновки. У хворих на РТБ спостерігається достовірне підвищення IFN- γ та зниження IL-10 порівняно з відносно здоровими. Стандартна ХТ забезпечує достовірне зниження IFN- γ та підвищення IL-10 упродовж 2 міс лікування. Наведені показники рівня цитокінів свідчать про недостовірність цього ланцюга імунної відповіді між наявністю або відсутністю деструкції як до лікування, так і через 2 міс після проведеної ХТ.

Боротьба з туберкульозом в Україні під час пандемії COVID-19

Ю.М. Валецький¹, Р.О. Валецька²

¹Волинський медичний інститут, Луцьк

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Пандемія COVID-19 переконливо показала, що нехтувати профілактикою та боротьбою із хворобами, які передаються повітряно-крапельним шляхом, неприпустимо. Це стосується насамперед туберкульозу (ТБ).

Мета роботи — виявити особливості та передбачити ризики боротьби з ТБ в Україні під час пандемії COVID-19.

Матеріали та методи. Шляхом спілкування з лікарями різних спеціальностей (198 осіб), проведенням їхнього анкетування (135 осіб), аналізу даних літератури впродовж 9 міс 2020 р. та 6 міс. 2021 р. нами проводилося вивчення особливостей та прогнозування ризиків боротьби з ТБ в Україні під час пандемії COVID-19.

Результати та обговорення. Найбільше значущими особливостями боротьби з ТБ в Україні під час пандемії COVID-19 є такі: 1) зменшення уваги до питань боротьби з ТБ з боку держави та нерозуміння органів влади важливості, пріоритетності та методології питань профілактики та боротьби з ТБ; 2) ще більше погіршення фінансування медицини загалом та фізіотричної служби зокрема; 3) посилення юридичної та правової незахищеності медичних працівників загалом та фізіотричних зокрема (почастішали напади на медичних працівників з елементами заподіяння їм фізичних, психологічних травм і навіть убивства); 4) погіршення санітарно-просвітницької роботи з питань ТБ; 5) надмірне надання пріоритетності та важливості ролі благодійних, громадських та волонтерських організацій у боротьбі з ТБ та амбулаторній моделі лікування хворих на ТБ; 6) мають місце випадки інфікування коронавірусною інфекцією працівників фізіотричної служби, що становить небезпеку для життя працівників і хворих на ТБ; 7) погіршення доступності для хворих на ТБ та хворих із підозрою на ТБ до надання їм своєчасної медичної допомоги (обстеження, лікування, транспортування); 8) нерідко необґрунтоване та нераціональне закриття протитуберкульозних закладів та їхніх структурних підрозділів і скорочення штату високопрофесійних фахівців (відбувається підміна понять: закриття закладів та скорочення штату називають терміном «оптимізація»); 9) надмірне завантаження лікарів-фізіотричних веденням медичної документації, яка часто дублює одну одну, та звітністю, яка часто є не логічною, не оптимальною та не раціональною.

Найбільш значущими ризиками боротьби з ТБ в Україні під час пандемії COVID-19 є такі: 1) зростання інфікованості населення збудником ТБ; 2) зростання захворюваності на ТБ (зокрема на мультирезистентні

форми); 3) зростання смертності від ТБ; 4) зростання відсотка виявлення занедбаних форм ТБ; 5) збільшення частоти розвитку рецидивів ТБ; 6) збільшення частоти реєстрації випадків невдач лікування ТБ; 7) погіршення ефективності лікування ТБ; 8) погіршення міждержавних відносин України з країнами-сусідами та країнами-партнерами через погіршення епідеміологічної ситуації з ТБ (туризм, міждержавні трудові відносини); 9) значні економічні збитки держави через погіршення епідеміологічної ситуації з ТБ в країні; 10) руйнація фтизіатричної служби, як такої; 11) погіршення знань студентів медичних навчальних закладів та лікарів у питаннях боротьби з ТБ (дистанційна форма навчання).

Висновки. 1. Можливе погіршення епідеміологічної ситуації з ТБ в Україні у найближчі роки. 2. Є потреба у збільшенні фінансування заходів, спрямованих на боротьбу з ТБ. 3. Є потреба у перегляді механізмів фінансування протитуберкульозних заходів. 4. Слід інтенсифікувати санітарно-просвітницьку роботу серед органів влади з метою поінформування їх про важливість та пріоритетність боротьби з ТБ, а серед населення — з метою навчання основам профілактики та раннього виявлення ТБ, а також пропагування ведення здорового способу життя.

Застосування нутриціологічної корекції білкового обміну з метою вторинної профілактики у хворих на туберкульоз легень

І.О. Галан

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Туберкульоз (ТБ) призводить до значних порушень білкового обміну, розвитку дистрофічних процесів. Відмічено тенденцію до зниження загального рівня амінокислот у гострій фазі туберкульозного процесу за рахунок незамінних амінокислот, що пояснюється надмірним використанням їх на енергетичні та пластичні потреби організму. Відзначено певний зв'язок між станом амінокислотного складу крові та патологічними змінами при ТБ (тяжкість туберкульозного процесу, наявність симптомів інтоксикації, поширеність процесу в легенях, наявність порожнин розпаду, бактеріовиділення).

Однією з найважливіших складових частин комплексної терапії хворих на ТБ легень є лікувальне харчування. Порушення збалансованості харчових раціонів хворих на ТБ легень до початку розвитку захворювання призводить до дефіциту найбільш біологічно активних нутрієнтів, що, очевидно, зумовлює розвиток ТБ та створює підґрунтя для ускладненого перебігу хвороби. Правильне харчування сприяє нормалізації обміну білків, жирів, вуглеводів, вмісту мінералів і вітамінів, що впливає на відновлення функціонування органів, уражених туберкульозною інфекцією, підвищення захисних сил організму, спрямованих проти збудника інфекції та інтоксикації. Нутрієнти мають чинити вплив не тільки на хворий орган, а й на весь організм шляхом підвищення регенеративної здатності клітин, сприяти поліпшенню обміну і зміцненню імунологічного статусу. Відповідно наявність виражених розладів харчування та харчового статусу серед значного прошарку захворілих зумовлює необхідність проведення відповідної корекції, що відкриває можливості створення нових підходів до діагностики, скорочення термінів лікування, вторинної профілактики ускладнень та підвищення рівня соціальної реабілітації хворих на вперше діагностований ТБ легень.

Мета роботи — дослідити застосування нутриціологічної корекції білкового обміну з метою вторинної профілактики у хворих на туберкульоз легень.

Матеріали та методи. Дослідження проводились відповідно до біоетичних норм та за згодою пацієнтів відповідно до чинних етичних вимог. Обстежено 67 хворих на вперше діагностований ТБ легень, які проходили лікування у Київському міському протитуберкульозному диспансері № 1. Серед обстежених переважали чоловіки — 53 (79,1 %), жінок було 14 (20,9 %). Середній вік склав $(38,4 \pm 1,8)$ року. Усіх пацієнтів було розподілено на дві групи: I група — 35 хворих, які отримували стандартну антимікобактеріальну терапію в поєднанні з пребіотиком на основі лактулози по 20 мл 3 рази на день та яким проводилася нутриціологічна корекція порушень білкового обміну; II група — 32 хворі, що отримували стандартну антимікобактеріальну терапію. Контрольна група — 30 здорових осіб віком від 18 до 55 років, чоловіків — 16 (53,0 %), жінок — 14 (47,0 %).

Нутриціологічна корекція порушень білкового обміну проводилася за допомогою збагачення раціонів хворих продуктами харчування високої якості відповідно до ланок патогенезу.

Результати та обговорення. Проведені нами дослідження дали змогу виділити 4 основні ланки патогенезу, на які можна впливати біологічно активними речовинами: зменшення запалення (активація імунометаболічних процесів, зниження експресії протизапальних цитокінів, підвищення активності фагоцитів, захист слизових оболонок, активація клітинного антибактеріального імунітету, синтез інтерлейкінів, антиоксидантний захист тканин, антисептична, протизапальна, десенсибілізуюча, специфічна бактеріостатична дія); нормалізація порушень обміну речовин, зумовлених запаленням і довготривалою хіміотерапією (підвищення апетиту, індуктори ферментів, профілактика негативного впливу специфічної терапії); завершення запалення і активації репаративних механізмів (прискорення епітелізації, відновлення синтетичної функції мікрофлори кишечника); корекція психоемоційного статусу. Відповідно до кожної з ланок патогенезу виділено біологічно активні речовини та рекомендовано групу продуктів з найбільшим вмістом цих біологічно активних речовин, а також враховано доступність цих продуктів для усіх верств населення.

Згідно з даними порівняльного аналізу клінічної ефективності лікування хворих після закінчення інтенсивної фази лікування встановлено, що зникнення скарг інтоксикаційного синдрому протягом 1-го місяця

лікування спостерігалось у 26 (81,3 %) хворих I групи і лише у 17 (58,6 %) хворих II групи. На 2-му місяці лікування симптоми інтоксикації зникли у 5 (15,6 %) хворих I групи та у 7 (24,1 %) пацієнтів II групи. Стійка нормалізація температури тіла, покращення апетиту, зникнення нічної пітливості спостерігалось у середньому через $(19,75 \pm 3,2)$ днів у пацієнтів I та $(30,55 \pm 4,1)$ днів у II групі після початку лікування ($p < 0,05$). Отже, у хворих I групи інтоксикаційний синдром зникав швидше на $(10,8 \pm 0,97)$ днів. Зникнення бронхопальмонального синдрому через 1 міс лікування спостерігалось у 17 (54,8 %) хворих I групи і лише у 12 (41,4 %) хворих II групи. На 2-му місяці лікування респіраторні симптоми зникли в 11 (35,5 %) хворих I групи та в 11 (37,9 %) пацієнтів II групи. Припинення кашлю, значне зменшення задишки від початку лікування у хворих I групи спостерігалось у середньому через $(37,24 \pm 5,12)$ днів, а у II групі — через $(46,19 \pm 3,44)$ днів. Отже, респіраторні скарги у хворих I групи зникали швидше на $(8,95 \pm 1,68)$ днів.

Припинення бактеріовиділення після 2 міс лікування встановлено у 17 (58,6 %) хворих I групи. У пацієнтів II групи за той самий період припинення бактеріовиділення зафіксовано у 14 (51,9 %) осіб цієї групи. Також слід відмітити, що у I групі загоєння порожнин розпаду спостерігалось у 10 (31,25 %) пацієнтів цієї групи, а у хворих II групи відсоток загоєння порожнин розпаду був нижчим — 4 (13,3 %). Отже, частота загоєння порожнин розпаду та припинення бактеріовиділення в обох досліджуваних групах відрізнялася одна від одної на користь пацієнтів I групи, які приймали пребіотик на основі лактулози в поєднанні з нутриціологічною корекцією порушень білкового обміну.

Згідно з біохімічними показниками у хворих I групи спостерігали достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня АЛТ на 55,2 % (2,2 разу) та білірубіну на 33,0 %. У хворих II групи хоча і спостерігається тенденція до зниження АЛТ і білірубіну, але статистично достовірного зниження не відмічено ($p > 0,05$). Слід зазначити, що рівень загального білка в обох групах не виходив за межі референтних значень, але в I групі спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня загального білка до $(76,19 \pm 0,57)$ г/л проти $(73,26 \pm 0,47)$ г/л у II групі. Крім того, у пацієнтів I групи спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня сечовини з $(3,3 \pm 0,18)$ до $(5,28 \pm 0,24)$ ммоль/л. Відповідно, достовірно нижча концентрація сечовини у хворих II групи, які не застосовували в комплексному лікуванні пребіотик на основі лактулози в поєднанні з нутриціологічною корекцією порушень білкового обміну, що вказує на нижчу інтенсивність білкового обміну у пацієнтів II групи. Це свідчить про позитивний вплив застосування пребіотика на основі лактулози в поєднанні з нутриціологічною корекцією порушень білкового обміну в комплексному лікуванні хворих на ТБ легень на біохімічні показники крові, які свідчать про стан гепатоцитів (АЛТ, білірубін) та стан білкового обміну (загальний білок, сечовина).

Порівнюючи отримані дані динаміки показників білкового обміну I і II груп через 2 міс лікування, слід відмітити, що в пацієнтів I групи відбулася нормалізація показників вмісту незамінних амінокислот, і вони достовірно не відрізнялися від показників у контрольній групі. Водночас у пацієнтів II групи спостерігається достовірно нижчий вміст таких амінокислот, як гістидин (в 1,4 разу), аргінін (в 1,2 разу), треонін (в 1,2 разу), метіонін (в 1,3 разу), фенілаланін (в 1,2 разу) порівняно з відповідними показниками в контрольній групі. Отже, зниження вмісту окремих незамінних амінокислот призвело до достовірного ($p < 0,05$) зниження (в 1,2 разу) загальної суми незамінних амінокислот до $(9,1 \pm 0,2)$ мг в 100 мл сироватки крові порівняно з відповідним показником у контрольній групі $(10,9 \pm 0,7)$ мг в 100 мл.

Проаналізувавши вміст окремих заміних амінокислот сироватки крові та їхню загальну суму в пацієнтів I і II груп у динаміці та у контрольній групі через 2 міс лікування, дійшли висновку, що у пацієнтів I групи порівняно з відповідними показниками у II групі спостерігається достовірно ($p < 0,05$) вищий вміст таких заміних амінокислот, як серин, глутамінова кислота, гліцин, глютамін, а загальна сума заміних амінокислот склала $(19,8 \pm 0,1)$ мг у 100 мл сироватки крові, що достовірно ($p < 0,05$) вище порівняно з відповідним показником $(18,1 \pm 0,2)$ мг у 100 мл сироватки крові в пацієнтів II групи (показник у контрольній групі $(19,7 \pm 0,9)$ мг у 100 мл сироватки крові). Водночас у пацієнтів II групи спостерігається недостовірно, але значно нижчий вміст таких заміних амінокислот, як глютамінова кислота (в 1,4 разу), гліцин (в 1,2 разу), аланін (в 1,1 разу), глютамін (в 1,1 разу).

У пацієнтів I групи спостерігається достовірно ($p < 0,05$) вищий рівень загальної суми незамінних амінокислот ($(10,1 \pm 0,1)$ мг у 100 мл сироватки крові), загальна сума заміних амінокислот ($(19,8 \pm 0,1)$ мг у 100 мл сироватки крові) і загальна сума амінокислот ($(29,9 \pm 0,2)$ мг у 100 мл сироватки крові) порівняно з відповідними показниками у II групі (загальна сума незамінних амінокислот $(9,1 \pm 0,2)$ мг у 100 мл сироватки крові), загальна сума заміних амінокислот $(18,1 \pm 0,2)$ мг у 100 мл сироватки крові) і загальна сума амінокислот $(27,2 \pm 0,5)$ мг у 100 мл сироватки крові), і вони достовірно не відрізнялися від показників у контрольній групі. У пацієнтів II групи спостерігалось незначне недостовірне підвищення загальної суми незамінних амінокислот, загальної суми заміних амінокислот і загальної суми амінокислот порівняно з відповідними показниками у контрольній групі.

Висновки. Обґрунтована та впроваджена у практику спеціалізованих закладів схема нутриціологічної корекції білкового обміну у хворих на туберкульоз легень сприяє зменшенню середньої тривалості перебування хворих на стаціонарному лікуванні, скороченню термінів зникнення інтоксикаційного та респіраторного синдрому, підвищенню частоти загоєння порожнин розпаду на момент завершення лікування, має виражений позитивний вплив на біохімічні показники крові та стан білкового обміну. Отже, можна рекомендувати запропоновану схему нутриціологічної корекції білкового обміну в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень як спосіб вторинної профілактики для підвищення ефективності лікування та реабілітації хворих на туберкульоз легень шляхом включення до стандартної схеми лікування антимікобактеріальними препаратами.

Клінічний випадок рецидиву вузлуватої еритеми у хворій з пневмонією, спричиненою SARS-CoV-2

О.І. Зарудна

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Вузлувата еритема — це поширена шкірна реакція гіперчутливості, що виявляється еритематозними болючими вузлами, найчастіше розташованими на гомілках, що можуть супроводжуватися лихоманкою, артритами та артралгіями. Запальні вузлуваті зміни розвиваються у підшкірній клітковині. Мікроскопічне дослідження цих уражень виявляє септальний панікуліт без васкуліту. Вважається, що етіопатогенетичну роль відіграє інфекція (стрептококи, мікобактерії, ерсинії, віруси, грибки), медикаментозна реакція (антибіотики, сульфаніаміди), інші захворювання (саркоїдоз, запальні захворювання кишечника, системні захворювання сполучної тканини), вагітність та приймання пероральних контрацептивів.

За час пандемії COVID-19 з'явилися поодинокі повідомлення про випадки саркоїдоподібної реакції, що супроводжувалася виявами вузлуватої еритеми, у пацієнтів-реконвалесцентів після ковідної пневмонії. Статистичні дані щодо поширеності вузлуватої еритеми серед вказаної категорії пацієнтів на сьогодні відсутні. Проте за результатами моніторингу G-med (Online Global Physicians Social Network) виявлено повідомлення про 19 випадків вузлуватої еритеми у хворих з ковідною хворобою, у 10,5 % (2 пацієнтів) вузлувата еритема була першим виявом хвороби, яка надалі розвинулась у ковідну пневмонію. У 2 % (1 пацієнт) вияви вузлуватої еритеми були найяскравіше вираженими на тлі розгорнутої клінічної картини пневмонії. Проте в більшості хворих перші симптоми вузлуватої еритеми виникли на етапі реконвалесценції. Лише у 10,5 %, за повідомленнями лікарів зазначеної спільноти, вузлувата еритема мала тяжкий та затяжний перебіг, у решти — легкий перебіг.

Мета роботи — проаналізувати клінічний випадок рецидиву вузлуватої еритеми у хворій з пневмонією, спричиненою SARS-CoV-2.

Матеріали та методи. Проаналізований клінічний випадок рецидиву вузлуватої еритеми у хворій з пневмонією, спричиненою SARS-CoV-2.

Результати та обговорення. Вузлувата еритема виникла у пацієнтки 57 років, соціального працівника, на тлі ковідної пневмонії, проте в анамнезі уже було зафіксовано 2 епізоди вузлуватої еритеми у 2013 та 2018 р., які були ефективно проліковані стандартними схемами медикаментозної терапії. Щоразу при виникненні рецидиву хворій проводився комплекс досліджень на інфекційні, лімфопроліферативні та системні захворювання сполучної тканини, саркоїдоз. Жодних відхилень виявлено не було. Супутнє захворювання: поліостеоартроз.

Новий рецидив вузлуватої еритеми виник у листопаді 2020 р. на етапі реконвалесценції ковідної пневмонії. Спроби купірувати зазначений епізод стандартною терапією були неефективними, з'являлися нові вузлуваті утворення на обох гомілках, стегнах, тулубі та передпліччях. Проведено: загально-клінічні обстеження, комп'ютерну томографію органів грудної порожнини, онкопошук, скринінг на інфекційні захворювання, визначення ангіотензин-перетворюючого ферменту та розчинного рецептора інтерлейкіну-2. Виявлено залишкові зміни легеневої тканини у вигляді «матового скла» (через 3 міс після перенесеної ковідної пневмонії) на тлі постійно-рецидивуючої вузлуватої еритеми. Інших відхилень не виявлено.

Проведено інфузію метилпреднізолону в дозі 250 мг на добу протягом 3 днів, призначено диклофенак 2,5 % 3 мл внутрішньом'язово протягом 10 днів та пролонгований курс метилпреднізолону *per os* з початковою дозою 16 мг із поступовим зниженням до відміни протягом 3 міс. На останньому візиті пацієнтки у травні 2021 р. жодних виявів вузлуватої еритеми не виявлено.

Висновки. Вузлувата еритема, яка зазвичай класифікується як ідіопатичний синдром або симптом іншого захворювання, у нашому випадку, імовірно, була виявом реакції гіперчутливості до коронавірусу. Вона мала безперервно-рецидивуючий перебіг та була купірована пролонгованою глюкокортикостероїдною терапією.

Аналіз коморбідності летальних випадків COVID-19

О.М. Зарудний¹, О.Б. Голоюха¹, О.І. Зарудна²

¹КНПВСР «Тернопільська центральна районна лікарня»

²Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Дані світової статистики щодо захворюваності на COVID-19 свідчать про неухильне зростання випадків інфікування у світі. Лідерами на сьогодні є США, Індія, Бразилія, Росія та Франція. Вірус поширюється планетною, зачіпаючи найуразливіші категорії населення, що зумовлює необхідність ретельного аналізу коморбідності летальних випадків COVID-19 та визначення ймовірних факторів ризику негативного наслідку. За результатами Китайського центру з контролю і профілактики захворювань, опублікованими Zunyou Wu і Jennifer M. McGoogan в JAMA, серед 44 672 підтверджених випадків захворювання загальний коефіцієнт летальності (CFR) на лютий 2020 р. становив 2,3 % (1023 смертей із 44 672 підтверджених випадків). CFR був підвищеним серед пацієнтів із COVID-19, в анамнезі яких встановлено серцево-судинні захворювання (10,5 %), цукровий діабет (7,3 %), хронічні респіраторні захворювання (6,3 %), гіпертонію (6 %) і рак (5,6 %). Проте останні спостереження демонструють розширення кола уражливих осіб у зв'язку з мутацією вірусу.

Мета роботи — провести аналіз коморбідності летальних випадків COVID-19 (на прикладі роботи відділення інтенсивної терапії для пацієнтів з COVID-19 КНПВСР «Тернопільська центральна районна лікарня») за період з вересня 2020 по травень 2021 р.

Матеріали та методи. За час роботи у відділеннях анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії для пацієнтів з COVID-19 зафіксовано 52 летальних випадки, з них 27 (51,9 %) припало на осіб чоловічої статі, а 25 (48,1 %) – на осіб жіночої статі.

Результати та обговорення. У 50 % померлих не було виявлено жодної супутньої патології. Проте інша половина хворих мали діагностовану коморбідність. Найбільша частка припала на серцево-судинні захворювання (34,6 %), цукровий діабет (17,3 %) та хронічне обструктивне захворювання легень (5,8 %). Серед інших супутніх захворювань по 1 випадку виявлено центральний рак легень, анкілозивний спондилоартрит та хронічний активний гепатит. Причому у 7 випадках мала місце множинна коморбідність, а у 19 хворих — лише по 1 супутньому захворюванню.

Висновки. Результати статистичного аналізу лише одного відділення неможливо спроектувати на ситуацію в популяції в цілому. Проте отримані дані відповідають загальній світовій тенденції летальності серед пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, а саме: найбільшу кількість негативних наслідків виявлено у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом та хронічними захворюваннями легень.

Відновний вплив імуноглобуліну G на показники імунограми у хворих на туберкульоз із множинною лікарською стійкістю, асоційований з ВІЛ

А.В. Капрош, Н.А. Мацегора

Одеський національний медичний університет

Одним із важливих проблемних питань у контролі за туберкульозом (ТБ) в Україні є постійне збільшення захворюваності та смертності від ко-інфекції, що охоплює ТБ із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) та вірус імунодефіциту людини (ВІЛ).

Розвиток МЛС-ТБ у ВІЛ-інфікованих поглиблює ураження імунної системи, сприяючи прогресуванню опортуністичних інфекцій, таких як криптококовий менінгіт, герпетичні інфекції, токсоплазмоз, цитомегаловірусна інфекція, пневмоцистна пневмонія, що можуть призводити до летальних наслідків навіть у віддалені періоди лікування. У зв'язку з цим тривають пошуки різних методів патогенетичного впливу, що здатні відновлювати показники імунного статусу хворих на МЛС-ТБ/ВІЛ.

Одним із таких методів є застосування препарату внутрішньовенного імуноглобуліну G (IgG), діючим компонентом якого є антитіла, що володіють специфічною активністю проти різних інфекційних збудників (вірусів, бактерій, мікобактерій туберкульозу (МБТ)).

Вивчення клініко-фармакологічних та імунологічних аспектів застосування внутрішньовенного IgG як варіанта відновлення імунної системи у хворих на МЛС-ТБ/ВІЛ є актуальним шляхом підвищення ефективності лікування та зменшення смертності серед хворих на МЛС-ТБ/ВІЛ.

Вищезазначене обумовило актуальність роботи та визначило її мету.

Мета роботи — вивчити відновний вплив імуноглобулінотерапії у хворих на МЛС-ТБ/ВІЛ при рівні CD4⁺ лімфоцитів до 50 кл/мкл на підставі дослідження динаміки імунологічних показників.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 52 пацієнти віком від 20 до 55 років, середній вік складав (37,2 ± 7,8) року. Усі хворі були ВІЛ-позитивні з лабораторно підтвердженим МЛС-ТБ зі стійкістю МБТ до препаратів першого та другого ряду. Хворих на МЛС-ТБ/ВІЛ було розподілено в такий спосіб:

- група 1 (контрольна, ЛГ-1) — 26 хворих на МЛС-ТБ/ВІЛ з рівнем CD4⁺ лімфоцитів до 50 кл/мкл, що отримували стандартне лікування антимикобактеріальними препаратами (АМБП) другого ряду та антиретровірусну терапію (АРВТ);
- група 2 (основна, ЛГ-2) — 26 хворих на МЛС-ТБ/ВІЛ з рівнем CD4⁺ лімфоцитів до 50 кл/мкл, що отримували також стандартне лікування АМБП другого ряду та АРВТ, із доповненням комплексної терапії внутрішньовенним IgG.

Аналіз показників імунограми охоплював визначення рівня субпопуляції лімфоцитів за абсолютними та відсотковими величинами (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺), визначення рівня сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgE, IgM, IgG) та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК великі, середні, дрібні). Дослідження імунного стану хворих на МЛС-ТБ/ВІЛ проведено в динаміці протягом 20 міс лікування.

Результати та обговорення. Призначення комплексної стандартної АМБТ та АРВТ (ЛГ-1) супроводжувалося двофазним характером відповіді клітинної та гуморальної ланок імунітету, а саме: збільшенням рівня IgM, IgG, IgA та IgE і ЦІК у перші 5–8 міс лікування та поступовим поліпшенням показників протягом 8-го — 20-го місяців спостереження.

Показники клітинної ланки імунітету у хворих із рівнем CD4⁺ лімфоцитів нижче 50 кл/мкл: Т-хелпери (Тх) (CD3⁺CD4⁺) наприкінці 20-го місяця у 26,9 % осіб ЛГ-2 досягли нормалізації (522 ± 11,3) кл/мкл та у 73,1 % хворих — зросли до субнормального рівня (407 ± 2,6) кл/мкл. Проте в пацієнтів ЛГ-1 цей показник залишався зниженим і на 20-му місяці та становив (254 ± 12,3) кл/мкл, що майже в 2 рази нижче норми (p < 0,05). Відносний (відсотковий) вміст показника Тх на 20-му місяці відновився у хворих ЛГ-2 в 42,3 %

випадків, а в осіб ЛГ-1 нормальний рівень Тх не визначався ($p < 0,05$). Абсолютний показник Тск ($CD3^+CD8^+$) на 20-му місяці нормалізувався у 46,2 % хворих ЛГ-1 і в 76,9 % хворих ЛГ-2 ($p < 0,05$). Відносний (відсотковий) показник на 20-му місяці досяг фізіологічного рівня — 19–35 % у 26,9 % хворих ЛГ-2. Натомість у пацієнтів ЛГ-1 на 20-му місяці лікування спостерігали лише поодинокі позитивні зміни у 7,7 % випадків ($p < 0,05$).

Вміст великих ЦІК нормалізувався у $(69,2 \pm 9,2)$ % хворих ЛГ-1 та у $(84,6 \pm 7,2)$ % ЛГ-2. Значення середньомолекулярних ЦІК досягли норми у 39 % хворих ЛГ-1 та у 65 % ЛГ-2. Низькомолекулярні ЦІК були в нормі у 19,2 % пацієнтів ЛГ-1 та у 61,5 % ЛГ-2 ($p < 0,05$).

У проведених дослідженнях хворих на МЛС-ТБ/ВІЛ імунограми відповідали порушенням клітинної та гуморальної ланок імунітету, формуванню прогресуючого дефіциту лімфоцитів у крові в результаті різкого зниження вмісту Т-лімфоцитів за рахунок зниження абсолютної кількості $CD4^+$ -лімфоцитів (< 50 мкл/мл). Зниження імунорегуляторного індексу відповідало стану глибокої імуносупресії.

Висновки. Застосування внутрішньовенного IgG на тлі етіотропної терапії АМБТ та АРВТ сприяє відновленню імунологічних показників гуморального та клітинного імунітету завдяки патогенетичній, імунозамісній та імуномодулювальній дії, що сприяє підвищенню ефективності лікування хворих на МЛС-ТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії, приводить до зменшення проявів інтоксикації, дає змогу в більш ранні терміни призначати АРВТ, запобігати перервам у лікуванні та ускладненням у вигляді розвитку системного запалення та поліорганної недостатності, поліпшувати прогноз на виживання.

Характеристика ураження легень при COVID-19

С.І. Корнага¹, Н.В. Тхорик²

¹Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

²Шумська міська лікарня

Минуло понад 1,5 року з моменту появи даних про випадки COVID-19. Наші уявлення про це захворювання суттєво розширилися в аспекті етіопатогенезу, діагностики та лікування. Встановлено, що причиною COVID-19 є раніше невідомий коронавірус SARS-CoV-2. Основним джерелом інфекції є хвора людина і та, що перебуває наприкінці інкубаційного періоду. Головним механізмом передачі збудника є повітряно-крапельний, тому досяжною мішенню є епітеліальні клітини носоглотки, трахеї, бронхів, бронхіол та альвеол.

Мета роботи — встановити певні характерні рентгенологічні та клінічні закономірності виявів COVID-19.

Матеріали та методи. Проаналізовані рентгенологічні та клінічні закономірності виявів COVID-19.

Результати та обговорення. Провідним виявом COVID-19 є ураження різних структур дихальної системи. Патоморфологічна картина в легенях при COVID-19 відповідає вірусній інтерстиційній пневмонії у вигляді дифузного альвеолярного пошкодження (ДАП). Проте виявлено невідповідність між тривалістю перебігу захворювання і фазою ДАП. Зміни, характерні для ексудативної фази, спостерігалися на 3–37-й день захворювання, а ознаки проліферації — уже на 7-му добу після появи симптомів. Останнє пояснюється тим, що в деяких випадках є тривалий період безсимптомного або майже безсимптомного перебігу хвороби. Крім того, майже у половини спостережень виявлено поєднання ексудативної та проліферативної фази захворювання.

За КТ-даними пацієнтів було встановлено певні характерні закономірності виявів цього захворювання: симптом «матового скла», двосторонній процес, периферичний розподіл і мультилобарна локалізація. Виділили п'ять періодів COVID-19: ультраранній, ранній, період симптомів швидкого прогресування, консолідації та розсіювання. В ультраранній стадії при КТ виявляють поодинокі або множинні вогнищеві симптоми «матового скла», плямисті консолідуючі тіні, легеневі вузлики і повітряні бронхограми. У ранній стадії результати КТ-обстеження демонструють симптом «матового скла» або поєднання його з потовщенням міжчасточкових перетинок. У стадії швидкого прогресування результати КТ охоплюють великі світлі плями консолідації та повітряні бронхограми. На етапі консолідації відмічається зниження щільності та розміру консолідуючих тіней. Майже через 2–3 тиж від початку клінічних виявів хвороби на КТ можливі розсіяна плямиста непрозора консолідація, ретикулярне помутніння, потовщення стінки бронха та міжчасточкових перетинок.

На сьогодні більшість фахівців вважають, що морфологічні зміни в легенях, асоційовані з COVID-19, потрібно розцінювати як первинну вірусну інтерстиційну пневмонію. Її перебіг може бути різним — від безсимптомного до вкрай тяжкого з виникненням ГРДС та інших ускладнень. У деяких пацієнтів виникає бактеріальна суперінфекція, розвивається вторинна вірусно-бактеріальна пневмонія, яка нерідко є нозокоміальною.

Є потреба в розділенні первинної вірусної та вторинної вірусно-бактеріальної пневмонії, оскільки це впливає на підходи до лікування. Тому необхідно комплексно оцінювати результати клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Наявність лейкоцитозу понад $10-12 \cdot 10^9$ /л з підвищенням рівня нейтрофілів, нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення > 20 вказують на високу вірогідність бактеріальної інфекції. С-реактивний білок підвищується в імунопатологічній стадії хвороби (5–7-й день захворювання) і корелює з тяжкістю перебігу, поширеністю запальної інфільтрації та прогнозом. При первинній вірусній пневмонії рівень прокальцитоніну не перевищує норми. Наростання концентрації прокальцитоніну зазвичай свідчить про приєднання бактеріальної інфекції.

На сьогодні перебіг COVID-19 характеризується виникненням у більшості пацієнтів пневмонії, яка є первинною вірусною або вірус-індукованою, тому не потрібно призначати антибактеріальну терапію. Призначення на амбулаторному етапі протівірусних препаратів прямої дії було би доцільним для зменшення вірусного навантаження та реакції імунної системи. Призначення глюкокортикостероїдів у ранній період хвороби є шкідливим для хворих, це виправдано в разі розвитку імунопатологічної стадії (з 5–7-ї доби) та/або розвитку дихальної недостатності.

За умови виникнення вторинної вірусно-бактеріальної пневмонії призначення антибактеріальної терапії доцільно здійснювати згідно з рекомендаціями, наведеними в заснованій на доказах Адаптованій клінічній настанові «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика».

Висновки. Отже, типовими виявами вірусної пневмонії, асоційованої з COVID-19, є: зниження пневматизації легеневої тканини за типом «матового скла» з консолидацією або без неї, із потовщенням внутрішньочасточкових септ («бруківка») або без них; множинні ділянки зниження пневматизації легеневої тканини за типом «матового скла» округлої форми з консолидацією або без, із потовщенням септ або без них; «зворотне гало» або інші ознаки організуючої пневмонії; розташування переважно периферичне, двобічний характер ураження.

Грижа стравохідного отвору діафрагми в практиці сімейного лікаря

С.І. Корнага¹, Н.В. Тхорик², Ю.А. Тхорик²

¹Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

²КНП «Шумський міський ЦПМСД»

Грижа — це захворювання, при якому внутрішні органи, вкриті очеревиною, виходять за межі черевної порожнини внаслідок наявності в ній слабких місць. У випадках, коли органи черевної порожнини зміщуються в грудну порожнину через природний отвір діафрагми, через який проходить стравохід, свідчать про грижу стравохідного отвору діафрагми (ГСОД). У грудну порожнину найчастіше зміщуються абдомінальний відділ стравоходу, верхня частина шлунка, проте також можливе зміщення петель кишечника.

Ризик виникнення такої грижі закономірно збільшується з віком, жінки більш схильні до цієї патології.

Мета роботи — розглянути основні причини, клінічні вияви, методи консервативного та хірургічного лікування грижі стравохідного отвору діафрагми.

Матеріали та методи. В основі механізму розвитку ГСОД лежать три основні причини: ослаблення зв'язкового апарату і м'язового кільця, які формують стравохідний отвір діафрагми; підвищення внутрішньочеревного тиску.

Результати та обговорення. Встановлено, що у разі хронічного кашлю, ожиріння, асцити, частих запорів, нестримного блювання тощо; порушення моторики шлунково-кишкового тракту, при якому стравохід зміщується догори. Залежно від обсягу зміщення шлунка в грудну порожнину виділяють 3 ступені грижі стравохідного отвору діафрагми: I — абдомінальна частина стравоходу розташовується над діафрагмою, а шлунок прилягає до неї; II — абдомінальна частина стравоходу розташовується в грудній порожнині, шлунок розміщується безпосередньо в стравохідному отворі діафрагми; III — шлунок (кардіальний відділ, дно, тіло, а іноді й антральний відділ) розташовується в грудній порожнині.

Часто захворювання перебігає безсимптомно або з мізерною клінічною картиною.

Проте найхарактернішим виявом ГСОД є виражений біль у верхній частині живота, під мечоподібним відростком груднини — в епігастрії. Больовий синдром посилюється після вживання їжі, а також у разі набуття горизонтального положення тіла, може іррадіювати в міжлопаткову ділянку, спину. Іноді больовий синдром може імітувати напад стенокардії. До інших виявів ГСОД належать: печія (так само, як і больовий синдром, виникає після їди, при зміні положення тіла, частіше у вечірній та нічний час); відрижка повітрям; відрижка кислим або гірким вмістом під час нахилу тіла або набуття горизонтального положення. Цей симптом небезпечний тим, що може призвести до аспірації рідини, що зривується. При цьому з'являються відчуття дертя в горлі, кашель. Ще один важливий симптом — хронічний кашель. Він зумовлений аспірацією кислотних частинок у дихальні шляхи. Крім цього, наявність кислоти в стравоході може спричинити рефлекторний кашель. Серед симптомів — хронічний кашель, хрипи і в деяких випадках пневмонія унаслідок потрапляння шлункового соку в стравохід, гортань і легені; нудота і блювання; гикавка; задишка. Перелічені симптоми ГСОД можуть імітувати інші захворювання, а також не є специфічними саме для цієї хвороби, тому самостійно встановити діагноз неможливо.

Початковим етапом діагностики є бесіда та огляд пацієнта сімейним лікарем, під час яких лікар визначає основні скарги, давність їхнього виникнення, а також низку інших анамнестичних даних і даних фізикального обстеження, необхідних для встановлення діагнозу. Серед інструментальних методів для діагностики ГСОД широко застосовують рентгенографію органів грудної порожнини, рентгенографію шлунка та стравоходу з контрастуванням. Окрім цього, виконують ендоскопічне дослідження стравоходу та шлунка. Також пацієнтам обов'язково проводять ЕКГ, оскільки, як уже зазначалося, больовий синдром може бути подібним до нападу стенокардії, і це дослідження важливе при проведенні диференціальної діагностики ГСОД з кардіологічними захворюваннями.

Вибір тактики ведення пацієнтів із ГСОД залежить від багатьох чинників, таких як розмір грижі, вік пацієнта, стан слизової оболонки стравоходу і вираженість клінічної картини. Лікування ГСОД полягає в модифікації способу життя пацієнта, раціоналізації режиму харчування. Таким хворим рекомендують механічно та хімічно щадну їжу, яку вживають невеликими порціями по 5–6 разів на добу, останнє вживання їжі слід організувати не пізніше ніж за 3 год до сну. Крім того, з раціону вилучають продукти, які збільшують шлункову секрецію. Спати таким пацієнтам слід на ліжку з піднятим головним кінцем. Не рекомендують значного фізичного навантаження, особливо підняття важких предметів, вправи на прес та інші заняття, що збільшують внутрішньочеревний тиск. Медикаментозне лікування полягає в призначенні антацидів, прокінетичних препаратів, обволікальних засобів, інгібіторів протонної помпи тощо.

Висновки. Окрім консервативного лікування можливе також проведення оперативного втручання. Хірургічна корекція ГСОД необхідна в разі розвитку ускладнень, неефективності консервативного лікування, вираженої клінічної симптоматики тощо.

Особливості лікування туберкульозу, асоційованого з коронавірусною хворобою (COVID-19)

Ю.Ф. Кошак

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

Мета роботи – з'ясувати клінічні особливості перебігу, діагностики та лікування поєднаної інфекції: уперше виявленого туберкульозу легень чи плеври, спричиненого SARS-CoV-2; дослідити необхідність у хірургічному лікуванні пацієнтів із туберкульозом легень, який асоційований з коронавірусною хворобою (COVID-19).

Матеріали та методи. Описано клінічні випадки із власного спостереження – туберкульозної емпієми плеври, вперше діагностованого туберкульозу легень (ВДТБЛ), мультирезистентного ТБ після перенесеної двобічної вірусної пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2. Проаналізовано початок захворювання, основні скарги, анамнез хвороби, особливості лабораторної та променевої діагностики, зокрема комп'ютерної томографії, стан імунітету під час антимікобактеріальної терапії на тлі патогенетичної терапії. Лікування пацієнтів відбувалося в КНП «Тернопільський регіональний фтизіопульмонологічний медичний центр» ТОР. Організацію надання медичної допомоги хворим на туберкульоз та коронавірусну хворобу (COVID-19) здійснювали згідно з клінічним протоколом, наказами МОЗ України за добровільною згодою пацієнтів на стаціонарне лікування.

Результати та обговорення. Аналіз епідемічної ситуації з туберкульозу та коронавірусної інфекції в Тернопільській області за 2020–2021 рр. показав помірне збільшення захворюваності на ВДТБЛ на тлі пандемії COVID-19 (1,6 на 100 тис. населення). У 2020 р. на обліку перебували 10 хворих, із них 7 випадків вперше діагностованого ТБ та 3 мультирезистентного туберкульозу. Туберкульоз, асоційований із коронавірусною інфекцією, здебільшого носив поширений дисемінований характер. У 20,2 % мало місце поєднання із позалегеневою локалізацією у вигляді випітного плевриту, емпієм плеври, абсцедуючих лімфаденітів, легеневих абсцесів, післяін'єкційних абсцесів. У 16,5 % випадків пацієнтам було надано спеціалізоване хірургічне лікування з приводу нагноєної легеневої та позалегеневої патології. Дуже часто перебіг туберкульозу ускладнювався плевритом, емпіємою плеври, нагноєними кістами, легенежими кровотечами, перфоративними виразками кишечника, абсцесами органів, тканин тощо. Хірурги в таких випадках змушені оперувати пацієнтів за життєвими показниками. Аналіз результатів таких ургентних операцій показує, що малотравматичні хірургічні маніпуляції зводять до мінімуму ризик післяопераційного інфікування. Післяопераційний перебіг у третини хворих не відрізняється від звичайного лікування, а специфічна профілактика дає змогу уникати фатальних інфекційних післяопераційних ускладнень.

Висновки. Латентне протікання туберкульозу під час коронавірусного захворювання, ускладнення у вигляді нагноєння, емпієми плеври під час комплексної терапії не можуть бути протипоказаннями до хірургічного лікування. Усі операції при встановленому діагнозі туберкульозу необхідно проводити після відповідної інтенсивної протитуберкульозної терапії з негативним ПЛР-тестом (фрагмент ПНК SARS-CoV-2).

Побічні реакції на антибактеріальні препарати у хворих на туберкульоз

Н.С. Кравченко

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Основним принципом лікування туберкульозу є тривале, не менше ніж 6 міс, застосування комбінації 4–5 і більше антимікобактеріальних препаратів (АМБП). Таке лікування нерідко призводить до виникнення побічних реакцій (ПР) різного характеру (токсичних, алергійних, токсико-алергійних, дисбактеріозу) і різного ступеня тяжкості. Розвиток ПР вимагає призначення коригувальної терапії, а у разі вираженої ПР – відміни відповідного АМБП.

Мета роботи — проаналізувати побічні реакції на антибактеріальні препарати у хворих на туберкульоз, які лікувались в Тернопільському обласному протитуберкульозному диспансері.

Матеріали та методи. Проаналізовано характер ПР у 201 хворого (79 жінок та 122 чоловіків) віком 21—89 років.

Результати та обговорення. Частіше ПР розвивалися в пацієнтів віком понад 40 років. Найчастіше ПР виникали на піразинамід (25,9%), етамбутол (19,4%), левофлоксацин (11,9%), канаміцин (10,9%), протіонамід (8,0%), лінезолід (5,0%). У 7 хворих (13,5%) ПР спричинені ізоніазидом. У 9 хворих (4,5%) ПР розвинулися на тлі застосування комбінованих АМБП I ряду. У поодиноких випадках, від 1 до 5, спостерігали ПР на капреоміцин, ПАС, циклосерин, териз, клофазимін, бедаквілін, даламанід.

Побічні реакції на піразинамід виявлялися артралгіями, підвищенням рівня сечової кислоти (22 випадки із 52). Реакції алергійного характеру встановлено у 17 хворих, із них в одного — з ознаками анафілактичного шоку. У 12 випадках констатовано гепатотоксичну побічну дію піразинаміду. Серед ПР на етамбутол у 17 хворих із 39 виявлено диспенсичні явища, у 15 — алергійні реакції (у 2 — набряк Квінке), у 3 — ототоксичну побічну дію, в 1 — нефротоксичну. На тлі приймання канаміцину переважно спостерігали ототоксичну дію (21 випадок із 22) і лише в одному випадку — нефротоксичну. У разі застосування левофлоксацину найчастіше виникали диспенсичні явища та артралгії. ПР на інші АМБП здебільшого відповідали описаним в інструкціях із застосування фармпрепаратів.

Висновки. Скорочення тривалості стаціонарного лікування хворих на туберкульоз і продовження його амбулаторно вимагає від сімейних лікарів, а також фахівців вузького профілю знання характеру ПР на АМБП.

Частота і характер виявлення патології легень на поліклінічному етапі

Н.Г. Погодик

КНП «Тернопільський регіональний фтизіопульмонологічний медичний центр» Тернопільської обласної ради

У 2020—2021 рр. діагностика туберкульозу ускладнилася пандемією COVID-19.

Мета роботи — проаналізувати частоту і характер виявлення патології легень на поліклінічному етапі за період з 1.06.2020 р. по 1.06.2021 р. у КНП «Тернопільський регіональний фтизіопульмонологічний медичний центр» Тернопільської обласної ради.

Матеріали та методи. На амбулаторному прийомі хворих за період з 1.06.2020 року по 1.06.2021 року прийнято 1085 пацієнтів.

Результати та обговорення. Вперше діагностовано 59 хворих на активну форму туберкульозу легень (з деструкцією — 35 хворих, бацилярних — 44 хворих, госпіталізовано — 50 хворих). Рецидив туберкульозу легень — 16 хворих (з деструкцією — 12 хворих, бацилярних — 8 хворих, госпіталізовано — 12 хворих). Ріфампіцин нечутливий туберкульоз + туберкульоз з множинною лікарською стійкістю — 15 хворих (з деструкцією — 10 хворих, бацилярних — 15 хворих, госпіталізовано — 15 хворих). Паліативне лікування в умовах стаціонару проведене у 5 хворих. Позалегеновий туберкульоз виявлено у — 17 хворих (бацилярних — 3, госпіталізовано — 14 хворих).

Під час проведення диференціальної діагностики онкопатологія виявлена у 9 хворих, позашпитальна пневмонія — 44 хворих, саркоїдоз — 9 хворих, ХОЗЛ — 26 хворих.

Висновки. Серед уперше виявленого туберкульозу легень переважають занедбані випадки, тобто більшість із них — це деструктивні та бацилярні форми. Також спостерігається динаміка зростання кількості випадків хіміорезистентного туберкульозу легень.

Клініка та діагностика туберкульозу легень у дітей і підлітків з контакту

О.І. Сахелашвілі-Біль, О.П. Костик, М.І. Сахелашвілі

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Захворюваність на туберкульоз (ТБ) серед дітей вважається важливим прогностичним епідеміологічним показником, що відображає загальну епідемічну ситуацію щодо ТБ в країні. Це пов'язано з тим, що ТБ у дітей нерідко виникає після контакту з джерелом інфекції.

Мета роботи — вивчити клініко-мікробіологічні особливості ТБ легень у дітей і підлітків з контакту.

Матеріали та методи. Особливості перебігу специфічного процесу у дітей з осередків мультирезистентної та чутливої туберкульозної інфекції вивчали на підставі ретроспективного аналізу щорічних звітів протитуберкульозних медичних закладів Львівської області (звітної форми № 31 — здоров («Звіт про хворих на туберкульоз МОЗ України»), ТБ-03 МРТБ, ТБ-01 МРТБ та історії хвороб за останніх 10 років (2011—2020)).

Мікробіологічне дослідження охоплювало: виявлення мікобактерій туберкульозу (МБТ) у мокротинні методом мікроскопії мазка, посіву матеріалу на середовище Левенштейна—Єнсена, типування виділених мікобактерій на ВАСТЕС MGIT 960, визначення за допомогою тесту медикаментозної чутливості штамів МБТ до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) I та II ряду. Для встановлення діагнозу мультирезистент-

ний туберкульоз (МРТБ) було застосовано молекулярно-генетичне дослідження мокротиння, зокрема метод GeneXpert MTB/RIF, та лінійний зонд-аналіз Hain Lifesciences із визначенням чутливості МБТ до АМБП I ряду (до ізоніазиду і рифампіцину) за допомогою наборів для гібридизації GenoType MTBDRplus та препаратів II ряду (до фторхінолонів та аміноглікозидів) за допомогою набору для гібридизації GenoType MTBDRsl.

Результати та обговорення. Проведено комплексне клініко-мікробіологічне обстеження 256 хворих. Основну групу склали 67 дітей і 78 підлітків (разом 145) з осередків мультирезистентної туберкульозної інфекції (ОМРТІ) та контрольну — 35 дітей і 76 підлітків (разом 111) з осередків чутливої туберкульозної інфекції (ОЧТІ). Встановлено, що в основній групі в 4,7 разу частіше хворіють на ТБ легень діти віком до одного року (23,8 %), а до 4 років — більше половини із дитячої вікової групи (59,6 %), ніж у контрольній. Водночас серед підлітків основної групи переважають особи віком 17 років. В основній групі підлітків в 1,6 разу частіше діагностовано МРТБ/Рифампіцин-нечутливий ТБ, ніж у дітей, а ТБ з розширеною резистентністю — у 3,7 разу частіше виявляли в дітей. Пре-ШМР (широка медикаментозна резистентність) констатовано в 1 (5,0 %) дитини та в 1 (5,0 %) — ШМР, у підлітків у 2 рази частіше спостерігають як пре-ШМР, так і ШМР. Мікробіологічне дослідження мокротиння на чутливість/резистентність штамів МБТ виявило, що в дітей порівняно з хворими підлітками у 3,5 разу частіше констатували резистентність до комбінації до HRS, у 2,7 разу — до HR і в 2,7 разу рідше — до HRESZ та в 1,6 разу частіше — до HRES.

У дітей з ОМРТІ міліарний ТБ діагностовано в 3,4 разу частіше, фіброзно-кавернозний ТБ легень — у 2 рази частіше, дисемінований ТБ — в 1,4 разу частіше порівняно з контрольною групою. Менінгоенцефаліт (4,9 %, 4) і казеозну пневмонію (2,9 %, 2) констатовано лише в основній групі дітей. У підлітків вірогідно частіше спостерігали фіброзно-кавернозний ТБ (у 3,5 разу), міліарний ТБ (у 2,5 разу) і казеозну пневмонію (у 2,3 разу) та в 1,7 разу рідше інфільтративний ТБ порівняно з контрольною групою.

Більшість хворих дітей (65,6 %) і підлітків (61,5 %) основної групи було виявлено за зверненням до сімейних лікарів. В основній групі стан середньої тяжкості констатували у 24 (35,8 %) дітей і тяжкий — у 31 (46,3 %) дитини. Поширені форми ТБ констатовано як у дітей (44,7 %), так і у підлітків (59,0 %), проте стан середньої тяжкості і тяжкий констатовано у підлітків в 1,3 разу рідше, ніж у дітей. В ОМРТІ понад третина дітей (35,8 %) не була вакцинована в пологовому будинку, і контактним не призначалась хіміопрофілактика.

Висновки. В ОМРТІ в 4,7 разу частіше хворіють на ТБ легень діти віком до одного року (23,8 проти 5,0 %; $p < 0,001$), а до 4 років — більше половини з дитячої вікової групи (59,6 проти 31,4 %; $p < 0,05$) порівняно з ОЧТІ (контрольна група). Водночас серед підлітків основної групи переважають особи віком 17 років.

Мікробіологічне дослідження мокротиння на чутливість/резистентність штамів МБТ виявило, що в дітей порівняно з хворими підлітками в 3,5 разу частіше констатували резистентність до комбінації до HRS, у 2,7 разу — до HR, в 1,8 разу — до HRE і в 2,7 разу рідше — до HRESZ та в 1,6 разу — до HRES.

У більшості хворих дітей і підлітків з ОМРТІ діагностовано поширені форми ТБ легень. Ці хворі поступали у середньотяжкому і тяжкому стані.

Дослідження функціонального стану нирок у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень

В.І. Сливка

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Для гальмування негативних тенденцій в епідеміології туберкульозу (ТБ) в Україні на перший план виходять загальнодержавні заходи, спрямовані на поліпшення економічної ситуації, повноцінне фінансування медичних закладів і профілактичних програм, оздоровлення довкілля. Проте не втрачають свого значення подальші наукові дослідження щодо особливостей патогенезу різних форм ТБ, розроблення нових, патогенетично обґрунтованих програм лікування хворих на туберкульоз, зокрема на його легеневі форми.

Мета роботи — вивчити зміни функціонального стану нирок у хворих на хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) легень.

Матеріали та методи. Обстежено 33 хворих на ХРТБ легень, які знаходились на стаціонарному лікуванні у Чернівецькому обласному протитуберкульозному диспансері. Вперше виявлені хворі склали 22,2 %, раніше ліковані хворі склали 77,8 %. Хворих віком до 20 років було 7,4 %, від 21 до 30 років — 16,7 %, 31–40 років — 18,5 %, від 41–50 років — 14,8 %, від 51–60 років — 8,3 %. Решта хворих належали до вікової групи від 61 року і старше. Лікування хворих з ХРТБ легень проводили згідно схеми, що рекомендована уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги на туберкульоз, затвердженої Наказом Міністерства охорони здоров'я № 530 від 24.02.2020 р. Дослідження екскреторної, іонорегулювальної і кислотовидільної функції нирок у хворих на ХРТБ легень проводили за допомогою кліренс-методу оцінки діяльності судинно-клубочкового і каналцевого відділів нефрону за умов спонтанного нічного дванадцятигодинного діурезу.

Визначення рН сечі здійснювали за допомогою мікробіоаналізатора Redelkys (Угорщина), вмісту кислот та аміаку в сечі — методом титрування. Урокіназу активність сечі визначали за лізисом азофібрину за наявності плазміногену. Статистичне оброблення отриманих даних проведено на РС IBM 586 за допомогою програми «БіоСтат».

Результати та обговорення. Явища інтоксикації спостерігалися у 75,9 %, виражені катаральні явища в легенях — у 79,6 % випадків. У 47,2 % хворих виявлено ускладнення, серед яких кровохаркання — у 9,2 %,

легенево-серцева недостатність — у 5,6 %, дихальна недостатність — у 13,0 %, плеврит — у 10,1 %, ТБ бронхів — у 6,5 % випадків.

При рентгенологічному обстеженні органів дихання в 48,1% хворих виявлена деструкція легеневої тканини, у 29,8 % — фаза інфільтрації і в 12,1 % — фаза відсіву. У хворих на ТБ легень переважав реструктивний тип дихальної недостатності — 72,2 %, змішаний тип відмічався у 13,0% хворих, обструктивний — у 13,0 %, в 1,8 % випадків показники спірограми були в межах норми.

Аналіз функціонального стану нирок у динаміці стандартного лікування проведено у 33 хворих на ХРТБ легень за умов спонтанного нічного діурезу. Рентгенологічне дослідження проводили на початку лікування, наприкінці інтенсивної фази та наприкінці основного курсу хіміотерапії. Аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові здійснювали хворим 1 раз на місяць. Наприкінці інтенсивної фази лікування у хворих на ХРТБ порушення екскреторної функції нирок характеризуються підвищенням концентрації креатиніну в плазмі крові до верхньої межі норми, що зумовлено зменшенням швидкості клубочкової фільтрації і супроводжується розвитком протеїнурії. Водночас спостерігається дисфункція каналцевого відділу нефрона — зниження реабсорбції води поєднується зі зменшенням концентраційної здатності нирок.

Наприкінці основного курсу хіміотерапії, обстеження показало, що негативні зміни діяльності судинно-клубочкового апарату нефрона в динаміці стандартного лікування залишаються сталими, а порушення реабсорбції води і пов'язаної з нею концентраційної здатності нирок виявляють спрямованість до прогресування.

Аналіз ниркового транспорту натрію виявив, що у хворих на ХРТБ легень наприкінці стандартного лікування нирковий транспорт натрію погіршувався: відносно вихідних даних зазнавали додаткового зменшення такі показники як концентрація в плазмі крові, фільтраційний заряд, абсолютна і відносна реабсорбція натрію та коефіцієнт співвідношення концентрацій натрію і калію в сечі. Водночас, спостерігалось збільшення концентрацій в сечі та екскреції натрію і калію, а також достовірне і суттєве (на 49,0 %) збільшення кліренсу натрію.

Зазначені зміни можна трактувати як зрив адаптаційно-компенсаторних механізмів на рівні ниркових каналців, коли вторинний ішемічний компонент реалізації тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку викликає значне ушкодження каналцевих відділів нефрону, а нирки втрачають здатність утримувати параметри натрієвого гомеостазу, що призводить до розвитку гіпонатріємії.

Порушення ниркового транспорту натрію вкрай негативно впливало на динаміку параметрів кислотовідільної функції нирок, такий інтегральний показник ниркового кислотовіділення як рН сечі прогресивно зростав і наприкінці лікування перевищував не тільки контрольні величини (на 28,6 %), але й вихідні дані, отримані у хворих на ТБ при першому обстеженні (на 14,0 %).

Таким чином, у хворих на ХРТБ легень первинне ураження нирок, яке зв'язують з туберкульозною інтоксикацією, локалізовано на рівні ниркових каналців і призводить, перш за все до порушення транспорту натрію в каналцевому відділі нефрону. Збільшення втрат натрію з сечею і гіпонатріємія сприяють активації внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи з реалізацією механізмів тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, вторинним ішемічним ураженням нефроцитів, зниженням швидкості клубочкової фільтрації і здатності нирок концентрувати сечу. При цьому найбільших ушкоджень зазнають натрійзалежні механізми ацидифікації сечі, що значно знижує інтенсивність ниркового кислотовіділення і здатно погіршити результати лікування внаслідок порушення кислотно-лужного гомеостазу.

Ще одним важливим аспектом гомеостатичної діяльності нирок є їх вплив на систему регуляції агрегатного стану крові через секрецію в кров урокінази, яка регулює інтенсивність ферментативного фібринолізу. Виявилось, що у хворих на деструктивний ТБ легень у динаміці стандартного лікування урокіназна активність сечі прогресивно знижувалася.

Отже, у хворих на ХРТБ легень у динаміці стандартного лікування спостерігаються порушення не тільки екскреторної, натрійрегулювальної й кислотовідільної функції нирок, але й їх інкреторної діяльності.

Висновки. У хворих на ТБ легень порушення функціонального стану нирок характеризується зниженням екскреторної здатності нирок. У хворих на ХРТБ легень ушкодження каналців нирок призводять до порушення іонорегулювальної функції нирок з розвитком гіпонатріємії. Максимальні порушення спостерігаються з боку кислотовідільної функції нирок, що зумовлено пригніченням натрійзалежних механізмів ацидифікації сечі. Зменшення урокіназної активності сечі у хворих на деструктивний ТБ легень свідчить про порушення інкреторної діяльності нирок. Відсутність позитивних змін функціонального стану нирок у динаміці лікування хворих на деструктивний ТБ легень свідчить про необхідність призначення додаткових лікувальних засобів.

Причини зростання побічних реакцій на препарати першого ряду у хворих на туберкульоз легень у Чернівецькій області

В.І. Сливка

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Тривале застосування протитуберкульозних препаратів підвищує ризик виникнення побічних реакцій (ПР), що є однією з основних причин недостатньої ефективності лікування вперше діагностованого туберкульозу (ВДТБ). Виникаючи у процесі комбінованої хіміотерапії, ПР суттєво обмежують можливості цілеспрямованого впливу лікарських засобів і знижують ефективність лікування хворих на туберкульоз (ТБ) за головними показниками — строками припинення бактеріовиділення та частотою повного одужання.

Мета роботи – проаналізувати частоту виникнення ПР препаратів I ряду у хворих на ВДТБ у Чернівецькій області.

Матеріали та методи. Проведено статистичний аналіз частоти виникнення ПР до препаратів I ряду у хворих на ВДТБ за останніх 3 роки на підставі оброблення матеріалів подання формуляра на побічну реакцію (форма № 137), що ґрунтуються на клінічних індикаторах.

Протягом останнього часу ПР визнано джерелом невирішених проблем практичної та суспільної охорони здоров'я, що роблять значний негативний внесок у захворюваність і смертність від ТБ, оскільки є основною причиною формування перерви в лікуванні. Така ситуація зумовлює зростання поширеності лікарсько-стійкого ТБ, що своєю чергою призводить до фінансово-економічних збитків та зниження показників ефективності лікування ВДТБ.

Частота розвитку ПР, зумовлених дією лікарського засобу, коливається в досить широких межах. За даними ВООЗ, ПР виникають у 0,4–20 % госпіталізованих хворих та у 2,5–28 % амбулаторних хворих. В Україні критерії оцінювання частоти розвитку ПР лікарського засобу такі: понад 10 % – дуже часті; 1–10 % – часті; 0,1–1 % – нечасті; 0,01–0,1 % – поодинокі; менше 0,01 % – рідкісні.

Результати та обговорення. Було проведено статистичний аналіз виникнення побічних ефектів препаратів I ряду у хворих на ТБ у Чернівецькій області за період 2018–2019 рр. та 9 міс 2020 р.

За 2018 р. у 121 хворого на ВДТБ, які лікувались у стаціонарі, ПР до препаратів I ряду було виявлено у 48 хворих, що склало 39 %. У 2019 р. зі 138 пролікованих пацієнтів ПР зареєстровано у 29 хворих, що склало 21 %. За 2020 р. зі 107 хворих ПР виявлено у 52, що склало 49 %.

Зростання ПР до препаратів I ряду у хворих на ТБ у Чернівецькій області пов'язане з удосконаленням методів виявлення та діагностики ТБ і проведення лікарями-фтизіатрами постійного моніторингу щодо виникнення ПР та за його результатами зважування «користі» та «потенційної шкоди» від хіміотерапії. Якщо «потенційна шкода» переважає «користь» (тобто коли розвиваються серйозні ПР – ступінь вираженості 3–5), потрібно негайно порушувати питання, наскільки обраний режим хіміотерапії безпечний для пацієнта, та визначитись із симптоматичною та дезінтоксикаційною терапією, а також із тактикою щодо протитуберкульозної терапії.

Висновки. Аналіз частоти формування побічних реакцій на препарати I ряду у хворих на ВДТБ у динаміці за останніх 3 роки має тенденцію до підвищення практично у 2 рази ($p \leq 0,5$).

Роль дефіциту вітаміну D в імунопатогенезі туберкульозу

Л.Д. Тодоріко, Я.І. Тодеріка

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Актуальність проблеми туберкульозу (ТБ) для сучасної медицини полягає у значному поширенні хіміорезистентних форм захворювання, ранньому розвитку тяжких ускладнень і смерті внаслідок них. ТБ до сьогодні входить у десятку причин смертей у світі. Вітамін D є важливим фактором регуляції функціонування імунної системи та одним із компонентів протиінфекційного захисту. Основним механізмом його протиінфекційної дії є здатність індукувати утворення в макрофагах, нейтрофілах та епітеліоїдних клітинах β -дефензинів і кателіцидину, які спричинюють загибель мікроорганізмів в автофагосомах. Взаємодія інфекційних агентів з макрофагом через toll-подібні рецептори призводить до індукції транскрипції в клітині мітохондріального ферменту 1- α -гідроксилази і рецепторів вітаміну D.

Мета роботи – визначити роль дефіциту вітаміну D в імунопатогенезі ТБ шляхом проведення скринінгового аналізу літературних джерел, присвячених цій тематиці, доступних у базах PubMed, Embase, SCOPUS, Web of Science.

Матеріали та методи. Проаналізовано 5 літературних джерел.

Результати та обговорення. Проведений аналіз показав, що дані досліджень, присвячених вивченню ролі вітаміну D у перебігу, профілактиці, імунопатогенезі та лікуванні ТБ, є досить суперечливими. Один із проведених метааналізів показав, що додаткове призначення вітаміну D до схем лікування ТБ не мало впливу на час конверсії мазка та культури мокротиння і частоту негативації культури мокротиння. Однак у підгрупі учасників з генотипом TaqI1t1t застосування вітаміну D призвело до вірогідного скорочення часу конверсії мокротиння ($p = 0,02$) та підвищення коефіцієнта конверсії культури мокротиння при мультирезистентному ТБ ($p = 0,03$). Інший метааналіз також продемонстрував позитивний вплив вітаміну D на скорочення часу конвертації культури мокротиння при мультирезистентному ТБ. Також велике рандомізоване дослідження довело достовірне збільшення частки конверсії посівів патологічного матеріалу при позалегеновому ТБ ($p < 0,05$). Активно роль вітаміну вивчалась серед дітей. Зокрема, було продемонстровано підвищення частоти респіраторних інфекцій у дітей із дефіцитом вітаміну D. Ще одне велике рандомізоване дослідження продемонструвало вищу частоту розвитку ТБ у дітей із супутнім дефіцитом вітаміну D порівняно з дітьми, котрі мали нормальний рівень вітаміну ($p < 0,05$).

Висновки. Вітамін D діє як один із активаторів активності макрофагів та відіграє роль в імунному захисті господаря від мікобактерій ТБ. Вітамін D може підвищувати ефективність лікування в окремих категоріях хворих на ТБ, зокрема в осіб з генотипом TaqI1t1t, при мультирезистентному та позалегеновому ТБ. Вітамін D може застосовуватись як один із компонентів профілактики ТБ у дітей. Однак результати окремих досліджень є досить суперечливими, тому застосування вітаміну D при ТБ потребує подальшого дослідження.

Роль дефіциту мелатоніну в протитуберкульозному захисті

Л.Д. Тодоріко, Я.І. Тодеріка

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Туберкульоз (ТБ) залишається глобальною проблемою людства навіть в умовах пандемії коронавірусної інфекції. За даними ВООЗ, щорічно в світі хворіють на ТБ 7–10 млн і помирають від нього близько 3 млн осіб (з них 97 % – у країнах, що розвиваються), загальна кількість хворих сягає 50–60 млн. Обмежена кількість ефективних протитуберкульозних препаратів вимагає оптимізації сучасних методів лікування. Аналіз доступних джерел літератури показав, що мелатонін може сприяти підвищенню ефективності протитуберкульозної терапії. Все означене вище підтверджує актуальність досліджень, присвячених ролі мелатоніну у патогенезі формування туберкульозного запалення та його застосування для підвищення ефективності лікування.

Мета роботи – вивчити роль мелатоніну у патогенезі формування запалення при ТБ легень та перспективи його впливу на підвищення ефективності лікування шляхом проведення аналізу інформації з доступних літературних джерел, присвячених зазначеній тематиці.

Матеріали та методи. Було проведено пошук за ключовими словами: туберкульоз легень, мелатонін, патогенез, лікування – у доступних у базах PubMed, Embase, SCOPUS, Web of Science.

Дослідження виконано за період: грудень 2020 – квітень 2021 р. Як основне джерело досліджень використано цифровий доступ до таких повнотекстових і реферативних баз даних: єдиний інформаційний базовий пакет EBSCO; найбільша в світі єдина реферативна база даних і наукометрична платформа Scopus; вільно доступна пошукова система Google Scholar; MEDLINE with Full Text; MEDLINE Complete; DynaMedPlus; EBSCO eBooks Clinical Collection; реферативна наукометрична база даних наукових публікацій проекту Web of Knowledge компанії Thomson Reuters – Web of Science Core Collection WoS (CC); статистичні дані МОЗ України та Центру громадського здоров'я (SCIE (Science Citation Index Expanded); SSCI (Social Science Citation Index); онлайн-база національної наукової медичної бібліотеки України; АНЦИ (Art and Humanities Citation Index).

Наступний етап із застосуванням системного топологічного і метричного комп'ютерного аналізу отриманих даних дав змогу виділити найбільш інформативні за темою рубрики, що чітко асоційовані з ключовими словами – мелатонін при ТБ легень. Як результат було отримано найбільш повну базу доступних літературних джерел (близько 52 зі 146 проаналізованого масиву).

Результати та обговорення. Результати проведеного аналізу щодо ролі мелатоніну при ТБ легень показали, що біомедичні терміни, які асоціюються з обраними за темою предикторами, формують кілька кластерів:

- кластер 1 – мелатонін, імунна система, сезонність;
- кластер 2 – туберкульоз, імунопатогенез, роль мелатоніну при туберкульозному запаленні;
- кластер 3 – лікування, патогенетична корекція.

Підтверджено, що основним фактором протитуберкульозної імунної відповіді є чітко детермінована взаємодія ключових ланок реакцій специфічного і неспецифічного імунітету та їхня цитокінова регуляція. Так, проведений аналіз доступних наукових джерел літератури показав, що туберкульозна інфекція може бути пов'язана із сезонними змінами імунної системи, а ці процеси корелюють і супроводжуються коливаннями рівня мелатоніну. Такий каскадний взаємозв'язок є важливим для формування адаптивних реакцій організму на захворювання або терапевтичне лікування.

Імунітет при ТБ опосередковується клітинами, а міжклітинна взаємодія опосередковується цитокінами, які відіграють важливу роль у визначенні результату захворювання. Т-лімфоцити – це ключові клітини запальної реакції при ТБ, що підтверджують роль клітинної імунної відповіді. Є багато досліджень, які вивчають локалізовані або системні імунні відповіді на ТБ. Специфічний клітинний імунітет типу Th1 відповідає за захисний імунітет при туберкульозі, тоді як відповідь Th2 лежить в основі прогресивного характеру запалення. Т-лімфоцити та макрофаги мають рецептори до мелатоніну, а також вони є клітинами-мішенями для імуномодулюючої функції мелатоніну.

Висновки. Аналіз доступної бази накопичених до сьогодні даних щодо ролі мелатоніну у патофізіології формування запальної реакції в легенях і його впливу на клінічний перебіг та ефективність протитуберкульозної терапії є перспективним науковим напрямом дослідження. Призначення мелатоніну нарівні з традиційними методами лікування ТБ може мати позитивний вплив щодо підвищення ефективності протитуберкульозної терапії у пацієнтів із легеневою формою ТБ. Мелатонін можна розглядати як допоміжну терапію при класичному лікуванні ТБ легень, особливо під час гострої фази інфекційної запальної реакції.

Результати роботи фтизіатричної служби Шепетівського району Хмельницької області за 2020 рік

І.С. Усенко

КНП «Шепетівська багатопрофільна лікарня» Шепетівської міської ради Хмельницької області

У 2020 р. на епідемічну ситуацію з туберкульозу вплинули карантинні заходи, запроваджені Кабінетом Міністрів України стосовно COVID-19. З одного боку, носіння засобів індивідуального захисту (респіратори, медичні маски), обмеження пересування, дезінфекція і дотримання правил особистої гігієни в громадсь-

ких місцях і транспорті сприяли непоширенню інфекції, зокрема збудника туберкульозу в довкілля. З іншого — карантинні заходи спричинили несвоєчасність звернення хворих з новими випадками туберкульозу (ТБ) в лікувально-профілактичні заклади.

Мета роботи — провести аналіз роботи фтизіатричної служби Шепетівського району Хмельницької області за 2020 р.

Матеріали та методи. Проаналізовані основні статистичні показники фтизіатричної служби Шепетівського району Хмельницької області за 2020 р. порівняно з 2019 р.

Результати та обговорення. У 2020 р. виявлено 33 хворих на ТБ, що становить 47,4 випадку на 100 тис. населення. У 2019 р. відповідно 54 і 71,3. Захворюваність порівняно з минулим роком зменшилась на 33,5 %. Серед вперше виявлених хворих у 21 у мокротинні виявлено мікобактерії туберкульозу (МБТ), що становить 30,2 на 100 тис. Порівняно з 2019 р. цей показник зменшився на 41,3 %. У 9 хворих МБТ знайдені за допомогою прямої мікроскопії мазка. У 10 за допомогою культурального дослідження і у 2 молекулярно-генетичним тестом.

Деструктивний ТБ легень виявлено у 18 хворих, що становить 25,8 на 100 тис. населення, в 2019 р. відповідно 35 і 46,2. Показник порівняно з минулим роком знизився на 44,1 %. Питома вага деструктивного ТБ — 60,0 %, в 2019 р. 66,0 %, він зменшився на 1,5 %. Цей чинник вказує на несвоєчасність виявлення ТБ. Основна причина криється в тому, що пацієнти тривало перебувають вдома із признаками хвороби, а в медичний заклад своєчасно не звертаються, тому процес набуває прогресуючого характеру. Так, серед хворих з деструктивним ТБ у 10 (32,2 %) ТБ мав розповсюджені форми (у двох і більше часток), у всіх спостерігалось бактеріовиділення. Серед форм легеневого ТБ переважають інфільтративні — 25 (83,3 %), дисеміновані 4 (13,3 %). Упродовж року не було виявлено дітей та підлітків з активними формами ТБ, що не зустрічалось впродовж останніх 2 років.

Загальна захворюваність ТБ знизилась по місту на 40,8 %, по селу — на 62,2 %. По місту в 2020 р. виявлено 19 хворих, в тому числі 12 з бактеріовиділенням та 10 з деструктивними формами ТБ легень. Захворюваність становить 53,1 на 100 тис. населення проти 74,8 в 2019 р.

Рецидиви туберкульозного процесу виявлено у 7 хворих, що становить 10,0 на 100 тис. населення, в 2019 р. відповідно 19 і 25,1. Чинник зменшився на 60,1 %. Серед рецидивів 5 хворих перебували на диспансерному обліку в протитуберкульозному кабінеті, 2 хворих перебували під спостереженням медичних працівників загально-лікарняної мережі.

Захворюваність новими випадками ТБ (вперше виявлені та рецидиви) в Шепетівському районі в 2020 р. становить 57,5 випадку на 100 тис. населення (40 хворих), в 2019 р. відповідно 96,4 (73 хворих). Не дивлячись що показник знизився, однак він один з найвищих в області, що показує в край неблагополучну епідемічну ситуацію з ТБ.

Висновки. У районі загальною медичною ланкою недостатньо проводяться профілактичні заходи щодо раннього виявлення ТБ. Не всіма лікарями первинної медико-санітарної допомоги використовується скринінгова анкета щодо активного виявлення ТБ серед дорослих і дітей. Медичні працівники первинної медико-санітарної допомоги не завжди дотримуються алгоритму виявлення і діагностики ТБ. Недостатньо проводиться активне виявлення ТБ серед населення (подвірні обходи, супровід груп ризику на ТБ, волонтерство), про що свідчить висока питома вага деструктивних форм ТБ — 60,0 %, у 2018 р. — 66,0 %, по області — 49,7 %. Епідемічний фактор упродовж останніх років вкрай неблагополучний. Так, питома вага хіміорезистентного ТБ серед активних форм дуже висока, у 2020 р. вона становила 46,3 %, у 2019 — 45,9 %. Це свідчить про високий регіональний рівень резистентності в популяції. Зниження основних епідеміологічних чинників ТБ насамперед пов'язано із запровадженням карантинних заходів щодо COVID-19 (масковий режим, дотримання правил особистої гігієни, дезінфекція, обмеження пересування). Розпочата реформа вторинної ланки, яка охоплює фтизіатричну службу, проводиться без урахування думки медичних працівників протитуберкульозних закладів, що може призвести до руйнування налагодженої диспансерної роботи з цією категорією хворих.

Вивчення поширеності бронхіальної астми серед населення країн світу (GAN — Global Asthma Network)

О.Є. Федорців

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

Бронхіальна астма (БА) є глобальною медико-соціальною проблемою, що посідає провідне місце серед «хвороб століття». Кількість хворих на БА збільшується з року в рік у більшості країн світу, завдаючи значних втрат як з точки зору медичних витрат і послуг, так і втрат ефективності та обмеженої участі населення в суспільному житті. На 45-й Всесвітній конференції з питань охорони здоров'я легень (Global Asthma Report 2014) відзначалося: «Хворі на бронхіальну астму борються за дихання. Астма є суттєвою причиною інвалідності в будь-якому віці. У стаціонарах перебуває велика кількість хворих з тяжкими нападами бронхіальної астми. Від цієї хвороби помирають люди. У світі 334 млн осіб страждають на бронхіальну астму. Бронхіальна астма може бути страшною хворобою».

Мета роботи — вивчити поширеність бронхіальної астми серед населення країн світу.

Матеріали та методи. Проаналізовано 9 літературних джерел.

Результати та обговорення. Глобальну мережу дослідження астми (GAN) було створено в 2012 р. для визначення та вирішення проблеми БА, яка є важливою глобальною неінфекційною хворобою (Non-Communicable Disease (NCD)) серед населення земної кулі. GAN виникла внаслідок об'єднання двох організацій: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) та Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень (The Union), організацій, що займаються наданням допомоги країнам у визначенні та вирішенні проблеми NCD протягом більше двох десятиліть, а також на основі Глобального звіту про астму 2011 р. Глобальний звіт про астму 2011 р. містив результати Міжнародного дослідження астми та алергії в дитячому віці ISAAC, дослідження респіраторного здоров'я Європейського співтовариства ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) та Всесвітнього дослідження здоров'я дорослих. Звіт 2011 р. був приурочений зустрічі високого рівня Організації Об'єднаних Націй з питань NCD, яка відбулася в Нью-Йорку 19–20 вересня 2011 р.

Програма ISAAC охопила багатоцентрове перехресне рандомізоване дослідження дітей віком 13–14 років у випадково відібраних школах та додатково 3000 6–7-річних дітей за допомогою стандартних валідних простих письмових анкет. У результаті проведеного дослідження дійшли таких висновків: 1) БА поширена в усьому світі; 2) БА більш поширена, ніж вважалося; 3) є значні відмінності в перебігу БА в населенні різних країн світу; 4) кількість хворих на БА в цілому зростає; 5) зростання захворюваності на БА більше в країнах із низьким та середнім рівнями доходу (ЛМІС); 6) тяжкі випадки БА зазвичай трапляються у країнах з низьким та середнім рівнями доходу; 7. асоціація БА з атопією була слабкою в ЛМІС. Було виділено екологічні ризики, пов'язані із симптомами астми, найважливішими серед яких були: тютюновий дим, приготування їжі на відкритому вогні, наявність поблизу житла тваринницьких ферм, висока інтенсивність руху вантажівок, вологість у будинках, споживання продуктів швидкого приготування, ожиріння, використання парацетамолу/антибіотиків, міграція у країни з більшою поширеністю БА, великі сім'ї (тяжка астма). До чинників, які позитивно впливають на стан здоров'я населення, віднесено грудне вигодовування, споживання свіжих овочів і фруктів. Назріла необхідність більш широких досліджень для досягнення контролю над БА у всіх хворих.

Проект BUPAS створено з метою оцінити та порівняти поширеність бронхіальної астми, респіраторних симптомів та алергійних захворювань у дітей Білорусі, України та Польщі, а також визначити фактори ризику цих захворювань та особливості перебігу хвороби у дітей різних країн. Дані зібрано в рамках міжнародного багатоцентрового перехресного дослідження бронхіальної астми у дітей Білорусі, України, Польщі. За допомогою опитувальника ISAAC було встановлено респіраторні захворювання та симптоми, діагностовані лікарем, а також алергійні захворювання. Анкетування проведено серед 18 тис. дітей по 6 тис. у кожній країні (по 3 тис. дітей міста та по 3 тис. сільських жителів). Майже всі проаналізовані респіраторні та алергійні захворювання суттєво відрізнялися поширеністю між країнами [1, 6]. Результати дослідження було долучено у звіті GAN.

Основні напрями діяльності GAN: глобальний нагляд за поширеністю БА у світі; упровадження та підтримка стандартного лікування хворих з БА; дослідження причин зростання поширеності БА; нарощування потенціалу (залучення усіх країн в дослідження); забезпечення доступу хворих на БА до якісних лікарських засобів. Місія GAN: запобігання розвитку бронхіальної астми та поліпшення медичної допомоги хворим на БА в усьому світі, з приділенням особливої уваги країнам з низьким і середнім рівнями доходу. Мережа досягатиме цього завдяки посиленому нагляду, дослідженням, нарощуванню потенціалу та доступу до ефективного лікування астми, включаючи якісні лікарські засоби.

Заплановані напрями досліджень GAN: глобальне обтяження хвороб, зумовлених астмою; госпіталізація з приводу астми; смертність від астми; економічний тягар від астми; фактори, що впливають на астму; інгаляційні кортикостероїди та захворюваність і смертність від астми; аналіз витрат і вигод; забезпечення доступу до якісних лікарських засобів для лікування астми; спейсери в лікуванні астми; управління астмою в країнах з низькими доходами; астма в регіонах: звіти з країн Африки; звіти з країн Азії та Росії, Індійського субконтиненту; астма в регіонах: доповіді з країн Латинської Америки; астма як пріоритет НКД; астма та ООН, цілі сталого розвитку до 2030 р.

Глобальна мережа астми (GAN) встановила такі гіпотези: у всьому світі тяжкість астми змінюється у дорослих та дітей; наявні значні розбіжності в діагностиці астми; у багатьох країнах бронхіальна астма недостатньо діагностується і лікування не є оптимальним; наявні потенційно модифікуючі фактори ризику розвитку бронхіальної астми.

Висновки. Перспективними цілями глобальної мережі астми є: зменшення тяжких форм бронхіальної астми на 50 % до 2025 р. за рахунок зниження на 50 %: частки осіб із симптомами бронхіальної астми, що не отримують інгаляційних кортикостероїдів; часу, вільного від роботи у зв'язку з астмою/навчанням у школі через астму; незапланованих візитів до лікаря у зв'язку з астмою; госпіталізації у зв'язку з астмою; тяжких форм астми; смертності від астми. Головна перспектива глобальної мережі астми — світ, де ніхто не страждає від астми.

Умови публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»

Авторські рукописи мають відповідати умовам публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція». Умови, наведені нижче, враховують вимоги МОН України до наукових фахових видань, у яких публікуються результати дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук (накази МОН України № 1111 від 17.10.2012 р., № 1112 від 17.10.2012 р., № 32 від 15.01.2018 р.), а також вимоги Міжнародного комітету редакторів медичних журналів щодо авторських робіт, поданих до біомедичних видань (International Committee of Medical Journal Editors).

Статті публікуються українською, англійською або російською мовами.

Авторські оригінали надсилаються в електронній та паперовій формах (обидві версії ідентичні) або через сайт журналу.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори (якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно цифрами 1, 2, 3 тощо персоналізувати їх); міста, країни (для іноземців);
- ілюстративний матеріал;
- список цитованої літератури;
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 3 до 7 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті) трьома мовами: українською, російською та англійською (переклад має бути точним);
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути розміром не менше ніж 3×4 см;
- поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідальний за листування, для опублікування в журналі;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті;
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **трьома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції.** Просимо перевіряти правильність написання. Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впровадження транслітерації українського алфавіту латиницею».

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

СТАТТЯ надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

РИСУНКИ, ТАБЛИЦІ, ДІАГРАМИ та формули мають бути включені в текст.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їх згадування в статті.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подаються в оригінальному або електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше ніж 300 dpi і збережені у форматах tiff чи jpg. Надписи та позначення на рисунках мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити. На зворотному боці фотокартки наклеюють ярлик із зазначенням назви статті, підпису до рисунка, верху та низу зображення.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, які містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазна-

чена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

ІНШІ СТАТТІ (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Кожна публікація не англійською мовою супроводжується анотацією англійською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Кожна публікація не українською мовою супроводжується анотацією українською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.care-statement.org>), а до оформлення рандомізованих досліджень — стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equator-network.org>.

У кінці статті необхідно додати таку інформацію:

1. Подяка (за потреби). Подяки висловлюються співробітникам, які брали участь у зборі інформації, виконанні деяких частин дослідження тощо, але не є співавторами статті. Журнал дотримується принципів авторства, викладених у COPE та ICMJE.

2. Джерела фінансування. Вкажіть джерела фінансування дослідження. Вказати, на що були витрачені кошти: збір даних, їхній аналіз, дизайн випробувань, набір пацієнтів тощо. Чи було дослідження проведене за кошти державного бюджету в рамках теми НДР закладу (з номером держреєстрації) чи за кошти гранту (вказати № гранту). Напишіть, якщо ви одержували гонорар за написання рукопису від комерційних організацій чи інших зацікавлених сторін.

3. Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів включає зв'язки із будь-якою не зазначеною в статті організацією чи юридичною особою, наприклад, гонорари, освітні гранти, участь у якості спікерів, членство, робота, консультації, акціонерна власність, експертні висновки чи патентно-ліцензійні угоди, особисті або професійні відносини.

Будь ласка, вкажіть характер конфлікту інтересів для кожного автора.

4. Внесок кожного автора. Якщо авторів кілька, вкажіть внесок кожного співавтора до рукопису, наприклад, пошук літератури, дизайн дослідження, збір, статистичне опрацювання, аналіз, інтерпретація даних, написання, редагування статті тощо.

5. Етичні аспекти. Вкажіть, чи всі процедури, які виконуються в дослідженнях із залученням пацієнтів, були у відповідності з етичними стандартами закладу щодо клінічної практики і з Гельсінською декларацією 1964 р. з поправками. Зазначте, чи пройшло дослідження розгляд Комітетом з етики, вкажіть номер схвалення.

Вкажіть, чи батьки або опікуни пацієнтів підписували форми інформованої згоди, в яких вони погодилися на лікування та всі необхідні діагностичні процедури, згоди на публікування фотографій та результатів дослідження в спеціалізованих виданнях.

(Підписані форми Інформованої згоди пацієнта повинні бути збережені авторами. Направляти їх у редакцію не потрібно).

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими мовами (латиницею).

Посилання в статті із журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша і остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформлюють аналогічно.

УВАГА! У зв'язку з входженням до міжнародних наукометричних баз внесено зміни до оформлення списків літератури. Бібліографічні посилання кирилицею необхідно дублювати англійською мовою (назву брати з англійського резюме) і зазначати мову написання статті в дужках (Ukrainian) або (Russian).

Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви – згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланнями <https://www.slovnuk.ua/translit.php>, <https://passport.org.ua/vazhlivo/transliteratsiya>.

Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою. Автори можуть вказувати свій ID ORCID (Open Researcher and Contributor ID).

Усі статті, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження» та «Огляди» підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі.

Решта – оцінюється головним редактором чи членами редколегії.

Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що визначає рівень унікальності статті (Unicheck: <https://unicheck.com>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректуру авторам не висилають, всю додрукарську підготовку редакція проводить за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку вже опубліковані статті або надіслані в інші видання.

Рукописи надсилати на адресу:

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

E-mail: vitalopol3@gmail.com

Ліцензійні умови використання наукової статті в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»

Ліцензіар _____

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю журналу «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» ПП «ІНПОЛ ЛТМ», безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову статтю, і передає йому такі права:

- 1) на опублікування статті в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково в мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) на перевірку тексту рукопису на плагіат;
- 5) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- 6) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 7) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар _____

(МП наукової установи,
що засвідчує підпис Ліцензіара)