



USAID
ВІД АМЕРИКАНСЬКОГО НАРОДУ

CHALLENGE TB

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

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український науково-практичний спеціалізований журнал

№ 3 (34) 2018

Алгоритми призначення
скорочених режимів лікування
на основі лінезоліду для хворих
на мультирезистентний туберкульоз

ВІЛ-асоційовані захворювання
центральної нервової системи
у госпіталізованих пацієнтів

Аспергільоз легень
у хворих з імуносупресією

Tuberculosis

Lung Diseases

HIV Infection

ukrainian scientific
and practical journal

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

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український науково-практичний
спеціалізований журнал

№ 3(34)
2018

Головний редактор В.І. Петренко

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

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

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

Подяка

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

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

**Tuberculosis
Lung Diseases
HIV Infection**

ЗАСНОВАНИЙ У ТРАВНІ 2010 РОКУ
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ПП «ІНПОЛ ЛТМ» // 2018 р.

ukrainian scientific
and practical journal

www.tubvil.com.ua

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український 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 30.08.2018 р.

Журнал включено

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

Видавець

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

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

Відповідальний секретар

Берник О. М.

Літературний редактор

Кульова В. К.

Комп'ютерна верстка та дизайн

Корженівська А. В.

Коректор

Теплюк В. М.

Періодичність 4 рази на рік

Передплатний індекс 49508

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Леймане Вайра (Leimane Vaira)

(Рига, Латвія)

Ліндквіст Ларс (Lindquist Lars)

(Худінге, Швеція)

Макаревич О.Е. (Мінськ, Білорусь)

Мюррей М. (Murphy M.) (Бостон, США)

Островський М.М.

(Івано-Франківськ)

Ракішева А.С. (Алмати, Казахстан)

Сорока І.М. (Київ)

Тарасюк О.О. (Львів)

Фещенко Ю.І. (Київ)

Фланіган Тімоті П.

(Flanigan Timothy P.)

(Провіденс, США)

Хоростовська-Винімо І.

(Chorostowska-Wynimko Joanna)

(Варшава, Польща)

Хоффнер Свен (Hoffner Sven)

(Стокгольм, Швеція)

Чаплінскас Саулюс

(Chaplinskask Saulius)

(Вільнюс, Литва)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Голубовська О.А. (Київ)

Гришук Л.А. (Тернопіль)

Гульчій О.П. (Київ)

Дзюблик І.В. (Київ)

Дужий І.Д. (Суми)

Костик О.П. (Львів)

Крижанівський Д.Г. (Дніпро)

Майданник В.Г. (Київ)

Мацегора Н.А. (Одеса)

Панасюк О.В. (Київ)

Процюк Р.Г. (Київ)

Свінціцький А.С. (Київ)

Сіренко І.О. (Харків)

Степаненко В.І. (Київ)

Тодоріко Л.Д. (Чернівці)

Шевченко О.С. (Харків)

Широбоков В.П. (Київ)

Яворовський О.П. (Київ)

Секретар Шеремета Яна (sheremeta2807@gmail.com)

Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»

03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК

№ 1480 від 26.03.2003 р.

Підписано до друку 6.09.2018 р.

Замовлення № 0318ТЛ

Ум. друк. арк. 11,85

Формат 60×84/8

Папір крейд. Друк офсет.

Наклад — 1400 прим.

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

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

До друку приймаються наукові матеріали, які відповідають вимогам до публікацій у цьому виданні.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

Адреса редакції та видавця

01030, м. Київ,

вул. М. Коцюбинського, 8а

Телефони: (044) 465-30-83,

278-46-69, 309-69-13

E-mail: journals@vitapol.com.ua,

vitapol@i.com.ua

© Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2018

www.tubvil.com.ua

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2018

www.vitapol.com.ua

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

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

ЮВІЛЕЇ

- 5 До 70-річчя від дня народження Віталія Васильовича Філюка
On the 70th anniversary of the birth of Vitalii Vasylovych Filiuk

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 7 Клініко-морфологічна характеристика хірургічного лікування мультirezистентного туберкульозу легень за останніх 10 років
О.В. Терешкович, Н.А. Гріцова, І.В. Ліскіна, Л.М. Загаба
Clinical-morphological characteristics of surgical treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in the last 10 years
O.V. Tereshkovych, N.A. Hritsova, I.V. Liskina, L.M. Zahaba
- 16 Алгоритми призначення скорочених 12-місячних режимів лікування на основі лінезоліду для хворих на мультirezистентний туберкульоз: перші обнадійливі результати
Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько, О.П. Чоботар, Г.О. Варицька, В.В. Давиденко, Л.В. Щербакова, Н.В. Гранкіна
Algorithm of use short 12 month regimens for the linezolid based for patients with multidrug-resistant tuberculosis: first encouraging results
N.A. Lytvynenko, M.V. Pogrebna, Yu.O. Senko, O.P. Chebotar, H.O. Varytska, V.V. Davudenko, L.V. Sherbacova, N.V. Grankina
- 26 Корекція мексидолом метаболічних порушень при експериментальній емфіземі легень
В.М. Жадан, В.І. Коржов
Correction of mexidol metabolic disorders in experimental pulmonary emphysema
V.M. Zhadan, V.I. Korzhov

ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

- 32 Tuberculous meningoencephalitis in patient co-infected with herpes simplex virus
Р.А. Dyachenko, А.Г. Dyachenko
Туберкульозний менінгоенцефаліт у хворої, інфікованої вірусом простого герпесу
П.А. Дьяченко, А.Г. Дьяченко

ПРАКТИКА І ДОСВІД

- 36 Вивчення інформативності гістологічного дослідження біопсійного матеріалу для встановлення етіології легеневої дисемінації
М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович, І.В. Ліскіна, Л.М. Загаба, Б.М. Конік, М.І. Калениченко, О.Е. Кшановський, С.М. Шалагай, В.І. Лисенко, Л.І. Леванда, М.Ю. Шамрай
A study of the informative value of the histological research of biopsy material for the etiology of pulmonary dissemination
M.S. Opanasenko, O.V. Tereshkovich, I.V. Lisskina, L.M. Zagaba, B.M. Konik, M.I. Kalenichenko, O.E. Kshanovsky, S.M. Shalagay, V.I. Lysenko, L.I. Levanda, M.Y. Shamray
- 44 Гістологически подтвержденный аспергиллез легких у больных с легкой и умеренной иммуносупрессией
И.В. Лискина, Е.М. Рекалова, О.Д. Николаева, В.П. Сильченко, Л.М. Загаба, Н.Н. Мусиенко
Histologically confirmed pulmonary aspergillosis in patients with light and moderate immunosuppression
I.V. Liskina, O.M. Rekalova, O.D. Nikolaeva, V.P. Sylchenko, L.M. Zagaba, N.M. Musienko
- 53 Працездатність осіб, оперованих з приводу туберкульозу легень
І.Д. Дужий, О.В. Кравець, В.А. Дмитрук, І.І. Рудь
Persons working capacity after pulmonary tuberculosis surgery
I.D. Duzhiy, O.V. Kravets, V.A. Dmytruk, I.I. Rud
- 58 Характеристика ВІЛ-асоційованих захворювань центральної нервової системи у госпіталізованих пацієнтів у Дніпропетровському регіоні
К.Ю. Литвин
Characteristics of HIV-associated diseases of the central nervous system in hospitalized patients in the Dnipropetrovsk region
K.Yu. Lytvyn

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 65 Рекомендації щодо вимог до вимірювання скоригованого інтервалу QT при моніторингу ЕКГ під час впровадження нових препаратів і короткострокових схем резистентних форм туберкульозу
Мамель Квелапю, Марія Ідрісова у співпраці з Гунтою Дравніце, Фрейзером Веарсом, Марселою Томмасі, Майклом Кімерлінг
Recommendations regarding the requirements for measuring the correct interval QT on ECG monitoring during the introduction of new drugs and short-term regimen of resistant forms of tuberculosis
Mamel Quelapio, Maria Idrissova in collaboration with Gunta Dravniece, Fraser Wares, Marcela Tommasi, Michael Kimerling
- 75 Паліативна допомога при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ (Продовження. Частина III)
О.С. Шевченко, В.М. Козько, Л.Д. Тодоріко, В.І. Петренко, Н.Ф. Меркулова, О.О. Погорєлова
Palliative care for co-infection with tuberculosis/HIV (Continued. Part III)
O.S. Shevchenko, V.M. Kozko, L.D. Todoriko, V.I. Petrenko, N.F. Merkulova, O.O. Pogorelova
- 87 Позалегеновий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ (Продовження. Частина III)
В.І. Петренко, М.Г. Долинська, О.М. Разнатовська
Extrapulmonary tuberculosis and miliary tuberculosis in patients with TB/HIV co-infection (Continued. Part III)
V.I. Petrenko, M.G. Dolinska, O.M. Raznatovska

З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ

- 98 National TB Conference
(Kyiv, May, 16–17, 2018)

НЕКРОЛОГИ

- 99 Світлій пам'яті Олександра Костянтиновича Германа
In memory of Oleksandr Kostiantynovych Herman

ДО УВАГИ АВТОРІВ

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



До 70-річчя від дня народження Віталія Васильовича Філюка

Виповнилося 70 років відомому організатору протитуберкульозної служби, заслуженому лікареві України Віталію Васильовичу Філюку. Після закінчення Одеського медінституту та інтернатури з фтизіатрії у 1977 р. В.В. Філюк працював фтизіатром у Петрівській сільській туберкульозній лікарні Одеської області, а від 1978 р. — ординатором, завідувачем диспансерного відділення № 2 (1984—1989 рр.), а від червня 1989-го, тобто майже три десятки років, — головним лікарем Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру. У 1994 р. атестований як фтизіатр вищої категорії, має також вищу атестаційну категорію з організації охорони здоров'я і соціальної гігієни. Протягом усього періоду роботи виявив себе обізнаним, кваліфікованим фахівцем та керівником, який сумлінно виконує свої обов'язки і ефективно застосовує у повсякденній практиці теоретичні знання і значний лікарський досвід. В.В. Філюк досконало володіє сучасними діагностичними та лікувальними методиками, що їх використовують у фтизіатрії, а також методикою статистичного аналізу показників ефективності комплексу протитуберкульозних заходів. Виконуючи обов'язки керівника, одночасно проводив лікувальну роботу, постійно бере участь у клінічних обходах хворих у стаціонарних відділеннях Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру та інших протитуберкульозних закладах Одеської області, веде консультації в диспансерних відділеннях. Особливої уваги надає підвищенню

ефективності лікування хворих на хіміорезистентні форми туберкульозу та ко-інфекцію ТБ/ВІЛ і питанням інфекційного контролю. Постійно підвищує теоретичні знання та практичні навички. Не раз проходив курси післядипломної підготовки (Київ, Москва, Санкт-Петербург, Львів). Навчався у спеціальних семінарах ВООЗ (Каїр, Донецьк) та ООН (Київ), стажувався у клінічних та лабораторних закладах м. Регенсбурга (ФРН). Щорічно напрацьовував комплексні плани профілактичних протитуберкульозних заходів і всіляко домагається якомога повнішого виконання їх. Основний автор проєктів обласних цільових програм протидії поширенню туберкульозу, які є складовими частинами загальнодержавних цільових програм. Повсякденно ретельно та обізнано займався питаннями фінансово-господарчої діяльності диспансеру, активно відшукуючи додаткові можливості для його повноцінного функціонування. Надає великої уваги підвищенню кваліфікації та атестації кадрів усіх рівнів. Піддає науковому аналізу результати діяльності служби загалом і головного закладу зокрема, результати якого викладено у понад 35 друкованих працях. Не раз виступав на з'їздах і науково-практичних конференціях різного рівня. Редагує збірники праць та тез доповідей з фтизіатрії й інших медичних галузей. Багато років виконував обов'язки головного позаштатного фахівця з фтизіатрії, члена колегії департаменту охорони здоров'я облдержадміністрації, а також члена редакційних рад «Ук-

раїнського пульмонологічного журналу» та журналу «Новое в науке и практике», заступника голови Одеської науково-практичної асоціації фтизіатрів та пульмонологів. Під його директоратом успішно здійснено низку міжнародних пілотних проектів Всесвітнього банку, ВООЗ тощо. Член Координаційної ради з питань протидії ВІЛ/СНІДу, туберкульозу та наркоманії при облдержадміністрації, брав активну участь у проведенні обласних громадських форумів з цих питань. Користується заслуженим авторитетом

і повагою серед медичних працівників області. В.В. Філюка не раз нагороджували грамотами облдержадміністрації і Кабінету Міністрів України. Почесне звання «Заслужений лікар України» присвоєне В.В. Філюку Указом Президента України в червні 2009 р.

Щиро вітаємо шановного Віталія Васильовича зі славним ювілеєм і бажаємо доброго здоров'я, родинного щастя, творчої наснаги у подальшій роботі.

*Правління Асоціації фтизіатрів і пульмонологів України
Редакційна колегія журналу «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»*



О.В. Терешкович¹, Н.А. Гріцова², І.В. Ліскіна¹, Л.М. Загаба¹

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

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Клініко-морфологічна характеристика хірургічного лікування мультирезистентного туберкульозу легень за останніх 10 років

Мета роботи — аналіз хірургічної активності у разі мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) легень з урахуванням лабораторних показників за 10-річний період (за матеріалами високоспеціалізованої клініки ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (НІФП)).

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне дослідження за 10-літній період хірургічної активності з приводу туберкульозу легень, зокрема — МРТБ. Загалом виконано 1038 операцій, з них — 366 (35,3 %) при МРТБ легень. Усі випадки мультирезистентності були підтверджені мікробіологічно. За період дослідження аналізували динаміку щорічної частоти операцій та їх типів при МРТБ легень, а також, з урахуванням гістологічних висновків, частоту різних типів операцій залежно від клініко-морфологічної форми МРТБ, морфологічну активність при різних формах уражень легень. Враховані результати мікробіологічного дослідження профілю резистентності мікобактерій.

Результати та обговорення. Наведено щорічну загальну кількість операцій з приводу туберкульозу (ТБ) легень, зокрема відсоток випадків МРТБ за 10-літній період спостереження. Засвідчено, що хірургічна активність несуттєво знизилася загалом, тоді як відсоток операцій при МРТБ досить стабільний. Встановлено зміни видів оперативних втручань у разі МРТБ з часом, зокрема зменшення кількості великих операцій на кшталт пневмонектомій. Автори це пов'язують із поліпшенням як власне схем та режимів протитуберкульозної хіміотерапії, так і з впровадженням у хірургічну практику відеоасистованих малоінвазивних хірургічних втручань. Проаналізовано залежність виду оперативного втручання від клініко-морфологічної форми ТБ легень та ступеня морфологічної активності специфічного запального процесу на момент операції. Переважають туберкуломи та фіброзно-кавернозний ТБ у прооперованих хворих на МРТБ, причому у більшості випадків зберігається активність туберкульозного запалення (83 та 97 % відповідно).

Мікробіологічне виявлення мультирезистентних штамів мікобактерій туберкульозу у клініці НІФП було результативним тільки в третини хворих на МРТБ легень із хірургічним лікуванням.

Висновки. За останніх 10 років у хірургії мультирезистентного туберкульозу легень з'явилася тенденція до зменшення кількості пневмонектомій та зростання кількості операцій радикальнішого характеру. Хірургічні втручання показано переважно в разі фіброзно-кавернозного туберкульозу та туберкулом легень. За результатами морфологічного дослідження, на момент операції зберігається активність специфічного процесу у понад 80 % випадків, що є доказом потреби саме в комплексному, зокрема хірургічному, лікуванні таких хворих.

Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз легень, хірургічне лікування.

Туберкульоз (ТБ) є соціально небезпечною інфекційною хворобою, лікування якої ґрунтується на принципах етіотропної антимікобак-

теріальної терапії. При цьому, на жаль, навіть застосування сучасних протоколів лікування ТБ далеко не завжди завершується вилікуванням хворого. Так, за даними Російської Федерації, нині кількість випадків припинення бактеріови-

ділення у пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) не перевищує 70 %, тоді як ефективність лікування хворих із деструктивними формами ТБ легень ледь перевищує 60 %. Зокрема, загалом ефективність лікування хворих на ВДТБ в Україні становила 54,4 % (2013 р.) [8]. Значною мірою це стосується хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Ефективність лікування із застосуванням індивідуалізованих режимів основного курсу протитуберкульозної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (МРТБ), зокрема — випадки МРТБ з резистентністю до фторхінолонів або аміноглікозидів/поліпептидів, сягає 64,0—41,8 % хворих відповідно [7].

З іншого боку, навіть у разі ефективного лікування в частини хворих не відбувається повної регресії патологічних змін у легенях, що найчастіше призводить до формування туберкуломи.

Наразі у дослідників немає єдиної думки щодо тактики ведення хворих з туберкуломами. Більшість фтизіохірургів країн пострадянського простору вважає за доцільне виконання резекції частини легені з туберкуломою. Зокрема, за уніфікованим протоколом «Туберкульоз», прямими показаннями до хірургічного лікування є великі сформовані туберкуломи з розпадом (понад 3 см) або бактеріовиділення, що зберігається після пролонгованої інтенсивної фази протитуберкульозної терапії, попри її адекватність [4].

У країнах же Західної Європи головним чинником встановлення показань до хірургічних втручань при ТБ є епідеміологічні показники, які досить сприятливі в разі туберкуломи [13]. Тому проблема встановлення показань та вибору типу хірургічних втручань у хворих на ТБ, особливо в разі його мультирезистентності, вельми актуальна і дискусійна [11]. Тобто досі не сформований єдиний уніфікований протокол щодо показань, строків та видів оперативних втручань у разі хірургічного лікування хворих на ТБ легень. Наведені в літературних джерелах показання до хірургічного лікування при ТБ легень досить різноманітні, а іноді й суперечливі. Однією із безсумнівних переваг резекцій легень за локалізованих деструктивних процесів, особливо на тлі хіміорезистентності, є ліквідація бактеріовиділення і основного джерела інфекції безпосередньо після їх виконання [12, 14, 15]. При цьому не втратили значення й колапсхірургічні втручання, які не в усіх випадках сприяють конверсії мазка, але надають змогу поліпшити наслідки лікування хворих із поширеними процесами.

Починаючи від 2006 р., з'явилися зарубіжні публікації щодо потреби і посилення ролі хірур-

гічного етапу лікування як одного з методів комплексного лікування хворих на ТБ легень [12, 13, 16].

Планові хірургічні втручання, головною метою яких є досягнення абацилювання у пацієнта і видалення основного джерела інфекції, можна вважати найрізноманітнішою та численною групою операцій. Умовно їх можна розподілити на радикальні та паліативні. Радикальними можна вважати операції, коли патологічні зміни в одній або обох легенях видаляють повністю [1]. До них належать анатомічні резекції частини легені або всієї легені (лобектомії, білобектомії, сегментарні резекції та пневмонектомії). За даними літератури, прямими показаннями до проведення радикальних операцій при ТБ легень слід вважати: наявність специфічного процесу, локалізованого в межах сегмента, частки (двох часток) легені або однієї легені за наявності персистуючого бактеріовиділення за мазком або в культурі, попри адекватну протитуберкульозну хіміотерапію протягом не менше 6—8 міс; МРТБ без позитивної радіологічної та/або бактеріологічної динаміки протягом 6—8 міс хіміотерапії; значний ризик невдачі лікування хворого з МРТБ внаслідок алергійних, токсичних та інших побічних реакцій препаратів [11].

Пульмонекомія показана в разі поширеного ураження, тобто за тотального або субтотального його характеру. Найчастіше такі операції виконують при фіброзно-кавернозному ТБ [11].

Анатомічні моно-, бі- та полісегментарні резекції є найбільш фізіологічними і рекомендованими втручаннями як радикальні операції за відповідної локалізації процесу, особливо у хворих на МРТБ. У разі значних об'ємів резекції легеневої тканини або ж у випадках, коли з інших причин виникає потреба в корекції об'ємних співвідношень між залишковою частиною легені та плевральною порожниною проводять корекцію об'єму геміторакусу. В таких випадках виконують торакопластичні операції (резекції з різними варіантами торакопластики) з метою профілактики специфічних та неспецифічних плевролегеневих ускладнень.

Паліативними вважають операції, коли незворотньо патологічно змінену частину легені не видаляють, але створюють умови, сприятливі для закриття порожнини розпаду [1]. Це різні варіанти торакопластики (торакоміопластики) — оперативного втручання на грудній стінці, спрямованого на корекцію об'єму геміторакусу. Торакоміопластичні операції можна виконувати самостійно, зокрема в разі двобічних поширених процесів, або в комбінації з резекцією (резекції з різними варіантами торакопластики) і/або кла-

панною бронхоблокацією ураженого відділу легені [2]. Інколи торакопластика може бути етапом підготовки хворого до радикальної операції [11].

У вітчизняних публікаціях останніх років стосовно хірургічного лікування ТБ легень, зокрема й хіміорезистентного, демонструють високий рівень ефективності хірургічного лікування на тлі адекватної поліхіміотерапії [9]. Зокрема, йдеться про високу загальну ефективність хірургічного лікування, яка сягає 87,4–96,0 %, залежно від типу оперативного втручання [9]. Ефективність пульмонектомій та плевропульмонектомій при МРТБ легень є нижчою і становила 86,5 % у строки спостереження до 6 років [5]. За іншими даними [3], загальна клінічна ефективність хірургічних втручань у хворих з МРТБ легень становить 92,2 %.

В Україні, як і в усьому світі, спостерігається тенденція до ширшого використання малоінвазивних відеоасистованих втручань (ВАТС). У разі застосування менш травматичних, відеоасистованих втручань при різних формах ТБ легень загальна ефективність лікування сягає 97,9 %. При МРТБ показники ефективності хірургічного лікування дещо нижчі – 93,2 % [6].

Наразі у світовому масштабі за підтримки ВООЗ проводять ретельний масштабний аналіз як характеру оперативних втручань, так і їхньої ефективності у хворих на МРТБ легень та туберкульоз із розширеною резистентністю *M. tuberculosis* (РРТБ), з метою розробки обґрунтованих чітких показань до хірургічного лікування ТБ. У 2014 р. опубліковано консенсус щодо ролі хірургії в лікуванні хворих на ТБ легень [17], який на світовому рівні заклав основу для подальшого пошуку і впровадження сучасних хірургічних методів лікування ТБ.

Мета роботи – аналіз хірургічної активності у разі МРТБ легень із урахуванням лабораторних показників за матеріалами високоспеціалізованої клініки ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (НІФП) за 10-річний період.

Матеріали та методи

Дослідження ґрунтувалося на матеріалах історій хвороби хворих на ТБ легень, яким було проведено хірургічне лікування у період від 2008 до 2017 р. у клініці НІФП НАМН України та морфологічне дослідження операційного матеріалу.

Враховували, що за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, поширеність та захворюваність на ТБ від 2007 року в Україні йде на спад: у середньому – на 4,4 та 3,3 % на рік відповідно. Але відомо, що водночас відсоток випад-

ків МРТБ демонструє повільне невпинне зростання ще від початку 2000-х років [8].

Визначено загальну кількість усіх операцій з приводу ТБ легень та відсоток оперативних втручань саме у разі мультирезистентного туберкульозу. Загалом проведено 1038 оперативних втручань. Серед них було 366 (35,3 %) випадків верифікованого МРТБ легень. Встановлювали діагноз МРТБ легень за чинними нормативними документами [4]. Під час залучення пацієнта у дослідження враховували дані про виділення мікобактерій ТБ, резистентних як мінімум до комбінації протитуберкульозних препаратів I ряду (ізоніазиду і рифампіцину). Мультирезистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) визначали за даними тесту медикаментозної чутливості МБТ, отриманого під час посіву клінічного матеріалу (мокротиння хворого або казеозних мас, взятих під час операції) в лабораторії мікробіології ДУ НІФП НАМНУ, і/або за документально підтвердженого випискою під час скерування хворого до клініки НІФП (форма № 027/У).

Проаналізовано патологогістологічні висновки за операційним матеріалом за два періоди – від 2008 до 2012 р. (період I) та від 2013 до 2017 р. (період II).

Визначали клініко-морфологічні форми ТБ легень, їхню частоту залежно від типу оперативного втручання, а також морфологічно встановлену активність специфічного запального процесу на момент операції за гістологічним дослідженням операційного матеріалу. Окремо наведено результати мікробіологічного дослідження біоматеріалу (мокротиння, операційного матеріалу) хворих на ТБ легень з хірургічним лікуванням.

Результати та обговорення

Проаналізовано щорічну кількість «торакальних» оперативних втручань, тобто операцій з використанням торакотомії і мініторакотомії, з приводу ТБ легень за період дослідження та з урахуванням частки випадків МРТБ (рисунок).

Отже, загальна хірургічна активність щодо різних форм ТБ демонструє відносну стабільність, хоча в останніх три роки (2015–2017 рр.) загальна кількість операцій дещо скоротилася. Вона коливалася від 121 в 2009 р. до 80 у 2015 р. Водночас відсоток оперативних втручань у осіб з МРТБ легень не виказує тенденції до зниження. У середньому за період дослідження він становив 35,3 % випадків хірургічного лікування, діапазон становить 29,2 – 40,2 % (28–47 операцій).

Для точнішої оцінки даних визначали кількість операцій окремого виду за 5-річний період і в середньому за рік (табл. 1). Серед оператив-

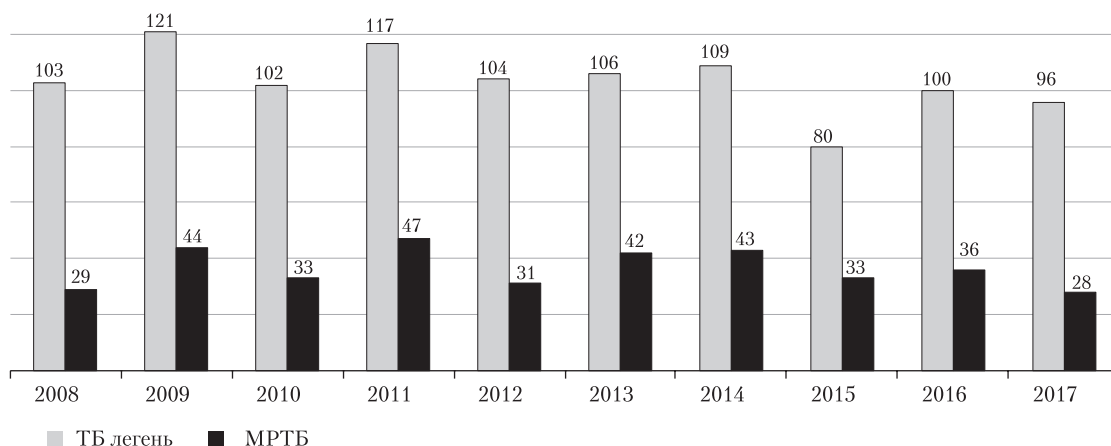


Рисунок. Загальна щорічна кількість оперативних втручань з приводу ТБ та частка операцій при МРТБ за 2008—2017 рр.

Таблиця 1. Частота оперативних втручань різного типу з приводу МРТБ легень за 2008—2017 рр.

Вид операції	Період I*		Період II**		Загальна кількість операцій
	У середньому за рік	Загалом	У середньому за рік	Загалом	
Лобектомії, білобектомії, комбіновані резекції, зокрема комбіновані з резекцією S6	8,4	42	13,8	69	111
Сегментарні, полісегментарні резекції	4	20	7,8	39	59
Резекції з торакопластиком	3,2	16	5,6	28	44
Пневмонектомії, плевропневмонектомії	6	30	3,6	18	48
Плевректомії з декортикацією	1,6	8	2,2	11	19
Торакопластика	4	20	3,6	18	38
Відеоасистовані резекції	2,2	11	5,8	29	40
Інші	0,6	3	—	4	7
Загалом	30	150	43,2	216	366

Примітка. * Період дослідження за 2008—2012 рр.; ** період дослідження за 2013—2017 рр. Так само в табл. 2, 3.

них втручань з приводу МРТБ легень за останні роки майже вдвічі зменшилася кількість пневмонектомій та плевропневмонектомій. Тоді як в останніх п'ять років почали частіше виконувати лобектомії, білобектомії, анатомічні резекції окремих сегментів, а також різні варіанти резекції легені з коригуючою торакопластиком. Також майже втричі збільшилася кількість відеоасистованих малоінвазивних втручань. Такі зміни можна пояснити удосконаленням малоінвазивної хірургічної техніки (впровадження відеоасистованих резекцій), широким застосуванням методів профілактики післяопераційних ускладнень (резекції з торакопластиком) і удосконаленням стандартизованих схем хіміотерапії. Зокрема, за рахунок впровадження останнього протоколу медичного ведення хворих «Туберкульоз» [4] і застосування комбінацій сучасних протитуберкульозних препаратів вдається досягти вищих результатів хіміотерапевтичного

лікування. А саме: в останні роки зменшилася кількість випадків поширеного ураження тканини легень, що, відповідно, зумовлює зміну вибору конкретного типу хірургічної операції. Адекватна передопераційна хіміотерапія дала змогу зменшити об'єм резекцій і кількість пневмонектомій в останній (другий) період спостереження.

Зрозуміло, що вибір типу оперативного втручання був зумовлений поширеністю та характером патологічного процесу. У табл. 2 відображено типи операцій та їхню кількість залежно від клініко-морфологічної форми ТБ легень на момент оперативного втручання.

Таким чином, основний контингент хворих із хірургічним лікуванням з приводу МРТБ легень склали пацієнти з фіброзно-кавернозною формою ТБ (166 випадків) та туберкуломами (145 випадків). Останні зазвичай мали множинний характер. Загалом таким пацієнтам здійснено 311 операцій (84,97 %). Пневмонектомії пере-

Таблиця 2. Залежність типу оперативного втручання від клініко-морфологічної форми МРТБ, абс. (%)

Вид оперативного втручання	Фіброзно-кавернозний туберкульоз			Туберкулома			Інфільтративний туберкульоз		
	I* період	II** період	Загалом	I період	II період	Загалом	I період	II період	Загалом
Лобектомії, білобектомії, комбіновані резекції, зокрема з резекцією S6	18 (22,78)	29 (33,34)	47 (28,32)	20 (46,51)	37 (36,27)	57 (39,31)	4 (36,36)	3 (18,75)	7 (25,93)
Сегментарні, полісегментарні резекції	12 (15,19)	2 (2,29)	14 (8,44)	6 (13,95)	34 (33,34)	40 (27,58)	2 (18,18)	3 (18,75)	5 (18,52)
Резекції з торакопластиком	9 (11,39)	17 (19,54)	26 (15,66)	7 (16,28)	11 (10,78)	18 (12,42)	—	—	—
Пневмонектомії, плевропневмонектомії	27 (34,17)	15 (17,24)	42 (25,30)	3 (6,97)	3 (2,94)	6 (4,14)	—	—	—
Торакопластика	10 (12,66)	16 (18,39)	26 (15,66)	—	—	—	1 (9,09)	2 (12,50)	3 (11,11)
Відеоасистовані резекції	—	6 (18,39)	6 (3,61)	7 (16,28)	17 (16,67)	24 (16,55)	4 (36,36)	6 (37,50)	10 (37,04)
Інші	3 (3,79)	2 (2,29)	5 (3,01)	—	—	—	—	2 (12,50)	2 (7,41)
Загалом	79 (47,59)	87 (52,41)	166 (100,0)	43 (29,65)	102 (70,35)	145 (100,0)	11 (40,74)	16 (59,26)	27 (100,0)

Таблиця 3. Порівняльний аналіз морфологічно визначеного ступеня активності специфічного запалення з клініко-морфологічною формою МРТБ легень

Форма-фаза ТБ легень	Морфологічний ступінь активності специфічного запального процесу									
	Високий			Помірний			Низький			Загалом, абс.
	I* період	II** період	Загалом	I період	II період	Загалом	I період	II період	Загалом	
ФКТ	44	27	71	19	41	60	3	1	4	135
Туберкулома	8	34	42	25	53	78	10	15	25	145
Інфільтративний	10	12	22	—	—	—	—	—	—	22
Інші форми	8	9	17	3	5	8	—	3	3	28
Загалом	70	82	152	47	99	146	13	19	32	330

важали при фіброзно-кавернозному туберкульозі (ФКТ) легень, в одиночних випадках їх проводили в разі множинних туберкулом однієї легені. Лобектомії, білобектомії, зокрема комбіновані, також були варіантом вибору при ФКТ (47 випадків, або 28,32 %) та туберкуломах легень (57, або 39,31 %). Кількість сегментарних та полісегментарних резекцій переважала при множинних туберкуломах легень (40, або 27,58 %), а при ФКТ такі операції виконували тільки в незначній кількості (14, або 8,44 %). У відносно однаковій кількості пацієнтам виконували різні варіанти резекції легені з коригуючою торакопластиком та відеоасистовані — 26 випадків (15,66 %) у хворих з ФКТ легень та 24 (16,55 %) при туберкуломах легень. Торакопластичні операції проводили переважно у хворих з фіброзно-кавернозним ТБ легень (26, або 15,66 %).

У поодиноких випадках хірургічне лікування призначали в разі інфільтративного ТБ, що зазвичай було зумовлено ускладненим перебігом захворювання (рецидивуючим кровохарканням, формуванням нориці тощо). Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших досліджень у хворих із МРТБ та РРТБ у формах інфільтративного та фіброзно-кавернозного ТБ легень і хірургічним лікуванням [3].

Важливим чинником при хірургічному лікуванні ТБ, зокрема з мультирезистентністю, було визначення морфологічної активності специфічного запального процесу у видаленому операційному матеріалі, тобто легеневій тканині (табл. 3).

Отже, при фіброзно-кавернозному ТБ практично в усіх випадках (131 зі 135, або 97,04 %) на момент оперативного втручання зберігалася висока або помірна активність процесу, що є об'єк-

Таблиця 4. Частота мікробіологічного виявлення та визначення профілю резистентності *M. tuberculosis* у хворих на МРТБ легень із хірургічним лікуванням

Показник	У середньому за рік, абс. (%)	
	2008—2012 рр.	2013—2017 рр.
МРТБ (зокрема РРТБ)	35,8 (32,72)	29 (31,52)
Монорезистентний ТБ	2,2 (2,01)	4,33 (4,71)
Полірезистентний ТБ	3 (2,74)	2,67 (2,89)
Чутливий ТБ	5 (4,57)	7 (7,61)
Нетуберкульозні мікобактерії	—	1,33 (1,45)
Загальна кількість випадків з визначеними <i>M. tuberculosis</i>	46 (42,05)	44,33 (48,18)
Без мікробіологічної верифікації	63,4 (57,95)	47,66 (51,82)

тивним свідченням того, що лише хіміотерапевтичне лікування не пододало прогресування туберкульозного процесу. Також звертає увагу значний відсоток активних туберкулом на момент операції (120 зі 145, або 82,76 %). Формування туберкулом є сприятливим наслідком хіміотерапевтичного лікування, часто їх розцінюють як залишкові післятуберкульозні зміни [9], але визначення їхньої активності за морфологічним дослідженням свідчить про зміну форми прогресування туберкульозного процесу та є безперечним об'єктивним свідченням подальшого рецидиву хвороби, якщо не призначити додатково хірургічного лікування. Причому активність туберкульозного процесу може зберігатися як за поширених, так і обмежених туберкульозних уражень, тоді як клінічних та бактеріологічних ознак активності у таких випадках може не бути [9]. Також природним чинником є високий ступінь активності туберкульозного запалення при оперативних втручаннях у разі інфільтративного ТБ.

Одним із найважливіших моментів успішного лікування ТБ є не лише мікробіологічне виявлення власне *M. tuberculosis*, а й визначення профілю хіміорезистентності бактерії, оскільки від останнього залежить вибір адекватного та раціонального режиму хіміотерапії як до оперативного втручання, так і після операції. За нашими даними, відсоток встановленого профілю хіміорезистентності при МРТБ легень за мікробіологічним дослідженням за останніх 10 років практично не змінився та в середньому становить третину результатів лабораторного дослідження (табл. 4) у разі хірургічного лікування ТБ легень. Натомість зросла частка мікробіологічного виявлення випадків монорезистентного та чутливого туберкульозу. В одиничних випадках виявлено нетуберкульозні мікобактерії. На жаль, попри безперечний прогрес у мікробіологічній техніці з виявлення мікобактерій, з різних обставин не

вдалося виявити або ж визначити профіль хіміорезистентності штамів МБТ у половині випадків, хоча тенденція до зменшення цієї кількості простежується (див. табл. 4). Безперечно, такі результати можна пояснити переважно певною ефективністю тривалої хіміотерапії, а саме конверсією мазка та зупиненням бактеріовиділення у хворих ще до оперативного втручання.

Висновки

Таким чином, за характером хірургічного лікування різних клініко-морфологічних форм МРТБ легень за останніх 10 років можна зробити такі висновки. Завдяки впровадженню індивідуалізованих схем протитуберкульозної хіміотерапії, удосконаленню режимів хіміотерапії спостерігаються тенденція до зменшення кількості великих травматичних втручань (зокрема пульмонектомій) та кількісна зміна різних типів хірургічних операцій у напрямку радикального їхнього характеру.

Хірургічного лікування потребують переважно пацієнти з фіброзно-кавернозною формою ТБ легень та туберкуломами. Інші форми ТБ легень підлягають оперативному втручання переважно через ускладнений перебіг хвороби. Зберігається значний відсоток випадків хірургічного лікування МРТБ з морфологічними ознаками активності специфічного запального процесу в операційному матеріалі. З одного боку, це є свідченням недосконалості схем та режимів хіміотерапії у хворих з мультирезистентними штамми *M. tuberculosis*, а з іншого — підтверджує потребу в активнішому застосуванні хірургічного лікування у таких хворих, оскільки саме комбіноване хіміотерапевтичне та хірургічне лікування ТБ легень дає змогу досягти найвищої ефективності у лікуванні МРТБ легень.

Нагальною потребою сьогодення є підвищення рівня мікробіологічного виявлення МБТ у хворих з хірургічним лікуванням та визначен-

ням профілю хіміорезистентності штамів мікобактерій. Оскільки саме правильний вибір схеми протитуберкульозної хіміотерапії після

операції слугує визначальним чинником ефективності комплексного лікування хворих на МРТБ.

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О.В. Терешкович, І.В. Ліска; збір матеріалу — Л.М. Загаба; обробка матеріалу, статистична обробка даних — І.В. Ліска, Л.М. Загаба; написання тексту — О.В. Терешкович, І.В. Ліска; редагування тексту — О.В. Терешкович, Н.А. Грицова.

Список літератури

1. Зубарев В.В., Гольев С.С., Абрамов А.В., Ледовской В.В. Хирургическое лечение больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Университетская наука: теория, практика, инновации: сб. науч. тр. в 3 т.— Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2008.— Т. II.— С. 40–47.
2. Левин А.В., Цеймах Е.А., Зимонин П.Е. и др. Применение остеопластической торакопластики и эндобронхиального клапана в комплексном лечении больных деструктивным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких.— 2011. № 7.— С. 41–44.
3. Мухтаров Д.З., Саидова Ш.М., Каландарова Л.Н. и др. Ближайшие и отдаленные результаты лечения множественно устойчивого туберкулеза легких // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана.— 2017.— № 8.— С. 30–32.
4. Наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз».
5. Опанасенко М.С., Терешкович О.В., Калениченко М.І. та ін. Досвід застосування пульмонекомії та плевропульмонекомії з приводу мультирезистентного деструктивного туберкулезу легень // Клінічна хірургія.— 2013.— № 9.— С. 50–55.
6. Опанасенко М.С., Шалагай С.М., Кшановський О.Е. Відеоасистована хірургія туберкулезу легень і плеври // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2017.— № 2 (29).— С. 61–65.
7. Феценко Ю.І., Литвиненко Н.А., Варицька Г.О. та ін. Перспективи покращання ефективності лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз: світові тенденції та вітчизняні досягнення // Інфекційні хвороби.— 2017.— № 4 (90).— С. 10–21.
8. Феценко Ю.І., Мельник В.М., Опанасенко М.С. Реорганізація, реструктуризація та реформування протитуберкульозної служби в Україні.— К.: Ліра-К, 2015.— 172 с.
9. Хмель О.В., Калабуха І.А. Віддалені результати оперативних втручань з приводу туберкулезу легень // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2018.— № 1 (32).— С. 48–57.
10. Хмель О.В., Калабуха І.А., Ліска І.В. Морфологічні аспекти застосування хірургічного лікування у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень // Укр. пульмонол. журн.— 2018.— № 1.— С. 59–64.
11. Яблонский П.К., Соколов Е.Г., Аветисян А.О., Васильев И.В. Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения) // Мед. альянс.— 2014.— № 3.— С. 4–10.
12. Bai L., Hong Z., Gong C. et al. Surgical treatment efficacy in 172 cases of tuberculosis-destroyed lungs // Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.— 2012.— Vol. 41, N 2.— P. 335–340. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.05.028.
13. Dewan R.K. The challenge of pulmonary tuberculosis and the thoracic surgeon // Indian J. Thor. Cardiovasc. Surg.— 2006.— Vol. 22, N 2.— P. 111–115.
14. Kobak M., Avetisyan A., Sokolovich E. et al. Resections of lung in cases of cavitary multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2012.— Vol. 16 (12), suppl. 1 — P. 421. doi: 10.1097/MD.00000000000009109.
15. Subotic D., Yablonskiy P., Sulis G. et al. Surgery and pleuropulmonary tuberculosis: a scientific literature review // J. Thor/Dis.— 2013.— Vol. 8, N 7.— P. E474–E485. doi: 10.21037/jtd.2016.05.59.
16. WHO. Global tuberculosis report 2013 // WHO.— Geneva, 2013.— 289 p.
17. WHO. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB 2014 update: WHO / URL: <http://www.euro.who.int/pubrequest> (12.06.2018).

А.В. Терешкович¹, Н.А. Грицова², І.В. Ліска¹, Л.М. Загаба¹

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

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Клинико-морфологическая характеристика хирургического лечения мультирезистентного туберкулеза легких в последние 10 лет

Цель работы — анализ хирургической активности в случаях мультирезистентного туберкулеза (МРТБ) легких с учетом лабораторных показателей за 10-летний период (по материалам высокоспециализированной клиники ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины» (НИФП)).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование за 10-летний период хирургической активности по поводу туберкулеза легких, в частности — МРТБ. Всего выполнено 1038 операций, из них — 366 (35,3 %) при МРТБ легких. Все случаи мультирезистентности были верифицированы микробиологически. За период исследования анализировали динамику ежегодной частоты операций и их типов при МРТБ легких, а также, с учетом гистологических заключений, частоту разных типов операций в зависимости от клинико-морфологической формы МРТБ, морфологическую активность при разных формах поражений легких. Учитывали результаты микробиологического исследования профиля резистентности микобактерий.

Результаты и обсуждение. Представлено ежегодное общее количество операций по поводу туберкулеза (ТБ) легких и среди них — процент случаев МРТБ за 10-летний период наблюдения. Показано, что хирургическая активность незначительно снизилась в целом, тогда как удельный вес операций при МРТБ является достаточно стабильным. Установлено изменение типов оперативных вмешательств в случаях МРТБ со временем, в частности уменьшение количества больших операций типа пневмонэктомий. Авторы связывают это с улучшением как собственно схем и режимов противотуберкулезной химиотерапии, так и с внедрением в хирургическую практику видеоассистированных малоинвазивных хирургических вмешательств. Проанализированы зависимость вида оперативного вмешательства от клинико-морфологической формы ТБ легких и степени морфологической активности специфического воспалительного процесса на момент операции. Преобладают туберкулемы и фиброзно-кавернозный ТБ среди прооперированных больных с МРТБ, причем в большинстве случаев сохраняется активность туберкулезного воспаления (83 и 97 % соответственно).

Микробиологическое обнаружение мультирезистентных штаммов микобактерий туберкулеза в клинике НИФП было результативным только в трети пациентов с МРТБ легких с хирургическим лечением.

Выводы. В последние 10 лет в хирургии мультирезистентного туберкулеза легких наблюдается тенденция к уменьшению количества пневмонэктомий и увеличению количества операций более радикального характера. Хирургические вмешательства показаны преимущественно при фиброзно-кавернозном туберкулезе и туберкулемах легких. По результатам морфологического исследования, на момент операции сохраняется активность специфического процесса более чем в 80 % случаев, что свидетельствует о необходимости комплексного, в том числе хирургического, лечения таких больных.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез легких, хирургическое лечение.

O.V. Tereshkovych¹, N.A. Hritsova², I.V. Liskina¹, L.M. Zahaba¹

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

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

Clinical-morphological characteristics of surgical treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in the last 10 years

Objective — to analyze the surgical activity in cases of pulmonary MDR-TB taking into account laboratory parameters over a 10-years period (based on the materials of a highly specialized NIFP clinic).

Materials and methods. A retrospective study of surgical activity for pulmonary tuberculosis, in particular multidrug-resistant was performed for a 10-years period. A total of 1.038 operations were carried out, 366 of them (35.3 %) with pulmonary MDR-TB. All cases of multidrug-resistance have been verified microbiologically. During the study period, the dynamics of the annual frequency of operations and their types in pulmonary MDR-TB was analyzed, and also the frequency of different types of operations depending on the clinical and morphological form of MDR-TB, morphological activity in various forms of lung lesions, taking into account histological findings. The results of a microbiological study of the resistance profile of mycobacteria were taken into account.

Results and discussion. The annual total number of operations for pulmonary TB has been presented and among them — the percentage of MDR-TB cases over a 10-year follow-up period. It is shown that overall the surgical activity has slightly decreased, while the specific weight of operations at MDR-TB is quite stable. The change in the types of surgical interventions in cases of MDR-TB has been established over time, in particular, the reduction in the number of large operations such as pneumonectomy, which the authors associate with the improvement of both the regimens of anti-tuberculosis chemotherapy, and with the introduction of video-assisted minimally invasive surgical procedures into surgical practice. Dependence of the type of surgical intervention on the clinical-morphological form of pulmonary TB and the degree of morphological activity of a specific inflammatory process at the time of surgery was analyzed.

Tuberculomas and fibro-cavernous TB are prevailed among operated patients with MDR-TB, and in most cases of these forms of pulmonary TB the activity of tuberculous inflammation remains, 83 and 97 % respectively, according to morphological features.

It was established that the microbiological detection of multidrug-resistant strains of MBT in the NIFP clinic in cases of pulmonary MDR-TB with surgical treatment was effective only in a third of all cases.

Conclusions. In the past 10 years, the trend of reducing the number of pneumonectomies and increasing the number of operations of a more radical nature has been observed in surgery of pulmonary MDR-TB. Surgical interventions are indicated mainly in fibro-cavernous TB and pulmonary tuberculomas. According to the results of the morphological study, at the time of the operation, the activity of a specific process is retained in more than 80 % of cases, which indicates the need for complex, including surgical, treatment of such patients.

Key words: multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, surgical treatment.

Контактна інформація:

Терешкович Олександр Володимирович, к. мед. н., ст. наук. співр. відділення торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
E-mail: tereshkovich@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 3 липня 2018 р.



Н.А. Литвиненко¹, М.В. Погребна¹, Ю.О. Сенько¹,
О.П. Чоботар¹, Г.О. Варицька¹, В.В. Давиденко¹,
Л.В. Щербакова¹, Н.В. Гранкіна²

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

² КЗ «Дніпропетровське обласне клінічне
лікувально-профілактичне об'єднання»

Алгоритми призначення скорочених 12-місячних режимів лікування на основі лінезоліду для хворих на мультирезистентний туберкульоз: перші обнадійливі результати

Мета роботи — сформувати чіткі алгоритми використання скорочених 12-місячних режимів на основі лінезоліду із показаннями диференціації залежно від профілю резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) (мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), туберкульоз з прерозширеною резистентністю (пре-РРТБ)), розробити чіткі критерії введення/виведення та показання до використання їх у хворих на МРТБ і туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ) на підставі вивчення безпосередніх та віддалених наслідків лікування.

Матеріали та методи. У проспективне обсерваційне дослідження «випадок—контроль» введено 370 хворих на МРТБ включно з пре-РРТБ або ризиком щодо мультирезистентного туберкульозу (РМРТБ). Для лікування хворим основної групи (187 пацієнтів) до отримання тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ призначали 6 протитуберкульозних препаратів: лінезолід (Lzd), левофлоксацин (Lfx), капреоміцин (См), протіонамід (Pt), циклосерин (Cs), піразинамід (Z). У разі отримання в ТМЧ тільки мультирезистентності См замінювали на канаміцин (Km) і продовжували інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії (ІФ АМБТ) загальною тривалістю 5 міс з переходом на підтримувальну фазу антимікобактеріальної терапії (ПФ АМБТ) тривалістю 7 міс без Km. У разі резистентності до офлоксацину (Ofx) або Km/См заміняли Lfx на моксифлоксацин (Mfx), додавали ізоніазид у високих дозах і продовжували ІФ АМБТ 6 міс з переходом на ПФ АМБТ тривалістю 6 міс без См. У разі нерезультативності ТМЧ у хворих з РМРТБ продовжували скорочений режим протягом 5 міс з переходом на ПФ тривалістю 7 міс без См. Хворі контрольної групи (183 пацієнти) отримували індивідуалізовані режими АМБТ стандартної тривалості — 8 міс ІФ АМБТ і 12 міс ПФ АМБТ без Lzd.

Результати та обговорення. У хворих на МРТБ, яким застосовували 12-місячні скорочені режими АМБТ, підвищилася ефективність лікування на 14,8 %, передусім за рахунок зменшення «перерваного лікування». Рецидиви виникли тільки у 3,8 % хворих, яких лікували за стандартним режимом без Lzd. У хворих на пре-РРТБ, яким застосовували 12-місячні скорочені режими АМБТ, підвищилася ефективність лікування на 41,6 % за рахунок зменшення показника не тільки «перерване лікування», а й «невдача лікування» та «помер». Рецидиви виникли тільки у 1,8 % хворих, яких лікували за стандартним режимом без Lzd. У хворих на РМРТБ лікування як за скороченим, так і стандартним режимом без Lzd виявилася однаково ефективним. Рецидивів протягом періоду спостереження не було.

Висновки. Застосування алгоритмів призначення і вибору 12-місячних скорочених режимів на основі Lzd дає змогу поліпшити показник «ефективне лікування» у хворих на МРТБ і РМРТБ на 27,1 % за рахунок зменшення кількості показників «невдаче лікування» на 8,5 % та «перерване лікування» на 16,8 % і уникнути рецидивів протягом 6—12 міс після завершення лікування.

Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз, скорочений режим хіміотерапії, ефективність лікування.

Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) залишається низькою («успішне лікування» у 53,0 % пацієнтів за когорти 2013 р. у світі і лише у 46,0 % — в Україні). У хворих на МРТБ, що отримували стандартний 20-місячний режим, вона низька зокрема й унаслідок того, що четверта-п'ята частина з них переривають лікування, і середній термін перерв у хворих, у яких припинилося бактеріовиділення та які були потенційно виліковними, становить 12 міс [8]. Тому потреба в скороченні загальної тривалості лікування постала дуже гостро, і пошуки оптимальних скорочених режимів для хворих на МРТБ тривають.

Від 2016 р. у деяких країнах Африки та Азії розпочато програмне застосування 9-місячного режиму на основі клофазиміну. Нині його називають скороченим режимом, рекомендованим ВООЗ [20]. Раніше називали бангладеським, оскільки ще у 2010 р. вперше було опубліковано результати його використання: 84,5 % хворих виліковано, без рецидивів, та ризик невдачі лікування підвищувала резистентність до фторхінолонів і піразинаміду [9].

Скорочений режим, рекомендований ВООЗ, має такий вигляд: 4 міс інтенсивної фази (ІФ), що включає піразинамід, етамбутол, моксифлоксацин (800 мг), капреоміцин, протіонамід, клофазимін, високі дози ізоніазиду; 5 міс підтримувальної — піразинамід, етамбутол, моксифлоксацин (800 мг), клофазимін. Одним із ключових препаратів у режимі є клофазимін, що має слабку бактерицидну дію на мікобактерії туберкульозу (МБТ) й здатний нагромаджуватися в лімфатичній тканині, створюючи відповідні концентрації препарату в організмі, що є одним із основних факторів запобігання рецидиву туберкульозу. Перевагами такого режиму є низька вартість та хороша переносність (найтоксичніші препарати призначають тільки в перших 4 міс лікування) [20].

Критеріями введення для скороченого режиму, рекомендованого ВООЗ, є нові випадки резистентного до рифампіцину туберкульозу, що діагностовані молекулярно-генетичним методом (бажано — лінійного зонд-аналізу) та яких не лікували раніше з приводу туберкульозу (або лікували менше 1 міс) і у них немає резистентності (за відповідних мутацій та за фенотиповими даними) до протитуберкульозних препаратів (ПТП), що входять до складу такого скороченого режиму [20].

За даними літератури, використання скороченого згаданого режиму дало високі результати.

За результатами обсерваційного дослідження, в якому взяли участь 1116 хворих на МРТБ із

різним профілем резистентності, «успішного лікування» було досягнуто у 90,3 % хворих, із резистентністю до піразинаміду та фторхінолонів — у 67,9 %, з резистентністю тільки до піразинаміду — у 88,8 %, резистентністю до фторхінолонів — у 80,0 %, з чутливістю до піразинаміду та фторхінолонів — у 96,8 % [17].

За результатами обсерваційного дослідження, проведеного у 9 країнах Африки, скорочений режим розпочали 1006 хворих (19,9 % із них — інфіковані ВІЛ). Виліковано 72,4 %, лікування завершено — у 9,2 %, успішне лікування — у 81,6 %, невдача — у 5,9 %, померли — 7,8 %, перервали лікування 4,8 % хворих [18].

Першим результатом зі значним рівнем доказовості, отриманим під час рандомізованого клінічного випробування STREAM (424 хворі на МРТБ), результати лікування («успішне») за скороченим режимом і стандартним 20-місячним були подібні (78,1 та 80,6 % відповідно) [16].

Але згаданий високоефективний скорочений режим має значні обмеження до використання. Критерієм вилучення з цього режиму є неможливість за будь-яких умов використовувати його в повному складі (непереносність або брак будь-якого препарату), що є першим суттєвим обмеженням [20]. Щодо критеріїв застосування скороченого режиму тривають жваві дискусії, що є другим суттєвим обмеженням. З одного боку, стверджують, що достатньо мати дані про резистентність хворих до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів і не потрібно звертати увагу на резистентність до етамбутолу, піразинаміду та протіонаміду. Інші експерти все ж таки вважають, що бажано враховувати резистентність до всіх препаратів. Також існує компромісне рішення, коли рекомендують зважати на резистентність тільки до піразинаміду, фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів [20]. За результатами дослідження, проведеного у південно-східній Азії, резистентність до етамбутолу спостерігалася у 43,4 % випадків, до піразинаміду — у 43,6 %, тіоамідів — у 28,2 %, канаміцину — 4,1 %, офлоксацину — 13,4 %, одночасно до 6 препаратів (без урахування ізоніазиду) — у 71,2 %, одночасно до 5 препаратів (без урахування етамбутолу та ізоніазиду) — у 53,2 % [10]. Тобто призначати скорочений режим можна лише 30,0–50,0 % хворих на МРТБ. В Україні резистентність до ізоніазиду та рифампіцину (зі збереженою чутливістю до інших ПТП) виявляють лише у 19,8 % хворих, до етамбутолу, піразинаміду або протіонаміду — відповідно у 58,9, 34,5 та 24,8 % хворих [8]. У нашій країні, що має тривалий досвід несистематичного використання ПТП, небезпечно ігнорувати резистентність

до піразинаміду, протіонаміду та етамбутолу, тому призначати скорочений режим можна лише до 20,0 % хворих. Усім іншим хворим повинні призначати 20-місячні режими.

З огляду на значні обмеження щодо використання скороченого режиму, триває пошук інших режимів. Одним із таких є 12-місячний на основі лінезоліду. Його вивчають у рамках обсерваційного дослідження на базі ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМНУ» (НІФП НАМНУ). Лінезолід доданий до основних препаратів як засіб із потужною стерилізуючою та бактерицидною дією на МБТ. Призначають після встановлення резистентності до рифампіцину за результатом GeneXpert та тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ: піразинамід + капреоміцин + левофлоксацин + лінезолід + протіонамід + циклосерин. Такий режим за 2 міс використання порівняно зі стандартним 20-місячним сприяв значному підвищенню частоти припинення бактеріовиділення та зникненню клінічних виявів хвороби [5]. Після отримання результатів ТМЧ МБТ лікування із лінезолідом продовжували із модифікаціями для хворих на МРТБ та туберкульоз з прерозширеною резистентністю (пре-РРТБ). Для хворих на МРТБ (без резистентності до фторхінолонів та аміноглікозидів) використовували такий комплекс: піразинамід + канаміцин + левофлоксацин + лінезолід + протіонамід + циклосерин – 5 міс (із урахуванням лікування до отримання ТМЧ) ІФ, потім 7 міс без канаміцину. Результат: «успішне лікування» – у 95,4 % хворих на тлі однакової частоти виникнення побічних реакцій (ПР) [1, 2, 6, 7, 13, 19]. Хворим на пре-РРТБ (резистентність до офлоксацину або аміноглікозидів) призначали піразинамід + капреоміцин + моксифлоксацин + лінезолід + протіонамід + циклосерин + ізоніазид у високих дозах – 6 міс (із урахуванням лікування до отримання ТМЧ) ІФ, потім 6 міс без капреоміцину. Результат: «успішне лікування» – у 90,2 % хворих на тлі однакової частоти виникнення ПР [3, 4, 11, 12, 14, 15]. У разі резистентності (непереносності) протіонаміду та/або циклосерину їх можна замінити на ПАСК та/або етамбутол. Перевагами такого лікування є можливість скоротити тривалість лікування для всіх хворих на МРТБ та пре-РРТБ та гнучкіше підходити до складу режиму (можливість заміни протіонаміду та/або циклосерину на інші препарати). Водночас у доступній літературі немає дослідження про вивчення ефективності лікування хворих на туберкульоз з підтвердженою резистентністю до рифампіцину (РифТБ) лише молекулярно-генетичним

методом, коли росту культури не отримано (ризик МРТБ (РМРТБ)).

Мета роботи – сформулювати чіткі алгоритми використання скорочених 12-місячних режимів на основі лінезоліду із показаннями диференціації залежно від профілю резистентності МБТ, розробити чіткі критерії введення/виведення та показання до використання їх у хворих на МРТБ і туберкульозу із розширеною резистентністю (РРТБ) на підставі вивчення безпосередніх та віддалених наслідків лікування.

Матеріали та методи

У проспективному обсерваційному дослідженні взяли участь 370 хворих на МРТБ (включно з пре-РРТБ) або РМРТБ, що лікувалися в клініці НІФП НАМНУ від 2009 до 2017 р. та яким раніше не призначали препарати 2-го ряду. За методом «випадок–контроль» хворих розподілили на дві групи: 1-ша (основна), пацієнтів якої лікували за скороченим 12-місячним режимом на основі лінезоліду (187 хворих); 2-га (порівняльна), де призначали 20-місячний режим (без нових препаратів та лінезоліду) – 183 хворих.

Критерії введення в дослідження:

- підписання інформованої згоди на участь у дослідженні;
- вік понад 18 років;
- визначення резистентності до рифампіцину, за даними GeneXpert МТВ/RIF, або мультирезистентності, за даними фенотипового дослідження);
- якщо не виявлено МБТ – факт доведеного контакту із хворим на МРТБ (без РРТБ);
- відсутність лікування із застосуванням препаратів 2-го ряду в анамнезі;
- хороша прихильність до лікування (прийом добових доз без перерв).

Критерії вилучення із дослідження:

- відмова від участі у дослідженні, порушення режиму на початку лікування (зазвичай з причини низької прихильності) – у 8 (4,3 %) хворих основної та у 1 (0,5 %) з групи порівняння;
- підтверджений контакт із хворим на РМРТБ;
- визначення РРТБ за даними ТМЧ МБТ – у 8 (4,3 %) хворих основної та у 22 (12,0 %) – з порівняльної;
- виникнення ПР 3–4-го ступеня виразності на бактерицидні препарати режиму (лінезолід, ін'єкційні ПТП, фторхінолони), що потребували їхньої відміни, – у 3 (1,6 %) хворих основної групи;
- продовження бактеріовиділення у кінці інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії

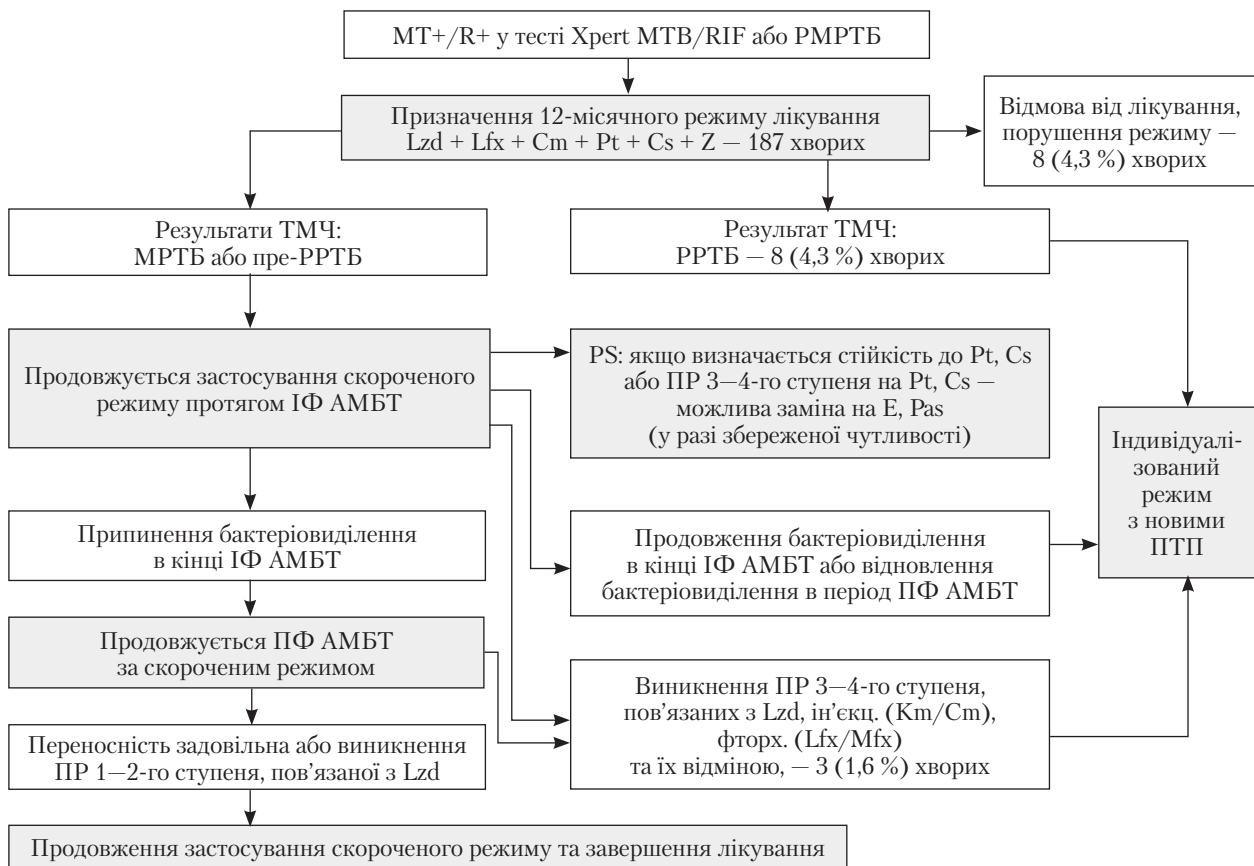


Рис. 1. Алгоритм введення та вилучення хворих для призначення скороченого 12-місячного режиму на основі лінезоліду

(ІФ АМБТ) або поява бактеріовиділення (за результатом культури) протягом підтримувальної фази антимікобактеріальної терапії (ПФ АМБТ); розцінювалося як результат «невдача лікування», й хворих також вилучали із дослідження.

Алгоритм лікування скороченими режимами із уведенням лінезоліду наведено на рис. 1.

Загалом із дослідження вилучено 19 (10,2 %) зі 187 хворих, котрим передбачали призначити скорочений 12-місячний режим на основі лінезоліду (див. рис. 1), та 10 (5,5 %) зі 183 пацієнтів – 20-місячний. Усі вилучені хворі продовжували лікування за індивідуалізованими режимами відповідно до клінічної ситуації (частині – із призначенням нових препаратів), а у разі неможливості повноцінного лікування їх переведено тільки на паліативне лікування. Причини вилучення: відмова від лікування та порушення режиму лікування – 4,3 % хворих, отримання за ТМЧ МБТ РРТБ – 4,3 %, виникнення PR 3–4-го ступеня на лінезолід, що призвели до його відміни, – 1,6 % випадків. Подальше дослідження проводили тільки у хворих, що не мали причин для вилучення, тобто 168 пацієнтів основної та 173 порівняльної груп.

Алгоритм вибору скороченого 12-місячного режиму лікування на основі лінезоліду після отримання ТМЧ МБТ для хворих 1-ї (основної) групи представлено на рис. 2.

Після встановлення резистентності до рифампіцину усім хворим, котрі відповідали критеріям введення та не мали критеріїв вилучення, до отримання ТМЧ МБТ призначали 6 препаратів: лінезолід (Lzd) + левофлоксацин (Lfx) + капреоміцин (Cm) + протіонамід (Pt) + циклосерин (Cs) + піразинамід (Z) – щоденно у середньотерапевтичних дозах (3 бактерицидних – Lzd, Cm та Lfx). Lzd призначали у вигляді сходинкової терапії (щоденно і до припинення бактеріовиділення за результатами дослідження мазка) по 1,2 г із переходом на дозу 0,6 г до кінця лікування. Для визначення ефективності терапії результати оцінено у хворих, що завершили основний курс лікування не менше ніж 6–12 місяців. У разі отримання за ТМЧ тільки мультирезистентності (чутливість до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів) Cm замінювали на канаміцин (Km) та продовжували ІФ АМБТ загальною тривалістю 5 міс, потім із переходом на ПФ АМБТ тривалістю 7 міс без Km (70 хворих основної підгрупи 1а, що складалася зі 100,

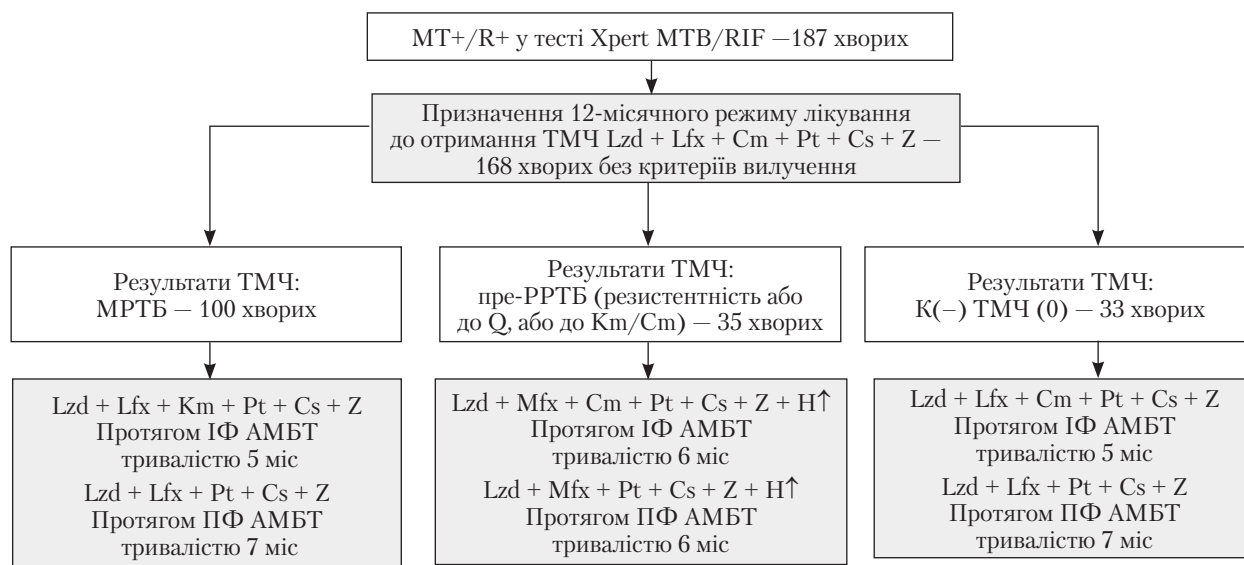


Рис. 2. Алгоритм диференціації скороченого 12-місячного режиму лікування залежно від результатів ТМЧ МБТ

мають результат лікування, інші продовжують терапію). У разі отримання резистентності до офлоксацину (Ofx) або Km/Cm заміняли Lfx на моксифлоксацин (Mfx), додавали ізоніазид (H) у високих дозах та продовжували ІФ АМБТ 6 міс із переходом на ПФ АМБТ тривалістю 6 міс без Cm (усі 35 хворих основної підгрупи – 16 – мають результат лікування). У разі нерезультативності ТМЧ у хворих з РифТБ (РМРТБ) продовжували скорочений режим протягом 5 міс із переходом на ПФ АМБТ протягом 7 міс без Cm (із 33 хворих основної підгрупи – 1в – 15 мають результат лікування).

Ефективність вивчали тільки у хворих з відомим результатом лікування на момент проведення аналізу (120 хворих 1-ї групи), інші 48 ще продовжують лікування. За методом підбору пар сформовано порівняльні підгрупи хворих (відповідно до профілю резистентності МБТ). Хворі із мультирезистентністю та чутливістю до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів та тим, кому призначали режим 8 ZCm(Km)LfxPtCs 12 ZLfxPtCs, склали порівняльну підгрупу 2а (105 хворих). Хворі із пре-РРТБ, котрим призначали режим 8 ZCmMfxPtCs 12 ZMfxPtCs, ввійшли до складу порівняльної підгрупи 2б (55 хворих). Хворі із РифТБ або РМРТБ (у разі МБТ–), котрим призначали режим 8 ZCmLfxPtCs 12 ZLfxPtCs, склали порівняльну підгрупу 2в (13 хворих). Усі хворі груп порівняння мали результат лікування на кінець основного курсу АМБТ.

Порівняння проводили між хворими із однаковим профілем резистентності, але різними режимами лікування, тобто між хворими підгруп 1а та 2а, 1б та 2б, 1в та 2в. Хворі були порівнювані за віком та статтю, кількістю та розміра-

ми каверн, поширеністю інфільтративно-осередкових змін у легенях, частотою визначення резистентності до основних препаратів, рівнем прихильності до лікування.

У процесі лікування, якщо визначалась непереносність (3–4-й ступінь вираженості) до Pt та/або Cs, їх можна було замінити ПАСК та/або етамбутолом (у разі збереженої чутливості до них). Потребу у відміні основних бактерицидних препаратів у хворих, яких лікували за скороченим режимом, розцінювали як критерій вилучення, а хворих переводили на лікування за 20-місячним режимом.

Моніторинг лікування для хворих 1-ї групи відбувався за стандартним переліком відповідно до чинних протоколів лікування, із різницею, що наведена у табл. 1. Для хворих 2-ї групи моніторинг лікування проводили за чинними протоколами лікування.

Визначення попередніх результатів лікування (на момент завершення ІФ АМБТ) хворих, що отримували скорочені 12-місячні режими на основі лінезоліду:

- МБТ–Кав– (негативна культура на кінець ІФ АМБТ – після 3–4 міс лікування та загоєння порожнин розпаду);
- МБТ–Кав+ (негативна культура на кінець ІФ АМБТ – після 3–4 міс лікування та збереження порожнин розпаду);
- МБТ+Кав+/- (позитивна культура на кінець ІФХТ – від 4–5 або 6-го місяців лікування та/або збереження порожнин розпаду); у разі К+ від 4–5 міс – лікування продовжується за режимом ІФ АМБТ до отримання результату культури за 6-й місяць лікування. У разі К+ – лікування продовжується за

Таблиця 1. Особливості моніторингу лікування хворих за скороченим 12-місячним режимом на основі лінезоліду

Дослідження	Частота виконання
Бактеріоскопічне та культуральне дослідження	Щомісячно 12 міс
ТМЧ МБТ	На початку лікування та на 4-му місяці лікування у разі К+
Рентгенологічне дослідження (бажано МСКТ ОГП)	На початку лікування, наприкінці ІФХТ та ПФХТ
Загальноклінічне (ЗАК, б/х крові, ЗАС)	Щомісячно 12 міс

індивідуалізованим режимом стандартної тривалості (бажано із включенням нових ПТП); у разі К– від 4–5 міс – хворого переводять на ПФ АМБТ скороченого режиму;

- перерва з МБТ+ або МБТ– (< 20,0 % пропущених доз);
- помер.

Визначення результатів лікування (на момент завершення ОК АМБТ):

- вилікування: отримання 5 та більше негативних культур за різні місяці після припинення бактеріовиділення;
- лікування завершено: отримання повного курсу АМБТ (усіх доз ПТП), але немає результатів культуральних досліджень після припинення бактеріовиділення;

Результат є не бажаним та у разі відсутності або негативної клініко-рентгенологічної динаміки лікування продовжують за індивідуалізованим режимом стандартної тривалості (бажано із введенням нових ПТП);

- успішне лікування: сума результатів «вилікування» та «лікування завершено»;
- невдача лікування: наявність МБТ+К+ наприкінці ІФ АМБТ або поновлення К+ на ПФ АМБТ (у 2 культурах за різні місяці);
- перерване лікування (на 2 міс та більше);
- рецидиви у віддалений період у хворих, у яких отримано наприкінці ОКХТ результат «вилікування» або «лікування звершене» – реактивація процесу та поява бактеріовиділення.

Результати обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігали, оброблювали та обчислювали за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2007 (Excel), ліценція RussianAcademicOPENNoLevel № 43437596. Статистичну обробку проводили за параметричними й непараметричними методами статистики. Обраховували й визначали середні арифметичні показники, середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінку вірогідності різниці проводили за параметричними та непараметричними методами варіаційної й рангової статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента–Фішера, U-критерію Уїлкоксона–Манна–Уїтні. За рівень вірогідності приймали показник вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші за 0,05.

Роботу виконано за кошти державного бюджету.

Результати та обговорення

Ефективність використання алгоритму лікування у хворих на МРТБ, що отримували скорочені режими лікування на основі лінезоліду, представлені окремо для хворих із різними профілями резистентності.

Ефективність лікування хворих на МРТБ залежно від застосування різних режимів представлено у табл. 2.

У хворих на МРТБ (див. табл. 2) незалежно від тривалості і складу лікування можна досягти

Таблиця 2. Ефективність лікування хворих на МРТБ

Ефективність лікування	Скорочений режим лікування на основі лінезоліду (підгрупа 1а; n = 70)		Індивідуалізований 20-місячний режим (підгрупа 2а; (n = 105)	
	Абс.	%	Абс.	%
Вилікування	65	92,9*	76	72,4
Лікування завершено	0	0	6	5,7
Успішне лікування загалом	65	92,9*	82	78,1
Невдача лікування	4	5,7	6	5,7
Перерване лікування	1	1,4*	16	15,2
Помер	0	0	1	1,0
Рецидиви після успішного лікування	0	0*	4	3,8

Примітка. * Різниця показників статистично відрізняється (p < 0,05).

Таблиця 3. Ефективність лікування у хворих на пре-РРТБ

Ефективність лікування	Скорочений режим лікування на основі лінезоліду (підгрупа 16; n = 35)		Індивідуалізований 20-місячний режим (підгрупа 26; n = 55)	
	Абс.	%	Абс.	%
Вилікування	33	94,3*	27	49,1
Лікування завершене	0	0	2	3,6
Успішне лікування загалом	33	94,3*	29	52,7
Невдача лікування	1	2,8*	11	20,0
Перерване лікування	1	2,8*	13	23,6
Помер	0	0*	2	3,6
Рецидиви після успішного лікування	0	0*	1	1,8

Примітка. * Різниця показників статистично відрізняється ($p < 0,05$).

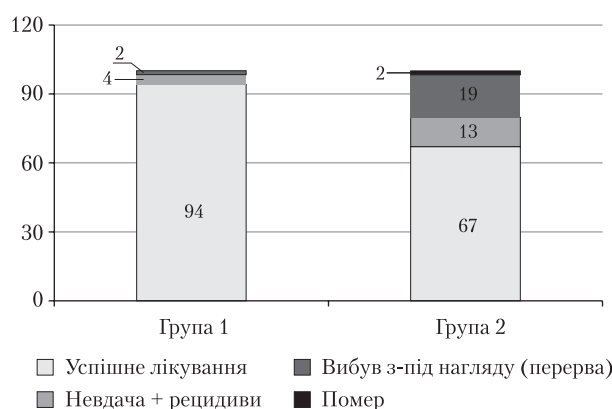


Рис. 3. Ефективність лікування хворих на МРТБ

Примітка. * Різниця показників статистично відрізняється ($p < 0,05$).

успішного лікування у понад 75,0 % хворих. Але в разі скорочення лікування до 12 міс та підсилення його третім бактерицидним препаратом — лінезолідом ефективність його зростає на 14,8 %, передусім за рахунок зменшення «перерваного лікування». У найближчий віддалений період (6—12 міс після завершення лікування) рецидиви виникли тільки у 3,8 % хворих, що отримували режим стандартної тривалості без лінезоліду. Тобто, враховуючи рецидиви, «успішне лікування» отримано у 74,3 %.

Ефективність лікування хворих на пре-РРТБ залежно від застосування різних режимів наведено в табл. 3.

У хворих на пре-РРТБ, незалежно від тривалості і складу лікування, можна досягти успіхів у понад 75,0 % випадків тільки у разі додавання до режиму лінезоліду як одного із препаратів із виразною стерилізуючою та бактерицидною дією за рахунок зменшення не тільки показника «перерване лікування», як у хворих на МРТБ, а і «невдача лікування» та «помер». У найближчий віддалений період (6—12 міс після завер-

шення лікування) рецидиви захворювання виникли тільки у 1,8 % хворих, що отримували режим стандартної тривалості без лінезоліду. Тобто, враховуючи рецидиви, «успішне лікування» отримано у 50,9 % із них.

У хворих на РМРТБ застосування як скороченого з лінезолідом, так і стандартної тривалості режиму без лінезоліду виявилось однаково ефективним: «успішного лікування» було досягнуто в усіх хворих підгрупи 1в та у 10 (76,9 %) — 2в підгрупи ($p > 0,05$).

Перервали лікування протягом ПФ АМБТ 3 хворих підгрупи 2 в. У жодного хворого із груп порівняння не було рецидивів протягом періоду спостереження.

Таким чином, загальну ефективність лікування з використанням алгоритму скороченого 12-місячного режиму АМБТ на основі лінезоліду порівняно із ефективністю режиму стандартної тривалості (між хворими 1-ї та 2-ї груп) представлено на рис. 3.

Додаткове призначення лінезоліду та за рахунок цього скорочення загальної тривалості лікування до 12 міс у раніше не лікованих препаратами 2-го ряду хворих на МРТБ або РМРТБ (без РРТБ) і без контакту із РРТБ сприяло поліпшенню загальної ефективності лікування на 27,1 %, без виникнення рецидивів протягом 6—12 міс після вилікування. Результат «рецидиву» рахували разом із «невдачею лікування», і таких хворих не зараховували в категорію «успішне лікування».

Висновки

Основою алгоритмів призначення та вибору 12-місячних скорочених режимів на основі лінезоліду є врахування: результатів молекулярно-генетичного дослідження та ТМЧ МБТ, відсутності контакту з хворим на РРТБ, прихильності до лікування та її переносності, а

також припинення бактеріовиділення протягом лікування.

Застосування алгоритмів призначення та вибору 12-місячних скорочених режимів на основі лінезоліду дає змогу поліпшити показник «ефек-

тивне лікування» у хворих на МРТБ та РМРТБ на 27,1 % за рахунок зменшення кількості «невдач лікування» на 8,5 %, «перерв» на 16,8 % та уникнути рецидивів туберкульозу протягом 6–12 міс після завершення лікування.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – Н.А. Литвиненко; збір матеріалу – М.В. Погребна, Ю.О. Сенько, О.П. Чоботар, Г.О. Варицька, В.В. Давиденко, Л.В. Щербакова, Н.В. Гранкіна; обробка матеріалу – Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько; написання тексту – Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна; статистичне опрацювання даних – Н.А. Литвиненко; редагування тексту – М.В. Погребна, Ю.О. Сенько.

Список літератури

1. Варицькая А.А. Частота и характер побочных реакций у пациентов с мультирезистентным туберкулезом при проведении сокращенного 12-месячного режима антимикобактериальной терапии // *East Eur. Sci. J.*— 2017.— № 5 (21).— С. 14–18.
2. Литвиненко Н.А., Варицькая А.А., Гранкіна Н.В. и др. Эффективность сокращенного 12-месячного режима химиотерапии на конец интенсивной фазы лечения больных с мультирезистентным туберкулезом легких // *The scientific heritage.*— 2016.— № 5 (5).— Р. 11–16.
3. Литвиненко Н.А., Чоботар О.П. Клінічна демонстрація нових випадків мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу із пре-розширеною резистентністю, клінічне обґрунтування скорочених схем хіміотерапії // *Укр. пульмонол. журн.*— 2016.— № 2.— С. 41–42.
4. Литвиненко Н.А., Чоботар О.П., Давиденко В.В. Эффективность лечения больных на туберкулез легень із пре-розширеною резистентністю в результаті застосування скороченого 12-місячного режиму хіміотерапії з максимальною бактерицидною дією // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.*— 2017.— № 2 (29).— С. 54–60.
5. Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів протягом інтенсивної фази хіміотерапії: пат. 96222 Україна. заявл. 17.07.2014; опубл. 26.01.2015, Бюл. № 2. 1 с.
6. Феценко Ю.І., Литвиненко Н.А., Варицька Г.О. та ін. Эффективность скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз // *Укр. пульмонол. журн.*— 2017.— № 3.— С. 5–8.
7. Феценко Ю.І., Литвиненко Н.А., Варицька Г.О., Сенько Ю.О. Вартість — ефективність скороченого 12-місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.*— 2017.— № 2 (29).— С. 11–17.
8. Черенько С.О., Гранкіна Н.В., Погребна М.В. Тривалість інтенсивної фази хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.*— 2015.— № 4 (23).— С. 7–11.
9. Armand Van Deun et al. Short, Highly Effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2010.— Vol. 182.— P. 684–692.
10. Chee C.B.E., Khin Mar K.W., Sng L-H. et al. The shorter multidrug resistant tuberculosis treatment regimen in Singapore: are patients from South-East Asia eligible? // *Eur. Respir. J.*— 2017.— N 50.— P. 65–72.
11. Chobotar O.P. Acceptability of short-term 12 months regime of chemotherapy in treatment of patients with pre-extensively drug-resistant tuberculosis // *Modern science.*— 2017.— N 5 (II).— С. 90–94.
12. Feshchenko Y.I. Cost-effectiveness shorter 12-month course of treatment based on linezolid in patients with pre-extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis // *The scientific heritage.*— 2017.— N 5 (5).— С. 22–26.
13. Lytvynenko N., Gumenuk M., Varytska H. et al. The efficacy, safety and tolerability of the short 12-month MDR-TB regimen in Ukraine at the expense of using intravenous administration of anti-tuberculosis drugs during intensive phase // *Abstracts of 27th ERS Annual Congress (Italy, Milan, 9–13 september, 2017).*— Milan, 2017.— P. 4522.
14. Lytvynenko N.A. et al. The efficacy, safety and tolerability of the short 12-month pre-XDR-TB regimen in Ukraine // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 2017.— N 11.— Vol. 21.— P. 143.
15. Lytvynenko N.A., Chobotar O.P., Pogrebna M.V. The efficacy, safety and tolerability of the short 12-month pre-XDR-TB regimen in Ukraine at the expense of using intravenous administration of anti-tuberculosis drugs during intensive phase // *Abstracts of 27th ERS Annual Congress 3–7 september.*— 2017.— P. 5115.
16. Stream clinical trial results provide vital insight into nine month treatment regimen for multidrug resistant tuberculosis // *The 48 Union World conference on lung health. Mexico.*— 2017.— P. 271–272.
17. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/tb/publications/lpa-mdr-diagnostics/en/>, accessed 13 May 2016).
18. Trébuq A. et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 2018.— Vol. 22 (1).— P. 17–25.
19. Varytska H. Efficacy safety and tolerability of short 12-month chemotherapy regimen for new multidrug-resistant tuberculosis cases // *Матеріали міжнародного конгресу з медичної і психологічної реабілітації (Київ, 30–31 жовт. 2017 р.).*— К., 2017.— С. 27–29.
20. World Health Organization. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. WHO: Geneva, 2016.— 45 p.

Н.А. Литвиненко¹, М.В. Погребная¹, Ю.О. Сенько¹, О.П. Чеботарь¹, Г.О. Варицкая¹, В.В. Давыденко¹,
Л.В. Щербакoва¹, Н.В. Гранкина²

¹ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновського НАМН Украины», Киев

²КУ «Днепропетровское областное клиническое лечебно-профилактическое объединение», Днепр

Алгоритмы назначения сокращенных 12-месячных режимов лечения на основе линезолида для больных мультирезистентным туберкулезом: первые обнадеживающие результаты

Цель работы — сформулировать четкие алгоритмы применения сокращенных 12-месячных режимов на основе линезолида с показаниями дифференциации в зависимости от профиля резистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) (мультирезистентный туберкулез (МРТБ), туберкулез с прерасширенной резистентностью (пре-РРТБ)), разработать четкие критерии включения/исключения и показания к применению их у больных МРТБ и туберкулезом с расширенной резистентностью (РРТБ) на основе изучения непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Материалы и методы. В проспективное обсервационное исследование «случай—контроль» было включено 370 больных МРТБ, включая пре-РРТБ или риском мультирезистентного туберкулеза (РМРТБ). Для лечения больным основной группы (187 пациентов) до получения теста медикаментозной чувствительности (ТМЧ) МБТ назначали 6 противотуберкулезных препаратов: линезолид (Lzd), левофлоксацин (Lfx), капреомицин (См), протионамид (Рt), циклосерин (Сs), пипразинамид (Z). В случае получения в ТМЧ только мультирезистентности См заменяли на канамицин (Км) и продолжали интенсивную фазу антимикобактериальной терапии (ИФ АМБТ) общей длительностью 5 мес с переходом на поддерживающую фазу антимикобактериальной терапии (ПФ АМБТ) длительностью 7 мес без Км. В случае резистентности к офлоксацину (Ofx) или Км/См заменяли Lfx на моксифлоксацин (Mfx), добавляли изониазид (H) в высоких дозах и продолжали ИФ АМБТ 6 мес с переходом на ПФ АМБТ длительностью 6 мес без См. В случае отсутствия результата ТМЧ у больных РМРТБ продолжали сокращенный режим в течение 5 мес с переходом на ПФ АМБТ длительностью 7 мес без См. Больные контрольной группы (183 пациента) получали индивидуализированные режимы АМБТ стандартной продолжительности — 8 мес ИФ АМБТ и 12 мес ПФ АМБТ без Lzd.

Результаты и обсуждение. У больных МРТБ, которым применяли 12-месячные сокращенные режимы АМБТ, повысилась эффективность лечения на 14,8 %, в первую очередь за счет уменьшения «прерванного лечения». Рецидивы возникли только у 3,8 % больных, которые лечились стандартным режимом без Lzd. У больных пре-РРТБ, которым применяли 12-месячные сокращенные режимы АМБТ, повысилась эффективность лечения на 41,6 % за счет уменьшения не только показателя «прерванного лечения», а и «неудача лечения» и «умер». Рецидивы возникли только у 1,8 % больных, которые лечились стандартным режимом без Lzd. У больных РМРТБ сокращенный и стандартный режимы без Lzd были одинаково эффективными. Рецидивов в течение периода наблюдения не было.

Выводы. Применение алгоритмов назначения и выбора 12-месячных сокращенных режимов на основе Lzd позволяет улучшить показатель «эффективное лечение» у больных МРТБ и РМРТБ на 27,1 % за счет уменьшения количества «неудач лечения» на 8,5 %, «перерывов лечения» — на 16,8 % и избежать возникновения рецидивов туберкулеза в течение 6—12 мес после завершения лечения.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, сокращенный режим химиотерапии, эффективность лечения.

N.A. Lytvynenko¹, M.V. Pogrebna¹, Yu.O. Senko¹, O.P. Chebotar¹, H.O. Varytska¹, V.V. Davudenko¹,
L.V. Sherbacova¹, N.V. Grankina²

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

²SI «Dnipropetrovsk Regional Clinical and Prophylactic Association», Dnipro, Ukraine

Algorithm of use short 12 month regimens for the linezolid based for patients with multidrug-resistant tuberculosis: first encouraging results

Objective – to formulate clear algorithms for use of short 12 month regimens based on linezolid, with differentiation indications depending on the resistance profile of the MBT (MDR, preXDR, risk MDR), develop clear inclusion/exclusion criteria and indications for their use in patients with MDR and XDR, based on the study of direct and longterm treatment outcomes.

Materials and methods. Into the prospective «case–control» study, were enrolled 370 MDR patients (including preMDR) or risk MDR. For the treatment of patients in the main group (187 patients), 6 anti-TB drugs were administered before receiving the result of the DST: linezolid (Lzd), levofloxacin (Lfx), capreomycin (Cm), prothionamide (Pt), cycloserine (Cs), pyrazinamide (Z). In the case of MDR's DST, Cm was replaced with kanamycin (Km) and an intensive phase of antimycobacterial therapy lasted a total duration of 5 months, and then a continuation phase of chemotherapy of 7 months without Km. In the case of obtaining resistance to Ofloxacin (Ofx) or Km/Cm, replacing Lfx with moxifloxacin (Mfx), high dose isoniazid (H) was added, and continued with an intensive phase of 6 months, with a transition to a continuation phase with a duration of 6 months without Cm. In the absence of the result of DST in patients with risk of MDR, the shortened regimen were continued for 5 months, followed by a continuation phase of 7 months without Cm. Individualized chemotherapy regimens without linezolid with standard duration of 20 months were used in 183 control group patients (8 months – an intensive phase and 12 months of continuation phase).

Results and discussion. In patients with MDR, who used 12 month regimens, an increase in effective treatment by 14.8 % was determined primarily by reducing «lost of follow-up». Relapse occurred only in 3.8 % of patients treated with standard regimen without linezolid. In patients with preMDR, who used 12 month regimens, an increase in effectivity of treatment by 41.6 % was found due to a reduction in not only the «lost of follow-up» but also the «treatment failure» and «die». Relapse occurred only in 1.8 % of patients treated with the standard regimen without linezolid. In patients with risk MDR, the use of both regimens without Lzd was found to be equally effective. There were no relapse during the observation period.

Conclusions. The use of algorithms for the appointment and selection of short 12 month regimens based on linezolid can improve the outcome of «effective treatment» in patients with MDR and risk MDR by 27.1 % due to a reduction in the number of «treatment failure» by 8.5 %, «lost of follow-up» on 16.8 % and avoid relapse of tuberculosis within 6–12 months after the end of treatment.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, short chemotherapy regimen, effectivity of treatment.

Контактна інформація:

Погребна Марина Віталіївна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу хіміорезистентного туберкульозу
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
Тел. (044) 275-41-33
E-mail: pogrebna@ifp.kiev.ua, mvpogrebna@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 13 червня 2018 р.



В.М. Жадан, В.І. Коржов

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

Корекція мексидолом метаболічних порушень при експериментальній емфіземі легень

Мета роботи — вивчити ефективність дії мексидолу на систему ПОЛ/АОЗ в умовах експериментальної емфіземи легень.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 58 статевозрілих білих щурах з масою тіла 180—200 г. Модель папаїнової емфіземи легень (ЕЛ) відтворено шляхом одноразового інтратрахеального введення під легким ефірним наркозом 0,5 мл розчину папаїну у дозах 50, 75 та 100 мг/кг. Протягом 2 тиж після введення папаїну їм призначали мексидол по 25 мг/кг внутрішньом'язово щодня. Визначали вміст малонового діальдегіду і активність глутатінозалежних ферментів.

Результати та обговорення. Досліджено і оцінено показники оксидантно-антиоксидантної системи крові щурів із експериментальною ЕЛ залежно від дози папаїну й вплив на них мексидолу. Через 2 тиж після моделювання ЕЛ при всіх дозах папаїну спостерігаються порушення у системі ПОЛ/АОЗ: вірогідне підвищення вмісту малонового діальдегіду в еритроцитах та зниження активності основних глутатінозалежних ферментів. Призначення мексидолу незалежно від дози папаїну супроводжується зниженням інтенсивності процесів ліпопероксидації, підвищенням активності ферментів ГТ, ГР та ГПО.

Висновки. Метаболічні порушення при експериментальній емфіземі легень підлягають корекції мексидолом. Він сприяє зниженню концентрації продуктів ПОЛ, активізації глутатінозалежних ферментів у крові.

Ключові слова

Емфізема легень, мексидол, малоновий діальдегід, глутатінозалежні ферменти.

Емфізема легень (ЕЛ) посідає одне з провідних місць серед захворювань органів дихання як за поширеністю, так і тяжкістю виявів [2]. Поряд із хронічним обструктивним бронхітом і бронхіальною астмою належить до групи хронічних обструктивних захворювань легень. Захворюваність на цю недугу постійно зростає, особливо осіб літнього віку. На автопсії емфізему виявляють у понад 60 % пацієнтів, що вмерли після 60 років, хоча клініцисти ставлять цей діагноз у менше ніж 20 % випадків. Значна поширеність цього захворювання, прогресуючий перебіг, тимчасова непрацездатність і рання інвалідиза-

ція хворих через розвиток дихальної недостатності та легеневого серця наносять значний економічний збиток, що свідчить про нестачу розробок про біохімічні механізми порушень і можливості їхньої корекції за згаданої патології [1].

Одним із основних вторинних травмівних чинників при ЕЛ є оксидативний стрес, який супроводжується активізацією перекисного окиснення ліпідів, окисною модифікацією білків, змінами в ферментативній та неферментативній ланках антиоксидантної захисної системи [3, 7, 11, 12]. Гіпоксія є однією з найголовніших причин активізації процесів вільнорадикального й пероксидного окиснення та розвитку оксидативного стресу [5, 9, 15]. Надійність захисту клітин від травмівного впливу вільних

радикалів і продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) залежить від ступеня збалансованості в системі антиоксидантного захисту (АОЗ). В умовах утрудненого дихання і гіпоксії біологічні антиоксиданти та антиоксидантні ферменти відіграють істотну роль у процесах окиснення й відновлення та компенсаторно-приспосовних механізмах, у розвитку адаптаційних процесів за патологічного стану [5, 13].

Бурштинова кислота і її похідні впливають на клітинний метаболізм і транспорт вільного кисню в тканинах. Її препарати мають властивості антиоксидантів як фармакологічні засоби для захисту тканин від патологічних станів на тлі гіпоксії [6, 11]. Тому видається цілком виправданим використання мексидолу — антиоксиданта похідного 3-оксипіридину з метою корекції метаболічних порушень при ЕЛ. Мексидол належить до мембраноактивних антиоксидантів і здатний інгібувати перекисне окиснення ліпідів біомембран та модифікувати їхню функціональну активність, є одним із препаратів широкого спектра антиоксидантної дії.

Мета роботи — вивчити ефективність дії мексидолу на систему ПОЛ/АОЗ в умовах експериментальної емфіземи легень.

Роботу виконано за кошти держбюджету.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проведено на 58 статевозрілих безпородних білих щурах обох статей з масою тіла 180–200 г, яких утримували на стандартній дієті віварію.

Експериментальну папаїнову ЕЛ відтворювали шляхом одноразового інтратрахеального введення під легким ефірним наркозом 0,5 мл розчину папаїну у дозах 50 мг/кг, 75 мг/кг та 100 мг/кг відповідно [8].

Згідно з дозою папаїну тварин розподілили на три групи: перша — контроль (інтактні щури); друга — з ЕЛ; третя — з ЕД, яким щодня протягом 2 тиж ввели мексидол внутрішньом'язово в середньотерапевтичній дозі 25,0 мг/кг.

Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом.

Об'єктом дослідження були відмиті від плазми і гемолізовані еритроцити щурів. Матеріал для дослідження брали за суворого дотримання правил роботи з експериментальними тваринами [10].

Про активність процесів ліпопероксидації судили за рівнем малонового діальдегіду (МДА).

Стан захисної антиоксидантної системи оцінювали за активністю глутатіонозалежних ферментів: глутатіон-S-трансферази (ГТ), глутатіон-редуктази (ГР) та глутатіон-пероксидази (ГПО).

Математичний аналіз даних виконували з використанням методу варіаційної статистики за стандартними ліцензійними комп'ютерними програмами. Різницю між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Вірогідною вважали різницю в разі ймовірної похибки до 5 % ($p < 0,05$).

Результати та обговорення

Інтратрахеальне введення тваринам папаїну закономірно супроводжувалось розвитком емфіземи, що підтверджувалось гістоморфологічними дослідженнями тканини легень. Отримані результати свідчать про залежність ступеня емфіземи від дози папаїну. Гістологічні зміни легеневої тканини в разі застосування папаїну в дозі 50 мг/кг свідчать про I ступінь (слабко виразний), 75 та 100 мг/кг — приблизно про I–II.

Одним із можливих критеріїв розвитку ЕЛ може бути стан перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи, оскільки ці системи контролюють стан клітинних мембран як у нормі, так і в разі патологічних станів, їхня рівновага забезпечує нормальну проникність мембран та іонний транспорт, регулює біоенергетичні реакції мітохондрій, впливає на репарацію клітинних мембран, а зміна властивостей клітинних мембран — одна зі складових будь-якого патологічного процесу [3, 5].

У разі розвитку експериментальної ЕЛ стан вільнорадикального окиснення оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду (МДА) в еритроцитах як вторинного продукту окиснення, підвищення якого свідчить про активізацію окисних процесів на мембранах клітин. МДА утворюється в процесі окисної деструкції ліпідів, зміна його кількості є методом раннього виявлення метаболічних порушень у організмі, навіть на доклінічній стадії захворювання [9, 15].

Введення тваринам папаїну в дозі 50 мг/кг через 2 тиж призводило до вірогідного збільшення вмісту МДА на 18,4 % порівняно з контролем. У еритроцитах тварин після введення їм папаїну в дозі 75 мг/кг також через 2 тиж збільшувався вміст МДА на 22,6 %, по 100 мг/кг — на 26,6 % відносно показників інтактних тварин (таблиця).

Таким чином, вміст МДА в еритроцитах щурів з ЕЛ вірогідно підвищувався після введення всіх досліджуваних доз папаїну. Простежується певна залежність від дози папаїну, яку застосовували для моделювання ЕЛ.

Комплекс ферментів ГПО, ГТ і ГР в умовах окисного стресу є найпотужнішою лінією антиоксидантного захисту. Глутатіонозалежні ферменти обмежують процеси ПОЛ і виявляють

Таблиця. Вплив мексидолу на рівень продуктів ліпопероксидації та активність глутатінозалежних ферментів у крові при експериментальній ЕЛ ($M \pm m$, $n = 8-10$)

Група	Термін дослідження	Показники			
		МДА, мкмоль/мл ер.	ГР, мкмоль НАДФН \times (хв/г Hb) ⁻¹	ГТ, мкмоль GSH \times (хв/г Hb) ⁻¹	ГПО, мкмоль GSH \times (хв/г Hb) ⁻¹
I – інтактні тварини (контроль)		61,36 \pm 2,68	3,45 \pm 0,19	2,13 \pm 0,15	276,04 \pm 14,60
II (ЕЛ):	–	–	–	–	–
папаїн по 50 мг/кг	2 тиж	72,67 \pm 2,16*	2,46 \pm 0,17*	1,78 \pm 0,13	205,40 \pm 18,66*
папаїн по 50 мг/кг + мексидол	2 тиж	50,09 \pm 2,02*#	2,75 \pm 0,29	2,89 \pm 0,31*#	277,09 \pm 15,70#
папаїн по 75 мг/кг	2 тиж	75,20 \pm 5,49*	2,06 \pm 0,16*	1,74 \pm 0,10*	232,74 \pm 16,62
папаїн по 75 мг/кг + мексидол	2 тиж	56,80 \pm 4,14#	2,62 \pm 0,16	2,35 \pm 0,11#	294,38 \pm 17,22#
папаїн по 100 мг/кг	2 тиж	77,68 \pm 2,82*	2,32 \pm 0,12*	2,10 \pm 0,04	170,84 \pm 10,41*
папаїн по 100 мг/кг + мексидол	2 тиж	42,84 \pm 0,89*#	2,85 \pm 0,15	2,75 \pm 0,12*#	292,35 \pm 16,40#

Примітка. * Різниця показників відносно інтактних щурів вірогідна ($p < 0,05$); # різниця показників відносно щурів з ЕЛ без введення мексидолу вірогідна ($p < 0,05$).

мембраностабілізуючий ефект шляхом детоксикації H_2O_2 і відновлення нестабільних органічних гідропероксидів клітинних мембран. Ступінь порушення системи глутатіону, зокрема й декомпенсацію її функціональних можливостей, мабуть, слід оцінювати не тільки за такими параметрами, як рівень відновленого глутатіону й сульфгідрильних груп білків, але й за рівнем активності ферментів обміну глутатіону, що входять до неї [4, 14].

Отже, зміни ферментативної ланки обміну глутатіону беруть участь у патогенезі ЕЛ.

Порівняльна оцінка динаміки активності глутатінозалежних ферментів у еритроцитах дала змогу виявити такі закономірності. Зміни активності в разі введення різних доз папаїну не пов'язані з виразністю ЕЛ.

На підставі порівняльної оцінки динаміки активності ГР у еритроцитах виявлено такі закономірності. За дози папаїну 50 мг/кг через 2 тиж після моделювання патології знижувалася активність ГР на 28,7 % відносно контролю (див. таблицю). У разі введення 75 мг/кг активність ГР вірогідно знижувалася на 40,3 %, 100 мг/кг – на 32,8 %.

ГТ посідає одне із центральних місць у механізмах природної детоксикації, включно з особистою участю у процесах як кон'югації, так і захисту клітини від органічних гідропероксидів. У зміні активності ГТ при експериментальній ЕЛ виявлено такі особливості: у разі введення папаїну в дозі 50 мг/кг активність ГТ мала тенденцію до зниження, тобто через 2 тиж після моделювання патології була невірогідно знижена на 16,4 % порівняно з контролем. У разі засто-

сування папаїну в дозі 75 мг/кг вона вірогідно знижувалася на 18,3 %, проте після призначення папаїну по 100 мг/кг майже не відрізнялася від контролю (див. таблицю).

В умовах окисного стресу особливо важлива роль ГПО, бо вона запобігає виникненню й розвитку пероксидації, усуває її джерела й продукти, ГПО є одним із найважливіших компонентів ферментативної антиоксидантної системи [4]. Ми встановили, що розвиток ЕЛ супроводжувався зниженням ферментативної активності ГПО у крові лабораторних тварин. Через 2 тиж після введення папаїну в дозі 50 мг/кг активність ферменту вірогідно знижувалася на 25,6 % порівняно з контролем. У разі застосування дози папаїну 75 мг/кг через 2 тиж вона мала тенденцію до зниження, тобто була невірогідно знижена на 15,7 %, а після введення щурам папаїну по 100 мг/кг вірогідно знижувалася на 38,1 %. Така метаболічна особливість може свідчити про високу інтенсивність системного оксидативного стресу.

Отже, можна зазначити, що при ЕЛ знижується активність основних глутатінозалежних ферментів у крові, що свідчить про зниження процесів антиоксидантного захисту, яке може призводити до системних метаболічних порушень. Не встановлено чітких закономірностей між згаданими біохімічними порушеннями і дозою папаїну.

Таким чином, при ЕЛ порушується координація метаболічних процесів, що призводить до низької збалансованості пристосовних реакцій організму, одними із яких є баланс системи перекисного окиснення ліпідів й антиоксидантної активності. Результати дослідження свідчать

про порушення в системі антирадикального та антипероксидного захисту. Зниження антиоксидантного захисту й неконтрольоване посилення процесів перекисного окиснення ліпідів є однією з важливих ланок патогенезу легеневого набряку. При цьому в крові виявляють високі концентрації продуктів перекисного окиснення ліпідів, зокрема малонового діальдегіду, що може призвести до дестабілізації клітинних мембран.

Зміни в оксидантно-антиоксидантній системі, які виникали в разі експериментальної ЕЛ, підлягають корекції за допомогою мексидолу. Він сприяє зниженню інтенсивності перекисного окиснення ліпідів у крові. Так, у разі застосування папаїну в дозі 50 мг/кг для моделювання ЕЛ введення мексидолу протягом 2 тиж сприяло вірогідному зниженню концентрації МДА на 31,1 % (див. таблицю). При ЕЛ, що була змодельована шляхом введення папаїну по 75 та 100 мг/кг, застосування мексидолу протягом 2 тиж сприяло нормалізації вмісту МДА в крові. Кількість МДА вірогідно знизилася на 24,5 та 44,9 % відповідно.

Таким чином, мексидол справляв виразний індукуючий вплив на активність глутатіонозалежних ферментів у крові щурів з експериментальною ЕЛ. Введення мексидолу з лікувальною метою протягом 2 тиж при дозі папаїну 50 мг/кг супроводжувалося вірогідним підвищенням активності ферменту ГТ на 59,4 % відносно показників тварин з ЕЛ без корекції цим препаратом. Активність ферменту ГПО підвищувалася під дією мексидолу на 34,9 %, активність ГР мала тенденцію до підвищення, її активність невірогідно зростала на 11,8 % порівняно з показниками у тварин з ЕЛ без введення мексидолу.

При експериментальній ЕЛ, змодельованій шляхом введення папаїну в дозі 75 мг/кг, встановлено вірогідне підвищення активності ферменту ГТ на 35,1 % порівняно з показниками у щурів без лікування, активність ферменту ГПО вірогідно підвищувалася на 26,5 %, ГР — на

27,2 % порівняно з показниками у тварин з ЕЛ без введення мексидолу, однак залишалася вірогідно нижчою за норму (див. таблицю).

Після застосування мексидолу з лікувальною метою протягом 2 тиж спрямованість змін активності глутатіонозалежних ферментів у крові тварин з експериментальною ЕЛ, змодельованою шляхом введення папаїну в дозі 100 мг/кг, була такою, як за інших доз папаїну, тобто активність ферментів ГТ і ГПО нормалізувалася, а ГР мала тенденцію до підвищення. Після введення мексидолу підвищувалася активність ГТ на 31,0 %, ГПО — на 71,1 %, ГР — на 22,8 % відносно щурів з ЕЛ без лікування препаратом.

Таким чином, встановлено, що незалежно від дози папаїну мексидол має виразний реактивуєчий вплив на ферменти ГР, ГТ та ГПО.

Висновки

Розвиток емфіземи легень призводить до активізації процесів перекисного окиснення та пригнічення активності редокс-системи глутатіону. Метаболічні порушення в разі експериментальної ЕЛ підлягають корекції мексидолом. Застосування мексидолу з лікувальною метою протягом 2 тиж сприяло зниженню концентрації МДА — вторинного продукту ПОЛ, супроводжувалося виразним індукуючим ефектом на функціональний стан глутатіонозалежної ферментної системи, яка забезпечує численні процеси метаболізму в тваринних клітинах. Ступінь коригуючої дії препарату, його антиоксидантні властивості та ефект впливу на досліджені біохімічні системи не залежать від дози папаїну.

Дані про коригуючий вплив мексидолу на функціональний стан системи глутатіону й процесів ПОЛ у крові тварин з експериментальною емфіземою легень підтверджують припущення про те, що ушкодження досліджуваних біохімічних систем посідають важливе місце в механізмах формування згаданого захворювання.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція й дизайн дослідження — В.І. Коржов, В.М. Жадан; збір і обробка матеріалу, статистична обробка даних, написання тексту — В.М. Жадан.

Список літератури

1. Аверьянов А.В. и др. Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ // Пульмонология.— 2008.— № 3.— С. 35–41.
2. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: новое о патогенетических механизмах // Современные технологии в медицине.— 2011.— № 1.— С. 112–116.
3. Калматов Р.К., Жолдошев С.Т. Роль механизмов вільнорадикального окиснення в патогенезі локальної поразки верхніх дихальних шляхів // Молодий учений.— 2015.— № 10.— С. 417–422.
4. Минаева Л.В. Экспериментальная оценка роли изменений системы глутатиона в реализации побочных цитотоксических эффектов повторного введения циклофосфана: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.20, 03.00.04.— СПб, 2007.— 178 с.
5. Муравлева Л.Е., Ключев Д.А., Демидчик Л.А., Колесникова Е.А. Роль окислительного стресса в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Успехи современного естествознания.— 2012.— № 9.— С. 12–16.
6. Нечипуренко Н.И., Василевская Л.А., Грибоедова Т.В. и др. Эффективность применения мексидола при экспериментальной ишемии головного мозга // Бюл. экспер. биол. и мед.— 2006.— Приложение 1.— С. 224–229.
7. Русинчук Я.І. та ін. Біохімічні та фізіологічні зміни в крові

- при експериментальній емфіземі // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.— 2016.— № 3.— С. 65–67.
8. Серебровская М.Т., Шишканов В.В., Айтуков М.Т. Сурфактантная система легких при экспериментальной папаиновой эмфиземе // Пат. физиол. и эксперим. тер.— 1982.— № 5.— С. 63–64.
 9. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология.— 2006.— № 5.— С. 122–126.
 10. Червонская Г.П., Панкратова Г.П., Миронова Л.А. Этика медико-биологического эксперимента в доклинических исследованиях // Токсикологический вестник.— 1998.— № 3.— С. 2–8.
 11. Boots A.W., Haenen G.R., Bast A. Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J.— 2003.— Vol. 22, suppl. 46.— P. 14–27.
 12. Fischer B.M., Pavlisko E., Voynow J.A. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance and inflammation // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.— 2011.— Vol. 6.— P. 413–421.
 13. Lin J.L., Thomas P.S. Current perspectives of oxidative stress and its measurement in chronic obstructive pulmonary disease // COPD.— 2010.— Vol. 7, N 4.— P. 291–306.
 14. Miller D.P. Purification and characterization of a glutathione dependent dehydroascorbate reductase from human erythrocytes // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1995.— Vol. 64, N 3.— P. 485–491.
 15. Vucević D., Radosavljević T., Zunić S., Dordević-Denić G., Pešić B.C., Radak D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of pulmonary emphysema // Med. Pregl.— 2005.— Vol. 58, N 9–10.— P. 472–477.

В.Н. Жадан, В.И. Коржов

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

Коррекция мексидолом метаболических нарушений при экспериментальной эмфиземе легких

Цель работы — изучить эффективность действия мексидола на систему ПОЛ/АОЗ при экспериментальной эмфиземе легких.

Материалы и методы. Исследования проведены на 58 половозрелых белых крысах с массой тела 180–200 г. Модель папаиновой эмфиземы легких (ЭЛ) воспроизведена путем одноразового интратрахеального введения под легким эфирным наркозом 0,5 мл раствора папаина в дозах 50, 75 и 100 мг/кг. На протяжении 2 нед после введения папаина им вводили мексидол в дозе 25 мг/кг внутримышечно ежедневно. Определяли количество малонового диальдегида и активность глутатионзависимых ферментов.

Результаты и обсуждение. Исследованы и оценены показатели оксидантно-антиоксидантной системы крови крыс с экспериментальной ЭЛ в зависимости от дозы папаина и влияние на них мексидола. Через 2 нед после моделирования ЭЛ при всех дозах папаина отмечают нарушения в системе ПОЛ/АОЗ: достоверное повышение количества малонового диальдегида в эритроцитах и снижение активности основных глутатионзависимых ферментов. Применение мексидола независимо от дозы папаина приводит к снижению интенсивности процессов липопероксидации, повышению активности ферментов ГТ, ГР и ГПО.

Выводы. Метаболические нарушения при экспериментальной эмфиземе легких подлежат коррекции мексидолом. Он способствует снижению концентрации продуктов ПОЛ, активизации глутатионзависимых ферментов в крови.

Ключевые слова: эмфизема легких, мексидол, малоновый диальдегид, глутатионзависимые ферменты.

V.M. Zhadan, V.I. Korzhov

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

Correction of mexidol metabolic disorders in experimental pulmonary emphysema

Objective — to study the effectiveness of mexidol on the lipid peroxidation system/antioxidant protection in experimental pulmonary emphysema (PE).

Materials and methods. The study is undertaken on 58 mature white rats weighing 180–200 g. The model of papainic emphysema in animals was reproduced by a single intratracheal injection under light ether anesthesia with 0,5 ml of papain solution at doses of 50 mg/kg, 75 mg/kg and 100 mg/kg of body weight. For 2 weeks after the administration of the papaini to animals, mexidol was administered at a dose

of 25 mg/kg intramuscular every day. The amount of MDA and the activity of glutathione-dependent enzymes were determined.

Results and discussion. Indices of the oxidant-antioxidant system in rat's blood with experimental PE depending on the dose of papain and influence on them of mexidol were investigated. It was found that in 2 weeks after PE modeling at all doses of papain, there was a violation in the lipid peroxidation system/antioxidant protection: a significant increase in the amount of MDA in erythrocytes and a decrease in the activity of the main glutathione-dependent enzymes. It has been proven that the use of mexidol for therapeutic purposes, regardless of the dose of papain, leads to a decrease in the intensity of lipid peroxidation processes, an increase in the activity of GT, GR and GPO enzymes.

Conclusions. The revealed metabolic disturbances in experimental PE are subject to correction by mexidol. Using of mexidol for therapeutic purposes helps to reduce the concentration of lipid peroxidation products, the activation of glutathione-dependent enzymes in the blood.

Key words: pulmonary edema, mexidol, malonic dialdehyde, glutathione-dependent enzymes.

Контактна інформація:

Жадан Вікторія Миколаївна, к. біол. н., ст. наук. співр. лабораторії мікробіології і біохімії
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
Тел. (044) 275-40-00
E-mail: vikki.nik@i.ua

Стаття надійшла до редакції 13 червня 2018 р.



P.A. Dyachenko¹, A.G. Dyachenko²

¹ Center of Infectious Disorders of the Nervous System
SI «L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infection
Diseases of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

² Sumy State University, Sumy, Ukraine

Tuberculous meningoencephalitis in patient co-infected with herpes simplex virus

Objective – to pay attention of clinicians to sterile meningoencephalitis, which in fact can be caused by mycobacteria tuberculosis.

Materials and methods. The routine lab methods were used in the study. The bacterial and viral DNA sequences were quantified by real-time PCR. Smear microscopy using the Ziehl-Neelsen stain, and CSF pellet cultivation on the Lowenstein-Jensen medium were used for searching of *M. tuberculosis*.

Results and discussion. A young woman was admitted to our hospital because of fever, headache and hallucinations, and meningeal symptoms. Pleocytosis, decreased level of glucose, HSV-1 DNA and antibodies to the virus were found in CSF sample. Although antibiotics and acyclovir were administered, fever, hallucinations and meningeal signs intensified. A second CSF sample contained higher level of cytotosis and a «spider-web» cloth (SWC). So, tuberculosis was regarded as the most likely cause of the disease. Later, when *M. tuberculosis* DNA was revealed in CSF, the diagnosis was confirmed. The patient started receiving antituberculous treatment with good effect.

Conclusions. The possibility of latent involvement in the process of *M. tuberculosis* should be kept in mind in any cases of sterile meningoencephalitis. An empiric trial of antituberculosis therapy may be useful in other cases of apparently idiopathic meningoencephalitis.

Key words

Tuberculosis, meningoencephalitis, herpes simplex virus.

1. Introduction

Tuberculous meningoencephalitis (TBM) is one of the most serious clinical forms of extra-pulmonary tuberculosis (TB) with a high mortality rate and disabling neurological sequelae [4]. TBM often has atypical onset and evolution, highly heterogeneous and unspecific clinical symptoms that result in a delayed diagnosis. Prognosis therefore is poor, despite adequate treatment. Often tuberculosis and TBM are observed in people with immunosuppression and, above all, HIV-infected. Beside HIV, other pathogens can suppress immunity and accompany TB. Below we present the case of TBM in a young adult woman co-infected with HSV-1/2.

2. Case Presentation

Patient information

A 22-year-old woman was presented to The Center of Infectious Disorders of the Nervous System (CIDNS, Kyiv, Ukraine) in March 2017 with dizziness, 2-week history of fever, severe frontal headache, a sense of «heaviness» in the head, weakness, memory impairment, cervical and lumbar pain and vomiting during the last 3 days. The patient was in good health until a month before admission to our clinic. After severe stress specific symptoms developed. She was admitted to the local hospital, where she was treated with anti-inflammatory and neuroprotective drugs for 2 weeks. A lumbar puncture (LP) was not performed. Since her fever and intoxication symptoms worsened, she was presented to CIDNS for further follow-up and treatment.

Personal history

The patient denied TB and previous disorders of the CNS. She had no history of immunosuppression.

Clinical findings

On admission, general condition of the patient was severe. Clinical manifestations observed included: fever, headache, weakness. She also experienced visual and auditory hallucinations (critical). The patient presented cranial nerve dysfunctions (rightward-ptosis, eyelid tremor, diplopia), left-beating nystagmus, smoothed leftward-nasolabial fold, mitigated deep tendon reflexes in her lower extremities, reduced muscular strength on the leftward, tremor of the hands during the complicated Barre – test, and dysmetria, which was observed on the finger-to-nose test. Lasseg, Nery, Gordon, Stryumpel, Chaddock, Pussep, Babinsky signs were positive for one or both sides in addition to a stiff neck and meningeal symptoms (Kernig/Brudzinsky).

Diagnostic focus and assessment

A blood test revealed small neutrophilic leukocytosis. CSF analysis showed significant pleocytosis of 247 cells/mm³ (mononuclear cells, 88 %; PMNC, 12 %); glycorrhachia, 1.7 mmol/L; proteinorachia, 0.99 g/L; and CSF/blood glucose ratio, 0.35. HSV-1 DNA and HSV-specific IgG were also revealed in the CSF sample. No other DNA no antibodies to viral and bacterial proteins were detected in the spinal fluid, and blood. Acid-fast bacilli were not found in the smear. CSF culture was sterile. MR brain imaging in T2W, FLAIR, and T1W mode showed a mild expansion of the perivascular space in the projection of basal nuclei of both hemispheres. The regions of hyper intensive MR signal on T2 mode were located in various parts of the right hemisphere (figure).

Taking into account the data, a suspected diagnosis was made: HSV-associated meningoencephalitis. Cefoperazone/sulbactam, dexamethasone, acyclovir, and ademetionine were administered. As a result, the patient's state improved somewhat, however, the second CSF sample obtained 7 days after the collection of the first one showed higher level of cytotosis, 317 (85 % lymphocyte, 15 % PMNC), and lower level of glucose, 0.6 mmol/L. Besides, a «spider-web» cloth (SWC, specific fibrin film) was firstly detected. The chest CT was normal. Accordingly, treatment was completed with isoniazid, ethambutol, rifampicin and levofloxacin. Soon cytotosis began to decrease (189 WCC/ml), glucose to increase (1.2 mmol/L), and neurological signs to regress. Finally, after a week of the second sampling in the third CSF problem. Tuberculosis DNA was found. It allowed the suspected diagnosis



Figure. T2 weighted image of MRI brain showing areas of mild increased signal in the right parietal lobe (made soon after admission)

to be changed on tuberculous meningoencephalitis. Therefore, cefoperazone/sulbactam, and acyclovir were stopped, and streptomycin was added instead. During the next 5 weeks, the complete regression of neurological symptoms (except for finger-to-nose test) was observed. The patient was discharged for outpatient treatment 05/24/2017 with a recommendation for control survey after five-six months. 09/12/2017 control examination was made. There were no complaints, no neurological/meningeal signs. A CSF sample contained 15 cells/mm³, 0.66 g/L of protein, 2.7 mmol/L of glucose, IgG to HSV-1/2, and SWC. No KB-DNA was detected. MRI brain contained no pathologic foci. The patient was recommended to continue anti-TB treatment for at least a year with the checkup.

3. Discussion

Tuberculous meningoencephalitis is a rare but extremely dangerous form of tuberculosis. Only the early treatment allows a patient's recovery. The case presented above highlights the challenges in the diagnosis of TBM. It is of interest primarily because the treatment was an important imperative of the correct diagnosis. Indeed, initially we classified the case as HSV-1-associated meningoencephalitis.

This conclusion was absolutely legitimate because it was based on rigorous, formal criteria: presence of HSV-1 DNA and antibodies to the virus in the sterile CSF. Moreover, the following two weeks' therapy with acyclovir results in complete virology response but not neurological recovery. On the contrary, the patient's state worsened. So, we were forced to revise the treatment strategy: acyclovir was canceled and set of anti-tuberculosis drugs was introduced. Prerequisites for that were high cytosis and appearance of SWC. An empirical treatment soon led to positive dynamic in the patient's state. We think that the reactivation of persistent HSV-infection was triggered by the underlying disease. However, relapse of the HSV-infection had no effect on the pathological process in the brain.

It is known, laboratory diagnosis of TBM based on the results of the routine CSF analysis and imaging data is often inadequate in making a correct diagnosis or even leads to a miss diagnosis. In addition, the diagnosis should be quick, as it is vital [2]. Smear microscopy using the Ziehl-Neelsen stain is

the rapid but low sensitive method. Propagation of *M. tuberculosis* on the Lowenstein-Jensen medium, is very slow, making it impractical for prompt diagnosis [3]. PCR-based methods are the best for rapid and definitive diagnosis of CNS tuberculosis. We used the GeneXpert test with sensitivity of 59.3 % [1]. In the case presented here, the repeated conventional (microscopy, bacteriology) and even modern (PCR) tests for tuberculosis revealed firstly to be negative. So, the diagnosis ex juvantibus was the only choice. Later *M. tuberculosis* DNA was found in some CSF samples that confirmed the diagnosis.

4. Conclusion

In our case report, the treatment allowed us to establish the correct diagnosis; fortunately, we could perform the procedure before the patient developed a critical status. The published evidence and presented here our clinical experience suggest the importance and urgent need to develop new specific and highly sensitive methods to further improve the diagnosis of TBM to reduce mortality.

No conflicts of interest. Participation of authors: concept development, processing of material, text writing – P.A. Dyachenko, A.G. Dyachenko; collection of material – P.A. Dyachenko.

References

1. Cox L.F., Kuijper S., Kolk A.H. Early diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction // *Neurology*.— 1995.— Vol. 45.— P. 2228–2232.
2. Ho J., Marais B.J., Gilbert G.L., Ralph A.P. Diagnosing tuberculous meningitis – have we made any progress? // *Tropical Medicine International Health*.— 2013.— Vol. 18, N 6.— P. 783–793.
3. Kennedy D.H., Fallon R.J. Tuberculous meningitis // *JAMA*.— 1979.— Vol. 241.— P. 264–268.
4. Thwaites G.E., Chau T.T., Stepniewska K. et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features // *Lancet*.— 2002.— Vol. 360.— P. 1287–1292.

П.А. Дьяченко¹, А.Г. Дьяченко²

¹ Центр інфекційних захворювань нервової системи,

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних захворювань ім. Л.В. Громашевського НАМН України», Київ

² Сумський державний університет

Туберкульозний менінгоенцефаліт у хворій, інфікованої вірусом простого герпесу

Мета роботи — звернути увагу лікарів на стерильні менінгоенцефаліти, які насправді можуть бути викликані мікобактеріями туберкульозу.

Матеріали та методи. В роботі були використані рутинні лабораторні методи. Послідовності бактеріальної та вірусної ДНК кількісно визначали за допомогою реал-тайм полімеразної реакції. Для пошуку *M. tuberculosis* осад СМР окрашували за Ziehl-Neelsen і культивували на середовищі Lowenstein-Jensen.

Результати та обговорення. До нашої лікарні була доставлена молода жінка зі скаргами на лихоманку, головний біль та галюцинації. В неї також спостерігались менінгеальні симптоми. У зразку спинномозкової рідини (СМР) відмічений плейоцитоз, знижений рівень глюкози, а також була виявлена ДНК ВПГ-1 та антитіла до вірусу. Попри застосування антибіотиків та ацикловіру стан пацієнтки погіршувався. Другий зразок СМР, отриманий через тиждень після першого, характеризувався більш високим рівнем цитозу та наявністю фібринового згустка, який часто зустрічається при туберкульозному менінгіті. Отже, туберкульоз став вважатися найбільш ймовір-

ною причиною захворювання. Виявлення ДНК *M. tuberculosis* у третьому зразку СМР підтвердило діагноз. Пацієнтка почала отримувати протитуберкульозне лікування з гарним ефектом.

Висновки. У будь-яких випадках стерильного менингоенцефаліту слід мати на увазі можливість прихованого втручання в процес *M. tuberculosis*. Емпіричне призначення протитуберкульозної терапії може бути корисним у випадках ідіопатичного менингоенцефаліту.

Ключові слова: туберкульоз, менингоенцефаліт, вірус простого герпесу.

П.А. Дьяченко¹, А.Г. Дьяченко²

¹ Центр інфекційних захворювань нервової системи

ГУ «Інститут епідеміології та інфекційних захворювань імені Л.В. Громашевського НАМН України», Київ

² Сумський державний університет

Туберкульозний менингоенцефаліт у больної, інфіцированої вірусом простого герпеса

Цель работы — обратить внимание врачей на стерильные менингоэнцефалиты, которые на самом деле могут быть вызваны микобактериями туберкулеза.

Материалы и методы. В работе были использованы рутинные лабораторные методы. Последовательности бактериальной и вирусной ДНК количественно определяли при помощи реал-тайм полимеразной цепной реакции. Для поиска *M. tuberculosis* осадок СМЖ окрашивали по Ziehl-Neelsen и культивировали на среде Lowenstein-Jensen.

Результаты и обсуждение. В нашу больницу была доставлена молодая женщина с жалобами на лихорадку, головную боль и галлюцинации. У нее также наблюдались менингеальные симптомы. В образце спинномозговой жидкости (СМЖ) отмечен плеоцитоз, пониженный уровень глюкозы, а также была обнаружена ДНК ВПГ-1 и антитела к вирусу. Несмотря на применение антибиотиков и ацикловира состояние пациентки ухудшалось. Вторым образцом СМЖ, полученным через неделю после первого, характеризовался более высоким уровнем цитоза и наличием фибринового сгустка, который часто встречается при туберкулезном менингите. Итак, туберкулез стал считаться наиболее вероятной причиной заболевания. Обнаружение ДНК *M. tuberculosis* в третьем образце СМЖ подтвердило диагноз. Пациентка начала получать противотуберкулезное лечение с хорошим эффектом.

Выводы. В любых случаях стерильного менингоэнцефалита следует иметь в виду возможность скрытого вмешательства в процесс *M. tuberculosis*. Эмпирическое назначение противотуберкулезной терапии может быть полезным в случаях идиопатического менингоэнцефалита.

Ключевые слова: туберкулез, менингоэнцефалит, вирус простого герпеса.

Контактна інформація:

Дьяченко Анатолий Григорович, д. мед. н., проф. кафедри гігієни та екології з курсами мікробіології, вірусології та імунології
40021, м. Суми, вул. Гамалея, 1/39
E-mail: agdyak@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 14 серпня 2018 р.



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

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

Вивчення інформативності гістологічного дослідження біопсійного матеріалу для встановлення етіології легеневої дисемінації

Мета роботи — визначити діагностичні стандарти за такими критеріями: чутливість (інформативність), специфічність (діагностична цінність) та точність (результативність) гістологічного методу діагностики для верифікації етіології дисемінованих процесів легень залежно від типу оперативного втручання.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати власних досліджень 216 випадків біопсій легень у 210 пацієнтів. Пацієнтів розділено на групи залежно від способу забору біопсійного матеріалу: I — 105 (48,6 %) хворих, у яких біопсійний матеріал отримано шляхом виконання відеоторакоскопії (ВТС); II — 38 (17,6 %) пацієнтів, у яких біопсійний матеріал отримано під час відеоасистованої торакоскопії (ВАТС) з мініторакотомією; III — 9 (4,17 %) пацієнтів, у яких біопсійний матеріал отримано шляхом відкритої біопсії (ВБ) легень; IV — 64 (29,6 %) хворі, у яких біопсійний матеріал отримано за допомогою трансбронхіальної біопсії легень (ТББЛ).

Результати та обговорення. Високу точність методів ВТС, ВАТС та ВБ легень встановлено під час гістологічного дослідження у 100,0 % випадків. У разі ТББЛ точність та специфічність методу становила 66,7 і 80,0 % відповідно, а результативність — 57,0 %, що пов'язано з помилково негативними, помилково позитивними та неінформативними результатами біопсії (50,0 %). У разі ВТС, ВАТС та ВБ легень при туберкульозному ураженні легень результативність становила 100 %, а ТББЛ — 43 %. У разі ВБ легень результативність сягала 100 % при метастатичному ураженні легень, ВАТС становила 75 %. За мікотичного ураження легень та неспецифічних захворювань органів дихання усі методи біопсії легеневої тканини показали 100,0 %. Серед загального контингенту госпіталізованих переважали хворі з діагнозом: «дисемінований процес у легенях невстановленої етіології» — 121 ((57,6 ± 3,4) %) хворий; «дисемінований процес у легенях у поєднанні з синдромом внутрішньогрудної лімфаденопатії» — 41 ((19,5 ± 2,7) %). Після біопсії з гістологічним дослідженням найчастіше виявляли саркоїдоз — 81 ((37,5 ± 3,3) %) та метастатичне ураження легень — 36 ((16,7 ± 2,5) %). Засвідчено високу чутливість та специфічність гістологічного дослідження в разі ВТС та ВАТС у визначенні етіології дисемінованого процесу в легенях невстановленої етіології — діапазон 75,0—100,0 %. Показники загальної точності гістологічного методу в разі ВТС та ВАТС були приблизно однакові — 94,7 та 95,2 % відповідно. За допомогою ВБ легень 100,0 % верифікації досягнуто при діагнозі: «дисемінований процес у легенях невстановленої етіології», але цей метод є досить складним та небезпечним, передусім для пацієнта. Метод ТББЛ для діагностики дисемінації в легенях вважають найбезпечнішим, проте й найменш результативним, показник точності дорівнював 65,6 %.

Висновки. Найбільшу частину хворих госпіталізують до нашої клініки з діагнозами: «дисемінований процес у легенях невстановленої етіології» та «дисемінований процес у легенях у поєднанні з синдромом внутрішньогрудної лімфаденопатії». Після гістологічного дослідження найчастіше виявляли саркоїдоз та метастатичні ураження легень. У разі відеоторакоскопії та відеоасистованої торакоскопії засвідчено високу чутливість та специфічність гістологічного дослідження — діапазон 75,0—100,0 %. Відкрита біопсія легень дала змогу забезпечити 100,0 % верифікацію при діагнозі:

«дисемінований процес у легенях невстановленої етіології». Метод трансбронхіальної біопсії в разі дисемінації вважають найбезпечнішим, але найменш інформативним (показник точності дорівнював 65,6 %).

Ключові слова

Дисемінація, гістологічне дослідження, інформативність, специфічність.

Дифузні захворювання легень (ДЗЛ) — гетерогенна група патологічних процесів, які об'єднані рентгенологічним синдромом легеневої дисемінації (СЛД). Визначення «дифузний», за міжнародною номенклатурою, означає залучення в патологічний процес усіх часток обох легень, хоча на ранніх етапах це може не справджуватися. Спостерігається тенденція щодо збільшення абсолютної кількості випадків ДЗЛ, які в своїй більшості є складним діагностичним завданням для лікарів різних спеціальностей. СЛД є одним із симптомів багатьох захворювань, що відрізняються причиною, клінічними виявами, методами діагностики, лікуванням та прогнозом. Кількість пацієнтів із СЛД зростає рік у рік, що зумовлено більшими поширеністю, доступністю та інформативністю нових рентгенологічних методів візуалізації. Діагностика етіології СЛД досить складна, особливо у хворих із супутньою кардіологічною патологією та онкологічних хворих. Синдром часто може бути вторинним і виявом захворювання іншої етіології [3, 5].

Діагностика дисемінованих процесів у легенях була й залишається актуальною проблемою практичної медицини. На жаль, відсоток помилок діагнозів досить значний, що безпосередньо впливає на якість та ефективність лікування й подальший прогноз життя хворих. На сьогодні вивчення біоптатів легень залишається надчутливим способом верифікації діагнозу дисемінованого процесу в легенях невстановленої етіології (ДП), водночас як клініко-лабораторні та рентгенологічні ознаки не дають певної інформації для верифікації діагнозу. Забір біопсії дає змогу отримати матеріал для гістологічного дослідження (ГД) й встановлення за результатами верифікованого діагнозу, який забезпечує своєчасне правильне лікування хворих. Зокрема, лікування раку легень неможливе без морфологічного підтвердження, оскільки лише дані про гістологічну структуру пухлини дають змогу вибрати адекватну тактику лікування і визначити його етапи, їхню послідовність у разі комбінованих і комплексних варіантів терапії.

ДЗЛ за етіологічними ознаками можна розподілити на захворювання з відомою етіологією (інфекційні — туберкульоз легень, паразитарні ураження, легеневі мікози; та неінфекційні —

пневмоконіози, екзогенні алергійні альвеоліти та ін.), невідомої природи (саркоїдоз, гістіоцитоз Х, ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт, альвеолярний протеїноз та ін.) і вторинні ураження легень при системних захворюваннях (ревматоїдний поліартрит, системний червоний вовчак, системні васкуліти тощо). Патологоанатомічним субстратом осередкової, або фокусної, тіні при синдромі дисемінації можуть бути запальний екссудат, набряк, грануляції, склероз, карніфікація, пухлинні вузлики, васкуліт, дрібні ателектази, паразити та ін. [3, 5, 10].

На сьогодні біопсія легень з морфологічним дослідженням є методом вибору в діагностиці згаданої патології, а дані попереднього рентгенологічного дослідження дають змогу оцінити потребу в біопсії, встановити вид та місце, провести диференціальну діагностику з іншими захворюваннями органів грудної клітки. Вибір методу біопсії (трансбронхіальна, трансторакальна, відеоторакоскопічна і відкрита біопсія легень) повинен бути мультидисциплінарним: за участю пульмонолога, рентгенолога, анестезіолога та торакального хірурга, щоб за мінімальної травмизації хворого одержати максимальну інформацію про процес у легенях. На цьому етапі діагностики виникає багато питань стосовно виправданості застосування інвазивного методу дослідження. У цьому разі завжди треба порівнювати розмір шкоди, завданої хворому методом дослідження та внаслідок неточності діагностики й помилок у лікуванні [9].

Однак у більшості пацієнтів біопсійні методи застосовують пізно, часом після тривалого лікування та спостереження у лікарів різних спеціальностей. З іншого боку, досі не визначилися, який із цих методів є оптимальним, немає єдиної точки зору на те, який з біопсійних методів повинен бути використаний як початкова процедура у пацієнтів з ДП [2].

Мета роботи — визначити діагностичні стандарти за такими критеріями: чутливість (інформативність), специфічність (діагностична цінність) та точність (результативність) гістологічного методу діагностики для верифікації етіології дисемінованого процесу в легенях невстановленої етіології залежно від типу оперативного втручання.

Роботу виконано за державні кошти.

Матеріали та методи

Для дослідження відібрано 216 біоптатів легень у 210 пацієнтів з подальшим гістологічним дослідженням у ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» за 2013–2017 рр. У 6 хворих після трансbronхіальної біопсії легень (ТББЛ) виконували відеоторакоскопію (ВТС) (4 випадки) та відеоасистовану торакоскопію (ВАТС) (2 випадки) з метою верифікації патологічного процесу в легенях.

Пацієнтів розділено на групи залежно від способу отримання біопсійного матеріалу для гістологічного дослідження. Використано такі види оперативних втручань:

I група – біологічний матеріал отримано за допомогою ВТС – 105 (48,6 %) випадків;

II група – біологічний матеріал отримано під час ВАТС – 38 (17,6 %) випадків;

III група – біологічний матеріал отримано у процесі відкритої біопсії (ВБ) легень – 9 (4,17 %) випадків;

IV група – біологічний матеріал отримано за допомогою ТББЛ – 64 (29,63 %) випадки.

Результати та обговорення

Після порівняння попереднього клінічного діагнозу й результатів гістологічних діагнозів біопсійного матеріалу, отриманого за допомогою різних методів забору біологічного матеріалу, встановлено остаточний клінічний діагноз у кожному випадку, що відповідає клінічним протоколам.

На момент оперативного втручання у хворих були такі попередні клінічні діагнози: «дисемінований процес у легенях невстановленої етіології» – 121 ((57,6 ± 3,4) %) хворий, «дисемінований процес у легенях у поєднанні з синдромом внутрішньогрудної лімфаденопатії» – 41 ((19,5 ± 2,7) %) хворий, «дисемінований процес у легенях невстановленої етіології в поєднанні з синдромом плеврального випоту» та «диференціальна діагностика різних захворювань» – по 15 ((7,1 ± 1,8) %) хворих, «підозра на саркоїдоз органів дихання» – 9 ((4,3 ± 1,4) %) хворих, «підозра на канцероматоз легень» – 5 ((2,4 ± 1,1) %) хворих, «підозра на рідкісні захворювання» (лімфангіоміоматоз, гістіоцитоз Х, синдром Вегенера, «хронічна гранульоматозна хвороба» – 4 ((1,9 ± 0,9) %).

На сьогодні нараховують понад 150 нозологічних одиниць ДП легень. Зі 177 хворих із ДП невстановленої етіології діагноз саркоїдозу органів дихання після ГД було верифіковано у 57 ((32,2 ± 3,5) %) хворих, у 29 ((16,4 ± 2,8) %) – метастатичне ураження легень, у 20 ((7,9 ± 2,0) %) – специфічне (туберкульозне) уражен-

ня легень, в тому числі у 3 ((1,7 ± 1,0) %) – коніотуберкульоз, у 16 ((9,5 ± 2,0) %) – пневмокониоз легень, у 12 ((5,7 ± 1,6) %) хворих виявлено різні захворювання сполучної тканини із залученням легень, у 8 ((3,8 ± 1,3) %) – злоякісний лімфопроліферативний процес (лімфогранульоматоз, неходжкінської лімфоми), у 7 ((3,3 ± 1,2) %) – вірусно-бактеріальні пневмонії, у 4 ((2,3 ± 1,1) %) – пневмонії, спричинені грибовою інфекцією, у 1 ((0,6 ± 0,6) %) – пневмоцистну пневмонію на тлі ВІЛ-інфекції. У 19 ((9,0 ± 2,0) %) хворих – інші захворювання легень (різні форми фіброзуючих альвеолітів, альвеолярний протейноз, дифузна осифікація легень та ін.).

Із 9 пацієнтів з попереднім клінічним діагнозом: «саркоїдоз легень» після ГД діагноз підтверджено у 7 ((77,8 ± 13,9) %), а по одному випадку діагностовано метастатичне ураження та пневмокониоз легень ((11,1 ± 10,5) %).

У разі підозри на метастатичне ураження легень (5 пацієнтів) проведення ГД дало змогу підтвердити діагноз у 4 ((80,0 ± 17,9) %), а в одного виявлено дифузну легенева осифікацію.

За підозри на лімфангіоміоматоз, гранульоматоз Вегенера, гістіоцитоз Х та хронічну гранульоматозну хворобу з первинним імунodefіцитом у 4 ((1,9 ± 0,9) %) пацієнтів морфологічне дослідження забезпечило 100,0 % верифікацію діагнозу.

У 15 ((7,1 ± 1,8) %) хворих у клініці проводили диференціальну діагностику між різними захворюваннями – саркоїдоз, туберкульоз, пневмокониоз, канцероматоз тощо. Після гістологічного дослідження встановлено такі діагнози: у 4 ((26,7 ± 11,4) %) – різні форми пневмокониозу, у 3 ((20,0 ± 10,3) %) – саркоїдоз, пневмоніти при колагенозах та інші захворювання (еозинофільна пневмонія, інтерстиціальна пневмонія, синдром Вегенера).

Загалом питома вага випадків неінформативного біологічного матеріалу в разі гістологічного дослідження становила (1,9 ± 0,9) % (4 пацієнти). Таким чином, проведення різних видів забору легеневої тканини з гістологічним дослідженням біологічного матеріалу у поєднанні з комплексом клініко-рентгенологічних і лабораторних методів дало змогу встановити остаточний клінічний діагноз (табл. 1).

Отже, найчисленнішу групу складають пацієнти з діагнозом: «саркоїдоз органів дихання» (37,5 ± 3,3) %. Значно менший відсоток хворих (16,7 ± 2,5) % становили пацієнти з метастатичним ураженням легень з інших органів. На третьому та четвертому місці – інші захворювання (різні форми фіброзуючих альвеолітів, альвеолярний протейноз, гістіоцитоз, дифузна легенева

Таблиця 1. Остаточний клінічний діагноз залежно від виду оперативного втручання, абс. (%)

Вид патології	I група	II група	III група	IV група	Загалом
Саркоїдоз органів дихання	43 (41)	11 (28)	3 (33,3)	24 (37,5)	81 (37,5)
Різні форми туберкульозу легень	10 (9,5)	6 (15,8)	1 (11,1)	7 (10,5)	24 (11,4)
Пневмоконіози	11 (10,5)	4 (10,5)	1 (11,1)	4 (6,3)	20 (9,3)
Онкогематологія (лімфогранульоматоз, неходжкінські лімфоми)	4 (3,8)	2 (5,3)	1 (11,1)	1 (1,6)	8 (3,7)
Метастатичне ураження легень з інших органів	15 (14,3)	8 (21,1)	1 (11,1)	12 (18,8)	36 (16,7)
Мікотичне ураження легень	1 (1,0)	1 (2,6)	—	1 (1,6)	3 (1,4)
Пневноцистна пневмонія	—	1 (2,6)	—	—	1 (0,5)
Пневмоніт при колагенозах	3 (2,9)	1 (2,6)	—	6 (9,4)	10 (4,6)
Неспецифічні захворювання органів дихання (бактеріально-вірусні пневмонії)	3 (2,9)	2 (5,3)	—	3 (4,7)	8 (3,7)
Інші захворювання органів дихання	15 (14,3)	2 (5,3)	2 (22,2)	6 (9,4)	25 (1,6)
Загалом	105 (100)	38 (100)	9 (100)	64 (100)	216 (100)

осифікація тощо) та туберкульоз легень — (11,6 ± 2,2) % та (11,1 ± 2,1) % відповідно.

Розраховані значення загальних показників стандарту діагностики гістологічного методу дослідження за різних видів забору біологічного матеріалу для встановлення етіології «дисемінованого процесу в легенях» наведено в табл. 2.

Таким чином, практично всі методи забору біологічного матеріалу засвідчують високі показники діагностичних стандартів для гістологічної верифікації «дисемінованих процесів у легенях невстановленої етіології».

На сьогодні саркоїдоз із ураженням легень посідає одне з перших місць у хворих з дисемінацією в легенях невстановленої етіології. У разі різних видів забору біологічного матеріалу для визначення ДП гістологічне дослідження забезпечило високі показники чутливості та специфічності всіх видів забору біологічного матеріалу для встановлення діагнозу: «саркоїдоз органів дихання» — від 84,0 до 100,0 %. Високий рівень точності методів встановлено в разі проведення ВТС, ВАТС та ВБ легень — 100,0 %. Під час проведення ТББЛ точність та специфічність методу становила 66,7 і 80,0 % відповідно, а результа-

Таблиця 2. Загальні поняття діагностичного стандарту в разі гістологічного методу дослідження залежно від виду оперативного втручання

Вид патологічного процесу	I група (n = 105)			II група (n = 38)			III група (n = 9)			IV група (n = 64)		
	Чутливість	Специфічність	Точність	Чутливість	Специфічність	Точність	Чутливість	Специфічність	Точність	Чутливість	Специфічність	Точність
Саркоїдоз органів дихання	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	84,0	89,0	66,7
Різні форми туберкульозу легень	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	67,0	80,0	57,0
Пневмоконіози	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	67,0	50,0
Онкогематологія (лімфогранульоматоз, неходжкінські лімфоми)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	—	—
Метастатичне ураження легень з інших органів	93,0	100,0	93,0	75,0	100,0	75,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	92,0
Мікотичне ураження легень	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	—	—	—	100,0	100,0	100,0
Пневноцистна пневмонія	—	—	—	100,0	100,0	100,0	—	—	—	—	—	—
Пневмоніт при колагенозах	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	—	—	—	50,0	50,0	17,0
Неспецифічні захворювання органів дихання (бактеріально-вірусні пневмонії)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	—	—	—	100,0	100,0	100,0
Інші захворювання органів дихання	93,0	93,0	87,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	83,0

Таблиця 3. Порівняльний аналіз загальних діагностичних стандартів у разі гістологічного методу дослідження залежно від виду оперативного втручання, %

Вид оперативного втручання	Гістологічне дослідження		
	Чутливість (\pm ДІ ⁹⁵)	Специфічність (\pm ДІ)	Точність (\pm ДІ)
Відеоторакоскопія (n = 105)	98,0 \pm 2,7	99,0 \pm 1,9*	95,2 \pm 4,1*
Відеоасистована торакаоскопія (n = 38)	94,7 \pm 7,1	100,0 \pm 9,7	94,7 \pm 7,1*
Відкрита біопсія легень (n = 9)	100,0 \pm 36,2	100,0 \pm 36,2	100,0 \pm 36,2
Трансбронхіальна біопсія легені (n = 64)	87,5 \pm 8,1	89,4 \pm 7,5	65,6 \pm 11,6

Примітка. *95 % довірчий інтервал (ДІ); * різниця статистично значуща порівняно з методом трансбронхіальної біопсії легені (p < 0,05).

тивність була значно меншою (57,0 %), що пов'язано з наявністю помилково негативних, помилково позитивних та неінформативних результатів біопсії (50,0 %). Встановлено 100,0 % показники загальних діагностичних стандартів за туберкульозного ураження легень під час виконання ВТС, ВАТС та відкритої біопсії легень. Проте показники діагностичних стандартів ТББЛ були значно нижчими, що пов'язано з помилково негативним та помилково позитивним результатами біопсії (43,0 %).

Тільки в разі відкритої біопсії легені встановлено 100,0 % показники діагностичних стандартів у хворих із метастатичним ураженням легень. Найнижчі показники виявилися для методу ВАТС, чутливість та точність методу становила 75,0 % відповідно, що пов'язано з помилково негативним результатом дослідження.

У хворих з мікотичним ураженням легень та неспецифічними захворюваннями органів дихання всі методи біопсії легеневої тканини засвідчили 100,0 % показники діагностичних стандартів.

Метод ТББЛ виявив найнижчі результати для встановлення діагнозу пневмоніту при системних захворюваннях сполучної тканини. Якщо чутливість та специфічність методу ТББЛ досягла 50,0 %, то його точність становила лише 17,0 %, практично через неінформативні результати дослідження.

Наступним етапом нашого дослідження було порівняння загальної чутливості, специфічності (діагностичної цінності) та точності (результативності) гістологічного методу дослідження залежно від типу оперативного втручання (табл. 3).

Отже, для визначення етіології дисемінованого процесу в легенях невстановленої етіології найбільш доцільно використовувати відкриту біопсію легень. Усі показники діагностичних стандартів у разі гістологічного методу становили 100,0 %. Проте цей метод є досить складним та небезпечним, насамперед для пацієнта. Мето-

ди ВТС та ВАТС з біопсією легені також засвідчили високі результати діагностичних стандартів. Найбезпечнішим, проте і найменш результативним є метод ТББЛ (показники точності дорівнювали 65,6 %). Але на першому етапі дослідження у разі «дисемінованого процесу в легенях невстановленої етіології» згаданий метод є першочерговим.

Висновки

Отже, можна зробити такі висновки:

- серед загального контингенту під час госпіталізації в клініку переважали хворі з діагнозами: «дисемінований процес у легенях невстановленої етіології» — 121 ((57,6 \pm 3,4) %) та «дисемінований процес у легенях у поєднанні з синдромом внутрішньогрудної лімфаденопатії» — 41 ((19,5 \pm 2,7) %);
- після біопсії з гістологічним дослідженням найчастіше діагностували саркоїдоз — 81 ((37,5 \pm 3,3) %) та метастатичне ураження легень — 36 ((16,7 \pm 2,5) %);
- встановлено високу чутливість та специфічність гістологічного дослідження в разі застосування відеоторакоскопії та відеоасистованої торакаоскопії у визначенні етіології дисемінованого процесу в легенях невстановленої етіології — діапазон (75,0–100,0 %);
- показники загальної точності гістологічного методу в разі застосування відеоасистованої торакаоскопії та відеоторакоскопії були приблизно однакові — 94,7 та 95,2 % відповідно;
- проведення відкритої біопсії легень дало змогу забезпечити 100,0 % верифікацію діагнозу при діагнозі: «дисемінований процес у легенях невстановленої етіології», але цей метод є досить складним та небезпечним, передусім для пацієнта;
- використання ТББЛ для діагностики дисемінації в легенях вважають найбезпечнішим, проте й найменш результативним методом, показник точності становив 65,6 %.

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

Список літератури

1. Ліска І.В. та ін. Ефективність трансбронхіальної біопсії легень в діагностиці захворювань органів дихання // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії.— 2014.— № 1.— Т. 18.— С. 13–18.
2. Овчинников А.А. Диагностические и лечебные возможности современной бронхоскопии // Рос. мед. журн.— 2000.— № 12.— С. 515–522.
3. Овчинников А.А. Диагностическое значение трахеобронхоскопии при бронхолегочных заболеваниях // Атмосфера. Пульмонология и аллергология.— 2005.— № 3.— С. 28–31.
4. Пономарева Е.Ю. и др. Трудности диагностики при диссеминированных процессах в легких // Клини. мед.— 2013.— № 7.— С. 61–66.
5. Сахарчук І.І. та ін. Клінічна пульмонологія.— К.: Книга плюс, 2003.— 368 с.
6. Blackhall V. et al. The role of surgical lung biopsy in the management of interstitial lung disease: experience from a single institution in the UK // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.— 2013.— Vol. 17, N 2.— P. 253–257.
7. Fibla J.J. et al. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a prospective, multi-center study in 224 patients // Arch. Bronconeumol.— 2012.— Vol. 48, N 3.— P. 81–85.
8. Kayatta M.O. et al. Surgical biopsy of suspected interstitial lung disease is superior to radiographic diagnosis // Ann. Thorac. Surg.— 2013.— Vol. 96, N 2.— P. 399–401.
9. Lettieri C. et al. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease // Chest.— 2005.— Vol. 127, N 5.— P. 1600–1605.
10. Shim H.S., Park M.S., Park I.K. Histopathologic findings of transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia // Pathol. Int.— 2010.— N 5 (60).— P. 373–377.

Н.С. Опанасенко, А.В. Терешкович, І.В. Ліска, Л.М. Загаба, Б.Н. Конік, М.І. Калиниченко, А.Э. Кшановский, С.М. Шалагай, В.И. Лысенко, Л.И. Леванда, М.Ю. Шамрай
 ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

Изучение информативности гистологического исследования биопсийного материала для установки этиологии легочной диссеминации

Цель работы — определить диагностические стандарты по критериям: чувствительность (информативность), специфичность (диагностическая ценность) и точность (результативность) гистологического метода диагностики для верификации этиологии диссеминированных процессов легких в зависимости от типа оперативного вмешательства.

Материалы и методы. Проанализированы результаты собственных исследований 216 случаев биопсии легких у 210 пациентов. Пациенты были разделены на группы в зависимости от способа забора биопсийного материала: I — 105 (48,6 %) больных, у которых биопсийный материал был получен путем видеоторакоскопии (ВТС); II — 38 (17,6 %) пациентов, у которых биопсийный материал был получен при видеоассистированной торакокопии (ВАТС) с миниторакотомией; III — 9 (4,17 %) пациентов, у которых биопсийный материал получен при открытой биопсии (ОБ) легких; IV — 64 (29,6 %) лица, у которых биопсийный материал был получен с помощью трансбронхиальной биопсии легких (ТББЛ).

Результаты и обсуждение. Высокий уровень точности ВТС, ВАТС и ОБ легких установлен при гистологическом исследовании в 100,0 % случаев. При ТББЛ точность и специфичность метода составила 66,7 и 80,0 % соответственно, а результативность — 57,0 %, что связано с наличием ошибочно негативных, ошибочно положительных и неинформативных результатов биопсии (50,0 %). При ВТС, ВАТС и ОБ легких в случаях туберкулезного поражения легких результативность составила 100 %, при ТББЛ — 43 %. При ОБ легкого результативность составила 100 % в случаях метастатического поражения легких, при ВАТС — 75 %. В случаях микотического поражения легких и неспецифических заболеваний органов дыхания все методы биопсии легочной ткани показали 100,0 %. При поступлении в клинику преобладали больные с диагнозом: «диссеминированный процесс в легких неустановленной этиологии» — 121 ((57,6 ± 3,4) %) больной и «диссеминированный процесс в легких в сочетании с синдромом внутригрудной лимфаденопатии» — 41 ((19,5 ± 2,7) %). После биопсии с гистологическим исследованием чаще всего встречались саркоидоз — 81 ((37,5 ± 3,3) %) и метастатическое поражение легких — 36 ((16,7 ± 2,5) %). Установлены высокие показатели чувствительности и специфичности гистологического исследования при применении ВТС и ВАТС в определении этиологии диссеминированного процесса в легких неустановленной этиологии.

новленної етіології — діапазон 75,0–100,0 %. Обща точність гистологічного методу при ВТС і ВАТС була приблизно однаковою — 94,7 і 95,2 % відповідно. Проведення ОБ легких дозволило забезпечити 100,0 % верифікацію при діагнозі: «диссемінований процес в легких неустановленої етіології», але цей метод достатньо складний і небезпечний, в першу чергу для пацієнта. Метод ТББЛ для діагностики диссемінації в легких вважається найбільш безпечним, однак і найменш результативним, показувач точності був рівен 65,6 %.

Висновки. Більшу частину хворих госпіталізують в нашу клініку з діагнозами: «диссемінований процес в легких неустановленої етіології» і «диссемінований процес в легких в поєднанні з синдромом внутрігрудної лімфаденопатії». Після гистологічного дослідження частіше всього виявляли саркоїдоз і метастатичні ураження легких. При відеоторакоскопії і відеоасистированній торакоскопії встановлено висока чутливість і специфічність гистологічного дослідження — діапазон 75,0–100,0 %. Відкрита біопсія легких дозволила забезпечити 100,0 % верифікацію при діагнозі: «диссемінований процес в легких неустановленої етіології». Метод трансбронхіальної біопсії при диссемінації вважається найменш інформативним (показувач точності при гистологічному дослідженні був рівен 65,6 %).

Ключові слова: диссемінація, гистологічне дослідження, інформативність, специфічність.

M.S. Opanasenko, O.V. Tereshkovich, I.V. Lisskina, L.M. Zagaba, B.M. Konik, M.I. Kalenichenko,
O.E. Kshanovsky, S.M. Shalagay, V.I. Lysenko, L.I. Levanda, M.Yu. Shamray
SI «National Institute of Phthiisology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

A study of the informative value of the histological research of biopsy material for the etiology of pulmonary dissemination

Objective — to determine the diagnostic standards according to the criteria — sensitivity (informative), specificity (diagnostic value) and accuracy (effectiveness) of the histological diagnostic method for verifying the etiology of the disseminated processes (DP) of the lungs, depending on the type of surgical intervention.

Materials and methods. The results of 216 cases of lung biopsy in 210 patients were analyzed. The patients were divided into groups depending on the method of taking the biopsy material: Group I — 105 (48.6 %) — patients with biopsy material obtained by videothoracoscopy, group II — 38 (17.6 %) — patients in whom the biopsy material was obtained during the video-assisted thoracoscopy with minitorocotomy; the third group — 9 (4.17 %) — patients in whom the biopsy material was obtained during an open lung biopsy; IV group — 64 (29.6 %) — persons in whom the biopsy material was obtained by transbronchial biopsy of the lungs.

Results and discussion. When determining the level of accuracy of the methods, a high level was established for histological examination in cases of videothoracoscopy, video-assisted thoracoscopy and open lung biopsy — 100.0 %, respectively. In the transbronchial lung biopsy, the precision and specificity of the method was 66.7 % and 80.0 % respectively, and the effectiveness of 57.0 %, due to the presence of false negative, mistakenly positive and non-informative biopsy results (a total of 50.0 %). When performing videothoracoscopy, video-assisted thoracoscopy and open lung biopsy in cases of tuberculous lung injury, the efficacy was 100 %. When using transbronchial biopsy 43 %. When performing an open biopsy, lung efficacy was 100 % in cases of metastatic lung injury. The indicator of the videoassociated thoracoscopy method was 75 %. In cases of mycotic lesion and non-specific respiratory diseases, all methods of pulmonary biopsy showed 100.0 % of diagnostic standards. Among the general contingent of patients on admission to the clinic, patients with a diagnosis of «disseminated process in the lungs of unidentified etiology» prevailed — 121 ((57.6 ± 3.4) %) of patients and «disseminated process in the lungs in combination with intrathoracic lymphadenopathy syndrome» — 41 ((19.5 ± 2.7) %) of patients. After conducting a biopsy with subsequent histological examination, sarcoidosis was most commonly encountered in 81 ((37.5 ± 3.3) %) cases and metastatic lung injury was 36 ((16.7 ± 2.5) %). High indexes of sensitivity and specificity of histological research in the use of videothoracoscopy and videoassociated thoracoscopy have been established in determining the etiology of the disseminated process in the lungs of unidentified etiology, the range (75.0–100.0 %). Indicators of general accuracy of the histological method in the use of video-assisted tho-

racoscopy and videotacoscopy were approximately the same – 94.7 and 95.2 % respectively.

Conducting an open lung biopsy made it possible to ensure a 100.0 % verification of the diagnosis with the diagnosis of «disseminated process in the lungs of unidentified etiology,» but this method is quite complicated and dangerous, first of all for the patient.

The use of TBLB for the diagnosis of pulmonary dissemination is considered the safest, but the least effective method, the accuracy index in the histological study method was 65.6 %.

Conclusions. As a result of the study and analysis of the data obtained, we can conclude that the majority of patients hospitalized in our clinic were patients with a diagnosis of «disseminated process in the lungs of unidentified etiology» and «disseminated process in the lungs in combination with intracranial lymphadenopathy syndrome». After the histological examination, «sarcoidosis» and metastatic lung lesions were most commonly encountered. When applying videothoracoscopy and videoassociated thoracoscopy, high sensitivity and specificity parameters of the histological examination were established – range 75.0–100.0 %. An open lung biopsy made it possible to provide 100.0 % verification of the diagnosis with the diagnosis of «disseminated process in the lungs of unidentified etiology». Transbronchial biopsy in dissemination is considered to be the safest but least informative method (the accuracy index in the histological study was 65.6 %).

Key words: dissemination, histological study, informativeness, specificity.

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 20 червня 2018 р.



І.В. Лискина¹, Е.М. Рекалова¹, О.Д. Николаева²,
В.П. Сильченко², Л.М. Загаба¹, Н.Н. Мусиенко¹

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

² Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

Гистологически подтвержденный аспергиллез легких у больных с легкой и умеренной иммуносупрессией

В статье подробно описаны формы поражения легких аспергиллами, широко распространенными в природе грибами, которые могут быть сапрофитами в отношении человеческого организма или вызывать тяжелые разнообразные по клинко-анатомическим проявлениям поражения легких. Представлен обзор современных классификаций аспергиллеза легких, а также клинко-рентгенологические характеристики отдельных форм инфекционного поражения. Кроме того, обобщены данные о диагностике этой инфекции с учетом форм поражения, причины диагностических проблем. В частности, значение имеют фоновая патология и состояние иммунитета в качестве предпосылок развития аспергиллезной инфекции. Приведены результаты анализа 19 случаев аспергиллеза легких, верифицированного по гистологическому исследованию. Подробно изучены фоновые заболевания и/или состояния, послужившие базисом развития аспергиллеза легких, уровень иммуносупрессии, клиническая картина заболевания.

Ключевые слова

Легочный аспергиллез, формы поражения, диагностика, легкая и умеренная иммуносупрессия.

Частота случаев легочного аспергиллеза в последние годы неуклонно увеличивается в связи с ростом количества лиц с выраженной иммуносупрессией (при лечении онко- и гематологических больных, трансплантации органов, аутоиммунных заболеваниях, при ВИЧ-инфекции, хронической гранулематозной болезни и др.), а также улучшения осведомленности клиницистов о грибковой патологии, ее формах и усовершенствовании методов выявления микромицетов. Однако и среди лиц без признаков тяжелой иммуносупрессии, в частности при туберкулезе легких, хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ), бронхоэктазах, также наблюдается возрастание количества случаев грибкового поражения легких [9, 26, 30].

Аспергиллы являются широко распространенным в природе микромицетом, включающим несколько сот отдельных его видов и предназна-

ченным эволюцией для утилизации органических «отходов» жизни. Только небольшая часть видов патогенны для человека. Именно вид *Aspergillus fumigatus* определяется в 80–90 % случаев легочного аспергиллеза.

Проявления аспергиллеза разнообразны, что обуславливает разнообразие его классификаций.

Американские и европейские специалисты считают целесообразным руководствоваться выделением трех основных клинических вариантов течения аспергиллеза, патогенез которых непосредственно связан с особенностями иммунного ответа больного. Это *инвазивный аспергиллез* (наблюдается у лиц с тяжелой иммуносупрессией), *хронические (в том числе сапрофитные) формы аспергиллеза* (у лиц с легкой/умеренной иммуносупрессией или без нарушений иммунитета, в частности при нарушении архитектоники легких) и *аллергические формы аспергиллеза* (чаще при муковисцидозе и бронхиальной астме) [22, 24, 30].

Инвазивный аспергиллез (клиническое понятие) у больных с тяжелой иммуносупрессией может протекать в форме инвазивного легочного аспергиллеза, синусита, трахеобронхита, диссеминированной формы с поражением одного или нескольких органов (экстрапульмональный — центральной нервной системы, сердца, костей, суставов, глаз, кожи, с перитонитом). Эта патология угрожает жизни и, как правило, связана с тяжелым состоянием больного и необходимостью в интенсивной терапии [13, 22, 25]. Разработаны критерии диагностики данного состояния при других заболеваниях у больных, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии, в том числе при ХОЗЛ [9].

Аллергические варианты аспергиллеза проявляются в виде аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), аллергического аспергиллезного риносинусита. АБЛА чаще развивается у больных при муковисцидозе и бронхиальной астме, что сопровождается изменениями в клинической картине заболевания (усиление или появление новых респираторных симптомов) [7, 22]. И при АБЛА, и при риносинусите предполагается наличие аспергиллезной колонизации/инвазии слизистой оболочки дыхательных путей (bronхов, гайморовых пазух) с развитием реакций гиперчувствительности на фоне преобладающей активности Т-хелперных реакций II типа.

Среди **хронических (и сапрофитных) форм** аспергиллеза в последней редакции европейского руководства по аспергиллезу рассматривают понятия подострого (ранее — «хронического некротизирующего») аспергиллеза легких, наблюдающегося обычно у пациентов с «мягкой» иммуносупрессией (с уровнем смертности до 20–50 %) [21] и длительностью грибковой инвазии менее 3 мес, и собственно хронического аспергиллеза легких — у лиц без серьезной иммуносупрессии с длительностью течения ≥ 3 мес [30].

Подострый инвазивный аспергиллез (или хронический некротизирующий легочный аспергиллез, хронический полуинвазивный аспергиллез) возникает обычно на фоне незначительной иммуносупрессии и протекает с признаками острого воспаления и разнообразными рентгенологическими изменениями в легких, включающими образование полостей, узелков, прогрессирующей консолидации легочной ткани, с формированием так называемых абсцессов. Диагностика основывается на комбинации признаков: отрицательной динамике клинико-рентгенологических симптомов, прямых доказательствах инфекции *Aspergillus* или иммунологическо-

го ответа на *Aspergillus spp.*, исключении альтернативных диагнозов. Длительность заболевания составляет 1–3 мес [12, 20].

Собственно хронический легочный аспергиллез рассматривают в случаях наличия у пациента длительно существующих (более 3 мес) фиброзных патологических структур, с или без некротических фокусов или полостей и определяется как вяло протекающее деструктивное заболевание легких, обычно осложняющее другие легочные состояния у пациентов без или с легким иммунодефицитом [16]. Включает четыре формы: хронический кавитарный легочный аспергиллез, который без лечения может прогрессировать до хронического фиброзирующего, а также нодулярный с аспергиллезными узелками («*Aspergillus nodule*») и одиночную аспергиллому. Аспергилломы, хронический кавитарный легочный аспергиллез, а также некоторые формы трахеобронхита относят к сапрофитным, или колонизирующим, формам аспергиллеза, не требующим специального лечения (кроме пациентов с иммуносупрессией) [24].

Хронический кавитарный легочный аспергиллез характеризуется наличием одной или нескольких полостей в легких (тонко- или толстостенных) с возможным содержанием одной или нескольких аспергиллом или неформленного внутрибронхиального содержимого (слизи, фибрина, клеточного детрита) с серологическим или микробиологическим подтверждением *Aspergillus spp.* и наличием легочных или системных симптомов, а также очевидным прогрессированием клинико-рентгенологических изменений (новые полости, увеличение перикавитарных инфильтратов или фиброза) минимум в течение 3 мес наблюдения [16].

Хронический фиброзирующий легочный аспергиллез диагностируют при выраженной фиброзной перестройке минимум двух долей легкого, осложняющей кавитарный аспергиллез, что приводит к утрате функций легкого. Также значительный фиброз одной доли с наличием в ней полости относят к хроническому кавитарному аспергиллезу. Обычно фиброз характеризуется уплотнением ткани, иногда — вокруг больших полостей.

Понятие **узелкового (нодулярного)** аспергиллеза сформировано относительно недавно и включает редкие формы хронического аспергиллеза в виде узелков разных размеров и количества [23]. Узелковые формы аспергиллеза описаны и для подострой формы.

Аспергиллому рассматривают как сапрофитную аспергиллезную инфекцию в результате колонизации аспергиллами ранее сформировавшейся полости в легком или бронхоэктаза.

Собственно аспергиллома представляет собою шаровидное образование — конгломерат из гифов гриба, клеток воспалительного ряда, слизи, клеточного детрита, причем без признаков инвазии гриба в окружающие ткани. Достаточно часто «грибной шар» двигается в полости, изменяя месторасположение. Степень заполненности аспергилломой полости варьирует, что отражается в рентгенологических признаках от «псевдоопухоли» до определения только структуры каверны. Ключевым элементом диагностики является выявление симптома «воздушного полу-месяца». Для этого более эффективно выполнение КТ в сравнении с традиционной рентгенографией. Кроме того, отсутствие «грибного шара» в полости не исключает аспергиллезную инфекцию, которая на ранних этапах развития может выявляться в виде изолированного утолщения стенки полости [10, 11, 15, 22].

Диагноз аспергиллезного трахеобронхита основывается на данных бронхоскопии и микробиологического и/или иммунологического выявления аспергилл в мокроте. Диагноз простого трахеобронхита (с колонизацией аспергилл) устанавливаются только при воспалении слизистой оболочки и изменениях характера слизи; инвазивный трахеобронхит (морфологическое понятие, с инвазией гифов гриба в стенку бронха) — на основании выявления изъязвлений и псевдомембранозных структур [6, 8].

При этом оценка выраженности иммуносупрессии не имеет четких определений и связана с оценкой факторов риска заболевания, которые можно разделить на следующие: 1) снижение иммунитета: тяжелая и умеренная иммуносупрессия (включая длительную нейтропению, аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, трансплантацию органов, ВИЧ-инфекцию, химиотерапию, длительное применение глюкокортикоидов, некомпенсированный сахарный диабет, хроническую почечную недостаточность, наследственные или приобретенные иммунодефициты); 2) ряд заболеваний легких с нарушением архитектоники (кистозный фиброз, туберкулез, саркоидоз, ХОЗЛ); 3) факторы, которые могут способствовать колонизации грибами (широкое применение ингаляционных кортикостероидов, противомикробных препаратов, химиотерапии, иммунодепрессантов и др.) [7, 11, 21, 27].

Существуют и другие точки зрения относительно классификации аспергиллеза. Так, S. Godet и соавт. [16] в понятие хронического аспергиллеза легких считают целесообразным включать три формы: 1) простую аспергиллому; 2) симптоматическую осложненную аспергил-

лому и медленно прогрессирующий хронический некротизирующий легочный аспергиллез (с длительностью процесса > 3 мес), как правило, наблюдающийся у пациентов с предшествующей патологией бронхо-легочной системы, в основном с наличием ранее возникшей одной или нескольких полостей в легких и с/без внутриполостной аспергилломы; 3) подострый инвазивный легочный аспергиллез — быстро прогрессирующий процесс длительностью менее 3 мес.

K. Izumikawa [18] предлагает использовать термин «хронический прогрессирующий легочный аспергиллез» для обозначения клинического синдрома, объединяющего хронический некротизирующий и хронический кавитарный легочный аспергиллез (с трансформацией через 3 мес одной формы в другую), что упрощает терминологию для врачей.

В Украине и странах постсоветского пространства распространена классификация аспергиллеза, основанная на выделении четырех его клинических вариантов, возникновение которых определяется состоянием иммунной системы больного: инвазивный аспергиллез, хронический некротизирующий аспергиллез, аспергиллома, аллергический бронхолегочный аспергиллез [1, 3]. В ней к хроническому некротизирующему аспергиллезу отнесены подострая и другие хронические формы аспергиллеза.

Морфологически при всех формах аспергиллеза (за исключением АБЛА) обнаруживают инвазию аспергилл в ткани бронхолегочной системы.

Описаны случаи «перекреста» основных форм легочного аспергиллеза, например: аллергический бронхолегочный аспергиллез и аспергиллома; аспергиллезный трахеобронхит на фоне хронического полуинвазивного аспергиллеза [10, 29]. АБЛА может со временем осложниться развитием инвазивных форм аспергиллеза на фоне длительной кортикостероидной терапии.

Диагностика разных форм аспергиллеза часто сложна и основывается, в первую очередь, на клинических данных и результатах компьютерной томографии легких. Поэтому диагноз аспергиллеза (включая потенциально смертельные инвазивные формы) часто устанавливают посмертно [14].

Нет единого лабораторного теста, на основании которого устанавливали бы этот диагноз (помимо гистоморфологического), но для точного диагноза требуются прямые или косвенные доказательства наличия *Aspergillus spp.* [12].

Выявление *Aspergillus spp.* в мокроте (микроскопически, микробиологически и/или на основании выявления в мокроте галактоманна аспергилл) часто наблюдается не только при инвазии, но и при колонизации дыхательных

путей микромицетами. Поэтому полученный результат не является однозначным (чувствительность микробиологического метода 50–80 %, специфичность не установлена) [5, 12, 13]. Более информативным для диагностики аспергиллеза нижних дыхательных путей считается исследование бронхоальвеолярного смыва (БАС).

Исследование сывороточного галактоманна аспергилл в крови эффективно в основном у больных с тяжелой иммуносупрессией и чаще дает отрицательный результат у больных при отсутствии таковой. Чувствительность сывороточного галактоманна при инвазивном аспергиллезе составляет 23–67 %, специфичность — 63 %; в БАС соответственно 77–86 и 77 %, что обуславливает преимущества использования БАС при диагностике аспергиллеза [12, 16].

Высокий уровень противоспергиллезных IgG-антител в крови больного часто дает возможность дифференцировать инвазию от колонизации микромицетами дыхательных путей больного (при колонизации тест отрицателен). Тест положителен преимущественно у больных с хроническим и аллергическим аспергиллезом (без выраженной иммуносупрессии). Чувствительность метода — до 96 %, специфичность — до 98 %. При этом следует помнить, что антитела к *A. fumigatus* обнаруживают в сыворотке 50 % здоровых людей, постоянно контактирующих с микромицетом.

Наиболее точным методом диагностики является гистологическое выявление гриба в образце ткани пораженного органа при окрашивании как гематоксилином и эозином, так и по методу Гомори—Гроккота, особенно в сочетании с иммунохроматографическим методом с использованием противоспергиллезных антител. Имеются исследования, показавшие чувствительность *A. fumigatus*-специфичной и пан-фунгальной ПЦР соответственно 85 и 100 % [13, 21].

В ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины» (НИФП) при гистоморфологическом исследовании был верифицирован аспергиллез легких у пациентов, находившихся в удовлетворительном состоянии, проходивших диагностику и/или лечение в различных отделениях клиники.

Цель работы — ретроспективное изучение нозологических и клинических характеристик больных с гистологически верифицированным аспергиллезом нижних дыхательных путей без признаков тяжелой иммуносупрессии.

Материалы и методы

За период 2015–2017 гг. в клиниках НИФП был установлен диагноз различных форм аспер-

гиллеза легких с гистологической верификацией у 19 больных. Выполнено гистоморфологическое исследование образцов бронхолегочной ткани, полученной при оперативном вмешательстве в связи с основным заболеванием (10 больных), при видеоторакоскопической диагностической биопсии легких, плевры (3 больных) или во время биопсии (стенки бронха, трансбронхиальной) при бронхологическом обследовании (6 больных).

Во всех 19 случаях больные пребывали в удовлетворительном состоянии, с различными бронхолегочными заболеваниями, их средний возраст составил $(47,3 \pm 3,6)$ года (от 17 до 71 года). Мужчин было 12 (63 %). ВИЧ-негативных было 17 человек, 1 больной — ВИЧ-позитивный, 1 пациент — с неустановленным ВИЧ-статусом.

Кусочки легких, отобранные для гистологического исследования, обрабатывали в соответствии с общепринятой методикой [3]. Для обзорного исследования проводили окраску препаратов гематоксилином и эозином. Для дополнительной верификации микромицетов в тканях легких проводили окраску гистологических препаратов по Гомори [4].

В препаратах бронхолегочной ткани микроскопически, при обоих методах окраски гистологических образцов, достаточно легко определялись характерные гифы аспергилл, которые часто демонстрируют ветвление под углом 45° [15].

Результаты и обсуждение

Состояние всех пациентов было удовлетворительным, без признаков тяжелой иммуносупрессии. Предварительные диагнозы у них были следующие: аспергиллез легких (включая аспергиллому) — 7 (37 %), туберкулез легких, включая фиброзно-кавернозный, — 6 (32 %), новообразование — 2 (11 %), затяжной бронхит — 1 (5 %), киста легкого — 1 (5 %), бронхоэктатическая болезнь — 1 (5 %), эндометриоз легких — 1 (5 %) больной.

Предварительное лабораторное обследование на аспергиллезную инфекцию проведено 6 больным с подозрением на аспергиллез. В посевах мокроты аспергиллы выявлены у 2 больных с хроническим кавитарным аспергиллезом (в одном случае, при подострой форме, не выявлены); галактоманн аспергилл в мокроте — у 2 больных (1 — с хроническим кавитарным аспергиллезом, 1 — при подостром аспергиллезе); галактоманн в крови — у 1 больного с хроническим кавитарным аспергиллезом, осложненным плевритом; иммуноглобулины G к аспергиллам — у 1 пациента с подострой формой аспергиллеза.

У 12 больных (63 %) аспергиллезный процесс определялся в верхней доле легкого (из них у

Таблица 1. Фоновые легочные заболевания и кровохарканье у больных с разными формами гистологически подтвержденного аспергиллеза легких (n = 19)

Фоновые заболевания и симптомы	Активный туберкулез	Посттуберкулезные изменения	Бронхоэктазы, кисты	Новообразования	Нет фоновых легочных заболеваний	Всего		Кровохарканье
						Абс.	%	
Подострый	1* ¹	—	3* ^{6,70}	—	2	6	32	2
Хронический	1* ²	1 ⁰	1	—	—	3	16	1
Аспергиллома	1	3* ²⁻⁵	1	—	—	5	26	3
Трахеобронхит	(1) [#]	—	—	4	1 [■]	5	26	4
Всего, абс.	4	4	5	4	3			10
Всего, %	21	21	26	21	16			52
ВСЕГО						19	100	

Примечание. *У 1 больного с новообразованием легкого выявлен активный туберкулез легких; * второе сопутствующее заболевание: ¹ гепатит В + С; ² ХОЗЛ; ³ сахарный диабет; ⁴ сифилис; ⁵ болезнь Бехтерева; ⁶ ревматоидный артрит на фоне приема глюкокортикоидов; [#] при миастении; ⁰ выявлена ВИЧ-инфекция; [■] осложнение аспергиллеза (аспергиллезный плеврит).

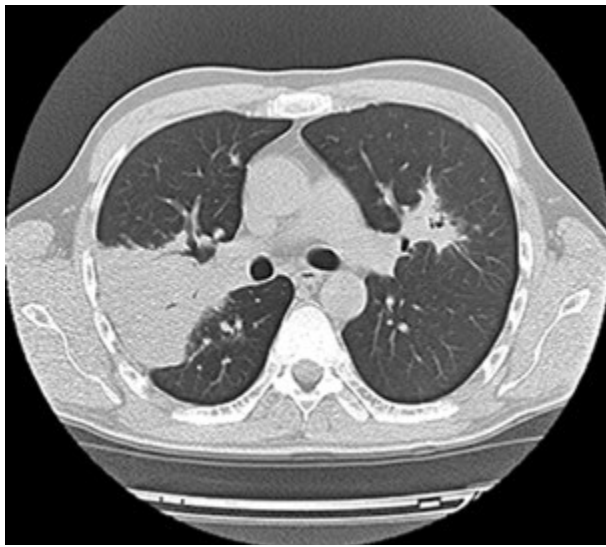


Рис. 1. КТ-изображение двустороннего аспергиллезного поражения легких при подостром аспергиллезе

8 — справа), у 5 (26 %) — в нижней доле легкого (из них у 4 — справа), у 2 (11 %) больных диагностировано двустороннее поражение. В целом можно отметить, что аспергиллез чаще (в 63 %) возникал в верхних зонах легких.

На основании клинико-рентгенологических и морфологических данных выставлены диагнозы (табл. 1):

- подострый аспергиллез — 6 (32 %) больных (рис. 1, 2А, Б);
- аспергиллома — 5 (26 %) больных (рис. 3, 4);
- хронический кавитарный аспергиллез — 3 (16 %) больных (рис. 5);
- аспергиллезный плеврит — 2 (11 %) больных (как осложнение хронического и подострого аспергиллеза);
- аспергиллезный трахеобронхит — 5 (26 %) больных (у 4 он сочетался с новообразованием

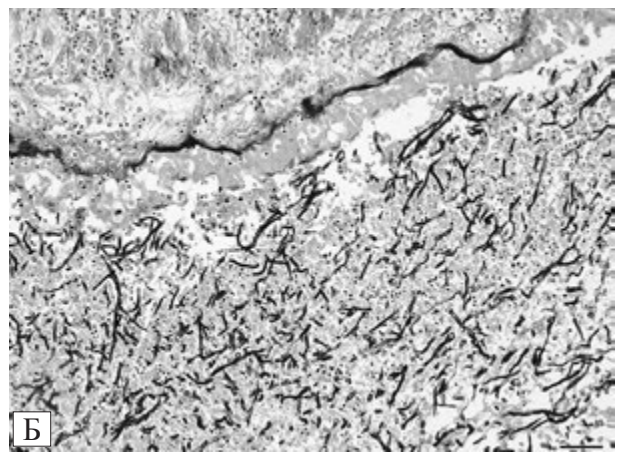
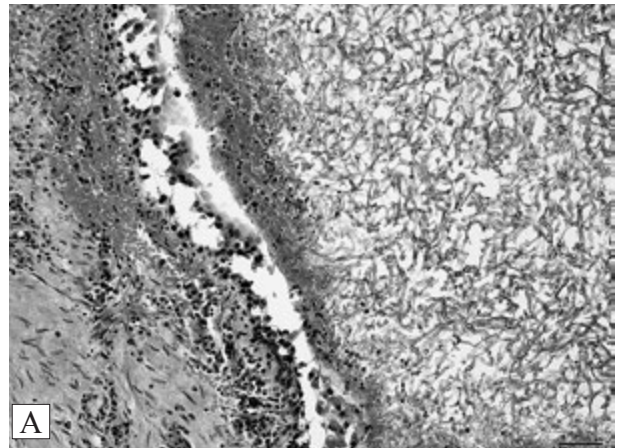


Рис. 2. Гифы аспергилла в полости (бронхоэктазе) легкого при подостром аспергиллезе легкого (правая половина микрофотографии)

А — окраска гематоксилином и эозином; Б — окраска по Гомори для идентификации грибковых структур (коричневая окраска гифов гриба). × 100.

легкого, у 1 пациента при ВИЧ инфекции) (рис. 6).

Фоновые легочные заболевания наблюдались у 16 (84 %) больных, часто в сочетании с нелегочными фоновыми заболеваниями (см. табл. 1):



Рис. 3. КТ-ізображення аспергилломи легкого у больного з остаточною посттуберкульозними змінами легкого

Типичний вид «грибного шара» з симптомом півмісяця (стрілка).

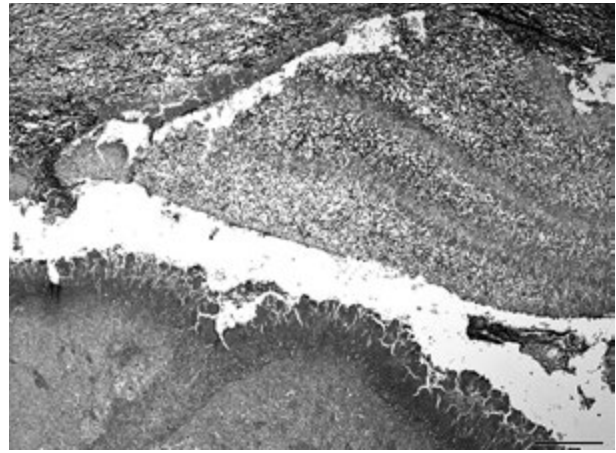


Рис. 4. Вид «грибного шара» — мицетомы (аспергилломи) при малому збільшенні у больного в кисті легкого з посттуберкульозними змінами легочної тканини

Хорошо представлена типична слоистість цієї структури, так називаний феномен Splendore—Hoeppli. Окраска гематоксилином і еозином, $\times 40$.



Рис. 5. КТ-ізображення аспергиллезного ураження легкого у больного з хронічним кавітарним аспергиллезом легкого (після видалення верхньої частини правого легкого в минулому в зв'язі з туберкульозом), ускладненим аспергиллезним плевритом

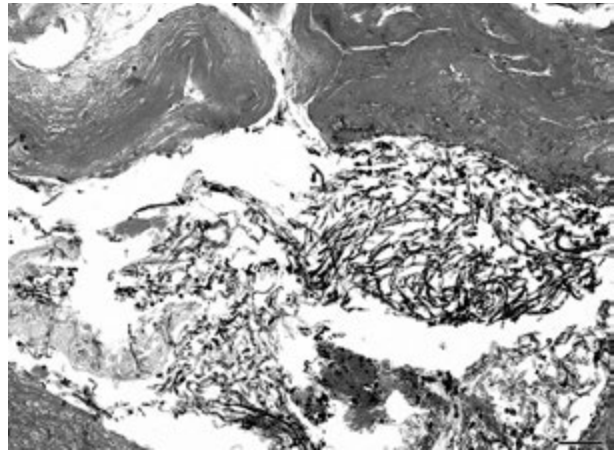


Рис. 6. Серед скоплень крові і фібрину, клітинного детриту у больного з аспергиллезним трахеобронхітом (на фоні пухли легкого) в стінці і просвіті бронха визначаються численні гіфи аспергилл

Окраска гематоксилином і еозином, $\times 100$.

- активний туберкульоз легких — у 4 (21 %) больових (у 1 — плюс ХОЗЛ, у 1 — плюс рак легкого, у 1 — плюс гепатит В і С);
- у 4 (21 %) були посттуберкульозні зміни в легенях (у 1 — плюс сифіліс, у 1 — плюс ХОЗЛ і цукровий діабет і у 1 — плюс хвороба Бехтерева);
- у 5 (26 %) больових з локальними бронхоектазіями, кистами (у 2 — можливо, вроджені?, у 1 — з ревматоїдним артритом, у 1 — поствопалительні зміни після пневмонії і у 1 — після променевої терапії по приводу тимоми);
- у 3 (16 %) больових — фонові аутоімунні захворювання (у 1 — хвороба Бехтерева з посттуберкульозними змінами, у 2 — ревматоїдний артрит з довгою глюкокортикоїд-

- ної терапії і у 1 — миастенія з постлучевим пневмофіброзом в легкому і глюкокортикоїдною терапії);
- у 4 (21 %) больових — злоякісна пухоль легкого (у 1 на фоні активного туберкульозу);
- у 1 (5 %) пацієнта без порушення морфології легкого з аспергиллезним бронхітом виявлено ВІЧ-інфекція.

То єсть туберкульоз (перенесений в минулому або на момент перебування в клініці) був у 8 (42 %) пацієнтів. ХОЗЛ виявлено у 2 (11 %) больових, в поєднанні з туберкульозом або посттуберкульозними змінами. Аспергиллезний трахеобронхіт в 80 % випадків (у 4 з 5 больових) діагностували при злоякісних пухлях легкого.

Таблица 2. Частота фоновых заболеваний, предрасполагающих к микозу, у больных с гистологически подтвержденным аспергиллезом легких (n = 19)

Фоновые заболевания	Одно фоновое легочное заболевание	Два фоновых легочных заболевания	Нарушения структуры легких	Наличие кист, бронхоэктазов	Фоновые внелегочные заболевания	Отсутствие доказательств иммуносупрессии
Подострый	—	—	4	4	3	3
Хронический	—	1	3	3	-	1
Аспергиллома	1	1	5	5	3	1
Трахеобронхит	3	1	4	—	1	—
Всего, n (%)	4 (21)	3 (16)	16 (84)	12 (63)	7 (37)	5 (26)

Одно фоновое легочное заболевание, сопровождавшееся иммуносупрессией легкой/средней степени, наблюдалось у 4 (21 %) больных (у 1 — активный туберкулез, у 3 — опухоль) (табл. 2). У 3 (16 %) больных выявлено сочетание двух предрасполагающих легочных патологий (туберкулез и ХОЗЛ, туберкулез и опухоль). Выявленные коморбидные состояния объясняют причины трудной диагностики аспергиллеза, в частности при активном туберкулезе легких, когда клинические симптомы заболеваний очень сходны. Фоновые нелегочные заболевания, способствующие иммуносупрессии (гепатит В + С, сахарный диабет, сифилис, болезнь Бехтерева, ревматоидный артрит на фоне приема глюкокортикоидов, миастения, ВИЧ-инфекция), диагностированы у 7 (37 %) больных.

В целом предрасполагающим фактором возникновения аспергиллеза были структурные изменения в легких, наблюдавшиеся в 84 % случаев, в первую очередь (63 %) — полостные образования (кисты, бронхоэктазы).

Не выявлено клинических признаков нарушения иммунитета только у 2 (11 %) больных с врожденными (?) бронхоэктазами и без фоновых нелегочных заболеваний. Еще у 2 (11 %) больных с подострым аспергиллезом и без нарушений легочной архитектоники, вероятно, была неустановленная иммуносупрессия, поскольку 1 больной в прошлом проходил службу на подлодке, где мог получить дозу облучения, и 1 больной был с неопределенным ВИЧ-статусом (подозрителен на ВИЧ-инфекцию). Также еще у 1 (5 %) пациентки с подострым аспергиллезом на фоне поствоспалительных изменений после пневмонии в анамнезе с детства наблюдались частые пневмонии и бронхиты, что могло быть признаком легкой формы врожденного иммунодефицита.

Таким образом, легкая/умеренная иммуносупрессия определялась как минимум у 14 (74 %) больных.

Кровохарканье различной степени наблюдалось у 10 (53 %) пациентов при всех формах

аспергиллеза (см. табл. 1). Другие симптомы были общими как для аспергиллеза, так и для фоновых легочных заболеваний: кашель отмечали 14 (74 %) больных, слабость — 12 (63 %), одышку — 9 (47 %), повышение температуры тела (37,2 — 37,4 °С, у одного пациента — до 38 °С) — у 7 (37 %), боль в грудной клетке — 5 (26 %), снижение массы тела — 3 (16 %), ночную потливость — 3 (16 %), артралгии — 1 (5 %).

Полученные результаты согласуются с данными литературных источников о развитии аспергиллеза легких у больных с легкой/умеренной иммуносупрессией, в основном на фоне анатомических нарушений легких (полости в легком в виде кист, бронхоэктазы) [28]. При этом туберкулез легких является наиболее распространенным заболеванием легких с остаточными легочными полостями (30—81 %), в которых вегетируют микроцисты [19, 28]. В Европе на фоне низкого уровня заболеваемости туберкулезом наиболее частой причиной хронического аспергиллеза легких у иммунокомпетентных больных является ХОЗЛ, характеризующаяся наличием эмфиземы и бронхоэктазов. Так, в Германии 40 % пациентов с хроническим аспергиллезом составляют больные ХОЗЛ, и выявляют этих больных в основном на основании КТ легких, при подтверждении результатов анализа мокроты на грибы, позитивных серологических тестов на аспергиллез [9, 17, 26].

Таким образом, аспергиллез у больных фтизиопульмонологического профиля без выраженных нарушений иммунитета наблюдается нередко и имеет разнообразные клинические проявления. Диагностика патологии часто вызывает большие затруднения в связи как с наличием фоновой патологии, так и собственно с возможностями её объективной верификации.

Выводы

1. Среди больных с аспергиллезом легких на фоне легкой/умеренной иммуносупрессии подострый аспергиллез выявлен в 32 % случаев,

аспергилломы — в 26 %, хронический кавитарный аспергиллез — у 16 %, аспергиллезный трахеобронхит — у 26 % больных.

2. Основой для развития аспергиллеза в подавляющем большинстве случаев является нарушение морфологической структуры легких (84 %), особенно — наличие кист, бронхоэктазов (63 %).

3. Иммуносупрессия у больных с аспергиллезом обусловлена фоновым заболеванием легких (туберкулезом и посттуберкулезными изменениями легких — у 42 % больных, у 16 % пациен-

тов — в сочетании с другим легочным заболеванием — ХОЗЛ, опухоль), а также фоновым нелегочным заболеванием — у 37 % больных (гепатит В, С, сахарный диабет, сифилис, аутоиммунные заболевания на фоне приема глюкокортикоидов, ВИЧ-инфекция).

4. Аспергиллезный трахеобронхит в 80 % случаев сопутствует злокачественным опухолям легкого.

5. Кровохарканье различной степени выраженности наблюдается у 53 % пациентов при всех формах аспергиллеза.

Конфликта интересов нет. Участие авторов: концепция и дизайн исследования — И.В. Лискина; сбор материала — Л.М. Забаба, Н.Н. Мусиенко; обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста — И.В. Лискина, Е.М. Рекалова, О.Д. Николаева, В.П. Сильченко; редактирование текста — И.В. Лискина, Е.М. Рекалова, О.Д. Николаева.

Список литературы

1. Климко Н.Н., Васильева Н.В. Микозы легких: Пульмонология. Национальное руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 282—300.
2. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники — СПб: СпецЛит., 2010. — 95 с.
3. Очерки клинической пульмонологии / Под ред. В.К. Гаврисюка. — К.: ООО «Велес», 2016. — 336 с.
4. Хмельницкий О.К. Гистологическая диагностика поверхностных и глубоких микозов. — Ленинград: Медицина, 1973. — 240 с.
5. Albert R.K., Spiro S.G., J.R. Jett Clinical respiratory medicine. — 3rd ed. — Philadelphia, 2008, Mosby. — 1032 p.
6. Barberan J., Alcazar B., Malmierca E. et al. ASP Investigator Group. Repeated Aspergillus isolation in respiratory samples from non-immunocompromised patients not selected based on clinical diagnosis: colonisation or infection? // BMC Infectious Diseases. — 2012. — Vol. 12. — P. 295. doi: 10.1186/1471-2334-12-295.
7. Barberán J., García-Pérez F.-J., Villena V. et al. Development of Aspergillus in a cohort of non-neutropenic, non-transplant patients colonised by Aspergillus spp. // BMC Infectious Diseases. — 2017. — Vol. 17. — P. 34. doi: 10.1186/s12879-016-2143-5.
8. Barberán J., Sánchez-Haya E., del Castillo D. et al. Investigator Group ASP. Report of 38 cases of tracheobronchitis in non-immunocompromised patients with dual isolation of Aspergillus in lower respiratory tract samples // Rev. Esp. Quimioter. — 2014. — Vol. 27. — P. 110—114. PMID: 24940892.
9. Bulpa P., Bihin B., Dimopoulos G. et al. Which algorithm diagnoses invasive pulmonary aspergillosis best in ICU patients with COPD? // Eur. Resp. J. — 2017. — Vol. 50: 1700532. doi: 10.1183/13993003.00532-2017.
10. Chabi M.L., Goracci A., Roche N. et al. Pulmonary aspergillosis // Diagnostic and Interventional Imaging. — 2015. — Vol. 96. — P. 435—442. http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2015.01.005.
11. Denning D.W. Commentary: unusual manifestations of aspergillosis // Thorax. — 1995. — Vol. 50. — P. 812—813. PMID: PMC474663.
12. Denning D.W., Cadranel J., Beigelman-Aubry C. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management // Eur. Respir. J. — 2016. — Vol. 47(1). — P. 45—68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015.
13. Desoubreux G., Bailly É., Chandenier J. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: Updates and recommendations // Médecine et maladies infectieuses. — 2014. Vol. 44. — P. 89—101. http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2013.11.006.
14. EORTC/MSG definitions for invasive fungal disease on the rates of diagnosis of invasive aspergillosis // Medical mycology: official publication of the International Society for Human and Animal Mycology. — 2011. — Vol. 50(5). — P. 538—42. doi: 10.3109/13693786.2011.630040.
15. Franquet T., Müller N.L., Giménez A. et al. Spectrum of Pulmonary Aspergillosis: Histologic, Clinical, and Radiologic Findings // RadioGraphics. — 2001. — Vol. 21. — P. 825—837. https://doi.org/10.1148/radiographics.21.4.g01j03825.
16. Godet C., Philippe B., Laurent F., Cadranel J. Chronic Pulmonary Aspergillosis: An Update on Diagnosis and Treatment // Respiration. — 2014. — Vol. 88. — P. 162—74. doi: 10.1159/000362674.
17. Huang L., He H., Jin J., Zhan Q. Is Bulpa criteria suitable for the diagnosis of probable invasive pulmonary Aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease? A comparative study with EORTC/MSG and ICU criteria // BMC Infect. Dis. — 2017. — Vol. 17(1). — p. 209. doi: 10.1186/s12879-017-2307-y.
18. Izumikawa K. Recent advances in chronic pulmonary aspergillosis // Respiratory investigation. — 2016. — Vol. 54. — P. 85—91. http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2015.10.003.
19. Jhun B.W., Jeon K., Eom J.S. et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic pulmonary aspergillosis // Med. Mycol. — 2013. — Vol. 51. — P. 811—817. doi: 10.3109/13693786.2013.806826.
20. Kim J.H., Lee H.L., Kim L. et al. Airway centered invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompetent patient: case report and literature review // J. Thorac. Dis. — 2016. — Vol. 8 (3). — P. E250—E254. doi: 10.21037/jtd.2016.02.23.
21. Kosmidis C., Denning D.W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis // Thorax. — 2015. — Vol. 70, N 3. — P. 270—277. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206291.
22. Kousha M., Tadi R., Soubani A.O. Pulmonary aspergillosis: a clinical review // Eur. Respir. Rev. — 2011. — Vol. 20, N 121. — P. 156—174. doi:10.1183/09059180.00001011.
23. Muldoon E.G., Sharman A., Page I. et al. Aspergillus nodules; another presentation of Chronic Pulmonary Aspergillosis // BMC Pulm. Med. — 2016. — Vol. 16. — P. 123. doi: 10.1186/s12890-016-0276-3.
24. Patterson T.F., Thompson G.R., Denning D.W. et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. — 2016. — Vol. 63 (4). — P. e1—60. doi:10.1093/cid/ciw326.
25. Pauw B.D., Thomas J., Walsh J. et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group // Clin. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 46 (12). — P. 1813—1821. doi: 10.1086/588660.
26. Salzer H.J.F., Heyckendorf J., Kalsdorf B. et al. Characterization of patients with chronic pulmonary aspergillosis according to the

- new ESCMID/ERS/ECMM and IDSA guidelines // *Mycoses*.— 2017.— Vol. 60, N 2.— P. 136–142. doi: 10.1111/myc.12589.
27. Schweer K.E., Bangard C., Hekmat K., Cornely O.A. Chronic pulmonary aspergillosis // *Mycoses*.— 2014.— Vol. 57.— P. 257–270. doi: 10.1111/myc.12152.
28. Smith N.L., Denning D.W. Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma // *Eur. Respir. J.*— 2011.— Vol. 37.— P. 865–872. doi: 10.1183/09031936.00054810.
29. Tunnicliffe G., Schomberg L., Walsh S. et al. Airway and parenchymal manifestations of pulmonary aspergillosis // *Respiratory Medicine*.— 2013.— Vol. 107.— P. 1113–1123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.03.016>.
30. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-Akdagli S. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline // *Clin. Microbiol. Infect.*— 2018.— Vol. 24.— P. 1–38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.

І.В. Ліскіна¹, О.М. Рекалова¹, О.Д. Ніколаєва², В.П. Сільченко², Л.М. Загаба¹, Н.М. Мусієнко¹

¹ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

Гістологічно підтверджений аспергільоз легень у хворих з легкою та помірною імуносупресією

У статті детально описано форми ураження легень аспергілами, поширеними у природі грибами, які можуть бути сапрофітами відносно організму людини або ж зумовлювати тяжкі різноманітні за клініко-анатомічними виявами ураження легень. Представлено огляд сучасних класифікацій аспергільозу легень, а також клініко-рентгенологічні характеристики окремих форм інфекційного захворювання. Окрім того, узагальнено відомості щодо діагностики цієї інфекції з урахуванням форм ураження, причини діагностичних труднощів. Зокрема, значення мають фонова патологія та стан імунітету як передумови розвитку аспергільозної інфекції. Наведено результати аналізу 19 випадків аспергільозу легень, верифікованого за результатами гістологічного дослідження. Ретельно проаналізовано фоніві захворювання та/або стани, що слугували основою розвитку аспергільозу легень, рівень імуносупресії у пацієнтів, клінічну картину хвороби.

Ключові слова: легеневий аспергільоз, форми ураження, діагностика, легка та помірна імуносупресія.

I.V. Liskina¹, O.M. Rekalova¹, O.D. Nikolaeva², V.P. Sylchenko², L.M. Zagaba¹, N.M. Musienko¹

¹SSI «National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²P.L. Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Histologically confirmed pulmonary aspergillosis in patients with light and moderate immunosuppression

In the article a modern forms of pulmonary aspergillus infection are describes in detail, which are widely spread fungi in nature, and which can be saprophytes relatively to the human body or cause severe, diverse in clinical and anatomical manifestations, lesions of the human lungs. The review of modern classifications of pulmonary aspergillosis, as well as clinical and X-ray characteristics of individual forms of infectious lesions, is presented. In addition, data on the diagnostics of this infection are summarized, taking into account the forms of disease, the causes of the emerging diagnostic problems. In particular, the importance of background pathology and the state of immunity as prerequisites for the development of aspergillus infection is noted. The results of a personal analysis of 19 cases of pulmonary aspergillosis verified by histological examination are presented. Background diseases and/or conditions that served as the basis for the development of pulmonary aspergillosis, the level of immunosuppression of patients, and the clinical picture of the disease were studied in detail.

Key words: pulmonary aspergillosis, forms of disease, diagnostics, light and moderate immunosuppression.

Контактна інформація:

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

Стаття надійшла до редакції 4 червня 2018 р.



І.Д. Дужий, О.В. Кравець, В.А. Дмитрук, І.І. Рудь
Сумський державний університет

Працездатність осіб, оперованих з приводу туберкульозу легень

Мета роботи — проаналізувати рівень інвалідності та втрати працездатності внаслідок оперативних втручань з приводу туберкульозу легень.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати оперативного лікування у 343 хворих на туберкульоз легень. Хворим виконували такі види оперативних втручань: лобектомію, сегментарну резекцію легень, торакопластику, торакопластику в поєднанні з резекційними методами, плевректомію, пневмонектомію.

Результати та обговорення. Внаслідок втручання у 98 (28,6 %) хворих спостерігалось зниження або втрата працездатності зі встановленням групи інвалідності. 33 особи отримали II, а 65 — III групу інвалідності. Після лобектомії інвалідність встановлено у 37 (10,8 %) хворих, після сегментарної резекції легень — у 16 (4,7 %), торакопластику — у 34 (9,9 %), торакопластику з сегментарною резекцією чи лобектомією — у 2 (0,6 %), плевректомії — у 2 (0,6 %), пневмонектомії — у 7 (2,0 %). Виконання пневмонектомії призвело до інвалідності у 100 % випадків, торакопластику — у 73,9 %, сегментарної резекції — у 21,1 %, лобектомії — у 24,5 %, плевректомії — у 9,1 %, торакопластику з лобектомією або сегментарною резекцією — у 4,9 %. Після операції не працювали 77 (78,5 %) осіб, працевлаштовані — 15 (15,4 %), навчалось — 6 (6,1 %).

Висновки. Внаслідок оперативного лікування з приводу туберкульозу легень повна втрата працездатності зі встановленням II групи інвалідності мала місце у 9,6 % оперованих, часткова втрата працездатності (III група) — у 19,0 %. Симультанні оперативні втручання у плані реабілітації дають вищі результати, ніж резекційні.

Ключові слова

Легеневий туберкульоз, оперативне лікування, працездатність, інвалідність.

На сьогодні туберкульоз утримує перше місце серед причин смертності від інфекційних хвороб і призводить до високої інвалідності хворих на цю недугу. Епідемія туберкульозу зачепила не тільки країни із низьким рівнем соціально-економічного розвитку, а й розвинені держави [6, 7, 14, 16].

Показники первинної інвалідності дорослого населення внаслідок туберкульозу легень за останніх років залишалися на рівні 1,4 на 10 000 хворих. За останні два роки цей показник суттєво зріс і становить 1,9 на 10 000. Відомо, що серед хворих на туберкульоз 77 % складають особи працездатного віку (18–54 роки), що свід-

чить про негативний вплив на соціальний та економічний статус хворого й населення загалом. Серед первинно визнаних інвалідами внаслідок туберкульозу легень також переважають особи працездатного віку — 98,7 %. Отже, захворювання є не лише медичною, а й соціальною проблемою, яка характеризує соціально-економічний стан держави, санітарну культуру населення, ефективність роботи системи охорони здоров'я загалом [5, 7, 8, 14].

Важливою складовою комплексного лікування туберкульозу легень є хірургічне лікування, роль якого, з огляду на особливості перебігу захворювання, зростає [1, 4, 15].

Збільшення кількості випадків резистентності збудника туберкульозу серед уперше виявлен-

них і пролікованих консервативно диктує потребу у вдосконаленні підходів до лікування хворих. Перспективним залишається ширше застосування нових методів хірургічного лікування, зокрема з використанням екстра- та інтраплевральної торакопластики і симультанних втручань [3].

Зарубіжні автори (США, Японія) також вказують на важливу роль своєчасно виконаної операції у лікуванні туберкульозу легень. Застосування резекційних оперативних втручань на тлі медикаментозного лікування дають змогу досягнути абацилювання таких хворих у 96–100 % випадків. Але хірургічне лікування, на їхню думку, повинно займати належне місце, особливо в разі лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз [11–13].

Фахівці Німеччини і Великобританії вважають, що туберкульоз легень за чутливістю збудника до хіміотерапії повинні лікувати консервативно, а за розвитку резистентності — переходити до оперативних методів, серед яких останніми роками зростає роль ендоскопічних, мініінвазійних та колапсхірургічних втручань [9, 10].

Узагальнюючи досвід вітчизняних фахівців та країн СНД, можна зазначити, що майже 18–24 % хворих на туберкульоз легень мають потребу в оперативному лікуванні. Наявність чи розвиток різних видів резистентності мікобактерій до антибактеріальних препаратів посилює і розширює показання до оперативного лікування. На певному етапі перебігу процесу залежно від типу резистентності, переносності антибактеріальних препаратів та соціальної організованості хворого таке лікування залишається єдиною альтернативним методом. Незалежно від типу оперативного втручання (резекційне чи колапсхірургічне, із застосуванням торакотомії чи мініінвазійного доступу) завжди певною мірою зменшується об'єм функціонуючої легеневої паренхіми, а це на деякий час, до розвитку компенсаторних та адаптаційних змін, супроводжується рестриктивним типом порушень зовнішнього дихання, а це може призвести до деякої втрати працездатності, що зумовлюється характером роботи реабілітанта. З огляду на це важливо простежити за впливом хірургічних методів лікування на оздоровлення хворих (медична частина проблеми) та на їхнє повернення до соціально активного життя, зокрема й працездатності (соціальна частина проблеми) [2]. Відновлення функціональної здатності зовнішнього дихання у часовому просторі та стабілізація працездатності цікавлять лікарів, оскільки це визначає їхнє ставлення до хірургічних методів лікування. Саме це і визначає актуальність проблеми.

Мета роботи — проаналізувати рівень інвалідності та втрати працездатності внаслідок оперативних втручань з приводу туберкульозу легень.

Матеріали та методи

Проаналізовано результати оперативного втручання у 343 хворих на туберкульоз легень, яких лікували в Сумському обласному клінічному протитуберкульозному диспансері. З оперованих було 224 (65,3 %) чоловіків та 119 (34,7 %) жінок. Вік хворих коливався від 18 до 57 років (середній — $46,3 \pm 6,2$). У 219 (64,3 %) осіб захворювання на туберкульоз тривало до 2 років: у 138 (40,2 %) чоловіків та у 81 (23,6 %) жінки; понад 2 роки — у 124 (35,7 %): у 86 (25,1 %) і у 38 (11,1 %) чоловіків та жінок відповідно.

Фіброзно-кавернозний туберкульоз виявлено у 215 (62,7 %) хворих, інфільтративний туберкульоз — у 48 (14,0 %), циротичний — у 34 (9,9 %), множинні туберкуломи з розпадом — у 24 (7,0 %), хронічну туберкульозну емпієму плеври — у 22 (6,4 %) осіб.

Чутливість до хіміопрепаратів зберігалася у 204 (59,5 %) хворих. Бактеріовиділення з хіміорезистентністю спостерігалася у 139 (40,5 %) осіб. Із них монорезистентність встановлено у 42 (12,2 %) чоловіків та 17 (5,0 %) жінок, мультирезистентність — у 58 (16,9 %) та 22 (6,4 %) відповідно.

Хворим виконували такі види оперативних втручань: лобектомію — у 151 (44,0 %) хворого, сегментарну резекцію легень — у 76 (22,2 %), торакопластику — у 46 (13,4 %), торакопластику у поєднанні з резекційними методами — у 41 (12,0 %), плевректомію — у 22 (6,4 %), пневмонектомію — у 7 (2,0 %).

Результати та обговорення

Середній термін лікування хворих після виконання оперативного втручання у середньому становив ($72 \pm 9,5$) доби.

Завдяки операції у 330 (96,2 %) хворих досягли абацилювання. Рецидив туберкульозу легень спостерігався у 13 (3,8 %) осіб.

Унаслідок оперативного втручання у 98 (28,6 %) хворих (67 чоловіків та 31 жінка) відбулося зниження або втрата працездатності зі встановленням групи інвалідності. З них 33 особи дістали II, а 65 — III групи інвалідності (таблиця).

Таким чином, після лобектомії інвалідність загалом було встановлено у 37 (10,8 %) хворих, після сегментарної резекції легень — у 16 (4,7 %), торакопластики — у 34 (9,9 %), торакопластики з сегментарною резекцією чи лобектомією — у 2 (0,6 %), плевректомії — у 2 (0,6 %), пневмонектомії — у 7 (2,0 %).

Таблиця. Вплив оперативного втручання при туберкульозі легень на показники інвалідності

Вид оперативного втручання	Розподіл залежно від виду операції	Хворі, які дістали інвалідність			
		II група		III група	
		Абс.	%	Абс.	%
Лобектомія	151	7	2,0	30	8,7
Торакопластика	46	15	4,4	19	5,5
Сегментарна резекція легень	76	3	0,9	13	3,8
Пневмонектомія	7	5	1,5	2	0,6
Плевректомія	22	1	0,3	1	0,3
Торакопластика у поєднанні з резекційними методами	41	2	0,6	—	—
Загалом	343	33	9,6	65	19,0

Виконання пневмонектомії призвело до інвалідності у 100 % випадків, торакопластики — у 73,9 %, сегментарної резекції — у 21,1 %, лобектомії — у 24,5 %, плевректомії — у 9,1 %, торакопластики з лобектомією або сегментарною резекцією — у 4,9 %. Отже, найефективнішим було оперативне втручання з приводу хронічного туберкульозного плевриту, після якого інвалідність встановлено у 9,1 % оперованих. Після симультанних втручань (поєднання резекційних та колапсхірургічних операцій) інвалідність встановлено лише у 4,9 % оперованих, що менше у 4,1 разу, ніж після сегментарних резекцій, і у 5 разів, ніж після лобектомій. За такої значної різниці у встановленні інвалідності між симультанними і резекційними втручаннями перші можна вважати відносно функціонально зберігаючими, оскільки торакопластика за таких втручань виконує функцію стабілізації залишеної після резекції легені у своєму «природному» стані без зміщення, перерозтягнення і деформації бронхів, що призводить до функціональних порушень [16].

Основними факторами інвалідності у оперованих хворих були: значна тривалість захворювання — 42 (42,9 %) особи, тяжкий перебіг захворювання — 26 (26,5 %), соціально-побутові фактори — 12 (12,2 %), резистентність мікобактерій туберкульозу — 12 (12,2 %), асоціальне ставлення хворого до лікування — 6 (6,1 %).

Головними показниками ефективності оперативного лікування хворих на туберкульоз легень були клінічне одужання, відновлення працездатності та соціальна адаптація людини.

Досліджуючи стан працездатності хворих, оперованих з приводу туберкульозу легень з групою інвалідності, встановлено, що після лікування не працювали 77 (78,5 %) осіб, працевлаштовано — 15 (15,4 %), навчалося — 6 (6,1 %). Серед хворих, які не працювали після операції з певних причин, працездатність відновлено у 36 (36,7 %). Серед працевлаштованих за фахом працювали 10 (10,2 %) оперованих; роботу, що не відповідає фаховій підготовці, виконували 5 (5,1 %) реабілітантів (3 осіб — розумову працю, 2 — фізичну). У групі хворих, які навчалися, працездатними були 4 (4,1 %). Таким чином, серед усіх хворих з інвалідністю працездатність відновлено у 55 (56,1 %) осіб.

Висновки

Внаслідок оперативного втручання з приводу туберкульозу легень повна втрата працездатності зі встановленням II групи інвалідності мала місце у 9,6 % оперованих.

Часткову втрату працездатності (III група інвалідності) спостерігали у 19,0 % оперованих хворих.

Симультанні оперативні втручання у плані реабілітації дають вищі результати, ніж резекційні.

Перспективи подальших досліджень. Продовжити подальше нагромадження матеріалу та вивчити вплив на інвалідність функціональних змін дихальної і серцево-судинної систем окремо. Встановити фахові зміни у реабілітантів залежно від типу оперативних втручань.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: розробка концепції та дизайну дослідження, отримання результатів, аналіз отриманих даних, редагування — І.Д. Дужий; збір матеріалу, статистична обробка даних, аналіз отриманих даних, підготовка тексту — О.В. Кравець; збір матеріалу, статистична обробка даних — В.А. Дмитрук; збір матеріалу, статистична обробка даних — І.І. Рудь.

Список літератури

1. Гарифуллин З.Р., Аминов Х.К. Эффективность хирургического лечения больных лекарственно устойчивым туберкулезом органов дыхания в зависимости от характера течения заболевания // Туберкулез и болезни легких.— 2009.— № 7.— С. 41–46.
2. Дужий І.Д. Хірургія туберкульозу легень та плеври.— К.: Здоров'я.— 2003.— 560 с.
3. Дужий І.Д., Кравець О.В. Коласохірургія у лікуванні сучасного туберкульозу легень.— Суми: Сумський державний ун-т, 2016.— 321 с.
4. Корпусенко І.В. Применение малоинвазивной экстраплевральной торакопластики у пациентов с двухсторонним туберкулезом легких // Новости хирургии.— 2015.— № 23 (1).— С.37–43. doi: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2015.1.37>.
5. Іпатов А.В., Гондуленко Н.О., Паніна С.С. та ін. Первинна інвалідність серед дорослого населення та населення працездатного віку внаслідок туберкульозу в Україні за 2006 рік // Український вісник медико-соціальної експертизи.— 2017.— № 1 (23).— С. 3–13.
6. Петренко В.І., Процюк Р.Г. Проблема туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2015.— № 2.— С. 16–28.
7. Поліщук Л.М., Радаєва І.М., Устянська О.В. Туберкульоз — соціальна проблема в Україні // Молодий вчений.— 2017.— № 11 (51).— С. 92–95.
8. Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами міністерства охорони здоров'я України: [Електронний ресурс]. <http://ucdc.gov.ua/uploads/files/%D1%8C%D0%BE%D0%B83.pdf>.
9. Cummings I., O'Grady J., Pai V. et al. Surgery and tuberculosis // Curr. Opin. Pulm. Med.— 2012.— Vol. 18, N 3.— P. 241–245. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283521391.
10. Klotz L.V., Lindner M., Hatz R.A. Pulmonary tuberculosis — is surgery still necessary? // Zentralbl. Chir.— 2015.— Vol. 140, suppl. 1.— P. 36–42. doi: 10.1055/s-0035-1546249.
11. Pomerantz B.J., Cleveland J.C. Jr, Olson H.K. et al. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 2001.— Vol. 121, N 3.— P. 448–453. doi: 10.1067/mtc.2001.112339.
12. Shiraishi Y., Katsuragi N., Kita H. et al. Aggressive surgical treatment of multidrug-resistant tuberculosis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 2009.— Vol. 138, N 5.— P. 1180–1184. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.07.018.
13. Takeda S., Maeda H., Hayakawa M. et al. Current surgical intervention for pulmonary tuberculosis // Ann. Thorac. Surg.— 2005.— Vol. 79, N 3.— P. 959–963. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.09.007.
14. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017.— Geneva, 2017.— 262 p.
15. WHO Regional Office for Europe. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB.— 2014.— 17 p.
16. Zhang Y., Yew W.W. Mechanism of drug resistance in Mycobacterium Tuberculosis: update 2015 // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2015.— Vol. 19, N 11.— P. 1276–1289. doi: 10.5588/ijtld.15.0389.

И.Д. Дужий, А.В. Кравец, В.А. Дмитрук, И.И. Рудь
Сумский государственный университет

Трудоспособность лиц, оперированных по поводу туберкулеза легких

Цель работы — проанализировать уровень инвалидности и потери трудоспособности в результате оперативных вмешательств по поводу туберкулеза легких.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов оперативного лечения 343 больных туберкулезом легких. Больным выполняли следующие виды оперативных вмешательств: лобэктомию, сегментарную резекцию легких, торакопластику, торакопластику в сочетании с резекционными методами, плеврэктомию, пневмонэктомию.

Результаты и обсуждение. Как следствие вмешательства у 98 (28,6 %) больных наблюдалось снижение или потеря трудоспособности с последующим установлением группы инвалидности. 33 человека получили II, а 65 — III группу инвалидности. После лобэктомии инвалидность была установлена 37 (10,8 %) больным, после сегментарной резекции легких — 16 (4,7 %), торакопластики — 34 (9,9 %), торакопластики с сегментарной резекцией или лобэктимией — 2 (0,6 %), плеврэктомии — 2 (0,6 %), пневмонэктомии — 7 (2,0 %). Выполнение пневмонэктомии привело к инвалидности в 100 % случаев, торакопластики — в 73,9 %, сегментарной резекции — в 21,1 %, лобэктомии — в 24,5 %, плеврэктомии — в 9,1 %, торакопластики с лобэктимией или сегментарной резекцией — в 4,9 % случаях. После перенесенной операции не работали 77 (78,5 %) человек, трудоустроены — 15 (15,4 %), обучались — 6 (6,1 %).

Выводы. Вследствие оперативного лечения по поводу туберкулеза легких полная потеря трудоспособности с установлением II группы инвалидности наблюдалась у 9,6 % оперированных, частичная потеря трудоспособности (III группа) — у 19,0 %. Симульгантные оперативные вмешательства в плане реабилитации дают лучшие результаты, чем резекционные.

Ключевые слова: туберкулез легких, оперативное лечение, трудоспособность, инвалидность.

I.D. Duzhiy, O.V. Kravets, V.A. Dmytruk, I.I. Rud
Sumy State University, Sumy, Ukraine

Persons working capacity after pulmonary tuberculosis surgery

Objective – to analyze the level of disability and incapacity for work resulting from surgical interventions for pulmonary tuberculosis.

Materials and methods. The analysis of the results of surgical treatment of 343 patients with pulmonary tuberculosis was performed. The following types of surgical interventions were performed in the patient: lobectomy, segmental resection of the lungs, thoracoplasty, thoracoplasty in combination with resection methods, pleurectomy, pneumonectomy.

Results and discussion. Because of the intervention 98 (28.6 %) patients experienced a decrease or loss of capacity to work, followed by the appointment of a disability group. Among them 33 got II, and 65 – III disability groups. After lobectomy, disability was diagnosed in 37 (10.8 %) patients, after segmental lung resection – in 16 (4.7 %), thoracoplasty – in 34 (9.9 %), thoracoplasty with segmental resection or lobectomy – in 2 (0.6 %), pleurectomy – 2 (0.6 %), pneumonectomy – 7 (2.0 %) patients. Pneumonectomy has led to disability in 100 % of cases, thoracoplasty – 73.9 %, segmental resection – 21.1 %, lobectomy – 24.5 %, pleurectomy – 9.1 %, thoracoplasty in combination with lobectomy or segmental resection – in 4.9 % of cases. After the carried operation 77 (78.5 %) people were not worked, 15 (15.4 %) were worked 6 (6.1 %) were studying.

Conclusions. As a result of surgery treatment for pulmonary tuberculosis, a total loss of capacity to work with the appointment of the II group of disability was 9.6 % of operated, partial loss of capacity to work (group III) – in 19.0 % of patients. Simultaneous surgical interventions give better results than resection as regards the rehabilitation.

Key words: pulmonary tuberculosis, operative treatment, working capacity, disability.

Контактна інформація:

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

Стаття надійшла до редакції 16 липня 2018 р.



К.Ю. Литвин

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

Характеристика ВІЛ-асоційованих захворювань центральної нервової системи у госпіталізованих пацієнтів у Дніпропетровському регіоні

Мета роботи — проаналізувати епідеміологічні, демографічні і лабораторні характеристики випадків ВІЛ-асоційованих захворювань центральної нервової системи (ЦНС) у госпіталізованих пацієнтів у Дніпропетровській області за 2010–2017 рр.

Матеріали та методи. Проведений ретроспективний когортний аналіз медичних карток 451 пацієнта з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС, госпіталізованих у відділення міської клінічної лікарні № 21 м. Дніпра та Дніпропетровського обласного центру профілактики й боротьби зі СНІДом (Україна), від 2010 до 2017 р. Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета прикладних програм STATISTICA v. 6.1®.

Результати та обговорення. Серед 451 пацієнта з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС було більшість чоловіків — 263 (58,3 %). Середній вік дорівнював $(38,6 \pm 0,37)$ року. 260 (57,6 %) хворих вижили та були переведені після підтвердження діагнозу в профільні відділення, а 191 (42,4 %) помер унаслідок захворювання. Серед померлих було більше чоловіків — 66,0 % порівняно з 52,7 % ($p = 0,005$ FET). У 44,1 % пацієнтів ВІЛ-статус встановлено менше ніж за рік до неврологічних виявів. Здебільшого вони померли в лікарні — 118 (61,8 %) порівняно з 81 (31,2 %) ($p < 0,001$ FET) тих, що вижили. Тільки 32 (16,8 %) із 191 померлого отримували антиретровірусну терапію. 139 (30,8 %) осіб були інфіковані статевим шляхом та 184 (40,8 %) — парентеральним. У 128 (28,4 %) хворих шлях інфікування не встановлено. У 91 (20,2 %) хворого були комбіновані захворювання ЦНС, 56 (61,5 %) із них померли. Ко-інфекція ЦНС частіше була представлена поєднанням туберкульозу (ТБ) з грибковим менінгоенцефалітом — 27 (29,7 %) випадків. Така комбінація захворювань призвела до збільшення кількості летальних випадків: померли 19 із 27 хворих (70,4 %; $p = 0,006$ FET). Медіана CD4 за наявності ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС дорівнювала 49,0 (IQR 20,0–101,0), у померлих — 40,0 (IQR 15,0–73,0) кл./мкл порівняно з 61,0 (IQR 25,0–129,0) кл./мкл у тих, хто вижив ($p < 0,001$ за U-критерієм). Медіана вірусного навантаження ВІЛ РНК дорівнювала 115007 ВІЛ РНК коп./мл (IQR 180–521625), з вищим рівнем у померлих — 5,65 (IQR 5,15–6,05) Lg коп./мл ($p < 0,001$ U). Середній рівень протеїну в спинномозковій рідині становив $(0,48 \pm 0,03)$ г/л, глюкози — $(2,48 \pm 0,06)$ ммоль/л. Встановлено різницю між середнім вмістом протеїну та глюкози у померлих та тих, хто вижив: відповідно $(0,54 \pm 0,05)$ г/л та $(2,32 \pm 0,09)$ ммоль/л порівняно з $(0,42 \pm 0,04)$ г/л та $(2,63 \pm 0,09)$ ммоль/л ($p = 0,066$ t та $p = 0,016$ t). Серед ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС переважали ТБ нервової системи (37,3 %), церебральний токсоплазмоз (30,2 %) та грибкові ураження, зокрема мікози (16,2 %). З розвитком запального синдрому відновлення імунної системи були пов'язані 4 випадки токсоплазмозу, 2 — ТБ, 2 — ко-інфекції ТБ та токсоплазмозу, 2 — цитомегаловірусних енцефалітів та 1 — енцефаліту невизначеної етіології.

Висновки. Найпоширенішими інфекційними захворюваннями ЦНС у госпіталізованих пацієнтів у Дніпропетровському регіоні за період 2010–2017 рр. були ТБ, токсоплазмоз та мікози. У 20,2 % випадків спостерігалася комбінація захворювань ЦНС, що може значно ускладнювати ведення пацієнтів. Лабораторні дані при ВІЛ-асоційованих захворюваннях ЦНС мають суттєві розбіжності залежно від наслідків хвороби, що може бути корисним для прогнозування означеної патології.

Ключові слова

ВІЛ-інфекція, ВІЛ-асоційовані захворювання центральної нервової системи, коморбідність, запальний синдром відновлення імунної системи.

Питання протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу є одним із найактуальніших у сфері охорони здоров'я в Україні й світі. На сьогодні в Україні до 240 тис. людей віком від 15 років і старші живуть з ВІЛ, зберігаються високі темпи приросту смертності від СНІДу [2]. У хворих з ВІЛ значно збільшують ризик смертності захворювання центральної нервової системи (ЦНС) — на 40–70 % випадків ВІЛ [4, 14]. Дані про структуру ВІЛ-асоційованих захворювань згаданої системи в різних країнах суттєво відрізняються [3, 5, 7, 9]. У країнах, що розвиваються, опортуністичні інфекції залишаються основною причиною захворювань нервової системи [10, 13]. У більшості країн з невисоким економічним рівнем, де ВІЛ-інфекція набула масштабів епідемії, найпоширенішим опортуністичним захворюванням у пацієнтів з ВІЛ є туберкульоз [8, 10, 13]. В Україні представники соціально незахищеної частини населення становлять майже 70 % пацієнтів з уперше виявленим туберкульозом, а значна кількість випадків ко-інфекції ВІЛ-туберкульоз (до 20 %) відображає рівень епідемії ВІЛ-інфекції [1]. Туберкульоз посідає також одне з провідних місць серед уражень нервової системи [8, 10–12].

Зміни структури ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань можуть бути пов'язані з широким використанням антиретровірусної терапії (АРТ): знижуються захворюваність на ВІЛ-енцефалопатію, криптококовий менінгіт, токсоплазмоз ЦНС, прогресивну мультифокальну лейкоенцефалопатію та первинну лімфому ЦНС. Водночас є відомості, що поширеність ВІЛ-асоційованих когнітивних порушень з призначенням АРТ зростає [14]. Але ці дані суперечливі, потребують уточнення. Слід враховувати можливість виникнення неврологічних ускладнень не тільки на тлі імунodefіциту, а й той факт, що АРТ може зумовлювати індукцію запального синдрому відновлення імунної системи [6, 11] та як наслідок — маніфестацію неврологічних захворювань. Дані про характер та структуру захворювань нервової системи, пов'язаних із ВІЛ ускладнень ЦНС, в Україні рідкісні, тому потребують вивчення для управління зниженням захворюваності та летальності в подальшому.

Мета роботи — проаналізувати епідеміологічні, демографічні і лабораторні характеристики випадків ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС у госпіталізованих пацієнтів у Дніпропетровській області у період за 2010–2017 рр.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний когортний аналіз медичних карток 451 пацієнта з ВІЛ-асоційо-

ваними захворюваннями ЦНС, які були госпіталізовані у відділення міської клінічної лікарні № 21 м. Дніпра та у відділення Дніпропетровського обласного центру профілактики і боротьби зі СНІДом (Україна) в період від 2010 до 2017 р. та мали відповідні записи у медичних картках. Етіологію захворювань ЦНС було обґрунтовано результатами спеціальних лабораторних та томографічних методів, відповідно на етіотропну терапію, а в летальних випадках — результатами дослідження автопсійного матеріалу тканини мозку. Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета прикладних програм STATISTICA v.6.1®. З урахуванням закону розподілу кількісних ознак (критерій Shapiro–Wilk's W test) використовували параметричні і непараметричні характеристики та методи порівняння: для нормального закону розподілу — середнє арифметичне (M), стандартну похибку (m), критерій Стьюдента (t); в інших випадках — медіану (Me), інтерквартильний розмах (interquartile range — IQR), критерій Манна–Уїтні (U). Порівняння відносних показників проводили за двостороннім точним критерієм Фішера (FET). Критичний рівень статистичної значимості при перевірці гіпотез приймали за $< 5\%$ ($p < 0,05$).

Результати та обговорення

Із 451 пацієнта з ВІЛ-асоційованими захворюваннями ЦНС було 263 (58,3 %) чоловіки і 188 (41,7 %) жінок. Вік хворих коливався від 19 до 65 років та в середньому становив $(38,6 \pm 0,37)$ року. Пацієнтів, старших за 50 років, було 55 (12,2 %). Кількість хворих, які вижили та були виписані з поліпшенням стану або переведені після підтвердження діагнозу в профільні відділення, було 260 (57,6 %), інші 191 (42,4 %) померли внаслідок захворювання. Хворі, що вижили та померли, суттєво не відрізнялися за віком ($p = 0,287$ за t-критерієм), проте серед померлих було більше чоловіків ($p = 0,005$ FET) (табл. 1).

Терміни від встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції до госпіталізації були такі:

- понад 10 років — 49 (10,9 %);
- 5–9 років — 76 (16,9 %);
- 1–4 роки — 126 (27,9 %);
- до року, в тому числі пацієнти, у яких ВІЛ-позитивний статус встановлено під час госпіталізації, — 199 (44,1 %).

Таким чином, значна кількість пацієнтів (44,1 %) уперше звернулися до лікаря в пізні терміни від початку захворювання, здебільшого це були померлі в лікарні — 118 (61,8 %) порівняно з 81 (31,2 %) ($p < 0,001$ FET). Це значно

Таблиця 1. Основні характеристики загальної групи ВІЛ-інфікованих пацієнтів із захворюваннями ЦНС, госпіталізованих у інфекційні відділення м. Дніпра та області в період 2010—2017 рр.

Показник		Загальна кількість (n = 451)	Живі (n = 260)	Померлі (n = 191)	Різниця між групами (p)
Вік пацієнтів (M ± m), роки		38,6 ± 0,37	38,2 ± 0,47	39,0 ± 0,58	0,287 (t)
Вік понад 50 років		55 (12,2 %)	28 (10,8 %)	27 (14,1 %)	0,310 (FET)
Чоловіки		263 (58,3 %)	137 (52,7 %)	126 (66,0 %)	0,005 (FET)
Шлях трансмісії:					
парентеральний (СІН);		184 (40,8 %)	113 (43,5 %)	71 (37,2 %)	0,208 (FET)
статевий;		139 (30,8 %)	96 (36,9 %)	43 (22,5 %)	0,001 (FET)
не відомо		128 (28,4 %)	51 (19,6 %)	77 (40,3 %)	< 0,001 (FET)
Тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку неврологічних симптомів, роки або Me (IQR)	< 1	199 (44,1 %)	81 (31,2 %)	118 (61,8 %)	< 0,001 (FET)
	1–4	126 (27,9 %)	84 (32,3 %)	43 (22,5 %)	0,026 (FET)
	5–9	76 (16,9 %)	57 (21,9 %)	19 (9,9 %)	< 0,001 (FET)
	≥ 10	49 (10,9 %)	38 (14,6 %)	11 (5,8 %)	0,003 (FET)
	Середня	1,0 (0,0–5,0)	3,0 (0,0–7,0)	0,0 (0,0–2,0)	< 0,001 (U)
Рівень CD4 (кл./мкл) у період розвитку неврологічних симптомів, n (%) або Me (IQR)	0–50	237 (52,5 %)	115 (44,2 %)	122 (63,9 %)	< 0,001 (FET)
	51–100	101 (22,4 %)	58 (22,3 %)	43 (22,5 %)	1,00 (FET)
	> 100	113 (25,1 %)	87 (33,5 %)	26 (13,6 %)	< 0,001 (FET)
	Середній	49,0 (20,0–101,0)	61,0 (25,0–129,0)	40,0 (15,0–73,0)	< 0,001 (U)
Вірусне навантаження в плазмі, ВІЛ РНК коп./мл, Me (IQR)		115007 (180–521625)	57592 (40–306512)	451035 (140984–1120402)	< 0,001 (U)
Ig вірусного навантаження, коп./мл, Me (IQR)		5,06 (2,26–5,72)	4,76 (1,60–5,49)	5,65 (5,15–6,05)	< 0,001 (U)
Протеїн у лікворі (M ± m), г/л		0,48 ± 0,03	0,42 ± 0,04	0,54 ± 0,05	0,066 (t)
Глюкоза у лікворі (M ± m), ммоль/л		2,48 ± 0,06	2,63 ± 0,09	2,32 ± 0,09	0,016 (t)
Наявність комбінованих захворювань ЦНС (коморбідність)		91 (20,2 %)	35 (13,5 %)	56 (29,3 %)	< 0,001 (FET)
Пацієнти, які почали отримувати АРТ до маніфестації неврологічних захворювань		178 (39,5 %)	146 (56,2 %)	32 (16,8 %)	< 0,001 (FET)

знизило шанси щодо успішного лікування. З усіх 191 померлих від неврологічних захворювань ВІЛ-інфікованих пацієнтів тільки 32 (16,8 %) отримували АРТ до маніфестації клінічних виявів патології ЦНС.

Шлях трансмісії інфекції був відомий у 323 (71,6 %) пацієнтів, з яких 139 (30,8 %) були інфіковані статевим шляхом та 184 (40,8 %) парентеральним, як споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН). У 77 (40,3 %) померлих від ВІЛ-асоційованих захворювань ЦНС пацієнтів шлях інфікування не встановлено, тоді як серед інших хворих такий відсоток був удвічі меншим (19,6 %; $p < 0,001$ FET).

У 91 (20,2 %) випадку серед захворювань ЦНС спостерігалася коморбідність у вигляді поєднання двох та трьох різних уражень нервової системи, що значно ускладнило лікування та прогноз захворювання. З 91 пацієнта, які мали комбіновані захворювання ЦНС, більшість (61,5 %) померли. Ко-інфекція частіше була представлена поєднанням туберкульозу нервової системи з грибковим менінгоенцефалітом (29,7 %). Така

комбінація захворювань призвела до збільшення кількості летальних випадків: померли 19 із 27 хворих (70,4 %; $p = 0,006$ FET).

Рівень CD4 у ВІЛ-серопозитивних пацієнтів із захворюваннями ЦНС був у межах від 0 до 426 кл./мкл; Me CD4 дорівнювала 49,0 (IQR 20,0–101,0) кл./мкл, з найменшими рівнями у померлих – 40,0 (IQR 15,0–73,0) кл./мкл порівняно з 61,0 (IQR 25,0–129,0) кл./мкл ($p < 0,001$ за U-критерієм). Медіана вірусного навантаження ВІЛ РНК дорівнювала 115007 ВІЛ РНК коп./мл (IQR 180–521625). Вище ВН також було у померлих – 451035 (IQR 140984–1120402) ВІЛ РНК коп./мл, або 5,65 (IQR 5,15–6,05) Ig коп./мл, що вірогідно перевищувало аналогічні показники у тих, хто був виписаний з поліпшенням стану, – 57592 (IQR 40–306512) РНК коп./мл або 4,76 (IQR 1,60–5,49) Ig коп./мл ($p < 0,001$ U).

Дослідження спинномозкової рідини (СМР) у пацієнтів із захворюваннями ЦНС виявило значні коливання основних біохімічних показників. Так, рівень протеїну в лікворі пацієнтів

Таблиця 2. Спектр захворювань ЦНС у ВІЛ-позитивних пацієнтів, які лікувалися у Дніпропетровському обласному та міському центрах з профілактики і боротьби зі СНІДом у період від 2010 до 2017 р.

Нозологічні форми	Кількість пацієнтів
Туберкульоз нервової системи	168 (37,3 %)
Церебральний токсоплазмоз	136 (30,2 %)
Грибкові ураження ЦНС, у т. ч. криптококоз, кандидоз, неуточнені дріжджові мікотичні інфекції	73 (16,2 %)
Бактеріальні менінгіти	13 (2,9 %)
ВІЛ-енцефалопатія	60 (13,3 %)
Енцефаліти неуточнені	55 (12,2 %)
Енцефаліти, зумовлені Епштейна—Барр вірусом	48 (10,6 %)
Енцефаліти, зумовлені цитомегаловірусом	11 (2,4 %)
Енцефаліти, зумовлені вірусом простого герпесу 1-го, 2-го типу	6 (1,3 %)
Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія	19 (4,2 %)
Цереброваскулярні захворювання, у т. ч. крововиливи, інфаркти мозку, неуточнені інсульти та наслідки цереброваскулярних захворювань	9 (2,0 %)
Пухлини головного мозку	7 (1,6 %)

коливався від 0,013 до 4,10 г/л та в середньому становив $(0,48 \pm 0,03)$ г/л, а рівень глюкози у СМР був від 0,2 до 7,0 ммоль/л та в середньому дорівнював $(2,48 \pm 0,06)$ ммоль/л. Виявлено різницю між середнім вмістом протеїну та глюкози у померлих і тих, хто вижив, відповідно

$(0,54 \pm 0,05)$ г/л та $(2,32 \pm 0,09)$ ммоль/л порівняно з $(0,42 \pm 0,04)$ г/л та $(2,63 \pm 0,09)$ ммоль/л ($p = 0,066$ т і $p = 0,016$ т). Вищий середній рівень протеїну та нижчий глюкози у пацієнтів, які померли, можна пояснити більшою кількістю пацієнтів з туберкульозом нервової системи та коморбідністю у померлих.

Серед ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС переважали інфекційні опортуністичні захворювання, зокрема туберкульоз нервової системи (37,3 %), церебральний токсоплазмоз (30,2 %), грибкові ураження ЦНС, у т. ч. криптококоз, кандидоз та неуточнені дріжджові мікотичні інфекції (16,2 %), енцефаліти, зумовлені Епштейна—Барр вірусом (10,6 %) (табл. 2).

Неврологічні захворювання, які, за даними медичних карток, були пов'язані із запальним синдромом відновлення імунної системи (ЗСВІС), у більшості випадків представлені церебральним токсоплазмозом — 4 з 11 пацієнтів (табл. 3), в 2 випадках був туберкульозний менінгоенцефаліт (ТБМЕ), у 2 — ко-інфекція туберкульозу та токсоплазмозу, також у 2 — цитомегаловірусний енцефаліт та в одному — енцефаліт невизначеної етіології.

Серед пацієнтів із ЗСВІС-асоційованими неврологічними захворюваннями переважали жінки — 7 із 11. Ме CD4 на початку лікування дорівнювала 50,0 (IQR 22,0—94,0) кл./мкл. З препаратів, які входили до складу схем АРТ, найчастіше призначали ламівудин (ЗТС) — 10 випадків із 11 та тенофовір (ТДФ) — 6 випад-

Таблиця 3. Неврологічні захворювання, які виникли внаслідок розвитку ЗСВІС

Захворювання, пов'язане з розвитком ЗСВІС	Стать	Вік	Шлях інфікування ВІЛ	Термін від ВІЛ до виявів, роки	CD4 на початку призначення АРТ	Антиретровірусні препарати							Результат	
						AZT	ЗТС	TDF	LPV	EFV	LPV/r	FTC		ABC
ТБМЕ (МБТ+)	ж	47	101	2	50	—	+	+	+	—	—	—	—	Вижив
Церебральний токсоплазмоз	ч	44	102	0,5	199	—	+	+	+	—	—	—	—	Вижив
Церебральний токсоплазмоз	ж	33	101	16	52	—	+	—	—	+	—	—	+	Вижив
ТБМЕ (МБТ+)	ж	21	102	3	84	+	+	—	+	—	—	—	—	Вижив
ТБМЕ (МБТ+) + церебральний токсоплазмоз	ч	44	НВ	0	22	—	+	+	+	—	—	—	—	Вижив
ЦМВ-енцефаліт	ж	38	102	0	20	—	+	+	+	—	—	—	—	Вижив
ТБМЕ (МБТ+) + церебральний токсоплазмоз	ж	35	101	0	39	+	+	—	—	+	—	—	—	Вижив
Енцефаліт неуточнений	ж	34	101	0	40	—	—	+	—	+	—	+	—	Вижив
Церебральний токсоплазмоз	ж	46	НВ	0	94	+	+	—	—	—	+	—	—	Помер
Церебральний токсоплазмоз	ч	37	102	1	203	+	+	—	—	+	—	—	—	Вижив
ЦМВ енцефаліт	ч	44	101	1	3	—	+	+	—	+	—	—	—	Вижив

Примітка. Азидотимідин — AZT, ламівудин — ЗТС, тенофовір (TDF), ефавіренс — EFV, лопінавір/ритонавір — LPV/r, емтрицитабін — FTC, абакавір — ABC, НВ — невизначений.

ків із 11. Однак мала численність групи дослідження пацієнтів із неврологічними захворюваннями, які виникли унаслідок розвитку ЗСВІС, потребує подальшого дослідження для висновків щодо структури уражень та можливих ризиків, пов'язаних із цим синдромом.

Висновки

Переважає кількість випадків ВІЛ-асоційованих захворювань центральної нервової системи в Дніпропетровському регіоні у період 2010–2017 рр. припадала на чоловіків, осіб молодого і середнього віку, споживачів ін'єкційних наркотиків та осіб, у яких ВІЛ-статус виявлено менше

ніж за рік до маніфестації неврологічних виявів. Найпоширенішими інфекційними захворюваннями центральної нервової системи були туберкульоз та токсоплазмоз, які також спостерігалися у більшості випадків, пов'язаних із розвитком запального синдрому відновлення імунітету. 20,2 % уражень нервової системи були зумовлені коморбідністю, що може впливати на діагностику та ефективність лікування. Лабораторні характеристики у пацієнтів із ВІЛ-асоційованими захворюваннями центральної нервової системи мають суттєву різницю залежно від наслідків захворювання, що може бути корисним для прогнозування означеної патології.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Аналітико-статистичний довідник: Туберкульоз в Україні / За ред. Н.М. Нізової, М.В. Голубчикова.— К., 2016.— 141 с.
2. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень.— 2017.— № 48.— 39 с.
3. Berhe T., Melkamu Y., Amare A. The pattern and predictors of mortality of HIV/AIDS patients with neurologic manifestation in Ethiopia: a retrospective study // AIDS Res. Ther.— 2012.— N 9.— P. 11.
4. Bilgrami M., O'Keefe P. Neurologic diseases in HIV-infected patients // Clin. Neurol.— 2014.— Vol. 121.— P. 1321–1344.
5. Bolokadze N., Gabunia P., Ezugbaia M. et al. Neurological complications in patients with HIV/AIDS // Georgian medical news.— 2008.— N 165.— P. 34–38.
6. Crum-Cianflone N.F. Immune reconstitution inflammatory syndromes: what's new? // The AIDS reader.— 2006.— N 16.— P. 216–217.
7. Dai L., Mahajan S.D., Guo C. et al. Spectrum of central nervous system disorders in hospitalized HIV/AIDS patients (2009–2011) at a major HIV/AIDS referral center in Beijing China // J. Neurological Sci.— 2014.— Vol. 342, N 1–2.— P. 88–92.
8. Jaryal A., Raina R., Sarkar M. et al. Manifestations of tuberculosis in HIV/AIDS patients and its relationship with CD4 count // Lung India: Official Organ of Indian Chest Society.— 2011.— Vol. 28, N 4.— P. 263.
9. Jowi J.O., Mativo P.M., Musoke S.S. Clinical and laboratory characteristics of hospitalised patients with neurological manifestations of HIV/AIDS at the Nairobi hospital // East African Medical Journal.— 2007.— Vol. 84, N 2.— P. 67–76.
10. Modi M., Mochan A., Modi G. Management of HIV-associated focal brain lesions in developing countries // QJM.— 2004.— Vol. 97, N 7.— P. 413–421.
11. Pepper D.J., Marais S., Maartens G. et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series // Clin. Inf. Dis.— 2009.— Vol. 48, N 11.— C. e96–e107.
12. Phipers M., Harris T., Power C. CNS tuberculosis: a longitudinal analysis of epidemiological and clinical features // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2006.— Vol. 10, N 1.— P. 99–103.
13. Siddiqi O.K., Ghebremichael M., Dang X. et al. Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections in HIV-infected Zambian adults // Clin. Infect. Dis.— 2014.— Vol. 58, N 12.— P. 1771–1777.
14. Vivithanaporn P., Heo G., Gamble J. et al. Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival A population-based study // Neurology.— 2010.— Vol. 75, N 13.— P. 1150–1158.

Е.Ю. Литвин

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр

Характеристика ВІЧ-асоційованих захворювань центральної нервової системи у госпіталізованих пацієнтів в Дніпропетровському регіоні

Цель работы — проаналізувати епідеміологічні, демографічні та лабораторні характеристики випадків ВІЧ-асоційованих захворювань центральної нервової системи (ЦНС) у госпіталізованих пацієнтів в Дніпропетровській області в період 2010–2017 гг.

Матеріали і методи. Проведений ретроспективний когортний аналіз медичних карт 451 пацієнта з ВІЧ-асоційованими захворюваннями ЦНС, госпіталізованих в відділення городської клінічної лікарні № 21 г. Дніпра та Дніпропетровського обласного центру профілактики та боротьби со СПІДом (Україна), з 2010 по 2017 г. Статистична обробка результатів проводилась з використанням пакета прикладних програм STATISTICA v.6.1®.

Результати і обговорення. Серед 451 пацієнта з ВІЧ-асоційованими захворюваннями ЦНС більшість були чоловіки — 263 (58,3 %). Середній вік склав (38,6 ± 0,37) років. 260 (57,6 %)

больных выжили и были переведены после подтверждения диагноза в профильные отделения, 191 (42,4 %) умер в результате заболевания. Среди умерших было больше мужчин — 66,0 % против 52,7 % ($p = 0,005$ FET). У 44,1 % пациентов ВИЧ-статус был установлен менее чем за год до неврологических проявлений. В основном пациенты умерли в больнице — 118 (61,8 %) против 81 (31,2 %) ($p < 0,001$ FET) выжившего. Только 32 (16,8 %) из 191 умершего получали антиретровирусную терапию. 139 (30,8 %) человек были инфицированы половым путем и 184 (40,8 %) — парентеральным. В 128 (28,4 %) случаях путь инфицирования не был определен. 91 (20,2 %) больной имел комбинированные заболевания ЦНС, 56 (61,5 %) из них умерли. Ко-инфекция ЦНС чаще была представлена сочетанием туберкулеза (ТБ) с грибковым менингоэнцефалитом — 27 (29,7 %) случаев. Данная комбинация заболеваний привела к увеличению количества летальных исходов: умерли 19 из 27 больных (70,4 %; $p = 0,006$ FET). Медиана CD4 при ВИЧ-ассоциированных заболеваниях ЦНС равнялась 49,0 (IQR 20,0–101,0), в умерших — 40,0 (IQR 15,0–73,0) кл./мкл против 61,0 (IQR 25,0–129,0) кл./мкл у тех, кто выжил ($p < 0,001$ по U-критерию). Медиана вирусной нагрузки ВИЧ РНК — 115007 ВИЧ РНК коп./мл (IQR 180–521625), с более высоким уровнем в умерших — 5,65 (IQR 5,15–6,05) Lg коп./мл ($p < 0,001$ U). Среднее содержание протеина в спинномозговой жидкости составило $(0,48 \pm 0,03)$ г/л, глюкозы — $(2,48 \pm 0,06)$ ммоль/л. Определены различия между средним содержанием протеина и глюкозы в умерших и тех, кто выжил: соответственно $(0,54 \pm 0,05)$ г/л и $(2,32 \pm 0,09)$ ммоль/л против $(0,42 \pm 0,04)$ г/л и $(2,63 \pm 0,09)$ ммоль/л ($p = 0,066$ t и $p = 0,016$ t). Среди ВИЧ-ассоциированных поражений ЦНС преобладали ТБ нервной системы (37,3 %), церебральный токсоплазмоз (30,2 %) и грибковые поражения, в частности микозы (16,2 %). С развитием воспалительного синдрома восстановления иммунной системы были связаны 4 случая токсоплазмоза, 2 — ТБ, 2 — ко-инфекции ТБ и токсоплазмоза, 2 — цитомегаловирусных энцефалитов и 1 — энцефалита неопределенной этиологии.

Выводы. Наиболее распространенными инфекционными заболеваниями ЦНС у госпитализированных пациентов в Днепропетровском регионе в период 2010–2017 гг. были ТБ, токсоплазмоз и микозы. В 20,2 % случаев наблюдалась комбинация заболеваний ЦНС, что значительно усложняет ведение пациентов. Лабораторные данные при ВИЧ-ассоциированных заболеваниях ЦНС имеют существенные различия в зависимости от последствий болезни, что может быть полезным для прогнозирования указанной патологии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированные заболевания центральной нервной системы, коморбидность, воспалительный синдром восстановления иммунной системы.

K.Yu. Lytvyn

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine

Characteristics of HIV-associated diseases of the central nervous system in hospitalized patients in the Dnipropetrovsk region

Objective — to analyze the main epidemiological, demographic and laboratory characteristics of cases of HIV associated diseases of the central nervous system (CNS) in the Dnipro city and Dnipropetrovsk region in the period 2010–2017.

Materials and methods. A retrospective cohort analysis of medical records of 451 patients with HIV-associated diseases of the CNS hospitalized in the departments of the municipal clinical hospital N 21 (Dnipro city) and the Dnipropetrovsk regional center for the prevention and control of AIDS (Ukraine) (2010–2017). The statistical processing of the results was carried out using the STATISTICA v.6.1® software package.

Results and discussion. Among 451 patients with HIV-associated diseases of the nervous system, the majority were men — 263 (58.3 %). The mean age was (38.6 ± 0.37) years. 260 (57.6 %) patients survived, 191 (42.4 %) patients died as the result of the disease. Among the deceased there were 66.0 % versus 52.7 % ($p = 0.005$ FET). In 44.1 % of patients, HIV status was established less than a year before the neurological manifestations, mostly in patients who died — 118 (61.8 %) compared to 81 (31.2 %) ($p < 0.001$ FET) of survivors. Only 32 (16.8 %) of 191 deceased patients received ART. 139 (30.8 %) were sexually infected, and 184 (40.8 %) were parenteral infected as injecting drug users (IDUs). In 128 (28.4 %) cases — the path of infection was not determined. 91 patients (20.2 %) had comorbidity in CNS, 56 (61.5 %) of these patients died. Co-infection of the CNS was more of ten represented by a combination of tuberculosis (TB)

with fungal meningoencephalitis – 27 cases (29.7 %). This combination of diseases led to an increase in the number of deaths: 19 of 27 patients died (70.4 %, $p = 0.006$ FET). The CD4 median in the presence of HIV-associated CNS diseases was 49.0 (IQR 20.0–101.0), in deceased patients 40.0 (IQR 15.0–73.0) cells/ μ L vs. 61.0 (IQR 25, 0–129,0) cells/ μ L in those who survived ($p < 0.001$ by the U-test). The media of the viral load of HIV RNA is 115 007 HIV RNA copies/mL (IQR 180–521 625), with a higher level in deceased patients – 5.65 (IQR 5.15–6.05) Lg cop/ml ($p < 0.001$ U). The average protein content in CMP was (0.48 ± 0.03) g/L, glucose – (2.48 ± 0.06) mmol/L. Differences between the average protein and glucose levels in deceased patients and those who survived, respectively, were (0.54 ± 0.05) g/L and (2.32 ± 0.09) mM/L versus (0.42 ± 0.04) g/L and (2.63 ± 0.09) mmol/L ($p = 0.066$ t and $p = 0.016$ t). Among HIV-associated CNS lesions, TB predominated (37.3 %), cerebral toxoplasmosis (30.2 %), and fungal CNS (mycosis) lesions (16.2 %). With the development of the inflammatory syndrome of restoration of the immune system, four cases of toxoplasmosis, 2 – TB, 2 – co-infections of TB and toxoplasmosis, 2 – CMV encephalitis and 1 – encephalitis of unspecified etiology were associated.

Conclusions. The most common infectious diseases of the CNS among hospitalized patients in the Dnipropetrovsk region over the past 8 years were tuberculosis, toxoplasmosis, and fungal infections. In 20.2 % of cases there was a combination of CNS diseases, which greatly complicates the management of patients. Laboratory data for HIV-associated diseases of the CNS have significant differences depending on the consequences of the disease, which can be useful for predicting this pathology.

Key words: HIV infection, HIV-associated diseases of central nervous system, comorbidity, immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS).

Контактна інформація:

Литвин Катерина Юріївна, к. мед. н., лікар-інфекціоніст, доц. кафедри інфекційних хвороб
49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9
E-mail: k-lytvyn@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 27 липня 2018 р.

Мамель Квелапю, Марія Ідрісова
у співпраці з Гунтою Дравніце, Фрейзером Веарсом, Марселою Томмасі, Майклом Кімерлінг
Фонд протидії туберкульозу KNCV

Рекомендації щодо вимог до вимірювання скоригованого інтервалу QT при моніторингу ЕКГ під час впровадження нових препаратів і короткострокових схем резистентних форм туберкульозу

KNCV визнає внесок, наданий колегами з Женевського Бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (Ernesto Jaramillo), організацій «Partners In Health» (Michael Rich), «The Union» (Alberto Piubello і Valerie Schwoebel), PATH (Ольга Павлова) і Агенції з міжнародного розвитку Сполучених Штатів Америки (USAID) (Алекс Голубков, Ya Diul Mukadi і Edmund Rutta) в розробку цих настанов.

Ці настанови розроблено в рамках проекту «Виклик ТБ» за технічної підтримки Фонду протидії туберкульозу KNCV, використовують елементи Довідника-додатку до Настанов ВООЗ із програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу (2016 р.), а також стандартних операційних процедур для читання електрокардіограм проекту «Покласти край ТБ». Документ переклав українською мовою перекладач-консультант організації PATH у рамках проекту «Виклик туберкульозу» в Україні Дмитро Толкачов.

Фінансування: USAID/Challenge TB (Проект «Виклик туберкульозу»).

Технічна підтримка: Фонд протидії туберкульозу KNCV.

Глобальне бюро охорони здоров'я, відділ охорони здоров'я, інфекційних захворювань і харчування (HIDN) Агентства США з міжнародного розвитку надає фінансову підтримку цим настановам через проект Challenge TB відповідно до умов Угоди № AID-OAA-A-14-00029. Розробка цих настанов стала можливою завдяки щедрій підтримці американського народу, наданій через Агентство США з міжнародного розвитку (USAID). Зміст настанов є предметом відповідальності проекту «Виклик ТБ» і не обов'язково відображає точку зору USAID або уряду Сполучених Штатів.

Скорочення

ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
Bdq	Бедаквілін
Dlm	Деламанід
Риф ТБ	Туберкульоз, стійкий до рифампіцину
ХРТБ	Хіміорезистентний туберкульоз
ЕКГ	Електрокардіограма
ЧСС	Частота серцевих скорочень
ms	мілісекунди
QT	Не скоригований QT інтервал
QTc	Скоригований QT інтервал
QTcF	Скоригований за формулою Фредеріція QT інтервал
QTcFrid	Скоригований за формулою Фредеріція QT інтервал
QTcB	Скоригований за формулою Базетта QT інтервал

У цьому документі описано кроки, потрібні для вимірювання скоригованого інтервалу QT (QTc) під час моніторингу електрокардіогра-

ми (ЕКГ) у пацієнтів, які або перебувають на короткостроковій схемі лікування, або використовують нові препарати для лікування туберкульозу з лікарською стійкістю (ХРТБ). Крім того, наведено настанови щодо вимог, які слід враховувати під час закупівлі апаратів ЕКГ для моніторингу пацієнтів. Поки автоматичний розрахунок інтервалу QT з коригуванням Фредеріція (QTcF) (як зазначено в документі) залежить від функціоналу пристрою, вибір щодо закупівлі конкретного апарата залишатиметься на розсуд країн.

Основи ЕКГ

Електрокардіографія (ЕКГ) є неінвазивним процесом запису електричної активності серця протягом певного періоду часу за допомогою електродів, розташованих на шкірі. Ці електроди виявляють крихітні електричні зміни, що виникають під час скорочення м'язів серця.

Кожне биття серця дотримується стандартної схеми електричної активності по всьому серцевому м'язові, за якої воно має зарядитися до

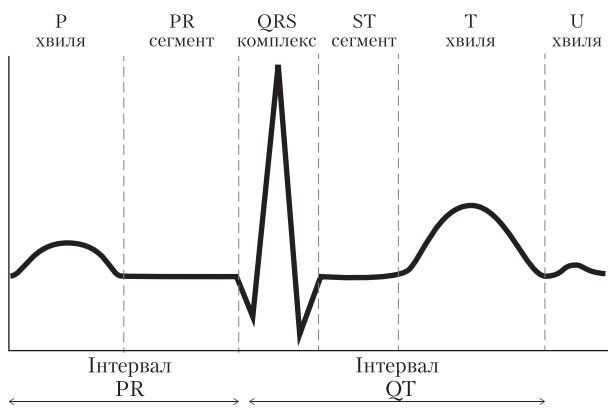


Рис. 1. Схема одного періоду ЕКГ, або одного серцебиття



Рис. 2. Зразок автоматичної роздруковки QTcF (або QTcFrid)

наступного скорочення через цикл шлуночкової деполяризації і реполяризації. На рис. 1 показано один електрофізіологічний цикл, або серцебиття, що включає в себе інтервали PR (містить зубець P і сегмент PR) та QT (містить шлуночковий комплекс (QRS), сегмент ST і зубець T).

Інтервал QT

Що таке інтервал QT?

Інтервал QT (див. рис. 1.) становить собою ту частину ЕКГ, яка починається на початку комплексу QRS і закінчується в кінці зубця T. Виражає час, потрібний для деполяризації та реполяризації міокарда шлуночків.

Потреба в коригуванні інтервалу QT

Інтервал QT скорочується під час підвищення частоти серцевих скорочень і подовжується на повільніших частотах серцевих скорочень. Оскільки інтервал QT залежить від частоти серцевих скорочень, він має коригуватися. Для отримання скоригованого QT, або QTc, потрібна формула коригування, яка оцінює інтервал QT за частоти серцевих скорочень 60 за 1 хв. Це дає змогу порівнювати значення інтервалу QT з перебігом часу за різних частот серцевих скорочень.

У чому полягає важливість QTc?

Пролонгація QTc означає, що відновлення заряду серцевого м'яза між скороченнями займає більше часу, ніж зазвичай. Якщо у людини про-

лонгований QTc, це означає, що вона наражається на ризик аритмій, які в тяжких випадках можуть призвести до непритомного стану, зупинки серця або раптової смерті. Пролонгація QTc може бути пов'язана з природженими дефектами, електролітним дисбалансом або прийманням лікарських засобів, наприклад, нових препаратів — бедаквіліну (Bdq) та деламаніду (Dlm), а також деяких препаратів зі зміненим призначенням, таких як моксифлоксацин та клофазимін.

Методи коригування інтервалу QT

Існує 4 формули для коригування інтервалу QT, а саме: Базетта, Фредеріція (іноді пишеться як «Фрідеріція»), Фрамінгема і Ходжеса, серед яких у контексті впровадження нових препаратів і короткострокових схем лікування рекомендують формулу Фредеріція. Її позначають як QTcF, або QTcFrid. Причина, через яку перевагу надають формулі Фредеріція, полягає в тому, що цю формулу використовували для коригування інтервалу QT у пацієнтів, яких залучали до II фази досліджень Bdq і Dlm.

QTcF можна розраховувати в ручному режимі або автоматично генерувати апаратом ЕКГ. Проект «Виклик ТБ» рекомендує автоматичний розрахунок QTcF. Однак він визнає виявлені помилки таких автоматично генерованих читань так само¹, як і помилки, виявлені в разі ручного читання². Таким чином, на даний момент (до появи більшої доказової бази) проект рекомендує, щоб автоматичний розрахунок QTcF доповнювали читанням у ручному режимі.

Апаратура для запису ЕКГ

Якому апарату ЕКГ надається перевага?

Більшість апаратів ЕКГ наразі має автоматичну функцію розрахунку QTcF. Проект «Виклик ТБ» рекомендує 12-канальні електрокардіографи, які мають таку функцію. Проте до цього слід підходити з обачністю, оскільки деякі апарати розраховують інтервал QTc з використанням формули Базетта — QTcB, що не рекомендовано. Для країн перед закупівлею потрібно переконаватися, що електрокардіографи мають функцію розрахунку саме QTcF. Нижче наведено зразок автоматичної роздруковки QTcF або QTcFrid на електрокардіографі (рис. 2).

Які інші функції апарата ЕКГ є бажаними?

Іншими бажаними функціями електрокардіографів у процесі впровадження нових препаратів

¹ Postema P.G., Wilde A. Current Cardiology Reviews.— 2014.— N 10.— P. 287—294.

² Wiskin S., Uri R., Sands A. et. al. Heart Rhythm.— 2005.— N 2.— P. 569—574.

Таблиця 1. Нормальні, межові, пролонговані і небезпечні значення QTcF у чоловіків і жінок включно з дітьми та підлітками

QTcF	Чоловіки	Жінки	Належні дії
Нормальний	< 430 мс	< 450 мс	Додайте розрахунок у ручному режимі, якщо доцільно*
Межовий	430–450 мс	450–470 мс	Додайте розрахунок у ручному режимі*
Пролонгований	> 450 мс	> 470 мс	Додайте розрахунок у ручному режимі.* Проводити частий моніторинг за допомогою ЕКГ
	Підвищення на 60 мс від початкового рівня		Проводити контроль електролітів
Небезпечно	500 мс		Припинити прийом Vd _q , D _{lm} та інших препаратів, що подовжують інтервал QT

Примітка. * Див. процедуру розрахунку QTcF у ручному режимі нижче.

і короткострокових схем лікування ХРТБ є наявність вбудованого принтера, опція роботи від акумулятора (з коливаннями потужності щодо годин роботи), портативність, зручні розміри та невелика маса, що дає змогу легко переносити апарат у польових умовах або від пацієнта до пацієнта в лікарнях. Більшість апаратів також мають пристрій пам'яті, який дає змогу закладам зберігати файли ЕКГ у папках пацієнта і пересилати файли до інших закладів у разі перенаправлення пацієнта на консультацію за потреби. Апарати також розрізняють за вартістю. У Додатку наведено таблицю зразків моделей 12-канальних електрокардіографів, які можна розглядати для використання в проекті «Виклик ТБ». Поки автоматичний розрахунок QTcF залежить від функціоналу приладу, вибір щодо закупівлі конкретного апарата залишатиметься за країнами. Майте на увазі, що серед перерахованих моделей лише деякі мають функцію розрахунку QTcF; інші потребують підтвердження від відповідних виробників.

Скоригований інтервал Фредеріція (QTcF)

Які значення вважають за аномальний QTcF і які дії рекомендують?

У табл. 1 наведено нормальні та аномальні значення QTcF у чоловіків і жінок включно з дітьми та підлітками. Згідно з Настановами ВООЗ 2016 р., значення QTcF, що перевищує 450 мс у чоловіків або 470 мс у жінок, або підвищення на 60 мс від початкового рівня, вважають пролонгованим. Потрібні контроль за електролітами і частий моніторинг за допомогою ЕКГ. Інтервал QTcF, що перевищує 500 мс, вважають небезпечним, що є приводом для припинення прийому Vd_q і D_{lm} та всіх інших препаратів у схемі лікування, які подовжують інтервал QT. Крім того, проект «Виклик ТБ» рекомендує, якщо це доцільно, щоб переважно всі автоматичні зчитування показань супроводжувалися розрахунком QTcF у ручному режимі протягом

перших кількох місяців впровадження. Проте якщо це видається неможливим, тільки читання з межовим рівнем QTcF мають супроводжуватися розрахунком QTcF у ручному режимі (див. нижче). За умови демонстрації хорошої відповідності між ручними і автоматичними вимірами QTcF, продемонстрованими через деякий час спостережень, буде рекомендовано перехід на автоматичне вимірювання показника, без потреби в ручній перевірці.

Якщо через деякий час буде належна узгодженість вимірювань QTcF у ручному і автоматичному режимах, планують рекомендувати тільки автоматичні зчитування показань, без ручної перевірки.

Як проводити розрахунок QTcF у ручному режимі?

Етапи ручного розрахунку QTcF:

1. Із роздруківки 12-канальної ЕКГ виберіть відведення II, V5 або V6, оскільки вони зазвичай найліпше показують кінець зубця Т. Але персонал має оцінити, яке відведення найкращим чином показує кінець зубця Т.
2. Виміряйте інтервал QT від початку комплексу QRS до кінця зубця Т. Це — нескоригований QT. Виміряйте принаймні три послідовних скорочення з максимальним інтервалом, якщо ці три скорочення відрізняються.

Нижче наведено приклад електрокардіограми для ілюстрації вимірювання інтервалів QT, RR і частоти серцевих скорочень (ЧСС)³ (рис. 3, 5 і 6).

- Інтервал QT: позначки на Q і Т визначено вище.
- a) на практиці проведіть уявну лінію через Q і Т на одному скороченні на обраному відведенні;
 - б) підрахуйте кількість маленьких квадратів між Q і Т: 8 маленьких квадратів (у наведеному вище прикладі);
 - в) помножте кількість квадратів на одиницю часу на квадрат (0,04 с): 8 маленьких квадратів × 0,04 с = 0,32 с.

³ http://www.mauviia.com/ECG/ecg_fundamentals.htm

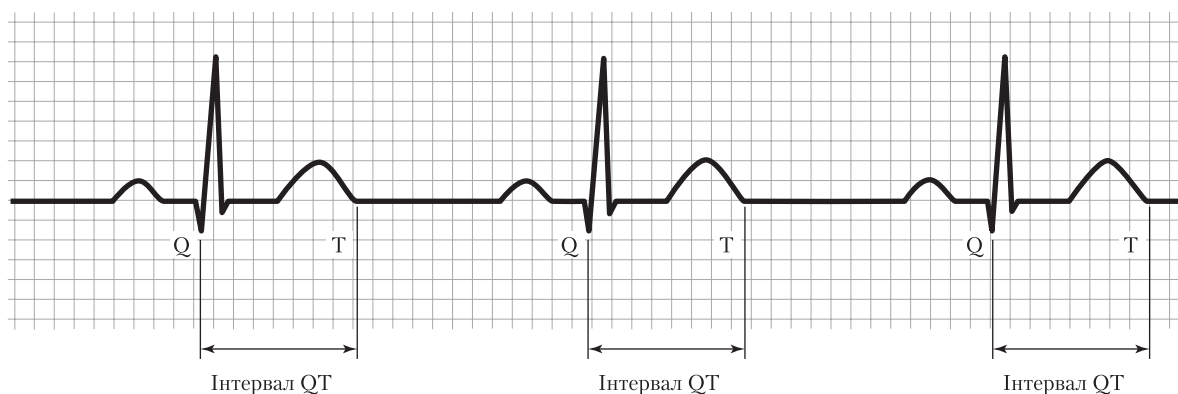


Рис. 3. Приклад електрокардіограми, що показує інтервали QT

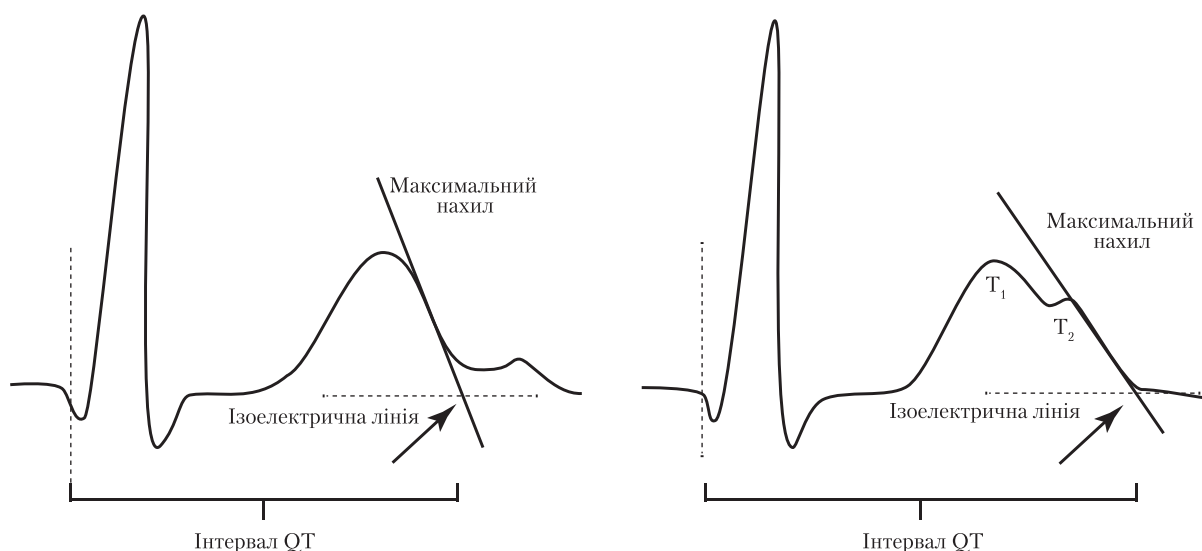


Рис. 4. Визначення кінця зубця T з використанням методу перехоплення максимального нахилу

Примітка. *Зліва*: метод перехоплення максимального нахилу визначає кінець зубця T як перехоплення ізоелектричної лінії з тангенціальною, проведеною через максимальний нахил зубця T. *Справа*: коли на кардіограмі є зазубрені зубці T, інтервал QT вимірюють від початку комплексу QRS з продовженням до точки перетину ізоелектричної лінії з тангенціальною, проведеною через максимальний нахил другої зазубрини зубця, T₂.

г) помножьте результат на 1000: $QT = 320$ мс.

Зверніть увагу, що у наведеному вище прикладі швидкість руху паперу під час запису ЕКГ дорівнює 25 мм/с. Якщо швидкість паперу 50 мм/с, кількість квадратів слід помножити на 0,02 с.

Можуть бути варіації у зовнішньому вигляді інтервалу QT. Іноді великий зубець U розміром > 1 мм (передбачено, що він йде за зубцем T) зливається із зубцем T і має бути включений у вимірювання інтервалу QT. Менші зубці U відокремлені від зубця T, і їх не включають до вимірювання. Іноді зубець T буває зазубрений. У цьому разі використовують метод перехоплення максимального нахилу для визначення кінця зубця T, як зображено нижче.

3. Деякі розрахунки QTcF потребують інтервалу RR, водночас як деякі потребують визначати частоту серцевих скорочень (за 1 хв).

А. Вимірювання частоти серцевих скорочень

(ЧСС): на рис. 5 наведено значення ЧСС на кожних 5 маленьких квадратів. Починаючи з квадрата, який збігається з піком першого зубця R (R₁), до кінця 5-го маленького квадрату справа, ЧСС становить 300 за 1 хв, потім 150 за 1 хв після наступних 5 маленьких квадратів, потім 100 за 1 хв, потім 75 за 1 хв, потім 60 за 1 хв на кожному з 5 маленьких квадратів до досягнення наступного піку R (R₂).

ЧСС: дві позначки на 2 зубцях R визначено вище.

- Проведіть дві уявні лінії на двох послідовних зубцях R.
- Підрахуйте кількість малих квадратів між двома зубцями R і перевірте, чи збігається ЧСС з кількістю (20 квадратів збігаються з 75 за 1 хв). ЧСС становить 75 за 1 хв.

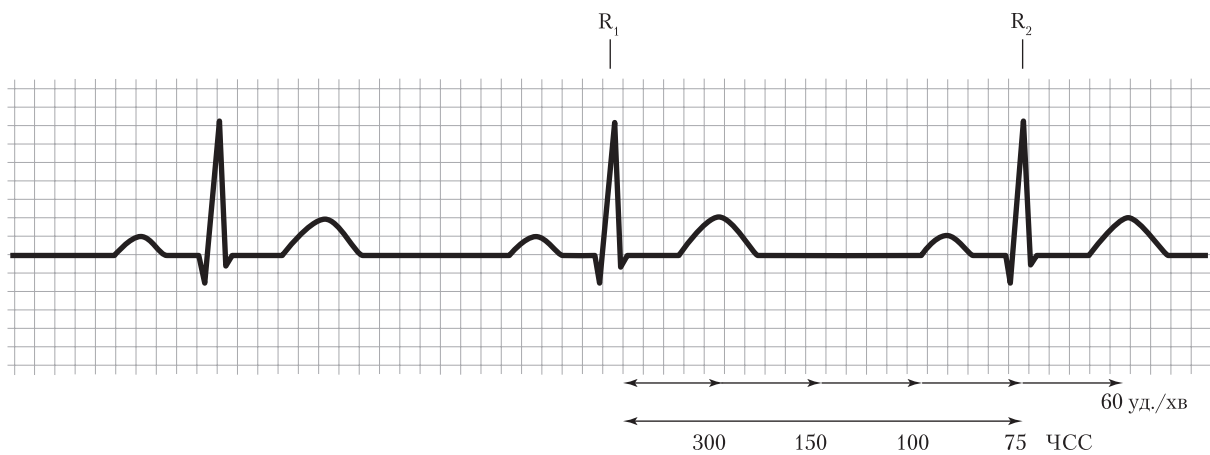


Рис. 5. Приклад ЕКГ, що показує частоту серцевих скорочень

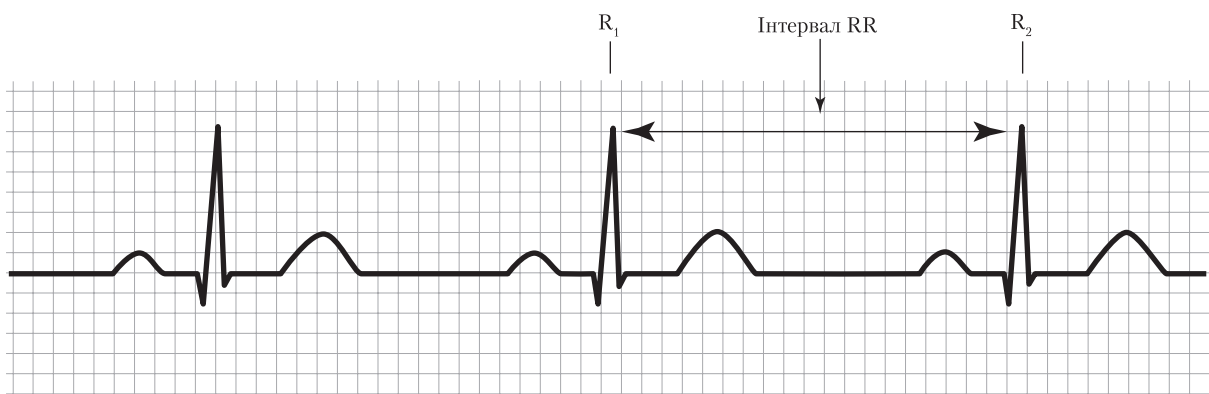


Рис. 6. Приклад ЕКГ, що показує інтервал RR. Інтервал RR: дві позначки на 2 зубцях R визначені вище.

АБО

Б. Вимірювання інтервалу RR: два зубці R визначені на рис. 6.

- Проведіть дві уявні лінії на двох послідовних зубцях R.
- Підрахуйте кількість маленьких квадратів між двома зубцями R: 20 маленьких квадратів (у наведеному вище прикладі).

Помножте кількість маленьких квадратів на одиницю часу на квадрат (0,04): 20 квадратів на 0,04 с = 0,80 с. Інтервал RR становить 0,80 с.

Зверніть увагу, що у прикладі, наведеному вище, швидкість руху паперу під час запису ЕКГ становить 25 мм/с. Якщо швидкість паперу 50 мм/с, кількість квадратів слід помножити на 0,02 с.

4. Використання QTcF-номограми наведено нижче. Для цього потрібно знайти значення інтервалу QT, як описано вище (фігура 3) в першій колонці номограми (позначено горизонтальною стрілкою), і інтервал RR (див. п. 3Б) в другій колонці номограми (позначено вертикальною стрілкою). Потім знайти значення в таблиці, яке є спільним для обох інтервалів (табл. 2). QTcF = 345 мс.

АБО

Застосування автоматичних калькуляторів із використанням додатків на смартфоні.

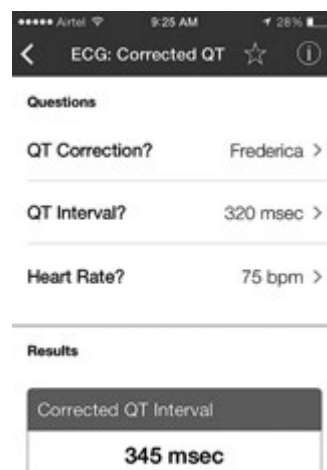
АБО

Он-лайн за допомогою веб-сайтів. Приклади наведено нижче.

А. Завантажте додаток QxMD («Медичний калькулятор») на ваш смартфон.



Calculate (Medical Calculator) By QxMD Medical Software



Таблиця 2. QTcF-номограма

ЧСС (за 1 хв)	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150
Інтервал RR (С)	1,33	1,20	1,09	1,00	0,92	0,86	0,80	0,75	0,71	0,67	0,63	0,60	0,57	0,55	0,52	0,50	0,48	0,46	0,44	0,43	0,41	0,40
300	273	282	291	300	308	316	323	330	337	343	350	356	362	367	373	378	383	388	393	398	403	407
310	282	292	301	310	318	326	334	341	348	355	361	368	374	379	385	391	396	401	406	411	416	421
320	291	301	311	320	329	337	345	>352	359	366	373	379	386	392	397	403	409	414	419	424	429	434
330	300	311	321	330	339	347	355	363	371	378	385	391	398	404	410	416	421	427	432	438	443	448
340	309	320	330	340	349	358	366	374	382	389	396	403	410	416	422	428	434	440	446	451	456	461
350	318	329	340	350	359	368	377	385	393	401	408	415	422	428	435	441	447	453	459	464	470	475
360	327	339	350	360	370	379	388	396	404	412	420	427	434	441	447	454	460	466	472	477	483	489
370	336	348	359	370	380	390	399	407	416	424	431	439	446	453	460	466	473	479	485	491	497	502
380	345	358	369	380	390	400	409	418	427	435	443	451	458	465	472	479	485	492	498	504	510	516
390	354	367	379	390	401	411	420	429	438	446	455	462	470	477	484	491	498	505	511	517	523	529
400	363	376	389	400	411	421	431	440	449	458	466	474	482	490	497	504	511	518	524	531	537	543
410	373	386	398	410	421	432	442	451	460	469	478	486	494	502	509	517	524	531	537	544	550	556
420	382	395	408	420	431	442	452	462	472	481	490	498	506	514	522	529	536	543	550	557	564	570
430	391	405	418	430	442	453	463	473	483	492	501	510	518	526	534	542	549	556	563	570	577	584
440	400	414	427	440	452	463	474	484	494	504	513	522	530	539	547	554	562	569	577	584	590	597
450	409	423	437	450	462	474	485	495	505	515	524	534	542	551	559	567	575	582	590	597	604	611
460	418	433	447	460	472	484	496	506	517	527	536	545	554	563	571	580	588	595	603	610	617	624
470	427	442	457	470	483	495	506	517	528	538	548	557	566	575	584	592	600	608	616	623	631	638
480	436	452	466	480	493	505	517	528	539	549	559	569	578	587	596	605	613	621	629	637	644	651
490	445	461	476	490	503	516	528	539	550	561	571	581	590	600	609	617	626	634	642	650	658	665
500	454	471	486	500	514	526	539	550	562	572	583	593	603	612	621	630	639	647	655	663	671	679
510	463	480	495	510	524	537	549	561	573	584	594	605	615	624	634	643	651	660	668	676	684	692
520	472	489	505	520	534	547	560	572	584	595	606	617	623	636	646	655	664	673	681	690	698	706
530	482	499	515	530	544	558	571	583	595	607	618	628	639	649	658	668	677	686	694	703	711	719
540	491	508	525	540	555	568	582	594	606	618	629	640	651	661	671	680	690	699	708	716	725	733
550	500	518	534	550	565	579	592	605	618	630	641	652	663	673	683	693	702	712	721	729	738	746
560	509	527	544	560	575	590	603	616	629	641	653	664	675	685	696	706	715	725	734	743	751	760
570	518	536	554	570	585	600	614	627	640	652	664	676	687	698	708	718	728	738	747	756	765	774
580	527	546	563	580	596	611	625	638	651	664	676	688	699	710	720	731	741	751	760	769	778	787
590	536	555	573	590	606	621	636	649	663	675	688	700	711	722	733	743	754	763	773	783	792	801
600	545	565	583	600	616	632	646	660	674	687	699	711	723	734	745	756	766	776	786	796	805	814

Інтервал QT (мс)

Для цього потрібні значення інтервалу QT (фігура 3 вище) і ЧСС (п. 3А).

1. Відкрийте додаток QxMD.
 2. У розділі Cardiology («Кардіологія») перейдіть до ECG («ЕКГ»).
 - ECG: Corrected QT («Скоригований QT»).
 - QT Correction? («Коригування QT?»).
- Виберіть Fredericia.
– Введіть підрахований вручну інтервал QT (п. 2).
– Введіть підраховану вручну ЧСС (п. 3А).
• Ви отримуєте «Corrected QT Interval» («Скоригований інтервал QT»), це і є QTcF.

АБО

Б. На вашому комп'ютері зайдіть на веб-сайт:

<https://www.medcalc.org/clinical/corrected-qt-interval-qtc.php>

Для цього потрібні значення інтервалу QT та інтервалу RR (див. вище).

MEDCALC
easy-to-use statistical software

HOME FEATURES DOWNLOAD

Corrected QT Interval (QTc)

QT: sec

RR: sec

Calculate

QTc Bazett ^[1] :	357.771 sec
QTc Fredericia ^[2] :	344.71 sec
QTc Framingham ^[3] :	320.031 sec
QTc Hodges ^[4] :	320.026 sec

Примітка. Одиниця вимірювання, наведена вище, повинна бути в мс, а не с.

- Введіть підрахований вручну інтервал QT.
- Введіть інтервал RR.
- Натисніть на «calculate» («обчислити»). На екрані автоматично з'являться чотири значення QTc, отримані з використанням чотирьох різних формул.
- Виберіть QTc Fredericia. Це і є QTcF.

АБО

В. На вашому комп'ютері зайдіть на веб-сайт:

<http://www.thecalculator.co/health/QTc-Calculator-385.html>

Для цього також потрібні значення інтервалу QT і ЧСС.

- Введіть підрахований вручну інтервал QT.
- Введіть ЧСС.
- Натисніть на «calculate» («обчислити»). На екрані автоматично з'являться чотири значен-

The Calculator

QTc Calculator

This QTc calculator estimates the corrected QT interval expressed in seconds or milliseconds and heart rate in beats per minute. Read more on this subject below the form.

Heart rate/Pulse (HR):

QT Interval (QT): Seconds

CALCULATE RESET

- QTc Interval by Bazett's formula = 357.771 sec OR 357.770.9 msec
- QTc Interval by Fridericia's formula = 344.710 sec OR 344.709.6 msec
- QTc Interval by Framingham's formula = 320.031 sec OR 320.030.8 msec
- QTc Interval by Hodges's formula = 320.026 sec OR 320.026.3 msec
- RR Interval = 0.800 sec OR 800.0 msec

ня QTc, отримані з використанням чотирьох формул.

- Виберіть Fredericia. Це і є QTcF.
5. **За відсутністю додатків для смартфона та веб-сайтів скористуйтеся калькулятором та формулою Фредеріція.** Для цього потрібні отримані вручну значення інтервалів QT і RR. Приклад наведено нижче.

$$QTcF = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}} = \frac{320}{\sqrt[3]{80}}$$

$$QTcF = 344,71 \text{ мс (ор } 345 \text{ мс)}$$

Зверніть увагу, що всі чотири варіанти — використання QTcF-номограми, смартфона, комп'ютера і калькулятора зумовили однакове значення QTcF. Порівняйте ці розрахунки з автоматичним розрахунком QTcF на електрокардіографі. Якщо між ручними та автоматичними читаннями є різниця в 30 мс, проконсультуйтеся з кардіологом.

Рекомендації проекту «Виклик ТБ» щодо вимірювання QTcF

Інтервал QT має коригуватися з урахуванням частоти серцевих скорочень, що забезпечує розрахунок QTc, тобто скоригованого інтервалу QT.

При коригуванні інтервалу QT рекомендують користуватися формулою Фредеріція.

QTcF — це скоригований інтервал QT з використанням формули Фредеріція в якості методу коригування.

Рекомендують користуватися апаратами ЕКГ, які розраховують QTcF в автоматичному режимі.

Однак через виявлені помилки при автоматичному розрахунку, так само, як і при ручному, рекомендують додатковий розрахунок у ручному режимі на додаток до всіх автоматичних зчитувань, якщо це доцільно; якщо це неможливо, додаткове читання в ручному режимі може обмежуватися випадками з межовим рівнем (430—450 мс у чоловіків і 450—470 мс у жінок) і пролонгованими значеннями QTcF (> 450 мс у чоловіків; 470 мс у жінок).

Розрахунок QTcF у ручному режимі здійснюють шляхом обчислення нескоригованих інтервалів QT і RR або ЧСС на роздруківці ЕКГ. Ті самі показники використовують для розрахунку при використанні QTcF-номограми, додатків для смартфонів або на завантажених веб-сайтах.





Ручне обчислення QTcF також може бути здійснене з використанням формули Фредеріція і калькулятора.



$$QTcF = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

QTcF — це інтервал QT, скоригований за допомогою формули Фредеріція. Інтервал QT в мілісекундах (мс), а інтервал RR — в секундах (с).

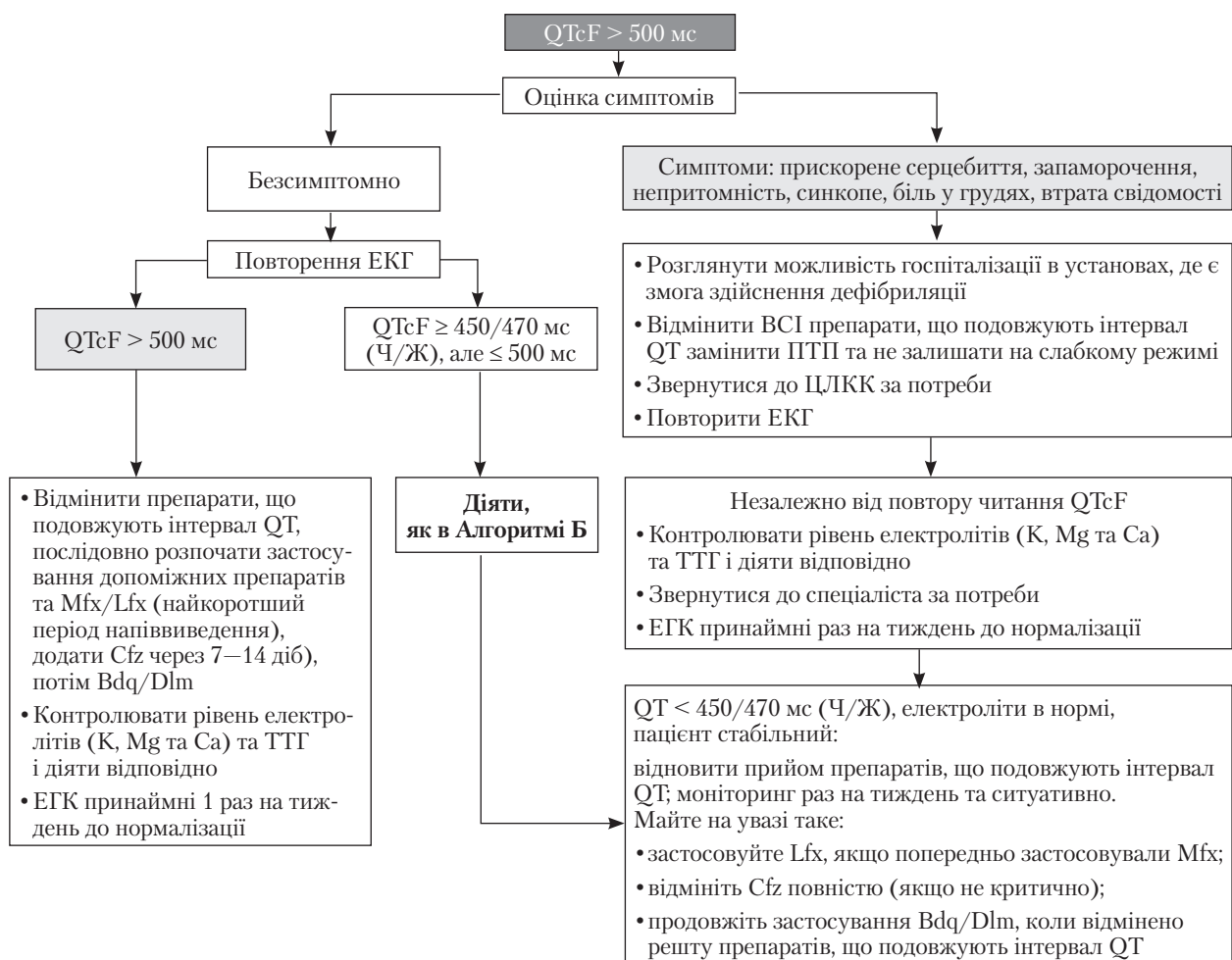
Наведені вище рекомендації знаходяться у відповідності до Довідника — додатку до Настанов ВООЗ із програмного ведення лікарського стійкого туберкульозу, 2016 р., за винятком додаткового розрахунку QTcF у ручному режимі.

ДОДАТОК 12-канальні електрокардіографи, які потенційно можуть використовуватися під час проекту «Виклик ТБ»

Модель та ціна	Технічні специфікації	Потужність	Примітка
Welch Allyn Schiller AT-2 Pluse ECG EKG Price: Coritact Company 	Вимірювання: може визначати QT Пам'ять і комп'ютерні специфікації: • може приєднуватися до комп'ютера і зовнішнього монітора • двосторонній зв'язок із системою управління даними ShlllerSEMA Розмір і маса: не вказано Інші функції: • повнорозмірна клавіатура з прямими функціональними клавішами • програмне забезпечення для ЕКГ у комплекті • роздруківки 8,5" × 11"		• Позиціонується, як легкий у використанні, що ідеально підходить для лікарень та клінік. • Вже використовувався в польових умовах
Nihon Kohden CardiofaxS \$ 1985 	Вимірювання: • ЕКГ займає 5 с • може визначати QT • частота реєстрації — 500/с Пам'ять і комп'ютерні специфікації: передача даних на комп'ютер за допомогою картки пам'яті Розмір і маса: 210 × 69 × 240 мм; 2 кг Інші функції: • 12 відведень • вбудований принтер	Акумулятор працює 1 год при повній зарядці	Використовувався у В'єтнамі (схема лікування BDQ/STR)
GE MAC800 \$ 2376 	Вимірювання: може визначати QT Пам'ять і комп'ютерні специфікації: пристрій пам'яті на 300 читань ЕКГ Розмір і маса: 3 кг; 7" TFT-екран Інші функції: • проста у використанні кнопочка консоль • вбудований принтер	Літій-іонний акумулятор, зарядка — 2 год, використання — 4 год	Використовувався у В'єтнамі (STREAM)
BENEHART R-12 \$ 1390 	Вимірювання: • може визначати QT • частота реєстрації — 500/с Пам'ять і комп'ютерні специфікації: • автоматична діагностика • може завантажувати попередні ЕКГ Розмір і маса: 8" кольоровий дисплей високої роздільної здатності — 128 × 365 × 305 Інші функції: • повний попередній перегляд друку (потребує менше паперу) • 12 відведень	Літій-іонний акумулятор, працює 3,5 год	Використовувався в Україні

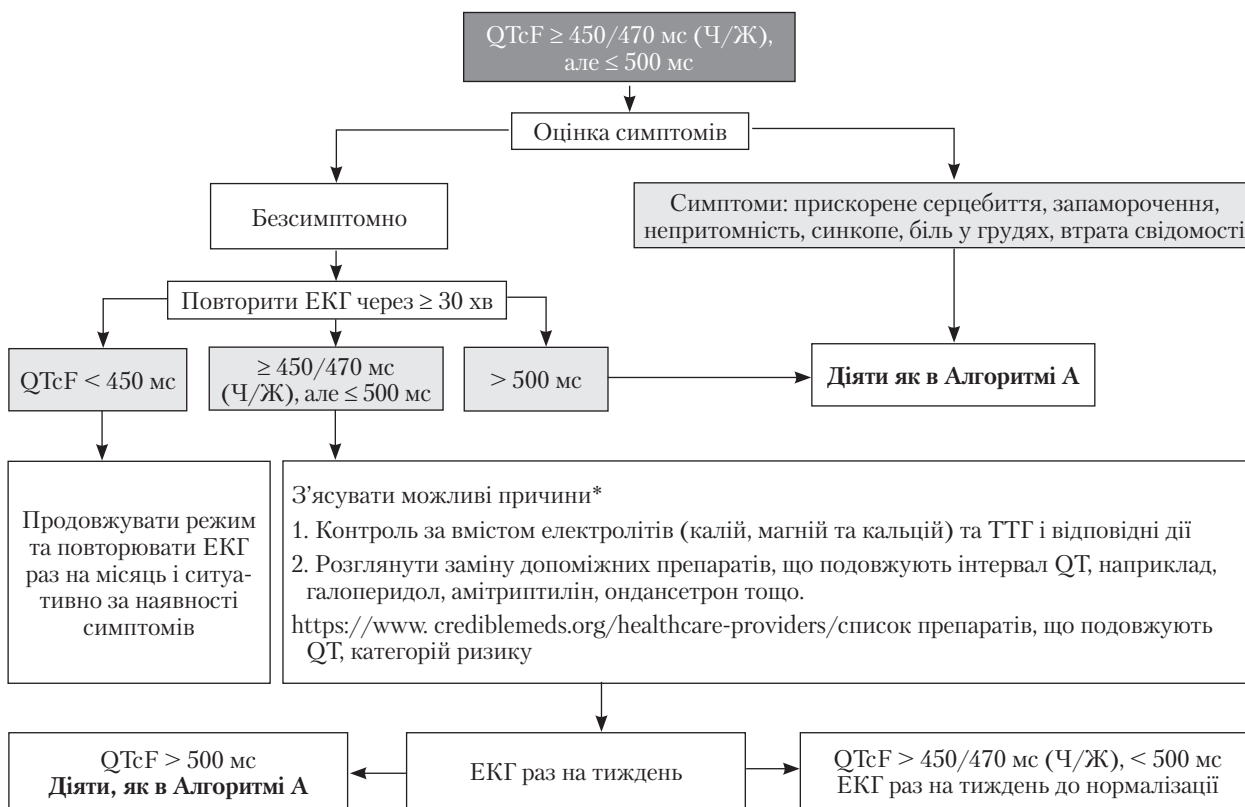
Модель та ціна	Технічні специфікації	Потужність	Примітка
Cardioline US AR600adv \$1695 	Вимірювання: вимірює QTc Пам'ять і комп'ютерні специфікації: • зберігається до 20 повних ЕКГ • опція архівування на комп'ютері Розмір і маса: 250 × 60 × 1,85 Інші функції: • працює в автоматичному, ручному або запрограмованому режимі • вбудований принтер	Подвійне живлення: внутрішній акумулятор 1,5 год; зарядка — 10 год) або зовнішнє джерело живлення	
Cardiacare 2000 \$ 2595 	Вимірювання: вимірює QT, ЧСС, PR, QRS, PRT Пам'ять і комп'ютерні специфікації: приєднується до комп'ютера Розмір і маса: 296 × 92,5 × 305,5 мм; 2,98 кг Інші функції: • 12 відведень • вбудований принтер	Працює від акумулятора або від електромережі	Використовувався у проєкті «Покласти край ТБ» в Казахстані

Алгоритм А. Моніторинг та управління подовженим скоригованим інтервалом Фредеріція (QTcF) у пацієнтів із МРТБ (QTcF > 500 мс)



Примітка. Через довгий період напіввиведення Vdq, якщо QTcF подовжений на 24-му тижні, а у пацієнта немає симптомів, моніторинг потрібно проводити раз на тиждень до нормалізації QTcF (навіть якщо застосування препарату вже припинено). Список препаратів, що подовжують інтервал QT, на сайті: <https://www.crediblemeds.org/healthcare-providers/>

Алгоритм Б. Моніторинг та управління подовженим скоригованим інтервалом Фредеріція (QTcF) у пацієнтів із МРТБ (QTcF ≥ 450 (чол.)/470 мс (жін.), але ≤ 500 мс)



Примітка. Через тривалий період напіввиведення Bdq, якщо QTcF подовжений на 24-му тижні, а у пацієнта немає симптомів, моніторинг потрібно проводити раз на тиждень до нормалізації QTcF (навіть якщо застосування препарату вже припинено).

Таблиця 1. Ступені тяжкості та управління пролонгацією QT

Нормальні значення	Ступінь 1 Помірний	Ступінь 2 Середній	Ступінь 3 Тяжкий	Ступінь 4 Потенційна загроза життю
≤ 450 мс (чол.) ≤ 470 мс (жін.)	QTcF 450–480 мс	QTcF 481–500 мс	> 500 мс на принаймні двох окремих ЕКГ (≥ 30 хв послідовно)	> 500 мс та наслідки, що загрожують життю (піруетна тахікардія (<i>torsade de pointes</i>), або поліморфна шлуночкова тахікардія, або ознаки/симптоми серйозної аритмії)
Дії	Частіший моніторинг ЕКГ (раз на тиждень) Контроль електролітів та відновлення балансу за потреби	Контроль електролітів та відновлення балансу за потреби Ретельний моніторинг ЕКГ; раз на тиждень, поки QTcF не буде на ступені 1 або нижче	Госпіталізація та відновлення балансу електролітів за потреби Відмінити препарат, що, ймовірно, зумовив подовження QT	Госпіталізація та відновлення балансу електролітів за потреби Відмінити всі препарати, що, ймовірно, зумовили подовження QT

Примітка. Подовжений інтервал QT може бути наслідком застосування таких ПТП: Bdq, Dlm, Mxf, Cfz. Інші причини: гіпокаліємія, гіпотиреоз, інші препарати (наприклад, еритроміцин, кларитроміцин, хінідин, кетоконазол, флуконазол, фуросемід, антипсихотики, включаючи галоперидол, хлорпромазин та рисперидон, багато препаратів проти нудоти, таких як ондансетрон і домперидон).

Висловлюємо подяку Олені Лабі, спеціалісту з комунікації PATH в Україні за підготовку до друку статті

О.С. Шевченко, В.М. Козько, Л.Д. Тодоріко, В.І. Петренко,
Н.Ф. Меркулова, О.О. Погорєлова

Паліативна допомога при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ*#

Навчально-методичний посібник «Паліативна допомога при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ» містить сучасні базові відомості щодо надання паліативної допомоги при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, викладення яких побудовано за синдромальним принципом. Представлені питання психологічної підтримки хворих та їх близьких у рамках паліативної допомоги. Крім того, окрема увага приділена питанням догляду за хворими безпосередньо перед смертю. Посібник може бути рекомендований для навчання студентів, інтернів та лікарів різних спеціальностей.

2.18. Кашель

Догляд

- Намагайтеся, щоб дим від сигарет і з кухні, де готується їжа, не доходив до пацієнта.
- Допоможіть пацієнтові відкашляти мокроту, надавши йому сидяче положення.
- Поясніть пацієнтові, щоб він відкашлювався вбік від того, хто доглядає за ним, в контейнер, який можна закрити кришкою.
- Якщо мокротиння густе і погано відкашлюється, спробуйте таке:
 - Парову інгаляцію — пацієнт сидить, нахилившись над каструлею з киплячою водою, і робить глибокі вдихи.
 - Поплескайте пацієнта по спині в різних напрямках складеними у формі чашки долонями.
 - Постуральний дренаж: зміна положення тіла пацієнта, щоб забезпечити відтік мокротиння з різних ділянок легень.
- При сухому кашлі ефективні теплі напої з медом, імбиром і корицею (рис. 14).

Призначення лікарських засобів

- При стійкому сухому кашлі можуть допомогти такі препарати:
 - Кодеїн 30 мг 4 рази на день.
 - Морфін 2,5–5 мг кожні чотири години.

* Продовження. Початок у № 1, 2. — 2018.

О.С. Шевченко, В.М. Козько, Л.Д. Тодоріко та ін. Паліативна допомога при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ: навч. посібник / упоряд. О.С. Шевченко, В.М. Козько, Л.Д. Тодоріко та ін.— Харків: ХНМУ, 2017.— 100 с.



Рис. 14. Постуральний дренаж



Рис. 15. Рентгенограма при міліарному ТБ

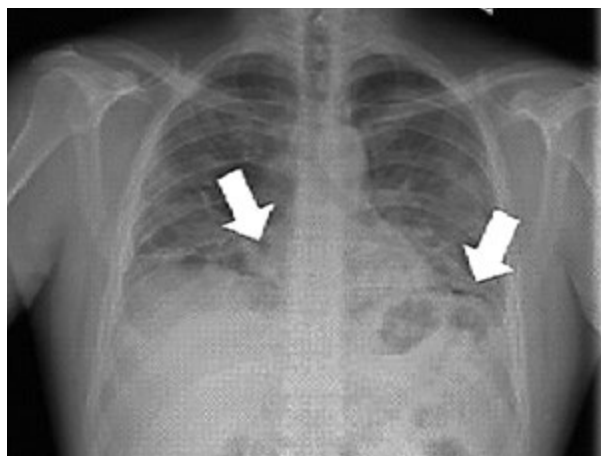


Рис. 16. Рентгенограма при пневмоцистній пневмонії

- При рясному рідкому мокротинні можуть допомогти холіноблокатори, наприклад:
 - Амітриптилін 10–50 мг на ніч.
 - Пропантелін 15 мг 3 рази на день.
 - Гіосцину бутилбромід 20 мг 4 рази на день.
 - Атропін 1 мг 3 рази на день.

(Не призначайте ці препарати, якщо мокротиння густе, в іншому випадку його буде тяжко відкашляти).

2.19. Кровохаркання

Очевидно, що найчастішою причиною кровохаркання у пацієнтів з ВІЛ/ТБ є туберкульозне ураження легень, але також кровохаркання може бути спричинене бронхітом, ТЕЛА, опортуністичною інфекцією. У випадку паліативної допомоги загальноприйняті методи екстреної допомоги при кровохарканні (інтубація, бронхоскопія з артеріальною емболізацією) не рекомендуються. Натомість перевагу надають використанню опіоїдів у поєднанні з мідазоламом або діазепамом.

2.20. Задишка

Утруднене дихання може бути страшним симптомом на кінцевій стадії захворювання і майже завжди викликає тривогу як у пацієнтів, так і їхніх родичів. Задишку можуть викликати ураження легень як при туберкульозі, так і при приєднанні опортуністичних інфекцій.

Потрібно справлятися і з задишкою, і з тривогою (рис. 15, 16).

Догляд

- Задайте пацієнту такі питання:
 - Коли почалася задишка? Як довго вона триває? Як часто виникає? В який час?

- Що викликає задишку? Що послаблює чи погіршує її? В якому положенні тіла вона більш виражена?
- Чи є відчуття стискання горла/грудей?
- Яка інтенсивність задишки на даний момент (від 1 до 5)? Яка максимальна, мінімальна і середня інтенсивність задишки? Чи пов'язана вона з іншими симптомами?
- Які медикаменти раніше застосовувалися для усунення задишки? Чи були вони ефективними? Чи викликали вони побічні ефекти?
- Знайдіть таке положення, щоб воно було зручним для пацієнта (зазвичай сидяче положення).
- Відкрийте вікна, щоб забезпечити циркуляцію повітря, при можливості ввімкніть вентилятор або обмахуйте пацієнта книгою або газетою.
- Навчіть пацієнта рухатися повільно і акуратно, щоб уникнути посилення задишки.
- Якщо пацієнт дуже стривожений або перебуває в паніці:
 - Поясніть, що задишка відпустить, якщо дихати повільно. Покажіть, як можна уповільнити дихання, якщо на видиху витягнути губи в трубочку, як якщо б він/вона хотіли засистіти.
 - Навчіть пацієнта діафрагмальному диханню: одну руку потрібно покласти на груди, а іншу — на верхню частину живота, щоб він відчував рух вдихуваного і видихуваного повітря. При діафрагмальному диханні рух руки на животі має бути більш помітним, ніж при грудному диханні.
- Зніміть тривогу.
- Призначте фізіотерапію.
- Дихальні вправи:
 - Нормальне дихання («черевне дихання»): грудна клітка повинна бути абсолютно нерухомою, лише надувається живіт при легкому

вдиху через ніс і розслаблюється при такому самому видиху через ніс або рот.

- Тривале глибоке дихання: вдихати через ніс, наповнюючи/роздуваючи живіт, і не зупинятися, доки не наповняться легені, не розшириться грудна клітка. Його необхідно виконувати впродовж кількох хвилин щоденно і настільки часто, наскільки це можливо.
- Закривши очі, спробувати вдихнути якомога більше повітря, затримавши його на кілька секунд. Дуже-дуже повільно видихаючи, відчувати розслаблення всієї мускулатури тіла. Почати дихати нормально («черевне дихання»), але продовжувати нарощування релаксації.

Призначення лікарських засобів

- Оксигенотерапія — показання:
- $PaO_2 < 55$ мм рт. ст.
- $PaO_2 - 55-59$ мм рт. ст. плюс
 - *p. pulmonale*;
 - клінічна картина правошлуночкової недостатності;
 - гематокрит > 55 %;
- $SaO_2 < 89$ %.

Якщо не можна усунути причину задишки, можна полегшити стан пацієнта, призначивши такі препарати:

- Морфін 2,5–5 мг кожні чотири години.
- Діазепам 2,5–5 мг до 3 разів на день (особливо, якщо пацієнт у тривозі або паніці). При передсмертній задишці можуть знадобитися більш високі дози.
- Нейролептики (як допоміжні засоби при хронічній задишці): метотримепразин 5 мг кожні 8 год (максимальна доза — 25 мг кожні 4 год)
- Дексаметазон 8–12 мг 1 раз на день.
- Якщо задишка виникла на тлі серцевої недостатності або набряків, необхідно призначити морфін 2,5 мг (або збільшити його дозу на 25 %), фуросемід 40 мг.
- Оксигенотерапія.
- При передсмертній задишці: морфін 5 мг внутрішньовенно або підшкірно кожні 5–10 хв, подвоюючи дози, якщо попередні неефективні, мідазолам 5 мг підшкірно або внутрішньовенно кожні 5–15 хв або лоразепам 4 мг внутрішньовенно або підшкірно, фенбарбітал 90–120 мг або діазепам 5–10 мг внутрішньовенно.

2.21. Діарея

Діарея спостерігається у 30–50 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів. У 75–80 % випадків в калі виявляють кілька видів патогенних бактерій, вірусів, паразитів. Близько 25 % випадків складає ідіопатична ВІЛ-ентеропатія. Крім того,

діарея є побічним ефектом більшості антиретровірусних і протитуберкульозних препаратів. Гострі епізоди діареї зазвичай не вимагають особливого лікування, крім поповнення рідини. Діарея з кров'ю (дизентерія) або з високою температурою може вимагати лікування антибіотиками, наприклад, ципрофлоксацином або котримоксазолом (дотримуйтеся місцевих приписів).

Основні причини діареї:

- Бактеріальні інфекції:
 - *Salmonella*.
 - *Shigella*.
 - *Campylobacter*.
 - *Clostridium difficile* (при тривалому лікуванні антибіотиками).
- Найпростіші:
 - *Cryptosporidium*.
 - *Giardia*.
- Опортуністичні інфекції:
 - MAC ($CD4^+ < 50$ клітин/мкл; нерідко дисемінована інфекція).
 - Цитомегаловірус ($CD4^+ < 50$ клітин/мкл; діагноз ставиться при колоноскопії і біопсії).
 - Саркома Капоші.

Стійка діарея, що триває більше двох тижнів, дуже виснажлива, і при можливості її слід тримати під контролем. Аналіз калу і бактеріологічне (культуральне) дослідження можуть допомогти у визначенні причини.

При обстеженні хворого з діареєю слід з'ясувати такі питання:

- Частота випорожнень.
- Об'єм випорожнень.
- Давність симптомів (< 14 діб — гостра діарея, > 14 діб — хронічна діарея).
- Залежність діареї від продуктів, що вживає пацієнт.
- Зміна вираженості діареї залежно від часу.
- Імперативні позиви.
- Відчуття неповного випорожнення кишечника.
- Форма і консистенція випорожнень.
- Наявність тенезмів (повторюваних спазмів прямої кишки без дефекації, що супроводжуються бажанням випорожнити кишечник, але неможливістю це зробити).
- Статевий анамнез (анальні статеві контакти можуть бути причиною інфекції).
- Прийом препаратів.

Ураження тонкої кишки зазвичай незапальне, характеризується значним об'ємом випорожнень (> 2 л/добу), водянистими випорожненнями, що призводять до зневоднення, порушень всмоктування, переймоподібним болем у пупковій ділянці, невисокою лихоманкою, нудотою, блювотою. Ураження тонкої кишки частіше викликають криптоспоридії або *Mycobacterium*

avium, а також кишкова паличка, лямблії і мікро-споридії.

Ураження товстої кишки зазвичай має запальний характер, для нього характерні невеликий об'єм випорожнень, часті позиви, слиз, гній, кров у калі. Для проктиту, крім переліченого вище, характерні тенезми, біль при дефекації, біль у нижній частині живота. Найчастіше ураження товстої кишки викликають *Clostridium difficile* (на тлі тривалого лікування антибіотиками), а також *Shigella* і *E. Coli*.

Ознаки зневоднення найлегше виявити при огляді слизової порожнини рота. У нормі слизова оболонка волога і блискуча. Сухі слизові і потріскані губи свідчать про зневоднення.

Тургор шкіри оцінюють, захоплюючи і потягуючи шкірну складку на передпліччі. Якщо шкіра еластична і складка розправляється швидко, зневоднення немає. Якщо складка розправляється повільно або зберігається, має місце виражене зневоднення або втрата ваги.

Для виявлення ортостатичної гіпотонії вимірюють артеріальний тиск і пульс у положенні лежачи, а потім відразу після швидкого вставання. Ознаками зневоднення вважаються зниження систолічного артеріального тиску більше ніж на 20 мм рт. ст. і почастішання пульсу.

При дослідженні живота проводять аускультацию черевної порожнини, щоб оцінити характер кишкових шумів (норма, посилені, знижені). Після цього проводять пальпацію живота для виявлення болісності, об'ємних утворень, гепато- або спленомегалії.

Лабораторні дослідження важливі для оцінки зневоднення і порушень усмоктування, особливо у хворих з тривалою діареєю. При порушеннях усмоктування знижений сироватковий рівень альбуміну, а при зневодненні знижуються рівні амінокислот і калію.

Число лімфоцитів CD4 допомагає в діагностиці опортуністичних інфекцій: якщо воно менше 100, причиною діареї можуть бути опортуністичні інфекції, якщо більше 200 — опортуністичні інфекції малоймовірні, і слід шукати інші причини діареї.

Обстеження потрібно починати з простих методів, зокрема з аналізу та посіву калу. Дослідження калу дають змогу виявити бактеріальні, паразитарні та токсичні причини діареї. Як уже сказано, *Clostridium difficile* часто викликає коліт у хворих, які отримували лікування антибіотиками.

Догляд

- При частій і рясній діареї давайте багато рідини і регідратаційний сольовий розчин.

- Поясніть пацієнтові, що краще пити дуже часто і маленькими ковтками, ніж випивати багато рідини за один раз.
- Скажіть, що пацієнт може їсти, коли захоче.
- Поясніть, що краще їсти часто, але маленькими порціями, ніж багато за один раз.
- При діареї корисні рис, хліб і картопля.
- Банани і помідори корисні для поповнення калію.
- Йогурт засвоюється краще, ніж молоко і сир.
- Поясніть пацієнтові користь ретельної гігієни (миття рук, зміна забрудненої білизни, користування туалетом).
- Для захисту шкіри навколо заднього проходу змастіть шкіру вазеліном.
- Стільчак можна спорудити, прорізавши круглий отвір в сидінні стільця, під яке ставиться відр.

Призначення лікарських засобів

- Якщо діарея стає хронічною і описані заходи не допомагають, можна вдаватися до лікарських препаратів. Їх не можна призначати при високій температурі або при наявності крові в калі (це ознаки інфекції, яку потрібно лікувати антибіотиками). Не слід давати ці препарати і дітям до року. Можна призначити такі препарати:
 - Лоперамід 2 мг 3 рази на день і після кожного епізоду діареї (до 16 мг на день).
 - Кодеїн 10 мг 3 рази/день або морфін 2,5–5 мг кожні 4 год.

2.22. Запор

При можливості слід обстежити пацієнта, щоб зрозуміти причину запору. Ректальне обстеження покаже, чи немає скупчення твердих калових мас, що заважають спорожненню кишечника. Якщо кишечник вільний, значить, причину слід шукати вище. Коли пацієнти наближаються до кінцевої стадії захворювання, у них рідкі випорожнення з дуже малим об'ємом калових мас через те, що вони мало їдять. Це не потребує лікування.

Догляд

- Давайте пацієнтові багато рідини.
- Поясніть важливість вмісту в дієті фруктів і овочів.
- Перед сніданком давайте столову ложку рослинної олії.
- Якщо випорожнення тверді і виходять тяжко, змастіть внутрішню сторону заднього проходу вазеліном або вставте розм'якшений водою шматочок мила.
- Якщо пряма кишка заповнена твердими каловими масами, може допомогти мильна клізма:

акуратно введіть сечовий катетер в пряму кишку і вливайте через нього мильну воду.

- Може знадобитися мануальна (ручна) допомога для евакуації калу; іноді це доводиться робити регулярно.
- Поясніть пацієнтові, що ви збираєтеся робити; при можливості дайте анальгетик перорально або діазепам 5–10 мг за 30 хв до початку процедури.
- Підготуйте газету або що-небудь аналогічне, куди можна буде покласти витягнуті калові маси.
- Одягніть рукавички і змастіть вазеліном великий палець.
- Промасуйте внутрішню поверхню заднього проходу, щоб розслабити сфінктер, потім обережно введіть палець. Якщо відчуєте, що мускулатура напружується, зупиніться і дайте їй час розслабитися.
- Видаляйте калові маси поступово, фрагмент за фрагментом. Пальцем розділяйте великі грудки на шматочки перед видаленням.
- Розмовляйте з пацієнтом під час процедури, просіть його робити глибокі вдихи — це допоможе йому розслабитися. Якщо пацієнт відчуває занадто великий дискомфорт, закінчіть процедуру і продовжіть її в інший день.

Призначення лікарських засобів

- Бісакодил 5 мг на ніч, при необхідності збільшити до 15 мг.
- Сенаде — одну-дві таблетки на ніч, при необхідності збільшити дозу.
- Гліцерол або бісакодил (супозиторії) можуть допомогти (якщо доступні).
- Осмотичні проносні (лактолоза, сульфат магнію (крім пацієнтів з патологією нирок), поліетилен гліколь).

2.23. Нетримання сечі

Догляд

- Пластикові пляшки для чоловіків (сечоприймач).
- Урологічні прокладки або бавовняні прокладки для жінок (зі старого одягу або білизни) і, при необхідності, памперси.
- Регулярно міняйте і періть прокладки і постільну білизну, щоб підтримувати сухість.
- Для захисту шкіри — вазелін.
- Поясніть пацієнтам, що їм можна пити — іноді вони перестають пити зі страху перед нетриманням, але зневоднення тільки погіршить загальний стан.

Призначення

При можливості подумайте про встановлення сечового катетера.

2.24. Затримка сечі

Догляд

- Катетеризація допоможе полегшити стан. Якщо причина переборна, проблема може вирішитися після відходження сечі, і катетер можна вивести.
- Іноді необхідно встановити катетера на тривалий час. Він може забиватися. Для прочищення катетера потрібно провести промивання сечового міхура розчином солі, розведеної в кип'яченій воді, за допомогою шприца об'ємом 50 мл. Навчіть пацієнта проводити промивання сечового міхура раз на два тижні. По можливості міняйте катетер раз на чотири тижні.

Призначення лікарських засобів

- Знеболювання відповідно до «анальгетичних сходів» ВООЗ.
- Дексаметазон.
- Спазмолітики («Но-Шпа», «Баралгетас»).

2.25. Спазм сечового міхура

Раптовий нестерпний біль у ділянці сечового міхура і уретри, що виникає у пацієнтів внаслідок уведення катетера або інфекції.

Догляд

Давайте пацієнту багато рідини.

Призначення лікарських препаратів

- Холіноблокатори, наприклад, амітриптилін 25–50 мг на ніч або гіосцину бутилбромід 10–20 мг 4 рази на день, або пропантелін 15 мг 3 рази на день.
- Поетапне знеболювання.

2.26. Ліподистрофія

Лікування ліподистрофії — важке завдання, нерідко воно не приносить задоволення ні лікарю, ні пацієнту. Залишається не зрозумілим не тільки лікування ліподистрофії, а і визначення цього стану. До цих пір немає єдиної думки, яке поєднання симптомів слід до нього зараховувати. Для цього є кілька причин. По-перше, цей синдром відомий відносно недавно, і основні дослідження ще тільки належить провести, щоб вивчити його природу і встановити кількісні критерії. По-друге, описані випадки ліподистрофії сильно розрізняються. У деяких хворих відзначається надлишкове відкладання жиру. Нерідко у одних і тих самих хворих відзначається ліпоатрофія на одних ділянках тіла і надлишкове відкладання жиру на інших. Виразність порушень також буває дуже різною. У зв'язку з такою непостійністю проявів ліподистрофії виробити

єдине визначення важко. Крім того, тривають суперечки про роль різних препаратів у розвитку цих синдромів.

Виявлення симптомів ліподистрофії:

- Скарги пацієнта (видимі порушення відкладання жирової тканини, утворення жирових горбків, діарея, нудота, блювота, здуття живота, слабкість, біль у м'язах, задишка).
- Огляд.
- Збільшення відношення окружності талії до об'єму стегон ($> 0,85$ у жінок, $> 0,95$ у чоловіків).
- Вимірювання за допомогою УЗД, КТ, МРТ.
- Визначення рівня молочної кислоти (лактоацидоз – підвищення рівня лактату крові > 2 ммоль/л), тригліцеридів, глюкози крові.
- Визначення інсулінорезистентності.

У численних публікаціях повідомлялося про зв'язок змін зовнішнього вигляду хворих з лікуванням інгібіторами протеази. Після того як була описана ліподистрофія, інгібітори протеази стали предметом найпильнішого вивчення. У більшості досліджень виявлено зв'язок інгібіторів протеази з накопиченням жиру, інсулінорезистентністю, гіперглікемією і гіперліпідемією, проте описана також і ліпоатрофія.

При лікуванні аналогами нуклеозидів, такими як зидовудин, ставудин, диданозин і ламівудин, найчастіше виникають ліпоатрофія (зниження жирової клітковини на кінцівках) і підвищення рівня ліпідів у крові. Іноді гіперліпідемію супроводжує підвищення рівня молочної кислоти. Такі побічні ефекти у різних препаратів цього класу виражені в різному ступені. Наприклад, за численними даними, при лікуванні ставудином часто виникає ліпоатрофія.

Для лікування цього синдрому можуть застосовуватися дієта, фізичні вправи, замісна терапія тестостероном, анаболічні стероїди, похідні тіазолідиндіону, метформін, соматотропін.

2.27. Анемія

Анемія є найчастішим гематологічним порушенням при ко-інфекції ТБ/ВІЛ. До причин анемії належать:

- Порушення еритропоезу (найчастіше спостерігаються при ко-інфекції ТБ/ВІЛ; зазвичай нормохромна нормоцитарна анемія з анізоцитозом).
 - Зниження насичення трансферину залізом.
 - Підвищення рівня феритину.
 - Зниження рівня еритропоетину в сироватці крові.
- Порушення всмоктування:
 - залізодефіцитне;
 - V_{12} -дефіцитне;

– фолієводефіцитне.

- Підвищене руйнування еритроцитів.
- Крововтрата.

Анемія проявляється задишкою, слабкістю, втратою апетиту, головним болем, нейропатією, почервонінням і печінням язика, блідістю слизових оболонок та шкіри, тахікардією, раннім систолічним шумом, спленомегалією (при гемолітичній анемії).

Препарати, що можуть викликати анемію:

- Антиретровірусні:
 - зидовудин (найчастіше серед антиретровірусних препаратів спричинює анемію);
 - ганцикловір;
 - фоскарнет;
 - α -інтерферон;
 - рибавірин;
 - цидофовір.
- Протигрибкові:
 - амфотерицин В;
 - фторцитозин.
- Антимікробні:
 - триметоприм/сульфаметоксазол;
 - сульфаніламід;
 - дапсон.
- Антипаразитарні:
 - піриметамін;
 - пентамідин.

Залізодефіцитна анемія

Виникає внаслідок недостатнього надходження заліза з їжею, порушення всмоктування заліза, крововтрати. Супроводжується зміною смаку, глоситом, хейлітом, койленіхією (ложкоподібні нігті). Лабораторні дослідження вказують на нормохромну мікроцитарну анемію і низький рівень заліза. Для лікування застосовують препарати заліза 50–100 мг 3 рази/добу за 2 год до їжі або через 1 год після неї, запиваючи водою чи соком.

V_{12} -дефіцитна анемія

V_{12} -дефіцитна анемія призводить до порушення синтезу ДНК, особливо в нейронах. Причиною дефіциту вітаміну V_{12} слугує недостатність внутрішнього фактора Касла в шлунку, запальні зміни в шлунково-кишковому тракті і надмірне розмноження бактерій в кишечнику (бактерії конкурують з кишковою стінкою за всмоктування вітаміну). До проявів анемії відносяться виразки в роті, яскраво-червоний язик, периферична нейропатія. Слід зауважити, що периферична нейропатія не завжди оборотна і може зберігатися після усунення дефіциту вітаміну. При лабораторному дослідженні виявляється макроцитарна гіперхромна анемія, а також низький рівень вітаміну V_{12} . Лікування проводять препаратами вітаміну V_{12} для підшкірного,

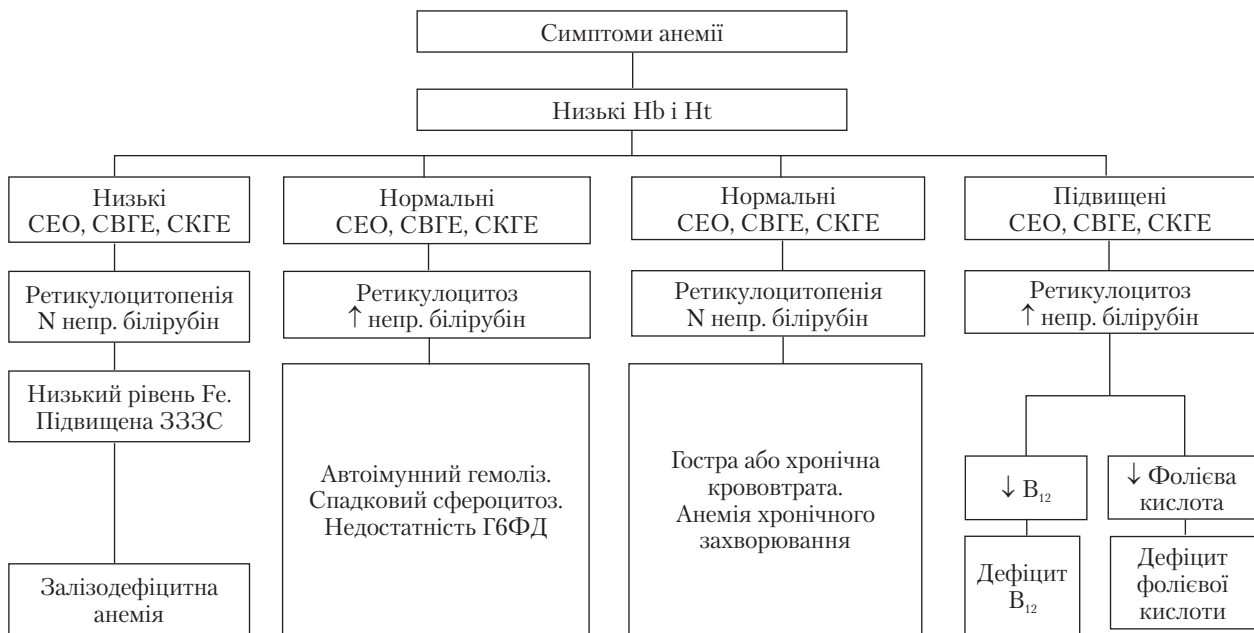


Рис. 17. Діагностичний алгоритм при анемії

Примітка. CEO — середній еритроцитарний об'єм; СВГЕ — середній вміст гемоглобіну в еритроциті; СКГЕ — середня концентрація гемоглобіну в еритроциті; ЗЗЗС — загальна залізовв'язувальна здатність сироватки; Г6ФД — глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназа.

внутрішньом'язового або інтраназального введення. При прийомі всередину вітамін B_{12} усмоктується погано.

Фолієводефіцитна анемія

Фолієва кислота необхідна для синтезу тимідину, нуклеїнових кислот і амінокислот. Причиною дефіциту фолієвої кислоти є недостатнє харчування, вживання великих доз алкоголю, підвищення потреби в фолієвій кислоті, наприклад, при вагітності, порушення всмоктування в тонкій кишці через лямбліоз, а також лікарські препарати — антагоністи фолієвої кислоти (фенітоїн, сульфасалазин і аміносаліцилова кислота). Лікування полягає в прийомі фолієвої кислоти всередину в дозі 1–2 мг на добу.

Анемія, зумовлена крововтратою

Причиною анемії у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ може бути крововтрата — як гостра, так і хронічна. Хронічна крововтрата збільшує кількість ускладнень. Оскільки втрата крові відбувається повільно, хворі встигають до неї фізіологічно адаптуватися. У зв'язку з цим анемія може подовгу залишатися безсимптомною і вперше проявитися вже в тяжкій стадії. Найчастіше причиною крововтрати є шлунково-кишкові кровотечі, викликані інфекціями, гемороєм, поліпами та ін. Тому при з'ясуванні причин анемії слід виключати ці захворювання.

Анемія, зумовлена підвищенням руйнування еритроцитів

У хворих з серповидноклітинною анемією важливо уникати призначення препаратів, що

пригнічують кровотворення, щоб уникнути тяжкої анемії і больових кризів. Важливе значення при ВІЛ-інфекції має недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Цей фермент необхідний для аеробного гліколізу. В еритроцитах Г6ФД каталізує перетворення глюкози на глутатіон, який запобігає розпаду гемоглобіну. Недостатність Г6ФД призводить до дефіциту глутатіону і, як наслідок, окислювального руйнування глобінових ланцюгів гемоглобіну і пошкодження мембрани еритроцитів. В результаті виникають гемоліз і анемія. Недостатність Г6ФД частіше спостерігається у афроамериканців, азіатів і вихідців із Середземномор'я. Недостатність Г6ФД протікає безсимптомно до тих пір, поки людина не зіткнеться з провокуючими гемоліз речовинами, такими як дапсон і кінські боби. При недостатності Г6ФД ці речовини викликають гемоліз. Лікування недостатності Г6ФД не існує, тільки профілактика гемолізу. Тому перед тим, як призначати дапсон, слід визначити активність Г6ФД. Якщо вона недостатня, щоб уникнути анемії, цей препарат не призначають.

Анемія, зумовлена порушенням еритропоєзу

Якщо усунення метаболічних порушень та опортуністичних інфекцій не змогло подолати цей вид анемії, то для його лікування застосовують препарати еритропоєтину. Початкова доза епоєтину становить 100–300 мкг/кг підшкірно тричі на тиждень. Коли гематокрит досягає 36–40 %, дозу епоєтину коректують,

щоб утримувати гематокрит на цьому рівні. Перед призначенням епоетину слід мати на увазі, що якщо вихідний рівень еритропоетину в сироватці менше 500, можна очікувати добру відповідь на епоетин. Коли вихідний рівень еритропоетину більше 500, епоетин нерідко не дає ефекту.

2.28. М'язові спазми та контрактура

Див. табл. 15 і рис. 18.

2.29. Проблеми пересування

Догляд

- Якщо пацієнт не може рухатися в ліжку, у нього/неї можуть розвинутися пролежні. Попереджайте їх появу якісним доглядом за ділянками, на які чиниться тиск.
- При нерухомості кінцівок розвивається їх ригідність, і виникають контрактури:
 - Заохочуйте пацієнтів до того, щоб вони, по можливості, більше рухалися, допомагайте їм часто міняти положення тіла.
 - Якщо пацієнт нерухомий, робіть «пасивні» вправи, принаймні двічі на день.
 - Підтримуйте гнучкість суглобів, обережно згинаючи і розгинаючи зап'ястя, ліктьові, плечові суглоби, щиколотки, стегна і шию.
 - Оберегайте суглоби, підтримуючи кінцівку вище і нижче їх під час руху.
 - Масажуйте кінцівки, шию і спину, якщо пацієнту від цього краще.

Призначення лікарських засобів

- Знеболювання може допомогти підтримувати рухливість суглобів.
- Ад'ювантні препарати при м'язовому спазмі.

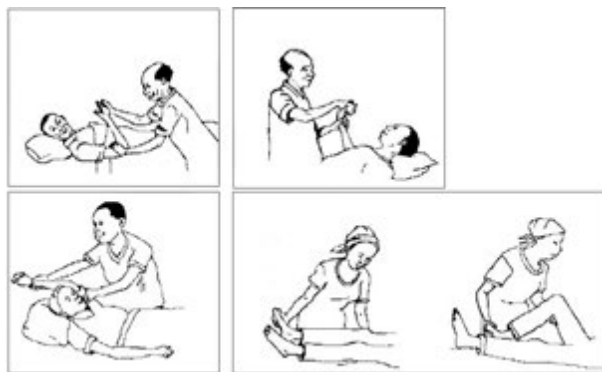


Рис. 18. Вправи, що застосовуються при м'язових спазмах та контрактурах

3. ОБГОВОРЕННЯ З ПАЦІЄНТАМИ ТА ЇХНІМИ РІДНИМИ НАДАННЯ ДОПОМОГИ ПЕРЕД СМЕРТЮ

Чому важливо обговорювати надання допомоги перед смертю?

- Ми не можемо передбачити бажання пацієнта.
 - Розпорядження на випадок втрати самостійності часто не допомагають.
 - Це важливо для хворих і їхніх рідних.
 - Це підвищує задоволеність пацієнтів допомогою і покращує їхній психічний стан.
- Правила спілкування з пацієнтами:
- Слухати пацієнта.
 - Заохочувати пацієнта ставити питання.
 - Говорити з пацієнтом чесно і відверто.
 - Проявляти чуйність, повідомляючи тяжкі новини.
 - Бути готовим говорити про смерть.
 - Відчувати, коли пацієнт готовий говорити про смерть.

Таблиця 15. Ведення хворих з м'язовими спазмами та контрактурами

Клінічна ситуація	Догляд	Призначення лікарських засобів
Скутість і контрактури	Не обмежуйте рухову активність пацієнту, заохочуйте його рухатися Якщо пацієнт нерухомий, виконуйте простий комплекс вправ на амплітуду рухів не рідше 2 рази/день:	Діазепам 5–10 мг 2–3 рази/день Тетразепам 50 мг/день, до 200 мг/день в 2 прийоми
М'язові спазми	<ul style="list-style-type: none"> • Щоб не ушкодити суглоб, при виконанні рухів тримайте кінцівку вище і нижче суглоба і підтримуйте її • Згинайте, випрямляйте і робіть інші рухи в суглобах, які можна виконати без зусилля. Будьте обережні і виконуйте рухи повільно, не завдаючи болю • Розтягуйте суглоби, прикладаючи рівномірне зусилля і підтримуючи їх, як вказано вище • Заведіть руки хворого за голову і підійміть його ноги на 90° — запропонуйте пацієнту спочатку самому підняти ноги, наскільки він може, а потім допоможіть йому • Регулярно робіть масаж пацієнту 	Баклофен — починати з 5 мг 3 рази/день, підвищувати дозу кожних 3 дні до 25 мг 3 рази/день

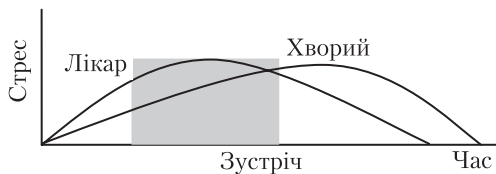


Рис. 19. Стрес у зв'язку з тяжкою розмовою: лікар і хворий

Рекомендований протокол повідомлення тяжких новин:

1. Підготувати дані, місце і умови для бесіди:
 - а) дізнатися всю необхідну інформацію щодо діагнозу та нинішнього стану пацієнта;
 - б) знайти зручний час;
 - в) забезпечити приватність;
 - г) запросити пацієнта та тих людей, чия присутність бажана для нього на цьому візиті.
2. З'ясувати обізнаність співбесідника.
3. З'ясувати потребу пацієнта в інформації.
4. Повідомити новину.
5. Відреагувати на прояв почуттів співбесідника.
6. Домовитися про наступний крок.

4. СИНДРОМ ПРОФЕСІЙНОГО ВИГОРАННЯ

Вигорання — процес, при якому щоденний вплив факторів стресу, пов'язаних з наданням допомоги важкохворому, поступово призводить до проблем психологічного і соматичного характеру у того, хто надає допомогу хворому.

Внутрішньособистісні проблеми, з якими стикаються спеціалісти, які працюють з хворими на ВІЛ/ТБ, поглиблюються такими факторами:

- страхами: страхом зараження, передачі інфекції членам родини, смерті;
- надмірно близькою дистанцією з хворими і в той же час неприйняттям їх життєвого вибору;
- незнанням психологічних особливостей осіб, які зловживають алкоголем, наркотиками;
- наявністю етичних упереджень стосовно осіб з соціально неприйнятною поведінкою;
- незадоволенням ефективністю власної роботи.

Синдром психологічного вигорання медичних працівників розвивається приблизно через 4 роки з моменту початку роботи у відділенні.

Перші ознаки: зниження мотивації для виконання роботи, витрати часу на роботу збільшуються, а результативність знижується, виникають скарги і невдоволення щодо роботи.

При продовженні трудової діяльності в колишньому режимі виникають більш тяжкі прояви вигорання (психологічні, поведінкові, соматичні).

Психологічні прояви: гнів, розчарування, втрата самоповаги і впевненості в собі, зниження інтересу до роботи, відчуття неадекватності, без-

надійності і провини, втома, депресія, відчуття того, що поставлена задача перевищує сили і можливості, зміни настрою, відчуття неспроможності, підвищена тривожність, втрата віри.

Поведінкові прояви: емоційні вибухи, уникнення спілкування з друзями і знайомими, зниження пунктуальності, нехтування обов'язками, зниження самокритичності, стає складно сфокусуватися на виконанні завдань, з'являється плаксивість, починається вживання психоактивних речовин (алкоголю, транквілізаторів), виникають проблеми в спілкуванні з оточуючими, страх змін, проблеми в родині.

Соматичні прояви: біль у спині, зниження (підвищення) апетиту, проблеми зі шлунково-кишковим трактом, загострення хронічних захворювань, гіпертонічна хвороба, підвищена стомлюваність, головний біль, порушення сну, м'язова напруга, втрата сексуального потягу.

Особливе значення має ставлення до смерті. Лікарі та медичні сестри, стикаючись зі смертю пацієнтів, відчувають тяжкий стрес, що призводить до синдрому вигорання.

Індивідуальними факторами, що призводять до синдрому вигорання, є особистісні якості людини, яка допомагає, її система цінностей, ставлень, переконань, механізми захисту.

Емоційне спустошення людини, яка надає допомогу, робить її несприйнятливою до почуттів і потреб пацієнта.

Допомога надається механічно, відбувається нехтування обов'язками. Як наслідок — пацієнти отримують допомогу низької якості, що особливо травматично при тяжких захворюваннях, які потребують тривалого лікування.

Вплив синдрому вигорання на систему охорони здоров'я проявляється у звільненні досвідчених співробітників, збільшенні частоти госпіталізації пацієнтів за соціальними показниками.

Стратегії профілактики синдрому вигорання:

- Зосередитися на проблемі, а не на емоціях:
 - Збирайте інформацію («хто володіє інформацією, той володіє світом») і плануйте діяльність згідно з інформацією, а не з суб'єктивними уявленнями — це дає відчуття порядку і контролю.
 - Вживайте конкретних заходів, звертайтеся по допомогу до колег.
- Змініть модель надання допомоги:
 - Усвідомлюйте свої межі і можливості (що я можу зробити, а чого не можу), ставте чіткі і реалістичні цілі; розподіліть свої задачі за ступенем важливості; дотримуйтесь своїх функціональних обов'язків, уникайте відповідальності за «все»; розподіліть задачі на

кілька послідовно виконуваних кроків; керуйте часом, він не безмежний.

- Дозвольте собі відчути свої бажання і виконайте їх (прогулянки, медитація, спорт, музика, спілкування з друзями, гра з дітьми, читання, садівництво, шопінг тощо).
- Піклуйтеся про себе: Піклуватися про інших простіше, найскладніше — піклуватися про себе. Життя складається з простих радощів. Створіть собі можливість регулярно і правильно харчуватися, робити перерви в роботі; дайте собі можливість спати 8—9 год.
- Працювати в мультипрофесійній команді, розподіляти відповідальність.
- Забезпечити медичним працівникам можливість звертатися до психолога, психотерапевта.
- Проводити регулярні тренінги для профілактики професійного вигорання для співробітників медичного закладу (не менше 1 разу на 6 міс).
- Регулярно проводьте навчальні семінари і цикли занять для підвищення кваліфікації.
- Організуйте зустрічі співробітників поза медичним закладом для колективного відпочинку.

Профілактика синдрому професійного вигорання — це багатогранна проблема, у вирішенні якої багато визначається державою (оплата та умови праці), але й кожна людина сама в змозі зробити те, що залежить від неї. Якщо ви помітили у себе тривожні ознаки, починайте самі працювати над собою — життя вимагає докладання зусиль.

5. ДОГЛЯД НАПРИКІНЦІ ЖИТТЯ

Членам сім'ї, що втрачають близьку людину, буде значно легше, якщо вони заздалегідь знатимуть, які медичні, емоційні і духовні зміни відбуваються з вмираючими в останні місяці життя. Медичні працівники можуть багато зробити для членів сім'ї та інших осіб, які здійснюють догляд за хворим, якщо розкажуть їм про ці зміни.

Симптоми, які вказують на те, що хворий, вірогідно, помре у найближчих 6 міс:

- CD4⁺ Т-лімфоцити < 25 клітин/мм³.
- ВІЛ РНК > 100 000 копій/мл.
- Альбумін плазми < 25 г/л.
- Лімфома з ураженням ЦНС.
- Мультифокальна лейкоенцефалопатія.
- Криптоспоридіоз.
- Дисемінована МАК-інфекція.
- Вісцеральна саркома Капоші.
- Виражена СНІД-деменція.
- Токсоплазмоз.
- Кардіоміопатія.
- Хронічна діарея.
- Виражена органна недостатність.

Підготовка до смерті

- Постарайтеся налагодити спілкування між членами сім'ї і хворим. Таке спілкування корисно для виявлення страхів, які відчувають і члени сім'ї, і хворий.
- Поговоріть з хворим про хвороби; важливо, щоб він розумів, що відбувається, і знав прогноз.
- Обговоріть питання, що турбують хворого, наприклад, опіку над дітьми, плату за їхнє навчання, джерела підтримки для сім'ї, старі сварки, витрати на похорон.
- Розкажіть хворому про те, що його люблять і про нього будуть пам'ятати.
- Поговоріть про смерть, якщо хворий цього хоче. Можливо, хворий пережив смерть когось, хто відчував перед смертю страждання, і боїться випробувати такі ж.
- Переконайтеся, що хворому допомагають впоратися з почуттям провини або жалю.
- Для задоволення духовних потреб хворого зв'яжіться з його духовним наставником або релігійними організаціями за його вибором (якщо він висловлює таке бажання).

Участь

- Будьте поруч, проявляйте участь.
- Відвідуйте хворого регулярно, тримайте за руку, слухайте, говоріть.

Догляд

Забезпечте хворому комфорт:

- змочуйте губи, рот, очі;
- стежте, щоб білизна завжди була чистою і сухою;
- лікуйте біль і лихоманку (за необхідності давайте препарати по годинах);
- усувайте інші симптоми, використовуйте симптоматичні засоби;
- годуйте і поїть хворого потроху, так часто, як потрібно;
- підтримуйте фізичний контакт.

Реакція на втрату

Після смерті пацієнта важливо допомогти його близьким перенести втрату. Втрата, пов'язана з втратою члена сім'ї, який помер від ТБ/ВІЛ, може бути особливо тяжкою з кількох причин:

- ВІЛ-інфіковані вмирають у відносно молодому віці, тому для близьких ця втрата ще важча;
- родичі стикаються не тільки з втратою коханої людини, а й близькою або віддаленою перспективою фінансових і соціальних проблем;
- з горем тяжче впоратися через «хибний» характер хвороби;
- можливо, інші члени сім'ї вже померли від ТБ/ВІЛ або члени сім'ї теж інфіковані і можуть померти від ТБ/ВІЛ.

Таблиця 16. Основні зміни в стані хворих наприкінці життя і рекомендації для членів родини і осіб, які доглядають їх

Тип змін	Останні місяці життя	Останні тижні життя	Останні дні життя	Останні 24—48 год життя
<i>Зміни при наближенні смерті</i>				
Медичні	<ul style="list-style-type: none"> Посилюється слабкість Подовжується сон Знижується апетит Посилюється біль чи інші симптоми 	<ul style="list-style-type: none"> Подовжується час перебування у ліжку Безсоння Знижується інтерес до їжі і пиття Наростає слабкість Утруднюється ходьба 	<ul style="list-style-type: none"> Нетримання сечі і калу Неспання вночі, сон вдень Пітливість Сплутаність свідомості Порушення інтелекту Блідість Порушення дихання 	<ul style="list-style-type: none"> Сонливість Неспокій Збудження Поступова або раптова втрата свідомості Наростаючі зміни кольору шкіри Періодичне дихання Клекочуче дихання Стогони Делірій
Емоційні	<ul style="list-style-type: none"> Збільшується потреба в близькому спілкуванні, розмові, фізичному контакті, вираженні любові Соціальне віддалення Посилюється печаль, плаксивість 	<ul style="list-style-type: none"> Бажання говорити про організацію похорону Періоди вираження сильних емоцій «Торги» Пригадування пережитого, обговорення подій, що минули Підбадьорювання близьких Страх засинання 	<ul style="list-style-type: none"> Заспокоєння Підвищення комунікабельності Слова прощання Посилення тривожності 	<ul style="list-style-type: none"> Хворий може не відповісти або майже не відповідати Сплутаність свідомості, делірій, нездатність ясно виражати емоції
Духовні	<ul style="list-style-type: none"> Підвищення інтересу до духовних питань Молитва Бажання спілкування з духовним, релігійним наставником Звернення до віри 	<ul style="list-style-type: none"> Уявлення образів померлих близьких Укріплення віри в Бога Періоди уходу в себе 	<ul style="list-style-type: none"> Прояснення думок і емоцій Умиротворення і переосмислення 	<ul style="list-style-type: none"> Осягнення інших вимірів життя Умиротворення Глибокий мирний сон
<i>Рекомендації для членів родини й інших осіб, які доглядають хворого</i>				
Для всіх змін	<ul style="list-style-type: none"> Дозволити хворому обирати ту їжу, яка йому подобається Вмовляти пити та їсти, але не примушувати Допомагати пересуватися Допомогти створити зручну і безпечну обстановку Тісно співпрацювати з медичною бригадою, повідомляти про нові симптоми і наростання симптомів, які вже проявилися Надавати моральну підтримку, слухати Не намагатися заперечувати хворобу, не говорити, що «все буде добре» Дозволити хворому плакати і виражати емоції 	<ul style="list-style-type: none"> Підтримувати бажання хворого відпочивати, коли він цього потребує Повідомляти медичних працівників про посилення болю та інших симптомів Помічати будь-які зміни сну, харчування та ін. Підтримувати бажання хворого обговорювати питання, пов'язані зі смертю Обмежувати відвідування, щоб хворий міг відпочивати Дати можливість говорити про пережите, згадувати Забезпечити фізичний контакт Говорити про любов, прощення 	<ul style="list-style-type: none"> Тримати постіль, одяг хворого чистими та сухими У лежачих хворих часто змінювати положення Пропонувати їжу і пиття, але не наполягати Стежити за рівнем свідомості; перед годуванням переконаватися, що хворий може ковтати Підтримувати фізичний контакт Змочувати губи шматочками льоду або вологим тампоном Продовжувати розмовляти з хворим, включати його улюблену, заспокійливу музику 	<ul style="list-style-type: none"> Якщо необхідно, прикладати теплі або холодні компреси, якщо у хворого озноб або жар Розмовляти з хворим, навіть якщо він не відповідає Виразити емоції Повідомляти медичних працівників про зміни дихання (члени родини повинні знати, що перед смертю можливі порушення дихання) Повідомити медичних працівників про ознаки страждання (гримаса болю) Давати ліки за необхідності або як приписано Вербально і невербально підтримувати хворого

Тип змін	Останні місяці життя	Останні тижні життя	Останні дні життя	Останні 24—48 год життя
	<ul style="list-style-type: none"> • Не намагатися приховати сум • Молитися разом з хворим, якщо це можливо • Допомогти налагодити спілкування з духовним наставником 	<ul style="list-style-type: none"> • Якщо хворий боїться темряви, залишати світло в кімнаті • Часто говорити, що близькі будуть поруч з ним • Разом обговорювати духовні питання 	<ul style="list-style-type: none"> • Члени родини можуть по черзі чергувати біля ліжка хворого • Молитися разом із хворим 	<ul style="list-style-type: none"> • Попрощатися і дати змогу хворому померти • Запевнити хворого, що його будуть любити і пам'ятати • Сказати про любов і прощення

Усе це вимагає від професіоналів, які надають допомогу при ТБ/ВІЛ, участі та уваги, необхідних близьким померлого і сиротам для того, щоб

впоратися з горем і численними стражданнями, пов'язаними з ТБ/ВІЛ, які часто обрушуються на сім'ї.

В.І. Петренко¹, М.Г. Долинська², О.М. Разнатовська³

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

² Проект USAID «Посилення контролю за туберкульозом в Україні», Київ

³ Запорізький державний медичний університет

Позалегеневий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ*#

ТУБЕРКУЛЬОЗ КІСТОК І СУГЛОБІВ

Туберкульозне ураження кісток за частотою посідає друге місце після туберкульозу органів дихання. За даними літератури, туберкульоз кісток і суглобів зустрічається у 10–35 % випадків позалегеневого туберкульозу і становить 2 % у структурі захворюваності. В Україні у 2013 році кісткова локалізація встановлена у 18,4 % хворих на позалегеневий туберкульоз і у 2 % вперше зареєстрованих хворих. Не виявлено істотної різниці у частоті ураження кісток у ВІЛ-позитивних і ВІЛ-негативних хворих. Найчастіше, приблизно у половині випадків, туберкульозом уражаються хребці. Друге місце за частотою посідає туберкульозний артрит. Виділяють також остеомієліт, що може уражити будь-яку кістку.

Інфекція зазвичай проникає у кістки гематогенним шляхом, у поодиноких випадках можливе поширення на кістки процесу з суміжно розташованих органів, наприклад, описаний розвиток туберкульозу атланта-аксіального суглоба як ускладнення деструктивного процесу на верхівці легені.

У патогенезі туберкульозу кісток та суглобів виділяють такі фази:

- I фаза — преартритична або преспондилітична — фаза виникнення і формування туберкульозного вогнища в нормальній, незмінній тканині, фаза первинного туберкульозного оститу.
- II фаза — артритична або спондилітична. Специфічний процес переходить на кортикальний шар кістки, синовіальну суглобову оболонку, суміжні кісткові поверхні суглоба, сусідні тіла хребців. У кістковій тканині розвиваються деструктивно-некротичні зміни, казе-

озні маси прориваються в порожнину суглоба, далі контактним шляхом — на тіла хребців, навколишні м'які тканини, судини, нервові закінчення. Розвиваються ускладнення у вигляді абсцесів, нориць, деформації і контрaktur суглобів, рухових порушень.

- III фаза — постартритична або постспондилітична (фаза згасання і відмежування процесу). Стабілізація характеризується збереженням стійких та навіть прогресуючих деформацій і трофічних незворотних порушень.

Туберкульоз хребта

Туберкульоз хребта частіше уражає нижній грудний та верхній поперековий відділи. Ураження шийних та верхніх грудних хребців зустрічається рідше. Процес зазвичай починається із запалення передніх відділів міжхребцевих суглобів, позаду передньої зв'язки, поступово поширюючись на тіло хребця. Ураження двох сусідніх хребців призводить до залучення міжхребцевого диска. Цей процес проходить повільніше, ніж при неспецифічному бактеріальному спондиліті. Але, зрештою, деваскуляризована тканина диска гине, хребець зменшується у висоті і з часом руйнується. Це призводить до формування патологічного кіфозу (гібуса, горба), що деформує спинномозковий канал. Це у свою чергу створює ризик компресії спинного мозку і параплегії. Часто процес переходить на м'які тканини спини з формуванням холодних абсцесів. Частіше у дорослих процес уражає один або пару сусідніх хребців, у дітей може залучати до 6 хребців. Втім, на тлі ВІЛ-інфекції туберкульоз хребта й у дорослих швидше прогресує, частіше уражає більше двох хребців і ускладнюється

* Продовження. Початок у № 1, 2. — 2018.

Петренко В.І., Долинська М.Г., Разнатовська О.М. Позалегеневий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію ТБ/ВІЛ. — К.: ДКС ЦЕНТР, 2015. — 114 с.

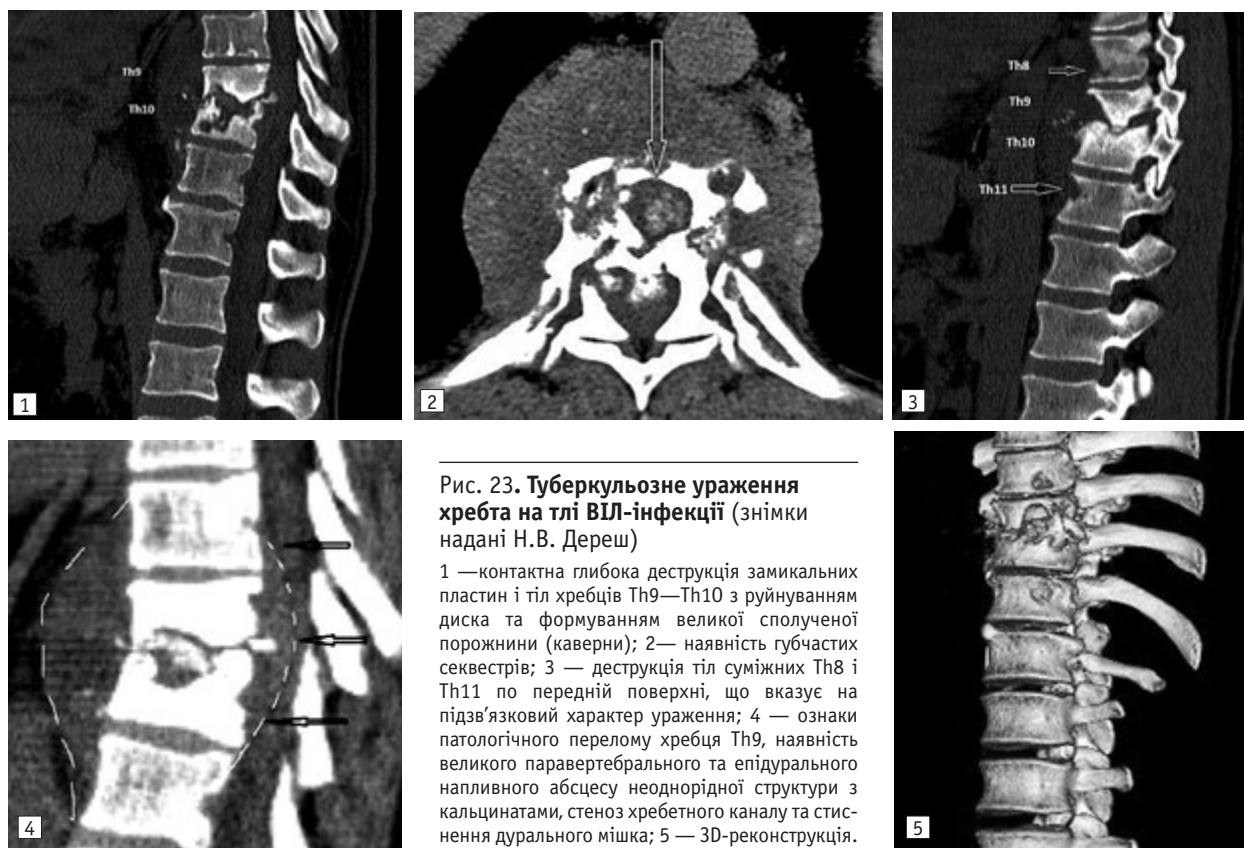


Рис. 23. Туберкульозне ураження хребта на тлі ВІЛ-інфекції (знімки надані Н.В. Дереш)

1 —контактна глибока деструкція замикальних пластин і тіл хребців Th9—Th10 з руйнуванням диска та формуванням великої сполученої порожнини (каверни); 2— наявність губчастих секвестрів; 3 — деструкція тіл суміжних Th8 і Th11 по передній поверхні, що вказує на підзв'язковий характер ураження; 4 — ознаки патологічного перелому хребця Th9, наявність великого паравертебрального та епідурального напливного абсцесу неоднорідної структури з кальцинатами, стеноз хребетного каналу та стиснення дурального мішка; 5 — 3D-реконструкція.

напливними абсцесами (рис. 23). У дослідженні, проведеному в Південній Африці, де реєструється висока частота ТБ/ВІЛ-коінфекції, множинні ураження хребців виявлені у 16 з 98 випадків туберкульозу хребта у дорослих.

У *преспондилітичній фазі*, коли туберкульозне вогнище локалізується в тілі того чи іншого хребця і не виходить за його межі, клінічна симптоматика дуже скупа і часто неясна. Вона може проявлятися скороминучою локальною болісністю, що відчувається головним чином після тривалої ходьби, при піднятті важкого, стрибках, бігу. Іноді виникає відчуття важкості, незручності, що змушує «прислухатися» до свого хребта. На цій стадії захворювання променеве обстеження проводиться рідко, проте тільки МРТ або КТ можуть виявити початкові запально-деструктивні фокуси в тілах хребців.

Клінічна картина зазвичай більш чітко проявляється у наступній, *спондилітичній фазі*. Її симптоматика відрізняється постійністю, а патологічний процес виявляє циклічний перебіг зі стадіями початку, розпалу і затихання. В активних стадіях на перший план виходять загальне нездужання, субфебрильна температура, локальний і оперізуючий біль, обмеження, скутість, болючість рухів у хребті, виширання остистих відростків, ригідність м'язових жмуктів, що відходять в обидві сторони від ураженої ділянки

хребетного стовпа. Найпоширенішим симптомом є м'язовий дефанс. Спазм м'язів може бути вираженим на ділянці, більшій за ту, що відповідає ураженим хребцям.

У симптоматиці туберкульозу хребта значне місце займають неврологічні порушення, які, проявляючись у початковій стадії локальним болем, у подальшому можуть набувати вираженого сегментарного характеру з іррадіацією в кінцівки, таз, живіт, грудну клітку. Найбільш грубі неврологічні порушення виникають у тих випадках, коли туберкульозний фокус руйнує задню замикальну пластинку тіла хребця і проривається у канал хребта. Скупчені тут гнійно-казеозні маси тиснуть на спинний мозок, викликаючи тим самим провідникові порушення, які проявляються спастичними парезами і паралічами.

Ускладненням, яке часто є першою ознакою, що змушує запідозрити туберкульоз, є напливний абсцес, який може розташовуватися пері- та паравертебрально, тобто локально, відповідно до ураженої ділянки, або мігрувати і проявлятися в іншому місці. Так, для туберкульозу грудно-поперекового і поперекового відділів характерно розташування абсцесу в клубовій, поперековій ділянці або на передньовнутрішній поверхні верхньої третини стегна, куди гній спускається по *m. psoas*. При ураженні попереково-крижового відділу абсцес опуска-

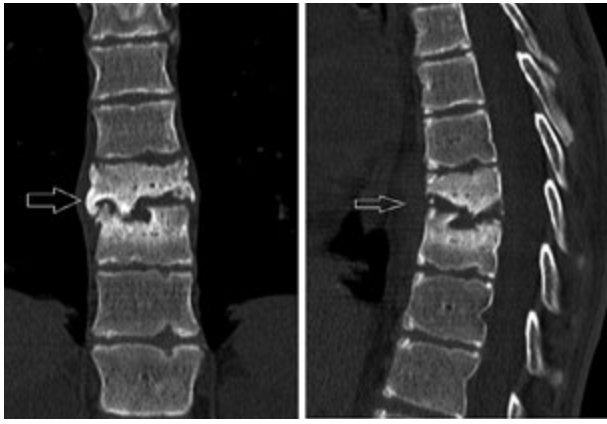


Рис. 24. Контактна деструкція тіл хребців поперекового відділу (КТ, знімок наданий Н.В. Дереш)

ється між передньою поверхнею крижів і задньою стінкою прямої кишки, а потім може поширитися в сторони і знайти вихід із малого таза за ходом грушоподібних м'язів у сідничній ділянці, розташовуючись біля великих вертлюгів. Не менш важливе значення в симптоматиці туберкульозу хребта мають зовнішні нориці. Їх виникнення пов'язано з проривом через шкірні покриви або штучним розтинном напливного абсцесу. Поява внутрішньої або зовнішньої нориці призводить до неминучого проникнення в порожнину абсцесу і кісткове вогнище вторинної гноетворної мікрофлори, що різко погіршує стан хворого й нерідко робить сумнівним прогноз захворювання. Особливу небезпеку становлять довгі, звивисті норицеві ходи, які зазвичай утворюють на своєму шляху мережу розгалужень гнійних скупчень.

Спондилітична фаза може протікати тривало, потім її гострота поступово спадає, настає стадія затихання. Для неї характерні поліпшення загального стану, значне зниження місцевих симптомів. У *постспондилітичній фазі* зберігаються атрофія м'язів, кіфози, сколіози, вторинні деформації грудної клітки. Хворі скаржаться на «хиткість» хребта, обмеження рухів у ньому, біль у ділянці навколорорбних лордозів, де розвиваються дегенеративно-дистрофічні зміни: деформуючий спондиліоз, спондилоартроз. Розвиток остеопітів може призводити до неврологічного дефіциту, навіть якщо у спондилітичній фазі провідникові порушення не спостерігалися.

При туберкульозному спондиліті, що розвивається в осіб зрілого віку, в контактну деструкцію зазвичай втягуються 2–3 хребці (рис. 24), у зв'язку з чим кіфотична деформація хребта виражена мало, іноді тільки у вигляді «гудзикопоподібного» випирання одного-двох остистих відростків. Навіть у разі залучення у процес вели-

кої кількості хребців деформація має характер «круглої спини».

Грубі кіфотичні деформації, іноді гострокутні — наслідок туберкульозного спондиліту, що виник у ранньому дитинстві, коли у процес можуть залучатися до 6 хребців (рис. 25).

Через повільний розвиток та поширеність у населення болю в спині, низьку настороженість лікарів щодо можливого туберкульозного ураження хребта та малодоступність КТ і МРТ-досліджень діагностика туберкульозу хребта часто запізнюється. Є дані про те, що у 40–70 % хворих на туберкульоз хребта на момент встановлення діагнозу присутні ознаки стиснення спинного мозку, що закономірно призводить до гірших результатів лікування (рис. 26).

Туберкульоз суглобів

Туберкульоз суглобів частіше уражає кульшовий (20–25 % усіх випадків туберкульозу кісток і суглобів) і колінний суглоби (15–20 %). Рідше уражаються ліктьовий, гомілково-ступневий суглоб, крижово-клубове зчленування. Ранні клінічні прояви туберкульозу суглобів незначні: відчуття важкості в кінцівці, втомлюваність, кульгавість. Біль має непостійний характер, виникає частіше після фізичного навантаження. Поступово виникає обмеження рухів.

У артритичній фазі клінічні симптоми стають постійними і вираженими. До болю додаються контрактури, гіпотонія і гіпотрофія м'язів. Можуть з'являтися напливні абсцеси, найчастіша локалізація яких, наприклад, при туберкульозі кульшового суглоба, — міжм'язові проміжки стегна, сіднична, гомілкова ділянка; при перфорації медіальної стінки кульшової впадини — всередині таза (рис. 27). У стадії затухання біль стихає, але залишається і може прогресувати анатомо-фізіологічна недостатність суглоба.

Туберкульозний остеомієліт

Туберкульозний остеомієліт може уражати як довгі, так і плоскі кістки. Початок захворювання, як правило, поступовий, але можливі гострі й підгострі варіанти. Зазвичай зустрічаються поодинокі ураження кісток. Множинні локалізації зустрічаються рідко і потребують ретельної диференціальної діагностики зі злоякісними новоутвореннями. Прогресування процесу часто призводить до залучення м'яких тканин та шкіри. Найчастіше описується туберкульозний остеомієліт груднини, ребер, дрібних кісток кисті та стопи, черепа, кісток кінцівок (рис. 28).

Туберкульозний остеомієліт характеризується появою безболісних інфільтратів, що з часом

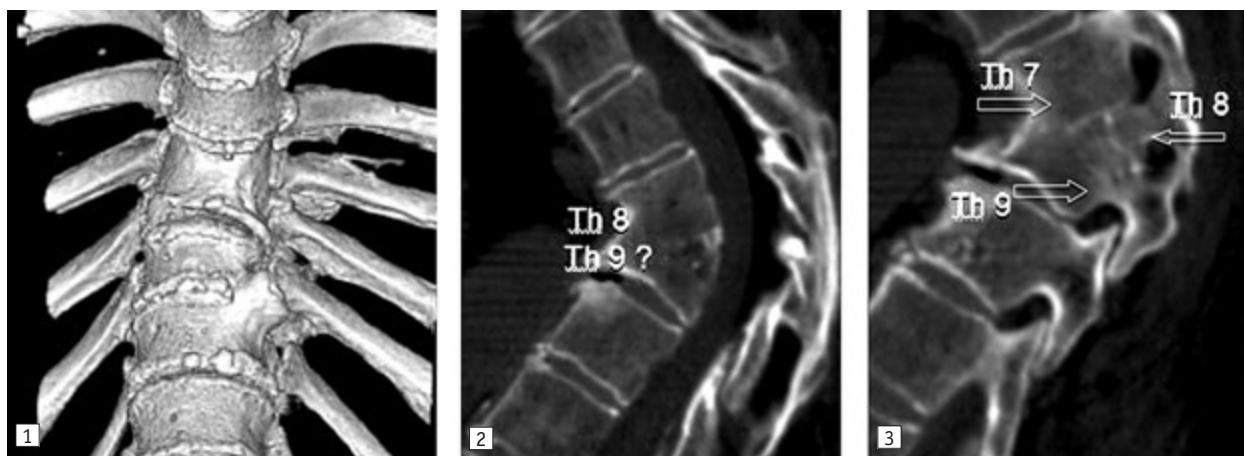


Рис. 25. Дефіцитний кутовий гібус у хворого, який в дитинстві переніс туберкульоз грудного відділу хребта (знімки надані Н.В. Дереш)

1 — 3D-реконструкція; 2, 3 — сагітальна проєкція КТ на рівні Th8, віялоподібне розходження ребер. Повний кістковий блок трьох хребців Th7, Th8, Th9, тіло Th8 тотально зруйноване, передня клиноподібна деформація тіла Th9 на 1/2 висоти, передня клиноподібна деформація тіла Th7 до 1/4 із втратою переднього нижнього кута; відповідні міжхребцеві диски не визначаються, кісткові балки з тіл хребців переходять одна на одну.

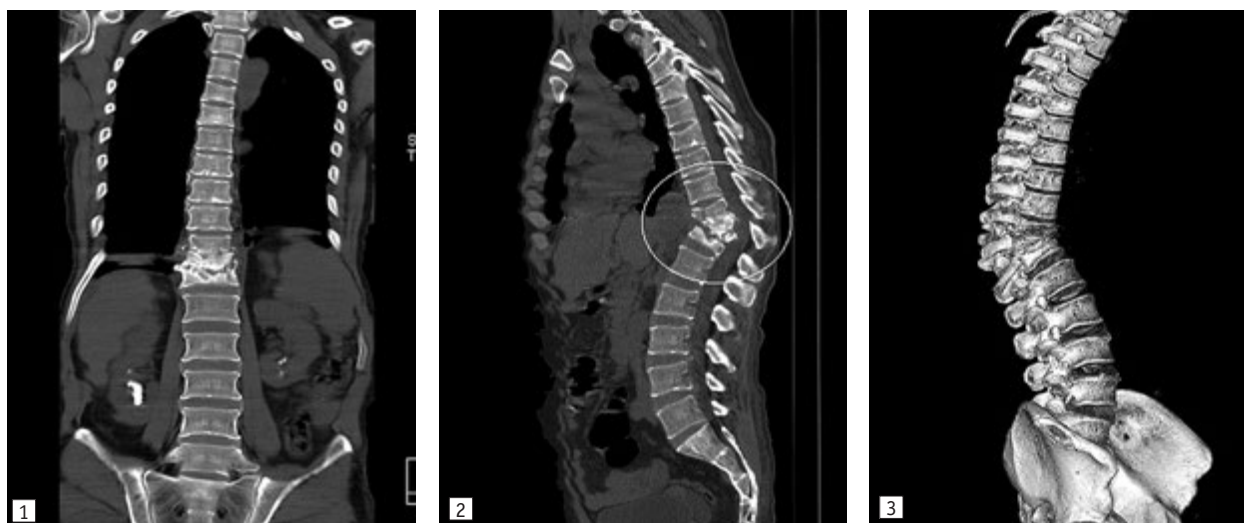


Рис. 26. КТ грудного та поперекового відділу хребта 45-річного хворого, який звернувся по допомогу після виникнення нижнього парапарезу (до того біль у хребті турбував кілька років; знімки надані Н.В. Дереш)

1 — фронтальна проєкція; 2 — сагітальна проєкція; 3 — 3D-реконструкція. У обох проєкціях виявлена контактна черездискова деструкція тіл хребців Th10, Th11, Th12 зі зниженням висоти тіл III ступеня, передньою клиноподібною деформацією. Відповідні диски зруйновані. Патологічний перелом тіл Th10, Th11. Патологічний кутовий гібус. Задній клин Урбана (клиновидний відламок тіла хребця, зміщений у бік хребетного каналу) на рівні тіла Th10 зі стисненням дурального мішка.



Рис. 27. Напливні абсцеси, що ускладнили туберкульоз кульшового суглоба (1; знімок наданий В.В. Масюком), гомілково-ступеневого суглоба (2; знімок наданий В.В. Масюком), крижово-клубового зчленування (3, КТ; знімок наданий Н.В. Дереш)



Рис. 28. Туберкульозне ураження великого вертлюга стегнової кістки (1), патологічний перелом плечової кістки, зумовлений туберкульозом (2), туберкульоз ліктьового відростка (3). Знімки надані В.В. Масюком



Рис. 29. Туберкульозне ураження скроневої кістки із деструкцією (1, 2, КТ), ускладнене норичею в ділянці соскоподібного відростка (3). Знімки з електронного ресурсу <https://www.omicsonline.org> (Abada R.L., Nadeif N., Elkhiafi G., Rouadi S., Mahtar M., Roubal M., Essaadi M. and Kadiri F. Tuberculous Mastoiditis: Report of an Uncommon Case in Morocco.— E.N.T Department, 20 August Hospital, Casablanca, Morocco

можуть розм'якшуватись із утворенням норич та холодних абсцесів (рис. 29).

Діагностика

У діагностиці туберкульозу кісток найбільш надійним є гістологічне дослідження кісткових біоптатів, синовіальної оболонки. Матеріал для гістологічного, культурального та молекулярно-генетичного дослідження може бути отриманий під час інцизійної або голкової біопсії. Якщо відбувається розтин напливного абсцесу або наявна норича, треба докласти всіх можливих зусиль для виявлення мікобактерій у виділеннях. Для цього застосовують мікроскопічні, культуральні й молекулярногенетичні методи. Водночас, наразі немає достатніх даних про ефективність молекулярно-генетичного дослідження при туберкульозі кісток і суглобів, отже, ВООЗ утримується від конкретних рекомендацій щодо рутинної молекулярно-генетичної діагностики цієї локалізації туберкульозу.

Втім, у більшості випадків діагноз ґрунтується на оцінці перебігу захворювання, чинників

ризиків і даних рентгенологічного обстеження, КТ та МРТ. Слід зазначити при цьому, що немає рентгенологічних даних, специфічних для туберкульозу кісток і суглобів.

Для туберкульозного спондиліту більш характерні такі *рентгенологічні, КТ та МРТ ознаки*: тривала цілісність замикальних пластинок; вогнища розрідження, що виникають переважно в передніх кутах двох суміжних тіл хребців, відшарування передньої поздовжньої зв'язки з утворенням і поширенням паравертебрального напливного абсцесу на великому відрізку (рис. 30); відсутність вираженого реактивного склерозу по краях тіл хребців і у зв'язковому апараті; часте ураження дужок та інших деталей заднього комплексу хребців, формування в пізній стадії кутовидного кіфозу за рахунок клиновидної деформації двох хребців. У частини хворих виявляють тільки вогнища остеолізу без залучення диска; такі вогнища можуть утворюватись у різних місцях.

При туберкульозному артриті візуалізується місцевий набряк м'яких тканин, остеопороз,

деструкція кістки на тлі відносної цілісності суглобового хряща. Із часом виявляється звуження суглобової щілини, остеосклероз та кальцинація м'яких тканин. Патогномонічною для туберкульозного артриту є триада: субхондральна узурація кістки по типу «цукру, що тане», остеопороз епіфізів, звуження суглобової щілини (рис. 31).

У дітей можуть проявлятися кистозні зміни у метафізах довгих трубчастих кісток й у плоских кістках, наприклад, черепа. Якщо туберкульозний остеомиєліт уражає кисть або стопу, фалангові кістки можуть ставати кулевидними. КТ допомагає виявити потовщення синовіальної оболонки, абсцеси в її товщі, ерозії, деформації хряща, випіт у суглоб. Метод МРТ особливо цінний для візуалізації змін м'яких тканин, зокрема міжхребцевого диска, синовіальної оболонки, зв'язок, напливних абсцесів та залучення спинного мозку. МРТ має переваги перед КТ у визначенні більш ранніх ознак спондиліту, масштабів ураження, зокрема виявлення набряку кісткового мозку до появи деструкцій на рентгенограмах чи КТ, виявлення ураження дисків у вигляді патологічно підвищеного МР-сигналу (рис. 32), визначення активності процесу та оцінки динаміки лікування у більш ранні терміни (1–2 міс). За допомогою КТ і рентгенологічного дослідження це можливо зробити тільки через 3–6 міс.

При ураженні кісток черепа на рентгенограмі виявляють дрібні «штамповані» дефекти кістки, що поширюються на внутрішню та зовнішню кісткові пластинки, періостальна реакція не характерна. КТ виявляє набряк навколишніх м'яких тканин, може бути видно кісткові секвестри. Метод дає змогу діагностувати поширення процесу на епідуральний простір, мозкові оболонки та паренхіму мозку. Епідуральні грануляції мають вигляд просвітлень півмісячної або сочевицеподібної форми (рис. 33). Контрастування виявляє ущільнення навколишньої мозкової оболонки.



Рис. 30. Контактна деструкція хребців, руйнування передньої поздовжньої зв'язки та формування напливного абсцесу (МРТ)

Лікування

Здійснюється за стандартним режимом. Проте тривалість лікування відрізняється: інтенсивна фаза триває 5 міс, фаза продовження — 4 міс.

Хірургічне лікування показано за наявності важкого або прогресуючого неврологічного дефіциту внаслідок туберкульозу хребта, кіфозу більше ніж у 40°, холодних абсцесів.

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ

Туберкульоз лімфатичних вузлів є однією з найчастіших форм позалегенового туберкульозу, домінування якої особливо виражене серед ВІЛ-позитивних хворих. На відміну від інших форм туберкульозу, туберкульозний лімфаденіт частіше виникає у жінок. У країнах, що розвиваються, туберкульозом зумовлено до 43 % лімфаденопатій. Раніше туберкульозний лімфаденіт вважався насамперед захворюванням дітей, у яких ураження лімфатичних вузлів виникало в первинному періоді інфекції. Зараз захворювання частіше зумовлено гематогенною дисемінацією *M. tuberculosis* та, як і решта форм туберкульозу, частіше виникає у віці 20–40 років. Водночас, не



Рис. 31. Туберкульоз кульшового суглоба (1, сагітальна проекція КТ), колінного суглоба (2, рентгенограма у прямій проекції), ліктьового суглоба (3, рентгенограма у прямій і боковій проекціях). Знімки надані В.В. Масюком

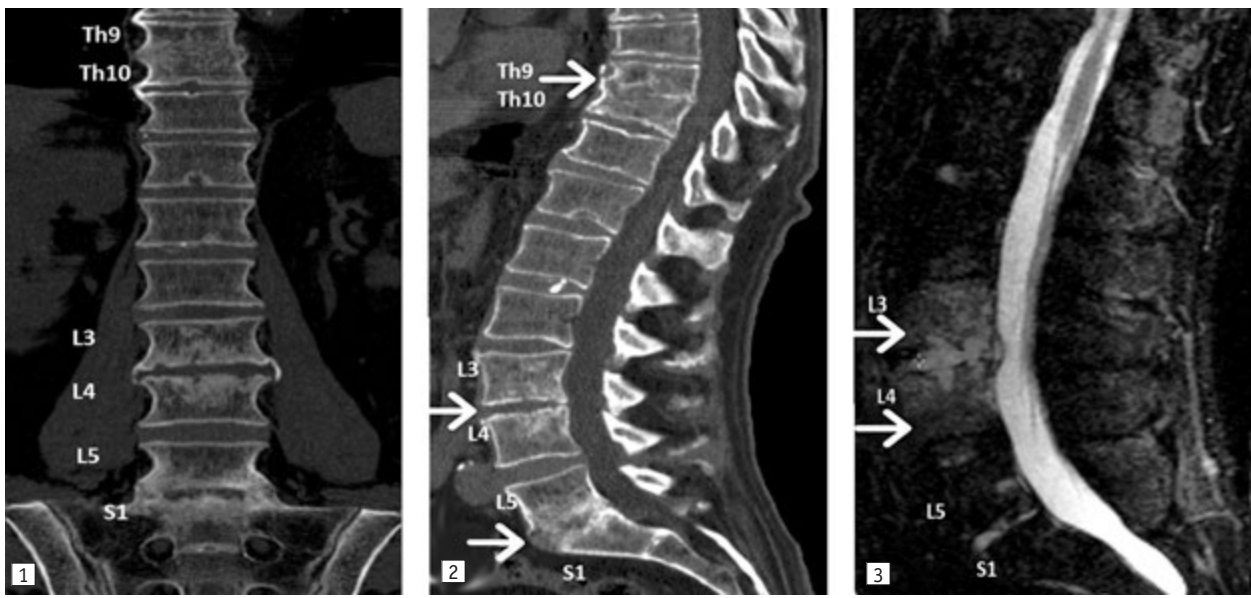


Рис. 32. Діагностика туберкульозу хребта (знімки надані Н.В. Дереш)

На КТ у фронтальній і сагітальній проекціях виявлена (1, 2) поверхнева контактна деструкція замикаючих пластин тіл хребців Th9—Th10, L4—L5—S1 зі зниженням висоти відповідних міжхребцевих дисків; на МРТ (сагітальне зображення, 3) — ознаки вираженого дифузного набряку тіл поперекових хребців L3—L4 та високий сигнал від міжхребцевого диска, що вказує на гострий запальний процес (спондилодисцит) саме в цьому сегменті.

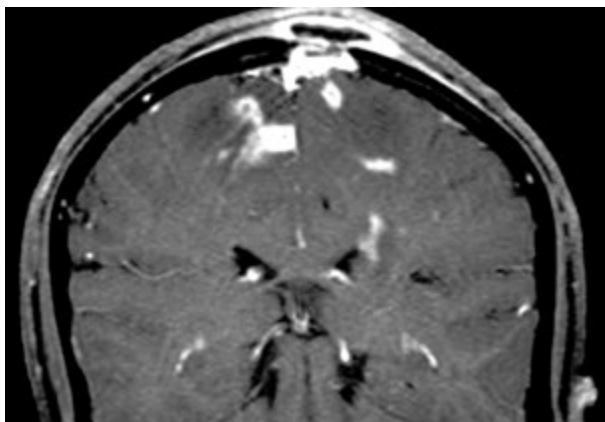


Рис. 33. Туберкульозне ураження тім'яної кістки із залученням м'яких тканин і мозкової оболонки (КТ, фото з електронного ресурсу <https://radiopaedia.org/cases/tuberculous-skull-osteomyelitis-with-cerebral-granulomas-1>)

можна ігнорувати й інший механізм, який раніше вважали основним: заковтування мокротиння або споживання зараженого молока. Із цим механізмом пов'язують виникнення туберкульозу шийних та абдомінальних лімфатичних вузлів. Отже, хоча зараз більшість випадків туберкульозу лімфатичних вузлів, як і решти форм позалегенового туберкульозу, виникає унаслідок реактивації, також можливе первинне ураження лімфатичних вузлів. Більшість випадків туберкульозного ВІЛ-асоційованого лімфаденіту перебігає на тлі рівня CD4 < 300 кл/мкл (зазвичай 100 та менше).

Серед лімфатичних вузлів найчастіше уражуються вузли шийного ланцюжка, лімфатичні вузли воріт печінки, селезінки та нирок, мезентеріальні та медіастинальні лімфатичні вузли. Рідше уражаються пахвові, пахвинні лімфатичні вузли та лімфатичні вузли молочної залози. Частіше спостерігається одностороннє ураження, втім, на ураженому боці можуть бути залучені кілька лімфатичних вузлів.

Туберкульозне ураження периферичних лімфатичних вузлів

Туберкульозне ураження периферичних лімфатичних вузлів зазвичай характеризується повільно прогресуючим набряканням однієї групи лімфовузлів. Як правило, на момент звернення хворого до лікаря симптоми тривають 1—2 міс (95 % ДІ: 3 тиж — 12 міс). Середній розмір лімфатичного вузла становить 3 см, але лімфовузли можуть досягати 8—10 см у діаметрі (рис. 34). Зазвичай пацієнти під час візиту не повідомляють про значний біль, болісність лімфатичних вузлів під час огляду наявна лише у 10—35 % випадків. У 4—11 % випадків можуть мати місце нориці. У 85 % випадків відмічається одностороннє залучення 1—3 лімфовузлів. Найчастіше залучається шийний ланцюжок (45—70 % випадків), надключичні лімфовузли (12—26 % випадків). Хоча навіть при ураженні кількох лімфовузлів частіше реєструється одностороння локалізація, у 20 % випадків має місце білатеральне ураження. Є дані про те, що у 29 % пацієнтів з ВІЛ-



Рис. 34. Туберкульоз шийних лімфатичних вузлів (знімок наданий А. Саїнчук)

асоційованим туберкульозним лімфаденітом відмічалася симетрична аденопатія з лімфовузлами розміром до 3 см; натомість у ВІЛ-негативних пацієнтів із туберкульозним лімфаденітом симетрична аденопатія спостерігалася лише в 11 % випадків, а розмір лімфовузлів у цій групі зазвичай перевищував 3 см.

Частота системних симптомів, що виявлялися у різних категорій пацієнтів, відрізнялась залежно від географії дослідження. Серед переважно ВІЛ-негативних пацієнтів із Каліфорнії у 19 % випадків спостерігали лихоманку, а у 16 % — втрату ваги. Проте лихоманка та втрата ваги була у 40–60 % ВІЛ-негативних пацієнтів з Катару та Індії. Загалом системні симптоми відмічались частіше у ВІЛ-позитивних пацієнтів, ніж у ВІЛ-негативних (76 проти 12 %).

Ураження лімфатичних вузлів часто поєднуються із туберкульозом іншої легеневої або позалегеневої локалізації.

Супутній легеневий туберкульоз виявили у 18–42 % випадків, причому частіше у ВІЛ-позитивних пацієнтів, аніж у ВІЛ-негативних (90 проти 28 %). Частота дисемінованого туберкульозу у ВІЛ-позитивних пацієнтів з туберкульозним лімфаденітом також вища, ніж у ВІЛ-негативних (38 проти 8 %).

Фізикальне дослідження виявляє щільні поодинокі вузли або пакети лімфатичних вузлів, що спаяні з навколишніми тканинами. Шкіра над лімфатичним вузлом може бути ущільнена (скрофулодерма, див. розділ «Туберкульоз шкіри»). Рідше зустрічаються флюктуація, нориці, вузлова еритема. Нориці можуть загоюватись без лікування, але через тривалий час та з утворенням грубих рубців (рис. 35).

Ураження медіастинальних лімфатичних вузлів

Ураження медіастинальних лімфатичних вузлів майже виключно реєструється у дітей у пер-

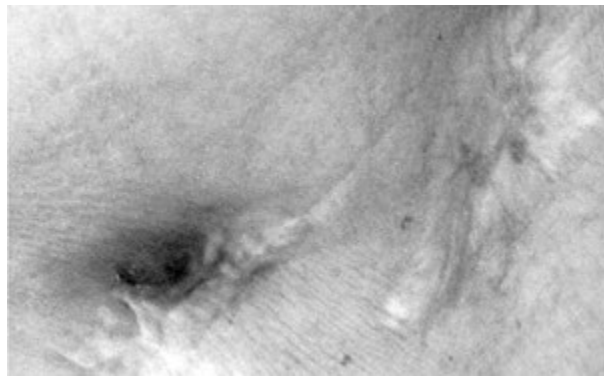


Рис. 35. Рубці після самовилікування туберкульозу лімфатичних вузлів (фото з електронного ресурсу <http://www.iranderma.com/quiz-sep06.htm>)

винному періоді інфекції та ВІЛ-позитивних осіб. Може перебігати безсимптомно, але частіше проявляється вираженими загальними симптомами (лихоманка, схуднення, пітливість). Значне збільшення лімфатичних вузлів може проявлятися тупим за грудним боєм, сухим кашлем, призводити до компресії верхніх дихальних шляхів (частіше зустрічається у дітей через м'якший хрящовий шар трахеї). Як у дітей, так і в дорослих компресія стравоходу може призводити до дисфагії, стиснення зворотного нерва — до афонії. Казеозний некроз лімфатичного вузла, що найчастіше зустрічається у ВІЛ-позитивних хворих, може призводити до езофагонодулярної або бронхонодулярної нориці та розвитку туберкульозу бронхів.

Ураження лімфатичних вузлів черевної порожнини

Ураження лімфатичних вузлів черевної порожнини зазвичай виявляється у ВІЛ-позитивних хворих. Частіше уражаються вузли перипортальної ділянки, на другому місці перипанкреатичні та мезентеріальні лімфатичні вузли. Стиснення печінки перипортальними вузлами часто призводить до жовтяниці та портальної гіпертензії, стиснення ниркової артерії — до артеріальної гіпертензії, можливі диспепсичні прояви, пов'язані зі стисненням дванадцятипалої кишки.

Діагностика

Ізольоване збільшення лімфатичних вузлів, окрім туберкульозу, може бути спричинено великою кількістю захворювань, зокрема злоякісними новоутвореннями (насамперед метастазами раку, Ходжкінськими і не-Ходжкінськими лімфомами), саркоїдозом, інфекціями (нетуберкульозні мікобактеріальні інфекції, бартоinelіоз (хвороба котячих подрапин), грибкові інфекції (актиномікоз), неспецифічна бактеріальна інфекція).

Від інших захворювань туберкульозне ураження лімфатичних вузлів відрізняє повільний перебіг, безболісність або малоболісність лімфатичних вузлів, мінімальність загальних проявів, щільність і невеликий розмір лімфатичних вузлів. Проте немає патогномонічних зовнішніх ознак захворювання.

При туберкульозному лімфаденіті пріоритет слід надавати виявленню етіологічного агента. Для цього можуть використовуватися як аспірати лімфатичних вузлів, так і матеріал, отриманий під час біопсії. Рекомендації ВООЗ щодо використання методу Xpert MTB/RIF для діагностики позалегенового ТБ та виявлення стійкості до рифампіцину (2014 р.):

- Xpert MTB/RIF можна використовувати на заміну звичайних тестів (включаючи звичайну мікроскопію, культуральне дослідження або гістопатологію) для проведення тестування зразків, отриманих із лімфатичних вузлів (умовна рекомендація, доказова база дуже низької якості).

За неможливості бактеріологічного підтвердження або у комплексі із ним верифікація діагнозу ґрунтується на даних *гістологічного дослідження*, що виявляє ознаки туберкульозної гранульоми та казеозного некрозу. Матеріал для гістологічного, бактеріологічного або молекулярно-генетичного досліджень може бути отриманий під час аспірації тонкою голкою або ексцизійної біопсії. Хоча біопсія тонкою голкою вважається початковим кроком діагностичного алгоритму та зазвичай передуює ексцизійній біопсії, є дані про те, що ймовірність отримати інформативний аспірат під час біопсії тонкою голкою вища у ВІЛ-позитивних хворих. Загалом, чутливість і специфічність біопсії тонкою голкою досить високі (77 % у ВІЛ-негативних та 93 % у ВІЛ-позитивних хворих).

Біопсія лімфатичного вузла має найбільшу цінність і зазвичай застосовується у випадках, коли під час біопсії тонкою голкою не вдається отримати інформативний матеріал. Під час проведення біопсії лімфатичного вузла бажано видаляти увесь лімфовузол (ексцизійна біопсія), оскільки видалення частки (інцизійна біопсія) може призвести до утворення норниць. Допоміжні діагностичні тести можуть використовуватися у разі підозри на туберкульозний лімфаденіт до уточнення діагнозу або для підтвердження діагнозу у випадках малоінформативних результатів мікробіологічного або гістологічного дослідження.

Важливу роль відіграють методи візуалізації лімфатичних вузлів. Так, при ураженні ший-

них лімфатичних вузлів застосовуються УЗД, КТ та МРТ.

На УЗД шийних ділянок туберкульозний лімфаденіт частіше порівняно з метастазами в лімфовузлі проявляється набряками навколишніх м'яких тканин, гомогенністю, внутрішньовузловим кістозним некрозом, розмітністю контурів, формуванням ділянки підвищеної ехогенності позаду лімфовузла.

- КТ є основним методом візуалізації внутрішньогрудних та абдомінальних лімфатичних вузлів (рис. 36). У ВІЛ-позитивних хворих метод частіше виявляє ураження багатьох лімфовузлів (середня кількість 8,4 проти 3,6 у ВІЛ-негативних), при цьому вузли збільшуються помірно (середній розмір 17 + 3,5 мм проти 21 + 5,2 мм у ВІЛ-негативних). КТ також може бути цінною у диференціальній діагностиці туберкульозного лімфаденіту і лімфоми черевної порожнини. Так, при лімфомі найчастіше уражаються нижні парааортальні лімфатичні вузли, а при туберкульозі — верхні парааортальні, малі сальникові, очеревинні й передні параренальні. Багатокамерне негомогенне ущільнення по периферії вузла більш характерне для туберкульозу, тоді як при лімфомі частіше виявляється гомогенне ущільнення. При виконанні КТ із контрастним підсиленням периферійні ущільнення комірчастої структури та зниження контрастності виявляли частіше при туберкульозному лімфаденіті, ніж при лімфомах.
- Є повідомлення про виявлення на МРТ у хворих на туберкульозний лімфаденіт трьох видів змін: поодиноких вузлів, пакетів лімфатичних вузлів і конгломератів із лімфатичних вузлів та навколишніх тканин. Якщо некротичні фокуси присутні, вони частіше локалізуються по периферії, ніж у центрі лімфатичного вузла.

Збільшення медіастинальних та перитонеальних лімфатичних вузлів може бути випадковою знахідкою під час проведення ПЕТ з приводу підозри на злоякісні новоутворення (рис. 37), але метод не дає змоги диференціювати запальну та пухлинну природу лімфаденопатії і не рекомендований для рутинної діагностики туберкульозу.

Рентгенографія грудної клітки може виявити зміни кореня легень тільки 10–40 % пацієнтів, а позитивний результат *мікроскопії мазка мокротиння або культури мокротиння* може мати місце у невеликій частини пацієнтів, зазвичай у ВІЛ-позитивних хворих, у яких розвився туберкульоз бронхів як ускладнення.

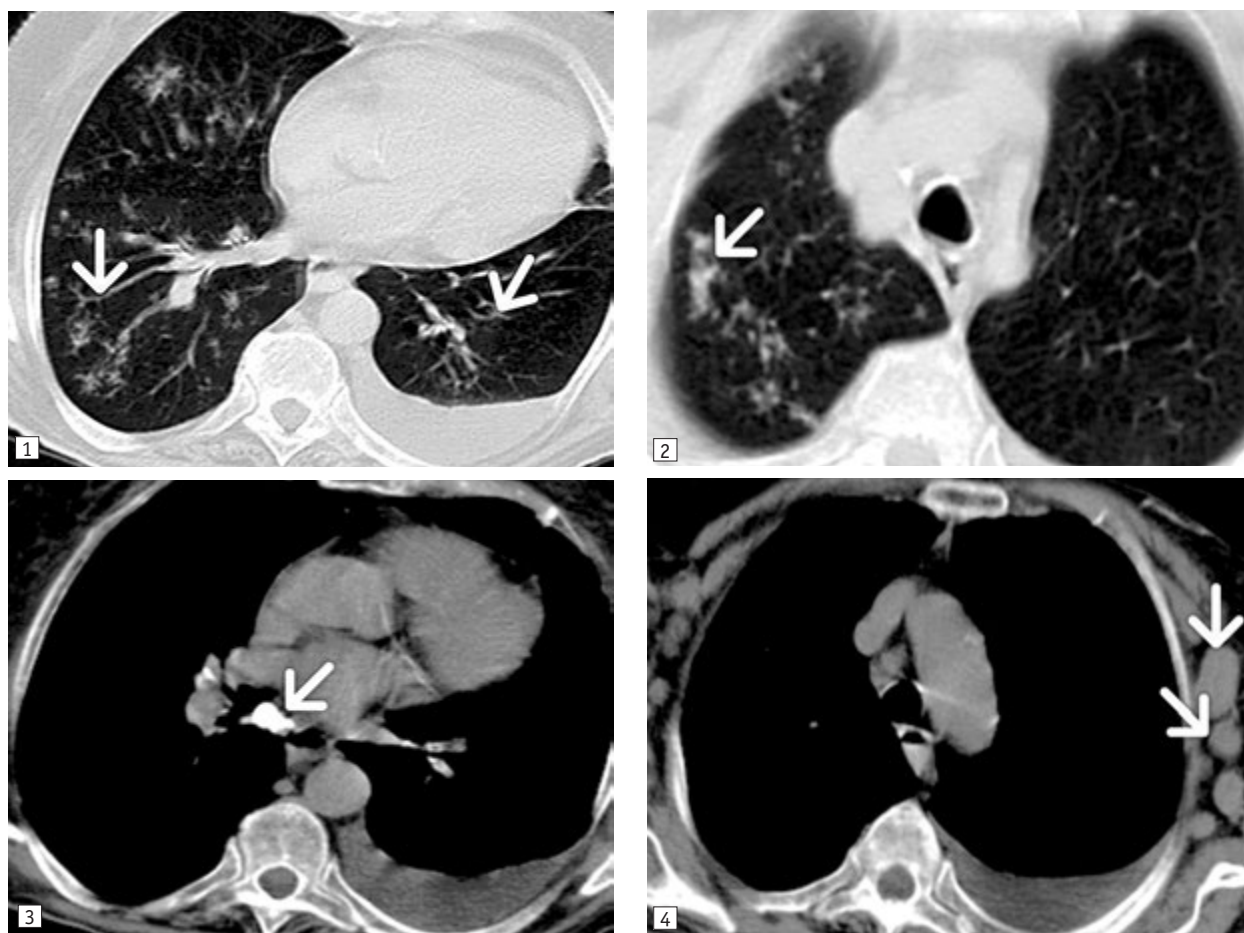


Рис. 36. Дані КТ: вогнищеві ураження легень (1, 2) у поєднанні з туберкульозом медіастинальних (3) і пахвових (4) лімфатичних вузлів та лівобічним плевритом (знімки надані Н.В. Дереш)

Лікування

Здійнюється за стандартним режимом.

Особливістю успішного лікування чутливого туберкульозного лімфаденіту, яка, однак, є частою причиною занепокоєння хворих і лікарів, є погіршення симптомів під час лікування, тобто парадоксально наростаюча реакція. Зареєстрована частота цього феномену різна і залежить, зокрема, від того, яке визначення застосовувалося. Одне визначення — це подальше збільшення лімфовузлів та ураження нових лімфовузлів або поява нових нориць у пацієнтів, які приймали лікування протягом не менше 10 днів. Вужче визначення виключає ранні випадки (серед ознак, на яких воно базується, — первинне клінічне поліпшення перед погіршенням стану хворого), а також не включає нориці.

Парадоксально наростаюча реакція відмічалась у 20–23 % ВІЛ-негативних пацієнтів. Така реакція трапляється через 1,5–3,5 міс після початку лікування та триває в середньому 1–4 міс. Серед ознак парадоксальної наростаючої реакції збільшення лімфатичних вузлів (32–68 % випадків), поява нових збільшених вузлів



Рис. 37. ПЕТ: підвищене поглинання фтордезоксиглюкози ураженими медіастинальними лімфатичними вузлами (знімок наданий Н.В. Дереш)

(27–36 %), болісність (60 %) та нориці з витіканням вмісту (12–60 %). Крім цього, у 9–11 % пацієнтів відмічалось збільшення аденопатії в середньому через 27 міс після успішного ліку-

вання. Парадоксально наростаюча реакція частіше зустрічається у чоловіків (ВР 2,6). Чинником ризику є також наявність місцевої болісності під час встановлення діагнозу (ВР 2,9). Біопсія з культуральним дослідженням лімфовузлів, уражених парадоксально наростаючою реакцією, зазвичай виявляє гранульоми, культуральне дослідження дає негативний результат, причому результат мікроскопії мазка на кислотостійкі бактерії може бути позитивним (нежиттєздатні мікобактерії).

На тлі ВІЛ-інфекції парадоксально наростаюча реакція зустрічається частіше. Посилення симптомів туберкульозного лімфаденіту у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією, які щойно розпочали лікування АРТ, може бути результатом додавання очікуваної частоти парадоксально наростаючої реакції у ВІЛ-негативних пацієнтів та додаткового впливу СВІС. Частота виникнення парадоксально наростаючої реакції та/або СВІС коливається від 22 до 60 % у групах дослідження, в яких були ВІЛ-позитивні пацієнти, що лікувалися від туберкульозного лімфаденіту та розпочали прийом АРТ. Більше того, у ВІЛ-позитивних пацієнтів з ізольованим легенеvim туберкульозом може розвинути периферійний або центральний лімфаденіт як прояв СВІС.

Як у ВІЛ-позитивних, так і у ВІЛ-негативних хворих стероїдні препарати вважаються засобом зниження сильної імунної реакції при парадоксально наростаючій реакції, але їх використання викликає суперечки. Деякі автори повідомляють про переваги такого призначення, але ретроспективні дослідження показали, що стероїдні препарати не сприяють профілактиці парадок-

сально наростаючої реакції у пацієнтів, які отримують стероїдні препарати від початку лікування, та не впливають на її тривалість.

Хоча є дані про те, що хірургічне видалення у поєднанні з антибактеріальною терапією призводило до позитивних результатів, ще невідомо про контрольовані дослідження, у яких би порівнювалася комбінація ексцизії лімфовузла і виключно антибактеріальна терапія. Слід частіше надавати перевагу ранній ексцизійній біопсії на додаток до антибіотикотерапії, зокрема у пацієнтів з ризиком розвитку парадоксально наростаючої реакції (наприклад, у пацієнтів з болісністю у момент початку лікування) у закладах з наявними можливостями для хірургічного лікування, а також коли косметичні міркування не створюють протипоказань для процедури. Ексцизія достовірно знижує ризик парадоксально наростаючої реакції, яка подовжує тривалість антибіотикотерапії та/або терапії кортикостероїдами, чого можна уникнути шляхом ексцизії.

Слід також розглядати хірургічну ексцизію як доповнення до антибактеріальної терапії у випадках, якщо захворювання викликане медікаментозно резистентними організмами.

Хірургічне видалення рекомендоване при парадоксальній наростаючій реакції та при невдалому лікуванні туберкульозного лімфаденіту, а також пацієнтам, які відчувають дискомфорт від напружених лімфовузлів із флуктуацією. Хірургічне видалення є методом вибору при шийному лімфаденіті, викликаному нетуберкульозними мікобактеріями. Таке втручання призводить до кращих результатів, ніж антибіотикотерапія двома препаратами протягом 3 міс.

Продовження у наступному номері

National TB Conference

On May 16–17, 2018 Public Health center of Ministry of Health of Ukrainian and National Medical O.O. Bogomoletz University held a National-level conference on current issues of TB diagnosis and treatment. USAID, Global Fund to fight AIDS, tuberculosis and malaria and Partnership Stop TB Ukraine supported the conference.

TB services reforming in Ukraine was in the focus on the Conference, including financial policy, strategy of laboratory network development, implementation of new treatment regimens and diagnostic techniques. Also, the participants discussed such challenges as access to diagnosis and treatment for internally displaced people and soldiers, and complicated diagnostic cases, in particular, extrapulmonary and pediatric TB.

Experts from Moldova, Romania, Sweden, Switzerland and USA, and representatives of civil society and international organizations, involved into TB control, participated in the Conference. Ulana Suprun, acting Minister of Health of Ukraine, Oleh Petrenko, head of National Health Service, and Oleksiy Kyrychenko, People's Deputy of Ukraine, attended the Conference. The title of Vasyl Peterenko's, Head of TB and pulmonology department in National medical Bogomoletz University, talk became a keynote of the Conference: «Multidrug resistance TB spread in Ukraine as an indicator of the need for changes». It became clear that there are no alternatives of fundamental changes in TB service provision. Existing TB control system proved unsuccessful. Ukraine is among countries with highest burden of multidrug resistance TB, and genotypes circulating in the country are the most aggressive ones. Constant USA partners of National medical Bogomoletz University – Robert Horsburgh and Helen Jenkins from Boston University presented their talks via Skype, and a researcher from Brown University (Providence) Natasha Rybak visited Kyiv especially to present two reports. All talks aroused vivid interest.

Conference agenda included parallel meetings of the managers of local TB services and TB chairs of medical universities.



Світлій пам'яті Олександра Костянтиновича Германа

Двадцять першого червня 2018 року пішов із життя кандидат медичних наук, доцент Олександр Костянтинович Герман.

Медична спільнота втратила талановитого вченого та порядну людину, в якій поєднувалися принциповість і вимогливість до підлеглих, повага до кожної людини, кожного хворого.

Олександр Костянтинович Герман народився 24 липня 1938 р. в Луганську. Після закінчення школи у 1956 р. вступив до Луганського медичного інституту на лікувальний факультет, який закінчив у 1962 р. Серед найкращих випускників за власним бажанням був направлений до м. Свердловська Луганської області лікарем-терапевтом. У зв'язку з нестачею кадрів переведений лікарем-фтизіатром у Свердловський протитуберкульозний диспансер. У 1965 р. призначений головним лікарем Свердловського протитуберкульозного диспансеру. У тому ж році вступив на навчання в клінічну ординатуру з фтизіатрії при Дніпропетровському медичному інституті, яку закінчив у 1967 р. Під час навчання в клінічній ординатурі займався науковою діяльністю і у 1967-му захистив дисертацію на здобуття ступеня кандидата медичних наук.

У 1972 р. О.К. Герману присвоєне звання доцента. У 1975-му обрано за конкурсом завідувачем самостійного курсу туберкульозу, від 1976 до 1984 р. працював завідувачем організованої кафедри туберкульозу Запорізького ме-

дичного інституту, а від 1984 до 2005-го — на посаді доцента.

За час роботи завідувачем кафедри туберкульозу під керівництвом доцента О.К. Германа організовано клінічну базу кафедри, лабораторію функціональної діагностики, біохімічну та імунологічну лабораторії, підготовлено повний набір методичних матеріалів та наочних посібників для лекцій і практичних занять; виконано чотири науково-дослідницькі роботи, підготовлено шість клінічних ординаторів, навчали лікарів-інтернів за спеціальністю «Фтизіатрія».

Від 2005 до 2013 р. доцент О.К. Герман — консультант Запорізького обласного протитуберкульозного клінічного диспансеру.

За активної участі Олександра Костянтиновича організовано Запорізький міський флюорографічний центр, міжрайонні протитуберкульозні стаціонари в області, денні стаціонари при міських протитуберкульозних закладах, територіальне медичне об'єднання «Фтизіатрія», впроваджено DOTS-стратегію в Запорізькій області, відкрито кабінет психологічної підтримки та соціальної допомоги хворим на туберкульоз.

Олександр Костянтинович проводив велику консультативну і диференціально-діагностичну роботу в медичних установах міста і області, був членом атестаційної комісії обласного управління охорони здоров'я та членом СЦЛКК хворих на туберкульоз міста й області.

Протягом 15 років, обіймаючи посаду президента Запорізької обласної медичної Асоціації фтизіатрів та пульмонологів, О.К. Герман успішно поєднує педагогічну діяльність із громадською роботою в Асоціації. Під його безпосереднім керівництвом та за активної участі видано серію практичних і методичних рекомендацій для лікарів-фтизіатрів, пульмонологів, рентгенологів і терапевтів. Доцент О.К. Герман є автором 220 наукових праць, за його участі та за редакцією видано шість книг, присвячених питанням пульмонології та фтизіатрії, він автор одного авторського свідоцтва, має шість раціоналізаторських пропозицій.

За значний внесок у розвиток охорони здоров'я щодо поліпшення надання спеціалізованої медичної допомоги населенню області, високий професіоналізм, відданість справі його не раз нагороджували грамотами Управління охорони здоров'я Запорізької облдержадміністрації.

У 2004 р. нагороджений ювілейною медаллю «За розвиток Запорізького краю».

Світла пам'ять про Олександра Костянтиновича Германа назавжди збережеться в серцях його близьких, учнів, колег і пацієнтів.

*Запорізька обласна Асоціація фтизіатрів і пульмонологів
КУ «СТМО "Фтизіатрія"» ЗОР*

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, відповідального 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'язково підписи всіх авторів.

СТАТТЯ надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

У кінці статті подають дані щодо конфлікту інтересів (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N) та участі кожного автора у написанні статті (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистична обробка даних; написання тексту; редагування тощо).

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 нумеруються 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 в 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 зазначена 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». Обсяг резюме не менше як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

ІНШІ СТАТТІ (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.carestatement.org>), а до оформлення рандомізованих досліджень – стандартом CONSORT (<http://www.consortstatement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equatornetwork.org>.

Якщо стаття містить опис експериментів над людьми, зазначає, чи відповідала методика їх проведення Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. Повідомте, чи узгоджуються методи знеболювання та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у ваших дослідженнях, з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими мовами (латиницею).

Посилання на статті із журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша і остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерело, опубліковані іноземними мовами, оформлюють аналогічно. **УВАГА!** У зв'язку з входженням до міжнародних наукометричних баз внесено зміни до оформлення списків літератури. Бібліографічні посилання кирилицею необхідно дублювати англійською мовою (назву брати з англійського резюме) і 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 УКІПТ 1996 (спрощений) за посиланнями <https://www.slovnuk.ua/translit.php>, <https://pasport.org.ua/vazhливо/transliteratsiya>.

Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою. Автори можуть вказувати свій ID ORCID (Open Researcher and Contributor ID).

Усі статті, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження» та «Огляди» підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Решта – оцінюється головним редактором чи членами редколегії.

Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що визначає рівень унікальності статті (Unicheck: <https://unicheck.com>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректуру авторам не висилають, всю додрукарську підготовку редакція проводить за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку вже опубліковані статті або надіслані в інші видання.

Рукописи надсилати на адресу:

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

Email: vitapol@com.ua

Зразки дублювання джерел англійською мовою

Стаття

Шостакович-Корецька Л.Р., Литвин К.Ю., Волікова О.О. та ін. Характеристика церебрального токсоплазмозу у пацієнтів з ВІЛ: ретроспективний аналіз 135 випадків у Дніпропетровському регіоні // Вісник наукових досліджень.— 2017.— № 4.— С. 86–90. doi: 10.11603/2415-8798.2017.4.8404.

Sagan D., Goździuk K., Korobowicz E. Predictive and prognostic value of preoperative symptoms in the surgical treatment of pulmonary aspergilloma // J. Surg. Res.— 2010.— Vol. 163 (2).— P. 35–43. doi:10.1016/j.jss.2010.06.039.

Shostakovych-Koretska LR, Lytvyn KYu, Volikova OO, Bilokon OO, Mishkoy IP, Chykarenko ZO, et al. Kharakterystyka tserebralnoho toksoplazmozu v patsientiv z VIL: retrospektyvnyy analiz 135 vyypadkiv u Dnipropetrovskomu rehioni [Characteristics of cerebral toxoplasmosis in HIV patients: retrospective analysis of 135 cases in the Dnepropetrovsk region]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2017;4:86-90. doi:10.11603/2415-8798.2017.4.8404 (in Ukr).

Sagan D, Goździuk K, Korobowicz E. Predictive and prognostic value of preoperative symptoms in the surgical treatment of pulmonary aspergilloma. *J Surg Res*. 2010;163(2):35-43. doi:10.1016/j.jss.2010.06.039.

Книжка

Дужий І.Д. Труднощі діагностики захворювань плеври.— Суми: ВВП «Мрія-1» ТОВ.— 2008.— 560 с.

Duzhyi ID. Trudnoshchi diahnostryky zakhvoryuvan' plevry [Difficulty of diagnosing of pleural diseases] (Ukr). Sumy. «Mriya-1» TOV; 2008:560.

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)