



USAID
ВІД АМЕРИКАНСЬКОГО НАРОДУ

CHALLENGE TB

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

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український науково-практичний спеціалізований журнал

№ 4 (35) 2018

Проблеми респіраторної медицини

Впровадження бедаквіліну для лікування
мультирезистентного туберкульозу

Особливості вуглеводного обміну
у хворих на туберкульоз легень

Моніторинг та оцінка виконання
регіональної програми
протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу

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

№ 4(35)
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 № 4 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

Ботнару В. (Botnaru Victor)

(Chisinau, Moldova)

Голубовська О.А. (Київ)

Гришук Л.А. (Тернопіль)

Гульчій О.П. (Київ)

Дзюблик І.В. (Київ)

Дужий І.Д. (Суми)

Костик О.П. (Львів)

Крижанівський Д.Г. (Дніпро)

Леймане Вайра (Leimane Vaira)

(Рига, Латвія)

Ліндквіст Ларс (Lindquist Lars)

(Худінге, Швеція)

Майданник В.Г. (Київ)

Макаревич О.Е. (Мінськ, Білорусь)

Мацегора Н.А. (Одеса)

Мюррей М. (Murray M.) (Бостон, США)

Островський М.М.

(Івано-Франківськ)

Панасюк О.В. (Київ)

Процюк Р.Г. (Київ)

Ракішева А.С. (Алмати, Казахстан)

Свінціцький А.С. (Київ)

Сіренко І.О. (Харків)

Сорока І.М. (Київ)

Степаненко В.І. (Київ)

Тарасюк О.О. (Львів)

Тодоріко Л.Д. (Чернівці)

Фещенко Ю.І. (Київ)

Фланіган Тімоті П.

(Flanigan Timothy P.) (Провіденс,
США)

Хоростовська-Винімка І.

(Chorostowska-Wynimko Joanna)
(Варшава, Польща)

Хоффнер Свен (Hoffner Sven)

(Стокгольм, Швеція)

Чаплінскас Саулюс (Chaplinskas

Saulius) (Вільнюс, Литва)

Шевченко О.С. (Харків)

Широбоков В.П. (Київ)

Яворовський О.П. (Київ)

Секретар Шеремета Яна (sheremeta2807@gmail.com)

Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК
№ 1480 від 26.03.2003 р.
Підписано до друку 5.12.2018 р.
Замовлення № 0418ТЛ
Ум. друк. арк. 10,92
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: 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

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- 5 Нові підходи до виявлення і лікування латентної туберкульозної інфекції
В.І. Петренко, М.Г. Долінська
 New approaches in latent TB infection detection and management
V.I. Petrenko, M.G. Dolynska
- 11 Хронічне обструктивне захворювання легень:
 реалії топової проблеми респіраторної медицини з позицій сьогодення
Л.Д. Тодоріко, В.І. Петренко, О.С. Шевченко, І.О. Сем'янів, А.В. Бойко
 Chronic obstructive pulmonary disease:
 realities top respiratory medicine problems with the present positions
L.D. Todoriko, V.I. Petrenko, O.S. Shevchenko, I.O. Semianiv, A.V. Boyko

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 19 Перші результати впровадження бедаквіліну для хворих на мультирезистентний туберкульоз в Україні:
 рекомендації для практичних лікарів
**Н.А. Литвиненко, Ю.І. Фещенко, К.О. Гамазіна, О.В. Павлова, М.В. Погребна,
 Ю.О. Сенько, Л.В. Щербакова, О.П. Чоботар, В.В. Давиденко, О.Л. Боророва,
 Ю.О. Патюк, А.І. Барбова**
 First results of the introduction of bedaquiline for patients with multidrug resistens tuberculosis in Ukraine:
 recommendations for practical doctor resume
**N.A. Lytvynenko, Yu.I. Feshchenko, K.O. Gamazina, O.V. Pavlova, M.V. Pogrebna,
 Yu.O. Senko, L.V. Sherbakova, O.P. Schebotar, V.V. Davudenko, O.L. Bororova,
 Yu.O. Patiuk, A.I. Barbova**
- 27 Значення ультрасоноскопії для раннього виявлення синдрому плеврального випоту
І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, Я.В. Хижня, Т.В. Романенко
 Significance of ultrasonoscopy in early detection of syndrome of pleural effusion
I.D. Duzhyi, G.P. Oleshchenko, Ya.V. Khyzhnia, T.V. Romanenko
- 33 Інтраопераційна профілактика верхівкової залишкової плевральної порожнини
 при операціях з приводу мультирезистентного туберкульозу легень
М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович
 Intraoperative prevention of upper residual pleural cavity
 in operations on multidrug-resistant pulmonary tuberculosis
M.S. Opanasenko, O.V. Tereshkovych
- 41 Моніторинг та оцінка ефективності виконання обласної програми
 протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу в Кіровоградській області
П.Г. Коваленко, О.І. Москаль, О.Я. Сисин
 Monitoring and evaluation of the effectiveness of the regional anti-HIV/AIDS
 control program in the region
P.G. Kovalenko, O.I. Moskal, O.Y. Sysyn
- 48 Двоетапна діагностика Лайм-бореліозу (імуноферментний аналіз, імуноблот)
 у хворих на туберкульоз легень
Л.П. Мельник, Л.А. Гришук, М.І. Шкільна, Н.А. Васильєва
 Two-stage diagnostic scheme (enzyme-linked immuno sorbent assay and immunoblot)
 of Lyme borreliosis among patients with pulmonary tuberculosis
L.P. Melnyk, L.A. Hryshchuk, M.I. Shkilna, N.A. Vasylieva
- 54 Динаміка показників загоєння деструктивних змін легеневої тканини
 у хворих з різною ефективністю лікування мультирезистентного туберкульозу
І.А. Овчаренко, О.С. Шевченко
 Dynamics of indicators of the healing of destructive changes in lung tissue
 in patients with different efficacy of treatment of multidrug-resistant tuberculosis
I.A. Ovcharenko, O.S. Shevchenko
- 59 Вивчення показників вуглеводного обміну
 у хворих із уперше діагностованим туберкульозом легень
О.М. Швець, О.С. Шевченко, Є.Б. Радзішевська
 Study of carbohydrate metabolism indicators
 in firstly diagnosed pulmonary tuberculosis patients
O.M. Shvets, O.S. Shevchenko, Ye.B. Radzishevskya

- 66 Поліпшення ендотеліальної функції та функції зовнішнього дихання у пацієнтів з коморбідністю (артеріальна гіпертензія та хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня) шляхом застосування донатора азоту оксиду — L-аргініну
Л.А. Дронь, І.Г. Купновицька
Improvement of endothelial function and external respiration in patients with comorbidity of hypertension and stage III chronic obstructive pulmonary disease, using nitric oxide donor — L-arginine
L.A. Dron, I.H. Kupnovytska

ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

- 73 Demyelinating disease can hide HIV-infection
Case report
Р.А. Dyachenko
Демієлінізуюче захворювання, яке може приховувати ВІЛ-інфекцію
Клінічний випадок
П.А. Дьяченко

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 77 Позалегеновий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ (Продовження. Частина IV)
В.І. Петренко, М.Г. Долинська, О.М. Разнатовська
Extrapulmonary tuberculosis and miliary tuberculosis in patients with TB/HIV co-infection (Continued. Part IV)
V.I. Petrenko, M.G. Dolinska, O.M. Raznatovska
- 88 Екстрене повідомлення: ключові зміни в лікуванні мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу
The Rapid Communication on the key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis

ДО УВАГИ АВТОРІВ

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



В.І. Петренко, М.Г. Долинська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Нові підходи до виявлення і лікування латентної туберкульозної інфекції

Представлено огляд підходів ВООЗ до ведення латентної туберкульозної інфекції (ЛТІ). Описано перспективи різних методів виявлення ЛТІ в Україні, з огляду на значний тягар туберкульозу і недостатність місцевих ресурсів. Позаяк епідеміологічні дані про поширення ЛТІ в Україні датовані 80-ми роками ХХ століття, наголошено на потребі нових досліджень поширення ЛТІ серед різних вікових груп і груп ризику.

Ключові слова

Туберкульоз, латентна туберкульозна інфекція, лікування латентної туберкульозної інфекції, туберкулінова шкірна проба, реакція гальмування вивільнення гамма-інтерферону.

У 2018 р. ВООЗ видала оновлене керівництво з лікування латентної туберкульозної інфекції (ЛТІ) [3]. Воно замінює попередні документи, зокрема ті, що стосуються ведення ЛТІ у людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), людей, які мають осередкові контакти з хворими на туберкульоз, та решти груп ризику.

Як і в попередніх керівництвах, ЛТІ визначають як стан стійкої імунної відповіді на стимуляцію антигеном *M. tuberculosis* за відсутності переконливих даних про клінічну маніфестацію активного туберкульозу. У документі ще раз наголошено, що наразі немає золотого стандарту діагностики ЛТІ.

Важливо, що в документі подано рекомендації відповідно до логічного каскаду ведення випадку ЛТІ: визначення груп ризику (дорослі і діти, які живуть з ВІЛ, ВІЛ-негативні дорослі і діти, які перебували в контакті з хворим, тощо), виключення активного захворювання на туберкульоз, тестування на ЛТІ, моніторинг побічних реакцій, прихильність і закінчення курсу лікування, моніторинг і оцінка. Окремо помічені раніше оприлюднені, але актуальні рекомендації і ті, що були оновлені. Загалом

наведено 10 оприлюднених, 7 оновлених і 7 нових рекомендацій.

Як завжди, перед публікацією робоча група ВООЗ ознайомила з доказовою базою з систематичних оглядів і обговорила особливості кожної групи ризику, вивчила дані про поширеність ЛТІ, ризик прогресії ЛТІ у латентний туберкульоз і захворюваність на активний туберкульоз у людей з ЛТІ порівняно із загальним населенням. За головний принцип формулювання рекомендацій з виявлення і лікування ЛТІ прийняте переважання потенційної користі над потенційним ризиком. Наприклад, знайдено переконливі докази щодо користі систематичного тестування на ЛТІ і профілактичного лікування для ЛЖВ і дітей до 5 років, які перебували в контакті з хворим на туберкульоз у будь-яких місцях, незалежно від локальної епідеміології туберкульозу. Також доведено, що ВІЛ-негативні люди, які наражаються на ризик у зв'язку з початком терапії фактором некрозу пухлини- α (ФНП- α), гемодіалізом, підготовкою до трансплантації органів чи кісткового мозку, хворі на силікоз матимуть користь від лікування ЛТІ за будь-якого рівня поширеності захворювання, адже ризик прогресії ЛТІ у активний туберкульоз у них підвищений.

Точні рекомендації з цього керівництва наведено нижче.

А. Визначення груп ризику для тестування і лікування ЛТІ

Дорослі, підлітки і діти, які живуть з ВІЛ

• Дорослі і підлітки, які живуть з ВІЛ, з невідомим або позитивним результатом туберкулінової шкірної проби і в яких не виявлено активного туберкульозу, повинні отримувати лікування ЛТІ як частину комплексного ведення випадку ВІЛ-інфекції. Лікування призначають незважаючи на тяжкість імуносупресії, зокрема пацієнтам, які отримують антиретровірусну терапію, вже лікувалися від туберкульозу і вагітним.

(Наполеглива рекомендація, заснована на високій якості доказів, раніше оприлюднена)

• ВІЛ-позитивні діти першого року життя, які мали контакт з хворим на туберкульоз, повинні отримувати 6-місячний курс лікування ЛТІ після обстеження, яке виключило активний туберкульоз.

(Наполеглива рекомендація, заснована на помірній якості доказів, оновлена)

• ВІЛ-позитивним дітям, старшим за 12 міс, у яких за результатами скринінгу не виявлено активного туберкульозу і контакту з хворим, потрібно запропонувати лікування ЛТІ як частину комплексного ведення випадку ВІЛ-інфекції, якщо вони живуть у регіоні зі значною поширеністю туберкульозу

(Наполеглива рекомендація, заснована на низькій якості доказів, раніше оприлюднена)

• Усі ВІЛ-позитивні діти, які успішно закінчили лікування від активного туберкульозу, повинні додатково отримувати ізоніазид протягом 6 міс.

(Умовна рекомендація, заснована на низькій якості доказів, раніше оприлюднена)

ВІЛ-негативні осередкові контакти

• ВІЛ-негативні діти віком до 5 років, які перебували в контакті з хворим на бактеріологічно підтверджений туберкульоз легень і в яких під час належного обстеження не виявлено активного туберкульозу, повинні отримати лікування ЛТІ відповідно до чинного в країні порядку.

(Наполеглива рекомендація, заснована на високій якості доказів, оновлена)

• У країнах із низьким рівнем поширеності туберкульозу дорослі, підлітки і діти з сімейних контактів повинні систематично проходити тестування і лікування ЛТІ.

(Наполеглива рекомендація, заснована на високій або помірній якості доказів, раніше оприлюднена)

• У країнах з високою захворюваністю на туберкульоз дорослі, підлітки і діти віком понад 5 років із сімейних контактів, у яких під час належного обстеження не виявлено активного

туберкульозу, повинні отримати лікування ЛТІ відповідно до чинного в країні порядку.

(Умовна рекомендація, заснована на низькій якості доказів, нова)

Інші ВІЛ-негативні групи ризику

• Пацієнтів, яких починають лікувати інгібітором ФНП-α, отримують гемодіаліз, готують до трансплантації органів чи кісткового мозку, хворі на силікоз повинні систематично проходити тестування і лікування ЛТІ.

(Наполеглива рекомендація, заснована на низькій або дуже низькій якості доказів, оновлена)

• У країнах з низькою захворюваністю на туберкульоз систематично проходити тестування і лікування ЛТІ рекомендують ув'язненим, медичним працівникам, іммігрантам з країн з високою захворюваністю, безпритульним і людям, які вживають наркотичні речовини.

(Умовна рекомендація, заснована на низькій або дуже низькій якості доказів, раніше оприлюднена)

• Систематичне тестування і лікування ЛТІ не рекомендують хворим на цукровий діабет, людям, які зловживають алкоголем, курцям, з дефіцитом маси, якщо вони не входять до груп, названих вище.

(Умовна рекомендація, заснована на низькій або дуже низькій якості доказів, раніше оприлюднена)

В. Алгоритми вилучення активного туберкульозу

• Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, повинні проходити скринінг на туберкульоз згідно з чиним клінічним алгоритмом. Особи, у яких не виявлено кашлю, підвищення температури тіла, схуднення та пітливості вночі, скоріше за все не є хворими на активний туберкульоз. Їм потрібно запропонувати профілактичне лікування, незважаючи на те, чи отримують вони антиретровірусну терапію.

(Наполеглива рекомендація, заснована на помірній якості доказів, оновлена)

• ЛЖВ, які отримують АРТ, перед призначенням профілактичного лікування можна проводити оглядове радіологічне дослідження грудної клітки і призначати лікування, якщо немає патологічних змін.

(Умовна рекомендація, заснована на дуже низькій якості доказів, нова)

• У дорослих і підлітків, які живуть з ВІЛ і які під час скринінгу повідомили про кашель, підвищення температури, схуднення або пітливість уночі, можливий активний туберкульоз. Їх слід обстежити з метою виявлення туберкульозу або інших захворювань, які мають такі симптоми.

(Наполеглива рекомендація, заснована на помірній якості доказів, оновлена)

- Діти, які живуть з ВІЛ, у разі недостатнього набору маси тіла, підвищення температури тіла або кашлю, а також виявленого контакту з хворими на туберкульоз повинні бути обстежені з метою виявлення туберкульозу або інших захворювань, які мають такі самі симптоми. За умови виключення туберкульозу, їм належить призначити профілактичне лікування, не зважаючи на вік.

(Наполеглива рекомендація, заснована на низькій якості доказів, оновлена)

- Відсутність жодних симптомів туберкульозу та радіологічних змін грудної клітки можуть бути критеріями виключення активного туберкульозу перед призначенням профілактичного лікування ВІЛ-негативним сімейним контактам з хворими на туберкульоз віком ≥ 5 , а також представникам інших груп ризику.

(Умовна рекомендація, заснована на дуже низькій якості доказів, нова)

С. Виявлення ЛТІ

- Для виявлення ЛТІ можна застосовувати або туберкулінову шкірну пробу (ТШП), або тест вивільнення інтерферону-гамма (ТВГІ).

(Наполеглива рекомендація, заснована на дуже низькій якості доказів, нова)

- ЛЖВ отримують більше користі від профілактичного лікування за позитивних, ніж за негативних тестів на ЛТІ. Ці тести, за доступності, можна застосовувати для виявлення таких осіб.

(Наполеглива рекомендація, заснована на високій якості доказів, раніше оприлюднена)

- Тестування на ЛТІ ані за допомогою ТШП, ані ТВГІ не є обов'язковою передумовою початку профілактичного лікування ЛЖВ або дітей до 5 років із сімейних контактів.

(Наполеглива рекомендація, заснована на помірній якості доказів, оновлена)

Д. Можливі режими лікування ЛТІ

- Монотерапія ізоніазидом протягом 6 міс рекомендована для лікування ЛТІ у дорослих і дітей, у країнах і з високою, і низькою захворюваністю на туберкульоз.

(Наполеглива рекомендація, заснована на високій якості доказів, раніше оприлюднена)

- У якості альтернативи монотерапії ізоніазидом дітям і підліткам до 15 років у країнах з високою захворюваністю на туберкульоз може бути запропоновано 3-місячний курс рифампіцину і ізоніазиду із щоденним прийомом.

(Наполеглива рекомендація, заснована на дуже низькій якості доказів, нова)

- У якості альтернативи монотерапії ізоніазидом дорослим і підліткам у країнах з високою захворюваністю на туберкульоз може бути запропоновано 3-місячний курс рифапентину і ізоніазиду з прийомом раз на тиждень.

(Умовна рекомендація, заснована на помірній або високій якості доказів, нова)

- Для лікування ЛТІ в країнах з низькою захворюваністю на туберкульоз у якості альтернативи монотерапії ізоніазидом рекомендують такі схеми: 9-місячний прийом ізоніазиду, або 3-місячний прийом рифапентину і ізоніазиду раз на тиждень, або 3–4 міс ізоніазиду і рифампіцину, або 3–4 міс лише рифампіцину.

(Наполеглива рекомендація, заснована на помірній або високій якості доказів, раніше оприлюднена)

- В умовах високої захворюваності і поширення туберкульозу серед дорослих і підлітків, які живуть з ВІЛ і мають невідомий або позитивний результат ТШП, в яких захворювання на туберкульоз є малоймовірним, має бути призначене профілактичне лікування ізоніазидом протягом щонайменше 36 міс, не зважаючи на те, чи отримують вони АРТ, тяжкість імуносупресії, лікування туберкульозу в минулому та вагітність.

(Умовна рекомендація, заснована на низькій якості доказів, раніше оприлюднена)

Е. Профілактичне лікування за контакту з хворим на мультирезистентний туберкульоз

- В окремих випадках сімейних контактів високого ризику з хворим на мультирезистентний туберкульоз профілактичне лікування може ґрунтуватися на індивідуальній оцінці ризику і переконливих клінічних показаннях.

(Умовна рекомендація, заснована на дуже низькій якості доказів, нова)

Важливі додаткові міркування Моніторинг побічних реакцій

Ризик побічних реакцій протягом профілактичного лікування повинен бути зведений до мінімуму. Осіб, які отримують лікування, мають регулярно обстежуватися під час щомісячних візитів до медичних працівників. Медичний працівник повинен пояснити процес розвитку захворювання і потребу в лікуванні, наголосивши на необхідності провести повний курс. Людям, які отримують лікування, слід рекомендувати звертатися до медичного працівника між призначених візитів за розвитку таких симптомів, як анорексія, нудота, блювання, абдомінальний дискомфорт, постійна втома або слабкість, темне забарвлення сечі, знебарвлення випорож-

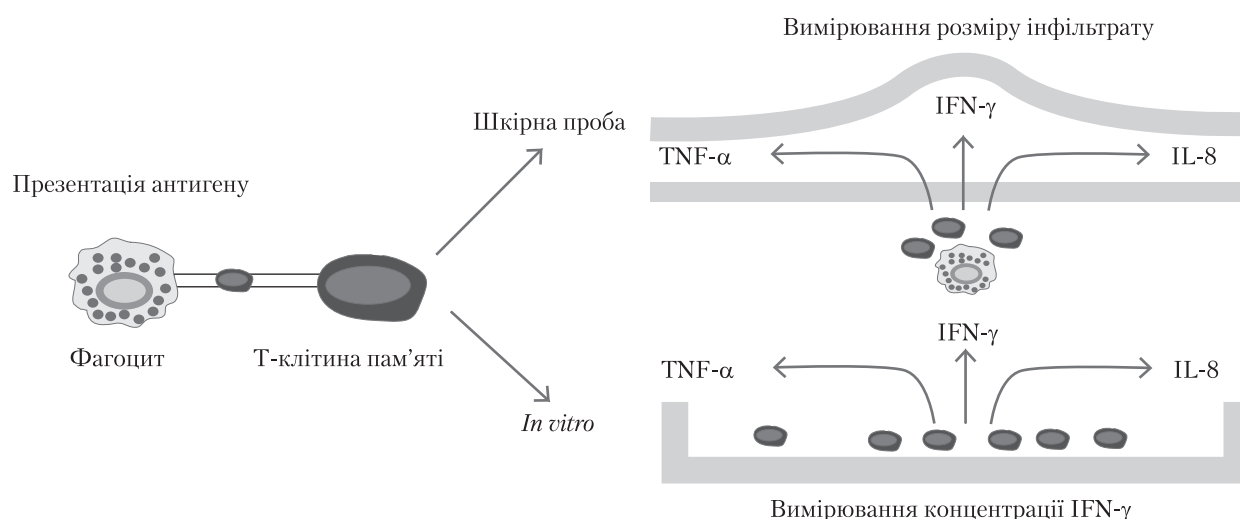


Рисунок. Біологічні основи ТШП і ТВГІ [3]

нень або жовтяниця. Якщо неможливо організувати консультацію одразу після появи симптомів, прийом препаратів слід негайно припинити.

Прихильність і отримання повного курсу профілактичного лікування

Прихильність і отримання повного курсу профілактичного лікування є важливими передумовами як клінічного, так і програмного результату. Втручання для їхнього забезпечення повинні бути пристосовані до особливостей потреб груп ризику і місцевого контексту.

Тож оновлені рекомендації ВООЗ додають нові групи ризику, які потребують лікування латентної туберкульозної інфекції, і ще раз підтверджують, що за високого ризику (наприклад, контакт з хворим у дитини віком до 5 років або ВІЛ-інфекція) лікування ЛТІ має сенс, незважаючи на те, чи інфікована людина туберкульозною інфекцією. Проте, як і раніше, ВООЗ зазначає, що не існує «золотого стандарту» діагностики ЛТІ.

Наразі є доведені дані про ефективність лише двох методів діагностики ЛТІ – це ТШП і ТВГІ. Реакція Манту, або ТШП, яку застосовують вже майже 100 років, добре вивчена, її недоліки стають усе більш очевидними в епоху технологізації і автоматизації медичних досліджень. Зокрема, вимірювання розміру інфільтрації шкіри за допомогою звичайної лінійки з ціною поділки у 1 мм не можна серйозно розглядати як точний метод діагностики, навіть не беручи до уваги різну товщину і тургор шкіри у людей, що також може впливати на утворення папули. До того ж за суцільної вакцинації БЦЖ слід очікувати позитивної реакції, особливо у дітей до 5 років –

вікової групи, найбільш сприйнятливої до туберкульозу, і яка нібито більше за всіх потребує діагностики ЛТІ. Таке явище традиційно і неправильно називають «поствакциною алергією», але слід пам'ятати, що під алергією розуміють захворювання, яке виявляється чутливістю до антигенів, котрі в нормі не викликають реакції. Проте поствакцинна реакція у ТШП не є захворюванням, це цілком нормальний результат сенсibilізації Т-лімфоцитів до туберкульозної інфекції, який суто і є показником ефективності вакцинації. Тим паче непереконливий вигляд мають успадковані від радянських часів без змін диференціально-діагностичні критерії поствакцивної і інфекційної «алергії», засновані на розмірах папули і поствакцинного рубця. Такі критерії ніде, крім СРСР, не застосовували.

Тести гальмування вивільнення інтерферону-γ починають свою історію з комерційного впровадження у 2001 р. першого квантиферонового тесту (QuantiFERON-TB test, QFT) [4]. Метод, як і реакція Манту, заснований на реакції гіперчутливості сповільненого типу, тобто активації сенсibilізованих до Т-лімфоцитів, які мають імунну пам'ять, у відповідь на штучне введення антигену. На відміну від реакції Манту, ці події при ТВГІ відбуваються *in vitro* (рисунок).

З цього часу квантиферонові тести регулярно оновлювалися, і сьогодні у більшості країн застосовують четверту версію тесту, QuantiFERON-TB Gold Plus. Загальним для всіх версій тесту є застосування у якості тригерів реакцій синтетичних пептидів, які відтворюють специфічні білки *M. tuberculosis* ESAT-6 (early secretory antigenic target-6) і CFP-10 (culture filtrate protein 10). Ці білки стимулюють значний викид інтерферону-γ в інфікованій туберкульозом

Таблиця. Дані про точність методів діагностики ЛТІ [4—5]

Показник	Quantiferon Gold Plus	Туберкулінова шкірна проба
Чутливість	95 %	70 %
Специфічність	98 %	У вакцинованих людей — 59 %
Об'єктивність	Повністю об'єктивний лабораторний метод з внутрішнім контролем якості	Суб'єктивне замірювання розмірів інфільтрації
Вплив вакцинації БЦЖ	Немає	Є

людини, проте їх немає у вакцині БЦЖ і більшості нетуберкульозних мікобактерій.

Інший ТВГІ, T-SPOT (2008) застосовує технологію уловлювання інтерферону- γ безпосередньо навколо секретуючої клітини. Метод заснований на підрахунку ефекторних клітин, що відповідають на стимуляцію тими ж самими специфічними для *M. tuberculosis* антигенами ESAT-6 і CFP-10 за кількістю «цятки» активованих клітин та інтерферону- γ навколо (*англ.* spot — цятка).

В Україні більшого поширення набула остання модифікація квантиферонового тесту QuantiFERON-TB Gold Plus. На відміну від попередніх, стандартний діагностикум QuantiFERON-TB Gold Plus містить дві пробірки для виявлення реакцій для інкубації з туберкульозним антигеном, TB1 і TB2: TB1 містить довгі пептиди з ESAT-6 і CFP-10, у неї ідентифікується відповідь субпопуляції CD4. TB2 має як ті ж самі довгі пептиди, так і нові короткі, які індукують продукцію інтерферону- γ клітинами CD4 і CD8.

Порівняння основних показників ефективності ТШП і тесту QuantiFERON-TB Gold Plus наведено в таблиці.

Дані останніх років свідчать про те, що навіть ВІЛ-інфекція — потужний чинник зниження реактивності CD4 і CD8, унаслідок чого ідентифікацію ЛТІ у ЛЖВ раніше вважали недостовірною, — не впливає на чутливість QuantiFERON Gold Plus [6].

Між тим, слід зазначити, що оцінка чутливості і специфічності методів діагностики ЛТІ має досить умовний характер, адже, як вже зазначалося, немає єдиного «золотого стандарту», відносно якого таку оцінку можна проводити. Тому в якості замітника (сурогатного маркера) застосовують наявність активного туберкульозу у людини. Водночас це не означає, що за яким-небудь з наведених тестів можна розрізнити активний і латентний туберкульоз. Спроби пов'язати ризик розвитку або наявність активного

туберкульозу з розміром інфільтрації та гіперергічними реакціями у пробі Манту не мають доказового підґрунтя. Також не доведено зв'язок між концентрацією виділеного у відповідь на стимуляцію інтерферону- γ і напруженістю імунної відповіді або наявністю активного туберкульозу. Проте, оскільки чутливість і специфічність проб оцінюють у хворих на активний туберкульоз, було проведено спостереження, які в подальшому можуть бути корисними для удосконалення діагностики. Наприклад, є дані, що позитивна реакція TB2 за негативної TB1, яку логічно пояснити селективною активацією CD8 за відсутності активації CD4, частіше спостерігається в разі активного туберкульозу, хоча буває і за латентної інфекції [6]. Однак наразі бракує даних для доказово обґрунтованого судження з цього приводу, і навіть на сайті виробника є попередження для клініцистів про неприпустимість висновків про наявність активного туберкульозу за позитивного результату QuantiFERON Gold Plus [8].

Таким чином, питання про вибір найдоцільнішого тесту для діагностики ЛТІ і взагалі потребу в діагностиці ЛТІ для призначення профілактичного лікування ще остаточно не вирішено. Загальний підхід ВООЗ не рекомендує заміну ТШП на ТВГІ в країнах з високим тягарем і недостатнім фінансуванням національної системи охорони здоров'я [9]. Проте ситуація швидко змінюється. Тим складнішим є прийняття такого рішення в Україні. Хоча панує думка, що в Україні, як і в решті країн колишнього СРСР, до 90 % дорослого населення і 70 % підлітків мають латентну туберкульозну інфекцію і тому профілактичне лікування слід призначати без тестування на ЛТІ, ці дані ґрунтуються на застосуванні ТШП і датовані 80-ми роками минулого століття. Використання об'єктивнішого ТВГІ для отримання переконливих та об'єктивних даних з цього приводу могло би надати більше інформації для прийняття зважених рішень.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Chien J.Y., Chiang H.T., Lu M.C. et al. QuantiFERON-TB Gold Plus is a more sensitive screening tool than QuantiFERON-Tb Gold In-Tube for latent tuberculosis infection among older adults in long-term care facilities // J. Clin. Microbiol.— 2018.— N 56 (8).— pii: e00427-18.
2. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis // Chest.— 2010.— N 137 (4).— P. 952–968.
3. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management.— World Health Organization.— Geneva: WHO Press, 2018.
4. Moon H.-W., Hur M. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an updated review // Ann. Clin. Lab. Sci.— 2013.— N 43 (2).— P. 221–229.
5. Pai M., Riley L.W., Colford J.M. Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review // Lancet Infect. Dis.— 2004.— N 4 (12).— P. 761–776.
6. Petruccioli E., Vanini V., Chiacchio T. et al. Analytical evaluation of QuantiFERON Plus and QuantiFERON Gold In-tube assays in subjects with or without tuberculosis // Tuberculosis.— 2017.— N 106.— P. 38–43.
7. Telisinghe L., Amofa-Sekyi M., Maluzi K. et al. The sensitivity of the QuantiFERON®-TB Gold Plus assay in Zambian adults with active tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2017.— N 21 (6).— P. 690–696.
8. QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus). <https://www.quantiferon.com/products/quantiferon-tb-gold-plus-qft-plus/>
9. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement.— World Health Organization. Geneva: WHO Press, 2011.

В.И. Петренко, М.Г. Долинская

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Новые подходы к выявлению и лечению латентной туберкулезной инфекции

Представлен обзор подходов ВОЗ к ведению латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). Описаны перспективы различных методов выявления ЛТИ в Украине, учитывая значительное бремя туберкулеза и недостаточность местных ресурсов. Ввиду того что эпидемиологические данные о распространении ЛТИ в Украине датируются 80-ми годами XX века, отмечается необходимость в новых исследованиях распространения ЛТИ среди различных возрастных групп и групп риска.

Ключевые слова: туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, лечение латентной туберкулезной инфекции, туберкулиновая кожная проба, реакция торможения высвобождения гамма-интерферона.

V.I. Petrenko, M.G. Dolynska

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

New approaches in latent TB infection detection and management

The review of WHO approaches related to latent TB infection (LTI) is presented. Prospective of different methods of LTI testing in Ukraine given significant TB burden and insufficient domestic resources is discussed. Given that data on LTI epidemiology in Ukraine we obtained in the 1980s, the need in new researches of LTI prevalence among different risk and age groups is emphasized.

Key words: TB, latent TB infection, latent TB treatment, tuberculin skin test, Interferon-Gamma Release assay.

Контактна інформація:

Петренко Василь Іванович, д. мед. н., проф., зав. кафедри фізіотерії та пульмонології
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
E-mail: vi.petrenko@ukr.net



Л.Д. Тодоріко¹, В.І. Петренко², О.С. Шевченко³,
І.О. Сем'янів¹, А.В. Бойко¹

¹ ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

³ Харківський національний медичний університет

Хронічне обструктивне захворювання легень: реалії топової проблеми респіраторної медицини з позицій сьогодення

Мета роботи — оцінка ситуації щодо поширених захворювань бронхолегеневої системи та аналіз перспектив встановлення контролю над хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) з позицій сьогодення.

Використано доступ до різноманітних повнотекстових і реферативних баз даних.

Результати та обговорення. Аналіз останніх наукових джерел свідчить, що актуальною проблемою сьогодення є прогресуюче збільшення захворюваності на ХОЗЛ.

Висновки. ХОЗЛ є серйозним викликом для суспільного здоров'я і значущою проблемою респіраторної медицини, проте йому можна як запобігти, так і лікувати. ХОЗЛ через формування системних ефектів стає основною причиною ускладнень, що сприяють зростанню смертності у світі. Чимало людей потерпають від цього захворювання протягом багатьох років і помирають передчасно від власне самого захворювання або його ускладнень. Найближчим часом, за результатами прогностичного лінійного аналізу, в світі очікується зростання рівня захворюваності на ХОЗЛ через постійну наявність факторів ризику, що провокують розвиток хвороби, а також через швидке постаріння населення.

Ключові слова

Епідеміологія, хронічне обструктивне захворювання легень, системне запалення, лікування, патогенез.

Пріоритетом у галузі респіраторної медицини є запобігання хворобам і контроль над інфекційними захворюваннями, зокрема туберкульозом, та темпами поширення ВІЛ-інфекції і СНІДу, хронічними захворюваннями органів дихання шляхом обміну інформацією, знаннями і найкращими практиками, пропагування здорового способу життя, визнання основних детермінант здоров'я та проблем щодо розв'язання їх [2].

Хронічні захворювання органів дихання (ХЗОД) — глобальна проблема охорони здоров'я, передусім через поширення в осіб працездатного віку та часте поєднання із патологією інших органів та систем з ефектом взаємного обтяження [11, 16, 23].

Мета роботи — оцінка ситуації щодо поширених захворювань бронхолегеневої системи та

аналіз перспектив встановлення контролю над хронічним обструктивним захворюванням легень з позицій сьогодення.

Матеріали та методи

Використано доступ до таких повнотекстових і реферативних баз даних: єдиний інформаційний базовий пакет EBSCO; MEDLINE with Full Text; MEDLINE Complete; Dyna MedPlus; EBSCOe Books Clinical Collection; Web of Science Core Collection WoS (CC); (SCIE (Science Citation Index Expanded); SSCI (Social Science Citation Index); AHCI (Artand Humanities Citation Index).

Результати та обговорення

Інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів є одними із найнебезпечніших інфекційних захворювань, які у 2015 р. забрали життя у 2,3 млн людей. Поширеність хронічного риносинуситу

у США та Європі коливається в межах 4–12 % [21, 25]. Щорічні затрати на лікування цієї патології у США становлять 10–30 млрд доларів прямих і 20 млрд непрямих витрат. Поширеність ХОЗЛ збільшується рік у рік, за період 1990–2015 рр. захворюваність на цю патологію зростає на 45 % [1, 13]. Ймовірно, ця цифра не зовсім точна, позаяк існує проблема гіподіагностики ХОЗЛ у країнах Африки і Близького Сходу. Не менш серйозною залишається ситуація із захворюваністю на позагоспітальну пневмонію, внаслідок якої гине більше людей, ніж від ВІЛ-інфекції. При цьому рівень антибіотикорезистентності збудників бактеріальних пневмоній динамічно збільшується [24, 26].

У структурі поширеності всіх хвороб серед дорослого населення за останній рік ХОЗЛ займають 2-ге місце (12,6 %), у структурі захворюваності – 1-ше місце (31,3 %) серед усіх патологій [14].

Пальма першості серед хвороб органів дихання у структурі захворюваності належить пневмоніям (П). Смертність від П у різні роки коливалася від 14,1 до 10,3 на 100 тис. населення і практично не змінилася у 2016 р. (11,8 на 100 тис.) порівняно з 2015 р. (11,7 на 100 тис.). Показник лікарняної летальності при П зменшився на 12 % (2016 р. – 1,26 %, 2015 р. – 1,41 %). Середня тривалість лікування хворого в стаціонарі при П за період 2012–2016 рр. зменшилася на 12,5 % [7, 17].

Проблемою світового виміру залишається бронхіальна астма (БА): з-понад 334 млн осіб, що потерпають від цієї недуги в світі, щороку помирають майже 250 тис. осіб. Позитивним є те, що показник лікарняної летальності від БА знизився на 44,5 %, хоча від інших обструктивних хвороб легень зріс на 39,7 %. Середня тривалість лікування хворого в стаціонарі при БА за 2012–2016 рр. знизилася на 10,2 %, при інших обструктивних хворобах легень – на 7,6 %. Захворюваність на БА у 2016 р. зменшилася на 4,9 % (від 24,7 до 23,5 на 100 тис. населення). За останніх 5 років смертність від БА зменшилася на 55,6 % (від 0,9 до 0,4 на 100 тис.), а від хронічних хвороб нижніх дихальних шляхів – на 38,9 % (від 34,5 до 21,1 на 100 тис.). Однак, за даними ВООЗ, кількість хворих на БА у світі продовжує стрімко зростати і до 2025 р. прогнозують збільшення їх на 100 млн [2, 6, 18].

За даними ВООЗ, стрімкі темпи зростання в усьому світі припадають на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), що стає топовою проблемою респіраторної медицини. Попри значні досягнення щодо розкриття механізмів розвитку цього захворювання, значний прогрес у клінічній фармакології бронхолітиків та препаратів базисної дії з протизапальною активністю,

ця недуга має негативну динаміку епідеміології та займає 4-те місце в структурі причин смертності, і на сьогодні – це єдине захворювання, смертність за якого продовжує зростати. За 2016 р. у світі від ХОЗЛ загинуло 3 млн осіб, що складає 5 % усіх смертей [27]. За даними ВООЗ, понад 50 % пацієнтів із ХОЗЛ звертаються до фахівців на пізніх стадіях захворювання. Проте встановлено, що ранній початок лікування хворих на ХОЗЛ запобігає подальшому прогресуванню захворювання, забезпечує можливість ведення хворим активного способу життя та достатню його якість протягом багатьох років.

За даними ВООЗ, на ХОЗЛ помірного та тяжкого ступеня хворіють приблизно 65 млн осіб. 90 % випадків смертей від ХОЗЛ припадає на країни з низьким та середнім рівнями доходів населення. В Україні до 2009 р. випадки захворювання на ХОЗЛ не представляли в медичній звітності у вигляді окремого показника, і тільки з 2009 р. ХОЗЛ виділено в окрему форму статистичної звітності – рядок 11.15 рубрики J44 «Інші обструктивні захворювання легень» [8, 16]. У 2009 р. зареєстровано 377 000 випадків захворюваності на ХОЗЛ, а у 2010 р. – понад 4 200 000. Реальна поширеність ХОЗЛ у нашій країні становить не менше 3,5–4,2 % дорослого населення. За останні роки збільшилася захворюваність на ХОЗЛ на 16 % порівняно з 2015 р. Загалом, за останніми даними, в Україні 4 % населення хворіє на ХОЗЛ [9].

В Україні, де низький рівень доходів населення, пацієнт не доживає до термінальних стадій ХОЗЛ та помирає від інфекцій нижніх дихальних шляхів. Середня тривалість життя пацієнта із ХОЗЛ після встановлення II групи інвалідності становить 5,5 року [4].

За результатами скринінгових досліджень, які оцінювали поширеність ХОЗЛ у країнах Європи, встановлено, що на цю недугу хворіють понад 44 млн осіб, тобто 7,4 % населення Європи [20]. При цьому серед міських жителів поширеність становить 10,2 %, серед курців – 15,4 %, серед колишніх курців – 10,7 %, серед осіб, що ніколи не курили, – 4,3 %. У країнах Євросоюзу витрати на лікування захворювань органів дихання становлять 6 % бюджету, виділеного на охорону здоров'я, із них 56 % (38,6 млрд євро) припадає на ХОЗЛ. Загалом на проблему ХОЗЛ витрачають 13 % усіх витрат на наукові дослідження [22].

За даними DALY (методологія, що визначає, яку частку в загальну смертність і непрацездатність вносить та чи та медична проблема, і відображає суму років, втрачених через передчасну смерть, і років, що прожиті з непрацездатністю,

з урахуванням тяжкості захворювання), ХОЗЛ у 1990 р. перебували на 12-му місці за значущістю соціальних витрат і за прогнозами фахівців до 2030 року перемістяться на 7-му позицію. Якщо у 1990 р. ХОЗЛ посідали 5-те місце у світі серед провідних причин смертності, то у 2012 р. перемістилися на 4-те місце і до 2020 р., ймовірно, посядуть 3-тю позицію [9, 16].

На думку експертів Європейського респіраторного товариства (ЄРТ), від 9 до 30 % осіб, які потерпають від ХОЗЛ, не підозрюють про згадану патологію [13, 19]. ХОЗЛ зазвичай активно діагностують, починаючи з 3-ї стадії захворювання, після появи маніфестної клінічної симптоматики, що змушує хворого звернутися по медичну допомогу. Згідно з даними ЄРТ, тільки 25 % випадків захворюваності на ХОЗЛ діагностують своєчасно, а до 65 % пацієнтів із діагнозом ХОЗЛ не отримують адекватної терапії.

Високе медико-соціальне значення ХОЗЛ слугувало для Всесвітньої організації охорони здоров'я підставою, аби свого часу вийти з ініціативою видання міжнародного погоджувального документа, присвяченого діагностиці, лікуванню та профілактиці цієї недуги, заснованого на принципах доказової медицини: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).

Характерною особливістю перебігу ХОЗЛ у сучасних умовах, за даними провідних фахівців у цій галузі, є рецидивуючий перебіг захворювання з переважанням у когорті пацієнтів осіб середньої та старшої вікової категорії й поліморбідність [3, 8, 13]. Хронічний запальний процес, який супроводжує патоморфоз ХОЗЛ, розглядають як фактор ризику маніфестації різних захворювань внутрішніх органів із формуванням системних ефектів [5, 10, 22].

Визначення ХОЗЛ, що наведене в останніх рекомендаціях GOLD, ґрунтується на тому, що це є поширене захворювання, якому можна запобігти та лікувати його, характеризується стійкими респіраторними симптомами та обмеженням повітряного потоку внаслідок патологічних змін у дихальних шляхах та/або альвеол, що спричинені значним впливом шкідливих часточок і газів з формуванням запалення і/або звуження периферійних дихальних шляхів (ДШ), що спричинює зниження $ОФВ_1$ [16].

Дифеніційною рисою ХОЗЛ є хронічне обмеження повітряного потоку, зумовлене поєднанням захворювань дрібних дихальних шляхів (наприклад, хронічного бронхіту) та руйнуванням паренхіми легень (емфіземою), питома вага впливу яких на загальний патогенез відрізняється у різних людей (рис. 1). Ці зміни виникають

не одночасно і відрізняються за ступенем розвитку. Хронічне запалення зумовлює структурні зміни через звуження периферійних ДШ і руйнування альвеолярної паренхіми легень, що призводить до зниження еластичної тяги легень. Руйнування паренхім легень з розвитком емфіземи призводить до обмеження повітряного потоку та зниження газообміну [3, 12].

Ці зміни своєю чергою зменшують здатність ДШ бути відкритими під час видиху. Редукція дрібних ДШ призводить не тільки до обмеження надходження повітря, а й до мукоциліарної дисфункції, що є провідною рисою цього захворювання. На сьогодні патогенетичні процеси, що лежать в основі ХОЗЛ та зумовлюють характерні фізіологічні порушення і симптоми, детально досліджено [3, 6, 9, 13].

Обмеження надходження повітря вимірюють із використанням методу спірометрії, який є найдоступнішим та найпоширенішим тестом на визначення функції легень. Усе зазначене вище лягло в основу оновленого методу оцінки ХОЗЛ за шкалою ABCD (рис. 2).

За кількістю впроваджених новацій у підвищення курабельності пацієнтів ХОЗЛ є одним із лідерів серед хронічних захворювань органів дихання. Значущими є зміна підходів до оцінки клінічних груп, методів діагностики, розширення варіантів для лікування пацієнтів з впровадженням нових комбінацій лікарських препаратів. Пропонують пацієнтоорієнтований підхід до лікування з урахуванням індивідуальних особливостей та можливостей пацієнта. Однак основними критеріями, що стосуються ведення пацієнтів з ХОЗЛ, залишаються: клінічна симптоматика, загострення (їхня кількість та якість), функціональні методи дослідження.

Отже, актуальною проблемою сьогодення є прогресуюче збільшення захворюваності на ХОЗЛ [8, 14, 18, 27]. На думку фахівців, причина полягає в гіподіагностиці ХОЗЛ, що є характерним не тільки для нашої країни, а й Європейського континенту. Зростання рівня гіподіагностики ХОЗЛ спостерігається на ранніх стадіях захворювання, коли ХОЗЛ ще не виявляється клінічно, і діагностика можлива тільки завдяки проведенню скринінгових обстежень, до прикладу, спірометрії. Внаслідок тривалого малосимптомного перебігу ХОЗЛ діагностують на пізніх стадіях розвитку ускладнень, що становить значну медико-соціальну проблему, особливо на тлі зростання середньої тривалості життя [10, 26].

Прогресивним напрямом для визначення прогнозу (ризик смерті) при ХОЗЛ є використання індексу BODE, який включає індекс маси

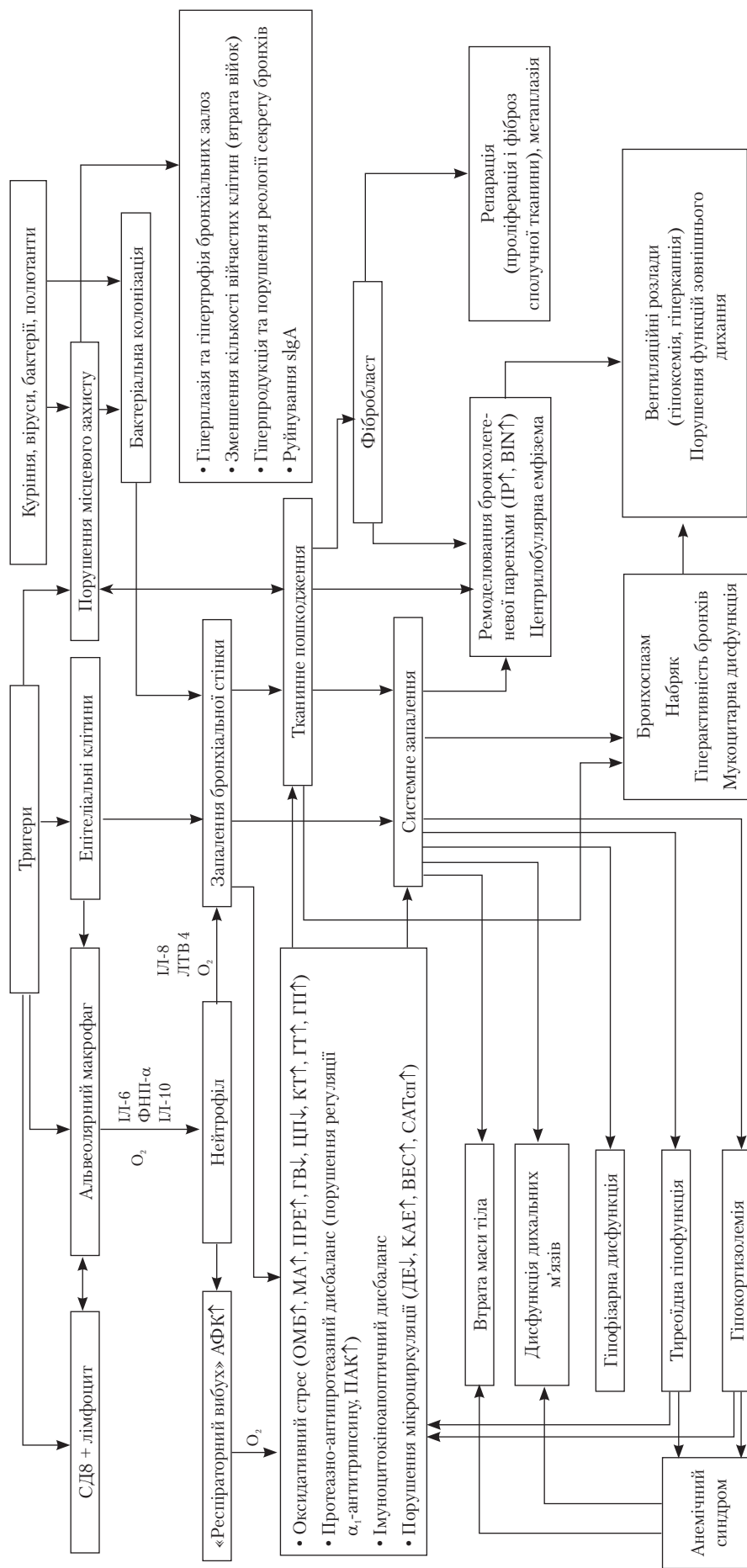


Рис. 1. Модель формування системних ефектів та прогресування ХОЗЛ

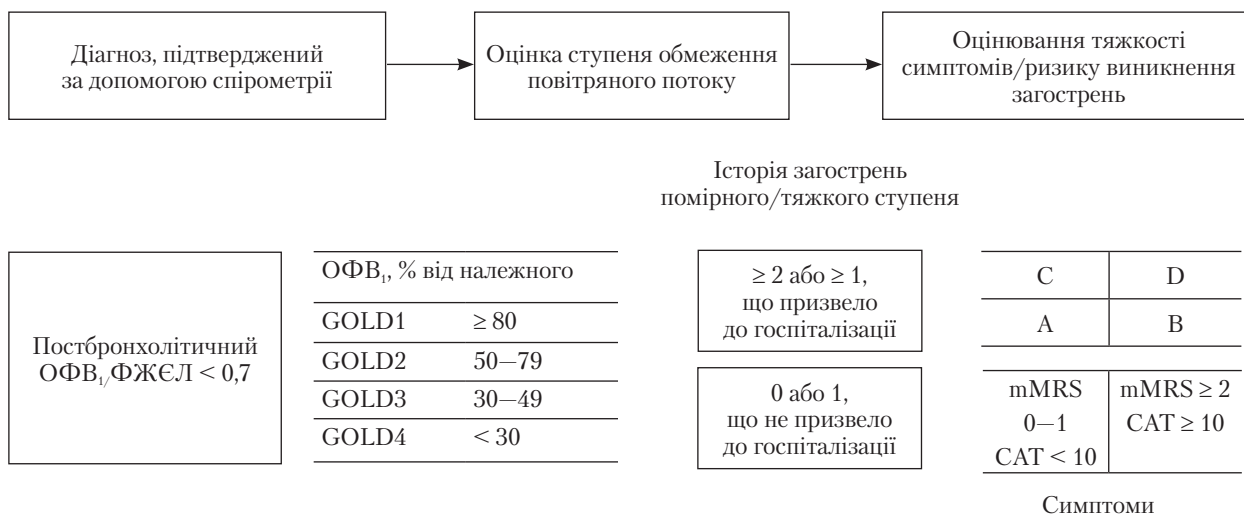


Рис. 2. Оновлений метод оцінювання ABCD

тіла, рівень обструкції, ступінь задишки (за шкалою mMRS) і толерантність до фізичного навантаження (за тестом з 6-хвилинною ходою). Автори індексу BODE висловили думку, що згаданий параметр є хорошою прогностичною ознакою, оскільки враховує клінічні вияви легеневої гіпертензії, зокрема бали за mMRS, і відстань, пройдену за 6 хв. Установлений зв'язок між ризиком загострень ХОЗЛ, що потребують госпіталізації, і динамічним збільшенням тиску в легеневій артерії (ЛА) уже на 0,18 мм рт. ст. Результати численних досліджень свідчать, що підвищення як систолічного, так і середнього тиску в легеневій артерії, за даними ехокардіографії або катетеризації, асоціюються з подальшим зниженням виживання пацієнтів із ХОЗЛ. Зв'язок між зростанням тиску в ЛА з показником виживання хворих на ХОЗЛ вказує на крайню потребу в подальшому уточненні, цей факт сам по собі є предиктором смертності чи відображає деякі патологічні механізми інших паренхіматозних уражень легень [9, 10, 20].

Дані, наведені в документі GOLD (2018), вказують, що навіть у разі ХОЗЛ середнього ступеня або ж у курців, які є схильними до емфіземи (Alford, vanBeek, McLennan, Hoffman, 2010; Iyeretal., 2016), спостерігаються суттєві вади легеневого мікросудинного кровообігу, який погіршується з подальшим розвитком захворювання (Reinado, Pizarro, Barbera, 2008).

Оскільки основним тригерним чинником формування ХОЗЛ є куріння, зокрема тривале (15–20 пачко-років), яке характеризується малосимптомними виявами бронхіту, однак (приблизно у 50 років) має прогресуючий перебіг з виразною клінічною маніфестацією, то проблема зниження поширеності цієї звички набуває резо-

нансу. Згідно з даними ВООЗ, станом на 2015 р. у світі нараховувалося понад 1,1 млрд курців. За даними центру контролю та профілактики захворювань (2015 р.), у США нараховувалося 15,1 курців серед дорослого населення (36,5 млн людей). Щодня понад 3200 людей віком до 18 років викурюють першу цигарку, серед них 2100 осіб стають курцями. Куріння спричинює до 443 тис. смертей щорічно, в тому числі від пасивного тютюнокуріння. Куріння понад 25 цигарок на день зумовлює підвищення смертності у 30 разів порівняно з особами, які не мають такої звички. ОФВ₁ додатково знижується на 7,4 мл на кожний пачко/рік у жінок та на 6,3 мл у чоловіків, які курять [23].

За даними «Євробарометра», опублікованими в 2012 р., курить кожний 4-й громадянин (28%), а у віковій групі від 25 до 39 років — 37%. Тютюновий дим щороку вбиває до 50% постійних споживачів, а саме 5 тис. європейців. За даними МОЗ України, у 2012 р. кількість курців віком понад 28 років становила 8,6 млн, у західних та південних регіонах України курить 63% населення (45% чоловіків та 8% жінок). Очікується, що до 2025 р. куритимуть понад 5 млн жінок Європейського континенту (майже 20% жіночого населення). Доведено негативний вплив не тільки активного куріння, але й пасивного. У дітей, батьки яких курять, сповільнюється розвиток легеневої тканини, що в майбутньому (у 30–40 років) призводить до прогресуючого погіршення легеневої функції порівняно з дітьми, які не зазнавали впливу тютюнового диму [15]. Вдихання диму від електронних сигарет змінює імунну відповідь легень курців (Reideletal., 2017).

Важливим питанням, яке знайшло відображення у GOLD (2018), є констатація факту, що, крім осо-

бистої відмови від куріння, заборона куріння на законодавчому рівні є ефективним способом боротьби з цим явищем та зменшення шкоди від побічної дії диму (Frazer et al., 2016). В Україні надають допомогу щодо припинення куріння за Стандартами первинної медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів, затвердженими наказом МОЗ від 3 серпня 2012 р. (№ 601).

Науково-технічний прогрес з інтенсифікацією розвитку інноваційних технологій прискорює спіраль розвитку наукової думки. Галузь респіраторної медицини перебуває на вістрі цих подій, що підтверджується великою кількістю міжнародних та локальних клінічних досліджень, присвячених хворобам легень у світі, які становлять майже 10 % загального пулу. В практику сфери охорони здоров'я запроваджують ініціативу персоналізованої та високоточної медицини й пропонують нову філософію медицини взагалі. Наріжними каменями зміни парадигми є людина (пацієнт) та антропоцентричний менеджмент, тоді як лікарю відводять роль «універсального

інструмента» для діагностики, персоналізованого лікування та формування програм реабілітаційно-профілактичного рівня, що відповідають потребам конкретної особи.

Висновки

Хронічні захворювання органів дихання є серйозним викликом для суспільного здоров'я і значною проблемою респіраторної медицини, проте їм можна як запобігти, так і лікувати. Хронічні захворювання органів дихання через формування системних ефектів стають основною причиною ускладнень, що сприяють зростанню смертності у світі. Чимоло людей потерпають від них протягом багатьох років і помирають передчасно від власне самих захворювань або їхніх ускладнень. Найближчим часом, за результатами прогностичного лінійного аналізу, в світі очікується зростання рівня захворюваності на згадану недугу через постійну наявність факторів ризику, що провокують її розвиток, а також через швидке постаріння населення.

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

Список літератури

1. Крахмалова О.О., Гетман О.А., Колесникова О.М. та ін. Особливості перебігу ХОЗЛ та ІХС у хворих з частими та нечастими загостреннями ХОЗЛ // Укр. пульмонол. журн. – 2018. – № 2. – С. 19–24.
2. Островський М.М. Коморбідність бронхіальної астми та туберкульозу легень: труднощі лікування та перспективи вирішення проблеми // Укр. пульмонол. журн. – 2018. – № 1. – С. 47–48.
3. Перцева Т.О., Михайличенко Д.С. Сироватковий рівень трансформуючого фактора росту β_1 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та його взаємозв'язок з клініко-функціональними показниками // Укр. пульмонол. журн. – 2016. – № 4. – С. 33–36.
4. Тодоріко Л.Д. Дискусійні питання щодо механізмів розвитку поліморбідності патології при хронічних обструктивних захворюваннях легень в осіб старшого віку // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2013. – № 5. – С. 41–45.
5. Тодоріко Л.Д. Анемічний синдром як прояв системного впливу гіпофізарно-тиреоїдного дисбалансу при запальних захворюваннях легень специфічного і неспецифічного генезу у хворих старшого віку // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 1. – С. 40–46.
6. Тодоріко Л.Д. Патофізіологіческие причини розвитку критических состояний при воспалительных заболеваниях легких различного генеза // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2016. – № 1. – С. 18–22.
7. Тодоріко Л.Д. Пневмонії: сучасний погляд на стару проблему з позицій реалій сьогодення // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2016. – № 1. – С. 6–9.
8. Фещенко Ю.І., Яшина Л.А., Опімах С.Г. Діагностика і контроль гіперінфляції легких у больных хроническим обструктивным заболеванием легких // Укр. пульмонол. журн. – 2014. – № 1. – С. 12–17.
9. Фещенко Ю.І., Яшина Л.О., Назаренко К.В. та ін. Можливості діагностики гіперінфляції та емфіземи легень у хворих з поєднаним перебігом бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень на первинному та спеціалізованому рівнях надання медичної допомоги // Укр. пульмонол. журн. – 2018. – № 1. – С. 7–13.
10. Яшина Л.О., Опімах С.Г. Можливості оцінки вентиляційної функції легень та газообміну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у клінічній практиці // Астма та алергія. – 2014. – № 4. – С. 8–12.
11. Akwe J., Miller A. Asthma Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome (ACOS): Where We Stand // Int. J. Clin. Exp. Med. Sci. – 2016. – N 2 (4). – P. 59–66.
12. Bagdonas E. et al. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2015. – N 10 (1). – P. 995–1013.
13. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. Allergy Clin. Immunol. – 2016. – N 138 (1). – P. 16–27.
14. Burney P., Jarvis D., Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – N 19. – P. 10–20.
15. Chatila W.M., Thomashow B.M., Minai O.A. et al. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thor. Soc. – 2008. – N 5 (4). – P. 549–555.
16. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). WHO. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>
17. Desiraju K., Agrawal A. Impulse oscillometry: The state-of-art for lung function testing // Lung India. – 2016. – N 33 (4). – P. 410–416.
18. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS), updated 2015. Available at: <http://goldcopd.org/asthma-copdasthma-copd-overlap-syndrome>.
19. Dub B.P., Guerder A., Morelot-Panzini C. et al. The clinical relevance of the emphysema hyperinflated phenotype in COPD // COPD Research and Practice. – 2016. – N 2 (1). – P. 1–11.

20. ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension 2015. Working Group on the Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Pulmonology (ERS) (Rus). Available at: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ESC%20_L_hypert_2015.pdf.
21. Kim W.J., Lee S.D. Candidate genes for COPD: current evidence and research // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.— 2015.— N 10.— P. 2249–2255.
22. Mannino D.M., Thom D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD // Eur. Respir. J.— 2008.— N 32.— P. 962–969.
23. Müllerova H. et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort // Chest.— 2015.— N 147 (4).— P. 999–1007.
24. Smith B.M., Austin J.H., Newell J.D. et al. Pulmonary emphysema subtypes on computed tomography: the MESA COPD Study // Am. J. Med.— 2014.— N 127 (1).— P. 7–23.
25. Vos T. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2010 // Lancet.— 2012.— N 380.— P. 2163–2196.
26. Wedzicha J.A., Calverley P.M., Rabe K.F. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.— 2016.— N 11.— P. 81–90.
27. Woodruff P.G. et al. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management // Lancet.— 2015.— N 385 (9979).— P. 1789–1798.

Л.Д. Тодорико¹, В.И. Петренко², О.С. Шевченко³, И.А. Семянни¹, А.В. Бойко¹

¹ ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

² Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

³ Харьковский национальный медицинский университет

Хроническое обструктивное заболевание легких: реалии топовой проблемы респираторной медицины с позиций сегодняшнего дня

Цель работы — оценка ситуации относительно распространенных заболеваний бронхолегочной системы и анализ перспектив установления контроля над хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) с позиций сегодняшнего дня.

Был использован доступ к различным полнотекстовым и реферативным базам данных.

Результаты и обсуждение. Анализ последних научных публикаций свидетельствует, что актуальной проблемой современности является прогрессирующее увеличение заболеваемости ХОЗЛ.

Выводы. ХОЗЛ являются серьезным вызовом для общественного здоровья и значимой проблемой респираторной медицины, однако их возможно как предупредить, так и лечить. ХОЗЛ из-за формирования системных эффектов становится основной причиной осложнений, способствующих росту смертности в мире. Множество людей страдают этим заболеванием на протяжении многих лет и умирают преждевременно от собственно самого заболевания или его осложнений. В ближайшем времени, по результатам прогностического линейного анализа, в мире ожидается рост уровня заболеваемости ХОЗЛ из-за постоянного наличия факторов риска, провоцирующих развитие болезни, а также из-за быстрого старения населения.

Ключевые слова: эпидемиология, хронические обструктивные заболевания легких, системное воспаление, лечение, патогенез.

L.D. Todoriko¹, V.I. Petrenko², O.S. Shevchenko³, I.O. Semianiv¹, A.V. Boyko¹

¹ HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

² O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Chronic obstructive pulmonary disease: realities top respiratory medicine problems with the present positions

Objective — evaluation of the situation with the common diseases of the broncho-pulmonary system and analysis of the prospects for the establishment of COPD control from the point of view of the present.

Used access to various full-text and abstract databases.

Results and discussion. An analysis of recent scientific sources has shown, that the current problem of the present is a progressive increase in the incidence of COPD.

Conclusions. COPD is a major challenge to public health and a significant problem of respiratory medicine, but it can both be prevented and treated. COPD through the formation of systemic effects becomes the main cause of complications that contribute to the increase in mortality in the world. Many people have suffered from this disease for many years and die prematurely from the actual disease itself or its complications. Results of linear predictive analysis, the world is expected to increase the frequency of COPD because of the constant presence of risk factors that cause disease and due to the rapid aging of the population.

Key words: epidemiology, chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation, treatment, pathogenesis.

Контактна інформація:

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



Н.А. Литвиненко¹, Ю.І. Фещенко¹, К.О. Гамазина²,
О.В. Павлова², М.В. Погребна¹, Ю.О. Сенько¹,
Л.В. Щербакова¹, О.П. Чоботар¹, В.В. Давиденко¹,
О.Л. Боророва¹, Ю.О. Патюк¹, А.І. Барбова¹

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

² РАТН, Київ

Перші результати впровадження бедаквіліну для хворих на мультирезистентний туберкульоз в Україні: рекомендації для практичних лікарів

Мета роботи — впровадити підходи щодо правильного використання нових та перепрофільованих препаратів при лікуванні мультирезистентного туберкульозу.

Матеріали та методи. Впровадження бедаквіліну відбувалося в рамках пілотного проекту Challenge TB («Виклик туберкульозу»), що реалізує в Україні організація РАТН спільно з KNCV (Королівська голландська спілка контролю за туберкульозом) та за підтримки USAID, на клінічній базі відділу хіміорезистентного туберкульозу ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМНУ».

Впроваджували бедаквілін за умов обов'язкового застосування сучасних методик ранньої діагностики розширеної резистентності мікобактерій туберкульозу та сучасних принципів лікування хіміорезистентного туберкульозу. У статті описано характеристику 144 хворих на хіміорезистентний туберкульоз, яким призначали бедаквілін від червня 2017 р. до вересня 2018 р., за анамнестичними та клініко-лабораторними показниками; процес лікування хворих, що передбачав використання сучасного алгоритму покрокового призначення антимікобактеріальних препаратів, котрий повинен був включати не менше чотирьох ефективних із них та мінімум два — із бактерицидною дією.

Результати та обговорення. Виліковано або продовжували лікування із позитивним ефектом та прогнозом 134 (93,1%) хворих. Померло 4 (2,8%) хворих: у 1 хворого був некурабельний туберкульозний процес від початку лікування, в одного — синдром відновлення імунної системи та у одного — тяжка супутня патологія, один помер на амбулаторному етапі не від туберкульозу. Перервали лікування 5 (3,5%) хворих: 3 — через низьку прихильність, 2 — з причини декомпенсації супутніх захворювань, що унеможливило подальше застосування хіміотерапії; діагноз туберкульозу знято у 1 (0,7%) хворого.

Висновки. Перед початком лікування хворих із застосуванням нових препаратів потрібно оцінити прогноз щодо вилікування за критеріями: збереження резервів антимікобактеріальної терапії; сформованої прихильності хворих до лікування. Додатково до цього лікування новими препаратами можна розпочинати лише за умов: достатнього запасу усіх антимікобактеріальних препаратів, передусім перепрофільованих (лінезоліду, клофазиміну, карбапенемів), для можливості курсового призначення; наявності вірогідних лабораторних даних, отриманих із лабораторій, що успішно проходять регулярний контроль якості досліджень; доступ до повноцінного моніторингу безпечності лікування на будь-якому етапі надання медичної допомоги; залучення різних моделей надання медичної допомоги залежно від потреб та побажання хворих (пріоритетний — відео-ДОТ); психологічної підтримки для усіх хворих.

Ключові слова

Бедаквілін, нові препарати, мультирезистентний туберкульоз.

Поліпшити епідеміологічну ситуацію щодо хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ)

можна тільки шляхом впровадження комплексу заходів, основними з яких є: застосування сучасних методів ранньої діагностики мультирезистентності (МРТБ) та розширеної резистентності (РРТБ); лікування хворих за ефективними бактерицидними схемами, що ґрунтуються на

© Н.А. Литвиненко, Ю.І. Фещенко, К.О. Гамазина, О.В. Павлова, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько, Л.В. Щербакова, О.П. Чоботар, В.В. Давиденко, О.Л. Боророва, Ю.О. Патюк, А.І. Барбова, 2018

нових підходах із введенням нових антимікобактеріальних препаратів (АМБП).

Згідно з останніми рекомендаціями ВООЗ, алгоритм ранньої діагностики МРТБ/РРТБ повинен мати такий вигляд. Усім хворим з резистентністю до рифампіцину потрібно провести молекулярно-генетичне дослідження — лінійний зонд-аналіз (ДНК-стрип технології) для раннього визначення МРТБ та РРТБ (є різні системи визначення мутацій, притаманних ізоніазиду та рифампіцину і окремо — для фторхінолонів та ін'єкційних АМБП) [10]. Одночасне використання молекулярно-генетичних і культуральних методів порівняно із застосуванням лише культуральних скорочує строк встановлення діагнозу МРТБ, що дає змогу провести ранню ізоляцію пацієнта та запобігає суперінфекції резистентними штамми від інших хворих, а також своєчасно розпочати лікування, що також сприяє підвищенню його ефективності [6].

У 2016 р. ВООЗ опублікувала нові рекомендації щодо лікування хворих на МРТБ [10], а у 2018 р. було оновлено підходи до антимікобактеріальної терапії (АМБТ) [9]. У згаданому оновленні бедаквілін є одним із препаратів групи А разом із фторхінолонами та лінезолідом. Препаратами групи В є клофазимін і цикloserин. Усі інші АМБП другорядні (група С), їх вводять у режим лікування, якщо неможливо призначити АТМП із груп А та В [9]. Після ранньої діагностики МРТБ/РРТБ визначають показання до скороченого стандартного режиму хіміотерапії (9—12 міс) або індивідуалізованого тривалістю 18—20 міс (за оновленим підходом призначення АМБП у режим АМБТ).

При цьому режим АМБТ потрібно формувати з обов'язковим урахуванням не лише його ефективності, а й безпечності [10]: лікування проводити на тлі жорсткого моніторингу побічних реакцій (ПР) на початку та в процесі, що спрямовано на профілактику виникнення ПР або серйозних побічних реакцій (СПР). У разі ПР треба визначити її ступінь виразності, та після цього визначитися із тактикою щодо хіміотерапії й симптоматичного лікування. АМБП відмінюють (частково або тимчасово), якщо діагностовано 3—4-й ступінь виразності ПР (клініко-лабораторні вияви ПР, що потребують симптоматичного лікування та загрожують декомпенсацією різних органів і систем, включно із загрозою життю) [1—3].

Оскільки, згідно з епідеміологічними дослідженнями міжнародних експертів, задля стабілізації епідемічної ситуації з туберкульозу потрібно досягати показника «ефективне лікування» не менш ніж у 75,0% хворих на МРТБ, вкрай

актуально впровадити нові режими хіміотерапії з новими АМБП. Реєстрація та вихід на ринок нового протитуберкульозного препарату бедаквіліну відбулися у грудні 2012 р. [5]. Це перший за 40 років препарат із відмінним механізмом дії, який полягає у пригніченні АТФ-синтетази — ферменту, що бере участь у енергетичному обміні мікобактерій туберкульозу та належить до групи діарилхінолонів. Препарат дає змогу підвищити ефективність лікування за показником «припинення бактеріовиділення» після 2 і 6 міс лікування. У 79% (порівняно з 58%) пацієнтів, що отримували бедаквілін, досягнуто вищих показників конверсії культури мокротиння протягом 24 тиж і у 58% (порівняно з 32%) — за 120 тиж [4, 5, 7, 8].

Оскільки бедаквілін є основним новим високоефективним препаратом за останніх 40 років, його використання у рутинній практиці повинно відбуватися за такими принципами, котрі не дають змогу розвиватися резистентності до нього.

Мета роботи — чітко окреслити принципи запобігання розвитку резистентності до бедаквіліну.

Матеріали та методи

Уперше впровадили бедаквілін в Україні в рамках пілотного проекту Challenge TB («Виклик туберкульозу»), що реалізує організація PATH спільно з KNCV (Королівська голландська спілка контролю за туберкульозом) та за підтримки USAID, на клінічній базі відділу хіміо-резистентного туберкульозу ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМНУ» (НІФП НАМНУ). Робота відповідала науковій тематиці та напрямкам наукових досліджень згаданого відділу. Бедаквілін отримано НІФП НАМНУ в рамках програми благодійного пожертвування USAID: у липні 2017 р. проведено 200 шестимісячних курсів. Термін застосування курсів бедаквіліну в НІФП НАМНУ в рамках проекту — від червня 2017 р. до вересня 2018 р. Було відібрано 144 хворих (усі 200 курсів бедаквіліну використано за рахунок продовження прийому бедаквіліну для частини хворих строком понад 6 міс).

Короткий опис етапів впровадження бедаквіліну

1. Розробка Протоколу впровадження нових АМБП, що передбачав покроковий Алгоритм використання нових АМБП (березень 2017).
2. Замовлення 200 курсів бедаквіліну в Глобальному фонді лікарських засобів, узгодження дозвільних документів, підписання угод із партнерами (березень—червень 2017 р.).
3. Підготовка регіонів, відбір першої когорти хворих на лікування (березень—липень 2017 р.).

Таблиця. Розподіл хворих, котрі розпочали лікування в рамках проекту, станом на вересень 2018 р.

Розподіл хворих		Абс.	%	
Показник	Бедаквілін відмінено, виписано із НІФП НАМНУ	6 міс бедаквіліну (МБТ–) за посівом	34	23,6
		13,5 міс бедаквіліну (МБТ–) за посівом	5	3,5
		Перервано лікування (низька прихильність)	3	2,1
		Перервано лікування (ПР 3–4-ї стадії, неможливість ХТ)	2	1,4
		Помер від ТБ	1	0,7
		Помер від інших причин	3	2,1
		Діагноз знято	1	0,7
Продовжують лікування із бедаквіліном на базі НІФП НАМНУ	Заплановано 6 міс призначення бедаквіліну	9	6,3	
	Заплановано 6 міс призначення бедаквіліну	29	20,1	
	Лікують бедаквіліном понад 6 міс	55	38,2	
	Лікують бедаквіліном понад 13,5 міс	2	1,4	
Разом		144	100	

- Отримання бедаквіліну та набір хворих для лікування (липень 2017 р. – вересень 2018 р.).
- Взяття останнього хворого на лікування (вересень 2018 р.).
- Формування остаточного звіту та рекомендацій щодо ефективного способу запровадження нових протитуберкульозних препаратів в Україні.

Відбір хворих із пілотних регіонів та лікування бедаквіліном на базі НІФП НАМНУ здійснювалися відповідно до Протоколу впровадження нових АМБП, ухваленого наказом НІФП НАМНУ щодо впровадження бедаквіліну в рамках наукової теми відділу ХРТБ. Протоколом передбачалися:

- відбір хворих за чіткими критеріями введення та з урахуванням критеріїв вилучення;
- опис чіткого покрокового алгоритму дій щодо діагностики, лікування, моніторингу хворих, дій у разі виникнення ПР та відривів від лікування, компонентів психологічної підтримки;
- призначення лікування за рекомендаціями ВООЗ: як мінімум 4–5 ефективних АМБП, 3 із них із бактерицидною дією, 2 – зі стерилізуючою. Основними препаратами схеми є бедаквілін, лінезолід, клофазимін;
- вирішення організаційних питань щодо госпіталізації, виписки та динамічного спостереження після виписки за хворими;
- порядок здійснення хворим, що отримують бедаквілін у рамках Проекту, контрольованого відео-ДОТ лікування.

Розподіл хворих за місцем проживання в областях:

- Київська – 50 (34,7%) хворих;
- Миколаївська – 27 (18,8%) хворих;
- Харківська – 35 (24,3%) хворих;
- Львівська – 13 (9,1%) хворих;

– Одеська – 19 (13,2%) хворих.

Розподіл хворих за профілем резистентності:

- МРТБ та РМРТБ – 35 (24,3%) хворих;
- РРТБ – 109 хворих (75,7%) хворих.

Розподіл хворих за анамнезом попереднього лікування:

- нові випадки – 60 (41,7%) хворих;
- ліковані раніше з приводу туберкульозу – 84 (58,3%) хворих.

Структуру хворих станом на вересень 2018 р. наведено в таблиці.

Отже, завершили лікування із бедаквіліном та виписані з НІФП НАМНУ 49 (34%) хворих із таким результатом:

- *сприятливий*: у 3 (2,1%) хворих лікування завершено із результатом «вилікування»; у 36 (25,0%) його успішно продовжують амбулаторно на базі ПТД за місцем проживання. У всіх хворих на момент виписки припинилося бактеріовиділення (за методом посіву).
 - Отримали один курс бедаквіліну 34 (23,6%) хворі. Із них РРТБ виявлено у 23 (67,5%) хворих, але неефективно лікованих раніше АМБП II ряду було тільки 8 (22,9%), що є позитивним прогнозом стосовно вилікування без продовження прийому бедаквіліну довше 6 міс.
 - 5 (3,5%) хворих отримали два повних курси бедаквіліну (13,5 міс). У 3 із них лікування завершено із результатом «вилікування»: в усіх припинилося бактеріовиділення на 1–2-му місяці лікування, повністю розсмокталися інфільтративно-вогнищеві зміни в легенях та загоїлися порожнини розпаду, із мінімальними залишковими змінами після туберкульозу. Додатково: в усіх після відміни бедаквіліну було неможливо сформувати адекватну схему хіміотерапії

(що також було однією з причин завершення лікування). Двом хворим продовжили лікування до 18–20 міс основного курсу АМБТ — без бедаквіліну;

- *несприятливий*: отримано у 8 (5,6%) хворих, у 1 (0,7%) діагноз туберкульоз було знято (діагностовано онкопатологію, що підтверджено гістологічно). У 2,1% випадків було «перерване лікування» з причини низької прихильності (самовільно припинили лікування на тлі зловживання алкоголем). У 1,4% «перерване лікування» зумовлене виникненням ПР 3–4-го ступеня та відміною АМБТ (на тлі декомпенсованого цукрового діабету та хронічного панкреатиту, коли неможливо було ліквідувати або зменшити вияви ПР). Троє хворих померли протягом 2 міс лікування (в усіх на початок лікування були некурабельні процеси): у 1 (0,7%) з новим випадком МРТБ — генералізований туберкульоз легень та органів черевної порожнини (причина смерті — ТЕЛА), у 1 (1,4%) був виразний імунодефіцит на тлі курабельного туберкульозного процесу в легенях та розвиток тяжкого синдрому відновлення імунної системи (СВІС) (причина смерті — ВІЛ); у 1 (0,7%) — некомпенсована онкопатологія на тлі курабельного туберкульозного процесу в легенях (причина смерті — лімфолейкоз); 1 (0,7%) хворий помер на амбулаторному етапі не від туберкульозу.

Продовжують лікування із бедаквіліном на базі НІФП НАМНУ станом на вересень 2018 р. 95 хворих (усі лікуються із позитивним результатом без ознак неефективності або прогресування туберкульозу):

- тільки 9 (6,3%) хворих планують виписати після завершення одного курсу бедаквіліну;
- у 55 (38,2%) розпочато 2-й курс бедаквіліну;
- у 2 (1,4%) хворих розпочато 3-й курс бедаквіліну;
- у 29 хворих планують продовжити прийом бедаквіліну довше 6 міс, і цю потребу буде покрито за рахунок курсів бедаквіліну, замовлених НІФП НАМНУ повторно.

Безпечність АМБТ із введенням бедаквіліну була так само важливою, як і ефективність. Усім хворим застосовують всі складові aDSM: профілактику ПР (включно з повноцінним моніторингом), лікування та реєстрацію ПР у автоматизованій інформаційній системі з фармаконагляду із встановленням причинно-наслідкового зв'язку щодо виникнення ПР та підозрюваного АМБП. СПР подають у Глобальний фонд лікарських засобів (Global Drug Facility).

У 110 (76,4%) хворих застосовували пацієнт-орієнтовану модель контрольованого лікування, з використанням відео-ДОТ (якщо немає бакте-

ривиділення за мазком та можливості щоденного відеозв'язку). Залучали заходи для формування прихильності до лікування (психологічна підтримка протягом лікування в НІФП НАМНУ) для всіх хворих.

Роботу виконано за кошти держбюджету.

Результати та обговорення

За рік роботи за проектом (від червня 2017 р. до вересня 2018 р.) у хворих, котрі розпочали лікування із бедаквіліном на базі НІФП НАМНУ, отримано такі попередні результати:

- лікуються (або завершили лікування) із позитивним ефектом та хорошим прогнозом 134 (93,1%) хворих;
- померли 4 (у 1 був некурабельний туберкульозний процес від початку лікування, у 1 — СВІС та у 1 — тяжка супутня патологія, 1 помер на амбулаторному етапі не від туберкульозу);
- перервали лікування 5 (3 — з причини низької прихильності, 2 — через декомпенсацію супутніх захворювань, що унеможливило подальше застосування хіміотерапії);
- у 1 пацієнта діагноз туберкульозу знято.

Лікування із використанням нових АМБП було досить безпечним (рис. 1).

У хворих зареєстровано 81 (56,3%) ПР, із них СПР виникли у 7 (4,9%). А саме: декомпенсація сечокам'яної хвороби (госпіталізація у спеціалізований стаціонар); судомний напад (загроза життю); гострий живіт (госпіталізація у спеціалізований стаціонар), галюцинації (загроза життю); 3 померли в стаціонарі. Жодна із них не була пов'язана із бедаквіліном. Найчастіше виникали диспепсичні розлади та анемія, психоневрологічні та нефротоксичні ПР. Жодна із цих реакцій не була пов'язана з бедаквіліном. Зв'язок ПР із бедаквіліном: у 11 хворих ПР не могли встановити, на який конкретно препарат реакція, тому «підозрюваним препаратом» були всі АМБП, у тому числі бедаквілін. Кардіотоксичні порушення були у 2 хворих, подовження інтервалу QT, пов'язане із бедаквіліном, — тільки у 1 хворого із 144. Таким чином, пов'язані з бедаквіліном ПР виникли у 12 (8,3%) хворих.

Особливості формування схеми антимікобактеріальної терапії із введенням бедаквіліну представлено на рис. 2.

Отже, основними препаратами у схемах лікування (крім бедаквіліну) були лінезолід, цикloserин та клофазимін), що повністю відповідає останньому оновленню ВООЗ щодо принципів АМБТ. Карбапеніми потрібні для 20% хворих на весь курс лікування. Також встановлено, що карбапеніми передусім потрібні для хворих, раніше

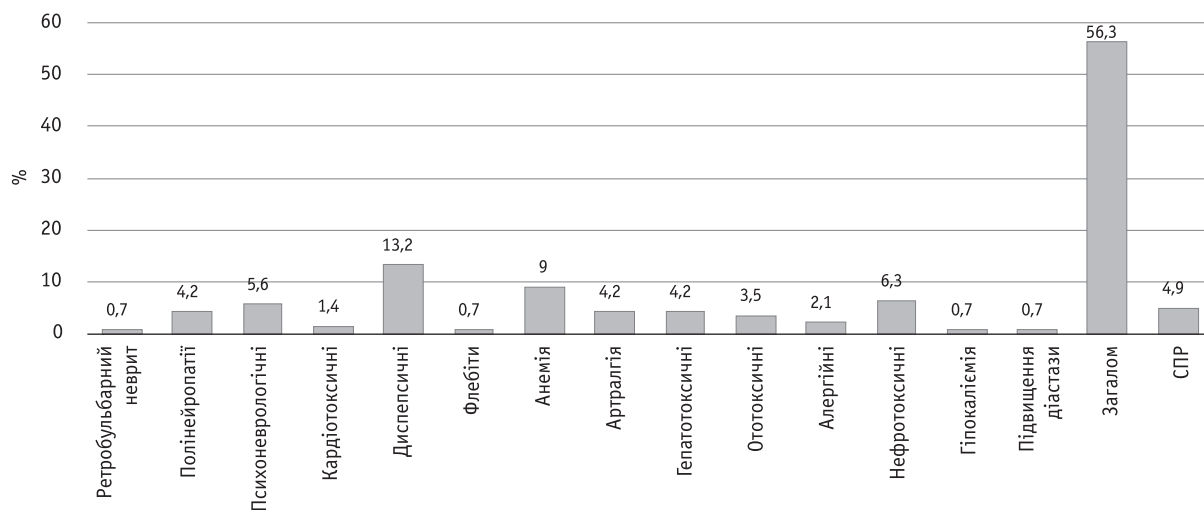


Рис. 1. Основні ПР у хворих, що отримували АМБТ із бедаквіліном

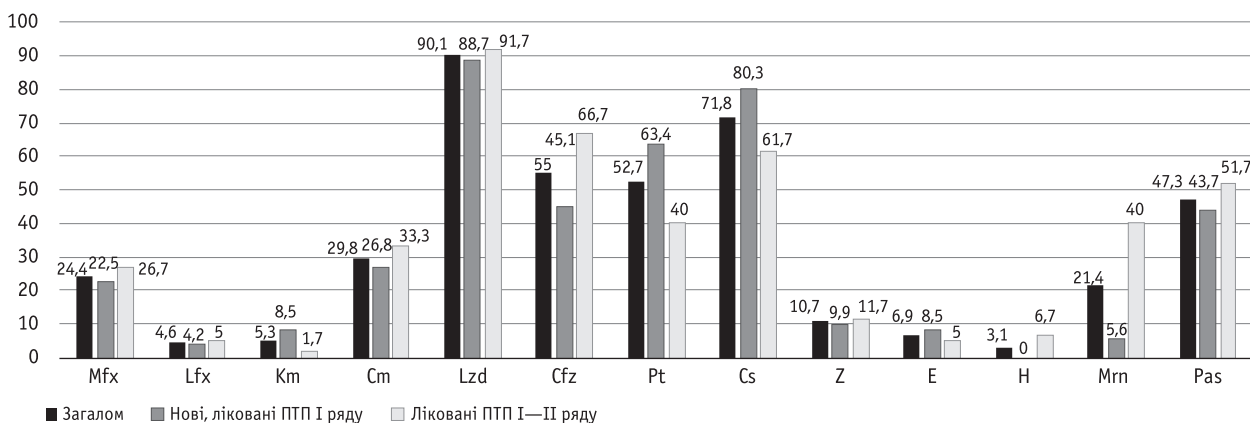


Рис. 2. Співвідношення введення до режимів АМБТ різних АМБП, %

неефективно лікованих АМБП 2-го ряду, оскільки у них повністю втрачені бактеріостатичні препарати та не набирається достатньої кількості АМБП для формування ефективної схеми. Якщо буде доступ до обох нових АМБП, карбапенемами можна замінити на деламанід або за потреби призначати одночасно (в разі резистентності/непереносності/досвіду неефективного використання лінезоліду або клофазиміну). Якщо є досвід використання у неефективній схемі лінезоліду і клофазиміну (разом із іншими АМБП), режим лікування немає можливості сформувати навіть за умови призначення бедаквіліну і деламаніду одночасно. Фторхінолони та ін'єкційні препарати втрачають актуальність у разі формування схем. Тільки у четвертій частини пацієнтів є потреба в моксифлоксацині та капреоміцині.

Заходи щодо формування прихильності до лікування (психологічна підтримка протягом лікування в НІФП НАМНУ) сприяли зростанню рівня прихильності з середнього до високого на 20% та підвищенню рівня знань про туберкульоз з низького до середнього на 25%.

Результатом використання пацієнт-орієнтованих моделей (залучення відео-ДОТ до контролю за прийманням ліків) було те, що жоден хворий, котрий отримував лікування під контролем відео-ДОТ, не перервав лікування.

Таким чином, запорукою високих результатів лікування стали такі фактори:

- оцінка прихильності лікування до його початку (визначення рівня прихильності до лікування);
- правильний відбір пацієнтів із урахуванням збереженості резервів АМБТ (можливість сформувати адекватну схему);
- залучення заходів щодо формування прихильності до лікування (психологічна підтримка протягом лікування в НІФП НАМНУ);
- пацієнт-орієнтовані моделі лікування (залучення відео-ДОТ для контролю за лікуванням).

Основні рекомендації для практичних лікарів щодо правильного впровадження нових препаратів

1. Лікування можна розпочинати за умови забезпечення комплексу орієнтованих на потреби пацієнта послуг:

- можливість визначення рівня прихильності до лікування у кожного хворого, із адресним соціальним супроводом кожного пацієнта (психологічна підтримка протягом періоду лікування та інша допомога — адресно за потреби); хворим із низькою прихильністю та/або залежностями забезпечити допомогу неурядових організацій та/або належних спеціалістів (нарколог, психіатр, інфекціоніст та ін.);
 - наявність вірогідних лабораторних даних, отриманих з лабораторій, що успішно проходять регулярний контроль якості досліджень;
 - індивідуалізоване лікування, сформоване за принципами максимальної ефективності та безпечності;
 - доступ до повноцінного моніторингу безпечності лікування (ПР) на будь-якому етапі надання медичної допомоги;
 - різні моделі надання медичної допомоги залежно від потреб та побажання хворих (як варіант — відео-ДОТ).
2. Лікування можна розпочинати тільки маючи детальний протокол (СОП) щодо впровадження нових АМБП у області, затверджений в Управлінні охорони здоров'я.
 3. Основні показання для призначення нових АМБП:
 - розширена резистентність або ризик РРТБ (виявлені якомога раніше, бажано — за МГ-методами);
 - прерозширена резистентність;
 - повторні курси із використанням АМБП II ряду (НЛ та РТБ МРТБ) незалежно від результату тесту медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу.
 4. Показання для продовження прийому бедаквіліну довше 6 міс (коли неможливо призначити після відміни бедаквіліну 4 ефективних АМБП):
 - хворі із розширеною резистентністю МБТ незалежно від досвіду попереднього лікування туберкульозу (винятком можуть бути нові випадки із резистентністю не до всіх ін'єкційних та/або фторхінолонів);
 - хворі із прерозширеною резистентністю МБТ, раніше ліковані АМБП II ряду;
 - водночас для всіх хворих із резистентністю до фторхінолонів потрібно розглядати доцільність продовження прийому бедаквіліну довше 6 міс (враховувати результати тесту медикаментозної чутливості МБТ, молекулярно-генетичних досліджень, клінічну, бактеріологічну, рентгенологічну динаміку) та у кожному випадку виносити індивідуалізоване клінічне рішення.
 5. У всіх хворих перед початком лікування потрібно оцінювати рівень прихильності. У разі низького рівня або для людей із алкогольною чи іншою залежністю надати максимальний соціальний супровід та можливість лікувати залежності. **ТІЛЬКИ ПІСЛЯ ЦЬОГО** призначити лікування із новими АМБП. Без формування достатнього рівня прихильності (без пропусків) лікування призначити не можна.
 6. Хворим із середнім або високим рівнем прихильності достатньо застосування психологічної підтримки (інші варіанти — за потребою).
 7. Особливості АМБТ для хворих із новими АМБП:
 - режим АМБТ призначити тільки тоді, коли можна сформулювати режим відповідно до принципів ВООЗ: як мінімум 5 ефективних АМБП, 3 із них повинні бути із бактерицидною дією, 2 — зі стерилізуючою дією;
 - основними препаратами схеми є бедаквілін, лінезолід, клофазимін (на весь курс лікування);
 - для 20% хворих потрібно мати карбапенеми на весь курс лікування;
 - усі ці АМБП потрібно мати у достатній кількості для хворих, що розпочнуть лікування із новими АМБП (на весь курс лікування). Якщо буде доступ до обох нових АМБП, карбапенеми можна замінити на деламанід (або розраховувати, що 10% від загальної потреби — на карбапенеми та 10% — на деламанід);
 - формула для розрахунку деламаніду: (кількість дітей на МРТБ/РРТБ) + (кількість ВІЛ-інфікованих на преРРТБ та РРТБ) + (10% загальної кількості хворих на преРРТБ та РРТБ — для хворих, котрим буде рекомендовано одночасне призначення бедаквіліну та деламаніду);
 - продовження призначення бедаквіліну тривалістю понад 6 міс потребуватимуть 70% хворих.

Висновки

Перед початком лікування із застосуванням нових препаратів потрібно оцінити прогноз щодо вилікування за критеріями: збереження резервів антимікобактеріальної терапії; сформована прихильність хворих до лікування.

Лікування новими препаратами можна розпочинати лише за умови достатнього запасу всіх антимікобактеріальних препаратів, передусім перепрофільованих (лінезоліду, клофазиміну, карбапенемів) для можливості курсового призначення їх хворим; наявності вірогідних лабораторних даних, отриманих з лабораторій, що

успішно проходять регулярний контроль якості досліджень; доступ до повноцінного моніторингу безпечності лікування на будь-якому етапі надання медичної допомоги; залучення різних

моделей надання медичної допомоги залежно від потреб та бажання хворих (пріоритетний — відео-ДОТ); психологічної підтримки для усіх хворих.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Н.А. Литвиненко, Ю.І. Фещенко, К.О. Гамазіна, О.В. Павлова; збір матеріалу — М.В. Погребна, Ю.О. Сенько, Л.В. Щербакова, О.П. Чоботар, В.В. Давиденко, О.Л. Боророва, Ю.О. Патюк, А.І. Барбова; обробка матеріалу — Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько; написання тексту — Н.А. Литвиненко; статистичне опрацювання даних — Н.А. Литвиненко; редагування тексту — М.В. Погребна, Ю.О. Сенько.

Список літератури

1. Петренко В.И., Разнатовская Е.Н., Радыш А.В. Побочные реакции противотуберкулезных препаратов: учеб. пос.— К.: ООО «ВИТ-А-ПОЛ», ЧП «ІНПОЛ ЛТМ», 2014.— 104 с.
2. Фещенко Ю.І. та ін. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/віл-інфекція/СНІД): метод. пос. для лікарів.— К., 2016.— 93 с.
3. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 // U.S. department of health and human services: NCI, 2010.— 196 p.
4. Guglielmetti L. et al. Compassionate Use of Bedaquiline for the Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Interim Analysis of a French Cohort // Clin. Infect. Dis.— 2015.— Vol. 60 (2).— P. 188—194.
5. Kakkar A.K., Dahiya N. Bedaquiline for the treatment of resistant tuberculosis: Promises and pitfalls // Tuberculosis.— 2014.— Vol. 94 (4).— P. 357—362.
6. Kim Y.W. et al. Evaluation of Xpert® MTB/RIF assay: diagnosis and treatment outcomes in rifampicin-resistant tuberculosis // Int. J. Tub. Lung Dis.— 2015.— Vol. 19 (10).— P. 1216—1221.
7. Pontali E. et al. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence // Eur. Respir. J.— 2016.— Vol. 4 (2).— P. 394—402.
8. Pymetal A.S. Bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // Eur. Respir. J.— 2016.— Vol. 47.— P. 564—574.
9. WHO Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis/WHO: Geneva, 2018.— 7 p.
10. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis — 2016 update/WHO: Geneva, 2016.— 60 p.

Н.А. Литвиненко¹, Ю.І. Фещенко¹, К.О. Гамазіна², О.В. Павлова², М.В. Погребна¹, Ю.О. Сенько¹, Л.В. Щербакова¹, О.П. Чоботар¹, В.В. Давиденко¹, О.Л. Боророва¹, Ю.О. Патюк¹, А.І. Барбова¹

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

²РАТН, Киев

Первые результаты внедрения бедаквилина у больных мультирезистентным туберкулезом в Украине: рекомендации для практических врачей

Цель работы — внедрить подходы по правильному использованию новых и перепрофилированных лекарств при лечении мультирезистентного туберкулеза.

Материалы и методы. Внедрение бедаквилина проходило в рамках пилотного проекта Challenge TB («Вызов туберкулезу»), который реализуется в Украине организацией РАТН совместно с KNCV (Королевский голландский союз контроля за туберкулезом) и при поддержке USAID, на клинической базе отдела химиорезистентного туберкулеза ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины».

Внедрение бедаквилина осуществлялось в условиях обязательного применения современных методик ранней диагностики расширенной резистентности микобактерий туберкулеза и современных принципов лечения химиорезистентного туберкулеза. В статье описаны характеристики 144 больных химиорезистентным туберкулезом, которым назначили бедаквилин с июня 2017 г. по сентябрь 2018 г., по анамнестическим и клинико-лабораторным показателям; процесс лечения больных, который предусматривал использование современного алгоритма пошагового назначения антимикобактериальных препаратов, который должен был включать не менее четырех эффективных из них и минимум два — с бактерицидным действием.

Результаты и обсуждение. Вылечены или продолжали лечение с положительным эффектом и прогнозом 134 (93,1%) пациента. Умерло 4 (2,8%) больных: у 1 был некурабельный туберкулезный процесс от начала лечения, у одного — синдром восстановления иммунной системы и у 1 — тяжелая сопутствующая патология, один умер на амбулаторном этапе не от туберкулеза. Прервали лечение 5 (3,5%) больных: 3 — по причине низкой приверженности, 2 — по причине декомпенсации сопутствующих заболеваний, что сделало невозможным дальнейшее применение химиотерапии; диагноз туберкулеза снят у 1 (0,7%) больного.

Выводы. Перед началом лечения больных новыми препаратами нужно оценить прогноз относительно излечения по критериям: сохранение резервов антимикобактериальной терапии; приверженность больных к лечению. Дополнительно к этому лечение новыми препаратами можно начинать только при условии: достаточного запаса всех антимикобактериальных препаратов, в первую очередь — перепрофилированных (линезолида, клофазимина, карбапенемов), для возможности курсового назначения больным; наличия достоверных лабораторных данных, полученных из лабораторий, которые успешно проходят регулярный контроль качества исследований; доступа к полноценному мониторингу безопасности лечения на любом этапе оказания медицинской помощи; привлечения различных моделей оказания медицинской помощи в зависимости от потребностей и пожелания больных (приоритетно — видео-ДОТ); психологической поддержки для всех больных.

Ключевые слова: бедаквилин, новые препараты, мультирезистентный туберкулез.

N.A. Lytvynenko¹, Yu.I. Feshchenko¹, K.O. Gamazina², O.V. Pavlova², M.V. Pogrebna¹, Yu.O. Senko¹, L.V. Sherbakova¹, O.P. Schebotar¹, V.V. Davudenko¹, O.L. Bororova¹, Yu.O. Patiuk¹, A.I. Barbova¹

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

²PATH, Kyiv, Ukraine

First results of the introduction of bedaquiline for patients with multidrug resistant tuberculosis in Ukraine: recommendations for practical doctor resume

Objective — to implement approaches for the proper use of new and reprogrammed drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis.

Materials and methods. Such an implementation took place within the pilot project Challenge TB implemented in Ukraine by PATH in association with the KNCV (Royal Dutch Society for TB Control) and supported by USAID at the clinical base of the department of drug-resistant tuberculosis SO «National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine».

The introduction of bedaquiline was carried out under the condition of the rapid detection of the XDR and modern principles of treatment of drug-resistant tuberculosis. The article describes: the characteristic of 144 patients with drug-resistant tuberculosis, which were included in the treatment with bedaquiline from 07.2017 to 09.2018, according to anamnestic, clinical and laboratory indicators; the process of treatment of these patients, which provided for the use of a modern algorithm for the step-by-step prescribing of antimycobacterial drugs, which was supposed to include at least 4 effective ones, and at least 2 — with bactericidal action.

Results and discussion. Among the total number of patients, 134 (93.1 %) patients were treated or continued treatment with a positive effect and a forecast for treatment. Were received «death» in 4 (2.8 %) patients: non-curable TB process from the beginning of treatment — in 1 patient, severe concomitant pathology — in 1 patient; IRIS — in 1 patient and 1 patient died at the ambulatory phase, not TB. Interrupted treatment were received in 5 (3.5 %) patients: low adherence to treatment — in 3 patients, critically ill of the concomitant diseases which not used antituberculosis drugs — in 2 patients; TB diagnosis was performed in 1 (0.7 %) patient.

Conclusions. Before starting treatment for patients with new drugs, it is necessary to estimate the prognosis for treatment according to the criteria: preservation of reserves of antimycobacterial therapy; the developed adherence to treatment. In addition to this, treatment with new drugs can only be initiated provided: a sufficient supply of all antimycobacterial drugs, in the first place re-profiled (linzolid, clophasimin, carbapenems), for the possibility of their course appointment to the patient; the availability of reliable laboratory data from laboratories that successfully undergo regular quality control studies; access to full-scale monitoring of the safety of treatment at any stage of the provision of medical care; at traction of different models of medical care provision, depending on needs and wishes of patients (priority — video-DOТ); psychological support for all patients.

Key words: bedaquiline, new drugs, multidrug resistant tuberculosis.

Контактна інформація:

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



І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, Я.В. Хижня, Т.В. Романенко
Сумський державний університет

Значення ультрасоноскопії для раннього виявлення синдрому плеврального випоту

Мета роботи — вивчити значення ультрасоноскопії для вчасного виявлення синдрому плеврального випоту з огляду на характер змін, рівень променевого навантаження та розвиток і поширеність плевральних нашарувань.

Матеріали та методи. Обстежено 329 хворих із синдромом плеврального випоту, яких було розподілено на дві групи. До основної групи увійшли 142 особи, базовим методом променевої діагностики у яких була традиційна рентгенографія; до групи порівняння — 187 хворих, базовим методом променевої діагностики при цьому була ультрасоноскопія, яку доповнювали рентгенографією.

Результати та обговорення. Після первинного променевого дослідження 134 (94,4%) хворим основної групи виставлено діагноз синдрому плеврального випоту, і їх скеровано до спеціалізованої клініки для верифікації процесу. У групі ж порівняння плевральний випіт виявлено лише у 10 (5,3%) хворих. Жодної зміни на рентгенограмах не виявлено у 52 (27,8%). Їх лікували за місцем проживання з приводу «неврологічних», «терапевтичних» та «хірургічних» захворювань. У інших 125 (66,9%) хворих діагностовано «пневмонію», і їх також лікували за місцем проживання в дільничних чи районних лікарнях. Таким чином, верифікація діагнозу затримувалася у середньому на 3–4 тиж.

Під час торакоскопії нашарування констатовано у 43 (30,3%) хворих основної групи і у 156 (83,4%) групи порівняння, що частіше в 2,8 разу. При цьому нашарування площею від 2 до 4% зафіксовано у 33,1% хворих з групи порівняння, що частіше, ніж у основній, в 2,9 разу. Нашарування поширеністю від 5 до 6% площі тіла у групі порівняння виявлено у 58 (31,0%) осіб, що частіше у 7,4 разу, ніж у основній. Нашарування понад 6% у групі порівняння зауважено у 10,7%, а у основній їх не було зовсім.

Висновки. Використання ультрасоноскопії у комбінації з рентгенографією органів грудної порожнини дає змогу виявити плевральний випіт у 94,4% хворих з підозрою на синдром плеврального випоту та прискорити діагностику захворювання на 3–4 тиж.

За рахунок раннього виявлення плеврального випоту за методом ультрасоноскопії та рентгенографії органів грудної порожнини з подальшою торакоскопією плевральні нашарування виявляють у 2,8 разу рідше порівняно з хворими, обстеженими лише рентгенологічно. Нашарування площею 2–4% констатовано у 11,3% хворих основної групи та 33,1% з групи порівняння; площею 5–6% — у 4,2 та 31,0% відповідно. Ураження плеври площею понад 6% не розвиваються у хворих основної групи, а у хворих групи порівняння їх виявляють у 10,7%.

Ключові слова

Синдром плеврального випоту, рентгенографія, ультрасоноскопія, плевральні нашарування.

З кінця минулого століття в усьому світі ситуація щодо туберкульозу залишається напруженою. Особливу напругу вносить поширення ВІЛ-інфекції. Так, у 2017 р. виявлено до 10 млн нових випадків туберкульозу, що спричинив

приблизно 1,3 млн смертей ВІЛ-негативних осіб. Разом із тим серед ВІЛ-позитивних зареєстровано ще 300 000 смертей від туберкульозу [12]. Глобальну загрозу поєднання цих двох інфекцій становить і в нашій країні. Відомо, що Україна входить до 5 країн з максимальною захворюваністю на ВІЛ/туберкульоз [10]. Не додає оптимізму і сусідство з Російською Федерацією, яка,

за визначенням ВООЗ, у 2017 р. увійшла до 30 країн з найбільшим тягарем туберкульозу та трійки щодо захворюваності на мультирезистентний туберкульоз [12].

Хоча у світі зменшувався рівень захворюваності на туберкульоз у середньому на 2% щорічно, ситуація викликає занепокоєння. За даними ВООЗ [12], у 2017 р. серед уперше діагностованих випадків та рецидивів питома вага позалегенового туберкульозу становила 14%.

Частота туберкульозного плевриту останнім часом також помітно зросла. Колись туберкульоз плеври займав до 7% у вперше виявлених хворих на туберкульоз [2], нині може сягати і 31% [11]. У 25–45% осіб із несвоєчасно діагностованим туберкульозом і, відповідно, недостатньо пролікованих через деякий термін розвиваються різні форми туберкульозу легень [2, 8], лікування яких у більшості випадків натикається на значні труднощі. Окрім цього, в структурі смертності 1–2% летальних наслідків припадає на туберкульоз плеври [7]. Відповідно це вимагає значного збільшення фінансових витрат.

Діагностувати захворювання плеври, а особливо туберкульозне її ураження, непросто, адже захворювання не має патогномонічних ознак. Окрім цього, плевральна порожнина мало доступна для об'єктивного дослідження [5].

Синдромально захворювання плеври найчастіше виявляються нагромадженням плеврально-го випоту, болем та задишкою. Незалежно від етіології захворювання синдром плеврального випоту (СПВ) є найстабільнішим. Саме тому першим етапом діагностики захворювань плеври є виявлення цього синдрому, що майже тотожне встановленню захворювання плеври, оскільки СПВ має туберкульозний генез у 65–67% хворих [2, 5]. Сучасний лікар володіє різними методами встановлення СПВ, що ґрунтуються на фізикальних та променевих дослідженнях. Описано 11 типів рентгено-морфологічних ознак, які у більшості випадків нагадують різноманітні захворювання легень, більшість яких належать до пневмоній [2]. З огляду на це хворих тривалий час лікують з приводу різноманітних захворювань амбулаторно чи стаціонарно. Окрім фтизіатрів та пульмонологів, їх лікують сімейні лікарі, травматологи, нейрохірурги, невропатологи, дерматологи та ін. [1–3, 5]. Безсумнівно, діагностикою хвороб плеври мають займатися торакальні хірурги та фтизіохірурги [3, 4, 9]. Попри це, від перших виявів захворювання плеври до потраплення хворих у поле зору торакального хірурга минає від кількох тижнів до 12–15 міс [3].

За цей час хворий проходить кілька променевих обстежень, серед яких і комп'ютерна томо-

графія, отже, людина зазнає значного променевого навантаження [6].

Протягом цього часу на плевральних листках нагромаджується значна кількість фібрину, що значно ускладнює, а іноді унеможливує візуальне обстеження плевральних листків, яке залишається провідним об'єктивним методом діагностики захворювань плеври [2]. Доведено, що поява і поширеність плевральних нашарувань та спайок корелює з терміном, що минає від маніфестації захворювання до ендоскопічного дослідження. Якщо лікування розпочинали після 15 днів від маніфестації процесу, нашарування спостерігали у 77,8% хворих [4]. Спайки, що утворюються в плевральній порожнині, спричинюють порушення її функцій і діафрагми та поступово призводять до розвитку дихальної недостатності [9]. Схожі наслідки супроводжують і хронічні процеси в плеврі, з якими нерідко хворі вперше потрапляють до торакального хірурга [2, 9].

Актуальність проблеми. Встановлено, що несвоєчасно діагностований туберкульоз плеври значно тяжче піддається лікуванню, з одного боку, а з іншого — у 65% він може трансформуватися в легеневий специфічний процес різної поширеності [7] та у позалегеновий туберкульоз [2, 7]. Таким чином, неправильний аналітичний підхід до анамнезу, маніфестації процесу та його перебігу, неврахування рентгенологічних змін та незіставлення їх із клінікою призводять до помилкових діагнозів і тривалого неетіопатогенетичного лікування, що може призвести до пролонгації туберкульозного захворювання за легеневим чи позалегеновим типом. Це визначає актуальність проблеми і потребу в її розв'язанні під час надання медичної допомоги населенню.

Мета роботи — вивчити значення ультрасоноскопії для вчасного виявлення синдрому плеврального випоту з огляду на характер змін, рівень променевого навантаження та розвиток і поширеність плевральних нашарувань.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням було 329 хворих із СПВ, яких було розподілено на дві групи. До основної групи увійшли 142 особи, до групи порівняння — 187. У основі обстеження хворих групи порівняння базовим методом променевої діагностики була традиційна рентгенографія. Хворих основної групи обстежували згідно з алгоритмом діагностики захворювань плеври, базовим методом променевої діагностики при цьому була ультрасоноскопія, яку доповнювали рентгенографією відповідно до наказів МОЗ України. Основним методом спеціального інва-

Таблиця 1. Характер змін, виявлених під час променевого дослідження у хворих

Група	Зміни									
	Не виявлено		I—IV тип СПВ за типом «пневмонії»		V—XI тип СПВ за типом «пневмонії»		СПВ		Загалом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основна	8	5,6	—	—	—	—	134	94,4	142	100,0
Порівняння	52	27,8*	63	33,7	62	33,2	10	5,3*	187	100,0

Примітка. * Статистично підтверджена різниця між показниками хворих основної та групи порівняння ($p < 0,05$).

зійного обстеження була торакоскопія з біопсією і подальшим морфологічним дослідженням.

Результати та обговорення

Серед хворих основної групи мешканців міста було 83 (58,5%), а селян — 59 (41,5%). З групи порівняння в містах проживали 123 (65,8%) хворих, на селі — 64 (34,2%; $p > 0,05$).

Переважаю кількість хворих у обох групах склали чоловіки: 115 (81,0%) у основній групі і 138 (73,8%) у групі порівняння ($p > 0,05$).

Після первинного променевого дослідження (ультрасоноскопія та рентгенографія ОГК) у 134 (94,4%) хворих основної групи встановлено синдромний діагноз плеврального випоту, і всіх їх було одразу скеровано до спеціалізованої клініки для верифікації процесу (табл. 1). У 8 (5,6%) осіб під час первинного обстеження випоту не виявлено, а клініко-лабораторно підтверджено пневмонію, з приводу якої їх лікували за місцем проживання. Після неефективного лікування «пневмонії» протягом 15—18 днів їх скеровували в клініку для диференціальної діагностики.

У групі порівняння традиційну рентгенографію застосовано у 138 (73,8%) осіб, а флюорографію — у 49 (26,2%). Лише у 10 (5,3%) хворих виявлено плевральний випіт, і їх скеровано до клініки для торакоскопічної діагностики. Жодної зміни на рентгенограмах не виявлено у 52 (27,8%) осіб, і клінічно їм виставлено інші діагнози. Вони лікувалися за місцем проживання з приводу «неврологічних», «терапевтичних» та «хірургічних» захворювань. У інших 125 (66,9%) хворих запідозрену клініцистами «пневмонію» підтвердили рентгенологічно, і їх лікували за місцем проживання у дільничних чи районних лікарнях. Динамічне рентгенологічне обстеження проводили двічі. Лише після повторного обстеження (на 18—20-ту добу) постало питання про синдром плеврального випоту, і хворих скерували в клініку для спеціалізованого дообстеження.

Під час ретроспективного вивчення рентгенограм (у процесі первинного рентгенологічного дослідження) у 63 (33,7%) хворих групи порів-

няння виявлено нагромадження плеврального випоту за I—IV типом, а у 62 (33,2%) — СПВ за V—XI типом [2].

Під час первинного обстеження 187 хворих групи порівняння виконано 531 рентгенограму, з них 49 — флюорографії. У середньому кожного хворого було опромінено у 0,8 мЗв. І це лише під час первинної синдромальної діагностики. Хворих основної групи опромінено на 0,25 мЗв, оскільки ультрасоноскопія променевого навантаження не несе, а рентгенограма була лише одна.

Тривалість процесу від перших його виявів до торакоскопії позначилася на утворенні плевральних нашарувань кількісно і якісно. Площу ураження плеври вивчали за методом «долоні», вважаючи, що вона у середньому дорівнює 1,2% площі тіла. Емпірично встановлено, що передня і бічна поверхні плевральної порожнини становлять у середньому по три долоні (3,6%) поверхні тіла. Таку ж саму площу мають медіастинальна та діафрагмальна поверхні; задня поверхня плеври становить 4,8% площі тіла.

У всіх 99 (100%) хворих основної групи (табл. 2), що звернулися до 4 тиж, нашарувань не виявлено, у 4—6 тиж вони зауважені у 37 (26,1%) хворих: до 2% площі тіла — у 21 (56,8%); від 2 до 4% — у 14 (37,8%); від 5 до 6% — у 2 (5,4%). Під час торакоскопії після 6 тиж нашарування були поширенішими, але тільки у 6 (4,2%) осіб: від 2 до 4% — у 2 (33,3%); від 5 до 6% — у 4 (66,7%). Отже, поширеність нашарувань у хворих основної групи до 2% поверхні тіла спостерігалася у 21 (14,8%) хворого; від 2 до 4% — у 16 (11,3%); від 5 до 6% — у 6 (4,2%). Таким чином, у цій групі хворих незначну поширеність плевральних нашарувань (до 2%) засвідчено у 14,8% хворих, поширеність нашарувань понад 2% поверхні тіла — у 15,5%.

Хворих групи порівняння обстежували інвазійним методом практично на 4 тиж пізніше. З огляду на це до 6 тиж дослідження плевральні нашарування різної поширеності виявлено у 23 (12,3%) хворих (табл. 3). Нашарування до 2% поверхні тіла помічено у 3 (5,6%) хворих; від 2

Таблиця 2. Поширеність плевральних нашарувань, за даними ендоскопічного обстеження хворих основної групи

Термін після маніфестації, тиж	Поширеність нашарувань, %											
	0		До 2		2—4		5—6		Понад 6		Загалом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 4	99	69,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4—6	—	—	21	56,8	14	37,8	2	5,4	—	—	37	26,1
Після 6	—	—	—	—	2	33,3	4	66,7	—	—	6	4,2
Загалом	99	69,7	21	14,8	16	11,3	6	4,2	—	—	43	30,3

Таблиця 3. Поширеність плевральних нашарувань, за даними ендоскопічного обстеження хворих групи порівняння

Термін після маніфестації, тиж	Поширеність, %											
	0		До 2		2—4		5—6		Понад 6		Загалом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 6	31	57,4	3	5,6	12	22,2	6	11,1	2	3,7	23	12,3
6—8	—	—	13	13,5	29	30,2	35	36,5	19	19,8	96	51,3
Після 8	—	—	—	—	16	43,3	12	32,4	9	24,3	37	19,8
Загалом	31	16,6	16	8,6	62	33,1	58	31,0	20	10,7	156	83,4

до 4% — у 12 (22,2%); нашарування плеври від 5 до 6% — у 6 (11,1%). Поширеність нашарувань на плеврі понад 6% поверхні тіла зафіксовано у 2 (3,7%) осіб.

У 6—8 тиж нашарування на плеврі до 2% спостерігали у 13 (13,5%) хворих; від 2 до 4% — у 29 (30,2%); нашарування площею від 5 до 6% — у 35 (36,5%); понад 6% — у 19 (19,8%).

Після 8 тиж перебігу хвороби незначних уражень плеври (до 2%) не було; від 2 до 4% нашарування зафіксовано у 16 (43,3%) хворих; від 5 до 6% — у 12 (32,4%); понад 6% — у 9 (24,3%).

У групі порівняння плевральні нашарування поширеністю до 2% спостерігали у 16 (8,6%) осіб, що частіше, ніж у основній групі, в 1,7 разу ($p < 0,05$). Проте ці нашарування мало порушували процес ендоскопії і майже не заважали виконувати плевробіопсію, а відтак не впливали на результати гістологічних досліджень. Проте вже більші нашарування (від 2 до 4%) у групі порівняння зауважено у 33,1%, що частіше, ніж у основній, у 2,9 разу ($p < 0,05$). Нашарування поширеністю від 5 до 6% площі тіла у цій групі (порівняння) помічено у 58 (31,0%) осіб, що частіше у 7,4 разу, ніж у основній ($p < 0,05$). Нашарування понад 6% у групі порівняння виявлено у 10,7%, а у основній їх не було зовсім. Загалом під час ендоскопії нашарування констатовано у 43 (30,3%) хворих основної групи і у 156

(83,4%) групи порівняння, що частіше у 2,8 разу ($p < 0,05$). Це красномовно підтверджує ефективність застосування ультрасоноскопії для діагностики захворювань плеври, оскільки в 2,8 разу зменшує можливість суттєвих плевральних нашарувань, які на період ендоскопічного дослідження заважають візуальному діагностичному процесу, зменшують якість біопатів і ефективність гістологічного дослідження. Окрім цього, плевральні нашарування як матриці сприяють формуванню хронічного плевриту і призводять до значних функціональних втрат у майбутній реабілітаційний період.

Висновки

Використання ультрасоноскопії в комбінації з рентгенографією органів грудної порожнини дає змогу виявити плевральний випіт у 94,4% хворих з підозрою на СПВ та прискорити діагностику захворювання на 3—4 тиж.

За рахунок раннього виявлення плевального випоту за методом ультрасоноскопії та рентгенографії органів грудної порожнини з подальшою торакоскопією плевральні нашарування визначають у 2,8 разу рідше, ніж у хворих, обстежених лише рентгенологічно.

Перспективи подальших досліджень. Вивчити результати лікування хворих обох груп у близький та віддалений періоди.

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – І.Д. Дужий; збір та обробка матеріалу – Г.П. Олещенко; написання тексту – Г.П. Олещенко, Я.В. Хижня; статистичне опрацювання даних – Т.В. Романенко; редагування тексту – І.Д. Дужий.

Список літератури

1. Дужий І.Д., Піддубна Г.П., Голубничий С.О., Гресько І.Я. Синдром плеврального выпота і псоріаз // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень.— 2015.— Т. 3, № 4.— С. 589—595.
2. Дужий І.Д. Труднощі діагностики захворювань плеври.— Суми: ВВП «Мрія-1» ТОВ.— 560 с.
3. Дужий І.Д., Гресько І.Я., Дужий В.І., Олещенко Г.П. Шляхи подолання хірургічних помилок при больовому абдомінальному та торакальному синдромах // Клін. хір.— 2017.— № 1.— С. 43—47.
4. Крадинов А.И., Черноротова Е.В., Кочемазова Л.С. Актуальные вопросы лучевой диагностики сочетанной туберкулезной и ВИЧ-инфекции // Променева диагностика, променева терапія.— 2013.— № 1—2.— С. 24—25.
5. Ліскіна І.В. Патологічна анатомія плеври при її запальних та пухлинних ураженнях: дис. ...д-ра мед. наук: 14.03.02 — патологічна анатомія.— Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України.— К., 2007.— 333 с.
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 18.07.2001 р. № 295 «Про створення системи контролю та обліку індивідуальних доз опромінення населення при рентгенодіагностичних процедурах».
7. Петренко В.І., Долинська М.Г., Рознатовська О.М. Позалегеновий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ.— К.: ДКС центр, 2015.— 112 с.
8. Рабухин А.Е. Туберкулез органов дыхания.— М.: Москва, 1976.— 328 с.
9. Семенов Ю.Л., Горбулин А.Е. Плевриты.— К.: Здоров'я, 1983.— 181 с.
10. Супрун У. Концепція загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2017—2021 роки // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекції.— 2017.— № 1.— С. 5—11.
11. Light R.W. Pleural diseases / Light R.W.— 6th ed.— Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.— 524 p.
12. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report.— 2017.— Geneva: WHO; 2018. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.

И.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, Я.В. Хижня, Т.В. Романенко
Сумский государственный университет

Значение ультрасоноскопии для раннего выявления синдрома плеврального выпота

Цель работы — изучить значение ультрасоноскопии для своевременного выявления синдрома плеврального выпота, учитывая характер изменений, уровень лучевой нагрузки и развитие и распространенность плевральных наслоений.

Материалы и методы. Обследованы 329 больных с синдромом плеврального выпота, которые были разделены на две группы. В основную группу вошло 142 человека, базовым методом лучевой диагностики которых была традиционная рентгенография; в группу сравнения — 187 больных, базовым методом лучевой диагностики при этом была ультрасоноскопия, которая дополнялась рентгенографией.

Результаты и обсуждение. После первичного лучевого обследования 134 (94,4%) больным основной группы был установлен диагноз синдрома плеврального выпота, и они были направлены в специализированную клинику для верификации процесса. В группе же сравнения плевральный выпот был обнаружен только у 10 (5,3%) больных. Никаких изменений на рентгенограммах не найдено у 52 (27,8%) человек. Они получали лечение по месту жительства по поводу «неврологических», «терапевтических» и «хирургических» заболеваний. Остальным 125 (66,9%) больным установлен диагноз «пневмония», лечение которой проводилось по месту жительства в участковых или районных больницах. Таким образом, верификация диагноза задерживалась в среднем на 3—4 нед.

При торакоскопии наслоения констатированы у 43 (30,3%) человек основной группы и у 156 (83,4%) группы сравнения, что чаще в 2,8 раза. При этом наслоения площадью от 2 до 4% зафиксированы в 33,1% больных в группе сравнения, что чаще, чем в основной, в 2,9 раза. Наслоения распространенностью от 5 до 6% площади тела в группе сравнения наблюдались у 58 (31,0%) человек, что чаще в 7,4 раза, чем в основной. Наслоения более 6% в группе сравнения отмечены у 10,7% случаев, а в основной не встречались вовсе.

Выводы. Использование ультрасоноскопии в сочетании с рентгенографией органов грудной полости позволяет выявить плевральный выпот у 94,4% больных с подозрением на синдром плеврального выпота и ускорить диагностику заболевания на 3—4 нед.

За счет раннего выявления плеврального выпота методом ультрасоноскопии и рентгенографии органов грудной полости с последующей торакоскопией плевральные наслоения определяются в 2,8 раза реже по сравнению с больными, обследованными только рентгенологически. Наслоения

площадью 2–4% наблюдались у 11,3% больных основной группы и у 33,1% группы сравнения; площадью 5–6% – у 4,2 и 31,0% соответственно. Поражение плевры площадью более 6% не развиваются у больных основной группы, а у больных группы сравнения их выявляют у 10,7%.

Ключевые слова: синдром плеврального выпота, рентгенография, ультрасоноскопия, плевральные наслоения.

I.D. Duzhyi, G.P. Oleshchenko, Ya.V. Khyzhnia, T.V. Romanenko
Sumy State University, Sumy, Ukraine

Significance of ultrasonoscopy in early detection of syndrome of pleural effusion

Objective – to study the importance of ultrasonoscopy for the timely detection of pleural effusion syndrome, taking into account the nature of the changes, the level of radiation exposure and the development and prevalence of pleural layers.

Materials and methods. 329 patients with syndrome of pleural effusion were studied, which were divided into two groups. The main group included 142 people, the basic method of radiological diagnosis in which was the traditional X ray; in the comparison group – 187 patients, the basic method of radiological diagnosis was ultrasonoscopy, which was supplemented by X ray.

Results and discussion. After initial radiological examination of 134 (94.4%) patients of the main group were diagnosed syndrome of pleural effusion and they were sent to a specialized clinic for the verification of the process. In the same comparison group, pleural effusion was detected in only 10 (5.3%) patients. No changes in radiography were found in 52 (27.8%) persons. They received treatment at the place of residence for «neurological», «therapeutic» and «surgical» diseases. In other 125 (66.9%) patients, there was «pneumonia» and treatment was performed at the place of residence in district or regional hospitals. Thus, the verification of the diagnosis was delayed by an average of 3–4 weeks.

Among patients of the main group, at thoracoscopy pleural adhesion were recorded in 43 (30.3%) persons, and in 156 (83.4%) patients in the comparison group, which was more often 2.8 times. In this case, layering with an area of 2 to 4% in the comparison group occurred in 33.1%, which is more frequent than in the main group 2.9 times. Pleural adhesion of prevalence from 5 to 6% of the body surface area in comparison group occurred in 58 (31.0%) persons, which is more often 7.4 times than in the main group. Pleural adhesion more than 6% in the comparison group took place in 10.7%, and in the main group did not happen at all.

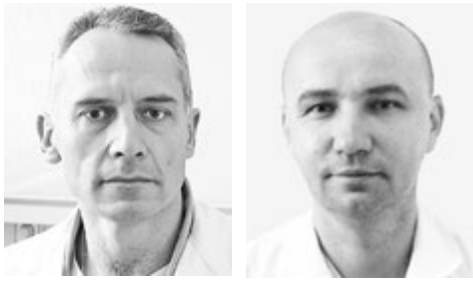
Conclusions. The use of ultrasonoscopy in combination with radiography of the chest organs allows to detect pleural effusion in 94.4% of patients with suspected syndrome of pleural effusion and to accelerate the diagnosis of the disease for 3–4 weeks.

Due to the early detection of pleural effusion by ultrasonoscopy and radiography of the chest cavity with subsequent thoracoscopy, the pleural adhesion are determined 2.8 times less frequently compared with patients, examined only radiologically. In patients of main group pleural adhesions of 2–4% of the body area occur in 11.3% of patients versus 33.1% of patients in the comparison group; in the area of 5–6% – in 4.2 and 31.0% respectively. Defeat of the pleura in the area of more than 6% of patients in the main group does not develop, in patients with a comparison group occur in 10.7%.

Key words: syndrome of pleural effusion, radiography, ultrasonoscopy, pleural adhesion.

Контактна інформація:

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



М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович

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

Інтраопераційна профілактика верхівкової залишкової плевральної порожнини при операціях з приводу мультирезистентного туберкульозу легень

Мета роботи — оцінити результати застосування способу профілактики верхівкової залишкової плевральної порожнини під час виконання резекційних втручань у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (МРТБ).

Матеріали та методи. Проаналізовано результати виконання резекцій легень у 64 хворих на МРТБ легень. Хворих розподілено на дві групи: основну — 36 пацієнтів, у яких виконано резекцію легень із застосуванням методики профілактики верхівкової залишкової плевральної порожнини; контрольну — 28 пацієнтів, у яких виконано інтраопераційне дренивання з фіксацією проксимального кінця верхнього дренажу до м'яких тканин міжребер'я. Суть методики профілактики залишкової плевральної порожнини полягає у виконанні апікальної плевректомії від рівня дуги аорти зліва і дуги непарної вени справа, проведенні додаткового дренивання з надпліччя в купол плеври, виконанні френікотрипсії і створенні пневмоперитонеуму після операції.

Результати та обговорення. В основній групі зафіксовано лише 1 ((2,8 ± 2,7) %) випадок післяопераційного ускладнення у вигляді тривалого скиду повітря по дренажах і жодного випадку формування залишкової плевральної порожнини. В контрольній групі у 3 ((10,7 ± 5,8) %) пацієнтів помічено тривалий скид повітря, у 2 ((7,1 ± 4,9) %) з яких сформувалася залишкова плевральна порожнина, що потребувала повторного дренивання. Запропонований спосіб профілактики верхівкової залишкової плевральної порожнини у хворих, оперованих з приводу МРТБ легень, дав змогу у хворих основної групи запобігти виникненню верхівкової залишкової плевральної порожнини, уникнути потреби в повторному дрениванні в післяопераційний період, зменшити загальний рівень післяопераційних ускладнень від (10,7 ± 5,8) до (2,8 ± 2,7) %, скоротити тривалість перебування хворих у хірургічному відділенні від (37,6 ± 2,9) до (18,7 ± 0,8) доби, підвищити загальну ефективність оперативного лікування від (89,3 ± 5,8) до (97,2 ± 2,7) %.

Висновки. Запропонований спосіб профілактики верхівкової залишкової плевральної порожнини дає змогу поліпшити результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.

Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз легень, хірургічне лікування, залишкова плевральна порожнина.

Підходи до лікування туберкульозу (ТБ) легень протягом останніх років значно змінилися. Це пов'язано з сучасними особливостями епідемії ТБ — значним поширенням медикаментозної резистентності *Micobacterium tuberculosis* (МБТ) та значною кількістю поширених

полідеструктивних процесів у структурі захворюваності [16, 18].

Серед видів медикаментозної резистентності МБТ основне клінічне значення має різновид полірезистентності до комбінації основних протитуберкульозних препаратів (ПТП) I ряду — ізоніазиду і рифампіцину, що, за міжнародною класифікацією, виділений в окрему форму ТБ —

мультирезистентний туберкульоз (МРТБ). Останніми роками виокремлюють ще ТБ з розширеною резистентністю (РРТБ), що передбачає стійкість МБТ до ізоніазиду і рифампіцину в поєднанні зі стійкістю до фторхінолонів (таких як левофлоксацин або моксифлоксацин) і, щонайменше, до одного з трьох ін'єкційних препаратів другої лінії (амікацин, капреоміцин або канаміцин).

Згадані фактори спонукали науковців до розробки нових методів лікування і схем хіміотерапії для лікування МРТБ. Однак ефективність лікування хворих на МРТБ, попри застосування нових схем лікування, залишається низькою. В Україні, за даними когортного аналізу, «успішне лікування» зафіксовано у 46,0 % пацієнтів; у світі — у 53,0 %, за даними когорти 2013 р. [4, 16]. Потреба в 20-місячній терапії призводить до значної кількості перерв у лікуванні хворих на МРТБ, а також відсутності здоров'я його курсу. Позаяк переважна кількість хворих на МРТБ сконцентрована в країнах, що розвиваються, ведуть пошуки шляхів скорочення строків хіміотерапії за рахунок приєднання до режиму нових ПТП (лінезолід, бедаквелін, деламанід, карбапенем тощо) [4, 7, 8, 10, 18].

Однак очевидно, що для подолання наявної проблеми і запобігання подальшому поширенню епідемії МРТБ у світі застосування лише сучасних режимів хіміотерапії із препаратами І—ІІ ряду і антибіотиків широкого спектра дії, активних щодо МБТ, є недостатнім [2, 5, 9, 12, 14, 17]. У разі необоротних морфологічних змін легеневої тканини і МРТБ хірургічні методи лікування є пріоритетними [5, 6, 9, 11, 13—15]. Патогенетично це пояснюється тим, що найліпші умови для селекції резистентних штамів є в каверні (особливо за наявності фіброзної оболонки останньої), де мікробна популяція нараховує 10^7 і є практично недосяжною для потрібних концентрацій протитуберкульозних препаратів. Без ліквідації каверни або туберкуломи з розпадом як основного джерела інфекції, яке постійно «підтримує» мікробну популяцію, призводить до повторного бронхогенного поширення туберкульозного процесу, неможливо досягти повноговилікування.

Поліпшити результати лікування хворих на МРТБ легень можна за рахунок застосування різних хірургічних методик на тлі поліхіміотерапії. Останніми роками міжнародні експерти вказують на зростання ролі хірургічних методик у комплексному лікуванні хворих на МРТБ [5, 9, 11, 12, 17]. В Україні від 1990 до 2007 р. фтизіохірургічна активність зменшилася на 39,2 %. На сьогодні спостерігається зворотна тенденція [2,

4, 5, 15, 17] і, з огляду на особливості епідемії ТБ в Україні, можна очікувати, що роль хірургічного лікування ТБ легень з необоротними морфологічними змінами зростатиме.

Методики оперативного лікування МРТБ також пройшли певний еволюційний розвиток. Причиною цього є нижча ефективність протитуберкульозної терапії внаслідок медикаментозної резистентності і як наслідок — потреба у проведенні радикальніших оперативних втручань.

Найрадикальнішими операціями при МРТБ легень є резекційні втручання — пульмонектомія, лобектомія, білобектомія справа, комбіновані та полісегментарні резекції легені. Особливості локалізації туберкульозного процесу в легенях, а це переважно локалізація у верхніх частках білатерально і в S6, призводять до того, що найрозповсюдженішими видами резекційних втручань при МРТБ легень є верхня лобектомія, верхня лобектомія + резекція S6 і різні варіанти сегментарних резекцій верхньої частки. Ці оперативні втручання призводять до порушення співвідношення між об'ємом резектованої легені і плевральної порожнини, що своєю чергою нерідко призводить до виникнення верхівкової залишкової плевральної порожнини та емпієми плеври [2, 15].

Ми розробили, апробували і втілили в клінічну практику новий спосіб профілактики верхівкової залишкової плевральної порожнини під час резекційних втручань у хворих на МРТБ легень.

Мета роботи — оцінити результати застосування розробленого способу профілактики верхівкової залишкової плевральної порожнини під час резекційних втручань у хворих на МРТБ легень.

Роботу виконано за кошти держбюджету.

Матеріали та методи

У період від 2016 до 2018 р. ми прооперували 64 хворих на МРТБ (РРТБ) легень. Їх було розподілено на дві групи. І (основна) група — 36 пацієнтів, у яких було виконано резекцію легені із застосуванням методики профілактики верхівкової залишкової плевральної порожнини; ІІ (контрольна) група — 28 пацієнтів, у яких було виконано інтраопераційне дренивання з фіксацією проксимального кінця верхнього дренажу до м'яких тканин міжребер'я [3]. Дослідження проводили у акредитованій клініці ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМНУ) (Акредитаційний сертифікат, вища категорія, серія МЗ, № 013556, дата видачі сертифікату Головною акредитаційною комісією МОЗ України — 21 липня 2017 р., реєстраційний

номер 10001. Термін дії сертифікату — до 06 липня 2020 року). Дослідження проводили на базі відділення торакальної хірургії і інвазивних методів діагностики (хірургічного відділення № 2) НІФП НАМНУ. Його виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Прокол дослідження ухвалив етичний комітет НІФП НАМНУ. На проведення дослідження отримано інформовану згоду всіх пацієнтів.

Було проаналізовано історії хвороб прооперованих хворих (форма № 003/0), «Журнал запису оперативних втручань у стаціонарі» (форма № 008/0), а також офіційні документи патоморфологічної лабораторії (Журнал реєстрації результатів гістологічної діагностики операційного та біопсійного матеріалу). Також для аналізу клінічних даних хворих, що взяли участь у дослідженні, частково було використано локальну електронну базу даних НІФП НАМНУ, сформовану із застосуванням програм MSMED Scientific і EMCiMED.

Встановлювали МРТБ легень відповідно до чинних протоколів діагностики ТБ [1]. Визначення випадку МРТБ проводили за даними тесту лікарської стійкості МБТ, отриманого під час посіву клінічного матеріалу (харкотиння хворого, ексудату або казеозних мас, отриманих під час операції) в лабораторії мікробіології НІФП НАМНУ і/або за документально підтвердженим витягом під час направлення хворого до інституту (форма № 027/У).

Основними методами дослідження були мікробіологічний і рентгенологічний. Комплексне рентгенологічне дослідження хворих передбачало рентгенографію органів грудної порожнини (ОГП) у двох проекціях та спіральну комп'ютерну томографію (СКТ ОГП). Рентгенографію ОГП виконували перед операцією, на 1–3-тю і на 12–15-ту добу після операції та перед випискою. СКТ ОГП виконували перед та після операції (за показаннями), через 2 міс після операції, через 6–12 міс і в подальшому раз на рік.

Результати та обговорення

Серед прооперованих пацієнтів переважали чоловіки. Співвідношення чоловіча/жіноча стать — 39 (60,9 %)/25 (39,1 %). Усі хворі були старші за 18 років. Середній вік хворих становив 34,3 року (від 18 до 59). За профілем резистентності розподіл був таким: хворих на МРТБ у досліджуваній групі було 49 (76,6 %); хворих на РРТБ — 15 (23,4 %). Віково-статевий склад хворих, поширеність, тяжкість патологічного процесу і його форми в обох групах були ідентичними, що дає змогу коректно порівнювати результати лікування. Спосіб профілактики верхівкової

Таблиця 1. Види резекційних оперативних втручань у хворих на МРТБ легень

Вид	Група			
	I		II	
	n	%	n	%
Верхня лобектомія	12	30,6	9	32,1
Типова резекція S6	6	16,7	5	17,9
Резекція S1	2	5,6	2	7,1
Резекція S2	2	5,6	2	7,1
Резекція S1–S2	3	8,3	2	7,1
Резекція S1–S2–S3 зліва	3	8,3	2	7,1
Верхня лобектомія + S6	4	11,1	3	10,7
Полісегментарні резекції	3	8,3	2	7,1
Інші резекції	2	5,6	1	3,6
Загалом	36	100	28	100,0

Таблиця 2. Порівняльна оцінка ефективності способів профілактики верхівкової залишкової плевральної порожнини у хворих, оперованих з приводу МРТБ

Клінічний показник, %	Група	
	I (n = 36)	II (n = 28)
Формування верхівкової залишкової плевральної порожнини	0	2 (7,1 ± 4,9)
Потреба в повторному дрениванні	0	2 (7,1 ± 4,9)
Кількість післяопераційних ускладнень	1 (2,8 ± 2,7)	3 (10,7 ± 5,8)
Кількість рецидивів туберкульозу в ранній післяопераційний період	0	2 (7,1 ± 4,9)
Тривалість перебування в хірургічному відділенні	18,7 ± 0,8	37,6 ± 2,9
Загальна ефективність оперативного лікування	97,2 ± 2,7	89,3 ± 5,8

залишкової плевральної порожнини у хворих, оперованих з приводу МРТБ легень, застосовано у 36 хворих (I група); контрольну групу склали 28 хворих, у яких виконано інтраопераційне дренивання з фіксацією проксимального кінця верхнього дренажу до м'яких тканин міжребер'я.

Види резекційних оперативних втручань у основній і контрольній групах представлено в табл. 1.

Порівняльні результати застосування обох способів наведено в табл. 2.

У I групі зафіксовано лише 1 ((2,8 ± 2,7) %) випадок післяопераційного ускладнення у вигляді тривалого скиду повітря по дренажах і жодного випадку формування залишкової плевральної порожнини. У II групі у 3 ((10,7 ± 5,8) %) пацієнтів помічено тривалий скид повітря, у 2 ((7,1 ± 4,9) %) із них сформувалася залишкова плев-

ральна порожнина, що потребувала повторного дренивання. Таким чином, спосіб профілактики верхівкової залишкової плевральної порожнини у хворих, оперованих з приводу МРТБ легень, дав змогу у хворих I групи запобігти виникненню верхівкової залишкової плевральної порожнини, уникнути потреби в повторному дрениванні в післяопераційний період, зменшити загальний рівень післяопераційних ускладнень від $(10,7 \pm 5,8)$ до $(2,8 \pm 2,7)$ %, запобігти рецидивам туберкульозу в ранній післяопераційний період, скоротити тривалість перебування в хірургічному відділенні від $(37,6 \pm 2,9)$ до $(18,7 \pm 0,8)$ % доби, підвищити загальну ефективність оперативного лікування від $(89,3 \pm 5,8)$ до $(97,2 \pm 2,7)$ %.

Спосіб технічно нескладний, не потребує додаткового обладнання і інструментарію і може знайти широке застосування в хірургічних стаціонарах протитуберкульозних закладів різного рівня.

Обґрунтування запропонованої методики.

Наш досвід спостереження за перебігом післяопераційного періоду у хворих з МРТБ легень дає змогу виділити низку особливостей. У разі резекції значного об'єму легеневої тканини у хворих на МРТБ легень із залишенням певною мірою інфікованих, анатомічно і функціонально неповноцінних сегментів резектованої легені закономірно розвивається низка небажаних патофізіологічних ефектів, а саме:

- частіше, ніж у разі операцій з приводу онкологічних і неспецифічних захворювань легень, розвивається верхівкова залишкова плевральна порожнина, яка нерідко трансформується в емпієму плеври;
- патологічна дислокація сегментів, що залишилися після резекції легені, яка може призвести до стійкої фіксації їх у патологічній позиції, коли один або кілька сегментів характеризуються гіповентиляцією, порушенням кровоплину, що також може призводити до формування залишкової плевральної порожнини;
- певна реактивація туберкульозного процесу, що найбільше характерно для МРТБ легень;
- компенсаторний зсув органів середостіння в оперовану сторону, а отже, і контралатеральної легені, що може призводити до перерозтягнення паренхіми легені і реактивації ТБ.

Усі ці фактори збільшують ризик формування патологічної пострезекційної залишкової плевральної порожнини. Це призводить до розвитку післяопераційних ускладнень, потреби в додаткових дрениваннях і санації останньої, потреби в тривалій антибактеріальній терапії, що обтяжує перебіг післяопераційного періоду, погіршує загальний стан хворих, подовжує етап стаціонарного лікування і знижує ефективність лікування.

Розробка методу профілактики залишкової плевральної порожнини є закономірним процесом пошуку шляхів поліпшення результатів оперативного лікування згаданої категорії хворих. Спочатку для профілактики ми використовували лише додаткове інтраопераційне дренивання верхівки гемітораку. Однак встановлений з надпліччя дренаж нерідко змінював своє положення після операції і перегинався, що призводило до неефективного дренивання і формування залишкової плевральної порожнини. Тоді ми апробували методику І.Ю. Осійського [3], яка передбачає дренивання плевральної порожнини двома дренажами, при цьому верхній дренаж з 2–3-бічними отворами на проксимальному кінці вводять у II–III міжребер'ї по середньоаксильній лінії, і проксимальний кінець дренажу фіксують кількома швами до м'яких тканин у міжребер'ї та парієтального листка плеври, і видаляють його через 5–9 днів після операції. Хворі, прооперовані із застосуванням цього методу, склали II групу дослідження. Проте наш досвід застосування цього способу дає підстави констатувати такі недоліки:

- нерухома фіксація дренажу в куполі плеври може, навпаки, зашкодити повному розправленню легені, оскільки резектована легеня розправляється не одномоментно, а частіше поступово, деякий час може спостерігатися скид повітря із зони шва легені, і в ці моменти легеня може «підсунути» дренаж у оптимальне положення, а у разі стійкої фіксації дренажу це неможливо;
- у післяопераційний період залишкова плевральна порожнина може сформуватися не лише в куполі плеври, тобто в зоні фіксації дренажу, а в його передніх або задніх відділах, тому за стійкої фіксації дренажу в куполі плеври можливість евакуації повітря з цих зон ускладнюється;
- у деяких випадках залишкова плевральна порожнина формується не одразу після операції, а з появою пізньої неспроможності шва легені після кількох днів повного розправлення легені; при цьому стійко фіксований дренаж не може зміститися в зону неспроможності шва для евакуації повітря і ексудату;
- за ускладненого перебігу післяопераційного періоду часто виникає потреба в тривалому перебуванні дренажу в плевральній порожнині, в таких випадках можуть виникнути складнощі з евакуацією фіксованого швом дренажу з плевральної порожнини внаслідок розвитку виразного спайкового процесу в зоні його фіксації;
- нерідко в разі оперативного лікування з приводу МРТБ після резекції легені виникає



Рис. 1. Відсепаровано апікальну плевру (вигляд з боку плевральної порожнини)



Рис. 2. Відсепаровано апікальну плевру (вигляд з боку екстраплеврального простору)

потреба в корекції об'єму гемотораксу шляхом торакопластики; в разі проведення дренажної трубки в II–III міжребер'ї по середньоаксиллярній лінії дренаж потрапляє в зону резекції ребер, тобто виконати корекцію об'єму гемотораксу технічно складніше.

Внаслідок аналізу випадків недорозправлення верхівки легені ми розробили й клінічно апробували спосіб профілактики верхівкової залишкової плевральної порожнини у хворих, оперованих з приводу МРТБ легень.

Його суть полягає ось у чому. Виконують торакотомію з резекцією фрагмента ребра, проводять сепарацію клаптя апікальної плеври від ложа видаленого ребра в апікальному напрямку, апікальну плевректомію — не нижче від рівня дуги аорти зліва і дуги непарної вени справа, дрениують плевральну порожнину не менше ніж трьома дренажами з численними бічними отворами по всій довжині дренажу зі встановленням одного з них з надпліччя в купол плеври, виконують френікотрипсию і після закриття торакотомної рани створюють пневмоперитонеум об'ємом 1000–1500 см³.

На рис. 1, 2 представлено інтраопераційне фото відсепарованого клаптя апікальної плеври.

За розробленим способом отримано патент України на корисну модель № 127241 «Спосіб профілактики верхівкової залишкової плевральної порожнини у хворих, оперованих з приводу мультирезистентного туберкульозу легень».

Патофізіологічною основою апікальної плевректомії є той факт, що за суттю сформована патологічна залишкова плевральна порожнина після резекції легені є обмеженим інфікованим пневмотораксом із частковим або періодичним надходженням повітря зі швів із зони резекції. Після видалення парієтальної плеври утворюється виразний спайковий процес між вісцераль-

ною плеврою, органами середостіння і тканинами реберного каркаса, що призводить до надійної облітерації плевральної порожнини.

Взагалі використання парієтальної плевректомії для ліквідації плевральної порожнини при хірургічному лікуванні рецидивів, наприклад, спонтанного пневмотораксу, є загальноновизнаним. Виконують сепарацію клаптя апікальної плеври від ложа видаленого ребра в апікальному напрямку, що дає змогу технічно спростити і скоротити тривалість виконання апікальної плевректомії. Найчастіше залишкові плевральні порожнини формуються саме у верхніх відділах, що, як було вказано вище, зумовлено патофізіологічними особливостями локалізації туберкульозного процесу. Тому доцільним є виконання саме апікальної плевректомії шляхом сепарації клаптя плеври від ложа видаленого ребра до рівня не нижче від дуги аорти зліва і дуги непарної вени справа. Такий об'єм апікальної плевректомії є достатнім і зумовлений тим, що зазвичай легеня активно фіксується до зони торакотомної рани протягом перших діб і швидкий розвиток спайкового процесу в верхніх відділах за навіть невеликого скиду повітря по плевральних дренажах створює сприятливі умови для реекспансії верхніх відділів резектованої легені. Таким чином створюються сприятливі умови для швидкого і повного заповнення купола геміотораксу.

Дренування плевральної порожнини є загальноновизнаним обов'язковим етапом будь-якого хірургічного втручання в грудній клітці. Дренування плевральної порожнини звичайними гумовими дренажами з 2–3 бічними отворами малоефективне, бо вони дуже часто забиваються згустками фібрину, які обов'язково виникають під час оперативного лікування хворих на МРТБ легень. Тому для запобігання згаданих негативних явищ ми пропонуємо дрениувати плевральну

порожнину не менше ніж трьома дренажами з численними бічними отворами по всій довжині дренажу і встановленням одного з них з надпліччя в купол плеври, внаслідок чого швидко евакуюється ексудат, не виникають осумкування і залишкова плевральна порожнина.

Загальновідомим є використання пневмоперитонеуму (ПП) для зменшення об'єму гемітораксу і створення умов для швидкого розправлення легені в післяопераційний період [3]. Цей метод є простим і загальнодоступним та дає змогу створити сприятливі умови для надійного зменшення об'єму гемітораксу і запобігти перерозтягненню легені. Традиційно для підтримання ПП у післяопераційний період потрібні додаткові інсуфляції повітря в черевну порожнину, кожна з яких збільшує ризик поранення голкою органів черевної порожнини, зумовлює болісні відчуття. В спосіб для уникнення повторних інсуфляцій повітря застосовують інтраопераційну френікотрипсію, яка дає змогу досягти тривалого ефекту елевації купола діафрагми в післяопераційний період.

Використання всіх цих засобів дає змогу досягти ефективної профілактики розвитку верхівкової залишкової плевральної порожнини у хворих, оперованих з приводу МРТБ легень, уникнути

потреби в повторному дренаванні, зменшити загальний рівень післяопераційних ускладнень та кількості рецидивів МРТБ у післяопераційний період, скоротити тривалість лікування хворих у хірургічному стаціонарі та підвищити загальну ефективність оперативного втручання.

Висновки

1. Спосіб профілактики верхівкової залишкової плевральної порожнини у хворих, оперованих з приводу мультирезистентного туберкульозу легень, дає змогу запобігти виникненню верхівкової залишкової плевральної порожнини, уникнути потреби в повторному дренаванні в післяопераційний період, зменшити загальний рівень післяопераційних ускладнень від $(10,7 \pm 5,8)$ до $(2,8 \pm 2,7)$ %, уникнути рецидивів туберкульозу в ранній післяопераційний період, скоротити тривалість перебування хворих у хірургічному відділенні від $(37,6 \pm 2,9)$ до $(18,7 \pm 0,8)$ доби, підвищити загальну ефективність оперативного лікування від $(89,3 \pm 5,8)$ до $(97,2 \pm 2,7)$ %.

2. Спосіб технічно нескладний, не потребує додаткового обладнання і інструментарію і може знайти широке застосування у хірургічних стаціонарах протитуберкульозних закладів різного рівня.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович; збір матеріалу, написання тексту — О.В. Терешкович; редагування тексту — М.С. Опанасенко.

Список літератури

1. Наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз».
2. Опанасенко М.С., Терешкович О.В., Калениченко М.І. та ін. Досвід застосування пульмонекомії та плевропульмонекомії з приводу мультирезистентного деструктивного туберкульозу легень // Клініч. хірур.— 2013.— № 9.— С. 50–55.
3. Спосіб профілактики залишкових плевральних порожнин та емпієм плеври після сегментарних, полісегментарних, комбінованих резекцій, лобектомій у хворих, оперованих з приводу туберкульозу легень та плеври: пат. 77847 Україна. № у 2012 10861; заявл. 17.09.2012; опубл. 25.03.2013. Бюл. № 4 (кн. 1). 4 с.
4. Фещенко 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.
5. Яблонский П.К., Соколов Е.Г., Аветисян А.О., Васильев И.В. Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения) // Медицинский альянс.— 2014.— № 3.— С. 4–10.
6. Bai L., Hong Z., Gong C. et al. Surgical treatment efficacy in 172 cases of tuberculosis-destroyed lungs // Eur. J. Cardiothorac. Surg.— 2012.— Vol. 41 (2).— P. 335–40. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.05.028.
7. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S. et al. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review // J. Thorac. Dis.— 2017.— Vol. 9 (7).— P. 2093–2101.
8. Dheda K., Gumbo T., Maartens G. et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis // Lancet Respir. Med.— 2017.— P. 2213–2600. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30079-6.
9. Dewan R.K., Pezzella A.T. Surgical aspects of pulmonary tuberculosis: an update // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.— 2016.— Vol. 8.— P. 835–846.
10. Harausz E.P., Garcia-Prats A.J., Seddon J.A. et al. New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis. Practice-based Recommendations // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2017.— Vol. 195 (10).— P. 1300–1310.
11. Harris R.C., Khan M.S., Martin L.J. et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // BMC Infect. Dis.— 2016.— Vol. 16.— P. 262.
12. Klotz L.V., Lindner M., Hatz R.A. Pulmonary Tuberculosis — is Surgery still Necessary? // Zentralbl. Chir.— 2015.— Vol. 1.— P. S36–42.
13. Marfina G.Y., Vladimirov K.B., Avetisian A.O. et al. Bilateral cavitory multidrug- or extensively drug-resistant tuberculosis: role of surgery // Eur. J. Cardiothorac. Surg.— 2018.— Vol. 53 (3).— P. 618–624.
14. Ots O.N., Agkatsev T.V., Perel'man M.I. Surgical treatment for pulmonary tuberculosis with Mycobacterium resistance to drugs // Probl. Tuberk. Bolezn. Legk.— 2009.— Vol. 2.— P. 42–49.
15. Wang L., Xia F., Li F. et al. Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A case series // Eur. J. Cardiothorac. Surg.— 2018.— Vol. 53 (3).— P. 618–624.

16. WHO. Global tuberculosis report // 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).
18. World Health Organization. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. WHO: Geneva, 2016.— 45 p.

Н.С. Опанасенко, А.В. Терешкович

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

Интраоперационная профилактика верхушечной остаточной плевральной полости при операциях по поводу мультирезистентного туберкулеза легких

Цель работы — оценить результаты применения способа профилактики верхушечной остаточной плевральной полости при выполнении резекционных вмешательств у больных мультирезистентным туберкулезом легких (МРТБ).

Материалы и методы. Проанализированы результаты выполнения резекции легких у 64 пациентов с МРТБ легких. Больные были разделены на две группы: основную — 36 пациентов, у которых была выполнена резекция легкого с применением методики профилактики верхушечной остаточной плевральной полости; контрольную — 28 пациентов, у которых было выполнено интраоперационное дренирование с фиксацией проксимального конца верхнего дренажа к мягким тканям межреберья. Сущность методики профилактики остаточной плевральной полости заключается в выполнении апикальной плеврэктомии от уровня дуги аорты слева и дуги непарной вены справа, проведении дополнительного дренирования с надплечья в купол плевры, выполнении френикотрипсии и создании пневмоперитонеума после операции.

Результаты и обсуждение. В основной группе зафиксирован лишь 1 ((2,8 ± 2,7) %) случай послеоперационного осложнения в виде длительного сброса воздуха по дренажам и ни одного случая формирования остаточной плевральной полости. В контрольной группе у 3 ((10,7 ± 5,8) %) пациентов отмечен длительный сброс воздуха, у 2 ((7,1 ± 4,9) %) из которых сформировалась остаточная плевральная полость, которая потребовала повторного дренирования. Предложенный способ профилактики верхушечной остаточной плевральной полости у больных, оперированных по поводу МРТБ легких, позволил у больных основной группы предупредить возникновение верхушечной остаточной плевральной полости, избежать необходимости в повторном дренировании в послеоперационном периоде, уменьшить общий уровень послеоперационных осложнений с (10,7 ± 5,8) до (2,8 ± 2,7) %, сократить сроки пребывания больных в хирургическом отделении с (37,6 ± 2,9) до (18,7 ± 0,8) дня, повысить общую эффективность оперативного лечения с (89,3 ± 5,8) до (97,2 ± 2,7) %.

Выводы. Предложенный способ профилактики верхушечной остаточной плевральной полости позволяет улучшить результаты лечения больных мультирезистентным туберкулезом легких.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, хирургическое лечение, остаточная плевральная полость.

M.S. Opanasenko, O.V. Tereshkovych

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

Intraoperative prevention of upper residual pleural cavity in operations on multidrug-resistant pulmonary tuberculosis

Objective — to analyze the results of the application of the developed method for the prevention of apical residual pleural cavity when performing lung resection in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-TB).

Materials and methods. The results of lung resection in 64 patients with MDR-TB of the lungs were analyzed. Patients were divided into two groups. The main group — 36 patients who underwent lung resection using the developed methodology for the prevention of apical residual pleural cavity; control group — 28 patients in whom intraoperative drainage was performed with fixation of the proximal end of the upper pleural drainage to the chest wall. The essence of the developed methodology for the prevention

of residual pleural cavity consists in performing an apical pleurectomy from the level of the aortic arch on the left and an azigos vein arch on the right, performing additional drainage from the shoulder girdle into the dome of the pleura, performing frenicotripsy and creating pneumoperitoneum after surgery.

Results and discussion. In the main group, only 1 ((2.8 ± 2.7) %) reported a case of postoperative complication in the form of a prolonged discharge of air through the drains and not a single case of the formation of a residual pleural cavity. In the control group, 3 ((10.7 ± 5.8) %) patients had a prolonged air discharge, in 2 ((7.1 ± 4.9) %) of which a residual pleural cavity was formed, which required repeated drainage. The proposed method for the prevention of apical residual pleural cavity in patients operated on for MDR-pulmonary TB has allowed patients in the main group to prevent the occurrence of apical residual pleural cavity; avoid the need for re-drainage in the postoperative period; reduce the level of postoperative complications from (10.7 ± 5.8) to (2.8 ± 2.7) %; reduce the time of stay of patients in the surgical department from (37.6 ± 2.9) to (18.7 ± 0.8) of days increase the overall effectiveness of surgical treatment from (89.3 ± 5.8) to (97, 2 ± 2.7) %.

Conclusions. The proposed method for the prevention of apical residual pleural cavity allows to improve the results of treatment of patients with MDR-TB of the lungs.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, surgical treatment, residual pleural cavity.

Контактна інформація:

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



П.Г. Коваленко, О.І. Москаль, О.Я. Сисин
Донецький національний медичний університет, Кропивницький

Моніторинг та оцінка ефективності виконання обласної програми протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу в Кіровоградській області

Мета роботи — моніторинг та оцінка ефективності виконання обласної програми протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу в Кіровоградській області. Проведення порівняльної характеристики з аналогічними даними за останніх 10 років.

Матеріали та методи. Проаналізовано дані статистичних звітів закладів охорони здоров'я за формами статистичної звітності № 2 (відповідно до наказу МОЗ України від 05.03.2013 № 180 «Про затвердження форм первинної облікової документації і звітності з питань моніторингу епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції та інструкцій щодо їхнього заповнення»), а також статистичні дані закладів охорони здоров'я у Кіровоградській області за 2017 р. та проведено порівняльну характеристику з аналогічними даними за останніх 10 років. Статистичний аналіз проводили за допомогою програм Excel 2016, SPSS.

Результати та обговорення. Від моменту реєстрації ВІЛ-інфекції в Кіровоградській області станом на 01.01.2018 р. задокументовано 9640 випадків. Показник ураженості на 100 тис. населення становить 990,2. За даними сероепідеміологічного моніторингу поширення ВІЛ, в області за 2017 р. обстежено на ВІЛ-інфекцію 53419 громадян (41864 за 2016 р.). Кількість ВІЛ-позитивних результатів за 2017 р. на рівні 2016 р.

Висновки. Обласна програма протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу в Кіровоградській області дала змогу збільшити відсоток виявлення, взяття на облік ВІЛ-інфікованих та вчасного призначення антиретровірусної терапії для уникнення ускладнень СНІДу.

Ключові слова

ВІЛ-інфекція, епідеміологія, ко-інфекція.

У 1981 р. у США було відкрито СНІД, а його збудник — в 1983 р. ВІЛ-інфекція географічно поширена повсюдно, щорічно кількість хворих подвоюється. За останніх 20 років ВІЛ-інфекція повільно, але неухильно проникала з початкових осередків США та Центральної Африки на всі континенти і в усі країни світу. Вважають, що кожен сотий дорослий житель нашої планети вже інфікований ВІЛ. Основний мотив для стурбованості — не тільки і не стільки швидкі темпи поширення вірусу, як той факт, що «чума двадцятого століття» атакує переважно молодих людей [1].

Протягом досить тривалого часу СНІД був бичем Африканських держав, але нині ООН оцінює Україну як державу, в якій темпи поширення ВІЛ досягли рекордного в Європі показника. Україна залишається лідером у Європі за масштабами поширення ВІЛ-інфекції. За оцінками експертів UNAIDS, в Україні з ВІЛ-інфекцією живе до 240 тис. осіб. І тільки кожен другий знає про свій діагноз — станом на 1 травня 2018 р. на обліку в Україні перебуває 143766 ВІЛ-позитивних пацієнтів [5].

Мета роботи — моніторинг та оцінка ефективності виконання обласної програми протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу в Кіровоградській області та проведення порівняльної характеристики з аналогічними даними за останніх 10 років.

Матеріали та методи

В Україні ВІЛ-інфекцію як самостійну нозологічну форму реєструють від 1987 р.

Відповідно до чинної нормативної бази та системи епідеміологічного нагляду, встановлюють діагноз та реєструють випадок ВІЛ-інфекції на підставі результату підтверджувального дослідження на наявність антитіл до ВІЛ, даних епідеміологічного анамнезу та об'єктивного обстеження особи, яка звернулася до закладу охорони здоров'я для встановлення діагнозу.

За період 1994–2017 рр. в Кіровоградській області отримано 9640 позитивних результатів обстеження на ВІЛ. За даними сероепідеміологічного моніторингу поширення ВІЛ, офіційно в Україні зареєстровано 2974 випадки ВІЛ-інфекції, в тому числі 640 захворювань на СНІД, та 598 випадків смерті від захворювань, зумовлених СНІДом. Серед усіх виявлених і зареєстрованих ВІЛ-позитивних осіб за весь період спостереження виявлено та офіційно зареєстровано 33,2 %.

За даними медичного обліку, станом на 01.01.2018 р. під наглядом у закладі охорони здоров'я в Кіровоградській області перебувало 136 945 ВІЛ-інфікованих громадян України (323,7 на 100 тис. населення), у тому числі 41 524 хворих на СНІД (98,1 на 100 тис. населення).

Результати та обговорення

Аналіз каскадних даних відображає послідовність наданих послуг у зв'язку з ВІЛ та поступове скорочення кількості осіб, які отримують такі послуги. Побудова каскаду дає змогу визначити обсяги скорочень кількості людей, які живуть з ВІЛ, та привернути увагу до основних перешкод на шляху забезпечення універсального доступу до антиретровірусної терапії в масштабах, належних для контролю за епідемією ВІЛ-інфекції.

Крос-секційний каскад у Кіровоградській області показано на рис. 1, що відображає виконання профілактичних та лікувальних програм станом на 01.01.2018 р., побудовано з урахуванням всіх дорослих та дітей, які перебувають під медичним наглядом у закладі охорони здоров'я служби СНІДу. Ґрунтується на показниках моніторингу тестування, лікування, лабораторного супроводу та на оціночних, статистичних і розрахункових даних.

Під час аналізу каскаду потрібно звертати увагу на дві ключові речі:

- 1) відсоток пацієнтів, яких втрачають на кожному етапі каскаду, порівняно з попереднім етапом, з подальшим аналізом причин їхнього вибуття;
- 2) відсоток пацієнтів, які живуть з ВІЛ, — початкових даних каскаду, що мають невизначений рівень вірусного навантаження (пригнічення вірусного навантаження).



Рис. 1. Аналіз каскадних даних по Кіровоградській області на 01.01.2018 р.

Примітка. 1 — Оціночна кількість людей, які живуть з ВІЛ (4400 осіб) в області на початок 2018 р. (усі вікові категорії). Оціночні дані отримано за допомогою програмного забезпечення Spectrum/EPP; 2 — 2974 людей, які живуть з ВІЛ, — кількість осіб, що знають про свій ВІЛ-позитивний статус та перебувають під медичним наглядом у закладі охорони здоров'я служби СНІДу в області станом на 01.01.2018 р. Для досягнення перших 90 % стратегії Fast-track належить виявити та взяти під медичний нагляд ще 1492 людей, які живуть з ВІЛ; 3 — 2468 людей, які живуть з ВІЛ (56 % оціночної кількості людей, які живуть з ВІЛ), — активна диспансерна група, а саме кількість ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які пройшли медичне обстеження не менше, ніж раз у 2017 р.; 4 — 1726 людей, які живуть з ВІЛ (39 % оціночної кількості людей, які живуть з ВІЛ), — кількість осіб, що отримують АРТ станом на 01.01.2018 р. Для досягнення другого показника 90 % стратегії Fast-track до 2020 р. слід залучити до АРТ ще 1838 людей, які живуть з ВІЛ; 5 — 28 % оціночної кількості людей, які живуть з ВІЛ, — розрахункова кількість осіб, які отримували АРТ та станом на 01.01.2018 р. досягли невизначуваного рівня вірусного навантаження ВІЛ. Для досягнення третьої цілі 90 % стратегії Fast-track потрібно, щоб до 2020 р. ще у 1955 людей, що живуть з ВІЛ та отримують антиретровірусну терапію, рівень вірусного навантаження був невизначуваний.

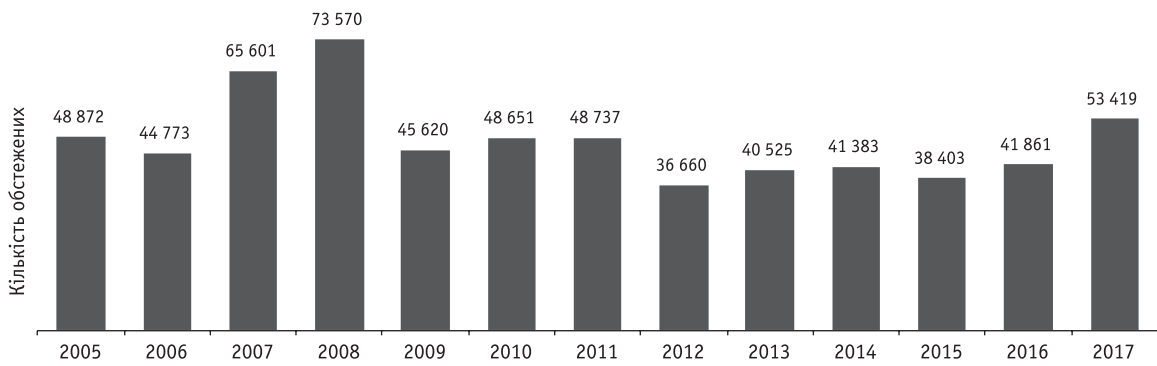


Рис. 2. Динаміка обстежень на ВІЛ-інфекцію в Кіровоградській області за 2005—2017 рр.

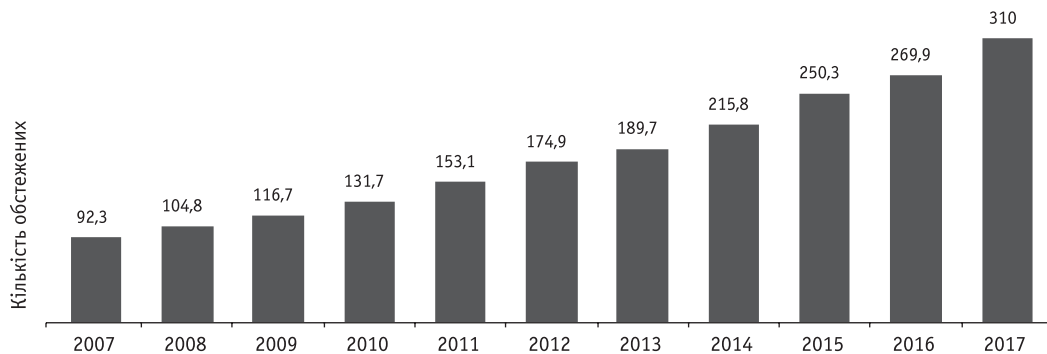


Рис. 3. Поширеність ВІЛ-інфекції в Кіровоградській області за 2007—2017 рр.

Від часу реєстрації ВІЛ-інфекції в Кіровоградській області станом на 01.01.2018 р. задокументовано 9640 випадків, показник ураженості на 100 тис. населення становив 990,2.

За даними сероепідеміологічного моніторингу поширення ВІЛ (рис. 2.), в області за 2017 р. обстежено на ВІЛ-інфекцію 53419 громадян (41864 за 2016 р.). Кількість ВІЛ-позитивних результатів за 2017 р. перебуває на рівні 2016 р.

Оскільки статистика вперше зареєстрованих випадків інфікування ВІЛ містить дані про ВІЛ-інфікованих, взятих під медичний нагляд протягом поточного року, незалежно від терміну встановлення ВІЛ-позитивного статусу за дани-

ми лабораторних досліджень, слід зауважити, що показник охоплення медичним наглядом є умовним та має статистичну похибку, позаяк не враховують кількість осіб, взятих на облік, з виявлених ВІЛ-позитивних осіб одного звітного періоду.

Станом на 1 січня 2018 р. у Кіровоградській області на диспансерному обліку перебуває 2974 ВІЛ-інфікованих (2590 за аналогічний період 2016 р.). Показник поширеності ВІЛ-інфекції по області становив 310,0 на 100 тис. населення, а за 2016 р. — 269,9 (рис. 3).

На рис. 4 наведено показники захворюваності на ВІЛ-інфекцію включно з ВІЛ-інфікованими,

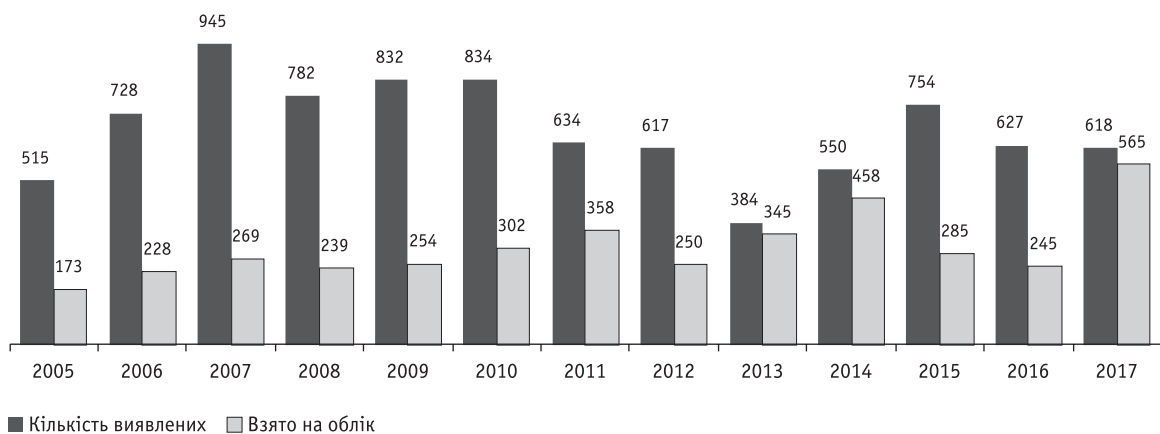


Рис. 4. Кількість виявлених та взятих на диспансерний облік ВІЛ-інфікованих у 2005—2017 рр.

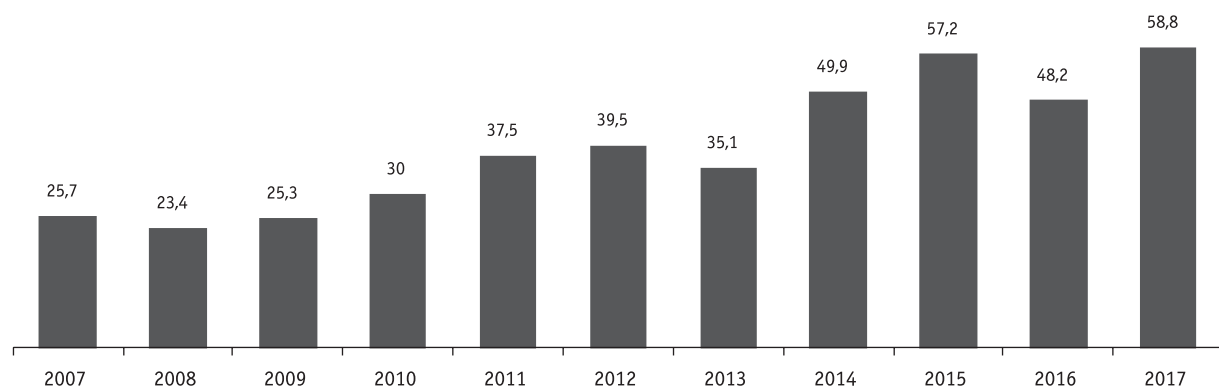


Рис. 5. Захворюваність по Кіровоградській області

Таблиця. Шляхи інфікування ВІЛ

Передбачений шлях зараження	2015		2016		2017	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Статевий, у тому числі: гомосексуальний	303	58,3	267	61,9	367	64,9
	—	—	3	0,6	1	0,1
Парентеральний	98	18,8	75	17,4	119	21,0
Від матері до дитини	118	22,9	88	20,4	78	13,8
Не встановлено	—	—	1	0,2	1	0,1
Разом	519	100,0	431	100,0	565	100,0

яких уперше в житті взято під медичний нагляд незалежно від моменту встановлення ВІЛ-позитивного статусу за даними лабораторних досліджень, тобто є показником зареєстрованої, а не справжньої захворюваності [2].

Протягом 2017 р. в області зареєстровано 565 нових випадків ВІЛ-інфекції, за 2016 р. — 431. Обласний показник захворюваності на ВІЛ становить 58,8 на 100 тис. населення (рис. 5). Серед причин зараження взятих на облік хворих превалює та має тенденцію до зростання статевий шлях. Інфіковано статевим шляхом 367 (64,9 %) осіб, ін'єкційним — 119 (21 %).

Переважають інфікуються особи віком 25—49 років, які в загальній структурі становлять 72 % (407), 18—24 років — 4 % (26 осіб), 50 років і старші — 9,3 % (53 особи), 15—17 років — не зареєстровано, 0—14 років (діти, народжені ВІЛ-інфікованими матерями) — 13,9 % (79).

За статистичними даними проаналізовано — вікову структуру осіб з уперше встановленим діагнозом ВІЛ-інфекція в області. Частка ВІЛ-інфікованих чоловіків становила 57,6 %, жінок — 42,3 %. Протягом 2005—2017 рр. спостерігалася тенденція до збільшення кількості ВІЛ-інфікованих віком понад 30 років: від 45,7 до 52,0 % чоловіків та від 37,0 до 47,9 % жінок.

Розподіл за статтю у 2017 р. такий: чоловіків — 326 (57,6 %), жінок — 239 (42,3 %), за 2016 р. відповідно 245 (56,8 %) та 186 (43,1 %).

Основним шляхом передачі ВІЛ-інфекції за 2017 р. є статевий: у 367 (64,9 %) ВІЛ-інфікованих (таблиця). Парентеральний шлях (через ін'єкційне введення наркотичних речовин) — у 119 (21,0 %), вертикальний — у 79 (13,9 %) дітей [6].

Станом на 1 січня 2018 р. в області на обліку перебуває 640 хворих на ВІЛ/СНІД (490 за 2016 р.). Тобто обласний показник поширеності ВІЛ/СНІДу за 2017 р. становить 58,8 на 100 тис. населення (за 2016 р. — 50,5).

Протягом звітної періоду зареєстровано 228 хворих на СНІД, показник захворюваності на СНІД становив 23,7 на 100 тис. населення. За аналогічний період минулого року взято на облік 162 хворих на СНІД, він становив — 16,7 на 100 тис. населення. З них інфіковано статевим шляхом 173 особи (75,8 %), ін'єкційним — 55 (24,1 %) [6].

Протягом 2017 р. збільшилася кількість обстежених осіб з груп підвищеного ризику інфікування (коди 101.1, 103, 102, 104, 105.2) серед загальної кількості обстежених (за винятком донорів і вагітних) до 7 % (у 2016 р. — 4,5 %).

Погіршилося охоплення обстеженнями споживачів ін'єкційних наркотиків: код 102 — 0,4 %

в загальній структурі обстежених (2016 р. — 1,1 %).

За результатами сероепідмоніторингу 2017 р. виявлено 618 ВІЛ-позитивних осіб, загальний показник інфікованості становив 1,1 %. Показник поширеності ВІЛ серед осіб з груп підвищеного ризику інфікування становить 4,9 %, за аналогічний період минулого року — 2,7 %. Поширеність ВІЛ серед осіб, у яких виявлено хвороби, що передаються статевим шляхом (код 104), залишилась на рівні минулого року.

Протягом 2017 р. в області померло 115 ВІЛ-інфікованих, з них 85 від СНІДу. Інтенсивний показник на 100 тис. населення становить відповідно 11,9 та 8,8.

За 2016 р. померло 152 ВІЛ-інфікованих, з них 104 від СНІДу. Інтенсивний показник на 100 тис. населення становить відповідно 15,7 та 10,7.

Смертність від ВІЛ-інфекції зменшилася на 32,1 %, в тому числі від СНІДу на 18,3 %.

Від захворювань, не пов'язаних з ВІЛ-інфекцією, померло 19 осіб (за 2016 р. — 41). Смертність зменшилася вдвічі. Серед причин смерті: цироз печінки (6 осіб), серцево-судинна недостатність (5 осіб), онкологічні захворювання (3 особи) та ін.

Захворюваність на активний туберкульоз у поєднанні зі СНІДом, за підсумками 2017 р., порівняно з 2016 р. збільшилася на 27,1 % та сягала 157 осіб, показник 16,4 на 100 тис. населення (2016 р. — 125 і 12,9 відповідно).

У 2017 р. показник поширеності зменшився порівняно з минулим роком на 2,7 % і становив 100,0 на 100 тис. населення (2016 р. — 102,8). Водночас показник поширеності хіміорезистентного туберкульозу зріс на 9,1 % і становив 53,7 на 100 тис. населення (2016 р. — 49,2).

Найвищі показники поширеності туберкульозу спостерігаються в таких районах: Олександрівському — 203,2, Долинському — 142,1, Кіровоградському — 140,6, Олександрійському — 139,2 на 100 тис. населення.

У 2017 р. зменшилася захворюваність серед медичних працівників області. Захворіло на туберкульоз 9 медичних працівників (2016 р. — 16).

Кількість померлих від туберкульозу у 2017 р. порівняно з минулим майже не змінилася: померло 100 осіб. Показник смертності становив 10,4 на 100 тис. населення, що на 2 % більше, ніж за аналогічний період 2016 р. (відповідно 99 осіб; 10,2). Найвища смертність у Кіровоградському (27,0), Знамянському (25,6), Новоархангельському (24,6) та Олександрівському (22,2) районах. Не зареєстровано випадків смерті в Вільшанському, Новгородківському та Новомиргородському. У 2017 р. від ко-інфекції ВІЛ/тубер-

кульоз померли 20 осіб (32 у 2016 р.). Смертність від ко-інфекції зменшилася на 37,5 %.

Із 85 померлих від СНІДу АРТ отримували 42 (49,4 %), що свідчить про низький рівень охоплення медичними послугами, насамперед ступенем прихильності та наявністю якісного соціального супроводу.

За даними патолого-анатомічної та судово-медичних експертиз області, серед постійних жителів області у 2017 р. від СНІДу померла 91 ВІЛ-інфікована особа (один прибув з іншої місцевості).

За повідомленнями закладів охорони здоров'я, що надійшли до Центру СНІДУ, посмертний діагноз СНІДу встановлено 85 особам, що перебували під диспансерним наглядом за ВІЛ-інфікованими та хворими на СНІД.

Під час патолого-анатомічного розтину діагноз СНІДу встановлено 41 (45,0 % загальної кількості розтинів) особи, що не перебували на диспансерному обліку у ЗОЗ області.

Висновки

Попри значний прогрес у протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, в умовах трансформації всіх сфер життєдіяльності, економічної кризи, ВІЛ-інфекція в області, як і взагалі по Україні, продовжує поширюватись.

У 2008 р. в Кіровоградській області, як і взагалі по Україні, відбулася зміна домінантних шляхів передачі збудника ВІЛ-інфекції — зі штучного парентерального в разі вживання ін'єкційних наркотиків на статевий, переважно за гетеросексуальних контактів.

Попри прогрес у охопленні безоплатним тестуванням на ВІЛ-інфекцію ключових груп населення, ще значна кількість ВІЛ-позитивних мешканців області не знає про свій ВІЛ-статус.

У 2011–2017 рр. серед нових випадків захворювань на ВІЛ-інфекцію продовжується тенденція до зниження у віковій групі 15–24 роки (від 12,3 до 6,5 %). З одного боку, це може свідчити про «старіння» епідемії, тобто значна більшість ВІЛ-позитивних осіб, які вважають новими випадками, була інфікована кілька років тому. Такий висновок підтверджує велика кількість уперше зареєстрованих ВІЛ-інфікованих осіб (46,5 % випадків взяття їх під медичний нагляд у закладах охорони здоров'я). З іншого боку, можна припустити, що намічаються деякі ознаки стабілізації епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції загалом через зміну поведінки молоді на менш ризиковану.

З метою прискорення подолання епідемії ВІЛ-інфекції в Україні заходи з послуг із тесту-

вання на ВІЛ повинні відповідати потребам груп підвищеного ризику щодо інфікування ВІЛ і уразливих груп населення. Проводити їх як у рамках системи охорони здоров'я, так і за її межами, із залученням широкого кола надавачів послуг з тестування на ВІЛ — медичних працівників, психологів, представників соціальних послуг, зокрема громадських і благодійних організацій, що працюють у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, включно з групами ЛЖВ, які

пройшли навчання з питань надання послуг із тестування на ВІЛ.

Однією з причин смертності ВІЛ-інфікованих є низький відсоток взяття на диспансерний облік осіб після виявлення антитіл до ВІЛ, несвоєчасне виявлення ознак прогресування ВІЛ-інфекції та призначення антиретровірусної терапії. Хворі звертаються по медичну допомогу лише після появи клінічних ознак, тобто у III–IV клінічну стадію захворювання.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — П.Г. Коваленко, О.І. Москаль, О.Я. Сисин; збір матеріалу — П.Г. Коваленко; обробка матеріалу — П.Г. Коваленко, О.Я. Сисин; написання тексту — П.Г. Коваленко, О.І. Москаль; статистичне опрацювання даних — О.Я. Сисин; редагування тексту — О.І. Москаль.

Список літератури

1. Данилейченко В.В., Федечко Й.М., Корнійчук О.П. Мікробіологія з основами імунології.— К.: Медицина, 2009.— С. 343–344.
2. Донецкая Э.Г.-А. Клиническая микробиология.— М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011.— 480 с.
3. Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції в Україні станом на 01.07.2017 р.— режим доступу <https://phc.org.ua/uploads/documents/c21991/be9c07b20fdcd077045761e95d0d82a6.pdf>.
4. Кінах М.В., Луцик Б.Д., Захарія К.А. Лабораторна діагностика захворювань, які передаються статевим шляхом.— Львів: Місіонер, 2004.— С. 149–151.
5. Мавров И.И. СПИД: опыт, проблемы, перспективы // Журн. дерматол. и венерол.— 1997.— № 1 (3).— С. 8–15.
6. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic (2012). UNAIDS. — режим доступу <http://www.unaids.org/sites/default/files/media-asset/20121120-UNAIDS-Global-report-2012>.
7. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic (2013). режим доступу <http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dokuments/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS-Global-report-2013-en.pdf>.

П.Г. Коваленко, О.И. Москаль, О.Я. Сысын
Донецкий национальный медицинский университет, Кропивницкий

Мониторинг и оценка эффективности выполнения областной программы противодействия ВИЧ-инфекции/СПИДу в Кировоградской области

Цель работы — мониторинг и оценка эффективности выполнения областной программы противодействия ВИЧ-инфекции/СПИДу в Кировоградской области. Проведение сравнительной характеристики с аналогичными данными за последние 10 лет.

Материалы и методы. Проанализированы данные статистических отчетов учреждений здравоохранения по формам статистической отчетности № 2 (в соответствии с приказом МЗ Украины от 05.03.2013 г. № 180 «Об утверждении форм первичной учетной документации и отчетности по вопросам мониторинга эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции и инструкций по их заполнению»), а также статистические данные учреждений здравоохранения в Кировоградской области за 2017 г. и проведена сравнительная характеристика с аналогичными данными за последние 10 лет. Статистический анализ проводили с помощью программ Excel 2016, SPSS.

Результаты и обсуждение. С момента регистрации ВИЧ-инфекции в Кировоградской области по состоянию на 01.01.2018 г. зарегистрировано 9640 случаев. Показатель пораженности на 100 тыс. населения составил 990,2. По данным сероэпидемиологического мониторинга распространения ВИЧ, в области за 2017 г. обследовано на ВИЧ-инфекцию 53419 граждан (41864 за 2016 г.). Количество ВИЧ-положительных результатов по 2017 г. находится на уровне 2016 г.

Выводы. Областная программа противодействия ВИЧ-инфекции/СПИДу в Кировоградской области позволила увеличить процент выявления, постановки на учет ВИЧ-инфицированных и своевременного назначения антиретровірусної терапії во избежание осложнений СПИДа.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, эпидемиология, ко-инфекция.

P.G. Kovalenko, O.I. Moskał, O.Y. Sysyn
Donetsk National Medical University, Kropivnitsky, Ukraine

Monitoring and evaluation of the effectiveness of the regional anti-HIV/AIDS control program in the region

Objective – to assess the effectiveness of the work done by medical institutions in the Kirovograd oblast in 2017 on combating HIV/AIDS. Comparative performance with similar data for the last 10 years.

Materials and methods. The statistical data of health facilities in Kirovograd region for 2017 are analyzed and a comparative characteristic with similar data for the last 10 years has been conducted.

Results and discussion. Since the registration of HIV in the Kirovograd region, as of 01.01.2018, 9.640 cases have been registered, and the rate of infiltration per 100,000 population was 990.2. According to sero-epidemiological monitoring of HIV prevalence in the oblast for 2017, 53.419 people were screened for HIV infection, compared with 41.864 for 2016. The number of HIV-positive results for 2017 is almost the same as for 2016.

Conclusions. The regional HIV/AIDS response program in Kirovohrad Oblast has allowed to increase the percentage of detection, registration of HIV-infected patients and the timely use of ART therapies to avoid complications of AIDS.

Key words: HIV infection, epidemiology, co-infection.

Контактна інформація:

Коваленко Поліна Григорівна, асист. кафедри мікробіології, імунології та вірусології
25030, м. Кропивницький, вул. Волкова, 18, корп. 1, кв. 67 (Нова Пошта, відділення № 4)
E-mail: polina.kovalenko27@gmail.com



Л.П. Мельник¹, Л.А. Грищук², М.І. Шкільна²,
Н.А. Васильєва²

¹ Тернопільський обласний протитуберкульозний диспансер

² ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Двоетапна діагностика Лайм-бореліозу (імуноферментний аналіз, імуноблот) у хворих на туберкульоз легень

Мета роботи — вивчити частоту інфікування бореліями у хворих на туберкульоз легень за допомогою двоетапної схеми діагностики (імуноферментний аналіз (ІФА) та імуноблот).

Матеріали та методи. Під час скринінгового дослідження Лайм-бореліозу обстежено 99 хворих на туберкульоз легень, яких лікували в стаціонарних умовах Тернопільського обласного протитуберкульозного диспансеру протягом 2015–2017 рр. Використано двоетапну схему діагностики (ІФА та імуноблот). На першому етапі антитіла IgM та/або IgG до комплексу *B. burgdorferi sensu lato* у сироватці крові визначали за методом ІФА. За результатами першого етапу дослідження, зразки крові із сумнівними й позитивними результатами було повторно досліджено за методом імуноблоту.

Результати та обговорення. Антитіла хоча б одного класу IgM та/або IgG до комплексу *B. burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi*, *B. afzelii* та *B. garinii*) виявлено у сироватці крові 25,2 % хворих на туберкульоз легень. Дослідження за методом імуноблоту (EUROLINE RN-AT) підтвердило присутність антитіл класу IgM і/чи IgG до антигенів комплексу *B. burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* та *B. garinii*; позитивні або проміжні знахідки) у 19 (76,0 %) із 25 респондентів з позитивними і проміжними результатами за першим етапом дослідження (ІФА).

Висновки. Поширеність інфікування бореліями у хворих на туберкульоз легень становила 25,2 % за першим етапом діагностики (ІФА) та 19,2 % — за другим (імуноблот), що вказує на потребу в двоетапній серологічній діагностиці Лайм-бореліозу.

Ключові слова

Туберкульоз легень, Лайм-бореліоз, *Borrelia burgdorferi*, ІФА, імуноблот, антитіла, антигени.

Туберкульоз (ТБ), за даними ВООЗ, залишається глобальною проблемою людства [6, 11]. За даними авторів, ефективність лікування туберкульозу залежить не лише від адекватності етіотропної та патогенетичної терапії, а й від супутніх захворювань, зокрема й інфекційної етіології [2, 5].

Лайм-бореліоз (ЛБ, системний кліщовий бореліоз, хвороба Лайма, хронічна мігруюча еритема, кліщова еритема) — природно-осередкова трансмісивна хвороба, яку спричинюють борелії (*Borrelia burgdorferi*), виявляється мігруючою кільцеподібною еритемою, гарячкою, ураженням

центральної і периферичної нервової системи, серця й великих суглобів [1, 3, 4, 7–10].

Тернопільська область є ендемічним осередком ЛБ, який спричинюють спірохети комплексу *Borrelia sensu lato*, переноситься кліщами роду *Ixodes*. Епідситуація щодо Лайм-бореліозу в світі та Україні, зокрема, свідчить про щорічне зростання захворюваності [1, 7, 8].

Лабораторна діагностика ЛБ ґрунтується на виявленні як самого збудника (бактеріоскопічний та бактеріологічний методи діагностики) чи його ДНК, так і антитіл до нього (серологічний). Серологічні методи спрямовані на виявлення антитіл до збудника в сироватці крові, у лікворі (інтратекальних) і внутрішньосуглобовій рідині

© Л.П. Мельник, Л.А. Грищук, М.І. Шкільна, Н.А. Васильєва, 2018

за допомогою імунофлюоресцентного або імуноферментного методів, РЗК, РНГА, ELISA, Westernblot (імуноблот) тощо [7, 8].

Відповідно до рекомендацій Центру з контролю та профілактики хвороб США (CDC), затверджено двоетапну схему діагностики ЛБ. На першому етапі за наявності клініко-анамнестичних показань проводять тестування за допомогою ІФА або РНІФ [8, 10]. Зразки крові із сумнівними й позитивними результатами, виявлені під час першого етапу, мають бути підтверджені за методом імуноного блотингу (другий етап). Останній дає змогу виявити низку борелійних антигенів, що характеризуються різною специфічністю, та встановити конкретного збудника [4, 8].

Відсоток позитивних результатів виявлення антитіл до *B. burgdorferi sensu lato* у населення Італії, Словаччини наближається до показників у професійних групах ризику (працівники лісу) [7].

Недостатня поінформованість населення щодо засобів захисту, профілактики та наслідків інфікування бореліями через укуси кліщів [7], поліморфізм клінічної картини ЛБ та зростання частоти безрительних форм [3] дає змогу запідозрити наявність інфікування бореліями пацієнтів протитуберкульозних стаціонарів, особливо в ендемічних щодо ЛБ регіонах. У доступній науковій літературі даних про частоту інфікування бореліями пацієнтів зі згаданою патологією немає.

Мета роботи — вивчити частоту інфікування бореліями хворих на туберкульоз легень, використавши двоетапну схему діагностики (ІФА та імуноблот).

Матеріали та методи

Обстеження проводили в рамках науково-дослідної роботи на тему: «Вивчення епідеміології, патогенезу і клініки Лайм-бореліозу в ендемічних регіонах України, в тому числі в Тернопільській області, та вдосконалення його діагностики, терапії, реабілітаційних заходів і профілактики», яку виконували за рахунок коштів Державного бюджету України. Дослідження проводили на базі лабораторії Центру із вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передають кліщі, створеного при ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» в липні 2017 р.

Під спостереженням перебували 99 хворих на туберкульоз легень, яких лікували в стаціонарі Тернопільського обласного протитуберкульозного диспансеру протягом 2015–2017 рр. Чоловіків було 77 (77,8 %), жінок — 22 (22,2 %). Вік становив 18–76 років (у середньому $46,6 \pm 12,9$). Переважали мешканці сільської місцевості — 76 (76,8 %).

Діагноз туберкульозу встановлювали на підставі клініко-рентгенологічних, лабораторних та інструментальних даних відповідно до чинного Уніфікованого клінічного протоколу «Туберкульоз» (Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014). У 65 (65,6 %) випадках діагноз туберкульозу підтверджено виявленням збудника — бактеріологічно (отримано культуру *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) на твердому середовищі Левенштейна—Єнсена) або ДНК у полімеразно-ланцюговій реакції (ПЛР).

Під час скринінгового дослідження Лайм-бореліозу у хворих на туберкульоз легень антитіла до антигенів комплексу *B. burgdorferi sensu lato* у сироватці крові визначали за методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем компанії Euroimmun AG (Німеччина): антитіла класу М — тест-системою Anti-Borrelia burgdorferi ELISA (IgM), імуноглобуліни класу G — Anti-Borrelia plus VlsE ELISA (IgG). Відповідно до рекомендацій виробника, результат ≥ 22 RU/ml вважали позитивним, від 16 до 22 — проміжним, ≤ 16 — негативним.

Зразки крові із сумнівними й позитивними результатами повторно досліджено за методом імуноного блотингу. Відповідно до рекомендацій виробника, наявність IgM вважали позитивним, проміжним або негативним результатом, залежно від комбінації OspC-антигенів трьох видів борелій (*B. afzelii*, *B. burgdorferi* та *B. garinii*), р39 та VlsEBb; IgG оцінювали як позитивні або негативні, залежно від комбінацій VlsE-антигенів трьох видів борелій (*B. afzelii*, *B. burgdorferi* та *B. garinii*), та інших специфічних антигенів: р18, р19, р20, р21, р58, OspC (р25), р39, р83, LipidBa, Lipid [7, 8].

Результати та обговорення

Аналіз даних серологічного дослідження сироваток крові на наявність специфічних IgM і IgG виявив позитивні або проміжні результати хоча б одного класу антитіл у 25 (25,2 %) із 99 хворих на туберкульоз, з них IgM — у 28,0 %, IgG — у 60,0 % ($p < 0,01$), обох одночасно — у 12,0 % (табл. 1).

На другому етапі дослідження в осіб з попередньо позитивними або проміжними показниками імуноглобулінів обох класів (за методом ELISA) використовували імуноблот (EUROLINERN-AT) як підтверджувальний тест (табл. 2).

За результатом другого етапу серологічного дослідження (імуноблот) антитіла IgM та IgG до комплексу *B. burgdorferi sensu lato* удалося виявити в сироватці крові 19 (19,2 %) із 99 хворих на туберкульоз. Окрім того, було підтверджено наявність антитіл у 19 (76,0 %) із 25 позитивних результатів за I етапом дослідження.

Таблиця 1. Вміст антитіл класів IgM і IgG (тест ELISA) у сироватці крові хворих на туберкульоз легень

Антитіла проти <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>		Хворі на туберкульоз (n = 99)	
IgM	IgG	n	%
Позитивний	Позитивний	1	1,0
Позитивний	Негативний	4	4,0
Проміжний	Позитивний	1	1,0
Позитивний	Проміжний	0	0,0
Проміжний	Проміжний	1	1,0
Негативний	Позитивний	9	9,1
Проміжний	Негативний	3	3,0
Негативний	Проміжний	6	6,1
Загалом позитивних		25	25,2
Негативний	Негативний	74	74,8
Разом		99	100,0

Слід зазначити, що за результатом першого етапу антитіла обох класів до комплексу *B. burgdorferi sensu lato* частіше визначали у пацієнтів, які не пам'ятали епізодів нападів кліщів, ніж у осіб, які зазнали нападів, — у 16 (34,8 %) та 9 (17,0 %) відповідно ($p < 0,05$), проте без суттєвої різниці за обома методами — 19,6 та 17,0 %.

Антитіла класу IgM до збудників ЛБ підтверджено у 4 (40,0 %) із 10 осіб із попередньо позитивними або проміжними результатами за I етапом (ELISA), де поєднання антитіл до трьох видів борелій (*B. burgdorferi*, *B. garinii* та *B. afzelii*) мали 2 із 4 обстежених. За результатом другого етапу дослідження в етіологічній структурі, визначеній за поверхневим антигеном OspC у складі IgM, антитіла до OspC трьох видів борелій (*B. burgdorferi*, *B. garinii* та *B. afzelii*) знайдено від 50 до 75 % пацієнтів. Слід зазначити, що антитіла до р41 (флагеліну, джугитикового, родоспецифічного антигену з молекулярною масою 41 kDa) виявлено у 75,0 % обстежених, тоді як антитіла до антигену р39 (*Borrelial membrane protein A (BmpA)*, цитоплазматичний білок із молекулярною масою 39 kDa) наявні лише у одного хворого. В етіологічній структурі в складі IgM антитіл до VlsE (*Variable like sequence expressed* рекомбінантний антиген) не виявлено в жодного з обстежених.

У одному випадку із 5 проміжних результатів IgM за ELISA в імуоблоті отримано позитивний результат (рис. 1).

За результатом другого етапу серологічного дослідження ЛБ підтверджено у 15 (83,3%) із

Таблиця 2. Вміст антитіл IgM і IgG до *B. burgdorferi sensu lato* у сироватці крові пацієнтів (тест ELISA та EUROLINE *Borrelia* RN-AT)

ELISA						EUROLINE <i>Borrelia</i> RN-AT											
IgM	IgG	Пам'ятають напади кліщів (n = 53)		Не пам'ятають напади кліщів (n = 46)		Разом (n = 99)	IgM	IgG	Пам'ятають напади кліщів (n = 53)		Не пам'ятають напади кліщів (n = 46)		Разом (n = 99)				
		n	%	n	%				n	%	n	%					
Позитивний	Позитивний	1	1,9	—	—	1	1,0	Позитивний	Позитивний	1	1,9	—	—	1	1,0		
Проміжний	Проміжний	—	—	1	2,2	1	1,0	Негативний	Негативний	—	—	1	2,2	1	1,0		
Позитивний	Негативний	2	3,8	2	4,3	4	4,0	Позитивний	*	1	1,9	—	—	1	1,0		
								Проміжний	*	1	1,9	—	—	1	1,0		
								Негативний	*			2	4,3	2	2,0		
Проміжний	Позитивний	—	—	1	2,2	1	1,0	Позитивний	Позитивний	—	—	—	—	—	—		
								Негативний	Негативний	—	—	1	2,2	1	1,0		
Негативний	Позитивний	2	3,8	7	15,2	9	9,1	*	Позитивний	2	3,8	6	13,0	8	8,1		
								*	Негативний			1	2,2	1	1,0		
Проміжний	Негативний	—	—	3	6,5	3	3,0	Позитивний	*	—	—	1	2,2	1	1,0		
								Негативний	*			2	4,3	2	2,0		
Негативний	Проміжний	4	7,5	2	4,3	6	6,1	*	Позитивний	4	7,5	2	4,3	6	6,1		
								*	Негативний	—	—	—	—	—	—		
Негативний	Негативний	44	83,0	30	65,2	74	74,8	*	*	44	83,0	30	65,2	74	74,8		
Разом		53		100,0		99		Разом		53		100,0		99		100,0	

Примітка. * Тест не виконували (результат ELISA був негативним).

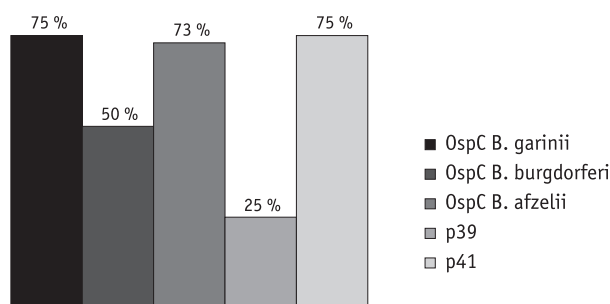


Рис. 1. Вміст антитіл IgM до антигенів трьох видів борелій (*B. burgdorferi*, *B. garinii*, *B. afzelii*) у хворих на туберкульоз за методом імуноблоту, %

18 осіб із попередньо (ELISA) позитивними або проміжними IgG. У 6 (85,7 %) із 7 проміжних результатів IgG за ELISA в імуноблоті отримано позитивні результати. За методом імуноблоту в сироватці хворих на туберкульоз виявлено такий вміст антитіл IgG до антигенів до комплексу *B. burgdorferi sensu lato*: у 83,3 % – антитіла до джгутикового р41, до поверхневого OspC – у 72,2 %, тоді як до імунореактивних ліпідів з цитоплазматичної мембрани *Borrelia* (LipidBb) – лише у 5,5 %. Найчастіше виявляли антитіла до VlsE антигенів *B. burgdorferi* (61,1 %), VlsE *B. garinii* та *B. afzelii* (55,5 та 44,4 % відповідно).

У етіологічній структурі комбінації VlsE-антигенів трьох видів борелій знайдено у 7 (38,9 %) пацієнтів, а поєднання двох збудників – у 2 (11,1 %) (рис. 2).

Висновки

Під час серологічного дослідження у тесті ELISA антитіла хоча б одного класу IgM і/чи IgG до *B. burgdorferi sensu lato* (позитивні або проміжні результати) виявлено у 25 (25,2 %) із 99 хворих на туберкульоз.

2. Результати дослідження за методом імуноблоту (EUROLINE *Borrelia* RN-AT) підтвердили присутність антитіл класу IgM і/чи IgG до комп-

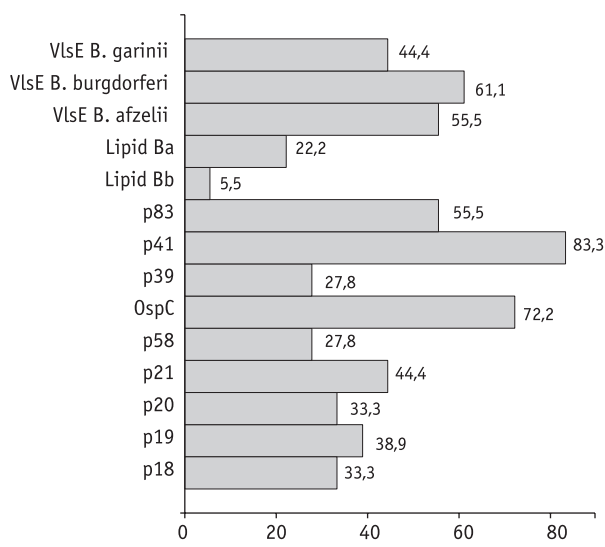


Рис. 2. Вміст антитіл IgG до антигенів трьох видів борелій (*B. burgdorferi*, *B. garinii*, *B. afzelii*) у сироватці крові пацієнтів (за методом імуноблоту), %

лексу *B. burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* та *B. garinii*; позитивні або проміжні знахідки) у 19 (76,0 %) із 25 респондентів з позитивними і проміжними результатами використання імуноферментного методу, що вказує на потребу в двоетапній серологічній діагностиці Лайм-бореліозу.

3. Дослідження за методом імуноблоту (EUROLINE *Borrelia* RN-AT) підтвердило наявність антитіл класу IgM до *B. burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* та *B. garinii*; позитивні або проміжні результати) у 4 (40,0 %) обстежених, IgG (лише позитивні) – у 15 (83,3 %) респондентів із кількості попередньо обстежених за методом ELISA осіб з позитивними і проміжними показниками.

4. Двоетапну діагностику супутнього Лайм-бореліозу (ІФА, імуноблот) у хворих на туберкульоз у Тернопільській області використано вперше.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція та дизайн дослідження – Л.П. Мельник, Л.А. Грищук, М.І. Шкільна, Н.А. Васильєва; збір матеріалу – Л.П. Мельник, М.І. Шкільна; обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання тексту – Л.П. Мельник, Л.А. Грищук, М.І. Шкільна, Н.А. Васильєва; редагування тексту – Л.А. Грищук, М.І. Шкільна, Н.А. Васильєва.

Список літератури

1. Васильєва Н.А. та ін. Хвороба Лайма на Тернопільщині // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 2. – С. 50–53.
2. Давис Н.А., Исламова Ж.И., Парпиева Н.Н. и др. Влияние сопутствующих кишечных паразитозов на некоторые показатели иммунного статуса у больных туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 2. – С. 47–50.
3. Задорожна В.І., Руденко А.О., Клюс В.Ю. Лайм-бореліоз – особливо небезпечна інфекція. Загрози та ризики // Ветеринарна медицина. – 2017. – № 103. – С. 30–32.
4. Інфекційні хвороби у загальній практиці та сімейній медицині / За ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2007. – 500 с.
5. Петренко В.І. Сучасний погляд на проблему поєднаної потрійної інфекції: туберкульозу, ВІЛ/СНІДу, гепатитів В і С // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 4 (11). – С. 5–12.
6. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Зайков С.В. та ін. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні // Укр. пульмонолог. журн. – 2016. – № 1. – С. 5–9.

7. Шкільна М.І. Лайм-бореліоз у працівників лісових господарств Тернопільської області // Інфекційні хвороби.— 2016.— № 1 (83).— С. 36—40.
8. Шкільна М.І., Андрейчин М.А., Корда М.М. та ін. Частота серопозитивних осіб до борелій серед працівників лісових господарств Житомирської, Хмельницької та Волинської областей // Інфекційні хвороби.— 2018.— № 3 (93).— С. 18—25.
9. Buczek A., Rudek A., Bartosik K. et al. Seroepidemiological study of Lyme borreliosis among forestry Workers in southern Poland // Ann. Agric. Environ. Med.— 2009.— Vol. 16.— P. 257—261.
10. CDC. Recommendations for test performance and interpretation from the second national conference on serologic diagnosis of Lyme disease, 1995.
11. World Health Organization, Global Tuberculosis Report 2018: WHO Report 2018, Geneva.— 2018.— 242 p.

Л.П. Мельник¹, Л.А. Гришук², М.І. Шкільна², Н.А. Васильева²

¹Тернопольский областной противотуберкулезный диспансер

²ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины»

Двухэтапная диагностика Лайм-боррелиоза (иммуноферментный анализ, иммуноблот) у больных туберкулезом легких

Цель работы — изучить частоту инфицирования боррелиями у больных туберкулезом легких при помощи двухэтапной схемы диагностики (иммуноферментный анализ (ИФА) и иммуноблот).

Материалы и методы. При скрининговом исследовании Лайм-боррелиоза обследовано 99 больных туберкулезом легких, которых лечили в стационарных условиях Тернопольского областного противотуберкулезного диспансера в 2015—2017 гг. Использовано двухэтапную схему диагностики (ИФА и иммуноблот). На первом этапе антитела IgM и/или IgG к комплексу *B. burgdorferi sensu lato* в сыворотке крови определяли по методу иммуноферментного анализа (ИФА). Согласно результатам первого этапа исследования, образцы крови с сомнительными и положительными результатами были повторно исследованы по методу иммуноблота.

Результаты и обсуждение. Антитела хотя бы одного класса IgM и/или IgG к комплексу *B. burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi*, *B. afzelii* и *B. garinii*) в сыворотке крови выявлено у 25,2 % больных туберкулезом легких. Исследование методом иммуноблота (EUROLINE RN-AT) подтвердило присутствие антител класса IgM и/или IgG к антигенам комплекса *B. burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* и *B. garinii*; положительные или промежуточные находки) в 19 (76,0 %) из 25 респондентов с положительными и промежуточными результатами по первому этапу исследования (ИФА).

Выводы. Распространенность инфицирования боррелиями у больных туберкулезом легких составляла 25,2 % по первому этапу диагностики (ИФА) и 19,2 % — по второму (иммуноблот), что указывает на необходимость в двухэтапной серологической диагностике Лайм-боррелиоза.

Ключевые слова: туберкулез легких, Лайм-боррелиоз, *Borrelia burgdorferi*, ИФА, иммуноблот, антитела, антигены.

L.P. Melnyk¹, L. A. Hryshchuk², M.I. Shkilna², N.A. Vasylieva²

¹Ternopil regional TB dispensary, Ternopil, Ukraine

²I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

Two-stage diagnostic scheme (enzyme-linked immuno sorbent assay and immunoblot) of Lyme borreliosis among patients with pulmonary tuberculosis

Objective — to learn the prevalence of Lyme borreliosis among patients with pulmonary tuberculosis, using a two-stage diagnostic scheme: enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) and immunoblot.

Materials and methods. In the screening study of Lyme-borreliosis, 99 patients with pulmonary tuberculosis were examined, which were treated in-patients conditions of the Ternopil region TB dispensary during 2015—2017. A two-stage diagnostic scheme (ELISA and immunoblot) were used. In the first step, the IgM and/or IgG antibodies to the *B. burgdorferi sensu lato* complex in the blood serum were determined by the immunoassay (ELISA). According to the results of the first stage of the study, blood specimens with questionable and positive results were re-examined using the immunoblot method.

Results and discussion. The presence of antibodies to at least one IgM and/or IgG class in the *B. burgdorferi sensu lato* complex (*B. burgdorferi*, *B. afzelii* and *B. garinii*) in serum was detected in 25.2 % of patients with pulmonary tuberculosis. Immunoblot testing (EUROLINE RN-AT) confirmed the presence of IgM and/or IgG antibodies against the antigens of *B. burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* and *B. garinii*) (positive or intermediate findings) at 19 (76.0 %) out of 25 respondents with positive and intermediate results in the first phase of the study (ELISA).

Conclusions. In a screening study, the prevalence of borrelia infections in patients with pulmonary tuberculosis was 25.2 % in the first stage of diagnosis (ELISA) and 19.2 % in the second (immunoblot), confirming the need of two-stage serological scheme of Lyme borreliosis diagnosis.

Key words: pulmonary tuberculosis, Lyme borreliosis, *Borrelia burgdorferi*, ELISA, immunoblot, antibodies, antigens.

Контактна інформація:

Мельник Лариса Павлівна, лікар-фтизіатр Тернопільського обласного протитуберкульозного диспансеру
47722, Тернопільська обл., с. Великі гаї, вул. Підлісна, 26-А
E-mail: loramelnyk2111@gmail.com



І.А. Овчаренко, О.С. Шевченко

Харківський національний медичний університет

Динаміка показників загоєння деструктивних змін легеневої тканини у хворих з різною ефективністю лікування мультирезистентного туберкульозу

Мета роботи — вивчення динаміки рівнів продуктів метаболізму сполучної тканини у хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ).

Матеріали та методи. До дослідження було залучено 84 хворих на МРТБ легень з деструкцією легеневої тканини та бактеріовиділенням. І групу склали хворі зі сприятливим перебігом туберкульозу ($n = 40$); II — з несприятливим ($n = 40$). Критерієм сприятливого перебігу було припинення бактеріовиділення та закриття каверни. Рівень фракцій оксипроліну досліджували за методом П.М. Шараєва в перерахунку на мг/л. Статистична обробка отриманих даних: Statistica Basic Academic 13 for Windows (License N 139-956-866).

Результати та обговорення. На початку лікування рівень оксипроліну вільного (ОПВ) в I групі становив 0,65 мг/л, у II — 1,04 мг/л, тобто був нижчим у пацієнтів I групи на 60%. Через 2 міс лікування його рівень зріс в обох групах: у I на 59,2% (1,035 мг/л), у II — на 28,9% (1,34 мг/л; $p < 0,05$). Рівень оксипроліну білковозв'язаного (ОПБЗ) на початку лікування був вищим у хворих I групи на 21,5% (2,695 мг/л) порівняно із II (2,11 мг/л). Через 2 міс лікування він знизився у хворих I групи на 46,2% (1,45 мг/л). У II групі цей показник зріс на 6,9% (2,255 мг/л). Рівень альдостерону на початку лікування був вищим у хворих I групи як на початку, так і через 2 міс лікування. Динаміка його зниження була виразнішою у хворих I групи. Збільшення рівня ОПВ в обох групах вказує на тривання процесів руйнації легеневої тканини протягом перших 2 міс лікування. Проте у I групі його рівень був значно нижчим, що вказує на сприятливіший перебіг туберкульозного процесу у хворих I групи. Нижчий показник ОПБЗ у II групі на початку лікування та його незначна динаміка вказують на слабкість репаративних механізмів у пацієнтів.

Висновки. У хворих з несприятливим перебігом МРТБ переважають процеси руйнації сполучної тканини над процесами репарації. Дослідження показників метаболізму сполучної тканини можна використовувати як ранній маркер прогнозування ефективності лікування хворих на МРТБ легень.

Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз, оксипролін, альдостерон, ефективність лікування.

Критерієм ефективного лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) є припинення бактеріовиділення і загоєння легеневої деструкції [1]. Проте утворення фіброзу в легенях при туберкульозі сприяє збільшенню кількості хворих зі стійкими формами цього за-

хворювання. Причиною тому є можливість збереження збудника — мікобактерій туберкульозу (МБТ), у осередках фіброзу, де вони меншою мірою схильні до дії антимікобактеріальних препаратів (АМБП).

Відомо, що утворення каверн пов'язане з руйнуванням позаклітинного матриксу та колагенових волокон, які забезпечують цілісність структури легеневої тканини [3, 4]. Як маркери, що

відповідають за стан метаболізму сполучної тканини, можна використовувати продукти розпаду колагену: вільну та білковозв'язану фракції оксипроліну. Вважають, що оксипролін вільний (ОПВ) є маркером деструкції сполучної тканини, а оксипролін білковозв'язаний (ОПБЗ) — її репарації [3].

Останнім часом пильної уваги надають вивченню альдостерону як одного з факторів фіброзу, особливо в разі патології серцево-судинної системи [10]. Повного переліку агентів, які беруть участь у деструкції та подальшому фіброзотворенні, не визначено, однак відомо, що альдостерон шляхом зв'язування із мембранними рецепторами активізує фібробласти до синтезу колагену. Також він здатен активізувати ендотеліальну дисфункцію та дисфункцію барорецепторів. Альдостерон здатен активізувати моноцити крові, індукувати запалення, призводити до порушень фібринолізу [10]. Також альдостерон здатен посилювати синтез та нагромадження колагену I та III типу [7–9].

Підвищені рівні альдостерону, стимулюючи зростання гладеньком'язових клітин, фібробластів, сприяють розвитку фіброзу в легенях [6].

Також відомо, що альдостерон при туберкульозі виступає як прозапальний агент, проте його роль у процесах фіброзотворення у хворих на туберкульоз вивчений недостатньо [2, 9].

Мета роботи — вивчення динаміки рівнів показників руйнації колагену та альдостерону у хворих на МРТБ легень з різною ефективністю лікування наприкінці інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії (АМБТ).

Матеріали та методи

У проспективному когортному дослідженні взяли участь 84 пацієнти з новими випадками МРТБ легень. Хворі перебували на лікуванні в Харківському обласному протитуберкульозному диспансері № 1 від 2014 до 2016 р. і на момент дослідження закінчили основний курс хіміотерапії АМБП, згідно з наказом МОЗ України № 620 від 14.09.2014 р. Всі хворі були віком від 18 до 55 років. Не мали супутньої патології (ВІЛ, цукровий діабет, серцево-судинна патологія, ХОЗЛ), яка могла б впливати на досліджувані показники. Середній вік хворих становив $(35,6 \pm 3,1)$ року. Чоловіків було 50 (59,5%) і 34 (40,5%) жінки. Всі вони були бактеріовиділювачами і мали деструкцію легеневої тканини.

Хворих розподілено на групи залежно від перебігу туберкульозного процесу. До I групи ($n = 40$) увійшли пацієнти з ефективним лікуванням МРТБ, до II ($n = 44$) — з неефективним. Критеріями ефективності лікування туберкульозно-

го процесу були припинення бактеріовиділення і закриття порожнин деструкції наприкінці інтенсивної фази (ІФ) хіміотерапії АМБП.

У всіх хворих досліджено рівні оксипроліну загального (ОПЗ), ОПВ і ОПБЗ, а також альдостерону на початку та через 2 і 3 міс лікування. Визначали рівні ОПЗ і його фракцій за методом П.М. Шараєва в перерахунку на мг/л [5]. Вміст альдостерону досліджували за методом ІФА за допомогою стандартних систем Direct ELISA Kit... The EAsy™ Way ALDOSTERON на аналізаторі Labline-90.

Статистичну обробку результатів проводили за методом аналізу таблиць спряженості за допомогою пакета програм Statistica Basic Academic 13 for Windows (License N 139-956-866). Використовували медіану (Me) інтерквартильних розмахів (Lower — нижній квартиль, Upper — верхній квартиль) і розмаху вибірки (min — мінімальне, max — максимальне значення). Різницю між групами визначали за методом непараметричної статистики з використанням критеріїв Манна—Уїтні. Для дослідження незалежної змінної на залежну використовували непараметричні критерії Краскела—Уолліса. Коефіцієнт кореляції R Спірмана розраховували для встановлення функціональних зв'язків між параметрами зі статистичною значущістю при $p < 0,05$.

Роботу виконано відповідно до вимог до проведення досліджень за участю людей.

Результати та обговорення

Під час дослідження динаміки рівнів продуктів руйнації колагену встановлено, що хворі на МРТБ на початку лікування, через 2 і 3 міс від початку АМБТ мали такі показники ОПВ, ОПБЗ (табл. 1).

Тобто в усі терміни моніторингу у хворих були вищі рівні ОПБЗ. Однак до 2-го місяця лікування рівень ОПВ виріс на 7,2%, а ОПБЗ знизився на 6,2%. Через 3 міс лікування рівень ОПВ знизився на 10,2% порівняно з його початком і через 2 міс лікування — на 18,2%. Рівень ОПБЗ через 3 міс лікування підвищився на 8,2% порівняно з його рівнем на початок лікування і на 13,9% — через 2 міс від початку лікування. Така динаміка може свідчити про розпад структур легеневої сполучної тканини протягом перших місяців лікування і сповільнене ввімкнення репаративних процесів [4].

Відомо, що альдостерон є прозапальним агентом, а його вищі рівні свідчать про сповільнене згасання запальної відповіді, стимулюють зростання гладеньком'язових клітин, фібробластів, сприяють розвитку фіброзу в легенях [2, 6, 9]. Рівні альдостерону у хворих на МРТБ на почат-

Таблиця 1. Динаміка показників маркерів реорганізації сполучної тканини у хворих на МРТБ легень ($p < 0,05$), мг/л

Показник	Термін	Група (n = 84)	Mean	Median	Min	Max	Lower	Upper	Stn. dev.
ОПВ	Початок лікування	МРТБ	0,9863	0,97	0,45	1,95	0,61	1,3	0,4386
	2 міс	МРТБ	1,12	1,04	0,65	1,95	0,67	1,63	0,4376
	3 міс	МРТБ	0,88	0,88	0,79	0,97	0,79	0,97	0,0962
ОПБЗ	Початок лікування	МРТБ	2,4116	2,25	0,97	5,26	1,37	2,98	1,1737
	2 міс	МРТБ	2,0827	2,11	0,85	4,21	1,45	2,5	0,854
	3 міс	МРТБ	2,45	2,45	1,85	3,05	1,85	3,05	0,6414

Таблиця 2. Динаміка показників альдостерону у хворих на МРТБ легень ($p < 0,05$), пг/мл

Показник	Термін	Група (n = 84)	Mean	Median	Min	Max	Lower	Upper	Stn. dev.
Альдостерон	Початок лікування*	МРТБ	93,665	91,105	27,81	262,16	47,635	110,8	55,9
	2 міс	МРТБ	65,7158	61,41	39,29	101,46	57,985	68,475	16,403
	3 міс*	МРТБ	59,865	59,865	57,91	61,82	57,91	61,82	2,09

Примітка. *Вірогідно ($p < 0,05$). Так само в табл. 3.

Таблиця 3. Динаміка рівнів альдостерону, оксипроліну вільного та оксипроліну білковозв'язаного у хворих з різною ефективністю лікування

Показник	Термін	I група	II група
Альдостерон, пг/мл	Початок лікування	90,9	91,35
	2 міс	60,5*	68,2*
ОПВ, мг/л	Початок лікування	0,65*	1,04*
	2 міс	1,035*	1,34*
ОПБЗ, мг/л	Початок лікування	2,695*	2,11*
	2 міс	1,45*	2,255*

ку лікування, через 2 і 3 міс від його початку наведено в табл. 2.

Отже, в динаміці рівень альдостерону знижувався в усі терміни дослідження. Це свідчить про згасання запальних процесів у перші місяці лікування у хворих на МРТБ.

Лікуванням хворих на МРТБ легень передбачено не менше 8 міс ІФ хіміотерапії АМБП. Протягом цього часу їм проводили моніторинг ефективності лікування: щомісячне дослідження мокротиння на виявлення МТБ і рентгенологічне дослідження через 4 і 8 міс від початку АМБТ. Залежно від результатів моніторингу хворих розподілено на групи: I – пацієнти у яких, через 8 міс лікування закрилися каверни і припинилося бактеріовиділення; II – хворі у яких через 8 міс лікування збереглися порожнини деструкції і/або залишилося бактеріовиділення, тобто вони мали ознаки неефективного лікування. На 3-му місяці лікування вірогідної різниці між показниками не виявлено.

У хворих обох груп на початку лікування рівень альдостерону був практично однаковим. Проте через 2 міс лікування у I групі його показник знизився на 33,4%, у II – на 25,3%, а його

рівень у I групі був нижчим, ніж у II, на 12,7% ($p < 0,05$). Отримані дані можуть вказувати на інтенсивніше запалення та фіброзотворення у хворих I групи (табл. 3).

Рівень ОПВ був нижчим у хворих I групи на початку лікування на 60%, а через 2 міс – на 29,4%. Динаміка його наростання в I групі становила 59,2%, а в II – 28,9% ($p < 0,05$).

Тобто в обох групах наростали рівні ОПВ, що свідчить про тривання процесів розпаду легеневої тканини протягом перших 2 міс лікування. Однак у I групі його рівень був значно нижчим, ніж у II, що може свідчити про переважання процесів деструкції над процесами репарації у хворих з неефективним лікуванням МРТБ.

Рівень ОПБ у хворих I групи був вищим, ніж II на 21,7%, а через 2 міс лікування був на 55,5% нижчим ($p < 0,05$). За 2 міс лікування у хворих I групи він знизився на 46,2%, а в II незначно зріс (на 6,9%; $p < 0,05$).

Така динаміка показника репарації сполучної тканини може свідчити про раніший початок загоєння в легеневій тканині, проте зниження його вказує на обмеженість цих механізмів. Показник ОПБЗ у II групі на початку лікування

був нижчим, ніж у I. У динаміці рівень його в II групі змінювався мало. Це може вказувати на слабкість репаративних механізмів у пацієнтів з цієї групи [6].

Висновки

У хворих на МРТБ з неефективним лікуванням спостерігалися вірогідно вищі рівні факторів руй-

нації легеневої тканини (оксипролін вільний) та патологічного фіброзотворення (альдостерону) і вірогідно нижчі рівні маркера репарації сполучної тканини (оксипролін білковозв'язаний). Також вищі рівні альдостерону у хворих з неефективним лікуванням наприкінці інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії вказують на сповільнене загасання запалення у таких хворих.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція, дизайн, редагування — О.С. Шевченко; збір та обробка матеріалу, статистична обробка, написання тексту — І.А. Овчаренко.

Список літератури

1. Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз у дорослих»». — К., 2014. — 171 с.
2. Радзевич А.Э., Дитятков А.Е., Тихонов В.А. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее влияние на эффективность лечения хронической сердечной недостаточности у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. — 2001. — № 5. — С. 16–19.
3. Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н., Кантемирова Б.И. Иммуногенетические предпосылки нарушения метаболизма коллагена при туберкулезе // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 11. — С. 4–9.
4. Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н. Репарация лёгочной ткани при туберкулезе. — СПб: Элби-СПб, 2010. — 136 с.
5. Шараев П.Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови // Лаб. дело. — 1981. — № 5. — С. 283–285.
6. Barbera J.A., Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management // Drugs. — 2009. — N 9 (69). — P. 1153–1171.
7. Brilla C.G. Aldosterone and myocardial fibrosis in heart failure // Herz. — 2000. — N 3 (25). — P. 299–306.
8. Campbell S.E., Janicki J.S., Weber K.T. Temporal differences in fibroblast proliferation and phenotype expression in response to chronic administration of angiotensin II or aldosterone // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1995. — N 27 (8). — P. 1545–1560.
9. Serebyuk V. Role of Aldosterone, Mitogenic Growth Factors, Apoptosis Inducers and Pulmonary Arterial Hypertension in the Formation and Progression of Chronic Pulmonary Heart Disease // The Pharma Innovation Journal. — 2013. — N 5 (2). — P. 36–40.
10. Shieh F.K., Kotliar E., Sam F. Aldosterone and cardiovascular remodelling: focus on myocardial failure // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2004. — N 5 (1). — P. 3–13.

И.А. Овчаренко, А.С. Шевченко

Харьковский национальный медицинский университет

Динамика показателей заживления деструктивных изменений легочной ткани у больных с разной эффективностью лечения мультирезистентного туберкулеза

Цель работы — изучение динамики уровней продуктов метаболизма соединительной ткани у больных мультирезистентным туберкулезом (МРТБ).

Материалы и методы. К исследованию привлечены 84 больные МРТБ легких с деструкцией легочной ткани и бактериовыделением. I группу составили больные с благоприятным течением туберкулеза (n = 40); II — с неблагоприятным (n = 40). Критерием благоприятного течения было прекращение бактериовыделения и закрытие каверны. Уровень фракций оксипролина исследовали по методу П.Н. Шараева в пересчете на мг/л. Статистическая обработка полученных данных: Statistica Basic Academic 13 for Windows (License N 139-956-866).

Результаты и обсуждение. В начале лечения уровень свободного оксипролина (ОПС) в I группе составлял 0,65 мг/л, во II — 1,04 мг/л, то есть был ниже у пациентов I группы на 60%. Через 2 мес лечения его уровень вырос в обеих группах: в I на 59,2% (1,035 мг/л), во II — на 28,9% (1,34 мг/л; p < 0,05). Уровень оксипролина белковосвязанного (ОПБС) в начале лечения был выше у больных I группы на 21,5% (2,695 мг/л) по сравнению со II (2,11 мг/л). Через 2 мес лечения он снизился у больных I группы на 46,2% (1,45 мг/л). Во II группе этот показатель вырос на 6,9% (2,255 мг/л). Уровень альдостерона в начале лечения был выше у больных I группы как в начале, так и через 2 мес лечения. Динамика его снижения была более выраженной у больных I группы. Увеличение уровня ОПС в обеих группах указывает на продолжающиеся процессы разрушения легочной ткани в течение первых 2 мес лечения. Однако в I группе его уровень был значительно ниже, что указывает на более благоприятное течение туберкулезного процесса у больных I группы. Низкий показатель

ОПБС во II групі в началі лікування і його незначительна динаміка указують на слабкість репаративних механізмів у пацієнтів цієї групи.

Висновки. У больних с неблагоприятним течієм МРТБ преобладають процеси руйнування з'єднательної ткани над процесами репарації. Исследование показателей метаболизма соединительной ткани можно использовать в качестве раннего маркера прогнозирования эффективности лечения больных МРТБ легких.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, оксипролин, альдостерон, эффективность лечения.

I.A. Ovcharenko, O.S. Shevchenko
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Dynamics of indicators of the healing of destructive changes in lung tissue in patients with different efficacy of treatment of multidrug-resistant tuberculosis

Objective – study of the dynamics of levels of connective tissue metabolism products in patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB).

Materials and methods. 84 patients with MDR-TB of the lungs who had a lung tissue destruction and bacterial discharge were involved in the study. Group I consisted of patients with favorable tuberculosis (n = 40); group II consisted of patients with unfavorable course tuberculosis (n = 40). The criterion for establishing a favorable flow was the discontinuation of bacterial release and closure of the cavity. The level of oxyproline fractions was investigated by the method of P.M. Sharaev in terms of mg/l. Statistical processing of the data received: Statistica Basic Academic 13 for Windows (License N 139-956-866).

Results and discussion. At the beginning of treatment, the level of oxyproline free (FO) group I was 0.65 mg/l, in group II it was 1.04 mg/l, it was lower in patients from group I by 60 %. After 2 months of treatment, this level increased in both groups: in group I by 59.2 % and was 1.035 mg/l, in group II it was 28.9 % and was equal to 1.34 mg/l ($p < 0.05$). The protein-bound oxyproline (PBO) level at the start of treatment was 21.5 % higher in patients in group I (2.695 mg/l) compared with patients in group II (2.11 mg/l). After 2 months of treatment, its level decreased in patients from group I by 46.2 % and amounted to 1.45 mg/liter. In group II, this indicator increased by 6.9 % and amounted to 2.255 mg/l. The level of aldosterone at the beginning of treatment was higher in patients from group I, as in the beginning and after 2 months of treatment. The dynamics of its decline was more pronounced in patients from group I. Increasing the OPF level in both groups points to ongoing lung tissue destruction processes during the first 2 months of treatment. However, in group I, its level was significantly lower, indicating a more favorable course of tuberculous process in patients from group I. Low levels of PBO in group II at the start of treatment and its significant dynamics indicate weakness of reparation mechanisms in patients from this group.

Conclusions. Patients with an unfavorable MDR-TB course have a predominance of processes of destruction of the connective tissue over the repair processes. The study of connective tissue metabolism can be used as a nearly marker for predicting the effectiveness of treatment for patients with MDR-TB.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, oxyproline, aldosterone, treatment effectiveness.

Контактна інформація:

Овчаренко Ірина Анатоліївна, асист. кафедри фізіатрії та пульмонології
61105, м. Харків, вул. Ньютона, 145
E-mail: arlabhf@i.ua



О.М. Швець, О.С. Шевченко, Є.Б. Радзішевська
Харківський національний медичний університет

Вивчення показників вуглеводного обміну у хворих із уперше діагностованим туберкульозом легень

Мета роботи — вивчити показники вуглеводного обміну у хворих із вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) легень залежно від об'єму ураження та наявності бактеріовиділення.

Матеріали та методи. Обстежено 78 хворих із ВДТБ легень, у тому числі 19 хворих без бактеріовиділення (1-ша група) та 59 з бактеріовиділенням (2-га група). Група контролю складалася з 20 практично здорових осіб аналогічного віку та статі. Обстеження та встановлення діагнозу проводили згідно з чинним наказом МОЗ України. Додатково хворим проводили пероральний глюкозотолерантний тест, визначали рівень інсуліну натще, розраховували індекси інсулінорезистентності (НОМА-IR) та маси тіла. Для статистичної обробки даних використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 13.2.

Результати та обговорення. Залежно від збільшення об'єму ураження легень спостерігалось монотонне підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну від 4,8 (патологічні зміни в межах частки легені) до 6% (тотальне ураження однієї легені) із максимумом 7,1% за двобічного ураження легень. Результати перорального глюкозотолерантного тесту продемонстрували статистично значуще підвищення показника до медіального рівня 5,8 ммоль/л у хворих з бактеріовиділенням порівняно з вмістом 4,7 ммоль/л у групі без такого. У хворих із ВДТБ легень рівень інсуліну плазми венозної крові натще перевищував показники відносної норми в 3,8 рази, а індекс інсулінорезистентності НОМА-IR — майже в 4 рази, що свідчить про підвищену секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози.

Висновки. Для хворих із ВДТБ легень характерні порушення вуглеводного обміну у вигляді підвищення рівня глюкози після навантаження та інсуліну венозної крові натще, а також зростання індексу НОМА-IR, що вказує на розвиток інсулінорезистентності, патологічного стану, для якого характерна недостатня біологічна відповідь клітин на дію інсуліну за його достатньої концентрації в крові. У хворих з двобічним ураженням легень спостерігалось триваліше порівняно з хворими, у яких ураження локалізувалися в межах однієї частки або легені, порушення вуглеводного обміну, про що свідчать дані перевірки рівня глікозильованого гемоглобіну хворих на момент госпіталізації. Бактеріовиділення як маркер обтяженого перебігу захворювання супроводжувалося появою прихованих порушень вуглеводного обміну у вигляді підвищення рівня глюкози в крові після навантаження, тобто порушення толерантності до глюкози.

Ключові слова

Вперше діагностований туберкульоз легень, бактеріовиділення, глюкоза крові, пероральний глюкозотолерантний тест, індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR).

Вважають, що збудником туберкульозу (ТБ) інфіковано приблизно третину населення земної кулі, а ризик виникнення хвороби у інфікованих протягом усього життя становить

10–15%. Однак ймовірність захворіти на ТБ значно зростає у людей із факторами ризику у вигляді супутніх захворювань, патологічних станів або шкідливих звичок, які послаблюють захисні сили організму. До п'ятірки значущих щодо захворювання на туберкульоз, на думку експертів ВООЗ, входять: недостатнє харчуван-

ня, ВІЛ-інфекція, цукровий діабет (ЦД) та шкідливі звички (куріння й зловживання алкоголем). Так, ВІЛ-інфіковані хворіють на ТБ у 20 разів частіше за решту населення без супутньої патології, у людей з недостатнім харчуванням ТБ виникає в середньому утричі частіше, а у хворих на ЦД ризик розвитку захворювання на ТБ є вищим у 2,3–4,3 разу [8]. При цьому наприкінці 2017 р. у світі нараховували до 36 млн ВІЛ-інфікованих, водночас як у хворих на ЦД майже в 13 разів більше — 460 млн осіб, а за прогнозами експертів Міжнародної діабетичної асоціації (IDF), у 2045 р. їхня кількість може сягнути 629 млн [3, 5, 6].

Тому, хоча індивідуальний ризик виникнення ТБ у хворих на ЦД значно нижчий, ніж у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, у державах з високим тягарем ЦД саме ця патологія відіграє ключову роль у питанні контролю над рівнем захворюваності на ТБ [4].

Ко-морбідність ТБ/ЦД є не менш актуальною проблемою для нашої країни. За даними центру громадського здоров'я МОЗ України, у 2016 р. захворюваність на поєднану патологію ТБ/ЦД в Україні сягала 2,5 на 100 тис. населення (виявлено 1044 випадки), що становить майже 3,1% кількості виявлених випадків ТБ, а в 2015 р. було 2,7%. Також зросла кількість випадків поєднаної патології у осіб з мультирезистентним ТБ: ЦД як супутнє захворювання виявлено у 4,2% хворих у 2016 р. на противагу 3,7% у 2015 р. [3, 5].

ЦД обтяжує перебіг захворювання на ТБ, спричинює труднощі в діагностиці та терапії хворих, підвищує ймовірність незадовільних результатів лікування та є причиною ранніх рецидивів хвороби.

Також автори згадують про порушення метаболізму глюкози у хворих з діагнозом вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) (виникнення толерантності до глюкози та розвиток інсулінорезистентності) як результат оксидативного стресу, якого зазнає організм хворого під час туберкульозної інтоксикації [2, 7, 9]. Проте немає даних про залежність ступеня вуглеводних порушень у хворих на легеневий ТБ від об'єму ураження легень та бактеріовиділення.

Мета роботи — вивчити показники вуглеводного обміну у хворих зі ВДТБ легень залежно від об'єму ураження та наявності бактеріовиділення.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 78 хворих із ВДТБ легень, які від 2016 до 2017 р. перебували на стаціонарному лікуванні в КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1» м. Харкова. Критеріями вилучення були: ко-інфекція

ТБ/ВІЛ-інфекція/СНІД, коморбідна патологія ТБ/ЦД, вагітність, дитячий та літній вік. Залежно від наявності або відсутності бактеріовиділення під час госпіталізації, що було підтверджено результатами 2-разового бактеріоскопічного, молекулярно-генетичного (GeneXpert MTB/Rif) та культурального досліджень на рідких (ВАСТЕС) та щільних (Левенштейна—Єнсена) середовищах, хворих розподілено на дві групи.

Першу групу склали 19 (24,4%) хворих на ВДТБ легень без бактеріовиділення. До 2-ї групи увійшли 59 (75,6%) хворих з бактеріовиділенням. За віком та статтю хворі обох груп були подібні. Вік коливався від 20 до 57 років. У обох групах переважали чоловіки: 10 (52,6%) та 44 (74,6%) відповідно. Група контролю — 20 практично здорових осіб, ідентичних за статтю та віком.

Обстеження та діагностику проводили згідно з чинним наказом МОЗ України [1]. Додатково хворим проводили пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ), визначали рівень інсуліну натще, розраховували індекси інсулінорезистентності (НОМА-ІР) та маси тіла (ІМТ).

Пероральний глюкозотолерантний тест проводили зранку натще після 10-годинного голодування.

Рівень глюкози в плазмі венозної крові визначали за глюкозооксидантним методом з використанням комерційної тест-системи фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна) на біохімічному аналізаторі LabLine-80.

Вміст інсуліну в плазмі венозної крові визначали за імуноферментним методом за допомогою комерційних тест-систем фірми ELISA (ЄС) на аналізаторі Labline-90.

Індекс НОМА-ІР вивчали за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = [\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОД/л)}] / 22,5.$$

Індекс маси тіла (ІМТ) встановлювали за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / (\text{зріст (м)})^2$$

Для статистичної обробки даних використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 13.2.

На першому етапі розрахунку отримано дискриптивні (описові) статистики для показників, вимірюваних у кількісній шкалі. Такими характеристиками є: медіана й середнє значення як міри положення; стандартне відхилення й квартилі як міри розсіювання; мінімальне й максимальне значення як показники розмаху вибірки.

Для визначення розходжень між групами застосовували методи непараметричної статистики для незв'язаних вибірок — критерії Колмогорова—Смирнова та Манна—Уїтні (КМУ). Для дослідження залежності показника від групи вико-

ристовували аналог дисперсійного аналізу — критерій Краскела—Уолліса (ККУ) та медіанний тест.

Результати та обговорення

Для 1-ї групи (без бактеріовиділення) був характерний сприятливіший перебіг захворювання, про що свідчать дані, отримані під час опитування скарг та збору анамнезу. Так, переважну кількість пацієнтів цієї групи (13 хворих, або 68,4%) госпіталізовано в задовільному стані. Стан решти обстежуваних лікарі оцінювали як середнього ступеня тяжкості (6 хворих, або 31,6%). Найчастіше скаржилися на загальне нездужання — 11 (57,9%), швидку втомлюваність — 8 (42,1%), субфебрильну температуру тіла — 7 (36,8%), вологий кашель — 6 (31,6%), виразне нічне потіння — 5 (26,3%). Клінічний перебіг захворювання у хворих 2-ї групи (з бактеріовиділенням) був тяжчим за рахунок виразного інтоксикаційного синдрому. Так, 27 (47,4%) хворих госпіталізовано в середньотяжкому та 10 (16,9%) у тяжкому стані, про що свідчать такі скарги: виразна загальна слабкість — 26 (44,1%), різке зниження працездатності — 20 (33,9%), субфебрилітет — 17 (28,8%), лихоманка — 5 (8,5%), рясне потовиділення — 10 (16,9%), вологий — 20 (33,9%) або сухий — 10 (16,9%) кашель, зниження маси тіла — 8 (13,6%), відчуття нестачі повітря — 9 (15,3%), біль у грудній клітці — 3 (5,1%) (табл. 1).

У переважної частини хворих обох груп маса тіла була в межах норми: 1-ша група — 12 (63,2%), 2-га — 41 (69,5%), проте в 2-й групі у 6 (10,2%) осіб виявлено виразний дефіцит маси тіла (табл. 2).

У 18 (94,8%) хворих 1-ї групи встановлено діагноз інфільтративного ТБ та у одного (5,2%) — міліарного ТБ. Патологічні зміни локалізувалися здебільшого в межах частки однієї легені — 12 (63,2%). У 57 (96,6%) хворих 2-ї групи специфічний процес у легенях також мав інфільтративний характер, у 2 (3,4%) встановлено діагноз фіброзно-кавернозного ТБ (табл. 3). Для хворих цієї групи характерним було двобічне ураження легень — 47 (79,7%).

Деструктивні зміни в легенях виявлено у 6 (31,6%) хворих 1-ї групи та у 46 (77,9%) 2-ї. При цьому у 5 (83,3%) хворих 1-ї групи виявлено одну порожнину розпаду розмірами до 0,5 × 1,0 або 1,0 × 1,0 см. У переважної кількості хворих 2-ї групи — 29 (63%) — було по три та більше порожнин розпаду різних розмірів.

Встановлено, що на статистично значимому рівні від об'єму ураження легень залежали рівень глікозильованого гемоглобіну та глюкози з навантаженням (рис. 1, 2).

Таблиця 1. Скарги під час госпіталізації, абс. (%)

Скарга	1-ша група (МБТ-)	2-га група (МБТ+)
Загальна слабкість	11 (57,9)	26 (44,1)
Швидка втомлюваність	8 (42,1)	15 (25,4)
Зниження працездатності	4 (21,1)	20 (33,9)
Зниження апетиту	3 (15,8)	5 (8,5)
Субфебрильна температура тіла	7 (36,8)	17 (28,8)
Лихоманка	0	5 (8,5)
Підвищене потовиділення	5 (26,3)	10 (16,9)
Вологий кашель	6 (31,6)	20 (33,9)
Сухий кашель	2 (10,5)	10 (16,9)
Біль у грудній клітці	2 (10,5)	3 (5,1)
Зниження маси тіла	0	8 (13,6)
Відчуття нестачі повітря в стані спокою	0	9 (15,3)

Таблиця 2. Розподіл хворих за ІМТ, абс. (%)

ІМТ, кг/м ²	1-ша група (МБТ-)	2-га група (МБТ+)
< 16,0	0	6 (10,2)
16,0—18,49	4 (21,1)	8 (13,6)
18,5—24,9	12 (63,2)	41 (69,5)
> 25	3 (15,8)	4 (6,8)

Таблиця 3. Локалізація патологічного процесу в легенях, абс. (%)

Локалізація процесу в легенях	1-ша група (МБТ-)	2-га група (МБТ+)
Частка легені	12 (63,2)	7 (11,8)
Легеня	2 (10,5)	5 (8,5)
Двобічне ураження легень	5 (26,3)	47 (79,7)

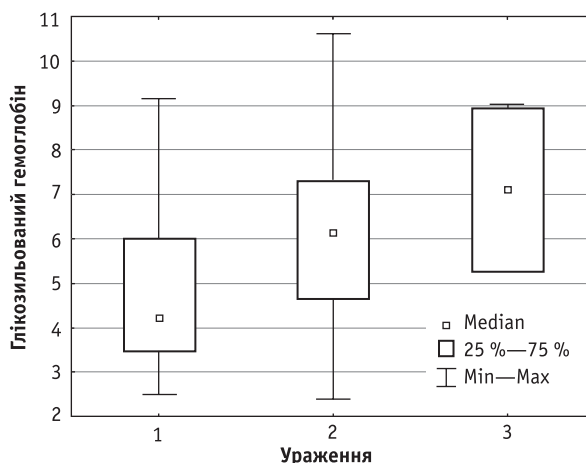


Рис. 1. Коробчасті графіки рівня глікозильованого гемоглобіну під час госпіталізації залежно від об'єму патологічного процесу в легенях ($p = 0,0409$; ККУ), %

Примітка. 1 — група хворих з ураженням однієї частки легені; 2 — ураження легені; 3 — двобічне ураження легень. Так само на рис. 2.

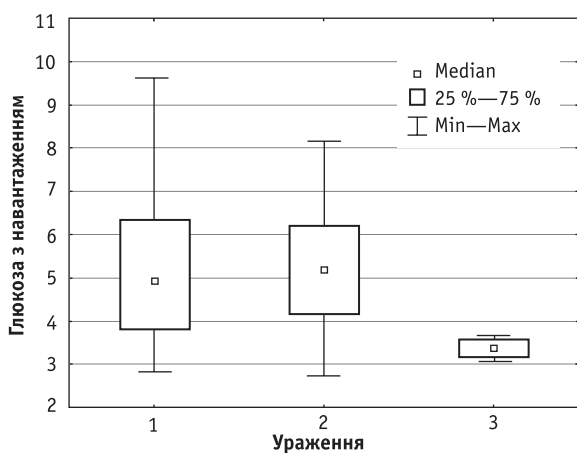


Рис. 2. Коробчасті графіки показників глюкози з навантаженням у хворих на час госпіталізації залежно від об'єму патологічного процесу в легенях ($p = 0,0212$; ККУ), ммоль/л

Отже, залежно від збільшення об'єму ураження спостерігалось монотонне підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну від 4,8 (патологічні зміни в межах частки легені) до 6% (тотальне ураження однієї легені) із максимумом 7,1% у разі двобічного ураження легень (наведено медіальні значення). Таким чином, якщо в патологічний процес було втягнуто обидві легені, рівень глікозильованого гемоглобіну підвищувався майже у півтора разу порівняно із обмеженими змінами легень.

Протилежна тенденція спостерігалась щодо значень глюкози з навантаженням: доволі порівнянні значення (5,3 та 5,2 ммоль/л) за ураження однієї частки легені та легені відповідно змінюються різким проваллям до рівня 3,3 ммоль/л за умови двобічного ураження легень, що, можливо,

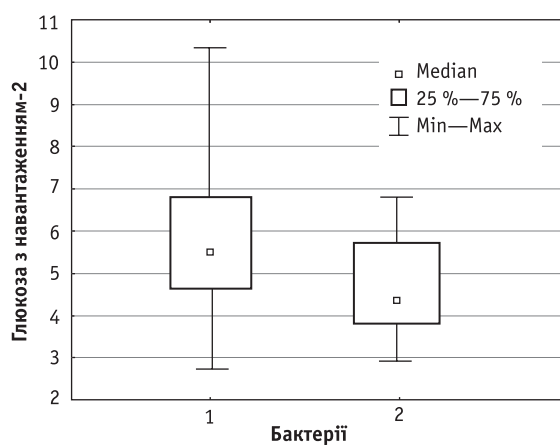


Рис. 3. Коробчасті графіки показників глюкози з навантаженням у хворих залежно від наявності чи відсутності бактеріовиділення ($p = 0,023384$; КМУ), ммоль/л
Примітка. 1 — група хворих з бактеріовиділенням; 2 — група хворих без бактеріовиділення.

пов'язано з глибшими метаболічними порушеннями (див. рис. 2).

Рівень глюкози з навантаженням також реагував на наявність/відсутність бактеріовиділення. Результати перорального глюкозотолерантного тесту продемонстрували статистично значуще підвищення показника до медіального рівня 5,8 ммоль/л у групі хворих з бактеріовиділенням порівняно з рівнем 4,7 ммоль/л у групі без такого (рис. 3). Цікаво, що значення, які перевищували 6,9 ммоль/л, були лише у хворих з бактеріовиділенням, доходючи до максимального значення 10,3 ммоль/л.

Порівняння рівнів вуглеводного обміну у хворих із ВДТБ легень та практично здорових осіб (табл. 4) дало змогу виділити показники, які відрізняли групи між собою та «маркували»

Таблиця 4. Порівняння показників вуглеводного обміну у хворих із ВДТБ легень та практично здорових осіб

Показник	Статистичний показник						
	Середнє значення	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Стандартне відхилення
<i>Хворі із ВДТБ легень</i>							
Глюкоза натще, ммоль/л	5,31	5,13	2,3	14,7	4,7	5,56	1,65
Глюкоза з навантаженням, ммоль/л	4,95	4,28	2,78	9,78	3,61	6,04	1,69
Глікозильований гемоглобін, %	5,19	5,0	2,43	10,24	3,7	6,25	1,75
Інсулін, мкОд/мл	5,88	5,67	1,92	10,86	3,87	7,25	2,24
Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR	18,16	16,15	1,87	53,3	8,2	26,12	11,63
<i>Контрольна група</i>							
Глюкоза натще, ммоль/л	4,12	3,92	2,96	5,83	3,45	4,84	0,86
Глюкоза з навантаженням, ммоль/л	3,92	4,02	2,78	5,69	3,18	4,48	0,86
Глікозильований гемоглобін, %	5,58	5,77	3,16	7,05	4,91	6,39	1,01
Інсулін, мкОд/мл	4,7	4,78	2,55	6,13	4,09	5,20	0,95
Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR	0,85	0,82	0,52	1,46	0,73	0,95	0,21

патологічний процес. Принципова, статистично значуща різниця ($p < 0,01$; КМУ) спостерігалася щодо показників інсуліну плазми венозної крові натще (16,15 і 4,78 мкОд/мл відповідно) та індексів інсулінорезистентності НОМА-IR (3,19 і 0,82 відповідно). Тобто у хворих із ВДТБ легень вміст інсуліну в плазмі венозної крові натще перевищував норму в середньому в 3,8 разу, а індекс інсулінорезистентності НОМА-IR — майже в 4 рази, що свідчить про підвищену секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози.

Крім того, виявлено статистично значущу ($p < 0,01$; КМУ) різницю між показниками глюкози плазми венозної крові з навантаженням: основна група — 5,0 ммоль/л; група контролю — 4,02 ммоль/л. Однак клінічна її значущість, безумовно, має вельми проблематичний характер.

Статистично значущої різниці між показниками глюкози плазми венозної крові натще (основна група — 4,28 ммоль/л, 3,92 ммоль/л — контрольна; $p > 0,05$; КМУ) та глікозильованого гемоглобіну (5,67 і 5,77 % відповідно; $p > 0,05$; КМУ) не виявлено. Тобто або за цими складовими вуглеводного обміну різниці дійсно не існує, або обсяг вибірки не дає змоги одержати статистично значущі результати порівняння. Проте, з клінічної точки зору, чисельні значення

згаданих показників також демонструють їхню тотожність.

Висновки

1. Для хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень характерним було порушення вуглеводного обміну у вигляді підвищення рівня глюкози після навантаження та інсуліну венозної крові натще, а також зростання індексу НОМА-IR, що вказує на розвиток у них інсулінорезистентності, патологічного стану, для якого характерна недостатня біологічна відповідь клітин на дію інсуліну за його достатньої концентрації в крові. Визначення вмісту глюкози в крові натще та глікозильованого гемоглобіну не дало змоги виявити порушення вуглеводного обміну у хворих.

2. Для хворих з двобічним ураженням легень було притаманним триваліше порівняно з хворими, у яких ураження локалізовані в межах однієї частки або легені, порушення вуглеводного обміну, про що свідчать дані, отримані під час перевірки рівня глікозильованого гемоглобіну на момент госпіталізації.

3. Бактеріовиділення як маркер обтяженого перебігу захворювання супроводжувалося прихованими порушеннями вуглеводного обміну у вигляді підвищення вмісту глюкози в крові після навантаження, тобто порушенням толерантності до глюкози.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О.С. Шевченко; збір та обробка матеріалу — О.М. Швець; статистична обробка даних — Є.Б. Радзішевська; написання тексту — О.М. Швець; редагування тексту — О.С. Шевченко, Є.Б. Радзішевська.

Список літератури

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»: наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. — № 620. — К., 2014. — 181 с.
2. Blumenthal A., Isovski F., Rhee K.Y. Tuberculosis and host metabolism: ancient associations, fresh insights // *Trans. Res.* — 2009. — Vol. 154 (1). — P. 7–14.
3. DIABETES ATLAS Eighth edition/International Diabetes Federation, 2017 [cited 2018 Oct 10]. 150 p. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>.
4. Getahun H., Gunneberg C., Granich R., Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response // *Clin. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 50 (Suppl. 3). — P. S201–S207.
5. Global report on diabetes/WHO. — Geneva: WHO, 2016. — 88 p.
6. Global tuberculosis report/WHO. — Geneva: WHO, 2018. — 277 p.
7. Hayashi S., Takeuchi M., Hatsuda K. et al. The impact of nutrition and glucose intolerance on the development of tuberculosis in Japan // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014. — Vol. 18 (1). — P. 84–88.
8. Lönnroth K., Castro K.G., Chakaya J.M. et al. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375 (9728). — P. 1814–1829.
9. Van Cromphaut S., Vanhorebeek I.D., Berghe G.V. Glucose metabolism and insulin resistance in sepsis // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — Vol. 14 (19). — P. 1887–1899.

О.Н. Швець, О.С. Шевченко, Е.Б. Радзишевская
Харьковский национальный медицинский университет

Изучение показателей углеводного обмена у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких

Цель работы — изучить показатели углеводного обмена у больных с впервые диагностированным туберкулезом (ВДТБ) легких в зависимости от объема поражения и наличия бактериовыделения.

Материалы и методы. Обследовано 78 больных с ВДТБ легких, в том числе 19 без бактериовыделения (1-я группа) и 59 с бактериовыделением (2-я группа). Группа контроля состояла из 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Обследование и постановку диагноза проводили согласно действующего приказа МЗ Украины. Дополнительно больным проводили оральный глюкозотолерантный тест, определяли уровень инсулина натощак, рассчитывали индексы инсулинорезистентности (НОМА-IR) и массы тела. Для статистической обработки данных использовали пакет программ обработки данных общего назначения Statistica for Windows версии 13.2.

Результаты и обсуждение. В зависимости от увеличения объема поражения легких наблюдалось монотонное повышение уровня гликозилированного гемоглобина от 4,8 (патологические изменения в пределах доли легкого) до 6% (тотальное поражение одного легкого) с максимальным значением 7,1% при двустороннем поражении легких. Результаты орального глюкозотолерантного теста продемонстрировали статистически значимое повышение показателя до медианного уровня 5,8 ммоль/л у больных с бактериовыделением в сравнении с 4,7 ммоль/л в группе без бактериовыделения. У больных с ВДТБ легких уровень инсулина плазмы венозной крови натощак превышал показатели относительной нормы в среднем в 3,8 раза, а индекс инсулинорезистентности НОМА-IR — почти в 4 раза, что свидетельствует о повышенной секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Выводы. Для больных с ВДТБ легких наблюдалось нарушение углеводного обмена в виде повышения уровней глюкозы после загрузки и инсулина венозной крови натощак, а также увеличение индекса НОМА-IR, что свидетельствует о развитии инсулинорезистентности, патологического состояния, для которого характерен недостаточный биологический ответ клетки на действие инсулина при его достаточной концентрации в крови. У больных с двусторонним поражением легких наблюдалось длительное по сравнению с больными, у которых поражения локализовались в пределах одной доли или легкого, нарушение углеводного обмена, о чем свидетельствуют данные проверки уровня гликозилированного гемоглобина больных на момент госпитализации. Бактериовыделение как маркер отягощенного течения заболевания сопровождалось появлением скрытых нарушений углеводного обмена в виде повышения уровня глюкозы в крови после загрузки, то есть нарушения толерантности к глюкозе.

Ключевые слова: впервые диагностированный туберкулез легких, бактериовыделение, глюкоза крови, оральный глюкозотолерантный тест, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR).

O.M. Shvets, O.S. Shevchenko, Ye.B. Radziszewska
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Study of carbohydrate metabolism indicators in firstly diagnosed pulmonary tuberculosis patients

Objective — to study the indicators of carbohydrate metabolism in patients with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis, depending on the extent of the lesion and the presence of mycobacteria excretion.

Materials and methods. 78 patients with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis were examined, including 19 patients without mycobacteria excretion — Group 1 and 59 patients with mycobacteria excretion — Group 2. The control group — 20 healthy individuals, comparable by sex and age. The examination and diagnosis were carried out in accordance with the current order of the Ministry of Health of Ukraine. Additionally, patients underwent oral glucose tolerance test (OGTT), the fasting insulin level was determined, the insulin resistance index (НОМА-IR) and the body mass index were calculated. For statistical data processing, the general-purpose data processing software package Statistica for Windows version 13.2 was used.

Results and discussion. Depending on the increase in the volume of lung lesions, a monotonic increase of the level of glycated hemoglobin was observed from 4.8 % (pathological changes within the lung lobe) to 6 % (total lesion of the lung) with a maximum value of 7.1 % in bilateral lung lesions. The results of the oral glucose tolerance test demonstrated a statistically significant increase of the indicator to a median level of 5.8 mmol/l in the group of patients with mycobacteria excretion compared to 4.7 mmol/l in the group without mycobacteria excretion. In patients with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis, the fasting plasma insulin level on an empty stomach exceeded 3.8 times compared to the control group, and the HOMA-IR insulin resistance index almost 4 times, indicating an increased insulin secretion by pancreatic β -cells.

Conclusions. An increased 2 hours blood glucose level, fasting insulin level, and the HOMA-IR index was typical for firstly diagnosed pulmonary tuberculosis patients, which indicates the development of insulin resistance, a pathological condition characterized by an insufficient biological response of the cell to insulin at its sufficient concentration in the blood. Compared with patients who had limited pathological changes, patients with bilateral lesions of the lungs were characterized by a more prolonged violation of carbohydrate metabolism, as indicated by the levels of glycosylated hemoglobin upon admission to the hospital

Mycobacteria excretion, as a marker of an aggravated course of the disease, was accompanied by the appearance of latent carbohydrate metabolism disorders in the form of an increase of 2 hours blood glucose level, that is, an impaired glucose tolerance.

Key words: firstly diagnosed pulmonary tuberculosis, mycobacteria excretion, blood glucose level, oral glucose tolerance test, insulin resistance index (HOMA-IR).

Контактна інформація:

Швець Ольга Миколаївна, аспірант кафедри фтизіатрії та пульмонології
61022, м. Харків, просп. Науки, 4
E-mail: olga.shvets733@ukr.net



Л.А. Дронь, І.Г. Купновицька

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет
МОЗ України»

Поліпшення ендотеліальної функції та функції зовнішнього дихання у пацієнтів з коморбідністю (артеріальна гіпертензія та хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня) шляхом застосування донатора азоту оксиду — L-аргініну

Мета роботи — підвищити ефективність фармакотерапії у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) III стадії бронхообструкції, групи С шляхом корекції ендотеліальної функції, легеневої вентиляції та відповідно — якості життя пацієнтів за допомогою екзогенного донатора азоту оксиду — L-аргініну.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були 102 хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) II стадії 2–3-го ступеня віком ($65,5 \pm 4,12$) року. Серед них було 82 пацієнти з АГ, поєднаною з ХОЗЛ III стадії, групи С, та 20 хворих з АГ (есенціальною) аналогічної стадії та ступеня без ХОЗЛ. Відповідно до лікування пацієнтів з АГ і ХОЗЛ розподілили на дві групи, статистично однорідні за віком, статтю, тривалістю АГ і ХОЗЛ. Перша, контрольна, група складалася з 40 пацієнтів, котрі приймали лише базову терапію, основна — 42 особи — додатково отримувала препарат L-аргініну. Аналогічно розподілено і групи хворих з АГ.

Результати та обговорення. Виявлено взаємообтяжливий вплив обох захворювань, оскільки встановлено погіршення досліджуваних показників кардіореспіраторної системи. За даними спірограми, об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) у хворих з поєднаною патологією становив ($38,28 \pm 1,11$) % порівняно з ОФВ₁ у пацієнтів з АГ ($(67 \pm 2,84)\%$; $p < 0,01$), що мало помірної щільності зворотний кореляційний зв'язок з рівнем ендотеліну-1 (ЕТ-1) ($r = -0,45$; $p < 0,05$). Отже, суттєве погіршення бронхіальної прохідності у хворих на АГ з ХОЗЛ пов'язане з підвищенням рівня маркера вазоконстрикції ЕТ-1 та з розвитком ендотеліальної дисфункції. Після 3 міс фармакотерапії, у комплекс якої входив L-аргінін, встановлено його позитивні ефекти на перебіг коморбідної патології серцево-судинної та дихальної систем: зниження рівня ЕТ-1 у плазмі крові ($p < 0,05$), поліпшення функції ендотелію під впливом лікування в обох групах, збільшення показників вентиляції й газообміну, на що вказує підвищення індексу Тіффно. Водночас у КГ значних змін вентиляційних показників не помічено.

Висновки. Використання у комплексному лікуванні хворих з АГ, поєднаною з ХОЗЛ, L-аргініну сприяло поліпшенню бронхіальної прохідності, ендотеліальної функції та відповідно — якості життя пацієнтів.

Ключові слова

Хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, L-аргінін.

Артеріальна гіпертензія (АГ) — найпоширеніша патологія серцево-судинної системи. За даними епідеміологічного дослідження, що проводив Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска, майже у 34,7% дорослого населення України підвищений артеріальний тиск (АТ), а у літніх людей поширеність АГ становила 30–40% [1].

На сьогодні актуальна проблема коморбідності АГ з патологією органів дихання. Унаслідок погіршення екологічної ситуації, зростання популярності куріння в Україні хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) набуло також загрозливого поширення та посіло одне з провідних місць у структурі смертності [6]. Поєднання АГ з ХОЗЛ, що діагностують приблизно у 40% (переважно старші вікові групи), має тенденцію до зростання [10].

Останнім часом інтенсивно вивчають особливості міжклітинної взаємодії в розвитку хронічного ендобронхіального запалення як провідного чинника прогресування ХОЗЛ та ендотеліальної дисфункції як фактора судинного пошкодження, що відіграє значну роль у розвитку та прогресуванні згаданої коморбідної патології [5]. Дисфункція ендотелію (ДЕ) — це своєрідний дисбаланс між продукцією вазоконстрикторних, протромботичних та проліферативних факторів (ендотелін, супероксиданіон, тромбоксан А2, інгібітор тканинного активатора плазміногену) і вазодилатуючих, ангіопротекторних, антипроліферативних чинників (азоту оксид (NO), простагліцин, тканинний активатор плазміногену, С-тип натрійуретичного пептиду, ендотеліального гіперполяризуючого фактора) [9]. Найпотужнішим вазодилатором є NO, який володіє антитромботичною дією, пригнічує адгезію тромбоцитів, їхню активацію та агрегацію, зменшує адгезію лейкоцитів до судинної стінки, гальмує їхню трансендотеліальну міграцію, підтримує нормальну проникність ендотелію для ліпопротеїдів і моноцитів, гальмує проліферацію і міграцію гладеньком'язових клітин судин і синтез ними колагену. Отож NO — фізіологічний ангіопротектор та вазодилатор [8, 9].

Мета роботи — підвищити ефективність фармакотерапії артеріальної гіпертензії у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень III ступеня бронхообструкції (групи С) за допомогою екзогенного донатора азоту оксиду L-аргініну шляхом корекції ендотеліальної функції, легеневої вентиляції та, відповідно, поліпшення якості життя пацієнтів.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були 102 хворих із АГ II стадії 2–3-го ступеня, у 82 із них була АГ,

поєднана з ХОЗЛ III ступеня бронхообструкції (клінічна група С). Групою порівняння стали 20 хворих із АГ аналогічних стадії та ступеня. Середній вік пацієнтів становив $(65,5 \pm 4,12)$ року. Тривалість АГ — $(8,9 \pm 1,78)$ року, ХОЗЛ — $(10,4 \pm 2,93)$ року. Всі пацієнти отримували базову терапію з приводу АГ згідно з міжнародними «Клінічними рекомендаціями з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESH)» (2013), Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» [3] та лікування ХОЗЛ за Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, ухваленим Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» [2], і рекомендаціями Міжнародного конгресу Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated, 2013) [7].

Відповідно до лікування 82 пацієнтів із АГ і ХОЗЛ розподілили на дві групи, що були статистично однорідні за віком, статтю, тривалістю АГ і ХОЗЛ. Перша, контрольна, група (КГ) включала 40 пацієнтів, котрі приймали лише базову терапію: інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту «Периндоприл-Ріхтер» у дозі 8 мг/добу (Gedeon Richter, Польща), блокатор кальцієвих каналів «Амлодипін КРКА» у дозі 5 мг/добу (KRKA, Словенія), діуретик «Трифас Сор» по 5 мг/добу (Berlin-Chemie, Німеччина), β-адреноблокатор «Небіволол Сандоз» по 5 мг/добу (Sandoz, Швейцарія), статин «Розувастатин» у дозі 10 мг/добу (KRKA, Словенія) а також ацетилсаліцилову кислоту «Аспірин Кардіо» у дозі 100 мг/добу (Bayer А Іспанія/Німеччина), інгаляційний адренергічний бронходилататор у комбінації з кортикостероїдом «Сальметерол/Флютиказон» у дозі 50/250 мкг («Інтелі Генерікс Норд, ЗАТ», Польща/Литва), холінергічний бронходилататор «Тіотропію бромід» у дозі 2,5 мкг («Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина) раз на добу згідно зі згаданими вище протоколами. Друга, основна, група (ОГ) включала 42 пацієнтів, котрі, крім базової терапії, отримували внутрішньовенно краплинно інфузії 100 мл 4,2% розчину L-аргініну гідрохлориду («Тивортин»®, «Юрія-фарм», Україна) № 10 та продовжували його прийом

у пероральній лікарській формі (1 мірна ложка 5 разів на добу) протягом 3 міс. Обстеження проводили до і через 3 міс після лікування. Показники порівнювали з параметрами 20 практично здорових осіб. Аналогічно було розподілено групу хворих із АГ, що отримували БТ відповідно до нозології.

Пацієнтам проведено загальне клінічне обстеження, спірографічне дослідження на апараті Master Screen Pneumo (Jaeger-VIASYS, Німеччина-США). Аналізували такі показники: ОФВ₁, форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ) та їхнє співвідношення (ОФВ₁/ФЖЄЛ) – індекс Тіффно. ОФВ₁/ФЖЄЛ після інгаляції бронхолітичного засобу < 0,7 (400 мкг салбутамолу), згідно з рекомендаціями GOLD, є діагностичним критерієм ХОЗЛ та свідчить про необоротність обструкції.

Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) здійснювали апаратом Cardiotens-01 (Meditech, Угорщина).

Судинорухову функцію ендотелію визначали на ультразвуковому апараті Cranzbuller Loci-Q 500 (Німеччина), користуючись лінійним датчиком 7,5 МГц. Визначали дисфункцію ендотелію, вивчаючи ендотелійзалежну й ендотелійнезалежну вазодилатацію плечової артерії (ПА) за методикою Целермаєра–Соренсена. Плечову артерію візуалізували в поздовжньому розрізі на 2–3 см дистальніше від ліктьового згину, при цьому діаметр ПА вимірювали в діастолу. ЕД оцінювали в стані спокою (після 10–15 хв відпочинку). Стимулом залежною від ендотелію дилатації периферійних артерій була реактивна гіперемія, створена манжетою, накладеною проксимальніше від місця вимірювання. На 3-й хвилині створювався тиск на 40–50 мм рт. ст. вищий від систолічного АТ. Діаметр артерії оцінювали одразу після зняття манжети, потім через 60 с. Після відновлення розміру діаметра артерії хворий отримував 0,5 мг нітрогліцерину сублінгвально. Вимірювання повторювали через 2 хв. Реакцію на пришвидшення кровоплину оцінювали як різницю діаметрів на тлі реактивної гіперемії (створеної манжетою) і початкового; реакцію на нітрогліцерин (ендотелійнезалежну) – як різницю діаметра на 2-й хвилині після прийому нітрогліцерину і початкового.

Нормальною реакцією ПА вважають її розширення на тлі реактивної гіперемії на 10% і більше від початкового діаметра. Менший ступінь вазодилатації або вазоконстрикцію вважають патологічною реакцією. Під дисфункцією ендотелію розуміють також такий стан, коли розширення судини у відповідь на реактивну гіперемію є вірогідно меншим, ніж на прийом нітратів.

Вміст ET-1 у плазмі крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу із використанням наборів реагентів Biomedica (Австрія).

Статистичну обробку результатів і розрахунки показників проводили за допомогою програми SPSS 10.0 для Windows. Усі дані аналізували за методом описової статистики. Для статистичної оцінки результатів використовували параметричні критерії (середнє значення – М). Усі результати наведено у вигляді середнього арифметичного і середньоквадратичного відхилення середнього по групі ($M \pm m$) або у вигляді відсотків від показників групи, які підлягали аналізу. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У пацієнтів з АГ і ХОЗЛ превалювали скарги на задишку, кашель з виділенням слизистого харкотиння, головний біль, перебої в роботі серця, порушення сну, загальну слабкість і швидку втомлюваність.

У хворих із АГ теж була задишка, але лише під час надмірних фізичних навантажень, а домінували головний біль та шум у вухах.

АТ у середньому становив у пацієнтів з АГ і ХОЗЛ: систолічний (САТ) – ($165 \pm 5,3$) мм рт. ст. та діастолічний (ДАТ) – ($100 \pm 3,4$) мм рт. ст. У хворих із АГ показники були вірогідно нижчими. Так, САТ середньодобовий був на 19,7% нижчим ($p < 0,05$), середньоденний – на 18% ($p < 0,001$), а середньонічний, коли у частини хворих виникали пароксизми задишки, підйом АТ у малому колі кровообігу був на 39,3% вищим у пацієнтів з ОГ ($p < 0,001$). Діастолічний АТ перевищував у хворих на ХОЗЛ рівні АТ у групі з ізольованою АГ – середньодобовий – на 12,5%, середньоденний – на 13,4%, а середньонічний – на 17,1% (усі $p < 0,05$).

За добовим профілем АТ у хворих з коморбідною патологією переважав *non-dipper* – 62%, *night-peaker* – 21%, частка *dipper* сягала 10%, а *over-dipper* – 7%, що пояснюють наявністю бронхообструктивного синдрому з гіпоксією й гіперкапнією, а у хворих із АГ без ХОЗЛ переважав добовий профіль *dipper* у 58,7%, *non-dipper* – у 29,3% і *over-dipper* у 12% пацієнтів.

У крові пацієнтів із АГ і ХОЗЛ виявлено стійке зростання вмісту потужного ендотеліального вазоконстриктора ET-1 у 14,6 разу порівняно з практично здоровими людьми ($p < 0,01$) і до ($2,9 \pm 0,03$) пг/мл – за ізольованою АГ ($p < 0,05$).

Судинорухова функція ендотелію під час проби Целермаєра–Соренсона з реактивною гіперемією, яка дає змогу оцінити функцію ендотелію, засвідчила, що на початку гострої проби середня величина діаметра ПА при ультразвуко-

Таблиця 1. Стан ендотеліальної функції у пацієнтів із АГ і ХОЗЛ, см

Показник	Здорові (n = 10)	Хворі із АГ (n = 20)	Хворі із АГ і ХОЗЛ (n = 82)
Діаметр ПА	0,53 ± 0,02 [#]	0,40 ± 0,01*	0,37 ± 0,01**
Діаметр ПА у разі реактивної гіперемії (ЕЗВД)	0,58 ± 0,02	0,42 ± 0,02*	0,38 ± 0,01*
Діаметр ПА при пробі з нітрогліцерином (ЕНВД)	0,60 ± 0,04 [#]	0,41 ± 0,01*	0,44 ± 0,02**

Примітка. p < 0,05; * вірогідність показника порівняно зі здоровими; ** вірогідність показника у групі порівняно з початком дослідження.

вій візуалізації у хворих із АГ і ХОЗЛ становила (0,37 ± 0,04) см, у пацієнтів з АГ – (0,39 ± 0,02) см, у здорових осіб – (0,53 ± 0,02) см, що вірогідно вище, ніж у хворих обох груп (p < 0,05). У разі реактивної гіперемії середній діаметр ПА у хворих із АГ, поєднаною з ХОЗЛ, вірогідно не змінився та становив (0,38 ± 0,01) см, а у практично здорових артерія розширилася до (0,58 ± 0,02) см, що вірогідно більше порівняно з хворими обох груп (p < 0,02 і p < 0,001 відповідно). Розширення ПА у здорових людей на 10% порівняно з початковим діаметром і на 8% у хворих із АГ, а також практично відсутнє її розширення у хворих із АГ та ХОЗЛ свідчать про порушення у цієї групи хворих судинорухової функції ендотелію.

Протягом наступного етапу гострої проби (через 2 хв після сублінгвального прийому нітрогліцерину) середні величини діаметрів ПА у хворих із поєднаною патологією й ізольованою АГ та у здорових становили відповідно (0,41 ± 0,01), (0,44 ± 0,02) і (0,60 ± 0,02) см (p < 0,001).

Розширення ПА у відповідь на прийом нітрогліцерину у хворих із АГ та ХОЗЛ сягало 18%, у пацієнтів з ізольованою АГ – 5%, а у здорових – 20%. Отже, розширення діаметра ПА у відповідь на реактивну гіперемію у хворих з коморбідною АГ вірогідно менше, ніж після прийому нітрогліцерину, що знову ж таки є підтвердженням ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із АГ, поєднаною з ХОЗЛ (табл. 1). Підвищення рівня ЕТ-1 та неадекватна ендотеліальна вазодилатація свідчать про те, що ендотеліальна дисфункція є важливою патогенетичною ланкою у патогенезі АГ з ХОЗЛ. Виявлено порушення в системі зовнішнього дихання – виразне зниження показників ЖЄЛ у пацієнтів із поєднаною патологією, вірогідне зменшення середніх значень швидкості ОФВ₁ нижче від норми – ((38,28 ± 1,33)%; p < 0,001), водночас як у КГ (з АГ) – (67,94 ± 2,84)% належних величин (табл. 2, 3).

Індекс Тіффно у хворих із АГ та ХОЗЛ був меншим за 70%, що вказує на обструктивний

Таблиця 2. Динаміка показників спірограми у хворих із АГ та ХОЗЛ III ступеня бронхообструкції (група С) через 3 міс після лікування, %

Показник	Здорові (n = 20)	Хворі із АГ та ХОЗЛ					
		БТ (n = 40)			БТ + L-аргінін (n = 42)		
		До лікування	Через 2 тиж	Через 3 міс	До лікування	Через 2 тиж	Через 3 міс
ЖЄЛ	94,62 ± 2,33	68,32 ± 1,94*	68,12 ± 1,35	76,32 ± 1,76*	67,32 ± 1,14*	68,92 ± 2,94	78,92 ± 1,12*
ФЖЄЛ	96,87 ± 4,21	66,81 ± 2,33*	66,91 ± 2,11	69,81 ± 2,21	66,88 ± 3,23*	67,91 ± 2,21	68,91 ± 2,71
ОФВ ₁	92,46 ± 3,24	38,28 ± 1,11*	39,18 ± 1,23	41,28 ± 1,54	37,28 ± 1,43*	39,18 ± 1,64	42,18 ± 1,53*
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	95,42 ± 2,05	57,23 ± 2,35*	58,44 ± 2,94	60,25 ± 2,25	55,81 ± 3,67*	57,66 ± 2,33	61,77 ± 2,43*

Примітка. * Вірогідність порівняно зі здоровими; ** вірогідність у групі після лікування порівняно з показниками до лікування. Так само в табл. 3.

Таблиця 3. Динаміка показників спірограми у хворих із АГ через 3 міс після лікування, %

Показник	Здорові (n = 20)	Хворі із АГ					
		БТ (n = 10)			БТ + L-аргінін (n = 10)		
		До лікування	Через 2 тиж	Через 3 міс	До лікування	Через 2 тиж	Через 3 міс
ЖЄЛ	94,62 ± 2,33	92,12 ± 1,94	92,62 ± 1,35	92,11 ± 1,76	93,32 ± 1,14	92,91 ± 2,34	93,82 ± 2,12
ФЖЄЛ	96,87 ± 4,21	94,81 ± 2,33	94,71 ± 2,11	93,83 ± 1,61	94,88 ± 3,23	93,81 ± 2,21	94,71 ± 3,71
ОФВ ₁	92,46 ± 3,24	68,28 ± 1,11	67,18 ± 1,23	67,98 ± 1,94	67,94 ± 2,84	67,78 ± 1,64	68,48 ± 1,53
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	95,42 ± 2,05	72,01 ± 2,35	70,93 ± 3,91	72,45 ± 2,35	71,60 ± 3,61	72,25 ± 2,33	72,30 ± 2,43

характер порушення функції зовнішнього дихання на противагу такому у хворих із ізольованим перебігом АГ.

На тлі терапії у пацієнтів обох груп наставала виразна позитивна динаміка, яка відображалася в зворотному розвитку ознак дихальної недостатності, зменшенні кашлю, виділення мокротиння, головного болю та шуму у вухах. Разом із тим у хворих, котрі отримували препарат з діючою речовиною L-аргініну гідрохлоридом, поліпшення стану за клінічними виявами, об'єктивними ознаками та показниками додаткових інструментальних методів дослідження реєстрували раніше порівняно з пацієнтами, яким призначали тільки базову терапію. Позитивна динаміка вказаних вище клінічних симптомів у хворих супроводжувалася позитивною характеристикою показників функції системи зовнішнього дихання, добових профілів артеріального тиску та системи цитокінового статусу.

Вивчення динаміки змін показників спірограми на 12–13-ту добу стаціонарного етапу лікування у хворих із поєднаною патологією за допомогою L-аргініну не дало змоги встановити вірогідні зміни. Дослідження, проведені через 3 міс після комплексної терапії, засвідчили позитивний вплив L-аргініну на бронхіальну прохідність, що виражалося в поліпшенні спірограми (див. табл. 2). Так, ЖЄЛ у хворих із АГ та ХОЗЛ, котрі отримували комплексну терапію, вірогідно збільшилася від $(67,32 \pm 1,14)$ до $(78,92 \pm 1,12)$ % норми ($p < 0,05$). Показник ОФВ₁ став вірогідно більшим у хворих із АГ та ХОЗЛ, котрі отримували L-аргінін ($(42,18 \pm 1,53)$ % належних величин) порівняно з групою базової терапії ($(41,28 \pm 1,33)$ % ($p < 0,78$)). Індекс Тіффно також вірогідно збільшився після тривалої підтримувальної терапії L-аргініном. Отже, результати дослідження вказують на позитивну динаміку функції зовнішнього дихання у хворих із АГ і ХОЗЛ III ступеня бронхообструкції після тривалої фармакотерапії, у складі якої був L-аргініну гідрохлорид.

Незначне збільшення окремих показників спірограми через 3 міс після закінчення стаціонарного етапу лікування як за схемою базової, так і комплексної терапії є не дивним з огляду на той факт, що при ХОЗЛ III стадії, як правило, бронхообструкція має прогресуючий і нерідко необоротний характер, поєднується з рестриктивним компонентом, особливо в разі розвитку хронічного легеневого серця, що супроводжується ознаками хронічної дихальної недостатності [5, 10].

Через 2 тиж лікування САТ середньоденний знизився на 10,7% ($p < 0,05$) у хворих із АГ, а у пацієнтів із АГ і ХОЗЛ, лікованих L-аргініном, – на 33% ($p < 0,01$). Середньодобовий

ДАТ зменшився на 32,1% у хворих з поєднаною патологією ($p < 0,01$), а у пацієнтів без ХОЗЛ за допомогою базисної терапії суттєво знижувався ДАТ середньоденний на 18% ($p < 0,01$). Ці ж зміни підтримувалися протягом 3 міс терапії. Оскільки АГ мала тяжчий перебіг у пацієнтів із ХОЗЛ, під впливом лише базової терапії спостерігалася тенденція до зниження АТ, його цільових рівнів не було досягнуто.

Під час визначення ступеня кореляційної залежності між ОФВ₁ і ДАТ середньоденним виявлено негативний вірогідний кореляційний зв'язок ($r = -0,57$; $p < 0,05$).

У процесі лікування змінилися типи циркадних профілів АТ. Через 3 міс після комплексного лікування L-аргініном за профілем добового АТ пацієнти з АГ і ХОЗЛ склали *dipper* – 45% і *non-dipper* – 40%, *night-peaker* – 10% і *over-dipper* – 5%. Зміни у КГ (АГ) були не такими значними: левова частка (50%) належала *non-dipper*, частка *dipper* складала 31%, незначно змінився профіль *over-dipper* – 5%, а *night-peaker* – 14%.

Після 3 міс терапії L-аргініном поліпшилася й ендотеліальна функція: збільшився діаметр ПА на реактивну гіперемію на 22% ($p < 0,001$) у хворих із АГ та ХОЗЛ; у пацієнтів без ХОЗЛ – на 43% ($p < 0,001$), що є вірогідно вище, ніж у хворих, лікованих БТ ($p < 0,05$). Вміст ЕТ-1 у пацієнтів з кардіореспіраторною патологією уже через 2 тиж лікування L-аргініном знижувався в 1,4 разу, а через 3 міс – в 1,9 разу ($p < 0,05$). Базова терапія зменшувала вміст ЕТ-1 лише через 3 міс лікування невірогідно.

Це свідчить про обтяжливий вплив ХОЗЛ на перебіг АГ, а також вказує на те, що L-аргінін здійснює функціональну корекцію ендотеліальної дисфункції [10].

Отже, поєднання АГ та ХОЗЛ є прогностично несприятливим та призводить до раннього виникнення ускладнень і декомпенсації серцево-легеневої системи. Основним механізмом системної і легеневої АГ на тлі ХОЗЛ є хронічна артеріальна гіпоксемія та гіперкапнія [1]. Крім гіпоксії, підвищувати АТ у хворих на ХОЗЛ можуть різкі коливання інтраторакального тиску, що виникають під час епізодів задухи, які також призводять до значної активізації САС і розвитку системної вазоконстрикції [4].

Висновки

1. Артеріальну гіпертензію виявляють у значної частини хворих із ХОЗЛ. Обидва захворювання мають взаємно обтяжуючу клінічну картину, перебіг, призводять до виникнення ускладнень та погіршують результати лікування, спрямованого як на основну, так і на супутню патологію.

2. Лікування з уведенням до схем терапії L-аргініну як екзогенного донатора азоту оксиду й універсального вазодилатора має позитивний вплив на перебіг АГ і ХОЗЛ через дію на патогенетичні чинники, що формують підвищений АТ в обох колах кровообігу.

3. L-аргінін у 80% пацієнтів сприяє поліпшенню бронхіальної прохідності (ОФВ₁, ЖЄЛ,

індекс Тіффно), а у 85% — нормалізації профілю АТ (зменшенню кількості пацієнтів з профілем *night-peaker* та *non-dipper*).

5. L-аргінін потенціює гіпотензивний ефект гемодинамічних препаратів, позитивно впливає на функціональний стан дихальної й серцево-судинної систем, що загалом сприяє поліпшенню клінічного стану хворих та якості їхнього життя.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — І.Г. Купновицька, Л.А. Дронь; збір, обробка матеріалу, написання тексту — Л.А. Дронь; статистичне опрацювання даних — І.Г. Купновицька, Л.А. Дронь; редагування тексту — І.Г. Купновицька, Л.А. Дронь.

Список літератури

1. Мостовий Ю.М., Распутіна Л.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та артеріальна гіпертензія: особливості клінічного перебігу, стратегія лікування // Укр. пульмонолог. журн.— 2010.— № 1.— С. 23–25.
2. Наказ № 555 МОЗ України від 27.06.2013 р. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень.— http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html.
3. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії.— http://old.moz.gov.ua/ua/print/dn_20120524_384.html.
4. Перцева Т.А., Гашинова К.Ю. Нові можливості в терапії хронічного обструктивного захворювання легень // Укр. пульмонолог. журн.— 2010.— № 2.— С. 12–17.
5. Feldman G.J. Improving the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. COPD.— 2013.— Vol. 8.— P. 89–96.
6. Gall H., Sommer, Milger K. et al. Survival with sildenafil and inhaled iloprost in a cohort with pulmonary hypertension: an observational study // BMC Pulm. Med.— 2016.— N 16 (5)— P. 1–9.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Workshop report, global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. Update.— 2013. Bethesda, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 2013.
8. Miravitlles M., Price D., Rabe K.F. Comorbidities of patients in tiotropium clinical trials: comparison with observational studies of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.— 2015.— N 10.— P. 549–564.
9. Morris S.M. Arginine metabolism revisited // J. Nutr.— 2016.— N 146 (12)— P. 2579–2586.
10. Názara Otero C.A., Balóira Villar A. The continuum of C.OP.D and cardiovascular risk: A global scenario of disease // Clin. Investig. Arterioscler.— 2015.— N 27 (3)— P. 144–147.

Л.А. Дронь, И.Г. Купновицкая

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Улучшение эндотелиальной функции и функции внешнего дыхания у пациентов с коморбидностью (артериальная гипертензия и хроническое обструктивное заболевание легких III степени) путем применения источника азота оксида — L-аргинина

Цель работы — повысить эффективность фармакотерапии у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) III стадии бронхообструкции, группы С путем коррекции эндотелиальной функции, легочной вентиляции и соответственно — качества жизни пациентов с помощью экзогенного донатора азота оксида — L-аргинина.

Материалы и методы. Объектом исследования были 102 больных артериальной гипертензией (АГ) II стадии 2–3-й степени в возрасте ($65,5 \pm 4,12$) года. Среди них было 82 пациента с АГ, соединенной с ХОЗЛ III стадии, группы С, и 20 больных с АГ (эссенциальной) аналогичной стадии и степени без ХОЗЛ. Согласно лечению пациентов с АГ и ХОЗЛ разделили на две группы, статистически однородные по возрасту, полу, длительности АГ и ХОЗЛ. Первая, контрольная, группа состояла из 40 пациентов, которые принимали только базовую терапию, основная — 42 человека — дополнительно получала препарат L-аргинин. Аналогично распределены и группы больных с АГ.

Результаты и обсуждение. Выявлено взаимоотношающее влияние обоих заболеваний, поскольку установлено ухудшение исследуемых показателей кардиореспираторной системы. По данным спирограммы, объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) у больных с сочетанной патологией составил ($38,28 \pm 1,11$) % по сравнению с ОФВ₁ у пациентов с АГ ($(67 \pm 2,84)$ %; $p < 0,01$), что имело умеренной плотности обратную корреляционную связь с уровнем эндотелина-1 (ЭТ-1) ($r = -0,45$; $p < 0,05$). Итак, существенное ухудшение бронхиальной проходимости у больных АГ с ХОЗЛ связа-

но с повышением уровня маркера вазоконстрикции ЭТ-1 и с развитием эндотелиальной дисфункции. После 3 мес фармакотерапии, в комплекс которой входил L-аргинин, установлено его положительные эффекты на ход коморбидной патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем: снижение уровня ЭТ-1 в плазме крови ($p < 0,05$), улучшение функции эндотелия под влиянием лечения в обеих группах, увеличение показателей вентиляции и газообмена, на что указывает повышение индекса Тиффно. В то же время в КГ значительные изменения вентиляционных показателей не отмечены.

Выводы. Использование в комплексном лечении больных с АГ, соединенной с ХОЗЛ, L-аргинина способствовало улучшению бронхиальной проходимости, эндотелиальной функции и соответственно — качества жизни пациентов.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, артериальная гипертензия, L-аргинин.

L.A. Dron, I.H. Kupnovytska

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Improvement of endothelial function and external respiration in patients with comorbidity of hypertension and stage III chronic obstructive pulmonary disease, using nitric oxide donor — L-arginine

Objective — to improve the efficacy of pharmacotherapy for patients with comorbidity of arterial hypertension (AH) and stage III chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (group C), using an exogenous nitric oxide donor — L-arginine by correction of endothelial function as well as to improve pulmonary ventilation and quality of life in general.

Materials and methods. This study involved 102 patients with stage 2 arterial hypertension (AH) (2-nd and 3-rd degree) including 82 patients with AH and concomitant COPD III stage, group C, and 20 patients with essential hypertension of the identical stage and degree at the age of (65.5 ± 4.12). According to the treatment 82 patients with AH and COPD were divided into two groups, homogeneous by age, sex, duration of AH and COPD. Group I — the control group (CG) — included 40 patients receiving basic therapy only, group II — the main group (MG) — included 42 patients, who received L-arginine hydrochloride in addition to basic therapy. Patients with AH were divided similar.

Results and discussion. It has been observed that chronic obstructive disease burdened the course of hypertension by cardiorespiratory system rates deterioration. According to the spirogram in patients with comorbidity the forced expiratory volume in one second was (38.28 ± 1.33) % compared to patients with AH (67 ± 2.84) indicating a reverse negative correlation with the indicator of endothelin — 1 (ET 1) level in plasma ($r = -0.45$, $p < 0.05$). Thus, in patients with AH and concomitant COPD, the bronchial patency was significantly impaired due to increasing of endothelin — 1 (ET 1) level — marker of vasoconstriction and endothelial dysfunction (ED). 3 months after basic therapy with L-arginine, a number of positive effects in combination therapy was established: the decrease of endothelin — 1 (ET 1) level in plasma due to treatment, contributed to the improvement of endothelial function, increase in ventilation and gas exchange, as indicated by increased Tiffeneau index, while in the CG — significant changes in ventilation rates have not been noted, which is associated with the absence of bronchial obstruction in this patient cohort, the level of ET 1 decreased ($p < 0.05$) and significantly improved the endothelial function.

Conclusions. The addition of L-arginine to the combined therapy of patients with hypertension accompanied by COPD, resulted in the potentiation of antihypertensive therapy, improvement of bronchial patency and endothelial function as well as to the improvement of quality of life in general.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, L-arginine.

Контактна інформація:

Купновицька Ірина Григорівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри клінічної фармакології та фармакотерапії
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2
E-mail: kupnovytska.i.h@gmail.com



P.A. Dyachenko

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

Demyelinating disease can hide HIV-infection Case report

A significant part of patients with HIV / AIDS develops damage to the nervous system. There are also cases where opportunistic infections of the nervous system, especially herpes viral origin, can hide the underlying disease, making it difficult diagnosis.

Here, we report a case of a 41-years-old female presented to The Center of Infectious disorders of the Nervous System (Kyiv, Ukraine) in August, 2018 after developing acute fever following by a left side hemiparesis, violation of coordination. Previously, a demyelinating disease was suspected. Tuberculosis and HIV denied. Her physical examination showed tremor in her hands during a Barre-probe. She performed the coordination tests with intent, staggering in the Romberg pose. A small brain lesion was revealed at MRI. Antibodies to HSV1/2, CMV, Tox. gondii were found in the CSF and blood. Blood PCR was reported to be positive for DNA EBV, and RNA HCV. A rapid HIV test was negative. A repeated blood test performed 10 days after admission showed low level of CD4⁺ T cells (36 cells/1 μ l), and HIV RNA (850.104 cp/ml). HIV antibodies were also revealed. As a result, patient was transferred to a specialized department for further treatment.

Conclusions. Considering high clinical polymorphism of HIV/AIDS, physicians of all specialties should be alert for the possible neurologic manifestations of this disease to timely examine patients.

Key words

HIV-infection, demyelinating disease, herpesviruses.

The problem of HIV infection for more than 25 years remains relevant for the world community; the scale of the HIV spreading has become global in nature and poses a real threat to the socio-economic development of most countries. At present, the epidemic situation with HIV remains tense in Ukraine: HIV continues to disseminate among the population, and the cumulative number of HIV-infected people and AIDS patients is increasing. According to official data, at the beginning of 2018, there were 244.000 HIV-infected persons of all age groups in Ukraine [1]. In 2016, 14.334 new cases of HIV infection were detected, with 57.7% of people diagnosed with clinical conditions at later stages ($CD4 < 350$ cells/ mm^3), of which 30% had an immunosuppression below 200 cells/ mm^3 [1]. This testifies to the untimely diagnosis of HIV

status, and as a consequence, the inadequate quality of medical care. The reason for this is the high clinical polymorphism of HIV/AIDS, the similarity with various diseases (masks), which often leads to erroneous diagnoses in such patients. Diagnostic and therapeutic errors contribute to the lack of orientation of doctors, whose specializing is outside the plane of infectious diseases and HIV-medicine, in the manifestations of this disease. Sometimes patients deliberately do not inform the medical staff about their HIV status or are themselves in the dark about it (especially those who are not in the categories of high risk of infection). In addition, existing regulations on compulsory HIV testing for certain clinical and epidemiological grounds in some cases inhibit or make it difficult to establish the correct diagnosis.

Significant parts of patients with HIV/AIDS develop damage to the nervous system, which often

leads to a lethal outcome. There are also cases where opportunistic infections of the nervous system, most often of herpes viral origin, can hide the underlying disease, making it difficult diagnosis [2, 3]. Below we present a case when HIV/AIDS was concealed under the mask of demyelinating disease.

Case presentation

A 41-years-old female presented to the Center of infectious disorders of the nervous system (Kyiv, Ukraine) in August, 2018 with complaints of numbness in the left half of the body, left-side hemiparesis, impaired pelvic organ function by type of non-sustainability, violation of coordination. The patient was in good health until a month before admission to our clinic. Ill had acute onset when the left palm numbness was occurred, and quickly progressed. A left arm paresis appeared after a week, then the left leg was joined to the process. She turned to the neurologist of a local hospital, and was directed to the brain MRI. During the examination in the projection of the right visual hillock, a small irregular-shaped lesion, with unexpressed boundaries, was revealed. Intravenous contrast was accumulated along the periphery like a ring (Figure). Screening for antibodies to HIV at the same time was negative. Debut of multiple sclerosis or toxoplasmosis of the central nervous system were supposed, and the patient was transferred to our clinic.

On admission, general condition was of moderate severity. Axillary temperature was normal. The patient was normotensive with pulse beats of 70 per minute. Her physical examination showed slow mentation along with generalized slowing of her responses to verbal commands and also generalized weakness. She was emotionally labile, good contact, well oriented, and answered the questions adequately. There was left-side partial loss of sensitivity. The abdominal reflexes were asymmetrical, sharply reduced. There was tremor in her hands during a Barre-probe. Meningeal symptoms were not detected. She performed the coordination tests with intent, staggering in the Romberg pose. Episodes of uncontrollable urination were recorded. According to the patient, she has one sexual partner during last year, and four years ago she was tested for HIV with negative result. In 2017 she underwent massive dental intervention. In the same year she was treated in the dermatology department for pemphigus.

A lumbar puncture was performed just on admission and CSF analysis revealed cytolysis of 8 cell/ μ l (lymphocytes). The protein and glucose levels were 0.41 and 3.2 mmol/L respectively (the synchronous serum values were 6.1 and 4.9 mmol/L). G class antibodies to HSV1/2, CMV, Tox. gondii were revealed.

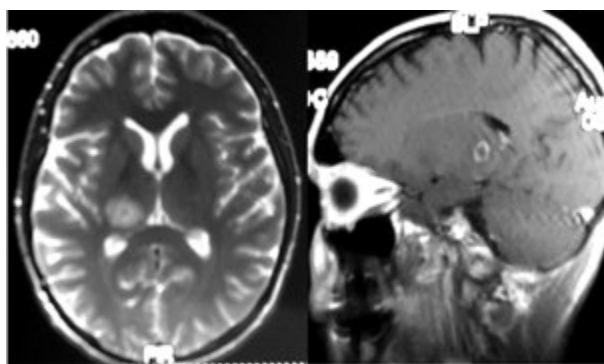


Figure. Focus of the brain demyelination on MR imaging a week before admission

General blood test showed leukopenia ($2.4 \cdot 10^9/l$) with relative lymphocytosis (77%) and very low proportion of CD4⁺ (11%). M class antibodies to VZV, and CMV; total antibodies in high titer to HCV, and high titer IgG Tox. gondii were also detected. Blood PCR was reported to be positive for EBV DNA (2.4 Ig), and HCV RNA ($2.6 \cdot 10^4$ IU/ml).

In view of the above, prescribed therapy included antitoxoplasmic, antiviral, neuroprotective and hepatoprotective medicines. At the same time, a rapid HIV test was conducted with the permission of the patient (the result was negative). The treatment has proven to be partially successful at least clinically: the patient's condition improved, volume of movements in the limbs increased, areas of sensitivity appeared on the palms, decreased vestibulo-atactic and cerebrostenic manifestations, uncontrolled urination stopped. A repeated blood test performed 10 days after admission showed very low level of CD4⁺ T cells (36 cells/ μ l). RT-PCR blood test revealed HIV-1 RNA (850.104 cp/ml). As a result of the conversation with the patient, her informed agreement was reached on the re-examination of HIV antibodies. Test was carried out and was positive.

The patient with final diagnosis encephalitis with liquor-hypertensive, vestibulo-atactic, cerebrostenic syndromes, left-side hemiparesis, and hemianaesthesia underlined with mixed infection (VZV, EBV, CMV, Tox. gondii in the activation phase), severe course; HIV infection, clinical stage IV; chronic Hepatitis C, was transferred to a specialized department for further treatment.

Discussion

The presented case reflects not only the diversity of the HIV infection itself, but also, to a certain extent, the insufficient awareness of outpatient physicians and hospitals about the manifestations of the disease, including its late stages. In our observations, although the patient had one of the classic AIDS lab-indicator (deep depletion of CD4⁺ lym-

phocytes), which is the basis for an appropriate examination [4]. However, since antibodies to HIV were not firstly identified as a result of a weak immune response to HIV antigens in conditions of severe immunodeficiency, the assumption of HIV/AIDS in the outpatient stage did not occur. The clinical protocol of antiretroviral therapy of HIV infection in adults and adolescents, approved by order of the Ministry of Health of Ukraine, N 551 dated 07/12/2010, which regulates the basic principles of diagnosis and treatment of HIV-infected persons, recommends that the diagnosis of HIV infection should be based on the presence of anti-

bodies to the virus. Since the «gold standard» for the diagnosis of HIV infection is currently PCR, we believe that this protocol needs to be modified accordingly.

Conclusions

The given clinical example testifies to the possibility of masking clinical manifestations of HIV/AIDS under the signs of demyelinating diseases of the central nervous system. A one-time negative test for HIV antibodies does not exclude the presence of the virus, especially with underlying leukopenia and T cells depletion.

The author declare no conflict of interest.

References

1. HIV-infection in Ukraine. Public Health Center. Inf. bull. N 49.— K., 2018 (Ukr).
2. Dyachenko P., Smilianova O., Kurhanskaya V. et al. Epstein–Barr virus-associated encephalitis in a case-series of more than 40 patients // Wiad. Lek.— 2018.— Vol. 71 (6).— P. 1224–1230.
3. Dyachenko P.A., Dyachenko A.G. The Spectrum of Herpesvirus Infections of the Nervous System in Adult Patients in Ukraine: A Prospective Single Center Study // Int. Neuropsych. Dis. J.— 2017.— Vol. 9 (4).— P. 1–10.
4. Shah D., Flanigan T., Lally E. Routine screening for HIV in rheumatology practice // J. Clin. Rheumatol.— 2011.— Vol. 17 (3).— P. 154–156.

П.А. Дьяченко

Центр інфекційних порушень нервової системи
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», Київ

Демієлінізуюче захворювання, яке може приховувати ВІЛ-інфекцію Клінічний випадок

У значної частини пацієнтів з ВІЛ/СНІДом пошкоджується нервова система. Спостерігаються також випадки, коли опортуністичні інфекції нервової системи, особливо герпесвірусного походження, можуть приховувати основне захворювання, що ускладнює діагностику.

Ми повідомляємо про випадок захворювання 41-річної жінки, яка поступила до Центру інфекційних уражень нервової системи (Київ, Україна) в серпні 2018 р. після розвитку гострої лихоманки, що супроводжувалася лівостороннім геміпарезом, порушенням координації, з підозрою на демієлінізуюче захворювання. Туберкульоз і ВІЛ не виявлено. Фізикальне обстеження показало тремтіння в руках під час проби Барре. Координаторні тести виконувала з інтенцією, хиткість у позі Ромберга. При МРТ виявлено невелике вогнище. Антитіла до HSV1/2, CMV, Tox. gondii були виявлені в лікворі і крові. При дослідженні крові були виявлені ДНК EBV і РНК HCV. Експрес-тест на ВІЛ виявився негативним. Повторний аналіз крові, проведений через 10 днів, показав низький рівень CD4⁺ Т-клітин (36 клітин/1 мкл) і РНК ВІЛ (850104 коп/мл). Також були виявлені антитіла до ВІЛ. В результаті пацієнтка була переведена в спеціалізоване відділення для подальшого лікування.

Висновки. З огляду на високий клінічний поліморфізм ВІЛ/СНІДу лікарі всіх спеціальностей повинні бути уважні до можливих неврологічних виявів цього захворювання для своєчасної діагностики та лікування пацієнтів.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, демієлінізуюче захворювання, герпесвіруси.

П.А. Дьяченко

Центр инфекционных нарушений нервной системы

ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В. Громашевского НАМН Украины», Киев

Демиелинизирующее заболевание, которое может скрывать ВИЧ-инфекцию. Клинический случай

У значительной части пациентов с ВИЧ/СПИДом повреждается нервная система. Наблюдаются также случаи, когда оппортунистические инфекции нервной системы, особенно герпесвирусного происхождения, могут скрыть основное заболевание, что затрудняет диагностику.

Мы сообщаем о случае заболевания 41-летней женщины, поступившей в Центр инфекционных поражений нервной системы (Киев, Украина) в августе 2018 г. после развития острой лихорадки, сопровождавшейся левосторонним гемипарезом, нарушением координации, с подозрением на демиелинизирующее заболевание. Туберкулез и ВИЧ не обнаружены. Физикальное обследование показало дрожь в руках во время пробы Барре. Координаторные тесты выполняла с интенцией, шаткостью в позе Ромберга. При МРТ обнаружен небольшой очаг. Антитела к HSV1/2, CMV, Tox. gondii были обнаружены в ликворе и крови. При исследовании крови были выявлены ДНК EBV и РНК HCV. Экспресс-тест на ВИЧ оказался отрицательным. Повторный анализ крови, проведенный через 10 дней после поступления, показал низкий уровень CD4⁺ Т-клеток (36 клеток/1 мкл) и РНК ВИЧ (850 104 коп/мл). Также были выявлены антитела к ВИЧ. В результате пациентка была переведена в специализированное отделение для дальнейшего лечения.

Выводы. Учитывая высокий клинический полиморфизм ВИЧ/СПИДа, врачи всех специальностей должны быть внимательны к возможным неврологическим проявлениям этого заболевания для своевременной диагностики и лечения пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, демиелинизирующее заболевание, герпесвирусы.

Контактна інформація:

Дьяченко Павло Анатолійович, к. мед. н., ст. наук. співр.

04123, м. Київ, вул. Галицька, 4

E-mail: padyac@gmail.com

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 СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ

Ураження сечостатевої системи туберкульозом — часте явище. У хворих на легеневий туберкульоз ця локалізація виявляється, за різними даними, у 4–20% випадків. На тлі ВІЛ-асоційованого міліарного туберкульозу ураження нирок та статевих органів реєструється у 25–62%. В Україні у 2013 р. ізольоване туберкульозне ураження сечостатевої системи зареєстровано у 5,6% випадків позалегеневого туберкульозу.

Раніше вважали, що туберкульоз сечостатевої системи частіше уражає молодих осіб. У серії нещодавніх досліджень встановлено середній вік хворих — 49 років. На тлі ВІЛ-коінфекції можливі більш широкі вікові варіації — 30–47 років. У зв'язку з особливостями анатомічної будови одночасне ураження нирок і статевих органів у чоловіків відбувається значно частіше, ніж у жінок. МБТ проникають у нирки гематогенним або лімфогенним шляхом.

Хворі на туберкульоз сечостатевої системи рідко звертаються до лікаря із симптомами, типовими для туберкульозу. Зазвичай захворювання характеризується повільним, інтермітуючим перебігом, нерідкі повністю безсимптомні випадки. Найчастіше хворі тривалий час лікуються в уролога або гінеколога з приводу повторюваних або хронічних запальних захворювань сечовивідних шляхів чи статевих органів, резистентних до звичайної антибіотикотерапії. Найпоширенішими симптомами туберкульозу сечостатевої системи (за зменшенням частоти) є: підвищена частота сечовипускання (на початку — протягом дня, у міру прогресування — і вночі), дизурія, біль у боці, у поперековій і надлобковій ділянці, гематурія, піурія і лихоманка.

Недержання сечі нехарактерно, за винятком тяжкого ураження сечового міхура. У чоловіків може також виявлятися болісність і набряки калитки, періанальні нориці, виразки на шкірі та слизовій оболонці статевих органів. Туберкульоз може спричинити безпліддя як у чоловіків, так і у жінок.

Туберкульоз нирок, сечоводів і сечового міхура

Під час первинного зараження у нирках формуються множинні гранульоми. Вони зазвичай розташовані білатерально, у кортикальному шарі ближче до клубочків і можуть залишатися неактивними протягом десятиріч. Хоча гематогенна дисемінація поширюється на обидві нирки, активний туберкульоз майже завжди уражає одну нирку. У результаті реактивації розриваються ниркові капіляри і мікобактерії потрапляють у проксимальні тубули. Тут відбувається активне розмноження мікобактерій, оскільки гіпертонічне середовище мозкового шару пригнічує їх фагоцитоз.

Збільшуючись, гранульома може роз'їдати чашкову систему, поширюючись на миски, сечоводи та сечовий міхур. У хворих із активною імунною відповіддю можуть розвиватися фіброз, стриктури, сформуватися каверни (рис. 38). Значне ураження може призводити до виключення нирки. Туберкульоз нирок удвічі підвищує ризик артеріальної гіпертензії.

Ураження сечоводу відбувається приблизно в половини хворих у результаті поширення процесу з нирок. Частіше уражається гирло сечоводу, рідко — середня третина сечоводу. У результаті можуть утворюватись стриктури, які, у свою

* Продовження. Початок у № 1—3. — 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.

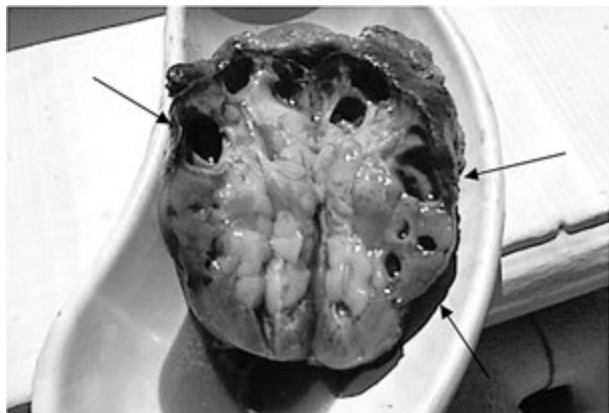


Рис. 38. Макропрепарат видальної нирки із великими кавернами у верхньому полюсі та дрібними — у середньому сегменті



Рис. 39. Зменшення об'єму і деформація сечового міхура у вигляді пісочного годинника на УЗД

чергу, призводять до гідронефрозу. Іноді, у тяжких випадках, сечовід облітеруються повністю.

Сечовий міхур уражається у результаті подальшого поширення запалення. Ураження частіше починається з отворів сечоводів. Спочатку розвивається поверхневе запалення. Фіброз і рубцювання призводять до везико-уретрального рефлюксу. В тяжких випадках уражена вся стінка сечового міхура, глибокий м'язовий шар зрештою заміщується фіброзною тканиною. З прогресуванням змін у сечовому міхурі його місткість зменшується, стінки потовщуються (рис. 39). Еластичність стінок сечового міхура знижується.

Макроскопічна, зазвичай тотальна безболісна гематурія виявляється у 10% випадків, мікроскопічно гематурія виявляється у 50%.

Туберкульоз придатка яєчка

У дітей можливе ізольоване ураження придатка яєчка, що вказує на гематогенне поширення первинної інфекції, але у дорослих ураження придатків яєчка частіше розвивається у результаті прогресування туберкульозу сечовивідних шляхів.

Зазвичай захворювання починається гостро і виявляється появою болісного одностороннього збільшення калитки. Часто зустрічається лихоманка з ознобами. Але можливий також повільний розвиток та навіть безсимптомний перебіг. Вважається, що через 1 місяць після розвитку туберкульозного епідидиміту яєчко уражається у 18%, через 3 місяці — у 24% хворих, через 6 місяців — у 60% хворих, тобто у разі запізнення діагностики орхоепідидиміт розвивається у більшості хворих. Перебіг захворювання частіше хвилеподібний. При затуханні процесу зберігається непостійний біль, пальпується щільний, горбистий придаток яєчка, чоткоподібне потовщення сім'яного канатика. Туберкульозна інфекція

придатків і яєчка може стати причиною абсцесу, ураження шкіри, утворення напливного абсцесу. Ділянка на межі придатка і яєчка пом'якшується з утворенням нориці. За поширення процесу на оболонку яєчка виникає реактивна водянка оболонки. Характерним для туберкульозного ураження придатка і яєчка є спаювання калитки із запальним інфільтратом. У разі тривалого існування нориці можлива повна секвестрація придатка яєчка, двостороння облітерація сім'явидної протоки може призводити до безпліддя. У тяжких випадках яєчко повністю заміщується сполучною тканиною.

Туберкульоз передміхурової залози і сім'яних пухирців

Ураження простати часто супроводжує туберкульоз сечовивідних шляхів та зовнішніх статевих органів. Крім того, за даними аутопсій, ураження простати, часто не діагностоване при житті, виявляється у 70% хворих із тяжкими формами туберкульозу легень. У пацієнтів із туберкульозом простати в 72% випадків розтин виявляє патологічні зміни, властиві туберкульозу нирок. Це, а також часте виявлення туберкульозу передміхурової залози як випадкової гістологічної знахідки під час трансуретральної резекції з приводу новоутворення простати, вказує на те, що клінічні та додаткові методи діагностики недостатньо ефективні. З цієї причини точну поширеність туберкульозу простати визначити неможливо. Захворювання часто перебігає безсимптомно або з неспецифічними симптомами.

Серед чоловіків із туберкульозом передміхурової залози 50% скаржаться на дизурію та 40% — на біль у проміжності. Першою ознакою захворювання можуть бути виділення з уретри та термінальна гематурія. Нерідко першим при-

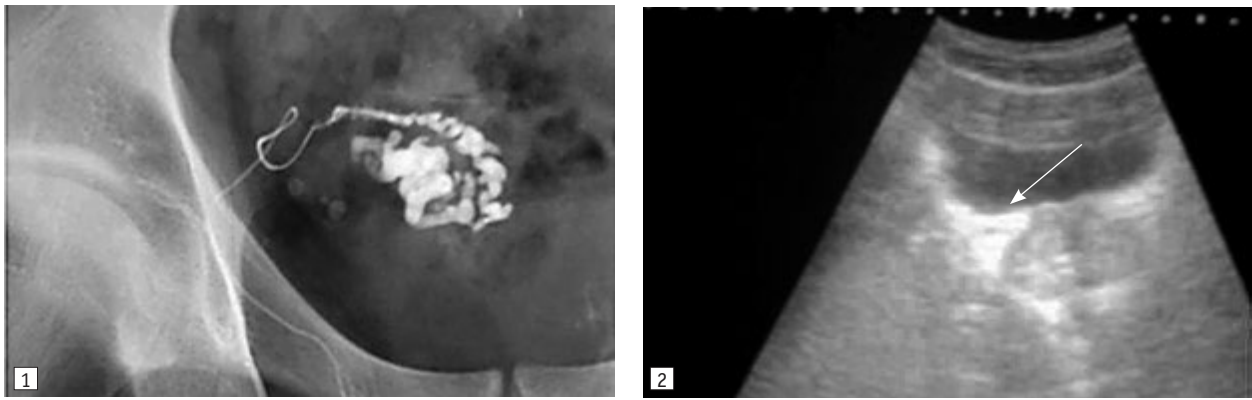


Рис. 40. Результати дослідження 27-річного хворого, який звернувся з приводу безпліддя

1 — правобічна деформація та розширення сім'яного міхурця (везикулограма); 2 — неоднорідне потовщення у правій частці передміхурової залози (УЗД)

водом до звернення навіть за розгорнутого процесу є безпліддя (рис. 40).

Описане також утворення нориць проміжності. Особливо яскрава клінічна картина туберкульозу передміхурової залози виявляється на тлі ВІЛ-інфекції. На відміну від решти хворих, для яких характерний повільний малосимптомний перебіг захворювання, хворі на коінфекцію часто звертаються з лихоманкою, сильним болем у проміжності, затримкою сечі. Описано щонайменше шість випадків туберкульозного абсцесу простати на тлі ТБ/ВІЛ.

У більшості хворих під час мануального обстеження передміхурова залоза щільна, має вузлову або гранулярну структуру. У хворих з абсцесом може виявлятися флюктуація.

Діагностика

Як і в інших випадках позалегенового туберкульозу, пріоритет слід надавати лабораторному підтвердженню діагнозу.

Багаторазове (щонайменше триразове) культуральне дослідження ранкової порції сечі є стандартом етіологічної діагностики туберкульозу сечовивідних шляхів і простати із 65% чутливістю і 100% специфічністю. Важливою умовою є початок дослідження одразу після збору сечі. Можуть застосовуватись як тверді, так і рідкі середовища. Чутливість методу ВАСТЕС 9000 порівняно зі щільним середовищем становить 91,3% (95% ДІ 83,2–99,4%). Поряд з тим найкращий повідомлений результат культурального виявлення *M. tuberculosis* у сечі — 53% усіх випадків туберкульозу сечостатевої системи.

Хоча ефективність застосування тестів ампліфікації нуклеїнових кислот для виявлення *M. tuberculosis* у сечі та сім'яній рідині наразі активно досліджується і є повідомлення про чутливість 87–100% (зазвичай понад 90%) та специфіч-

ність 92–99,8% (зазвичай понад 95%), зараз здебільшого застосовуються комерційні молекулярно-генетичні тести. ВООЗ утримується від конкретних рекомендацій щодо рутинної молекулярно-генетичної діагностики туберкульозу сечостатевої системи.

Певну цінність має мікроскопічне дослідження сечі (виявлення мікроскопічної гематурії, альбумінурії, стерильної піурії), але ці зміни не є специфічними.

Хоча це дослідження не обов'язкове, у разі скарг на безпліддя може бути корисним дослідження сім'яної рідини; є дані про виявлення зниження об'єму еякуляту у 89%, азооспермії та олігоспермії у 53% хворих. Значна кількість лейкоцитів у сім'яній рідині була виявлена у 77,6% хворих на туберкульоз простати.

Є повідомлення про підвищення рівня простата-специфічного антигену (ПСА) в однієї третини хворих. Це підвищення менш виражене, ніж при злоякісних новоутвореннях простати. Так, у дослідженнях останніх років наведено середній рівень ПСА 2,7 нг/мл (95% ДІ 0,3–31 нг/мл, норма до 3 нг/мл).

У зв'язку з обмеженнями етіологічної діагностики туберкульозу вагома роль у встановленні діагнозу належить методам візуалізації.

Рентгенологічне дослідження нирок, сечоводу та сечового міхура виявляє кальцинати у порожнинній системі нирок та сечоводу приблизно 50% хворих (рис. 41). Кальцинати у сечовому міхурі зустрічаються рідше.

Внутрішньовенна пієлографія — стандартне діагностичне візуальне дослідження при туберкульозі нирок, що має чутливість 88–95%.

Зміни, які можна найраніше побачити на рентгенограмі, — це порожнинні утворення та інфільтрати, що заповнюють чашково-мискову систему та можуть призводити до розриву чашки (рис. 42).



Рис. 41. Кальцинати у нижньому полюсі лівої нирки (оглядова рентгенограма)



Рис. 42. Екскреторна урограма хворого з ізольованою каверною правої



Рис. 43. «Ампутація» верхньої чашечки внаслідок стриктури сечоводу на ретроградній урограмі



Рис. 44. Гідронефроз та порожнинні утворення у підковоподібній нирці (КТ, аксіальна проекція)

Інфундибулярний стеноз та численні стриктури сечоводів з високою вірогідністю вказують на туберкульоз нирок. Пізніші зміни можуть включати некроз кортикального шару, кальцинати, а також поодинокі або зливні порожнини, що супроводжуються утворенням рубців, стриктур, нориць або абсцесів, деформовані контури зморщеного сечового міхура, скошеність однієї з його бічних стінок, зменшення об'єму, нерідко з ознаками міхурово-сечовивідного рефлюксу.

У разі занедбаної стадії хвороби уражена нирка не візуалізується на екскреторній урографії («ампутована» нирка).

Показання до ретроградної пієлографії виникають зазвичай у пацієнтів із нирковою недостатністю, в яких нирки не можуть виводити контрастну рідину, а також за необхідності оцінки стриктур у верхніх сечовивідних шляхах (рис. 43). Також цей метод дає змогу зібрати зразки сечі окремо з кожної нирки для мікробіологічного дослідження. Це дослідження є корис-

ним у доповненні до внутрішньовенної пієлографії. Воно є ефективним на пізніх або занедбаних стадіях захворювання для оцінки поширеності захворювання та для непрямой оцінки функції ураженої нирки порівняно з другою, здоровою ниркою. Це дослідження має дуже високу чутливість у виявленні кальцинатів і потовщення стінок сечоводу та сечового міхура.

КТ черевної порожнини є також ефективним методом візуалізації порожнин у нирках, що дає змогу виявити гідронефроз, розширення чашково-мискової системи. Метод особливо показаний у випадках «ампутованої» нирки, зображення якої не можна отримати на екскреторній урограмі (рис. 44).

КТ порожнини тазу дає змогу виявити зміни у простаті, сечоводах та сечовому міхурі (рис. 45).

МРТ часто буває ефективним для виявлення змін при туберкульозі уrogenітального тракту. За допомогою цього дослідження можна виявити ураження з низькою інтенсивністю сигналу,

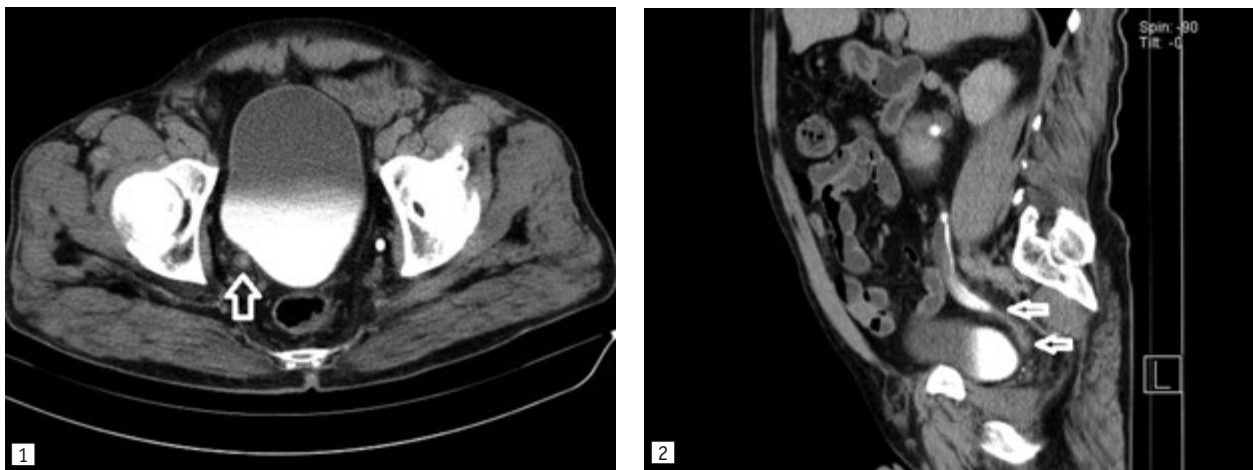


Рис. 45. Стриктура нижньої третини сечоводу (1, КТ, сагітальна проекція), циркулярне потовщення стінок (2, КТ, аксіальна проекція)

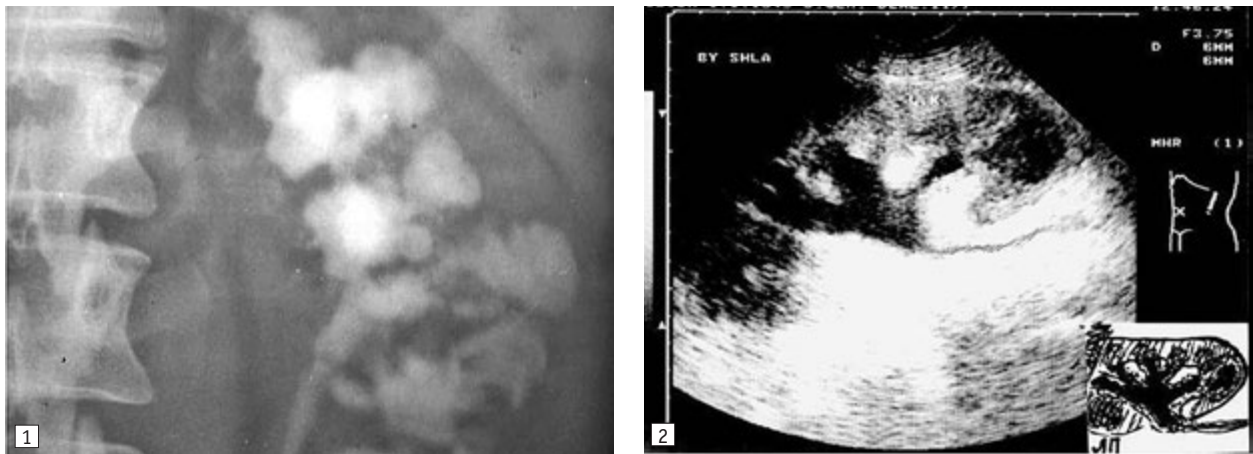


Рис. 46. Візуалізація лівої нирки у вигляді хмароподібних порожнин на ретроградній урограмі (1) та порожнин із неоднорідним вмістом на УЗД (2) при полікавернозі лівої нирки у 55-річного хворого, в якого вперше ураження нирки виявлено у 18-річному віці. На екскреторній програмі нирка не візуалізувалася

що, наприклад, вказує на наявність абсцесу при туберкульозі простати. Ці дослідження також допомагають більш точно визначити поширеність ураження нирок.

УЗД може виявити кістозні або порожнинні утворення, кортикальне рубцювання, гідронефроз та абсцес нирки (рис. 46).

УЗД також добре виявляє туберкульоз яєчок. У хворих із м'якою або флюктуючою простатою та підозрою на абсцес, проведення трансректального УЗД високої роздільної здатності є особливо корисним діагностичним інструментом, оскільки цей метод дає змогу ідентифікувати та локалізувати скупчення гною, отримати трансректальний аспірат та секрет простати для культурального та мікроскопічного дослідження.

Трансректальне УЗД може також виявити зміни у сім'яних міхурцях і сім'яному каналі. Хоча УЗД калитки допомагає оцінити усклад-

нення туберкульозу придатків яєчка, на кшталт утворення норичь або абсцесу, картина туберкульозу придатків яєчка на УЗД не відрізняється від неспецифічного орхоепідиїміту.

Для виявлення ураження сечового міхура цінним є цистоскопічне дослідження, що виявляє туберкульозні горбики, виразки і рубцеві зміни слизової оболонки, розташовані переважно в ділянці гирла сечоводу більш ураженої нирки (рис. 47). Якщо виявляють ізольовані горбики в інших ділянках слизової оболонки, слід проводити диференційну діагностику із раком.

Вазографія разом з трансректальним УЗД може виявити механічну непрохідність сім'яносних проток.

У більшості випадків туберкульоз сечостатевої системи потребує диференційної діагностики з раком сечового міхура, яєчок, сечовивідного каналу, грибковими та бактеріальни-

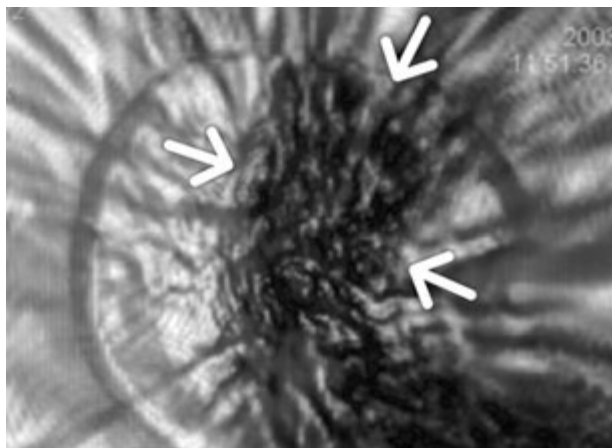


Рис. 47. Туберкульозна виразка на задній стінці сечового міхура

ми інфекціями, піонефрозом, травмою калитки та яєчок.

Лікування

Здійснюється за стандартним режимом. Зазвичай відповідь на терапію краща за лікування туберкульозу легень завдяки підтримці високої концентрації ліків у сечі та порівняно низькому бактеріальному навантаженні. При нирковій недостатності потрібна корекція дозування. Є рекомендація призначати 9-місячний курс хворим на ТБ/ВІЛ ко-інфекцію. Протягом перших кількох тижнів лікування може реєструватися клінічне погіршення за рахунок поширення фіброзних змін та рубцювання. Наявні дані про те, що 76% випадків стриктур уретри розвинулися упродовж перших двох місяців протитуберкульозного лікування. Тому стентування сечоводу та встановлення нефростоми знижує частоту нефректомії. Інші хірургічні втручання при туберкульозі сечовивідної системи мають бути відкладені щонайменше до завершення перших чотирьох тижнів лікування. Це стосується насамперед реконструктивних операцій на сечоводі та пієлопластики. У разі виключеної нирки та розвитку таких ускладнень, як уросепсис і тяжка ренальна гіпертензія, показана нефректомія.

Туберкульоз жіночих статевих органів

Фактичну захворюваність на туберкульоз жіночих статевих органів серед загального населення чітко визначити неможливо, оскільки у деяких випадках захворювання може перебігати безсимптомно, хоча й призводити до безпліддя, та не виявлятися, якщо жінка не зацікавлена у вагітності. За світовими даними, туберкульоз статевих органів зустрічається у 5–10% жінок, які страждають на безпліддя, нижче цей показник в Австралії (1%), а вище — в Індії (19%).

Туберкульоз жіночих статевих органів є завжди вторинним захворюванням, виникає через перенесення інфекції з первинного вогнища. Мікобактерії туберкульозу досягають статевих шляхів трьома основними шляхами. На гематогенний шлях перенесення інфекції припадає 90% всіх випадків, первинним вогнищем виступають легені, лімфатичні вузли або скелетна система. Пряме перенесення інфекції відбувається рідше, коли інфекція досягає статевих органів через лімфатичну систему при туберкульозі черевної порожнини. Інфікування вульви та піхви може відбуватися шляхом прямого перенесення інфекції, найчастіше при туберкульозі кишечника, тобто бути проявом туберкульозу природних отворів (див. розділ «Туберкульоз шкіри»).

Найчастіше туберкульозом жіночих статевих органів уражаються маткові труби (95–100%), ендометрій (50–60%) та яєчники (20–30%), дуже рідко шийка матки (5–15%), міометрій (2,5%) і вульва/піхва (1%).

Гематогенний шлях перенесення збудника туберкульозу в маткових трубах призводить до ураження підслизового шару (ендосальпінгіт) зовнішніх стінок, у разі запущених форм туберкульозний процес поширюється у глибші шари ендометрію. Пряме поширення інфекції у фаллопієвих трубах призводить до екзосальпінгіту з виникненням туберкульозних гранульом на зовнішній поверхні. Під час активної фази інфекції у маткових трубах може спостерігатися набряк, у хронічних випадках у трубах можуть утворюватися фіброзні спайки. Непрохідність маткових труб може призвести до піо- або гідросальпінксу. У хворих жінок можуть розвинути тазові спайки. Інфікування ендометрію може призвести до виразки ендометрію або накопичення казеозних мас із подальшим розвитком піометри. Окрім цього, можуть мати місце внутрішньоматкові спайки і часткова облітерація порожнини матки.

Ендометрій може бути проліферативного (37%), секреторного (18%), змішаного (11,7%) типу. Можливий гіперпластичний процес (3,7%).

Хоча туберкульоз жіночих статевих органів може виникнути в будь-якій віковій групі, більшість пацієнток належить саме до групи репродуктивного віку, 75% випадків зустрічається серед представниць вікової групи 20–45 років. Жінки у менопаузі становлять 7–11% хворих.

Туберкульоз статевих органів у жінок може протікати безсимптомно, або з маловираженими та неспецифічними симптомами: безпліддя (43–74%), олігоменорея (54%), біль у животі (42,5%), менорагія (19%), аменорея (14%), дисменорея

(12–30%), диспареунія (5–12%). У більшості жінок туберкульоз статевих органів діагностується під час досліджень причин безпліддя. Можуть спостерігатися системні симптоми: хворі скаржаться на втрату ваги, погане самопочуття й нічне потіння. У фазі загострення клінічна картина може нагадувати класичне гостре запальне захворювання органів малого таза з характерним болем у ділянці таза, підвищенням температури та виділеннями з піхви. Гіперпластичний процес ендометрію може призводити до аномальних маткових кровотеч.

Поширення інфекції на яєчники може призвести до розвитку періоваріальних інфільтратів. Можуть розвиватися нориці кишечника, шкіри або піхви. Поширення захворювання на очеревину може призвести до асцити. Такі вияви можуть бути схожими на рак яєчників, що є приводом для хірургічного втручання. У разі поєднання з туберкульозним ураженням плеври, що відбувається нерідко, може помилково діагностуватися синдром Мейгса.

Туберкульозні ураження шийки матки проявляються контактними кровотечами, патологічними виділеннями, а при огляді подібні на рак шийки матки. Ураження вульви проявляється дрібними виразками, які можуть бути болочими, особливо за наявності вторинної бактеріальної інфекції. Вагінальні ураження протікають безболісно і, як правило, локалізуються на вході у піхву. Ураження вульви та піхви супроводжуються кров'янистими або гнійними виділеннями та можуть помилково діагностуватися як захворювання, що передаються статевим шляхом. Може вражатися бартолінова залоза, при цьому характерний біль та утворення нориць.

Діагностика

Фізикальний огляд та гінекологічне обстеження більшості хворих на туберкульоз жіночих статевих органів найчастіше не виявляє відхилень. Можна виявити інфільтрати у малому тазу та підвищену чутливість яєчників.

Найефективнішу діагностику забезпечує комбінація високої міри настороженості із застосуванням належних обстежень. До факторів високого ризику належать легеневий туберкульоз в анамнезі, контакт із хворим на легеневий туберкульоз, ВІЛ-інфекція, а також хронічні симптоми з боку грудної клітки, нічне потіння та втрата ваги. Слід підозрювати туберкульоз у жінок із факторами високого ризику, які страждають від безпліддя невизначеної етіології, аменореї, яка не пояснюється іншими причинами, інфекцій органів малого таза, стійких до лікування антибіотиками, а також у жінок у постменопаузі з крово-

течею, персистуючим болем та піометрою після виключення новоутворень ендометрію.

Як і за інших позалегенових форм туберкульозу, слід намагатися підтвердити туберкульозну етіологію захворювання. При туберкульозі жіночої статевої системи це може викликати значні труднощі. За можливості слід вжити усіх заходів для того, щоб отримати зразки, придатні до культурального дослідження, з метою підтвердження діагнозу та визначення чутливості до протитуберкульозних препаратів. Якщо є підозра на вогнища туберкульозу доступної локалізації, наприклад, у піхві, шийці матки та вульві, можна зробити пряму біопсію. Тканини ендометрію можна отримати шляхом аспіраційної біопсії або шляхом вишкрібання, або безпосередньо під час гістероскопії. Біопсію ендометрію найкраще виконувати в період перед менструацією. Менструальні виділення для проведення культурального аналізу та бактеріоскопії можна отримати з піхви у перший день менструації. Біоптат уражень менш доступної локалізації, а саме у фалопієвих трубах, яєчниках та придатках, можна отримати лапароскопічним або лапаротомічним шляхом. Чутливість мікроскопії менструальної крові або ендометрію, отриманого під час вишкрібання порожнини матки, недостатня. Певні результати можна отримати під час культурального та молекулярно-генетичного дослідження матеріалу, хоча ефективність останнього наразі не доведена.

Враховуючи низьку ефективність виявлення *M. tuberculosis* у матеріалі, визначальну роль у діагностиці туберкульозу жіночих статевих органів часто відіграє візуалізація.

Під час лапароскопічного дослідження можна виявити спайки, зміни у фалопієвих трубах та асцит, а також отримати матеріал для гістологічного дослідження.

УЗД органів черевної порожнини та малого таза, КТ та МРТ застосовуються у разі наявності інфільтратів у черевній порожнині або у малому тазу. Також ці дослідження є ефективними за наявності асцити, коли є вірогідність злоякісної пухлини.

До УЗ-характеристик ексудативного туберкульозу (з наявністю асцити) належать багатокамерний асцит, обмежений асцит, осумкована рідина, потовщення очеревини, потовщення сальника, ураження ендометрію та інфільтрат у придатках (рис. 48, 49).

До ознак сухого туберкульозу (без асцити) належать інфільтрат у придатках, спайки та осумкована рідина. Порівняно з лапароскопічним/лапаротомічним обстеженням чутливість УЗД у виявленні асцити або осумкованої рідини

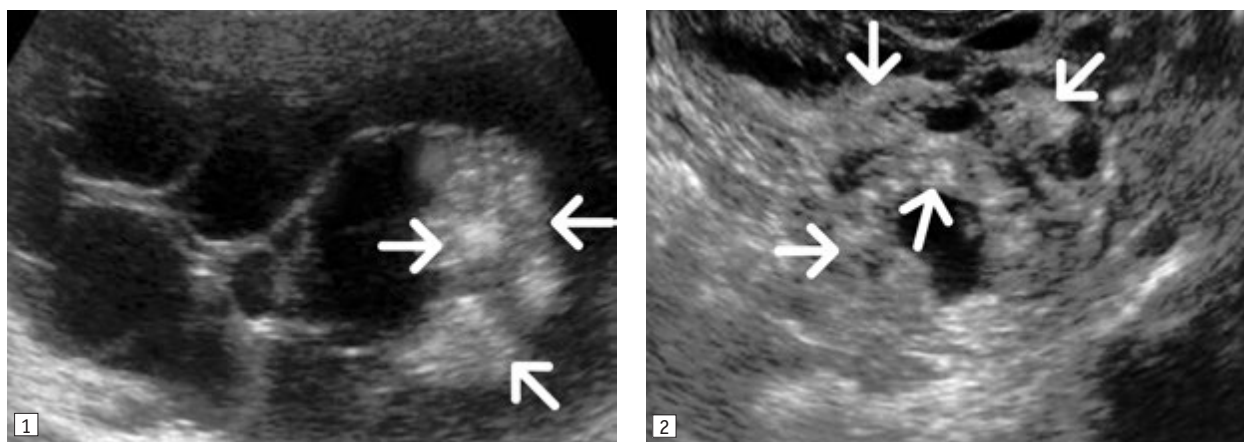


Рис. 48. Вигляд двобічного туберкульозного ураження жіночих статевих органів на УЗД

1 — Осумкована рідина у правих придатках із ехогенним інфільтратом, потовщення очеревини і сальника (парасагітальний скан); 2 — слабо обмежений інфільтрат у лівому придатку, потовщення очеревини і сальника (трансвагінальний скан)

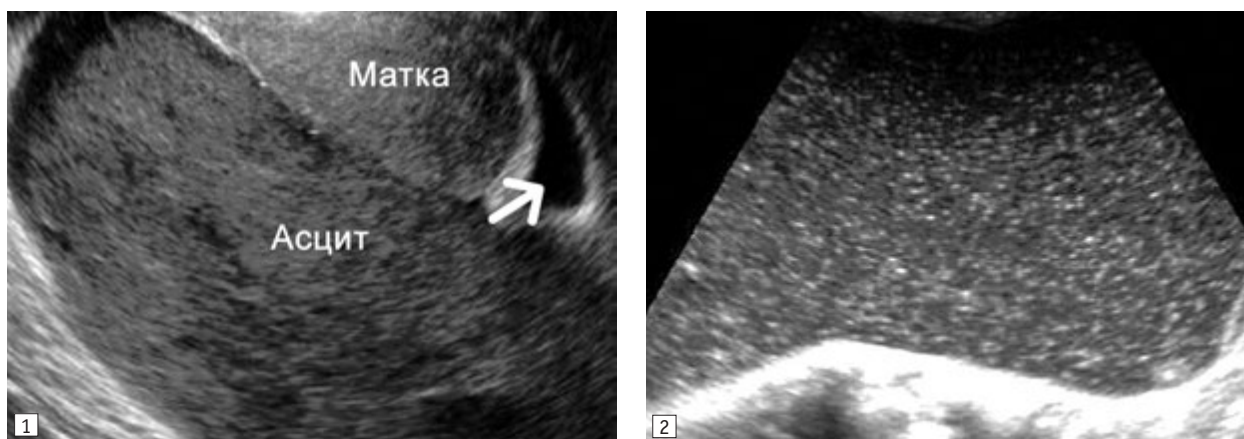


Рис. 49. Великий асцитичний карман із «дрібнозернистою» рідиною у порожнині таза, стрілкою позначений сечовий міхур (1, трансвагінальний УЗД-скан). «Крупнозернистий асцит» у порожнині малого таза із численними ехогенними крапками, завислими в асцитичній рідині (2, УЗД-скан через черевну стінку)

становить 100 %, інфільтрату у придатках — 93 %, потовщення ендометрію — 83 %, потовщення очеревини — 69 %, потовщення сальника-61 %.

Результати КТ при туберкульозі органів черевної порожнини можуть імітувати дифузні злякисні новоутворення очеревини. До таких ознак належать асцит, інфільтрати у сальник та брижу, а також рівномірне потовщення парієтальної очеревини.

Гістеросальпінгографія (ГСГ) виконується часто в рамках обстеження при безплідді. Цю процедуру не слід виконувати, якщо туберкульоз уже діагностовано іншим способом, оскільки внаслідок процедури може відбутися поширення інфекції та загострення захворювання. На ранніх стадіях рентгенологічні ознаки захворювання можуть не виявлятися. На пізніших стадіях найчастішою знахідкою є трубна непрохідність. Непрохідність виникає зазвичай у перший кінці труби. Рентгенологічна картина ураження зале-

жить від тривалості захворювання та ступеня поширеності процесу. Зазвичай після заповнення контрастом виявляється відсутність перистальтичних хвиль та рухів труби; труби звужені («курільні трубки»); чергування ділянок звуження та розширення нагадує чотки, ГСГ може також виявляти розширення труб, гідросальпінгс, нерівні контури труби та кальцифікати.

При туберкульозі ендометрію відмічаються неспецифічні ознаки на ГСГ, зазвичай це синехії, викривлені контури матки та проникнення контрастної рідини у кровотік та лімфотік. Рубці на матці можуть призвести до облітерації порожнини матки («псевдооднорога матка»), порожнина матки може набувати Т-подібної або асиметричної форми малого розміру («палець рукавички»). Хоча описані зміни на ГСГ не є специфічними для туберкульозу статевих органів, вони з високою вірогідністю вказують на це захворювання (рис. 50).

Лікування

Здійснюється за стандартним режимом. Оскільки не завжди можна виділити збудника та дослідити резистентність до протитуберкульозних препаратів, можливі випадки неефективного лікування, які передусім полягають у збереженні больового синдрому, інтоксикації. У такому разі може бути показаним хірургічне втручання: абдомінальна гістеректомія або сальпінго-оварієктомія, якщо яєчники серйозно уражені. При вираженому тазовому болю може бути показане висікання спайок.

Окрему проблему становить відновлення прохідності труб та фертильності. Є дані про те, що зачаття відбувається тільки у 19,2%, живих дітей народжують 7,2% жінок, які перенесли туберкульозний сальпінгіт. У таких хворих підвищений ризик ектопічної вагітності та невиношування. Ефективним може бути естракорпоральне запліднення.

ТУБЕРКУЛЬОЗ ОЧЕРЕВИНИ

Ураження очеревини порівняно рідко відбувається при туберкульозі. Станом на 2005 р. питома вага туберкульозного перитоніту серед усіх форм туберкульозу не перевищувала 0,7%, проте туберкульозне ураження очеревини зустрічалося у 3,5% хворих на туберкульоз легень. Крім ВІЛ-інфекції та цукрового діабету, ризик туберкульозного ураження очеревини підвищують злоякісні новоутворення, а також проведення перитонеального діалізу у хворих на ниркову недостатність. Найбільше на сьогодні спостереження налічує 60 хворих на туберкульозний перитоніт, що проходили лікування у Гонконзі; ці спостереження накопичувалися протягом 12 років. Середній вік хворих становив 55 років, із приблизно рівною питоною вагою чоловіків та жінок. Чинники ризику серед цих хворих були розподілені таким чином (за зменшенням): цироз печінки, перитонеальний діаліз, цукровий діабет, злоякісні новоутворення, застосування системних кортикостероїдів та СНІД. Утім, у 20% хворих чинників ризику виявлено не було.

Зазвичай захворювання розвивається у результаті реактивації ендогенної інфекції. Можливе гематогенне поширення, зокрема при міліарному туберкульозі. Значно рідше мікобактерії потрапляють у черевну порожнину трансмурально з ураженого кишечника або маткових труб.

У разі прогресування захворювання вісцеральні й парієтальні листки плеври обсіюються туберкульозними горбиками. Асцит утворюється вторинно. Понад 90% хворих мають прояви асциту на момент звернення по медичну допомогу, тоді як у решти хворих захворювання вияв-

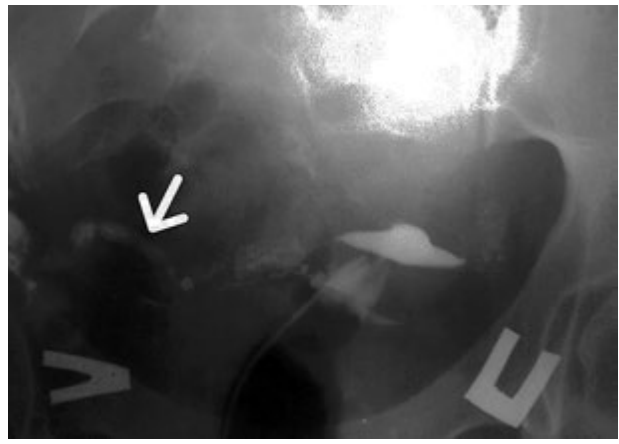


Рис. 50. Чоткоподібна деформація маткових труб (ГСГ), часткова облітерація порожнини матки

ляється у більш пізній, «сухий» фазі, що відповідає фіброадгезивній формі захворювання.

Приблизно 70% хворих на момент звернення мають симптоми захворювання впродовж 4 міс та більше. Це частково пов'язано із повільним розвитком захворювання, а частково — з низькою настороженістю щодо можливості перитоніту на тлі помірно вираженої симптоматики та можливої туберкульозної етіології захворювання. У хворих із нирковою недостатністю, що проходять перитонеальний діаліз, вияви ураження очеревини зазвичай розвиваються протягом першого року і часто не відрізняються від неспецифічного перитоніту. Диференційний діагноз щодо туберкульозного перитоніту слід проводити у будь-якому випадку болю в животі, лихоманки та втрати ваги.

В огляді Кохрейна (2005 р.) представлений такий розподіл за частотою симптомів захворювання: асцит — 73,0%, біль у животі — 64,5%, втрата ваги — 61,0%, лихоманка — 59,0%, напруженість м'язів живота — 47,7%, гепатомегалія — 28,2%, діарея — 21,4%, спленомегалія — 14,3%, закріп — 11,0%.

Летальність при туберкульозному перитоніті коливається від 8 до 50%. Похилий вік, пізня діагностика та супутній цироз печінки погіршують прогноз. Можливий розвиток спайкової кишкової непрохідності як ускладнення.

Діагностика

Золотий стандарт включає виявлення мікобактерій у патологічному матеріалі, а також гістологічне підтвердження діагнозу.

Асцитична рідина є малоінформативним матеріалом для мікроскопічного і культурального дослідження. Чутливість прямого мазка становить 0–6%, культурального дослідження — менше 20% (є повідомлення, що збагачення методом

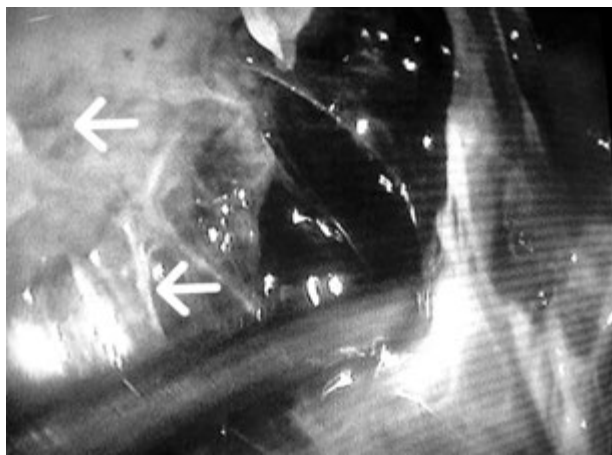


Рис. 51. Лапароскопічна картина туберкульозного перитоніту, стрілками зазначені смуги фібрину («струни скрипки») та горбки на поверхні очеревини

центрифугування 1 л асцитичної рідини допомагає досягти чутливості 83%, але забір такої великої кількості ексудату при туберкульозному перитоніті не завжди можливий). Наразі бракує даних щодо ефективності молекулярно-генетичних тестів, виконаних на асцитичній рідині, отже,

ВООЗ не рекомендує їх рутинне застосування для дослідження цього біологічного матеріалу.

Оптимальним є виконання біопсії при прямій візуалізації (під час лапаротомічної або лапароскопічної операції). Сліпа біопсія є малоефективною і може призвести до серйозних ускладнень, зокрема перфорації кишечника та кровотечі, описані смертельні випадки.

Візуальний огляд очеревини під час лапаротомії або лапароскопії може виявити патогномні зміни у 95% випадків (рис. 51). Найчастіше виявляють обсіювання вісцеральної і парієтальної плеври численними білуватими горбиками, збільшення лімфатичних вузлів брижі. Виявляються також смуги фібрину по типу «струн скрипки» та потовщення сальника. Цілеспрямована біопсія горбиків виявляє класичні гранульоми з казеозним центром майже у 100% випадків, у біоптатах мікобактерії методом мазка виявляють у 74% випадків.

Такі ознаки, як потовщення очеревини, спайки сальника, лімфаденопатія, багатокамерний асцит із тонкими септами, виявлені на УЗД або КТ, мають допоміжне значення у діагностиці (рис. 52, 53).

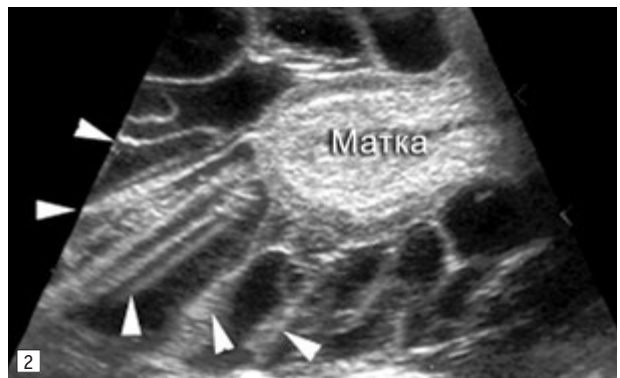
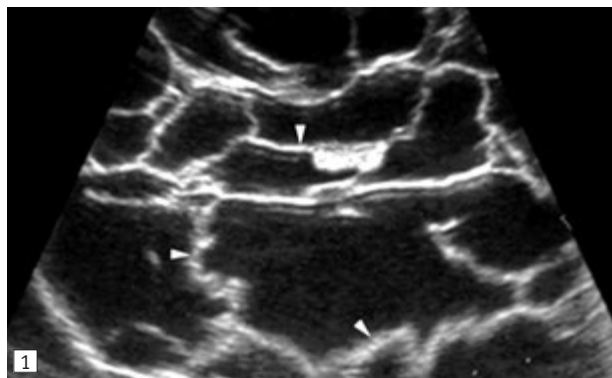


Рис. 52. Багатокамерний асцит, УЗД
1 — тонкі септи; 2 — «струни скрипки»

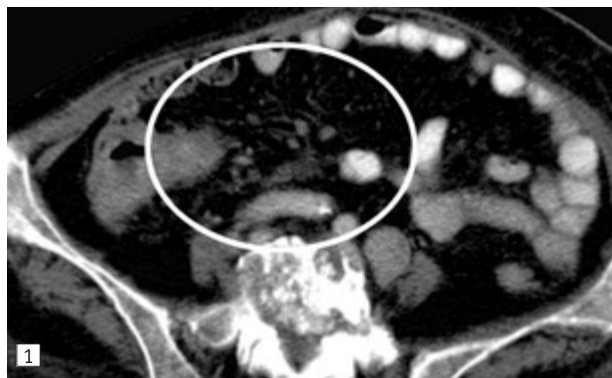


Рис. 53. Потовщення очеревини, КТ
1 — трабекуляція брижового жиру; 2 — асцитична рідина

Дослідження асцитичної рідини виявляє вміст лейкоцитів від 150 до 4000 кл/мл, із відносним лімфоцитозом; у хворих, що перебувають на перитонеальному діалізі, можуть переважати нейтрофіли. Вміст білка зазвичай > 30 г/л. У хворих, в яких немає цирозу, градієнт концентрації альбуміну «сироватка-асцит» менше 11 г/л, але більш ніж у половині випадків цироз є, і цей градієнт вище 11 г/л. Перитоніт у всіх хворих із лімфоцитарним асцитом та градієнтом «сироватка-асцит» більше 11 г/л слід вважати за туберкульозний, якщо не доведено інших причин.

Метааналіз 12 досліджень, що разом охоплювали 264 хворих, виявив високу чутливість (100%) та специфічність (97%) рівня АДА асци-

тичної рідини із використанням порогового значення 36–40 од./л (оптимальний рівень 39 од./л). Чутливість є значно меншою у хворих із цирозом.

Лікування

Здійснюється за стандартним режимом. Додавання кортикостероїдів на термін від двох тижнів до трьох місяців може знизити ризик пізніх ускладнень, включаючи спайкову хворобу та кишкову непрохідність. Зазвичай відгук на адекватну антитуберкульозну терапію швидкий — у більш ніж 90% хворих спостерігається нормалізація температури і розсмоктування асциту протягом одного тижня після початку лікування.

Продовження у наступному номері

Екстрене повідомлення: ключові зміни в лікуванні мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу*

Попередня інформація

Одним із основних обов'язків Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) є надання рекомендацій на доказових засадах з метою інформування служб громадського здоров'я держав-членів та інших зацікавлених сторін.

Найновіші доказові рекомендації ВООЗ щодо лікування мультирезистентного¹ (МРТБ) або рифампіцин-резистентного туберкульозу (Риф-ТБ) були опубліковані в жовтні 2016 р. Згодом, у процесі очікування формального огляду, нові докази стали приводом для публічного звернення ВООЗ задля отримання даних. Анонімні індивідуальні дані, отримані в результаті клінічних досліджень, когортних/неекспериментальних досліджень та впровадження програм щодо як довгих, так і коротких схем лікування МРТБ в межах контракту з ВООЗ були включені до індивідуальної бази даних пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ (IPD), на сервері Університету МакГілла (McGill University), Канада.

Для оцінки відносного внеску окремих лікарських засобів до результатів лікування пацієнтів та повідомлення про планування схем лікування МРТБ/Риф-ТБ, тривалості лікування та впливу профілів резистентності на ці результати використовувалися міжнародні Кокранівські методи метааналізу.

16–20 липня 2018 р. ВООЗ скликала нараду Групи з розробки настанов для оцінки результатів цих аналізів за допомогою міжнародної системи GRADE (Система градації якості аналізу, розробки та оцінки рекомендацій) з метою оцінки наукових доказів та розробки політичних настанов та рекомендацій на доказових засадах. Нові настанови щодо лікування МРТБ будуть

опубліковані пізніше у 2018 р. Ці настанови замінять усі попередні та поточні рекомендації ВООЗ щодо лікування МРТБ/Риф-ТБ.

Метою цього Екстреного повідомлення є інформування керівників програм та інших зацікавлених сторін держав-членів ВООЗ щодо ключового впливу на схеми лікування МРТБ внаслідок оцінки нової доказової бази. Воно висвітлює негайні кроки, які необхідно вжити для забезпечення того, щоб пацієнти з МРТБ/Риф-ТБ отримували лікування відповідно до останніх доказів щодо ефективності та безпеки.

Зрозуміло, що неможливо досягти нових стандартів лікування для кожного окремого пацієнта з МРТБ/Риф-ТБ, але стратегічне планування має розпочатися негайно, аби забезпечити швидкий перехід до майбутніх нових настанов ВООЗ.

Джерела даних

- База даних IPD з більш ніж 12 000 карток пацієнтів з 50 досліджень довгих схем лікування МРТБ.
- Нові дані з 26 країн, що відгукнулися на публічне звернення ВООЗ, які включають в себе застосування коротких схем лікування в африканських та азіатських країнах та використання бедаквіліну в усьому світі.
- Сукупні результати, отримані в ході 3-ї фази рандомізованого контрольованого дослідження деламаніду, які були опубліковані у жовтні 2017 року та попередньо оцінені ВООЗ у прискореному огляді в січні 2018 р.
- Сукупні кінцеві результати 1-го етапу рандомізованого контрольованого дослідження STREAM стосовно 9-місячної короткої схеми лікування МРТБ після публікації проміжних результатів у жовтні 2017 р. та попередньої оцінки ВООЗ у прискореному огляді в лютому 2018 р.

1 Комбінована стійкість до рифампіцину та ізоніазиду, двох найважливіших протитуберкульозних препаратів.

Таблиця. Групування препаратів, рекомендованих для застосування у довгих схемах лікування МРТБ

Група	Препарат	Скорочення
Група А Включає всі три препарати (якщо немає протипоказань)	Левофлоксацин АБО	Lfx
	Моксифлоксацин	Mfx
	Бедаквілін ^{1,4}	Bdq
	Лінезолід ²	Lzd
Група В Додаються обидва препарати (якщо немає протипоказань)	Клофазимін	Cfz
	Циклосерин АБО	Cs
	Теризидон	Trd
Група С Препарати додаються, щоб доповнити схему лікування і тоді, коли препарати з груп А і В не можуть використовуватися	Етамбутол	E
	Деламанід ^{3,4}	Dlm
	Піразинамід ⁵	Z
	Іміпенем-циластатин АБО	Ipm-Cln
	Меропенем ⁶	Mpm
	Амікацин АБО	Am
	Стрептоміцин ⁷	(S)
	Етіонамід АБО	Eto
	Протіонамід	Pto
p-аміносаліцилова кислота	ПАСК	

Примітка. 1 — Докази щодо безпеки та ефективності Bdq за 6 міс були недостатніми для огляду; подовжене використання Bdq у окремих пацієнтів вимагає використання напрацьованих «поза інструкцією» методів; 2 — оптимальна тривалість використання Lzd не встановлена. Прийом протягом щонайменше 6 міс виявився високоефективним, хоча токсичність може обмежити його використання; 3 — позиція щодо Dlm буде переглянута після розгляду індивідуальних даних пацієнтів з дослідження 213; ці дані не були доступні для викладеної вище оцінки доказів, яка проводилася в липні. Докази щодо безпеки та ефективності Dlm за 6 міс були недостатніми для огляду; подовжене використання Dlm у окремих пацієнтів вимагає використання напрацьованих «поза інструкцією» методів; 4 — докази щодо одночасного використання Bdq та Dlm були недостатніми для огляду; 5 — Z вважається ефективним препаратом лише тоді, коли результати ТМЧ підтверджують чутливість; 6 — амоксицилін-клавуланову кислоту приймають з кожною дозою Ipm-Cln або Mpm, але вона не вважається окремим агентом і не повинна використовуватися як окремий препарат; 7 — прийом Am та S слід розглядати тільки в тому випадку, якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість та забезпечений високоякісний аудіологічний моніторинг втрати слуху. Прийом S слід розглядати лише якщо Am не може використовуватися і якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість (резистентність до S не виявляється молекулярними лінійними зонд-аналізами 2-го ряду і необхідне проведення фенотипічного ТМЧ).

- Дані щодо фармакокінетики і безпеки з досліджень бедаквіліну та деламаніду у дітей з метою розгляду питання про розширення рекомендацій щодо лікування дітей та підлітків.

Остаточні результати лікування використовувалися для розробки політичних рекомендацій. Серії даних пацієнтів, які повідомляли лише про проміжні результати (наприклад, конверсія культури впродовж 6 міс), не враховувались, оскільки кореляція між такими сурогатними кінцевими точками та кінцевими результатами (такими як «вилікуваний» чи «невдача лікування») не була достовірно встановлена.

Принципи лікування

- Напередодні прийняття на лікування МРТБ всі пацієнти повинні отримувати належне консультування, аби забезпечити поінформоване та спільне прийняття рішення.
- Інформаційні матеріали пацієнта мають відображати нові зміни, аби пацієнти були належним чином поінформовані про можливі варіанти лікування.
- Соціальна підтримка, яка забезпечує прихильність до лікування, дуже важлива, аби

забезпечити орієнтований на пацієнта підхід до догляду.

- Активний моніторинг та управління безпекою протитуберкульозних препаратів (aSDM) є важливим для всіх пацієнтів, залучених до лікування МРТБ.

Ключові зміни щодо лікарських засобів

Довгі схеми лікування МРТБ²

Переглянута групування протитуберкульозних препаратів, рекомендованих для використання в довгих схемах лікування МРТБ, наведено в таблиці. Препарати були перегруповані в три категорії і розподілені на основі останніх доказів щодо балансу ефективності та безпеки:

- **Група А:** Препарати, що мають бути визначені як пріоритетні: левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквілін та лінезолід.
- **Група В:** Препарати, що додаються наступними: клофазимін, циклосерин/теризидон.
- **Група С:** Препарати, що підлягають включенню для завершення схем лікування, а також

2 Довгі схеми лікування МРТБ зазвичай тривають 18–20 міс і можуть бути стандартизованими або індивідуальними. Ці схеми, як правило, призначені для включення принаймні п'яти препаратів, які вважаються ефективними.

коли неможливо використовувати препарати з груп А і В: етамбутол, даламанід³, піразинамід, іміпенем-циластатин, меропенем, амікацин (стрептоміцин), етіонамід/протіонамід, р-аміносаліцилова кислота;

Препаратами, що більше не рекомендуються, є канаміцин і капреоміцин, з огляду на підвищений ризик невдачі лікування та рецидивів, пов'язаних з їх використанням у довгих схемах лікування МРТБ. Використання амікацину не показало подібного зв'язку, хоча застосовуються ті самі застереження щодо безпеки, що й для інших ін'єкційних препаратів. Амоксицилін/клавуланова кислота використовується тільки в поєднанні з карбапенемами.

У таблиці також вказується на загальний підхід до складання довгих схем лікування МРТБ для дорослих та дітей на основі переглянутого групування. Схема лікування складена шляхом додавання препаратів з послідовною розбивкою по трьох групах.

Окрім ранжування за балансом ефективності та шкоди, вибір також визначається: перевагою перорального прийому препаратів перед ін'єкційним; результатами тестування на медикаментозну чутливість (ТМЧ); надійністю існуючих методів ТМЧ; рівнями лікарської стійкості серед населення; анамнезом попереднього застосування препарату пацієнтом; переносимістю препарату; потенційною взаємодією препаратів.

Обговорення того, яким чином найкраще оптимізувати ці аспекти лікування МРТБ, триває. Це включає в себе мінімальну кількість препаратів, необхідних для складання схем лікування МРТБ на основі переглянутого групування, з максимізацією їх ефективності за наявності резистентності до окремих агентів або їх переносимості.

На момент оприлюднення остаточних настанов ВООЗ будуть надані варіанти вибору препаратів для інтенсивної та підтримуючої фази, більш докладні рекомендації щодо критеріїв відбору пацієнтів, кількості препаратів та тривалості лікування, дозування для дорослих та дітей, лікування ТБ з розширеною резистентністю (РРТБ) та використання результатів ТМЧ.

Коротка схема лікування МРТБ⁴

- Результати 1-го етапу дослідження STREAM показали, що у відповідних пацієнтів успіх

3 Позиція щодо даламаніду буде переглянута після розгляду індивідуальних даних пацієнтів з дослідження Otsuka 213; ці дані не були доступні для викладеної вище оцінки доказів.

4 У цьому документі короткою схемою лікування МРТБ вважається курс лікування МРТБ/Риф-ТБ тривалістю 9—12 міс; він значною мірою стандартизований і його склад та тривалість тісно пов'язані з документованими доказами з різних країн. Звичайна структура виглядає таким чином: 4-6 Km(Am)-Mfx-Pto(Eto)-Cfz-Z-висока доза-E/5 Mfx-Cfz-Z-E.

лікування був таким самим, як і у пацієнтів, що отримували коротку схему лікування МРТБ та довгі схеми, які відповідають попереднім рекомендаціям ВООЗ.

- У неекспериментальних дослідженнях короткі схеми лікування МРТБ, подібні до схеми, яка досліджувалася в ході 1-го етапу STREAM, продемонстрували загальну порівнянну вірогідність успішного лікування з використанням довгих схем лікування при меншому ризику переривання лікування. Однак короткі схеми були пов'язані з більш високим ризиком невдачі лікування та рецидиву у порівнянні з довгими схемами лікування, особливо якщо була наявність резистентності до ключових препаратів у короткій схемі, або коли довгі схеми включали один або кілька препаратів Групи А, перерахованих вище в таблиці.
- Доказів щодо ефективності коротких схем лікування МРТБ, модифікованих зі стандартизованої форми, рекомендованої в 2016 р. (наприклад, бедаквілін або лінезолід замість ін'єкційного препарату, або левофлоксацин замість моксифлоксацину) недостатньо.

Вибір схеми лікування МРТБ

- Варіанти лікування МРТБ дедалі індивідуалізуються внаслідок інновацій у діагностиці та зростаючого наукового розуміння молекулярного підґрунтя лікарської стійкості, фармакокінетики та фармакодинаміки протитуберкульозних препаратів. З поточної оцінки наукових доказів випливають три висновки:
 - доцільність ефективних схем лікування, що складаються повністю з пероральних препаратів, для більшості пацієнтів;
 - необхідність забезпечення виключення лікарської стійкості (принаймні до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів) перед початком лікування пацієнтів, особливо при короткій схемі лікування МРТБ;
 - необхідність ретельного моніторингу безпеки пацієнта та його відповіді на лікування, а також низького порогу для переведення пацієнтів, які не реагують на лікування, або пацієнтів, які мають непереносимість препаратів, на альтернативні препарати та/або нові схеми, які ґрунтуються на перегрупуванні препаратів у таблиці.
- Програми та їх партнери повинні якнайшвидше почати перехід до впровадження наступних нових настанов ВООЗ.
- Програми та їх партнери, які використовують довгі схеми лікування МРТБ з хорошими результатами та достатніми можливостями

- для моніторингу безпеки лікарських засобів, повинні:
- оцінювати та коригувати лікування окремих пацієнтів без очікування вичерпання існуючих запасів лікарських засобів — головним чином, ін'єкційних препаратів;
 - тим часом інформувати пацієнтів, які перебувають на лікуванні, про відносні переваги та шкоду від продовження застосування їхніх поточних схем лікування, зокрема схем з використанням ін'єкційних препаратів та етіонамід-протіонаміду;
 - посилити клінічний, мікробіологічний моніторинг та моніторинг безпеки для швидкого переходу пацієнтів на нові довгі схеми лікування МРТБ за перших ознак відсутності відповіді на лікування або непереносимості препарату.
- Програми та їх партнери, які використовують стандартизовану коротку схему лікування МРТБ з хорошими результатами та достатніми можливостями для моніторингу безпеки лікарських засобів (особливо ототоксичності), повинні:
 - замінити канаміцин на амікацин у короткій схемі, не чекаючи на вичерпання наявних запасів канаміцину;
 - тим часом інформувати пацієнтів, які перебувають на лікуванні, про відносні переваги та шкоду від продовження застосування короткої схеми з використанням канаміцину;
 - посилити клінічний, мікробіологічний моніторинг та моніторинг безпеки для швидкого переходу пацієнтів на нові довгі схеми лікування МРТБ за перших ознак відсутності відповіді на лікування, ототоксичності або непереносимості препарату.
 - Рішення про початок лікування нещодавно діагностованих пацієнтів стандартизованою короткою схемою лікування МРТБ слід приймати з урахуванням переваг для пацієнта та клінічного судження, для пацієнтів, у котрих немає таких станів:
 - резистентність до препарату або підозра щодо його неефективності у короткій схемі лікування МРТБ (окрім резистентності до ізоніазиду);
 - прийом одного або кількох препаратів 2-го ряду > 1 міс (якщо тільки не підтверджена чутливість до цих препаратів 2-го ряду);
 - непереносимість будь-якого препарату у короткій схемі лікування МРТБ або ризик токсичності (наприклад, взаємодія між лікарськими засобами);
 - вагітність;
 - дисемінований, менінгіальний ТБ або ТБ центральної нервової системи; або будь-яке позалегенеve захворювання у пацієнтів з ВІЛ.
 - Програми та їхні партнери, що розглядають використання модифікованих коротких схем лікування, повинні звернути увагу на те, що в цей час відсутні дані про ефект заміни будь-якого з препаратів альтернативними препаратами у короткій схемі (наприклад, заміни ін'єкційного препарату бедаквіліном або іншими пероральними засобами, заміни моксифлоксацину на левофлоксацин).
 - Програмам та їх партнерам рекомендується розглядати будь-які варіації стандартизованої короткої схеми лікування МРТБ тільки в умовах операційного дослідження, дотримуючись наступних кроків:
 - підготовка відповідного протоколу, що визначає критерії прийнятності, склад схеми лікування, графіки моніторингу та інші ключові елементи (загальний шаблон див. тут);
 - ухвалення національного комітету з етики, яке передує будь-якому долученню пацієнтів;
 - надання лікування відповідно до рекомендованих ВООЗ стандартів, включаючи інформовану згоду; принципи належної клінічної практики; aDSM; регулярний моніторинг пацієнтів з метою оцінки ефективності схеми лікування.
 - Перш ніж готувати операційні дослідження щодо модифікованих коротких схем, програми та їхні партнери можуть звернутися за порадою до ВООЗ.

Наступні кроки

- Зведені, оновлені та більш докладні політичні рекомендації ВООЗ щодо лікування МРТБ будуть надані до кінця 2018 р., включаючи детальну оцінку доказів GRADE, яка підтверджує зміни відповідно до вимог Комітету з розгляду настанов ВООЗ.
- Політичні настанови ВООЗ 2018 р. супроводжуватимуться оновленням Довідника-додатка до Настанов ВООЗ із програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу.
- ВООЗ створює оперативну групу за участю багатьох зацікавлених сторін⁵ з метою координації підтримки національних протитуберкульозних програм щодо їх швидкого переходу до ключових змін, що передбачаються. Першочерговим завданням оперативної групи буде надання підтримки країнам щодо швидкої ситуаційної оцінки їхніх найневідкладніших потреб та коригування планів закупівель лікарських та діагностичних засобів. Наступні

⁵ Уже представлені: ВООЗ; USAID; Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією; Партнерство «Зупинимо туберкульоз»; Глобальний механізм щодо забезпечення лікарськими засобами; ЮНІТЕЙД (участь інших членів має бути узгоджена в серпні 2018 р.).

заходи включатимуть підтримку країн щодо оновлення їх національних настанов, майбутніх програмних кошторисів та систем моніторингу, що дасть змогу перейти на більш ефективні схеми лікування МРТБ.

Подяки

Ми з вдячністю відзначаємо роботу членів Групи з розробки настанов, що надають консультації ВООЗ, експертів з огляду доказів Центру охорони здоров'я Університету МакГілла, і, зокрема, ми вдячні постачальникам даних та пацієнтам з МРТБ/Риф-ТБ, чиї дані дали змогу розробити нові настанови ВООЗ.

Цей документ був підготовлений співробітниками Глобальної програми протидії туберкульозу ВООЗ (Dennis Falzon, Ernesto Jaramillo, Licé González-Angulo, Fuad Mirzayev, Karin Weyer) за адміністративної підтримки з боку Ivan Babovic.

Фінансування здійснювалося з основних фондів ВООЗ.

Оперативна група ВООЗ із підтримки переходу країн до нових рекомендацій щодо лікування МРТБ

Попередня інформація

Пізніше цього року ВООЗ оприлюднить нові рекомендації щодо лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу (МРТБ/Риф-ТБ). Ці рекомендації матимуть суттєві наслідки для національних протитуберкульозних програм, їхніх технічних та фінансових партнерів та інших зацікавлених сторін.

Запровадження нових рекомендацій має відбуватися швидко, враховуючи значні зміни в лікуванні МРТБ/Риф-ТБ; однак, важливо звести до мінімуму перебої в роботі національних систем охорони здоров'я і одночасно забезпечити продовження зростання та вдосконалення діагностики і лікування пацієнтів.

Тому ВООЗ створює оперативну групу за участю багатьох партнерів, яка допомагатиме країнам з високим тягарем МРТБ та іншим державам-членам підготуватися до плавного переходу до втілення нових рекомендацій.

Членство в Оперативній групі здійснюється шляхом самовисування з наданням запиту до ВООЗ за адресою LDR@who.int і є відкритим

для будь-якої особи чи установи, що має досвід, потенціал та ресурси для підтримки країн на етапі переходу та до повного впровадження нових настанов ВООЗ. Будь ласка, зазначте інформацію про ваші знання та досвід, коли будете надавати запит.

Необхідні знання та досвід

Зміцнення діагностики та лабораторних досліджень; управління закупівлями та ланцюгом поставок; планування бюджету; активний моніторинг та управління безпекою препаратів; державна технічна підтримка; клінічне ведення пацієнта; навчання; адвокація та соціальна мобілізація.

Цілі

- Оцінка і забезпечення рішення щодо короткострокового та довгострокового оперативного впливу нових рекомендацій ВООЗ на національні настанови з лікування МРТБ, підготовки ключових кадрів, фінансування, цільових показників та коригування короткострокових та довгострокових планів закупівель.
- Співпраця з метою оцінки проблемних питань для конкретних країн та надання рішень, особливо на етапі переходу, а також забезпечення подальшої допомоги країнам шляхом підтримки країн до повного впровадження нових настанов.
- Підтримка активної та чіткої комунікації між усіма основними зацікавленими сторонами щодо заходів, що вживаються задля підтримки переходу.

Результати

- Консультування та підтримка країн щодо процесу та змісту планів переходу до повного впровадження нових настанов.
- Консультування ВООЗ щодо подальших дій та додаткових допоміжних заходів задля забезпечення повного впровадження.

Терміни реалізації

Очікується, що робота Оперативної групи розпочнеться в серпні 2018 р., цілі мають бути досягнуті до червня 2019 р. і звіт має бути наданий Стратегічно-технічній консультативній групі з питань туберкульозу (WHO-STAG).

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)