



USAID
ВІД АМЕРИКАНСЬКОГО НАРОДУ

CHALLENGE TB

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

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований
науково-практичний спеціалізований журнал

№ 2 (37) 2019

Результати лікування туберкульозу легень
у хворих на цукровий діабет

Ускладнення та супутні патології
при ВІЛ-інфекції

Причини смерті госпіталізованих
пацієнтів з ВІЛ-інфекцією:
патологоанатомічний аналіз

Tuberculosis

Lung Diseases

HIV Infection

ukrainian scientific
and practical journal

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

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний
спеціалізований журнал

**№ 2(37)
2019**

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» // 2019 р.

ukrainian scientific
and practical journal

www.tubvil.com.ua

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний спеціалізований журнал

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16607-5079Р від 05.05.2010 р.

Засновники

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

Рекомендовано Вченою радою

НМУ імені О.О. Богомольця
Протокол № 8 від 28.05.2019 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

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)

Свінцицький 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

(Chaplinskass 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 7.06.2019 р.

Замовлення № 0219ТЛ

Ум. друк. арк. 13,09

Формат 60×84/8

Папір офсет. 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.

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

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

Телефон (044) 298-00-60

E-mail: vitapol3@gmail.com

© Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2019

www.tubvil.com.ua

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2019

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

Надруковано на безкислотному папері

Передплатний індекс 49508

ЮВІЛЕЇ

- 5 Ювілей академіка Раду Георгійовича Процюка
Anniversary of academician Radu Georgyevych Protsyuk

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 10 Impact of diabetes comorbidity on outcome of pulmonary tuberculosis
E. Lesnic, L. Todoriko, A. Malic, O. Tafuni
Вплив супутньої патології цукрового діабету на результати лікування туберкульозу легень
Е. Леснік, Л. Тодоріко, А. Малік, О. Тафуні
- 16 Діагностично-лікувальні властивості відеоторакоскопії
Ю.І. Фещенко, М.С. Опанасенко, Б.М. Конік, О.В. Терешкович, С.М. Шалагай, Л.І. Леванда, М.Ю. Шамрай, М.І. Калениченко, В.І. Лисенко
Diagnostic and treatment properties of videotoracoscopy
Yu.I. Feschenko, M.S. Opanasenko, B.M. Konik, O.V. Tereshkovich, S.M. Shalagay, L.I. Levanda, M.Yu. Shamray, M.I. Kalenichenko, V.I. Lysenko
- 24 Патология легких и причины смерти среди госпитализированных взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией: патологоанатомический анализ
И.В. Лискина, Л.М. Загаба, О.Д. Николаева
Lung pathology and causes of death among hospitalized adult patients with HIV infection: pathological analysis
I.V. Liskina, L.M. Zagaba, O.D. Nikolaeva
- 35 Вплив протитуберкульозної терапії на динаміку показників вуглеводного та ліпідного обміну
О.М. Швець, О.С. Шевченко
Effect of antituberculosis treatment on dynamics of carbohydrate and lipid profile
O.M. Shvets, O.S. Shevchenko
- 41 Стан протеолітичної системи у хворих на туберкульозний плеврит
І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, І.А. Гнатенко, В.О. Олещенко
Condition of the proteolytic system in patients with tuberculous pleurisy
I.D. Duzhiy, G.P. Oleshchenko, I.A. Hnatenko, V.O. Oleshchenko
- 45 Вплив індивідуальних режимів хіміотерапії на тиреоїдний гомеостаз у хворих на мультирезистентний туберкульоз
С.Л. Матвєєва, О.С. Шевченко
The effect of individual chemotherapy regimens on thyroid homeostasis in patients with multidrug resistant tuberculosis
S.L. Matvyeyeva, O.S. Shevchenko
- 50 Дослідження видів клітинної смерті та стадій апоптозу лейкоцитів у хворих на туберкульоз легень на тлі антимікобактеріальної терапії
О.С. Шевченко, О.А. Наконечна, О.О. Говардовська
Study of cell death kinds and stages of leukocytes apoptosis in pulmonary tuberculosis patient during antimycobacterial therapy
O.S. Schevchenko, O.A. Nakonechna, O.O. Hovardovska

- 57 Застосування колапсотерапевтичних методів у комплексному лікуванні хворих на деструктивний хіміорезистентний туберкульоз легень
О.В. Хмель, І.А. Калабуха, В.Є. Івашченко, Є.М. Маєтний, Я.М. Волошин, Р.А. Веремєєнко
 Application of collapse therapeutic methods in complex treatment of patients with disorder chemoresistant pulmonary tuberculosis
O.V. Khmel, I.A. Kalabukha, V.Ye. Ivashchenko, Ye.M. Maetnyi, Ya.M. Voloshyn, R.A. Veremeenko
- 63 Досвід виділення, індикації і ідентифікації нетуберкульозних мікобактерій, отриманий під час I Національного дослідження поширення хіміорезистентного туберкульозу в Україні
А.І. Барбова, О.А. Журило, П.С. Трофімова, С.В. Миронченко
 Experience of selection, indication and identification of non-tuberculous mycobacteria, got during I-st of National research on study of distribution of drugresistant of tuberculosis in Ukraine
A.I. Barbova, O.A. Zhurilo, P.S. Trofimova, S.V. Mironchenko
- 72 Diagnostic value of methods for alder (*Alnus incana*) allergen sensitization determination in people with respiratory allergy
А.Є. Богомолов
 Діагностична цінність методів визначення сенсibiliзації до алергену вільхи (*Alnus incana*) у осіб з респіраторною алергією
А.Є. Богомолов
- 78 Ко-інфекція ВІЛ/ТБ у структурі захворюваності на легеневу патологію у ВІЛ-позитивних осіб (за матеріалами медичного архіву Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова за період 2013–2017 рр.)
О.В. Цико
 HIV/TB co-infection in the structure of legal pathology diseases in HIV-popular persons (based on materials of the medical archive of the Regional Clinical Infectious Diseases Hospital of Kharkiv for the period 2013–2017)
O.V. Tsiko

ОГЛЯДИ

- 85 Ускладнення ВІЛ-інфекції
О.С. Шевченко, В.І. Петренко, Л.Д. Тодоріко, О.О. Погорєлова
 Complications of HIV infection
O.S. Shevchenko, V.I. Pentrenko, L.D. Todoriko, O.O. Pohorielova

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 95 Консолідовані настанови ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу
 WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment

ДО УВАГИ АВТОРІВ

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



Ювілей академіка Радугеорґійовича Процюка

Прощюку Радугеорґійовичу, відомому вченому в галузі фтизіатрії і пульмонології не тільки в Україні, а й за її межами, професору кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця у квітні виповнилося 80 літ. 55 із них він присвятив лікувальній, науково-педагогічній та громадській діяльності.

Прощюк Радугеорґійович, доктор медичних наук, професор, академік громадської організації «Національна академія наук вищої освіти України» (далі — ГО «НАН ВО України»), академік Міжнародної академії освіти і науки (далі — МАОН), член президії, перший віце-президент — головний вчений секретар ГО «НАН ВО України», академік — секретар відділення медицини ГО (НАН ВО України), член президії, віце-президент, академік-секретар відділення медицини МАОН. Заслужений діяч науки і техніки України, двічі нагороджений відзнакою «Відмінник освіти України» (2004, 2006).

Народився Радугеорґійович 9 квітня 1939 р. в селі Верхніх Синівцях Глибоцького району Чернівецької області в родині селян. Під час репресій у червні 1941 р. разом із матір'ю, братом і двома сестрами був вивезений в Казахстан. Батька також було репресовано і вивезено окремо від сім'ї невідомо куди, і досі відомостей про нього немає. Повернулися в рідне село лише 1947 р. У 1989-му родину реабілітовано.

Після закінчення середньої школи в селі Порубному Глибоцького району Чернівецької області в 1957 р. вступив до Чернівецького державного медичного інституту (нині Буковинський державний медичний університет). Від 1963 до 1965 р. працював лікарем-фтизіатром в Центральній районній лікарні Млинівського району Рівненської області. Зацікавленість у науковій роботі та бажання не зупинятися на досягнутому спонукали Радугеорґійовича у 1965 р. вступити до аспірантури на кафедру фтизіатрії Київського інституту удосконалення лікарів, яку очолював відомий вчений-фтизіатр, курортолог, доктор медичних наук, професор Євген Дмитрович Петров, який, на жаль, через рік помер. Кандидатську дисертацію Радугеорґійович виконував під керівництвом таких відомих вчених-фтизіатрів, як завідувач кафедри фтизіатрії Київського інституту удосконалення лікарів, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Борис Петрович Яценко і завідувач кафедри фтизіатрії Київського медичного інституту імені О.О. Богомольця академік Академії наук вищої школи України, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Микола Степанович Пилипчук.

Після захисту кандидатської дисертації 1968 р. працював асистентом на кафедрі фтизіатрії Київського медичного інституту (нині Національний медичний університет) імені О.О. Бого-

мольця, від 1976-го — доцент, а від 2001-го й до сьогодні — професор кафедри фтизіатрії та пульмонології. В стінах цього закладу 50 років успішно займається науковою, педагогічною, лікувальною та громадською роботою.

Великий вплив у становленні й розвитку Раду Георгійовича як лікаря, педагога і вченого зіграв професор Микола Степанович Пилипчук, відомий вчений, талановитий фтизіатр, пульмонолог, торакальний хірург, відповідальна, вимоглива, порядна та чуйна людина. Ці риси Микола Степанович виховав у своїх учнях.

У 1987 р. під керівництвом професора М.С. Пилипчука Р.Г. Процюк захистив докторську дисертацію на тему: «Аэрозольтерапия больных туберкулезом и ее влияние на сурфактант легких и гемодинамику малого круга кровообращения».

Раду Георгійович не зупинявся лише на роботі лікаря фтизіатра-пульмонолога. Він зробив вагомий внесок у підготовку наукових і лікарських кадрів, упровадження наукових досягнень у педагогічний процес, практику охорони здоров'я. Відомий вчений і педагог, має вищу кваліфікаційну категорію за фахом «Фтизіатрія» і «Пульмонологія». Володіє всіма методами діагностики і лікування пульмонологічних хворих. Надає велику консультативну допомогу з питань практичної охорони здоров'я як у Києві, так і в регіонах України. До нього звертаються пацієнти з Азербайджану, Грузії, Молдови та інших колишніх радянських республік. Не раз запрошували на консультації в різних містах України: Житомир, Кропивницький, Черкаси, Чернігів та ін.

Вагомий його внесок у підготовку лікарських кадрів, упровадження наукових досягнень у навчальний процес і практику охорони здоров'я. У процесі викладання студентам матеріалу з фтизіатрії широко використовує медичні карти хворих і рентгенограми пацієнтів, які перебувають у стаціонарі, з метою проведення диференційної діагностики з подібними захворюваннями. Під час консультації хворих завжди залучає лікарів-інтернів, щоб підвищити їхню лікарську майстерність.

На високому науковому і методичному рівні читає лекції, проводить семінаські та практичні заняття зі студентами, інтернами, клінічними ординаторами, викладачами на факультеті підвищення кваліфікації викладачів Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Для підняття педагогічного контролю впровадив спеціально розроблене тестування викладачів факультету підвищення кваліфікації. Його блискучі лекції назавжди запам'ятовувалися студен-

там і були в повсякденній практиці орієнтиром для лікарів у складних випадках диференціальної діагностики. Як досвідчений викладач він відповідає на кафедрі за навчання лікарів-інтернів та викладачів, які приїздили з інших ВНЗ на підвищення кваліфікації. Періодично на кафедрі організовував науково-практичні патологоанатомічні конференції для студентів, лікарів-інтернів і викладачів.

Розуміючи, що науковий процес не стоїть на місці, Р.Г. Процюк великої уваги надає вдосконаленню навчального процесу та науковій роботі. Постійно вивчає новітні напрацювання у фтизіатрії та пульмонології. Доповнює новими даними методичні розробки для студентів і викладачів. За його участю на кафедрі фтизіатрії поновлено навчальні програми для студентів 4-го і 6-го курсів щодо застосування нових технологій навчання, оновлення змісту дисципліни, форм і методів контролю, удосконалення процесу впровадження кредитно-модульної системи. У співавторстві видав друком: для студентів — «Методическая разработка написания истории болезни больного туберкулезом органов дыхания» (1984); для викладачів вищих навчальних закладів — «Методические указания по проведению практических занятий по туберкулезу для преподавателей медицинских вузов: Часть 1. Методика обследования больного туберкулезом. Часть 2. Клинические формы легочного туберкулеза. Часть 3. Клинические формы внелегочного туберкулеза. Осложнения туберкулеза» (1986), «Методичні рекомендації по керівництву самостійною роботою студентів на кафедрі фтизіатрії» (1993), «Організація самостійної роботи студентів» (1995). Розробив типові навчальні плани і програми: «Типовий навчальний план і програма спеціалізації (інтернатури) випускників медичних інститутів і медичних факультетів університетів зі спеціальності «Фтизіатрія» (1992, 1996, 2002), «Типовий навчальний план і програма підготовки магістрів медицини зі спеціальності «Фтизіатрія» (1998), Програму з фтизіатрії для студентів медичних вузів (1995, 2001), Програму навчальної дисципліни підготовки фахівців другого (магістерського рівня вищої освіти галузі знань 22 «Охорона здоров'я» у вищих навчальних закладах МОЗ України за спеціальністю 222 «Медицина» кваліфікації освітньої «Магістр медицини», кваліфікації професійної «Лікар» (2017), Типову навчальну програму для асистентів, аспірантів, первинних циклів підвищення кваліфікації професорсько-викладацького складу вищих медичних навчальних закладів України 4-го рівня акредитації (2011), «Типовий навчальний план і програму

підвищення кваліфікації викладачів ВНМЗ України 3–4-го рівнів акредитації».

Основні наукові напрями досліджень професора Р.Г. Процюка пов'язані з вивченням актуальних проблем педагогіки, фтизіатрії, пульмонології та ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Раду Георгійович розробив та впровадив у лікарську практику низку приладів, методів діагностики і лікування туберкульозу, захищених винаходами та патентами. Особливе значення мають його праці, які з нових позицій висвітлювали вплив протитуберкульозних препаратів, що вводять у ультразвукових аерозолях, на бар'єрну функцію, сурфактант легень та малого кола кровообігу у хворих на туберкульоз.

Високо оцінено наукові праці в галузі:

- радіонуклідних методів дослідження інгаляцій аерозолів та їхнього впливу на аерогематичний бар'єр, сурфактант легень і мукоциліарний кліренс;
- пошук, розробка та вдосконалення раціональних методів навчання з фтизіатрії як науки про найпоширеніше інфекційне захворювання з урахуванням епідеміологічної ситуації з туберкульозу, ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні;
- впровадження передової методології та наукових досягнень у навчально-методичні посібники, навчальні плани і програми та в педагогічний процес на кафедрах фтизіатрії та пульмонології вищих медичних навчальних закладів України 3–4-го рівнів акредитації;
- удосконалення методів виявлення, діагностики, лікування та профілактики туберкульозу і неспецифічних захворювань органів дихання;
- уперше розробив методику плеврографії у діагностиці та диференціальній діагностиці залишкових порожнин плеври і легень, яка дає змогу обрати правильну тактику лікування хворих;
- уперше в Україні вивчив особливості фармакокінетики протитуберкульозних препаратів за різних методів введення, зокрема в ультразвукових аерозолях, що дало змогу вдосконалити методи лікування хворих на туберкульоз легень;
- встановив, що після інгаляцій ультразвукових аерозолів (УЗА) створюються в 10–20 разів вищі концентрації протитуберкульозних препаратів у тканинах легень, а в тканині печінки і нирок — в 2 рази нижчі порівняно з іншими методами введення. Тому УЗА надають перевагу при супутніх порушеннях функції цих органів;
- уперше в експерименті та клініці вивчив вплив протитуберкульозних препаратів на ультраструктуру аерогематичного бар'єра (АГБ)

і компоненти сурфактантної системи легень (ССЛ) за різних методів введення хіміопрепаратів;

- встановив залежність активності сурфактанту легень від клінічної форми і фази туберкульозного процесу, тривалості захворювання. Доведено, що інгаляції стрептоміцину протягом місяця, а ізоніазиду — двох місяців суттєво не впливають на ультраструктуру АГБ, а в разі більшої тривалості застосування їх посилюється фібробластичний процес і порушується структура компонентів ССЛ;
- уперше вивчено в експерименті та клініці вплив УЗА протитуберкульозних препаратів на гемодинаміку великого і малого кола кровообігу. Доведено значні можливості інгаляцій УЗА протитуберкульозних препаратів щодо нормалізації легеневої гемодинаміки;
- уточнив показання, протипоказання та тривалість застосування аерозольотерапії у комплексному лікуванні хворих з уперше діагностованими і хронічними формами туберкульозу легень. На цій підставі розроблено оптимальну методику аерозольотерапії у комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень, регламентовано її застосування за тривалого лікування окремими короткостроковими курсами з перервами між ними у два тижні;
- уточнив, що оптимальна тривалість курсу інгаляцій стрептоміцину становить 1 міс, а ізоніазиду — 2 міс. Це зумовлено тим, що протягом цих строків не спостерігається значних патологічних змін слизової оболонки дихальних шляхів, альвеолярного комплексу, що вистеляє і продукує сурфактант альвеолоцитами 2-го типу, а також у структурі аерогемодинамічного бар'єра легень;
- уперше створив функціонально-збережений напрям у використанні інгаляцій аерозолів протитуберкульозних препаратів для лікування хворих на туберкульоз, обґрунтував методику аерозольотерапії;
- вивчив бар'єрні функції легень та їхні зміни під впливом лікарських засобів, що вводять шляхом інгаляцій аерозолів;
- науково обґрунтував і впровадив у практику корекцію порушень сурфактанту легень, розробив нові методи лікування хворих на туберкульоз, захищені авторськими свідоцтвами і патентами.

Фундаментальними є його праці в галузі аерозольотерапії, радіонуклідні та електронно-мікроскопічні дослідження впливу інгаляцій ультразвукових аерозолів лікарських препаратів на аерогематичний бар'єр, сурфактантну систему легень, кондиціювання повітря, що видихається,

і мукоциліарний кліренс, функцію зовнішнього дихання, гемодинаміку малого і великого кола кровообігу, що дало змогу розкрити механізми як лікувальної, так і пошкоджувальної дії аерозолів.

Нині Р.Г. Процюк працює над вивченням стану епідемічної ситуації з туберкульозу в Україні, причин та шляхів її подолання, особливостей перебігу, діагностики і лікування хворих на туберкульоз, ВІЛ-інфекцію/СНІД, успішно готує висококваліфіковані кадри з фтизіатрії і пульмонології. Під його керівництвом підготовлено школу фтизіатрів. Він є прикладом вдумливого клініциста, досвідченого науковця та педагога.

Р.Г. Процюк — автор понад 380 наукових праць, у тому числі у співавторстві: 5 монографій, 2 підручників, 10 навчальних посібників, 18 методичних рекомендацій, 9 типових навчальних планів і програм для студентів, інтернів, магістрів, аспірантів, асистентів, викладачів первинних циклів підвищення кваліфікації професорського складу вищих медичних навчальних закладів України 4-го рівня акредитації, 13 винаходів і патентів, 3 інформаційних листів та 5 раціоналізаторських пропозицій, які свого часу були представлені на виставках досягнення народного господарства України.

Професор Р.Г. Процюк знаній вчених не тільки в Україні, а й за її межами, як науковий діяч активно бере участь у з'їздах, конгресах, симпозиумах, науково-практичних конференціях, круглих столах, у нарадах з навчального процесу з педагогічних питань медичної освіти та охорони здоров'я. Постійно виступає з цікавими, корисними та ґрунтовними доповідями.

Активне наслідування своїх вчителів, копітка праця зі студентами, інтернами та викладачами, підготовка науково-педагогічних кадрів вищої кваліфікації знайшли вихід у 6 кандидатах медичних наук, що захистили дисертації під керівництвом Радуги Георгійовича. Наразі під його орудою виконують ще дві кандидатські дисертації.

Радугу Георгійовича проводить велику громадську та організаційну роботу: член вченої ради 3-го медичного факультету та Циклової методичної комісії з терапевтичних дисциплін Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член президії, перший віце-президент — головний вчений секретар, академік-секретар відділення медицини ГО «НАН ВО України», член президії, віце-президент, академік-секретар відділення медицини МАОН, член спеціалізованої вченої ради із захисту кандидатських та докторських дисертацій при Інституті спеціальної педагогіки і психології імені Миколи Ярмаченка Національної академії педагогічних

наук України. Багато років обіймав посаду заступника декана, виконував обов'язки декана факультету підвищення кваліфікації викладачів Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (1990—2017), був експертом з лікарських препаратів ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (2002—2014), членом спеціалізованої вченої ради із захисту кандидатських та докторських дисертацій при Національному інституті фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського, Національної академії медичних наук України (2004—2016), Національному педагогічному університеті імені М.П. Драгоманова (2006—2014), членом редколегії низки медичних журналів.

Високий професіоналізм Р.Г. Процюка високо оцінений науковою громадськістю. За вагомий внесок у фтизіатрію як науку, за якісну та кваліфіковану підготовку наукових і лікарських кадрів, упровадження наукових досягнень у педагогічний процес і практику охорони здоров'я Уряд України нагородив професора Р.Г. Процюка почесним званням «Заслужений діяч науки і техніки України» (2006). Нагороджений медалями «Відмінник освіти України» (2004, 2006), «В пам'ять 1500-летия Киева» (1983), орденами «Велика Україна. 25 років незалежності» (2016), Святого рівноапостольного князя Володимира Великого 3-го, 2-го і 1-го ступенів (2017, 2017, 2018), Святого апостола Андрія Первозванного II ступеня (2019) за заслуги з відродження духовності в Україні та утвердження Помісної української православної церкви, які вручив Святійший Патріарх Київський і Всієї Руси-України Філарет. Серед релігійних нагород — «Благословенна грамота» за церковні заслуги перед Українською православною церквою Київського патріархату (2002). Лауреат академічних нагород Святого Володимира (2009), Ярослава Мудрого (1996), Олександра Богомольця (2012), Івана Пулюя (2016), Миколи Дубини (2017), Івана Огієнка (2018), «20 років Академії наук вищої освіти України» (2012), «Флагман освіти і науки України» (2013), «За успіхи у науково-педагогічній діяльності» (2014). Київський міський голова нагородив нагрудним знаком «Знак Пошани» (2018). Генерал-майор козацтва з правом носіння затверджених погонів, одностроїв, відзнак, козацького обладунку, спецзасобів і дозволеної зброї (2006). За вагомий внесок у справу відродження духовності та патріотичного виховання молоді незалежної України у 2007 р. Радугу Георгійовича нагороджено Почесною відзнакою «Великого князя Володимира» золотим хрестом з бантом. Має почесні грамоти МОН і МОЗ України.

Колектив кафедри фтизіатрії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та лікарі-фтизіатри Києва й України щиро вітають вас, шановний Раду Георгійовичу, з ювілеєм! Усі 55 років ви присвятили лікарській та педагогічній роботі, зробили вагомий науковий внесок у медичну науку та підготовку лікарських кадрів. ваші активна науково-педагогічна і суспільна праця, надзвичайна працездатність, наполегливість, цілеспрямованість, відповідальність, професіоналізм, ерудиція, висока культура, доброзичливість, щирість, відвертість, порядність заслужили визнання та велику повагу як серед

студентів, співробітників кафедри, працівників Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, так і медичної громадськості столиці та України.

Шановний Раду Георгійовичу! Прийміть найщиріші вітання із 80-річним ювілеєм та побажання міцного здоров'я, бадьорості духу, благополуччя вам та вашим рідним, сил і оптимізму для подальшої активної роботи, сповнення всіх бажань та сподівань! Нехай ваша нелегка праця приносить задоволення й достаток. Нехай здійснюються усі ваші мрії! Нехай вам щастить!

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
колектив кафедри фтизіатрії та пульмонології,
лікарі-фтизіатри міста Києва та України,
редакційна колегія журналу «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»*



E. Lesnic¹, L. Todoriko², A. Malic¹, O. Tafuni¹

¹ Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republica Moldova

² HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Impact of diabetes comorbidity on outcome of pulmonary tuberculosis

Objective – to assess the impact of diabetes mellitus on anti-tuberculosis treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis.

Materials and methods. A retrospective, selective, descriptive study which included 119 adults with pulmonary tuberculosis confirmed by the microbiological assay GeneXpert MTB/Rif was performed. The general group was distributed in the study group (SG) which included which 34 patients were diagnosed with 2nd type DM and control group (CG) which included 85 patients never diagnosed with DM or disturbances of glucose metabolism or DM. In 15 (44%) patients of the SG the DM was diagnosed at the same time as TB and 19 (56%) were diagnosed before tuberculosis with DM. The patients were registered in the period 2014–2016 in the Municipal Hospital of Pneumophthisiology of Chișinău in the Republic of Moldova. The investigational schedule included information about anamnesis, clinical examination, results of the radiological and microbiological investigations performed according to the National Clinical Protocol. Statistical methods used were comparative, synthesis and discriminated analysis.

Results and discussion. Tuberculosis and diabetes represents an epidemiological challenge. In the Republic of Moldova 12.3% of the population suffers from diabetes or reduced tolerance to glucose and almost 5% of cases with pulmonary tuberculosis are diagnosed with diabetes. Starting with 2018 the patients with diabetes are actively annually screened for tuberculosis and the rate of patients detected by that way achieved 65%. The research demonstrated that diabetes mellitus with disease related complications being more than 45 years old are at high risk for tuberculosis. Poor treatment outcome (death 17%, treatment default 15% and failure 9%) could be explained by the comorbidity-related complications.

Conclusions. Risk factor for acquiring tuberculosis in patients with diabetes mellitus is the disease itself and the related complications, as well the age more than 45 years old. More frequently the patients with diabetes were detected by active screening and had unfavorable disease outcome.

Key words

Tuberculosis, risk factors, diabetes mellitus.

Diabetes mellitus (DM) is an important public health, one of four priority non-communicable diseases targeted by the development goals, leading to a high rate of complications and premature death [7, 8]. In the Republic of Moldova (RM) every 10th citizen suffers from disturbances of glucose metabolism [6]. The mortality by DM was 11.5/100,000 in 2015 in RM [5]. Patients with both types DM represent one of the high risk for tuberculosis and should be screened annually in RM [1]. The evolution of tuberculosis in DM is unfavorable

due to disturbances of glucose metabolism [4]. Late detection and late onset of the therapy, dietary errors and inadequate treatment represent the cause of the worsening of TB process under the specific treatment [3]. The antidiabetic therapy in TB patients should be individualized and depends on the patient's state, the disease extensibility and the severity of DM. Each patient with DM should be hospitalized for the anti-TB treatment. First of all, it is necessary to compensate the metabolic disorders with a physiological diet and optimal dose of anti-TB drugs. The anti-TB treatment should be administrated with caution due to high rate of adverse drug reaction and the treatment

Table 1. Distribution in groups according to the sex, age and demographic characteristics

Groups	Indices	PTB&DM	PTB	p
		n = 34	n = 85	
Sex	Men	21 (62.0%)	61 (71.1%)	> 0.05
	Women	13 (38.2%)	24 (28.3%)	> 0.05
Age	18–44 y. o.	6 (18.0%)	52 (62.0%)	< 0.001
	> 44 y. o.	28 (82.0%)	25 (29.0%)	< 0.001
Demographic	Urban	17 (50.0%)	41 (48.0%)	> 0.05
	Rural	17 (50.0%)	38 (45.0%)	> 0.05
	Homeless	0	6 (7.0%)	> 0.05

should be strictly monitored [2]. The aim was to establish the impact of DM on acquiring TB and the final outcome.

Materials and methods

Was performed a retrospective, selective, descriptive study which included 119 adults with pulmonary tuberculosis confirmed by the microbiological assay GeneXpert MTB/Rif. The general group was distributed in the study group (SG) which included which 34 patients were diagnosed with 2nd type DM and control group (CG) which included 85 patients never diagnosed with DM or disturbances of glucose metabolism or DM. In 15 (44%) patients of the SG the DM was diagnosed at the same time as TB and 19 (56%) were diagnosed before tuberculosis with DM. In all patients with diabetes were diagnosed different types of diabetes-related complications. The patients were registered in the period 2014–2016 in the Municipal Hospital of Pneumophtisiology of Chişinău, Republic of Moldova. The investigational schedule included information about anamnesis, clinical examination, results of the radiological and microbiological investigations performed according to the National Clinical Protocol. Statistical methods used were comparative, synthesis and discriminated analysis. The research was approved by the bioethical university committee nr. 14, 15/10/2015. The predictability value of the involved factors was calculated using two by two tables.

Results and discussion

Assessing general, social and economical peculiarities it was established the statistical predominance of male vs female in both groups: 21 (61.8%) vs 13 (38.2%) in SG group and 61 (71%) vs 24 (28%) in CG, male/female ratio = 1.6/1 in SG and 2.5/1 in CG (table 1). Young patients, less than 44 years old, predominated in the CG 52 (62%) vs 6 (18%) in SG and older than 45 years in the SG 28 (82%) vs 25 (29%) patients in the CG. So age

45 years old and more was a high risk factor for TB in patients with diabetes mellitus (OR = 11.2; CI 95%: 5.8–60). A similar distribution in subgroups according to the demographic characteristics was identified in both groups, however homeless patients were established only in the CG.

Distribution by economic groups established that employed patients predominated in the SG 14 (41%) vs 21 (24%) in the CG, unemployed predominated in the CG 56 (61%) vs 8 (23%) in the SG, retired persons predominated in the SG 8 (23%) vs 8 (9%) in the CG, as well persons with disabilities: 4 (12%) in the SG vs 7 (8%) in the CG. By studying the civil status it was identified a statistical higher rate of married persons in the SG 16 (47%) vs 15 (18%) in the CG, as well of the divorced and widowed 10 (29%) in the SG vs 22 (7%) in the CG. Single patients predominated in the CG due to the young age 58 (57%) vs 8 (23%) in the SG. When assessing the educational level it was established that one half of both groups graduated general school. The incomplete general educational level was more frequently identified in the CG 24 (28%) vs 6 (18%) cases in the SG. Higher educational level was established in a limited number of cases in both groups (table 2).

The risk groups with epidemiological impact were: migrants 6 (18%) in the SG vs 16 (19%) in the CG, persons previously incarcerated were 13 (15%) in the CG (table 3). Exposure to a source of the TB infection predominated in the SG 11 (53%) vs 25 (29%) in the CG and was established as a low risk factor (OR = 1.1; CI 95% 0.5–2.7). All cases from the SG and 36 (41%) in the CG had associated diseases, which were a high risk factor (OR = 45; CI 95% 42–48) for TB in diabetic patients. Active tobacco smoking and alcohol drinking prevailed in the CG: 63 (74%) vs 13 (39%) in the SG, and respectively 38 (45%) in the CG vs 7 (21%) in the SG.

The most of the patients from SG were detected by high risk groups screening, as recommended by

Table 2. Distribution in groups according to the economic, marital and educational level

Groups	Indices	PTB&DM	PTB	p
		n = 34	n = 85	
Economic	Employed	14 (41.0%)	21 (25.0%)	< 0.001
	Unemployed	8 (23.0%)	52 (62.0%)	< 0.001
	Retired	8 (23.0%)	8 (9.0%)	> 0.05
	Students	0	5 (6.0%)	> 0.05
	Disease disability	4 (12.0%)	7 (8.0%)	> 0.05
Marital	Single	8 (23.0%)	48 (57.0%)	< 0.001
	Married	16 (47.0%)	15 (18.0%)	< 0.001
	Divorced/widowed	10 (29.0%)	22 (7.0%)	< 0.001
Educational	Primary/illiteracy	2 (6.0%)	8 (9.0%)	> 0.05
	Incomplete secondary	6 (18.0%)	24 (28.0%)	> 0.05
	General	16 (47.0%)	34 (40.0%)	> 0.05
	Professional	6 (17.0%)	17 (20.0%)	> 0.05
	Superior	4 (12.0%)	2 (2.0%)	> 0.05

Table 3. Distribution in high risk groups

Groups	Indices	PTB&DM	PTB	p
		n = 34	n = 85	
High risk groups	Migrants	6 (18.0%)	16 (19.0%)	> 0.05
	Previously detained	0	13 (15.0%)	< 0.01
	Close TB contact	11 (35.0%)	25 (29.0%)	> 0.05
	HIV infection	1 (3.0%)	2 (3.0%)	> 0.05
	Associated disease	34 (100.0%)	36 (42.0%)	> 0.05
	Psychiatric disorders	1 (3.0%)	8 (9.0%)	> 0.05
Harmful habits	Tobacco smoking	13 (39.0%)	63 (74.0%)	< 0.001
	Alcohol abusers	7 (21.0%)	38 (45.0%)	< 0.001

Table 4. Distribution in high risk groups depending on Case-finding and Microbiological characteristics

Groups	Indices	PTB&DM	PTB	p
		n = 34	n = 85	
Case-finding	Passive case finding	12 (35.0%)	60 (71.0%)	< 0.001
	Active screening	22 (65.0%)	13 (15.0%)	< 0.001
	Directly addressed to the hospital	0	12 (14.0%)	< 0.01
Microbiological characteristics	Positive AFB microscopy	22 (64.0%)	61 (72.0%)	> 0.05
	Positive culture for MBT	24 (71.0%)	64 (75.0%)	> 0.05
	Xpert MTB/Rif	26 (77.0%)	76 (89.0%)	> 0.05

the national standard: 22 (64%) *vs* 13 (15%). As symptomatic cases were detected more often patients from the CG 60 (70%) *vs* 12 (14%). By direct addressing to the specialized hospital were detected only patients from the CG 12 (14%) (table 4). Microscopic AFB smear positive assays were identified in more than 2/3 of both groups: 22 (64%) *vs* 61 (71%). Positive culture results at conventional media (Lowenstein Jensen or BACTEC)

were established in 25 (71%) patients from the SG and 76 (89%) in the CG.

When identifying the clinical radiological characteristics of tuberculosis it was established that infiltrative forms was diagnosed in 28 (82%) cases in the SG compared with 76 (89%) in the CG. Disseminated forms of tuberculosis were identified in 4 (12%) cases of the SG and 8 (9%) cases of the CG. Fibro-cavernous TB was diagnosed in 2 (6.0%)

Table 5. Clinical and radiological characteristics and anti-tuberculosis outcome

Groups	Indices	PTB&DM	PTB	p
		n = 34	n = 85	
Case-finding	Infiltrative	28 (82.0%)	76 (89.0%)	> 0.05
	Dissemination	4 (12.0%)	8 (9.0%)	> 0.05
	Fibro-cavernous	2 (6.0%)	1 (1.0%)	> 0.05
Microbiological characteristics	Successfully treated	20 (59.0%)	66 (78.0%)	> 0.05
	Died	6 (17.0%)	3 (4.0%)	< 0.05
	Lost to follow-up/interruption	5 (15.0%)	8 (9.0%)	> 0.05
	Treatment failure	3 (9.0%)	5 (6.0%)	> 0.05

Table 6. Clinical characteristics and anti-tuberculosis outcome

Groups	Indices	Fisher exact	Indices			AR
		p	LR	RR	OR	%
Medical characteristics	Diabetes and complications	0	43	2,36 (1.84–3.02)	NA	58
	Age > 45 y.o.	0	28	8.81 (2.6–12.9)	11.2 (4.13–30.4)	28
Case management and outcome	Detected by screening	0	27	4.4 (2.46–7.87)	10.1 (4.1–25.4)	76
	Death	0.008	6	2.62 (1.49–4/59)	5.85 (1.37–24.9)	40

cases in the SG and 1 (1.3%) case in the CG. Anti-tuberculosis treatment outcome was statistically lower in the SG compared with the CG (table 5).

The rate of healed patients were lower in the SG 20 (59%) than in the CG 66 (77%) cases. Died more frequently patients from the SG 6 (17%) compared with 3 (3%) from the CG. Interrupted the anti-tuberculosis treatment more frequently patients from the SG 5 (15%) compared with 8 (9%) in the CG and failed the treatment 3 (8%) in the SG compared to 5 (5%) in the CG (table 6).

An important outcome of the research was the calculation of the likelihood ratio, odds ratio, relative risk and the attributable risk (AR). They were used for identifying the persons with diabetes which have the highest risk to develop tuberculosis. The hierarchy of risk factors according to the probability (likelihood ratio) to develop tuberculosis was the diabetes comorbidity and its complications and age more than 45 years old. Both characteristics were assessed as high risk factors, through the value of the relative risk and odds ratio. The patients with diabetes were more frequently detected by active screening and the statistical indices demonstrated that they are accessible for the primary healthcare providers. Even if the social and epidemiological risk factors predominated in the control group the risk for death in patients with diabetes.

At the end synthesis we can affirm that tuberculosis and diabetes represents an epidemiological challenge and important problem for the healthcare

system. In the Republic of Moldova, 12.3% of the population suffers from diabetes or reduced tolerance to glucose [6]. Nowadays, in the Republic of Moldova the rate of patients with pulmonary tuberculosis diagnosed with diabetes encounters almost 5.0% [6]. Starting with 2018 the patients with diabetes are included in the list of the high risk groups, which should perform the annual chest X ray in the frame of the active screening by the primary health care level. There are several risk factors which increase the risk for developing tuberculosis in diabetic patients: older age, HIV infection, male sex, smoking, alcohol addiction or substances abuse [3, 7]. If tuberculosis is detected earlier a more favorable outcome could be achieved. Our study demonstrated that diabetes mellitus has a strong influence on the tuberculosis outcome. Obtained results were similar with other studies, which identified a high rate of death. Poor treatment outcome could be explained by the comorbidity and related complications, as well due to the social determinants (unemployment, low income).

Conclusions

Risk factor for acquiring tuberculosis in patients with diabetes mellitus is the disease itself and the related complications, as well the age more than 45 years old. More frequently the patients with diabetes were detected by active screening and had unfavorable disease outcome (died, defaulted or failed the treatment).

No conflicts of interest.

Participation of authors: concept and research design — E. Lesnic, L. Todoriko; collection of material — O. Tafuni, A. Malic; collect of material — E. Lesnic; writing the text — E. Lesnic; statistical processing of data — O. Tafuni, A. Malic; editing text — E. Lesnic, L. Todoriko.

Bioethical committee acceptance was obtained on 28.02.2016, N 14, of Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy Chisinau, Republic of Moldova.

The research was performed through an individual grant offered in the frame of the PhD study of Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy Chisinau, Republic of Moldova.

References

1. Alisjahbana B., Sahiratmadja E., Nelwan E.J. et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis // Clin. Infect. Dis.— 2007.— Vol. 45 (4).— P. 428–435.
2. Alisjahbana B., van Crevel R., Sahiratmadja E. et al. Diabetes mellitus is strongly associated with tuberculosis in Indonesia // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2006.— Vol. 10 (6).— P. 696–700.
3. Baghaei P., Marjani M., Javanmard P. et al. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies // J. Diabetes Metab. Disord.— 2013.— Vol. 12 (1).— P. 58. doi: 10.1186/2251-6581-12-58.
4. Baker M.A., Harries A.D., Jeon C.Y. et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review // BMC Med.— 2011.— Vol. 9.— P. 81. doi: 10.1186/1741-7015-9-81.
5. Chang J.-T., Dou H.-Y., Yen C.-L. et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on the clinical severity and treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis: a potential role in the emergence of multidrugresistance // J. Formos Med. Assoc.— 2011.— Vol. 110 (6).— P. 372–381. doi: 10.1016/s0929-6646(11)60055-7.
6. National Center for Health Management. Preliminary indices on the health of the population and activity of the medical sanitary institutions for 2016–2017.— Chisinau.
7. Todoriko L.D., Semianiv I.O., Slyvka V.I. et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: the problem of the syntepey of comorbid pathology // Int. J. Endocrinol.— 2018.— Vol. 14 (4).— P. 392–394. doi: 22141/2224-0721.14.4.2018.140195.
8. United Nations. Sustainable Development Goals. Available on https://www.un.org/sustainabledevelopment/wp-content/uploads/2019/01/S.DG_Guidelines_January_2019.pdf.

Е. Леснік¹, Л. Тодоріко², А. Малік¹, О. Тафуні¹

¹Державний університет медицини і фармації імені Ніколая Тестеміцану, Кишинів, Республіка Молдова

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Вплив супутньої патології цукрового діабету на результати лікування туберкульозу легень

Мета роботи — оцінити вплив цукрового діабету (ЦД) на ефективність лікування у хворих на туберкульоз (ТБ) легень.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне, вибіркове, описове дослідження, в яке було залучено 119 дорослих з активним ТБ легень, підтвердженим мікробіологічним аналізом GeneXpert MTB/Rif, які були зареєстровані в 2014–2016 рр. у муніципальній лікарні пневмофізіології м. Кишинев (Республіка Молдова). Пацієнтів розподілили на дві групи: дослідну — 34 пацієнти з ТБ легень і ЦД 2 типу та контрольну — 85 пацієнтів з ТБ легень, у яких ніколи не діагностували порушення метаболізму глюкози або ЦД. У 15 (44 %) пацієнтів ЦД діагностовано одночасно з ТБ, у решти — до верифікації діагнозу ТБ. Дизайн дослідження передбачав збір анамнезу, клінічне обстеження, рентгенологічні та мікробіологічні дослідження згідно із Національним клінічним протоколом. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного пакета Statistica 13 з використанням χ^2 -критерію і тесту Манна—Уїтні, а також порівняльних, синтезованих та дискретних методів.

Результати та обговорення. У Республіці Молдова відзначено епідемію ТБ і діабету: 12,3 % населення страждає на ЦД або має знижену толерантність до глюкози, майже у 5 % випадків ТБ легень діагностують ЦД. Починаючи з 2018 р., пацієнтів з ЦД, які належать до групи ризику, щорічно перевіряють на ТБ, кількість виявлених таким чином пацієнтів становить 65 %. Дослідження продемонстрували, що пацієнти з ЦД, який супроводжується ускладненнями в осіб віком понад 45 років, мають підвищений ризик захворювання на ТБ. Низьку ефективність лікування (смертність — 17 %, перерване лікування — 15 % та невдача лікування — 9 % випадків) можна пояснити ускладненнями перебігу коморбідної патології.

Висновки. Чинниками ризику виникнення ТБ у хворих на ЦД є захворювання та пов'язані з ним ускладнення, а також вік понад 45 років. Найчастіше пацієнтів із ТБ та супутнім діабетом виявляють за допомогою активного скринінгу. Відзначено низьку ефективність лікування і несприятливий прогноз перебігу туберкульозу при коморбідності з цукровим діабетом.

Ключові слова: туберкульоз, чинники ризику, цукровий діабет.

Э. Лесник¹, Л. Тодорико², А. Малик¹, О. Тафуни¹

¹Государственный университет медицины и фармации имени Николая Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова

²Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Влияние сопутствующей патологии сахарного диабета на результаты лечения туберкулеза легких

Цель работы — оценить влияние сахарного диабета (СД) на эффективность лечения у больных туберкулезом (ТБ) легких.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное, выборочное, описательное исследование, в которое были включены 119 взрослых с активным ТБ легких, подтвержденным микробиологическим анализом GeneXpert MTB/Rif, зарегистрированных в 2014–2016 гг. в муниципальной больнице пневмофтизиологии г. Кишинёва (Республика Молдова). Пациентов разделили на две группы: опытную — 34 пациента с ТБ легких и СД 2 типа и контрольную — 85 пациентов с ТБ легких, у которых никогда не диагностировали нарушение метаболизма глюкозы или СД. У 15 (44 %) пациентов СД диагностирован одновременно с ТБ, у остальных — до верификации диагноза ТБ. Дизайн исследования предусматривал сбор анамнеза, клиническое обследование, рентгенологические и микробиологические исследования согласно Национальному клиническому протоколу. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 13 с использованием χ^2 -критерия и теста Манна–Уитни, а также сравнительных, синтезированных и дискретных методов.

Результаты и обсуждение. В Республике Молдова отмечена эпидемия ТБ и диабета: 12,3 % населения страдает СД или имеет сниженную толерантность к глюкозе, примерно в 5 % случаев ТБ легких диагностируют СД. Начиная с 2018 г., пациентов с СД, относящихся к группе риска, ежегодно проверяют на ТБ, количество выявленных таким образом пациентов составляет 65 %. Исследования показали, что пациенты с СД, который сопровождается осложнениями у лиц старше 45 лет, имеют повышенный риск заболевания ТБ. Низкую эффективность лечения (смертность — 17 %, прерванное лечение — 15 % и неудача лечения — 9 % случаев) можно объяснить осложнениями течения коморбидной патологии.

Выводы. Факторами риска возникновения ТБ у больных СД являются заболевания и связанные с ним осложнения, а также возраст старше 45 лет. Чаще всего пациентов с ТБ и сопутствующим диабетом выявляют с помощью активного скрининга. Отмечена низкая эффективность лечения и неблагоприятный прогноз течения туберкулеза при коморбидности с сахарным диабетом.

Ключевые слова: туберкулез, факторы риска, сахарный диабет.

Контактна інформація:

Леснік Євеліна Володимирівна, к. мед. н., асист. кафедри пневмофтизіології
MD 2001, Республіка Молдова, м. Кишинів, бульв. Штефан чел Маре, 165
E-mail: evelinalesnic@yahoo.com.

Стаття надійшла до редакції 17 квітня 2019 р.



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

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

Діагностично-лікувальні властивості відеоторакоскопії

Нині широкого розповсюдження в світі набула відеоасистована торакальна хірургія (ВАТС) — з англійської video assisted thoracic surgery (VATS). Цей метод включає в себе методику відеоторакоскопічного (ВТС) втручання шляхом установлення торакопортів.

Мета роботи — ознайомитися з лікувально-діагностичними можливостями ВТС втручань для диференціальної діагностики захворювань органів грудної порожнини на прикладі досвіду клініки.

Матеріали та методи. Проаналізовано наслідки 1634 ВТС і ВАТС втручань за період від 2008 до 2018 р., виконаних у відділенні торакальної хірургії і інвазивних методів діагностики ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України».

Результати та обговорення. *Екссудативний плеврит.* Діагностична ефективність ВТС біопсії плеври становила 99,3 %.

Синдром легеневої дисемінації. Показники чутливості, діагностичної цінності і результативності ВТС і ВАТС біопсії легені при синдромі легеневої дисемінації були високими: при ВТС біопсії — 98,0; 99,0 та 95,2 %, а при ВАТС — 94,7; 100,0 та 94,7 % відповідно.

Синдром внутрішньогрудної лімфаденопатії. Рівень незбігу клінічного і патогістологічного діагнозів становив 60,6 %, у 70,7 % випадків він призвів до помилкового лікування. Показники чутливості, діагностичної цінності і результативності: при ВТС біопсії — 90,2; 96,2 та 92,3 %, а при ВАТС — 93,7; 97,1 та 94,2 % відповідно.

Випітний перикардит. ВТС біопсію перикарда з його фенестрацією проведено 20 (1,6 %) пацієнтам, найчастіше (55,0 % випадків) спостерігався у разі системних захворювань сполучної тканини.

Периферичні утворення легені. Було виконано 230 відеоторакоскопічних резекційних оперативних втручань та 34 трансторакальні голкові біопсії легені. Інформативність способу становила 100 %.

Новоутворення межистиння. Виконано 86 оперативних втручань з приводу згаданої нозології. ВТС видалення новоутворень проведено в 17 (19,8 %) спостереженнях, у 69 (80,2 %) виконано біопсію.

Пневмоторакс і бульозна емфізема. Виконано 69 ВТС резекцій бул легені за допомогою ендоскопічного зшивального апарату в поєднанні з термохімічним плевродезом або паріетальною плевректомією. Рівень післяопераційних ускладнень — 5,0 % (82 випадки). Рівень післяопераційної летальності — 4 (0,2 %) випадки.

Висновки. ВТС втручання відіграють важливу роль у діагностиці і лікуванні різних патологій органів грудної порожнини в результаті біопсії з гістологічним дослідженням, їх можна розглядати як альтернативу торакотомії. Втручання є малотравматичним і перспективним методом діагностики та хірургічного лікування захворювань органів грудної порожнини.

Ключові слова

Відеоторакоскопія, відеоасистована торакальна хірургія, біопсія.

Сучасний етап розвитку хірургії, зокрема торакальної, вимагає меншої травматичнос-

ті оперативних втручань за збереження їхньої ефективності порівняно з відкритими операціями. Використання волокнистої оптики в медичній практиці вже давно стало нормою і дає змогу малоінвазивно проводити діагностику і лікування багатьох захворювань, які раніше потребували

травматичних хірургічних втручань. Так, біопсію легені проводили через торакотомний доступ [8], що супроводжувалося тривалим больовим синдромом і зниженням працездатності пацієнта. І досі в багатьох регіонах України такі маніпуляції, як резекція були легені, біопсія внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, біопсія легені тощо, виконують через торакотомію, що є основною причиною частих відмов пацієнтів від подібних маніпуляцій і відповідно — призначення емпіричного лікування, яке не завжди дає бажаний результат. Консервативна терапія без морфологічного підтвердження діагнозу при багатьох захворюваннях органів грудної порожнини може призвести до втрати часу і прогресування процесу, що особливо небезпечно для онкологічних хворих, та сприяти побічній дії фармакологічних препаратів. Так, призначення хворому на туберкульоз легень глюкокортикоїдів (які, наприклад, використовують для лікування саркоїдозу) може спричинити швидке прогресування захворювання [11].

Значного поширення в світі набула відеоасистована торакальна хірургія — з англійської *video assisted thoracic surgery (VATS)* [10]. Згаданий метод включає в себе методику відеоторакоскопічного (ВТС) втручання шляхом постановки торакопортів. Її можна використовувати для диференціальної діагностики патології органів грудної порожнини. Такий вид діагностики досить інформативний, адже дає змогу не лише взяти потрібну кількість біопсійного матеріалу, а й візуалізувати сам патологічний процес, оцінити зміни в легенях та прилеглих тканинах [3]. Втручання виконують під загальним знеболенням, воно супроводжується задовільною візуалізацією самого процесу, що значно знижує інтраопераційні та післяопераційні ризики [9]. Можливе виконання також відеоасистованої торакотомії (ВАТС), що передбачає проведення мінітораотомії з відеопідтримкою [7]. Загалом методи ВТС набувають значного розповсюдження у торакальних хірургів, що пояснюється невеликим травматизмом і задовільним косметичним ефектом.

Найчастіше ВТС використовують для диференціальної діагностики таких патологічних станів:

- плеврального випоту (ПВ) різної етіології;
- синдрому внутрішньогрудної лімфаденопатії (СВГЛ) неясного генезу;
- синдрому легеневої дисемінації (СЛД) неясного генезу;
- випітного перикардиту (ВП) різної етіології;
- периферичних утворень легені (ПУЛ);
- новоутворення межистіння (НМ);

– пневмотораксу і бульозної емфіземи (ПТ і БЕ).

За всіх згаданих вище нозологій неможливо чітко розділити діагностичну і лікувальну складові ВТС втручань. Основною метою ВТС у цьому разі є отримання біопсійного матеріалу, але, скажімо, при ПВ паралельно з біопсією плеври виконують пневмоліз і санацію плевральної порожнини [2], а при ВП здійснюють фенестрацію перикарда, що призводить до декомпресії в його порожнині, зниження загрози тампонади серця та значно полегшує стан хворого. До того ж згадані нозології часто бувають одночасно у одного і того ж пацієнта. Так, СВГЛ часто поєднується із СЛД, рідше з ПВ, ще рідше, але такі випадки було зафіксовано, коли СВГЛ поєднувався з ВП. Тому ВТС втручання дає змогу провести адекватну диференціальну діагностику багатьох патологічних станів органів грудної порожнини, визначити провідний синдром і ще до отримання результатів патогістологічного дослідження розпочати адекватну терапію [6].

Мета роботи — ознайомити лікарів різних спеціальностей з лікувально-діагностичними можливостями відеоторакоскопічного втручання для диференціальної діагностики захворювань органів грудної порожнини на прикладі досвіду клініки.

Матеріали та методи

Проаналізовано результати 1634 ВТС і ВАТС втручань у період від 2008 до 2018 р., проведених у відділенні торакальної хірургії і інвазивних методів діагностики ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМНУ). У групі спостереження переважали чоловіки — 1003 (61,4%), жінок було 631 (38,6%). У віці 18–29 років було 644 (39,4%) пацієнти, 30–50 років — 565 (34,6%) і старших за 50 років — 425 (26,0%). Супутню патологію виявлено у 27,4% пацієнтів. Усім проводили загальноклінічні лабораторні дослідження, рентгенографію і спіральну комп'ютерну томографію органів грудної порожнини, мікроскопічне і бактеріологічне дослідження харкотиння, цитологічне і гістологічне дослідження біопсійного матеріалу (табл. 1).

Отже, найчастіше ВТС виконували при ексудативному плевриті (ЕП) різної етіології. ВП зустрічався найменше, що пояснюється основним (пульмонологічним) профілем клініки. Належить зазначити, що різні види патології поєднувалися в 309 (18,9%) випадках.

Результати та обговорення

Плевральний випіт. Основною метою ВТС при ПВ є візуальна оцінка стану плевральної порож-

Таблиця 1. Розподіл прооперованих хворих за видом патології

Вид патології	Абс.	%
Плевральний випіт	920	56,3
Синдром легеневої дисемінації	143	8,4
Синдром внутрішньогрудної лімфаденопатії	132	8,1
Випітний перикардит	20	0,1
Периферичні утворення легені	264	16,2
Новоутворення межистіння	86	5,3
Пневмоторакс і бульозна емфізема	69	4,2
Разом	1634	100

Таблиця 2. Етіологічна структура плевральних випотів

Етіологія	Абс.	%
Туберкульозний плеврит	385	41,9
Неспецифічний плеврит	240	26,1
Метастатичний плеврит	194	21,1
Плеврит при колагенозах	65	7,1
Кардіогенний, нефрогенний випіт, ПВ при цирозі печінки (гідроторакс)	36	3,9
Разом	920	100

нини з прицільною біопсією плеври для цитологічного, бактеріологічного і гістологічного досліджень [2]. Також під час цієї операції виконують пневмоліз, санацію плевральної порожнини, адекватне її дренивання та видаляють фібринові нашарування [1]. Розподіл хворих з ПВ за етіологічною структурою наведено в табл. 2.

Найбільше виконано операцій з приводу туберкульозного плевриту, що пояснюється як спеціалізацією клініки, так і відбором пацієнтів на доклінічному етапі. У 46 (5,0%) випадках ВТС проводили пацієнтам зі вже встановленим діагнозом туберкульозного ЕП. Метою цієї операції, окрім уточнення діагнозу, було формування монопорожнини через виразний злуковий процес з наступним адекватним дрениванням плевральної порожнини. Це давало змогу провести профілактику хронізації процесу.

Неспецифічний ЕП (метапневмонічний або парапневмонічний) спостерігався в 240 (26,1%) хворих і супроводжувався виразною запальною реакцією організму. Зазвичай після адекватної санації плевральної порожнини і призначення антибактеріальних препаратів (з урахуванням бактеріограми) стан хворих швидко поліпшувався.

Третє місце в етіологічній структурі ЕП займає метастатичне ураження плеври. Таким пацієнтам після ВТС виконували термохімічний. Зазвичай після встановлення етіології ЕП, припинення ексудації, видалення дренажів та нормалізації

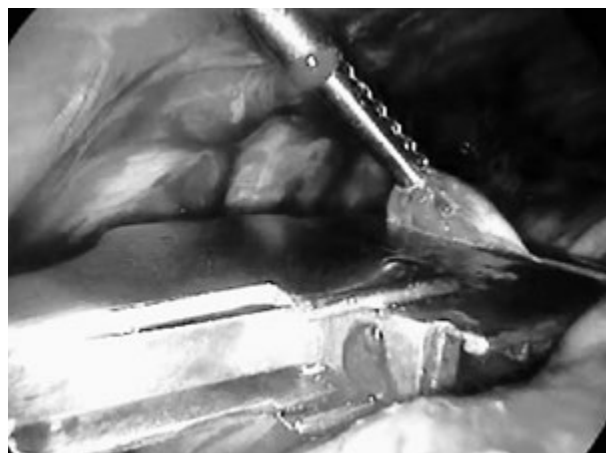


Рис. 1. ВТС біопсія легені зшивальним апаратом УС-30

стану хворого скеровували у відповідні спеціалізовані медичні заклади для подальшого лікування.

Діагностика ЕП при колагенозах була складною через неспецифічні морфологічні зміни на плеврі, а тому в таких випадках у всіх пацієнтів з підозрою на системне ураження сполучної тканини досліджували ревматологічну панель і призначали консультацію ревматолога.

Випадки кардіогенного та інших гідротораксів спостерігалися рідко, бо така патологія дуже симптомоспецифічна, і тому потреба в ВТС біопсії плеври в таких випадках була незначною.

Загалом діагностична ефективність ВТС біопсії плеври становила 99,3%. Щодо діагностичної ефективності, то в разі закритої трансторакальної біопсії парієтальної плеври вона становить $\approx 88,0\%$, а біопсії плеври за звичайної торакоскопії сягає $\approx 92,0\%$ (за даними клініки).

Синдром легеневої дисемінації. Найефективнішим способом проведення ВТС біопсії легені при СЛД є використання ендоскопічних зшивальних апаратів [4], проте з метою економії в клініці було розроблено кілька методик біопсії легені, які не потребують використання дорогіших розхідних матеріалів.

Один зі способів ВТС біопсії легені виконували шляхом уведення в плевральну порожнину через розширений торакопорт зшивального апарата УС-30 (рис. 1).

Над ділянкою майбутньої біопсії встановлювали 3-й торакопорт, і через нього з допомогою затискача Кохера підтягували легеню. Здійснювали крайову резекцію легені таким чином, щоб механічний шов не потрапляв на осередки дисемінації. Отриманий біоптат легені скеровували на мікробіологічне, цитологічне і гістологічне дослідження. Після цього механічний шов укріплювали медичним альфа-ціанакрилатним клеєм, ушивали лише м'які тканини розширено-



Рис. 2. Витягування легеневої паренхіми назовні через торакопорт



Рис. 3. Момент біопсії лімфатичного вузла

го торакопорту і здійснювали ендоскопічний контроль аеро- та гемостазу. Операцію закінчували дренажуванням плевральної порожнини.

Означена методика недорога, її використовували при дрібноосередковій дисемінації без злуккового процесу в плевральній порожнині у хворих астеничної або нормостеничної будови тіла.

Ще один зі способів ВТС біопсії легені виконували так. Хворому із СЛД неясного генезу виконували ВТС за загальними правилами торакальної хірургії. Після встановлення першого торакопорту візуально визначали ділянку легені з патологічними змінами, що була найближче розташована до грудної стінки. В цьому місці грудної клітки встановлювали другий торакопорт, і через нього з допомогою затискача витягували легеневу паренхіму з осередками дисемінації назовні (рис. 2).

Пальпаторно уточнювали місце біопсії і виконували з допомогою зшивального апарата УС-30 крайову резекцію ураженого відділу легені таким чином, щоб механічний шов не потрапляв на осередки дисемінації.

Таку методику частіше застосовували в астеничних пацієнтів у разі локалізації осередків дисемінації в кортикальних шарах легені.

Отже, можна зробити такий висновок:

- рівень незбігу клінічного і патогістологічного діагнозів при СЛД становив 57,3%;
- у разі діагнозу, встановленого на підставі лабораторних і клініко-рентгенологічних даних без патогістологічної верифікації етіології СЛД, адекватну етіотропну терапію отримували лише 31,5% хворих, тоді як в 68,5% випадках лікування не відповідало етіології основного захворювання;
- у разі всіх помилково встановлених діагнозів при СЛД найчастіше був саркоїдоз легень — 69,9%.

Таблиця 3. Етіологічна структура легеневої дисемінації

Етіологія	Абс.	%
Саркоїдоз	66	46,1
Канцероматоз	31	21,7
Інтерстиційне або гранулематозне ураження легень (за винятком туберкульозу), зокрема пухлинні за системної патології	21	14,7
Туберкульоз	10	7,0
Інший заключний клінічний діагноз, що не підпадає під критерії перших чотирьох груп	15	10,5
Разом	143	100

Загалом показники чутливості, діагностичної цінності і результативності ВТС і ВАТС біопсії легені при СЛД були високими і суттєво не відрізнялися. Вони становили при ВТС біопсії 98,0; 99,0 та 95,2%, а при ВАТС — 94,7; 100,0 і 94,7% відповідно.

Синдром внутрішньогрудної лімфаденопатії. Методика проведення ВТС біопсії внутрішньогрудних лімфатичних вузлів характеризується поступовим виділенням і видаленням збільшеного лімфатичного вузла (вузлів) [12] (рис. 3).

Великої уваги при ВТС біопсії внутрішньогрудних лімфатичних вузлів надають досягненню гемостазу в ложі видаленого лімфатичного вузла. З цією метою місцево використовували гемостатичну губку, альфа-ціанакрилатний клей, перекис водню, амінокапронову кислоту тощо.

Етіологічну структуру СВГЛ наведено в табл. 4. У процесі вивчення і аналізу результатів діагностики СВГЛ встановлено:

- рівень незбігу клінічного і патогістологічного діагнозів при СВГЛ становив 60,6%;
- у разі встановлення діагнозу на підставі лабораторних і клініко-рентгенологічних даних

Таблиця 4. Етіологічна структура внутрішньогрудної лімфаденопатії

Етіологія	Абс.	%
Саркоїдоз	60	45,5
Онкогематологічне ураження	40	30,3
Метастатичне ураження	17	12,9
Туберкульоз	10	7,6
Неспецифічне ураження	5	3,8
Разом	132	100

Таблиця 6. Етіологічна структура периферичних утворень легені

Етіологія	Абс.	%
Туберкулома	144	54,5
Злоякісна пухлина (солітарний метастаз, периферичний рак легені)	21	8,0
Доброякісна пухлина (гамартома, хондрома, гамартохондрома)	97	36,7
Міцетом	1	0,4
Блокований мікроабсцес легені	1	0,4
Разом	264	100

без патогістологічної верифікації етіології патологічного процесу адекватну терапію отримували лише 25,0% хворих, тоді як у 75,0% випадків лікування не відповідало основному діагнозу;

- у 70,7% випадків помилкового лікування діагностовано саркоїдоз, тобто хворим призначали глюкокортикостероїдні препарати.

Показники чутливості, діагностичної цінності і результативності ВТС і ВАТС біопсії лімфатичних вузлів при СВГЛ були такими: при ВТС біопсії — 90,2; 96,2 та 92,3%, а при ВАТС — 93,7; 97,1 та 94,2% відповідно.

Випітний перикардит. ВТС біопсію перикарда з його фенестрацією проведено у 20 (1,6%) пацієнтів. У 17 (85,0%) випадках ВП поєднували з іншими патологічними процесами в грудній клітці (з ПВ, легеневою дисемінацією, новоутворенням межистіння тощо). У цього контингенту хворих виникали певні труднощі в плані анестезіологічного забезпечення, а тому одразу після входження в плевральну порожнину проводили фенестрацію перикарда з евакуацією його вмісту, а тоді вже здійснювали інші хірургічні маніпуляції [1]. В половині випадків оперативне втручання закінчувалося дренажуванням порожнини перикарда. В 5 (25,0%) випадках виконано часткову перикардектомію.

Етіологію ВП наведено в табл. 5.

Отже, найчастіше (55,0%) ВП зустрічався у разі системних захворювань сполучної тканини.

Таблиця 5. Етіологічна структура випітних перикардитів

Етіологія	Абс.	%
Колагеноз	11	55,0
Метастатичне ураження	4	20,0
Туберкульоз	3	15,0
Неспецифічне ураження	1	5,0
Мезотеліома перикарда	1	5,0
Разом	20	100

Таблиця 7. Етіологічна структура новоутворень середостіння

Етіологія	Абс.	%
Злоякісна тимом	31	36,0
Рак тимуса	4	4,7
Лімфогранулематоз тимуса	3	3,5
Лімфосаркома	4	4,7
Доброякісні процеси (тератома, ліпома середостіння, кіста перикарда)	44	51,2
Разом	86	100

У всіх цих випадках він поєднувався з мінімальним ЕП; у 6 (54,5%) пацієнтів остаточний діагноз встановлено лише після дослідження ревматологічної панелі. Інші випадки ВП були поодинокими, а тому їхній аналіз не буде вірогідним.

Периферичні утворення легені. За згаданої патології виконано 264 відеоторакоскопічних резекційних оперативних втручань. З них атипична сегментектомія становила 160 (69,6%), типова резекція сегмента легені — 70 (30,4%). Під відеоторакоскопічним контролем виконано 34 трансторакальні голкові біопсії легені. Операцію виконували астенічним і літнім пацієнтам з високим ризиком оперативного втручання. Інформативність згаданого способу в нашому спостереженні сягала 100% (табл. 6).

Отже, найчастіше (54,5%) периферичне утворення було представлено туберкуломою. На другому місці відеоторакоскопічна біопсія і видалення доброякісних новоутворень легені — 97 (36,7%) випадків. Відеоторакоскопічна біопсія легені, зокрема трансторакальна голкова, дала змогу морфологічно верифікувати злоякісні процеси у 21 (8,0%) випадку.

Новоутворення межистіння. У нашому відділенні виконано 86 оперативних втручань з приводу означеної нозології. ВТС видалення новоутворень проведено в 17 (19,8%) спостереженнях, у 69 (80,2%) виконано біопсію (табл. 7).

Новоутворення середостіння тривалий період перебігають без клінічних виявів, і часто їх вияв-

ляють випадково під час профілактичних оглядів або звернення пацієнтів з приводу іншої патології [1]. За досліджуваній період прооперовано 86 пацієнтів з цією патологією. ВТС біопсія є ефективним методом встановлення діагнозу. У нашому дослідженні доброякісні новоутворення середостіння виявлено у 44 (51,2%) хворих, з них у 17 (19,8%) видалено ці структури. Злоякісну тимому діагностовано у 31 (36,0%) пацієнта, у 1 хворого двічі виконували відеоторакоскопічну метастазектомію з приводу згаданої патології. Рак тимуса був морфологічно підтверджений в 4 (4,7%) спостереженнях, в одному випадку другим етапом виконано стернотомію з видаленням пухлини тимуса і резекцією S3 правої легені.

Пневмоторакс і бульозна емфізема. Пацієнти з бульозною емфіземою довгий період можуть не здогадуватися про патологію і дізнатися про неї за такого ускладнення, як спонтанний пневмоторакс [5]. У нашому відділенні виконано 69 оперативних втручань з приводу цієї патології. ВТС резекція бул легень за допомогою ендоскопічного зшивального апарату була поєднана з термхімічним плевродезом або парієтальною плевроектомією (апикальною або тотальною). В нашій клініці для профілактики геморагічних ускладнень і полегшення відокремлення парієтальної плеври від грудної стінки використовують гідро-препарування шляхом трансторакального голкового нагнітання розчину амінокапронової кислоти. У процесі спостереження до 2 років рецидиву пневмотораксу на стороні операції не зафіксовано.

Роботу виконано за рахунок державного бюджету.

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

Список літератури

1. Бисенков Л.Н. и др. Торакальная хирургия: руководство для врачей.— СПб: ЭЛБИ-5 СПб, 2004.— 928 с.
2. Бодня В.Н. Видеоторакоскопическое лечение хронической эмпиемы плевры: автореф. дис. ...канд. мед. наук; Кубанский государственный медицинский университет.— Краснодар, 2000.— 21 с.
3. Гаврусик В.К. и др. Хирургическая биопсия легкого — золотой стандарт диагностики идиопатических интерстициальных пневмоний? // Укр. пульмонолог. журн.— 2010.— № 3.— С. 14–18.
4. Грубник В.В. и др. Возможности разных хирургических технологий при выполнении видеоторакоскопических резекций легкого // Хірургія України.— 2014.— № 4.— С. 53–57.
5. Полянцев А.А. Современные подходы к хирургическому лечению спонтанного пневмоторакса // Вестник ВолГМУ.— 2014.— № 2 (50).— С. 51–54.
6. Пономарева Е.Ю. и др. Трудности диагностики при диссеминированных процессах в легких // Клиническая медицина.— 2013.— № 7.— С. 61–66.
7. Сушко А.А., Можейко М.А., Гаврусик В.З. Миниинвазивная хирургия пневмоторакса // Журнал Гродненского медицинского университета.— 2014.— № 3.— С. 21–23.
8. Фергюсон М.К. Атлас торакальной хирургии: пер. с англ. / Под ред. М.И. Перельмана, О.О. Ясногородского.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.— 304 с.
9. Ambrogio V., Mineo T.C. VATS biopsy for undetermined interstitial lung disease under non-general anesthesia: comparison between uniportal approach under intercostal block vs. three-ports in epidural anesthesia // J. Thorac. Dis.— 2014.— Vol. 6 (9).— P. 888–895.
10. Blanco M., Obeso G.A., Duran J.C. Surgical lung biopsy for diffuse lung disease: our experience in the last 15 years // Rev. Port. Pneumol.— 2013.— Vol. 19 (2).— P. 59–64.
11. Kayatta M.O. et al. Surgical biopsy of suspected interstitial lung disease is superior to radiographic diagnosis // Ann. Thorac. Surg.— 2013.— Vol. 96(2).— P. 399–401.
12. Luo Q. et al. The diagnosis efficacy and safety of video-assisted thoracoscopy surgery (VATS) in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study // J. Thorac. Dis.— 2013.— Vol. 5 (3).— P. 283–288.

Ю.И. Фещенко, Н.С. Опанасенко, Б.Н. Коник, А.В. Терешкович, С.М. Шалагай, Л.И. Леванда, М.Ю. Шамрай, М.И. Каленыченко, В.И. Лысенко

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

Лечебно-диагностические возможности видеоторакоскопии

В наше время широкое распространение в мире получила видеоассистированная торакальная хирургия (ВАТС) — с английского video assisted thoracic surgery (VATS). Данный метод включает в себя методику видеоторакоскопического (ВТС) вмешательства путем постановки торакопортов.

Цель работы — ознакомить с лечебно-диагностическими возможностями ВТС вмешательств для дифференциальной диагностики заболеваний органов грудной полости на примере опыта клиники.

Материалы и методы. Проанализированы результаты 1634 ВТС и ВАТС вмешательств в период с 2008 по 2018 г., проведенных в отделении торакальной хирургии и инвазивных методов диагностики ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины».

Результаты и обсуждение. *Экссудативный плеврит.* Диагностическая эффективность ВТС биопсии плевры составила 99,3%.

Синдром легочной диссеминации. Показатели чувствительности, диагностической ценности и результативности ВТС и ВАТС биопсии легкого при синдроме легочной диссеминации были высокими: при ВТС биопсии — 98,0; 99,0 и 95,2%, а при ВАТС — 94,7; 100,0 и 94,7% соответственно.

Синдром внутригрудной лимфаденопатии. Уровень несовпадения клинического и патогистологического диагнозов составил 60,6%, в 70,7% случаев он привел к ошибочному лечению. Показатели чувствительности, диагностической ценности и результативности: при ВТС биопсии — 90,2; 96,2 и 92,3%, а при ВАТС — 93,7; 97,1 и 94,2% соответственно.

Экссудативный перикардит. ВТС биопсия перикарда с его фенестрацией была проведена 20 (1,6%) пациентам, чаще всего (55,0%) встречался при системных заболеваниях соединительной ткани.

Периферические образования легких. Было выполнено 230 видеоторакоскопических резекционных оперативных вмешательств и 34 трансторакальные игольчатые биопсии легкого. Информативность данного способа составила 100%.

Новообразования средостения. Выполнено 86 оперативных вмешательств по поводу данной нозологии. ВТС удаления новообразований проведено в 17 (19,8%) наблюдениях, в 69 (80,2%) была выполнена биопсия.

Пневмоторакс и буллезная эмфизема. Выполнено 69 ВТС резекции булл легких с помощью эндоскопического сшивающего аппарата в сочетании с термохимическим плевродезом или париеальной плеврэктомией. Уровень послеоперационных осложнений — 5,0% (82 случая). Уровень послеоперационной летальности — 4 (0,2%) случая.

Выводы. ВТС вмешательства играют важную роль в диагностике и лечении различных патологий органов грудной полости в результате биопсии с гистологическим исследованием, их можно рассматривать как альтернативу торакотомии. Вмешательства являются малотравматичными и перспективными методами диагностики и хирургического лечения заболеваний органов грудной полости.

Ключевые слова: видеоторакоскопия, видеоассистированная торакальная хирургия, биопсия.

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

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

Diagnostic and treatment properties of videotroscopy

In our time, video-assisted thoracic surgery — from English video assisted thoracic surgery (VATS) — has become widespread in the world. This method involves the technique of videotoroscopic (VTS) interference by the production of thoracoforms.

Objective — to get know the medical and diagnostic capabilities of the VTS for the differential diagnosis of diseases of the organs of the chest cavity on the example of the clinical experience.

Materials and methods. The results of 1634 VTS and VATS interferences during the period from 2008 to 2018, which were conducted at the Department of Thoracic Surgery and Invasive Diagnostic Methods of the National Institute of Phthiology and Pulmonology named after FG Yanovsky AMS of Ukraine, are analyzed.

Results and discussion. Exudative pleurisy. Diagnostic efficacy of VTS in the pleural biopsy was 99.3 %. Pulmonary dissemination syndrome. Indicators of sensitivity, diagnostic value and efficacy of the VTS and VATS of the lung biopsy with PDS were high: with VTS 98, 99.0, 95.2 %, and with VATS 98.7, 100.0, 94, 7 % respectively.

Intra-thoracic lymphadenopathy syndrome. The incompatibility level of clinical and histopathological diagnoses with ITLS was 60.6 %, in 70.7 % it led to erroneous treatment. Indicators of sensitivity, diagnostic value and performance: with VTS biopsy 90.2, 96.2, 92.3 %, and with VATS — 93.7, 97.1, 94.2 % respectively.

Outbreak pericarditis. A VTS biopsy of the pericardium with its fenestration was carried out in 20 (1.6 %) patients, most often (11 (55.0 %) cases) EP occurred in systemic connective tissue diseases.

Peripheral formation of the lungs. 230 videothoroscopic resection surgical interventions were performed and 34 transthoracic needle-like biopsies of the lung, the information content of this method, in our observation was 100 %.

Neoplasms of the mediastinum. 86 surgical interventions for this nosology were performed. The VTS of neoplasm removal was performed in 17 (19.8 %) observations, in 69 (80.2 %) a biopsy was performed.

Pneumothorax and bullous emphysema. Pneumothorax and bullous emphysema. Completed 69 VTS resection of the lungs with an endoscopic stapler, in combination with thermo-chemical pleurodesis or parietal pleurectomy. The level of postoperative complications was 5.0 % (82 cases). The level of postoperative mortality was 4 (0.2 %).

Conclusions. VTC interventions play an important role in the diagnosis and treatment of various pathologies of the chest cavity as a result of biopsy with histological examination, they can be considered as an alternative to thoracotomy. Intervention is a low-impact and promising diagnostic and surgical treatment of diseases of the chest cavity organs.

Key words: video thoracoscopy, thoracic surgery video-video, biopsy.

Контактна інформація:

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

Стаття надійшла до редакції 27 травня 2019 р.



И.В. Лискина¹, Л.М. Загаба¹, О.Д. Николаева²

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

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

Патология легких и причины смерти среди госпитализированных взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией: патологоанатомический анализ

Цель работы — проанализировать истории болезни, данные клинико-лабораторных исследований и материалы аутопсий умерших в стационаре ВИЧ-инфицированных взрослых, оценить уровень совпадений и несоответствия клинического и патологоанатомического диагнозов.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование летальных исходов в клинике Национального института фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины с верифицированным диагнозом ВИЧ-инфекции за 5-летний период. Всего за указанный период умерло 157 лиц, из них 20 (12,7%) с ВИЧ-инфекцией. Проанализирован ряд клинико-анамнестических данных и лабораторные показатели, приведенные в истории болезни пациентов, а также результаты макроскопического и микроскопического исследования при аутопсии согласно протоколам вскрытий. Выполнено сопоставление заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов. Установлена основная причина смерти в каждом случае. Учитывали стадию ВИЧ-инфекции на момент госпитализации пациентов и время ее выявления.

Результаты и обсуждение. Среди всех умерших пациентов с ВИЧ-инфекцией наиболее частым диагнозом основного вторичного заболевания была пневмоцистная пневмония — 12 (60,0) % случаев, причем она достаточно часто (10 случаев (83,3%)) сочеталась с другими инфекциями — грибковой, прижизненно не идентифицированной (2 случая), цитомегаловирусной инфекцией (4), микобактериозом (1), аспергиллезом (2), генерализованным туберкулезом (1). Только в 2 случаях без аутопсии был установлен диагноз пневмоцистной пневмонии без указания других значимых патологий легких. В остальных случаях диагностированы микобактериальная инфекция (5 случаев (25,0%)), в том числе по 2 случая верифицированного туберкулеза, криптококковой инфекции, инвазивного аспергиллеза, гепатита С и грибковой инфекции без лабораторной верификации конкретного инфекта. Летальный исход произошел на стадии СПИДа при уровне CD4⁺-клеток < 250 кл./мкл. Количество случаев несоответствия заключительного клинического и патологоанатомического диагноза по результатам аутопсии составило 6 (54,5%) из 11. В 5 случаях из 6 это было связано с развитием грибковой/микобактериальной инфекции. Практически у всех умерших больных было значительное количество как фоновых заболеваний, так и сопутствующей патологии, что весьма затрудняло их своевременную прижизненную диагностику.

Выводы. Патологоанатомический анализ летальных исходов у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией в высокоспециализированном стационаре показал, что в 70 % случаев имела место сочетанная или конкурирующая патология как основная причина смерти. В настоящее время удельный вес туберкулезного поражения как основного смертельного заболевания уменьшился, а возросло количество грибковых инфекций. Для дифференциальной диагностики поражений легких при ВИЧ-ассоциированных заболеваниях необходимо использовать широкий спектр современных методов исследования биологического материала для выявления одного или нескольких этиологических агентов и адекватной оценки активности воспалительных изменений, вызванных разными возбудителями.

Ключевые слова

ВИЧ-инфекция, аутопсия, патология легких, сочетанные инфекции.

ВИЧ-инфекция по-прежнему остается актуальной проблемой для всего мирового сообщества [7]. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) стал причиной 35 млн смертей. В 2016 г. зарегистрировано почти 2 млн случаев инфекции [18]. ВИЧ-инфекция разрушает иммунную систему, что провоцирует у инфицированных лиц высокий риск развития вторичных инфекций и злокачественных новообразований. Использование антиретровирусной терапии способствовало превращению СПИДа из смертного приговора в хроническое управляемое заболевание, тогда как причины смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов становятся более разнообразными [26].

По оценкам экспертов, с 2014 г. эпидемиологическая ситуация в Украине стремительно ухудшается. Один из основных индикаторов, по которым отслеживают развитие эпидемии, — количество новых случаев ВИЧ-инфекции. За 2017 г. этот показатель вырос на 6,6% по сравнению с 2016 г., что соответствует динамике эпидемии примерно 10 лет назад.

Украина сохраняет лидерство в Европе по масштабам распространения ВИЧ-инфекции. По оценкам экспертов UNAIDS, в нашей стране с ВИЧ-инфекцией живут около 240 тыс. лиц, и только каждый второй знает о своем диагнозе. По состоянию на 1 мая 2018 г., на учете в Украине состояло 143 766 ВИЧ-позитивных пациентов [14].

С каждым годом увеличивается количество пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции с развитием вторичных заболеваний, требующих интенсивной стационарной медицинской помощи. Именно вторичные заболевания являются основной причиной летального исхода у больных на стадии СПИДа. Оппортунистические инфекции продолжают оставаться проблемой по нескольким причинам: пациенты, не зная об инфицировании, обращаются за медицинской помощью поздно, когда индикатором болезни уже становятся вторичные заболевания; некоторые пациенты отказываются от антиретровирусной терапии из-за психосоциологических или экономических факторов; некоторые пациенты не имеют приверженности к терапии. Полиморфизм клинических проявлений, полиорганность поражений, характерные для ВИЧ-инфекции, сочетание вторичных заболеваний, особенности их клинических проявлений на фоне выраженной иммуносупрессии существенно затрудняют своевременную диагностику этих инфекций, что является причиной неадекватного лечения и часто приводит к летальному исходу [7].

Иммуносупрессия у ВИЧ-инфицированных больных сопровождается активацией инфекций

с развитием вторичных ВИЧ-ассоциированных заболеваний с преимущественным поражением легких (до 80%). Их доля в структуре вторичных заболеваний в России достигает 89%. Среди ВИЧ-ассоциированных инфекций лидирует туберкулез (20,0—53,9%) [15]. Кроме того, все чаще клинически регистрируют сочетанное течение нескольких оппортунистических инфекций (от 8,0 до 28,7% случаев), а их клиническая диагностика обычно крайне затруднена. Данные о посмертном выявлении сочетанных инфекций у лиц с иммуносупрессией и особенностях их морфологического выявления немногочисленны [5].

Известно, что группу заболеваний системы органов дыхания составляют разные по происхождению и клинической картине патологические процессы, являющиеся в большинстве случаев непосредственной причиной смерти больных с ВИЧ-инфекцией. Частота данной патологии среди госпитализированных больных составляет более 60%. Как уже упоминалось, наиболее часто из вторичных заболеваний органов дыхания встречается туберкулез (до 66,5%), который может возникнуть на любой стадии ВИЧ-инфекции и при любом количестве CD4⁺-лимфоцитов. За последние 15 лет количество больных активным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, возросло в 50 раз, а частота инфицирования микобактериями туберкулеза органов дыхания среди пациентов с ко-инфекцией составила 90% [4, 20, 21]. У 58% больных с наличием сочетанной патологии ведущей причиной смерти явился туберкулез, а смертность от туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных более чем в 10 раз превышает аналогичный показатель среди всего населения [8]. Пневмоцистная, цитомегаловирусная пневмония и пневмонии другой этиологии встречаются значительно реже (до 7,1%) [6, 8—11]. Однако нередко причины летального исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией остаются неизвестными, что свидетельствует о низком уровне диагностики этой группы инфекций, частично обусловленном несовершенством лабораторной базы, а частично — недостаточным знанием врачами особенностей течения поражений легких у больных ВИЧ-инфекцией [3, 12, 13].

Этиологический спектр и тяжесть поражения нижних дыхательных путей у больных с ВИЧ-инфекцией, как правило, зависит от количества CD4⁺-лимфоцитов в крови. При количестве CD4⁺-лимфоцитов в крови более 500 кл./мкл чаще всего встречаются бактериальные бронхиты и пневмонии, от 500 до 200 кл./мкл — бактериальная пневмония и туберкулез легких, менее 200 кл./мкл — цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, пневмоцистоз, токсоплазмоз [1, 2]. Эти

данные свидетельствуют о необходимости продолжения как клинических, так и патологоанатомических исследований легочной патологии вторичного характера у ВИЧ-инфицированных пациентов с целью улучшения своевременной диагностики и предотвращения неблагоприятных исходов заболевания.

Цель работы — проанализировать истории болезни, данные клинико-лабораторных исследований и материалы аутопсий умерших в стационаре ВИЧ-инфицированных взрослых, оценить уровень совпадений и несоответствия клинического и патологоанатомического диагнозов.

Материалы и методы

За 5-летний период (с 2014 по 2018 гг.) в клинике ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины» умерло 157 больных. Выполнено 93 аутопсии. Среди умерших было 20 (12,7%) пациентов с ВИЧ-инфекцией. Аутопсии были проведены в 11 (55,0%) случаях. Центральная нервная система не исследована в 7 (63,6%) случаях (в связи с отсутствием прижизненной клинической симптоматики). Проанализированы некоторые клинико-анамнестические данные и лабораторные показатели, приведенные в истории болезни пациентов. Кроме того, учитывали степень иммуносупрессии на момент госпитализации пациентов и время ее выявления. Длительность пребывания в стационаре составляла от 8 ч до 341 дня, в среднем — $(40,55 \pm 17,46)$ дня.

Проведен макроскопический и микроскопический ретроспективный анализ материалов аутопсии по протоколам вскрытий, сопоставлены заключительный клинический и патологоанатомический диагнозы, установлены основная и непосредственная причины смерти в каждом случае.

Гистологическое исследование органов и тканей включало рутинную окраску гистопрепаратов гематоксилином и эозином, при необходимости использовали специфическую гистохимическую окраску некоторых пораженных тканей, в частности, проводили окрашивание по Циль—Нильсену на выявление кислотоустойчивых бактерий, ШИК-реакцию, окраску по Гомори—Грокоту для идентификации грибковых инфекций.

Результаты и обсуждение

Среди умерших пациентов с ВИЧ-инфекцией наиболее частым диагнозом основного вторичного заболевания была пневмоцистная пневмония — 12 (60,0) % случаев, причем в большинстве случаев (10 (83,3%)) она сочеталась с другими инфекциями — грибковой, прижизненно не идентифицированной (2 случая), ЦМВ-инфекцией

(4), микобактериозом (1), аспергиллезом (2), генерализованным туберкулезом (1). В 2 случаях без аутопсии диагностирована только пневмоцистная пневмония (табл. 1). Можно предположить, что именно наличие сочетанной или конкурирующей патологии было причиной безуспешного лечения собственно пневмоцистной пневмонии.

Чаше всего нами выявлено сочетание пневмоцистной пневмонии с ЦМВ-инфекцией. Известно, что ЦМВ является распространенной сапрофитной инфекцией человека. Сообщается, что в разных популяциях инфицированность ЦМВ может составлять от 50 до 90 %.

Особую значимость как патология взрослых ЦМВ-инфекция приобрела после появления и широкого распространения в мире ВИЧ-инфекции. Клинически выраженная генерализованная ЦМВ-инфекция занимает одно из первых мест в структуре оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов. Данная патология встречается у 20—40 % больных СПИДом, не получающих антиретровирусную терапию, и является непосредственной причиной их смерти в 10—20 % случаев [16].

Обязательным условием для реактивации ЦМВ, находящегося в латентном состоянии, а также для интенсивной репликации вируса при первичном или повторном инфицировании, является наличие нарушений в клеточном звене иммунитета, прежде всего уменьшение количества CD4-лимфоцитов-хелперов.

Часто поражение легких, помимо ЦМВ, обусловлено другими возбудителями: РС-вирусом, пневмоцистами, микобактериями, грибами, бактериями. Изменения в легких, связанные с ЦМВ, могут быть предрасполагающим фактором для развития тяжелых пневмоний упомянутой этиологии. При проведении многофакторного анализа причин, повышающих летальность больных туберкулезом, установлена важная роль одновременного поражения легких ЦМВ.

Согласно ранее проведенным исследованиям, частота бактериальных и грибковых пневмоний у больных с ЦМВ-инфекцией достоверно выше по сравнению с пациентами, не имеющими этой вирусной инфекции. Наблюдали случаи сочетанного поражения легких ЦМВ и опухолевым процессом. Это свидетельствует о важной патогенетической роли ЦМВ при тяжелых поражениях легких у иммуносупрессивных больных [17].

Опубликовано много исследований [19, 25], в которых доказана роль ЦМВ-инфекции в развитии многих серьезных, как СПИД-индикаторных, так и других заболеваний, в частности

Таблица 1. Демографические данные пациентов с IV стадией ВИЧ-инфекции, время выявления ВИЧ-инфекции, длительность госпитализации и основное/вторичное заболевание

Возраст, лет	Пол	Время установления диагноза ВИЧ-инфекции (по отношению к госпитализации в клинику)	Количество CD4-клеток в 1 мкл периферической крови	Длительность пребывания в стационаре, сут	Основное вторичное заболевание
60*	Мужчина	При госпитализации	**	19	Конкурирующая патология: пневмоцистная пневмония; грибковая инфекция
41*	Мужчина	—//—	10	34	Сочетанная инфекция: пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусный энцефалит
26*	Женщина	—//—	80	21	Пневмоцистная пневмония
47	Мужчина	—//—	2	43	Сочетанная патология: генерализованные криптококковая и цитомегаловирусная инфекции
43*	Мужчина	—//—	**	5	Сочетанная инфекция: пневмоцистная пневмония; менингоэнцефалит
37*	Мужчина	1 мес	251	7	Микобактериальная инфекция
58	Мужчина	11 лет	360	7,5 ч	Сахарный диабет, 2 тип. Ишемическая болезнь сердца (повторный инфаркт)
33	Мужчина	6 мес	101	91	Генерализованная форма саркомы Капоши
39*	Мужчина	4 мес	77	9	Сочетанная патология: гепатит С; правосторонняя эмпиема плевры
31	Женщина	2 года	13	1	Сочетанная инфекция: пневмоцистная пневмония и генерализованный микобактериоз
44	Мужчина	При госпитализации	81	34	Цирроз печени
32	Мужчина	7 лет	1	5	Сочетанная инфекция: инвазивный бронхолегочный аспергиллез и пневмоцистная пневмония
47*	Мужчина	При госпитализации	**	13	Сочетанная инфекция: пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная и Эпштейна—Барр вирусная инфекции
57	Женщина	—//—	134	53	Сочетанная инфекция: пневмоцистная, аспергиллезная и кандидозная пневмония
27*	Женщина	5 мес	24	48	Конкурирующая патология: микобактериальная инфекция с преимущественным поражением легких; токсоплазмоз головного мозга
52*	Мужчина	При госпитализации	1	30	Пневмоцистная пневмония
55	Мужчина	—//—	**	28	Сочетанная инфекция: пневмоцистная и цитомегаловирусная пневмония
39	Мужчина	9 лет	65	341	Генерализованный милиарный туберкулез
33	Мужчина	При госпитализации	**	1	Конкурирующие заболевания: генерализованные туберкулез и криптококкоз. Пневмоцистная пневмония
64	Женщина	—//—	7	27	Сочетанная инфекция: пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная и респираторно-синцитиальная пневмония

Примечание. * Аутопсия не проводилась; ** данные отсутствуют.

серьезной кардиоваскулярной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Второе место по частоте выявления занимает микобактериальная инфекция. Установлено 5 (25,0%) случаев, в том числе в 2 случаях — верифицированный туберкулез. В остальных случаях прижизненно верифицировать вид микобактерий не удалось по разным причинам.

С одинаковой частотой в качестве основной причины смерти установлены криптококковая

инфекция, инвазивный аспергиллез, гепатит С и грибковая инфекция без лабораторной верификации конкретного инфекта (по 2 случая каждой патологии). В одном из последних подобных исследований [26] проанализировано 954 случая ВИЧ-инфекции в стационаре за 2014–2015 гг. На фоне ВИЧ-инфекции диагностированы: бактериальные пневмонии (25,8%), кандидозная инфекция (18,3%), *Pneumocystis jirovecii*-пневмония (11,9%), туберкулез (11,5%),

инфекционная диарея (9,3%), криптококковая инфекция (7,3%), ЦМВ-инфекция (4,9%), токсоплазмоз (4,6%), гепатит С (4,0%), микобактериоз (2,2%) и *Penicillium marneffei*-инфекция (0,3%). Авторы установили, что наиболее значимыми факторами риска госпитальной смертности были уровень CD4⁺ Т-клеток < 100 кл./мкл и отсутствие адекватной антиретровирусной терапии. Кроме того, выяснено, что антибиотикорезистентность разных бактерий встречается достоверно чаще у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Большинство упомянутых заболеваний и факторов риска отмечены и в нашем исследовании. Однако обращает внимание, что диагноз аспергиллезной инфекции редко встречается в публикациях о роли оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных больных [22, 23], хотя хорошо известно, что эта грибковая инфекция широко распространена в природе и, как правило, возникает у человека на фоне иммуносупрессии разной степени и генеза [27]. Сообщается, что хотя изначально *Aspergillus spp.* рассматривали как нетипичный возбудитель при ВИЧ-инфекции, в ряде исследований последних лет показано развитие аспергиллезных респираторных поражений у пациентов на поздних стадиях ВИЧ, особенно инвазивных форм заболевания.

Согласно данным, представленным в табл. 1, практически все пациенты с ВИЧ-инфекцией погибли на стадии СПИДа, с уровнем CD4⁺-клеток в крови < 250 кл./мкл (в 12 случаях — < 100 кл./мкл). В 5 случаях уровень CD4⁺-клеток не был установлен, так как ВИЧ-инфекция была диагностирована только при госпитализации пациентов, на поздних стадиях развития вторичных заболеваний. Обращает внимание, что в 3 (33,3%) из 9 летальных случаев без вскрытия был установлен клинический диагноз только одного ведущего вторичного заболевания. По результатам аутопсии в 8 (72,7%) случаях из 11 были установлены диагнозы конкурирующей/сочетанной вторичной патологии. Эти показатели косвенно свидетельствуют о неполной диагностике всех имеющихся заболеваний у таких пациентов прижизненно. Среди умерших в 14 (70,0%) случаях установлена сочетанная или конкурирующая вторичная патология, бывшая основной причиной летального исхода.

У большинства пациентов длительность госпитализации составила от 1 сут до 1 мес. Максимальный срок пребывания в стационаре (341 день) отмечен только у одного пациента с туберкулезом с расширенной резистентностью к химиопрепаратам на фоне ВИЧ-инфекции. Практически все пациенты, находившиеся в стационаре месяц и более, имели сочетанную ин-

фекцию, что усложняло как прижизненную диагностику, так и своевременное назначение наиболее адекватного лечения.

В табл. 2 на основании материалов аутопсии представлены отдельные выявленные заболевания с указанием органов, пораженных именно этим патологическим процессом, и количество случаев, когда данная нозологическая форма была ведущей причиной смерти больного или же выступала в качестве фоновой патологии. Чаще всего в качестве ведущей причины смерти установлены пневмоцистная пневмония, генерализованный туберкулез, инвазивный аспергиллез и генерализованный криптококкоз (в 9 (81,8%) из 11 случаев аутопсий). Цитомегаловирусная инфекция и ограниченные формы туберкулеза всегда были фоновым патологическим процессом. Также в качестве фоновой патологии часто диагностированы опухолевые процессы. Только в одном случае прогрессирующая генерализованная саркома Капоши была основным заболеванием в танатогенезе у ВИЧ-инфицированного пациента.

Приводим соответствующие показатели по смертельным случаям без вскрытий, полученные из истории болезни (табл. 3).

Проведен анализ частоты совпадений заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов по ведущему оппортунистическому заболеванию с учетом как данных истории болезни, так и результатов аутопсии (табл. 4).

Отмечен значительный удельный вес случаев несоответствия заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов по результатам аутопсии (6 (54,5%) из 11 случаев). В 5 случаях из 6 это было связано с развитием грибковой/микобактериальной инфекции, что свидетельствует о недостаточной информированности и настороженности врачей о высоком риске этих заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно на стадии СПИДа. Кроме того, постановку правильного диагноза крайне затрудняло отсутствие патогномичных признаков в клинической картине при этой патологии, особенно в случаях сочетанных инфекций. Как отмечено в публикации Ю.Р. Зюзи и соавт. (2012), чаще из инфекционных заболеваний выявляют туберкулез и пневмоцистную инфекцию, неспецифические пневмонии [5], тогда как в нашем исследовании в качестве ведущего вторичного заболевания прижизненно не установлены криптококкоз, аспергиллезная инфекция, в одном случае — микобактериоз. В литературе последних лет представлены данные о гораздо более высоком уровне несоответствия прижизненного и посмертного диагнозов у ВИЧ-инфи-

Таблица 2. Характеристика ВИЧ/СПИД-ассоциированных заболеваний: количество случаев отдельных заболеваний и пораженных органов, их роль в танатогенезе (данные аутопсии, 11 случаев)

Нозология	Вовлеченные органы, их количество	Количество случаев с патологией	Основная причина смерти/ фоновая патология
Пневмоцистная пневмония	Легкие — 7	7	Ведущая причина смерти — 3; фоновая патология — 4
Цитомегаловирусная инфекция	Легкие — 3, надпочечники — 2, желудочно-кишечный тракт — 2	3	Фоновая патология — 3
Генерализованный туберкулез	Легкие — 2, плевра — 1, лимфатические узлы — 2, печень — 2, почки — 2, селезенка — 2, позвоночник — 1, предстательная железа — 1	2	Ведущая причина смерти — 2
Туберкулез, ограниченные формы	Легкие — 1, почки — 1	1	Фоновая патология — 1
Микобактериальная инфекция (микобактериоз)	Легкие — 1, лимфатические узлы — 1, печень — 1, надпочечники — 1, селезенка — 1	1	Ведущая причина смерти — 1
Инвазивный аспергиллез	Ротоглотка — 1, трахея — 1, легкие — 2	2	Ведущая причина смерти — 2
Генерализованный криптококкоз	Легкие — 2, надпочечники — 1, пищевод — 1, кишечник — 1, желудочно-кишечный тракт — 1, головной мозг — 1	2	Ведущая причина смерти — 2
Саркома Капоши	Легкие — 1, селезенка — 1, желудочно-кишечный тракт — 1, кожа — 3	3	Ведущая причина смерти — 1; фоновая патология — 2
Злокачественные опухоли	Желудок — 1	1	Фоновая патология — 1
Доброкачественные опухоли	Головной мозг — 1	1	Фоновая патология — 1
Ишемическая болезнь сердца. Генерализованный атеросклероз	Миокард — 2, аорта — 1, коронарные сосуды — 1	2	Ведущая причина смерти — 1; фоновая патология — 1
Вирусный гепатит	Печень — 3	3	Ведущая причина смерти — 1; фоновая патология — 2

Таблица 3. Характеристика ВИЧ/СПИД-ассоциированных заболеваний: количество случаев отдельных заболеваний и пораженных органов, их роль в танатогенезе (клинические данные, 9 случаев)

Нозология	Вовлеченные органы, их количество	Количество случаев с патологией	Основная причина смерти/ фоновая патология
Пневмоцистная пневмония	Легкие — 6	6	Ведущая причина смерти — 6
Цитомегаловирусная инфекция	Легкие — 2, головной мозг — 2	2	Ведущая причина смерти — 1; фоновая патология — 1
Туберкулез? (не верифицированный лабораторными методами)	Головной мозг — 3, легкие — 2, лимфатические узлы — 3	3	Ведущая причина смерти — 2; фоновая патология — 1
Саркома Капоши	Кожа — 1	1	Фоновая патология — 1
Вирусный гепатит	Печень — 1	1	Ведущая причина смерти — 1
Микобактериальная инфекция, не уточненная	Легкие — 2, плевра — 1, лимфатические узлы — 1	2	Ведущая причина смерти — 2
Герпес-вирусная инфекция	Легкие — 1	1	Фоновая патология — 1

цированных детей (не менее 90 %), обусловленном как сложностями прижизненной диагностики патологии у детей, так и рядом социально-правовых особенностей страны исследования (Индия) [24].

Среди аутопсий с наличием ВИЧ-инфекции было 3 случая с диагностированным туберкулезным процессом, причем в одном из них при

аутопсии выявлены только остаточные изменения перенесенного в прошлом туберкулеза легких в виде единичных фиброзированных эпителиоидноклеточных гранулем. Из анамнеза известно, что больной перенес туберкулезное воспаление более чем за 20 лет до смерти. Относительно небольшой удельный вес туберкулеза органов дыхания среди умерших ВИЧ-инфици-

Таблица 4. Частота совпадений заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов по вторичному заболеванию (основной причине смерти, 11 случаев)

Нозология	Заключительный клинический диагноз			Сопоставление патологоанатомического и клинического диагноза		Всего
	Верифицированный лабораторными исследованиями	Не верифицированный лабораторными исследованиями	Нет данных	Совпадение	Несоответствие	
Пневмоцистная пневмония		3		3		3
Криптококкоз			2		2	2
Генерализованный туберкулез	1	1		2		2
Инвазивный пульмональный аспергиллез			2		2	2
Вирусный гепатит с исходом в цирроз	1			1		1
Микобактериальная инфекция			1		1	1
Саркома Капоши		1		1		1
Ишемическая болезнь сердца			1		1	1

Таблица 5. Характеристика туберкулезного процесса по данным аутопсии

Орган	Количество случаев с поражением	Прижизненный диагноз (способ диагностики)	Патологоанатомический диагноз	Количество совпадений/ несоответствия
Легкие	3	Бактериологический — 1; рентгенологический — 2	Генерализованный туберкулез — 2; ограниченная форма туберкулеза — 1	2/1
Париетальная плевра	1	—	Генерализованный туберкулез — 1	0/1
Лимфатические узлы	2	Рентгенологический — 2	Генерализованный туберкулез — 2; ограниченная форма туберкулеза — 2	2/0
Печень	2	—	Генерализованный туберкулез — 2	0/2
Селезенка	3	—	Генерализованный туберкулез — 2	0/2
Почки	3	—	Генерализованный туберкулез — 2; ограниченная форма туберкулеза — 1	0/3
Позвоночник	1	Рентгенологический — 1	Генерализованный туберкулез — 1	1/0
Предстательная железа	1	—	Генерализованный туберкулез — 1	0/1
Головной мозг	2	Магнитно-резонансная томография головного мозга — 1; клинический — 1	Генерализованный туберкулез — 2	0/2

рованных пациентов можно объяснить прежде всего высокой настороженностью врачей именно в отношении этого СПИД-индикаторного заболевания, что приводит к ранней выявляемости и успешному лечению туберкулеза. Тем не менее анализ распространенности поражений туберкулезом на аутопсийном материале (табл. 5) показывает, что в клинике фтизиопульмонологического профиля основное внимание обращают на патологию органов грудной полости — легких, лимфатических узлов, плевральной полости, не учитывая, что для пациентов на стадии СПИДа характерны генерализованные формы туберку-

лезного поражения с вовлечением многих паренхиматозных органов брюшной полости (печени, почек, селезенки, прочее).

Данные о фоновой и сопутствующей патологии при основных вторичных заболеваниях приведены в табл. 6. Практически у всех умерших с ВИЧ-инфекцией установлено наличие значительного количества как фоновых заболеваний, так и сопутствующей патологии, что весьма затрудняло их своевременную прижизненную диагностику. Причем большинство этих заболеваний разного генеза при жизни имели хроническое течение. Как фоновая, так и сопут-

Таблица 6. Фоновая и сопутствующая патология умерших с ВИЧ-инфекцией

Нозология (основное вторичное заболевание), n	Фоновая патология, n	Сопутствующая патология, n
Пневмоцистная пневмония — 10	Кандидоз — 9; цитомегаловирусная инфекция — 4; герпес-вирусная инфекция — 3; грибковая инфекция — 2; саркома Капоши — 2; микобактериальная инфекция — 1; аспергиллез — 1; аденокарцинома желудка — 1; респираторно-синцитиальный вирус — 1	Ишемическая болезнь сердца — 4; гипертоническая болезнь — 2; желчнокаменная болезнь — 2; бронхиальная астма — 1; лейомиома матки — 1; вирусный гепатит С — 1; вирусный гепатит В — 1; катаральный гастрит — 1; хронический пиелонефрит — 1; тиреоидит — 1; неспецифический колит — 1; рефлюкс-эзофагит — 1; поликистоз яичников — 1; поликистоз почек — 1; узловой зоб — 1
Микобактериальная инфекция — 2	Кандидоз — 1; цитомегаловирусная инфекция — 1; туберкулез — 1; гистоплазмоз — 1; кокковая флора — 1; пневмоцистная пневмония — 1; саркома Капоши — 1	Атеросклероз аорты — 1; атрофический гастрит — 1; хронический панкреатит — 1
Генерализованный туберкулез — 2	Криптококковая инфекция — 1; пневмоцистная пневмония — 1; актиномикоз — 1; кокковая флора — 1	Цереброваскулярная болезнь — 1; гепатит С — 1; атрофический гастрит — 1; сифилис — 1
Вирусный гепатит с исходом в цирроз — 2	Пневмоцистная пневмония — 1; почечная недостаточность — 1	Хронический панкреатит — 1; хронический гастрит — 1; рефлюкс-эзофагит — 1
Инвазивный аспергиллез — 1	Пневмоцистная пневмония — 1	Менингиома головного мозга — 1; острый энтерит — 1
Криптококковая инфекция — 1	Цитомегаловирусная инфекция — 1; кандидоз — 1	Атеросклероз аорты — 1; хронический панкреатит — 1; атрофический гастрит — 1
Саркома Капоши — 1	Пневмоцистная пневмония — 1; цитомегаловирусная инфекция — 1	Атрофический гастрит — 1; хронический эзофагит — 1
Ишемическая болезнь сердца — 1	Сахарный диабет 2 типа — 1; генерализованный атеросклероз — 1; ожирение — 1	Микроаденома поджелудочной железы — 1; хронический панкреатит — 1; фолликулярный зоб — 1; киста почки — 1

ствующая патология значительно утяжеляли состояние больных, вызывали сложности при выборе тактики лечения.

Выводы

Патологоанатомический анализ летальных исходов у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией высокоспециализированного стационара показал, что в 70 % случаев имела место сочетанная или конкурирующая патология в качестве основной причины смерти. Практически у всех умерших больных с известным уровнем CD4⁺-клеток прижизненно установлена IV стадия ВИЧ-инфекции. Обращает внимание, что в настоящее время удельный вес туберкулезного поражения как основного смертельного заболевания уменьшился, но стали преобладать грибковые инфекции. Часто диагностировали ЦМВ-инфекцию.

Тканевые реакции в легких и других паренхиматозных органах при терминальных стадиях ВИЧ-инфекции имеют полиморфный характер, что обусловлено тяжелым иммунодефицитом,

измененными морфологическими признаками каждой из сочетанных патологий, стертой типичных признаков отдельных заболеваний. Это затрудняет прижизненную диагностику и приводит к посмертной морфологической диагностике патологических процессов.

Для дифференциальной диагностики поражений легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях, выявления одного или нескольких этиологических агентов и адекватной оценки активности воспалительных изменений, вызванных разными возбудителями, необходимо использовать широкий спектр современных методов исследования биологического материала (бактериологических, цитологического, гистобактериологического, иммунологических, молекулярной диагностики). Только индивидуальный комплексный подход позволяет наиболее точно и полно выполнить клинко-патологоанатомический разбор, что должно способствовать улучшению прижизненной диагностики в клинике ВИЧ-ассоциированной патологии легких.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — И.В. Лискина; сбор материала и его обработка — Л.М. Загаба, И.В. Лискина; анализ материала, написание текста — И.В. Лискина, О.Д. Николаева; редактирование текста — И.В. Лискина, О.Д. Николаева.

Список литературы

- Боровицкий В.С. Пневмоцистная пневмония, этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение (лекция) // Проблемы медицинской микологии.— 2012.— Т. 14, № 1.— С. 13—20.
- Васильева Т.Е., Литвинова Н.Г., Шахгильдян В.И. и др. Легочная патология у больных ВИЧ-инфекцией // Тер. архив.— 2007.— № 11.— С. 31—35.
- Ермак Т.Н. Оппортунистические (вторичные) заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации: структура, клиническая диагностика, лечение. Часть 1. Туберкулез и пневмоцистная пневмония // Фарматека.— 2010.— № 4.— С. 52—56.
- Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Васильева И.А. и др. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний // Инфекционные болезни.— 2010.— Т. 8, № 3.— С. 5—8.
- Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зими́на В.Н., Флигиль Д.М. Сочетанные ВИЧ-ассоциированные инфекции легких — особенности морфологической верификации и дифференциальной диагностики // Клиническая и экспериментальная морфология.— 2012.— № 1.— С. 21—25.
- Комаровская Е.И., Павлов М.Е., Климова Е.А. Проблемы диагностики легочного криптококкоза. Клинический случай // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.— 2014.— № 3.— С. 72—76.
- Михайлова Н.Р., Михайловский А.М., Вяльцин С.В., Калинина Т.Н. Характеристика летальных случаев больных с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа в городе Оренбург в 2012 г. // Вестник ОГУ.— 2014.— № 1.— С. 130—135.
- Мордык А.В., Пузырева Л.В., Сотникова С.В., Иванова О.Г. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области за период с 2008 по 2012 год // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.— 2014.— Т. 6, № 2.— С. 106—109.
- Мордык А.В., Ситникова С.В., Пузырева Л.В., Радул В.В. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Омской области с 1996 по 2013 гг. // Медицинский альманах.— 2014.— Т. 32, № 2.— С. 62—64.
- Пантелеев А.М. Туберкулез органов дыхания у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.— 2010.— Т. 2, № 1.— С. 16—22.
- Пасечник О.А., Стасенко В.Л., Матущенко Е.В., Пиценко Н.Д. Клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в Омской области // Современные проблемы науки и образования.— 2015.— № 3.— С. 88—92.
- Пузырёва Л.В., Сафонов А.Д., Мордык А.В. Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции (обзор) // Журнал инфектологии.— 2016.— Том 8, № 2.— С. 17—25.
- Рассохин В.В. ВИЧ-инфекция и заболевания системы дыхания. Вирус иммунодефицита человека.— СПб: Балтийский медицинский образовательный центр.— 2011.— С. 126—134.
- Фонд Елены Пинчук СПИД в Украине: статистика на 01.05.2018.— режим доступа http://www.antiids.org/news/aids_stat/spid-v-ukraine-statistika-na-01012018-11253.html.
- Цинзерлинг В.А., Комарова Д.В., Рахманова А.Г. и др. Актуальные проблемы морфологической диагностики и патоморфоз ВИЧ-инфекции // Арх. патологии.— 2010.— № 2.— С. 26—30.
- Шахгильдян В.И. Клиническая характеристика, диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции // Медицинская кафедра.— 2003.— № 1.— С. 51—59.
- Шахгильдян В.И., Тишкевич О.А., Шипулина О.Ю. Клинико-лабораторная характеристика, патоморфологические особенности, диагностика и лечение цитомегаловирусной пневмонии // Инфекционные болезни.— 2004.— Т. 2, № 1.— С. 73—80.
- Dabis F, Bekker L.G. We still need to beat HIV // Science.— 2017.— Vol. 357 (6349).— P. 335. doi: 10.1126/science.aao4197.
- Chakraborty A., Mahapatra T., Mahapatra S. et al. Distribution and determinants of cytomegalovirus induced end organ diseases among people living with HIV/AIDS in a poor resource setting: observation from India // PLoS One.— 2015.— Vol. 10 (2).— e0117466. doi: 10.1371/journal.pone.0117466.
- Corbett E.L., Watt C. J, Walker N. et al. The growing burden of tuberculosis. Global trends and interactions with the HIV epidemic // Arch. Intern. Med.— 2003.— Vol. 163.— P. 1009—1021. doi: 10.1001/archinte.163.9.1009.
- Cribbs S.K., Uppal K., Li S. et al. Correlation of the lung microbiota with metabolic profiles in bronchoalveolar lavage fluid in HIV infection // Microbiome.— 2016.— Vol. 4 (1).— P. 3—7. doi: 10.1186/s40168—016—0147—4.
- Eza D., Cerrillo G., Moore D.A.J. et al. Postmortem findings and opportunistic infections in HIV-positive patients from a public hospital in Peru // Pathol. Res. Pract.— 2006.— Vol. 202 (11).— P. 767—775. doi:10.1016/j.prp.2006.07.005.
- Kaur R., Mehra B., Dhakad M.S. et al. Pulmonary aspergillosis as opportunistic mycoses in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: Report from a tertiary care hospital in North India // Int. J. Health Sci.— 2017.— Vol. 11 (2).— P. 45—50.
- Lanjewar D.N., Bhatia V.O., Lanjewar S.D. Pathologic lesions in children with acquired immunodeficiency syndrome an autopsy study of 11 cases from Mumbai, India // Indian J. Pathol. Microbiol.— 2016.— Vol. 59.— P. 166—171. doi: 10.4103/0377—4929.182028.
- Lichtner M., Cicconi P., Vita S. et al. CMV co-infection is associated with increased risk of Severe non-AIDS events in a large cohort of HIV-infected patients // J. Infect. Dis.— 2015.— Vol. 211 (2).— P. 178—186. doi: 10.1093/infdis/jiu417.
- Pang W., Shang P., Li Q. et al. Prevalence of opportunistic infections and causes of death among hospitalized HIV-infected patients in Sichuan, China // Tohoku J. Exp. Med.— 2018.— Vol. 244.— P. 231—242. doi: 10.1620/tjem.244.231.
- Tunnicliffe G., Schomberg L., Walsh S. et al. Airway and parenchymal manifestations of pulmonary aspergillosis // Resp. Med.— 2013.— Vol. 107.— 1113e1123.— Moda access: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.03.016>.

І.В. Ліскіна¹, Л.М. Загаба¹, О.Д. Ніколаєва²

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

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

Патологія легень та причини смерті серед госпіталізованих дорослих пацієнтів з ВІЛ-інфекцією: патологоанатомічний аналіз

Мета роботи — проаналізувати історії хвороби, дані клініко-лабораторних досліджень та матеріали автопсій померлих у стаціонарі ВІЛ-інфікованих дорослих, оцінити рівень збігів і невідповідності клінічного та патологоанатомічного діагнозів.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне дослідження летальних наслідків у клініці Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України з верифікованим діагнозом ВІЛ-інфекції за 5-річний період. Загалом за цей період часу померло 157 осіб, із них 20 (12,7%) з ВІЛ-інфекцією. Проаналізовано низку клініко-анамнестичних та лабораторних показників, наведених в історії хвороби пацієнтів, а також результати макроскопічного і мікроскопічного дослідження при автопсії згідно із протоколами розтину. Виконано зіставлення остаточного клінічного та патологоанатомічного діагнозів. Установлено основну причину смерті в кожному випадку. Враховували стадію ВІЛ-інфекції на момент госпіталізації пацієнтів і час її виявлення.

Результати та обговорення. Серед усіх померлих пацієнтів з ВІЛ-інфекцією найчастішим діагнозом основного вторинного захворювання була пневмоцистна пневмонія — 12 (60,0) % випадків, причому вона досить часто (10 випадків (83,3%)) поєднувалася з іншими інфекціями — грибовою, прижиттєво не ідентифікованою (2 випадки), цитомегаловірусною інфекцією (4), мікобактеріозом (1), аспергільозом (2), генералізованим туберкульозом (1). Лише в 2 випадках без автопсії було встановлено діагноз пневмоцистної пневмонії без зазначення інших значущих хвороб легень. В інших випадках діагностовано мікобактеріальну інфекцію (5 випадків (25,0%)), зокрема по 2 випадки верифікованого туберкульозу, криптококової інфекції, інвазивного аспергільозу, гепатиту С і грибової інфекції без лабораторної верифікації конкретного збудника. Летальний наслідок відбувся на стадії СНІДу з рівнем CD4⁺-клітин < 250 кл./мкл. Кількість випадків невідповідності остаточного клінічного і патологоанатомічного діагнозів за результатами автопсії становила 6 (54,5%) з 11 випадків. У 5 випадках із 6 це було пов'язано з розвитком грибової/мікобактеріальної інфекції. Практично в усіх померлих хворих була значна кількість як фонових захворювань, так і супутньої патології, що значно утруднювало їх своєчасну прижиттєву діагностику.

Висновки. Патологоанатомічний аналіз летальних наслідків у дорослих пацієнтів з ВІЛ-інфекцією у високоспеціалізованому стаціонарі показав, що у 70 % випадків мала місце поєднана або конкуруюча патологія як основна причина смерті. Нині питома вага туберкульозного ураження як основної смертельної хвороби зменшилася, а зросла кількість грибкових інфекцій. Для диференційної діагностики уражень легень при ВІЛ-асоційованих хворобах необхідно використовувати широкий спектр сучасних методів дослідження біологічного матеріалу для виявлення одного або кількох етіологічних чинників та адекватної оцінки активності запальних змін, спричинених різними збудниками.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, автопсія, патологія легень, поєднані інфекції.

I.V. Liskina¹, L.M. Zagaba¹, O.D. Nikolaeva²

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

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

Lung pathology and causes of death among hospitalized adult patients with HIV infection: pathological analysis

Objective — to analyze medical records, clinical and laboratory research data and autopsies of deceased HIV-infected adults in the hospital, to assess the level of coincidences and discrepancies of clinical and pathologic diagnoses.

Materials and methods. A retrospective study of fatal outcomes was conducted at the NIFP NAMS of Ukraine clinic with a verified diagnosis of HIV infection over a 5-year period. In total, 157 people died during this period, 20 of them (12.7 %) had HIV infection. The analysis included a number of clinical and anamnestic data, laboratory parameters presented in the patient's case histories, as well as the results of macroscopic and microscopic examination at autopsy according to autopsy protocols. Comparison of the final clinical and pathologic diagnoses was made; the main cause of death was established in each case. We took into account the stage of HIV infection at the time of hospitalization of patients, the time of its detection.

Results and discussion. Among all the deceased patients with HIV infection, *Pneumocystis pneumonia* was the most frequent diagnosis — 12 (60.0) % of cases, and it was quite often (10 cases, 83.3 %) combined with other infections — fungal, not identified in vivo (2 cases), cytomegalovirus infection (4 cases), mycobacteriosis (1 case), aspergillosis (2 cases), generalized tuberculosis (1 case). Only in 2 cases without autopsy, pneumocystic pneumonia was diagnosed without indicating other significant lung pathologies. In other cases mycobacterial infection was diagnosed, 5 cases (25.0 %), including verified tuberculosis (2 cases), and two cases — cryptococcal infection, invasive aspergillosis, hepatitis C and fungal infection without laboratory verification of a specific infection. Fatalities with HIV infection occurred at the AIDS stage, with a CD4 cell count below 250/ μ L. The proportion of discrepancies in the final clinical and pathologic diagnoses was 6 (54.5 %) of 11 cases according to the autopsy results. Moreover, in 5 cases from all 6 discrepancies, this was associated with the development of a fungal/mycobacterial infection.

Almost all of the deceased patients had a significant amount of both background diseases and comorbidities, which made their timely intravital diagnostics very difficult.

Conclusions. Pathological analysis of fatal outcomes among adult patients with HIV infection in a highly specialized hospital showed that in the vast majority of cases (70 % of our data) there was a combined or competing pathology as the main cause of death. Currently, the proportion of tuberculosis lesions as the main fatal disease has decreased, and fungal infections predominate. In the differential diagnosis of lung lesions in HIV-associated diseases, there is an urgent need to use a wide range of modern various methods of studying biological material in order to identify one or more etiological agents and adequately assess the activity of inflammatory changes caused by different pathogens.

Key words: HIV infection, autopsy, lung pathology, combined infections.

Контактна інформація:

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

Стаття надійшла до редакції 22 березня 2019 р.



О.М. Швець, О.С. Шевченко

Харківський національний медичний університет

Вплив протитуберкульозної терапії на динаміку показників вуглеводного та ліпідного обміну

Мета роботи — вивчити вплив протитуберкульозної терапії залежно від схеми лікування на динаміку показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих із вперше діагнованим туберкульозом легень.

Матеріали та методи. Обстежено 76 хворих із вперше діагнованим туберкульозом легень зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів (ПТП) першого та другого ряду і 64 хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Лікування проводили згідно з наказом МОЗ України. Матеріал для дослідження (венозна кров) відбирали до початку антимікобактеріальної терапії та через 1 міс лікування вранці натще після 10-годинного голодування. Додатково хворим проводили пероральний глюкозотолерантний тест, визначали рівень інсуліну натще, показники ліпідного профілю, розраховували індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) та індекс атерогенності. Для статистичної обробки даних використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 13.2.

Результати та обговорення. Під час лікування ПТП першого ряду рівень глюкози з навантаженням зріс від 4,34 до 5,29 ммоль/л. У хворих, котрі отримували ПТП другого ряду, відзначено зниження рівня глюкози з навантаженням (від 5,77 до 4,33 ммоль/л), інсуліну натще (від 16,30 до 14,47 мкОД/мл) та медіани значень інсулінорезистентності (з 3,31 до 2,22; $p = 0,0057$, критерій Вілкоксона). Статистично значущо ($p = 0,0028$) зменшився вміст ліпопротеїдів дуже низької щільності під дією ПТП першого ряду, про що свідчив зсув міжквартильного розмаху від 0,56–0,75 до 0,54–0,63 ммоль/л. На тлі лікування рівень ліпопротеїдів високої щільності у хворих на чутливий туберкульоз дещо зріс, а у хворих на хіміорезистентний туберкульоз — знизився статистично значущо ($p = 0,0171$; критерій Манна–Уїтні).

Висновки. Виявлений негативний вплив ПТП першого ряду на вуглеводний обмін хворих на туберкульоз легень у вигляді зростання вмісту глюкози з навантаженням, що дає підставу рекомендувати цей тест для об'єктивізації впливу ПТП на механізми вуглеводного обміну. На тлі лікування ПТП другого ряду отримано статистично значуще зниження рівня глюкози з навантаженням та інсуліну натще, що свідчить про моделювальний ефект ПТП другого ряду на вуглеводний обмін. Протитуберкульозні препарати першого ряду позитивно впливали на динаміку показників ліпідного обміну, що виявлялося збільшенням антиатерогенного пулу ліпопротеїдів та зниженням рівня ліпопротеїдів дуже низької щільності. Виявлено негативний вплив ПТП другого ряду на ліпідний обмін, про що свідчило зростання індексу атерогенності як наслідок збільшення вмісту загального холестерину у хворих на туберкульоз легень на тлі лікування.

Ключові слова

Чутливий туберкульоз легень, хіміорезистентний туберкульоз легень, глюкоза в крові, ліпідограма, індекс атерогенності.

Питання щодо ролі туберкульозу (ТБ) як причинного чинника розвитку інсулінорезистентності (ІР) — патологічного стану, який

характеризується порушенням біологічної відповіді тканин організму на дію інсуліну та супроводжується надмірною його секрецією β -клітинами підшлункової залози, дедалі частіше обговорюється науковцями. Існує низка теорій щодо явища ІР у хворих на ТБ. Припускають,

що гіперглікемія та резистентність до інсуліну є наслідком глибоких метаболічних порушень, які виникають на тлі тривалого перебігу інфекційного процесу та спричинені вивільненням кортизолу, катехоламінів, цитокінів, глюкагону і гормона росту [6]. Інші автори вважають персистування мікобактерій у жировій тканині можливою причиною системної ІР [4]. За теорією Schwartz агресивний токсичний вплив збудника ТБ на підшлункову залозу спричиняє її запалення та дисфункцію та, як наслідок, розвиток ІР [2, 3].

Крім того, добре відома здатність рифампіцину — одного з найефективніших протитуберкульозних препаратів (ПТП) першого ряду підвищувати всмоктування глюкози у кишечнику впродовж лікування і таким чином спричиняти зростання рівня глюкози в крові хворих. Y. Lin та співавт. [5] наводять дані щодо підвищення вмісту глюкози натще понад 6,1 ммоль/л у 7,3% у хворих на ТБ під час лікування ПТП першого ряду. Ступінь підвищення рівня глюкози прямо пропорційно корелював з тривалістю лікування. Не вивчено, як змінюється вміст глюкози у хворих на ТБ під впливом лікування ПТП другого ряду.

Мета роботи — вивчити вплив протитуберкульозної терапії залежно від схеми лікування на динаміку показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 140 хворих, які у 2016—2017 рр. перебували на стаціонарному лікуванні в КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1» м. Харкова з вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) легень. Критеріями вилучення були: наявність супутньої патології (ВІЛ-інфекція/СНІД, цукровий діабет, хронічний гепатит), вагітність, дитячий, підлітковий та літній вік. За результатами тесту медикаментозної чутливості хворих розподілили на дві групи: група 1 — 76 хворих на ВДТБ легень зі збереженою чутливістю до ПТП першого та другого ряду, група 2 — 64 хворі на хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) легень. Склад обох груп був порівнянним за віком та співвідношенням статей. Вік пацієнтів становив від 20 до 59 років з медіанами 39 та 38 років у групах 1 і 2 відповідно. В обох групах переважали чоловіки — 56 (73,68%) та 49 (76,56%) відповідно.

Обстеження, встановлення діагнозу та лікування хворих проводили згідно з наказом МОЗ України [6].

Матеріал для дослідження (венозна кров) відбирали до початку антимікобактеріальної

терапії та через 1 міс лікування вранці натще після 10-годинного голодування. Додатково всім хворим проведено пероральний глюкозотолерантний тест, визначено рівень інсуліну натще, розраховано індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІР) та індекс маси тіла (ІМТ).

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

Визначення рівня інсуліну в плазмі венозної крові проводили імуоферментним методом за допомогою комерційних тест-систем фірми ELISA (ЄС) на аналізаторі Labline-80 за інструкцією виробника.

Індекс ІР визначали за формулою:

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

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою:

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

Визначення рівня загального холестерину у плазмі крові проводили ферментативно-фотометричним методом з використанням тест-системи фірми «СпайнЛаб» (Україна) на біохімічному аналізаторі Labline-80 згідно з інструкцією виробника. Вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у плазмі крові визначали фотометричним методом з використанням тест-системи фірми Cormay (Польща) на біохімічному аналізаторі Labline-80 за інструкцією виробника, рівень тригліцеридів — ферментативним методом з використанням тест-системи фірми «Філісіт-Діагностика» на біохімічному аналізаторі Labline-80 згідно з інструкцією виробника, вміст холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та індекс атерогенності (ІА) розраховували за загальноприйнятими формулами.

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

На першому етапі розрахунку були отримані дискриптивні (описові) статистики для показників, вимірюваних у кількісній шкалі. Такими характеристиками є медіана та середнє значення як міри положення, стандартне відхилення і квартилі як міра розсіювання, мінімальне та максимальне значення як показники розмаху вибірки.

Для визначення розходжень між групами застосовувалися методи непараметричної статистики для незв'язаних вибірок — критерій Манна—Уїтні (КМУ) та критерій Вілкоксона (КВ) для пов'язаних вибірок (спостереження у динаміці).

Зв'язок між показниками кількісної шкали оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (r_s).

Для оцінювання індивідуальної динаміки пацієнта додатково для кожного з показників, які вивчали, розраховували відносну зміну показника як різницю між значеннями до початку ($P_{\text{було}}$) та наприкінці 30-денного лікування ($P_{\text{стало}}$) за формулою:

$$(P_{\text{було}} - P_{\text{стало}}) / P_{\text{було}} \cdot 100\%.$$

Статистично ці показники обробляли аналогічно показникам зони інтересу. Для порівняння розподілу показників номінальної шкали використовували критерій χ^2 Пірсона.

Результати та обговорення

Провідними скаргами для хворих обох груп були: кашель тривалістю понад 2 тиж (у 40 (52,63%) осіб групи 1 та у 41 (64,06%) — групи 2); загальна слабкість та швидка втомлюваність (у 39 (51,3%) та 41 (64,06%) відповідно); підвищена пітливість у нічний час (у 25 (32,89%) і 24 (37,5%)), підвищення температури тіла (у 35 (46,05%) та 27 (42,18%)). Серед хворих на чутливий ТБ частка осіб, котрі скаржилися на лихоманку, була майже вдвічі більшою (18 (23,68%) проти 8 (12,5%) відповідно).

На відміну від групи 2, в якій патологічні зміни в легенях мали лише інфільтративний характер, у групі 1 виявлено 1 (1,32%) випадок міліарного та 2 (2,63%) — фіброзно-кавернозного ТБ легень.

Найчастіше у хворих обох груп реєстрували двобічне ураження легень (у 41 (53,95%) особи групи 1 та 36 (57,14%) — групи 2). Ураження в межах однієї частки легені виявлено у 33 (43,4%) та 25 (39,06%) хворих відповідно, у решти пацієнтів — тотальне ураження однієї легені.

Деструктивні зміни легень діагностовано у 42 (55,26%) хворих групи 1 та у 46 (71,88%) — групи 2 (χ^2 ; $p = 0,042$). У 30 (71,43%) хворих групи 1 виявлено одну порожнину розміром понад $1,0 \times 1,0$ см або три та більше порожнин розпаду різного розміру, тоді як у 39 (84,78%) хворих групи 2 — одну порожнину розпаду розміром до $1,0 \times 1,0$ см.

Медіана вмісту глюкози в крові натще до початку лікування у хворих обох груп не відрізнялася (група 1 — 4,22 ммоль/л, група 2 — 4,21 ммоль/л), однак рівень глюкози в крові з навантаженням був вищим у хворих групи 2 (5,77 проти 4,34 ммоль/л). Медіана вмісту інсуліну натще також була більшою у хворих групи 2 (17,56 проти 14,47 мкОД/мл). Перевищувала норму в обох групах медіана значення індексу НОМА-IR (група 1 — 3,03, група 2 — 3,31).

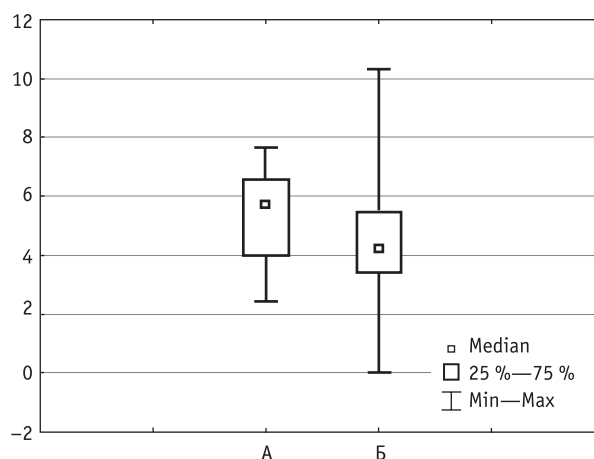


Рис. 1. Коробчасті графіки динаміки рівня глюкози з навантаженням (ммоль/л) у групі 2 на тлі лікування ($p = 0,017$, КВ)

А — після проведення перорального глюкозотолерантного тесту до початку лікування; Б — через 1 міс лікування.

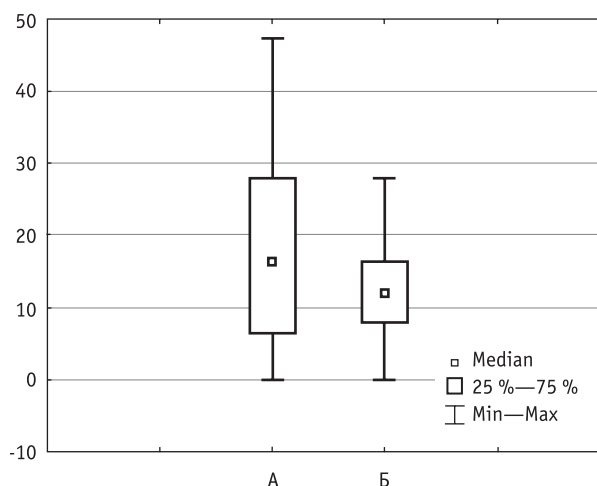


Рис. 2. Коробчасті графіки динаміки рівня інсуліну натще (мкОД/мл) у групі 2 на тлі лікування ($p = 0,011$; КВ)

А — показник до початку лікування; Б — через 1 міс лікування.

Під час лікування ми не виявили статистично значущих відмінностей за показниками між групами. Однак у групі 2, яка отримувала лікування препаратами другого ряду, чітко простежувалася тенденція до зниження рівня глюкози з навантаженням (5,77 і 4,33 ммоль/л) та інсуліну натще (16,30 і 14,47 мкОД/мл) під час лікування (рис. 1 та 2), що свідчить про позитивний моделювальний ефект препаратів другого ряду на метаболізм глюкози.

У хворих групи 1 рівень глюкози з навантаженням, навпаки, зростав (4,34 і 5,29 ммоль/л; рис. 3), що, можливо, пов'язано з ефектом рифампіцину на метаболізм глюкози в організмі.

Як видно, більшість показників відносної динаміки рівня глюкози з навантаженням у хво-

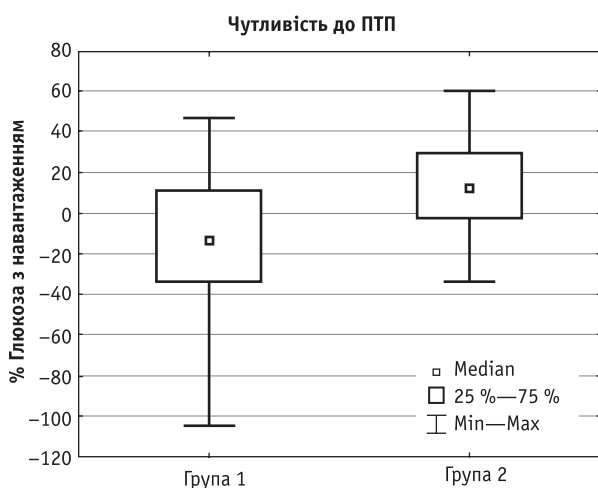


Рис. 3. Коробчасті графіки зміни рівня глюкози з навантаженням через 30 днів терапії ПТП (різниця між початковим та кінцевим рівнем, відносно до початкового рівня, %) ($p = 0,009$; КМУ)

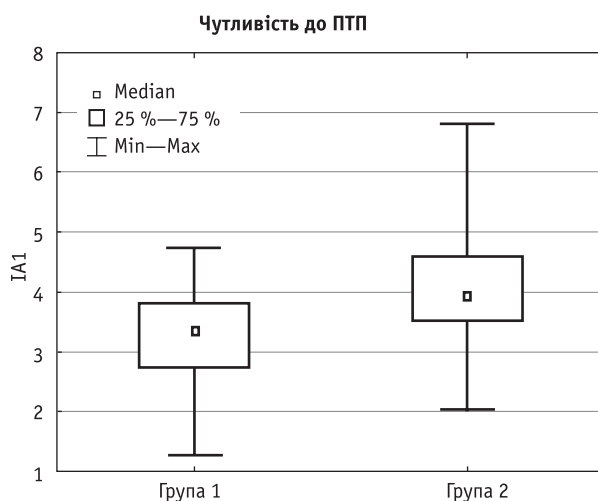


Рис. 4. Коробчасті графіки індексу атерогенності (ОД) через 30 днів протитуберкульозної терапії

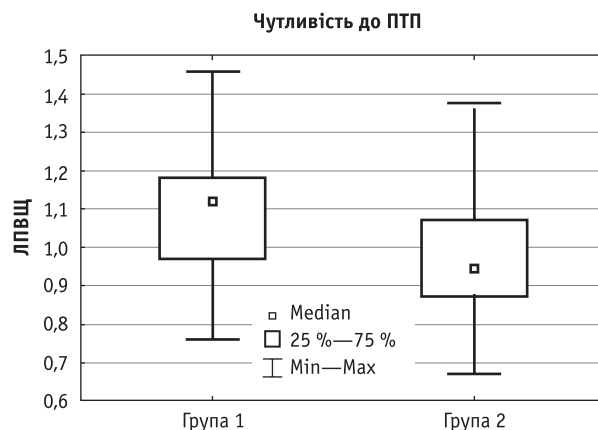


Рис. 5. Коробчасті графіки вмісту ліпопротеїдів високої щільності (ммоль/л) через 30 днів протитуберкульозної терапії

рих на чутливий ТБ, які отримували лікування препаратами першого ряду, мали від'ємне значення (див. рис. 3), що свідчить про збільшення вмісту глюкози з навантаженням у процесі лікування. Для хворих на ХРТБ, до схеми лікування яких входили препарати другого ряду, було характерне зниження рівня глюкози з навантаженням, про що свідчить переважання додатних значень (див. рис. 3).

Статистично значущо зменшилася медіана значень ІР у хворих групи 2 під час лікування (з 3,31 до 2,22; $p = 0,0057$, КВ), тоді як зниження медіани з 3,03 до 2,30 у хворих групи 1 не досягло рівня статистичної значущості.

Порушення вуглеводного обміну у хворих загальної групи на тлі лікування асоціювалося із порушенням функції печінки, про що свідчила наявність статистично значущих кореляцій через 30 днів терапії між непрямым білірубіном і глікованим гемоглобіном ($r_s = +0,56$; $p = 0,036$) та інсуліном ($r_s = +0,55$; $p = 0,049$).

Аналіз даних ліпідограми виявив, що медіани майже всіх показників були в межах фізіологічної норми, окрім значень ІА, які перевищували норму в обох групах до початку лікування (група 1 — 3,6 ОД, група 2 — 3,14 ОД) та статистично значущо ($p = 0,0117$; КМУ) — через 30 днів лікування (3,32 і 3,93 ОД відповідно) (рис. 4).

Медіана вмісту ЛПВЩ до початку лікування у групі 1 становила 1,01 ммоль/л, у групі 2 — 1,07 ммоль/л. На тлі лікування рівень ЛПВЩ у групі 1 дещо зріс (1,12 ммоль/л), тоді як у групі 2 — знизився до 0,94 ммоль/л ($p = 0,0171$; КМУ) (рис. 5).

Статистично значущо ($p = 0,0028$) знизився рівень ЛПДНЩ у групі 1 під дією препаратів першого ряду, про що свідчить зсув міжквартильного розмаху від меж (0,56—0,75 ммоль/л) до меж (0,54—0,63 ммоль/л).

Висновки

Виявлено негативний вплив протитуберкульозних препаратів першого ряду на вуглеводний обмін у хворих на ТБ легень, що, можливо, пов'язано із застосуванням рифампіцину в схемі лікування. На тлі хіміотерапії протитуберкульозними препаратами першого ряду не відзначено суттєвих змін у динаміці рівня глюкози натще. Вміст глюкози з навантаженням зростав під час проведення перорального глюкозотолерантного тесту, що дає підставу рекомендувати цей тест для об'єктивізації впливу протитуберкульозних препаратів на механізми вуглеводного обміну, особливо у разі застосування рифампіцину в схемі лікування хворих. Щодо впливу протитуберкульозних препаратів другого ряду відзна-

чено статистично значуще зниження рівня глюкози з навантаженням та інсуліну натще, що свідчить про моделювальний ефект протитуберкульозних препаратів другого ряду на вуглеводний обмін.

Протитуберкульозні препарати першого ряду позитивно впливали на динаміку показників ліпідного обміну, що виявлялося зростанням

антиатерогенного пулу ліпопротеїдів та зниженням рівня ліпопротеїдів дуже низької щільності. Виявлено негативний вплив протитуберкульозних препаратів другого ряду на ліпідний обмін, про що свідчило зростання індексу атерогенності як наслідок збільшення вмісту загального холестерину у хворих на туберкульоз легень на тлі лікування.

Конфлікт інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О.С. Шевченко; збір та обробка матеріалу, статистичних даних, написання тексту — О.М. Швець; редагування тексту — О.С. Шевченко.

Список літератури

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»: наказ М.ОЗ України від 04.09.2014 року № 620. К., 2014; 181 с.
2. Broxmeyer L. Diabetes mellitus, tuberculosis and the mycobacteria: two millennia of enigma // Med. Hypotheses.— 2005.— Vol. 65 (3).— P. 433–439. doi: 10.1016/j.mehy.2005.04.017.
3. Egorova I.L. The incretory function of the pancreas in patients with pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus // Probl. Tuberk.— 1991.— Vol. 9:36–38.
4. Erol A. Visceral adipose tissue specific persistence of mycobacterium tuberculosis may be reason for the metabolic syndrome // Med. Hypotheses.— 2008.— Vol. 71 (2).— P. 222–228. doi: 10.1016/j.mehy.2008.03.028.
5. Lin Y., Yuan Y., Zhao X. et al. The change in blood glucose levels in tuberculosis patients before and during anti-tuberculosis treatment in China // Glob. Health Action.— 2017.— Vol. 10 (1).— P. 1289737. doi: 10.1080/16549716.2017.1289737.
6. Xiu F., Stanojcic M., Diao L., Jeschke M.G. Stress hyperglycemia, insulin treatment, and innate immune cells // Int. J. Endocrinol.— 2014.— Vol. 2014.— P. 486403. doi:10.1155/2014/486403.

О.Н. Швець, О.С. Шевченко

Харьковский национальный медицинский университет

Влияние противотуберкулезной терапии на динамику показателей углеводного и липидного обмена

Цель работы — изучить влияние противотуберкулезной терапии в зависимости от схемы лечения на динамику углеводного и липидного обмена у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких.

Материалы и методы. Обследованы 76 больных с впервые диагностированным туберкулезом легких с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам (ПТП) первого и второго ряда и 64 больных химиорезистентным туберкулезом. Лечение проводили согласно приказу МЗ Украины. Материал для исследования (венозная кровь) отбирали до начала антимикробактериальной терапии и через 1 мес лечения утром натощак после 10-часового голодания. Дополнительно больным проводили пероральный глюкозотолерантный тест, определяли уровень инсулина натощак, показатели липидного профиля, рассчитывали индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) и индекс атерогенности. Для статистической обработки данных использовали пакет программ обработки данных общего назначения Statistica for Windows версии 13.2.

Результаты и обсуждение. Во время лечения ПТП первого ряда уровень глюкозы с нагрузкой вырос с 4,34 до 5,29 ммоль/л. У больных, получавших ПТП второго ряда, отмечено снижение уровня глюкозы с нагрузкой (с 5,77 до 4,33 ммоль/л), инсулина натощак (с 16,30 до 14,47 мкЕД/мл) и медианы значений инсулинорезистентности (с 3,31 до 2,22; $p = 0,0057$; критерий Вилкоксона). Статистически значимо ($p = 0,0028$) уменьшилось содержание липопротеидов очень низкой плотности под действием ПТП первого ряда, о чем свидетельствовало смещение межквартильного размаха от 0,56–0,75 до 0,54–0,63 ммоль/л. На фоне лечения уровень липопротеидов высокой плотности у больных с чувствительным туберкулезом несколько вырос, а у больных с химиорезистентным туберкулезом — снизился статистически значимо ($p = 0,0171$, критерий Манна–Уитни).

Выводы. Виявлено негативное влияние ПТП первого ряда на углеводный обмен у больных туберкулезом легких в виде увеличения содержания глюкозы с нагрузкой, что дает основание рекомендовать этот тест для объективизации воздействия ПТП на механизмы углеводного обмена. На фоне лечения ПТП второго ряда получено статистически значимое снижение уровня глюкозы с нагрузкой

и инсулина натошак, что свидетельствует о моделирующем эффекте ПТП второго ряда на углеводный обмен. Противотуберкулезные препараты первого ряда положительно влияли на динамику показателей липидного обмена, что проявлялось увеличением антиатерогенного пула липопротеидов и снижением уровня липопротеидов очень низкой плотности. Выявлено негативное влияние ПТП второго ряда на липидный обмен, о чем свидетельствовал рост индекса атерогенности как следствие увеличения содержания общего холестерина у больных туберкулезом легких на фоне лечения.

Ключевые слова: чувствительный туберкулез легких, химиморезистентный туберкулез легких, глюкоза в крови, липидограмма, индекс атерогенности.

O.M. Shvets, O.S. Shevchenko

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Effect of antituberculosis treatment on dynamics of carbohydrate and lipid profile

Objective – study the effect of antituberculosis treatment on the dynamics of carbohydrate and lipid profile in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis

Materials and methods. We examined 76 patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis and 64 patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis. The treatment was carried out according to the current order of the Ministry of Health of Ukraine. Material for the study (venous blood) was collected before treatment and one month later in the morning on an empty stomach. Additionally, an oral glucose tolerance test was performed, the fasting insulin level was determined, the lipid profile was measured, the insulin resistance index (HOMA-IR) and atherogenic index of plasma were calculated. For statistical processing used the software package Statistica for Windows version 13.2.

Results and discussion. In the process of treatment with I-line antituberculosis drugs, the level of glucose in 2 hour GTT increased from 4.34 mmol/L to 5.29 mmol/L. In patients who received II-line antituberculosis drugs, the glucose level decreased from 5.77 mmol/L to 4.33 mmol/L, and the fasting insulin level also decreased from 16.30 to 14.47 $\mu\text{U/mL}$; the median level of insulin resistance decreased from 3.31 to 2.22 ($p = 0.0057$). In the process of treatment we found a significant decrease in VLDL levels ($p = 0.0028$) in drug-susceptible tuberculosis patients. Due to treatment, mean value of HDL-c in drug-susceptible tuberculosis patients increased slightly from 1.01 mmol/L till 1.12 mmol/L, while in drug-resistant tuberculosis patients it decreased significantly ($p=0.0171$) from 1.07 mmol/L till 0.94 mmol/L.

Conclusions. We found the negative effect of I-line antituberculosis drugs on the carbohydrate metabolism of patients with pulmonary tuberculosis, which manifested as impaired glucose tolerance, which makes it possible to recommend OGTT for objectivizing the effect of anti-tuberculosis drugs on carbohydrate metabolism. While in patients who were treated with II-line antituberculosis drugs, we found a significant decrease in 2-hour glucose level and fasting insulin level, which indicates the modeling effect of these drugs on carbohydrate metabolism. Our findings suggest that drug-susceptible tuberculosis treatment had a positive effect on the lipid metabolism, which was manifested by the growth of the anti-atherogenic pool of lipoproteins and the decrease in very low-density lipoprotein level. At the same time, we found a negative effect of drug-resistant tuberculosis treatment on lipid metabolism, which manifested as increase of atherogenic index of plasma due to increase of total cholesterol level in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis.

Key words: drug-susceptible pulmonary tuberculosis, drug-resistant pulmonary tuberculosis, blood glucose level, lipidogram, atherogenic index.

Контактна інформація:

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

Стаття надійшла до редакції 22 лютого 2019 р.



І.Д. Дужий¹, Г.П. Олещенко¹, І.А. Гнатенко¹,
В.О. Олещенко²

¹ Сумський державний університет

² Сумський обласний клінічний протитуберкульозний диспансер

Стан протеолітичної системи у хворих на туберкульозний плеврит

Останнім часом дедалі частіше трапляються форми туберкульозу, які не пов'язані із власне дихальною системою. Найбільша частка серед позалегенових форм припадає на туберкульоз плеври. Це захворювання при несвоєчасно розпочатій терапії може призвести до пролонгації специфічного процесу у вигляді різних форм туберкульозу легень і туберкульозу позаторакальної локалізації.

Мета роботи — дослідити стан протеолітичної системи на прикладі нейтрофільної еластази у хворих на гострий і хронічний туберкульозний плеврит.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебували 45 хворих на туберкульозний плеврит, основним виявом якого був синдром плеврального випоту різної локалізації. Хворих розподілили на дві групи. До I групи було залучено 26 (57,7%) хворих з гострим перебігом туберкульозного плеврититу, до II групи — 19 (42,2%) пацієнтів з хронічним туберкульозним плевритом. Вивчення протеолітичної системи проводили шляхом визначення активності нейтрофільної еластази у сироватці крові спектрофотометричним методом. Контрольну групу утворили 16 осіб (12 чоловіків та 4 жінки), які не мали захворювання на момент дослідження. Рівень еластази у цій групі становив у середньому 75,0 нмоль/(хв · мл), його вважали нормальним.

Результати та обговорення. В осіб з гострим процесом під час госпіталізації рівень нейтрофільної еластази становив від 62,5 до 309,8 нмоль/(хв · мл) (у середньому — $(160,8 \pm 18,2)$ нмоль/(хв · мл), тобто перевищував норму в 2,1 разу ($p < 0,05$)), у хворих на хронічний туберкульозний плеврит — від 183,4 до 351,6 нмоль/(хв · мл) (у середньому — $(255,5 \pm 15,5)$ нмоль/(хв · мл), тобто перевищував норму в 3,4 разу ($p < 0,05$)). Порівняння показників нейтрофільної еластази при гострому і хронічному туберкульозному плевриті виявило, що у хворих із хронічним специфічним процесом її вміст був вищим в 1,6 разу ($p < 0,05$)).

Висновки. Значне підвищення рівня нейтрофільної еластази при туберкульозному плевриті може бути виявом стимуляції захисних сил організму хворого у цілому та продуктивно-проліферативних процесів. Це може бути також специфічним маркером туберкульозного плеврититу та ознакою його хронізації, що є прямим показанням до оперативного втручання.

Ключові слова

Туберкульозний плеврит, нейтрофільна еластаза, маркери хронізації плеврититу, протеолітична система.

За даними ВООЗ, туберкульоз залишається однією з 10 основних причин смертності у світі. З 1993 р. в Україні зафіксовано епідемію цієї недуги, яка має тенденцію до поширення. Одним із сучасних провідних чинників розвитку туберкульозу є зростання резистентності збудника туберкульозу (МБТ) до антибактеріальних препаратів, особливо мультирезистентності. Ос-

танням часом частіше трапляються форми туберкульозу, які не пов'язані із власне дихальною системою.

Найбільша частка серед позалегенових форм припадає на туберкульоз плеври. Основними його виявами є синдром плеврального випоту (ПВ), біль та задишка. Відомо, що накопичення рідини у плевральній порожнині може супроводжувати більше ніж 90 захворювань як внутрішньоторакальної, так і позаторакальної локалізації. Відповідальність лікаря при проведенні дифе-

ренціальної діагностики етіології випоту зумовлена тим, що більшість хвороб, які призводять до накопичення ПВ, успішно лікуються консервативними та хірургічними методами. Проте успіх лікування значною мірою залежить від своєчасної верифікації основного патологічного процесу. З іншого боку, туберкульозне ураження плеври при несвоєчасно розпочатій терапії може призвести до пролонгації специфічного процесу у вигляді різних форм туберкульозу легень і туберкульозу позаторакальної локалізації. Зазначені форми туберкульозу частіше виявляються через 6–36 міс після маніфестації туберкульозного плевриту [2]. Залежно від стану імунної системи, який визначається рівнем гомеостазу організму в цілому і зокрема протеолітичної системи, перебіг власне туберкульозного плевриту може бути непередбачуваним, нерідко — у бік хронізації. Лікування хронічного плевриту без застосування оперативних методів практично неможливе [2]. Хронізація процесу трапляється у 10,4–12,0% хворих. У деяких випадках вона може розпочатися на 10–12-й день захворювання [1, 6]. Призвести до такого перебігу захворювання може інший патологічний симптом, а саме біль. Останній з різною інтенсивністю та тривалістю спостерігається в усіх хворих на специфічний і неспецифічний плеврит. З огляду на складну іннервацію плевральної порожнини він може локалізуватися у різних відділах організму, нерідко імітуючи «неіснуючі» на період обстеження захворювання. Зрозуміло, що лікування у цей період відбувається неетіотропно [1]. З огляду на наведене вище, синдромальна діагностика ПВ і захворювання, яке він супроводжує, є надзвичайно складною [3, 5].

Складнощі інтерпретації синдрому ПВ та особливості верифікації захворювання, яке призвело до накопичення ПВ, з огляду на можливі наслідки неетіопатогенетичного лікування туберкульозного плевриту визначають актуальність проблеми.

Мета роботи — дослідити стан протеолітичної системи на прикладі нейтрофільної еластази у хворих на гострий і хронічний туберкульозний плеврит.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 45 хворих на туберкульозний плеврит, основним виявом якого був синдром ПВ різної локалізації. Хворих розподілили на дві групи. До I групи було залучено 26 (57,7%) хворих з гострим перебігом туберкульозного плевриту, до II групи — 19 (42,2%) пацієнтів з хронічним туберкульозним плевритом.

У I групі у 16 (35,5%) хворих мав місце вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ), у 6 (13,3%) — мультирезистентний туберкульоз, у 4 (8,8%) — рецидив туберкульозу, у II групі — відповідно в 11 (24,4%), 3 (6,6%) та 5 (11,1%) хворих ($p > 0,05$).

Результати та обговорення

У I групі ізольований туберкульозний плеврит зафіксовано у 7 (15,5%) хворих, у решти хворих після ліквідації ПВ установлено легеневі форми туберкульозу: у 15 (33,3%) — інфільтративна форма, у 2 (4,4%) — вогнищевий туберкульоз, ще у 2 (4,4%) — дисемінований. Лівобічний плеврит мав місце у 9 (20,0%) хворих, правобічний — у 4 (8,8%), двосторонній — у 6 (13,3%).

У II групі у 6 (13,3%) пацієнтів діагностовано туберкульозне ураження лише плеври, у 13 (28,8%) — легеневі форми: у 4 (8,8%) — вогнищевий, у 2 (4,4%) — дисемінований, у 7 (15,5%) — інфільтративний туберкульоз.

Деструкцію легеневої тканини виявлено у 6 (13,3%) хворих I групи та у 7 (15,5%) — II групи.

Туберкульозну етіологію захворювання в усіх хворих підтверджено за допомогою мікробіологічного та гістологічного методів. Із 26 хворих I групи, у яких мокротиння було протестовано за допомогою молекулярно-генетичного методу на апараті Xpert MBT/RIF, позитивний результат зафіксовано у 15 (33,3%) хворих, що свідчить про наявність ДНК мікобактерій. У II групі позитивний результат зареєстровано у 8 (17,7%) хворих, що свідчило про туберкульозний генез захворювання.

Мікроскопічно МБТ виявили у 9 хворих I групи (у 3 (6,6%) — у плевральній рідині, у 6 (13,3%) — у мокротинні) та 19 пацієнтів II групи (у 12 (26,6%) — у мокротинні, у 7 (15,5%) — у плевральній рідині).

У I групі у 9 (20,0%) випадках спостерігали ріст мікобактерій на твердому живильному середовищі, у II групі — у 13 (28,8%; $p > 0,05$).

Вивчення протеолітичної системи проводили шляхом визначення активності нейтрофільної еластази (НЕ) у сироватці крові спектрофотометричним методом [4]. Контрольну групу утворили 16 (12 чоловіків та 4 жінки) осіб, які не мали захворювання на момент дослідження. Рівень еластази у цій групі становив у середньому 75,0 нмоль/(хв · мл), його вважали нормальним.

У 42 (93,3%) хворих відзначено зростання рівня НЕ від 89,5 до 351,6 нмоль/(хв · мл), і лише у 3 осіб цей показник був нижчим за нормальний (62,5 нмоль/(хв · мл); $p \leq 0,05$).

У хворих на гострий туберкульозний плеврит вміст НЕ становив у середньому ($160,8 \pm 18,2$) нмоль/(хв · мл), що більше, ніж у здорових осіб,

у 2,1 разу ($p \leq 0,05$). У пацієнтів із хронічним туберкульозним плевритом рівень НЕ перевищував норму в 3,4 разу ($(255,5 \pm 15,5)$ нмоль/(хв · мл); $p < 0,05$), а середній показник хворих І групи — в 1,6 разу ($p < 0,05$).

Висновки

Значне підвищення рівня еластази у крові хворих на плеврит туберкульозного генезу може свідчити про стимуляцію протеолітичної системи, яка може впливати на продуктивно-проліферативні зміни. На нашу думку, визначення вміс-

ту нейтрофільної еластази може бути скринінговим методом, а рівень понад $(160,8 \pm 18,2)$ нмоль/(хв · мл) — маркером хронізації плевриту та одним із показників до оперативного втручання. Не виключено, що збільшення активності протеолітичної системи (за рівнем еластази) є ознакою активації імунітету при туберкульозному процесі.

Перспективи подальших досліджень. Необхідно провести вивчення зміни рівня нейтрофільної еластази під впливом консервативного і оперативного лікування.

Джерело фінансування: за кошти державного бюджету.

Конфлікт інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — І.Д. Дужий, збір та обробка матеріалу — Г.П. Олещенко, написання тексту, статистичне опрацювання даних — І.А. Гнатенко, В.О. Олещенко, редагування тексту — І.Д. Дужий.

Дослідження пройшло розгляд комісії з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень медичного інституту Сумського державного університету, витяг з протоколу № 1/4 від 09 квітня 2019 р.

Список літератури

1. Дужий І.Д. Трудности диагностики захворювань плеври.— Суми: Мрія-1, 2008.— 560 с.
2. Дужий І.Д., Піддубна Г.П. Туберкульозний плеврит як провісник дисемінованого прогресуючого туберкульозу // Укр. пульмонолог. журн.— 2016.— № 1.— С. 68—70.
3. Ніколаєнко А.С., Попадинець В.М., Медведєва І.М. та ін. Нейтрофільна еластаза як показник стану протеолітичної системи у хворих з тропічними виразками різного генезу // Перспективи розвитку медичної науки і освіти: 36. тез доп. Всеукр. наук.-метод. конф., присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету (м. Суми, 16—17 листопада 2017 р.).— Суми, 2017.— С. 99—100.
4. Патент № 114430 України, МПК А61В10/00 G01N33/50 (2006.01) А61N5/10 (2006.01). Спосіб попередньої верифікації синдрому плеврального випоту / І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, І.Я. Гресько, В.О. Олещенко.— № u201609074; заявл. 29.08.16; опубл. 10.03.17, Бюл. № 5.
5. Lim S. S., Flaxman A. D., Daneietal G. Faculty of 1000 evaluation for A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990—2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // The Lancet.— 2013.— Vol. 380 (9859).— P. 2224—2260. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8).
6. Mus Kett A., Burton N., Kaiwande S. V. et al. Management of refractory empyema with early decortication // Amer. J. Surg.— 1988.— N6.— P. 529—532. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(88\)80546-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(88)80546-4).

И.Д. Дужий¹, Г.П. Олещенко¹, И.А. Гнатенко¹, В.А. Олещенко²

¹Сумский государственный университет

²Сумский областной клинический противотуберкулезный диспансер

Состояние протеолитической системы у больных с туберкулезным плевритом

В последнее время все чаще встречаются формы туберкулеза, которые не связаны с собственно дыхательной системой. Наибольшая доля среди внелегочных форм приходится на туберкулез плевры. Это заболевание при несвоевременно начатой терапии может привести к пролонгации специфического процесса в виде разных форм туберкулеза легких и туберкулеза внеторакальной локализации.

Цель работы — исследовать состояние протеолитической системы на примере нейтрофільной эластазы у больных острым и хроническим туберкулезным плевритом.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 45 больных туберкулезным плевритом, основным проявлением которого был синдром плеврального выпота разной локализации. Больных разделили на две группы. В I группу было привлечено 26 (57,7%) больных с острым течением туберкулезного плеврита, во II группу — 19 (42,2%) пациентов с хроническим туберкулезным плевритом. Изучение протеолитической системы проводили путем определения активности нейтрофільной эластазы в сыворотке крови спектрофотометрическим методом. Контрольную группу образовали 16 лиц (12 мужчин и 4 женщины), которые не имели заболевания на момент исследования. Уровень эластазы в этой группе составлял в среднем 75,0 нмоль/(мин · мл), его считали нормальным.

Результаты и обсуждение. У лиц с острым процессом во время госпитализации уровень нейтрофильной эластазы составлял от 62,5 до 309,8 нмоль/(мин · мл) (в среднем — $(160,8 \pm 18,2)$ нмоль/(мин · мл), то есть превышал норму в 2,1 раза ($p < 0,05$)), у больных хроническим туберкулезным плевритом — от 183,4 до 351,6 нмоль/(мин · мл) (в среднем — $(255,5 \pm 15,5)$ нмоль/(мин · мл), то есть превышал норму в 3,4 раза ($p < 0,05$)). Сравнение показателей нейтрофильной эластазы при остром и хроническом туберкулезном плеврите выявило, что у больных с хроническим специфическим процессом ее содержание было выше в 1,6 раза ($p < 0,05$).

Выводы. Значительное повышение уровня нейтрофильной эластазы при туберкулезном плеврите может быть проявлением стимуляции защитных сил организма больного в целом и продуктивно-пролиферативных процессов. Это может быть также специфическим маркером туберкулезного плеврита и признаком его хронизации, что является прямым показанием к оперативному вмешательству.

Ключевые слова: туберкулезный плеврит, нейтрофильная эластаза, маркеры хронизации плеврита, протеолитическая система.

I.D. Duzhiy¹, G.P. Oleshchenko¹, I.A. Hnatenko¹, V.O. Oleshchenko²

¹Sumy State University, Sumy, Ukraine

²Sumy Regional Clinical TB Dispansary, Sumy, Ukraine

Condition of the proteolytic system in patients with tuberculous pleurisy

Recently, extrapulmonary forms of tuberculosis are increasingly common, which are not related to the pulmonary system. The largest proportion of extrapulmonary forms is pleural tuberculosis. This disease in case of delayed therapy can lead to prolongation of a specific process as a various forms of pulmonary tuberculosis and its extrathoracic localization.

Objective — investigate the condition of the proteolytic system on the example of neutrophil elastase (NE) in patients with acute and chronic form of tuberculous pleurisy, including when combined with pulmonary tuberculosis. Identify possible pathogenetic connections between the level of neutrophil elastase and chronic tuberculous pleurisy.

Materials and methods. We observed 45 patients with tuberculous pleurisy, the main manifestation of which was the syndrome of pleural effusion of different localization. Patients were divided into two groups. In Group I, 26 (57.7 %) patients with acute course of tuberculous pleurisy were involved, in Group II, 19 (42.2 %) patients with chronic tuberculous pleurisy. The study of the proteolytic system was carried out by determining the activity of neutrophil elastase in the blood serum by spectrophotometric method. The control group consisted of 16 individuals (12 men and 4 women) who did not have the disease at the time of the study. The elastase level in this group averaged 75.0 nmol/(min · mL), it was considered normal.

Results and discussion. In patients with an acute process during hospitalization, the level of neutrophil elastase ranged from 62.5 to 309.8 nmol/(min · mL) (on average — (160.8 ± 18.2) nmol/(min · mL), that is exceeded the norm by 2.1 times ($p < 0.05$)), in patients with chronic tuberculous pleurisy — from 183.4 to 351.6 nmol/(min · mL) (on average — (255.5 ± 15.5) nmol/(min · mL), that is, exceeded the norm by 3.4 times ($p < 0.05$)). Comparison of neutrophil elastase in acute and chronic tuberculous pleurisy revealed that in patients with a chronic specific process, its content was 1.6 times higher ($p < 0.05$).

Conclusions. Researchers allow that a significant increase in the level of neutrophil elastase, during hospitalization of a sick person, with chronic tuberculosis pleurisy may be a manifestation of both stimulation of the patient's defenses against the tuberculosis process in general, and stimulation of productive proliferative processes on the one hand. On the other hand, it may be a specific marker of tuberculous pleurisy and a sign of its chronicity, which is a direct indication for surgical intervention.

Key words: tuberculous pleurisy, neutrophil elastase, markers of chronic tuberculous pleurisy, proteolytic system.

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

Стаття надійшла до редакції 12 квітня 2019 р.



С.Л. Матвєєва, О.С. Шевченко

Харківський національний медичний університет

Вплив індивідуальних режимів хіміотерапії на тиреоїдний гомеостаз у хворих на мультирезистентний туберкульоз

Мета роботи — визначення побічних ефектів деяких протитуберкульозних препаратів другого ряду, що використовуються при лікуванні мультирезистентного туберкульозу (МРТБ), на функцію щитоподібної залози.

Матеріали та методи. У дослідження включено 120 хворих на МРТБ, які отримали індивідуальні режими з включенням тіоамідів (етіонаміду або протіонаміду) разом з парааміносаліциловою кислотою (ПАСК), середній вік хворих становив $(38,57 \pm 10,90)$ року. Визначали тиреоїдний гомеостаз до початку лікування, наприкінці інтенсивної фази хіміотерапії і після закінчення лікування. Вивчалася як ехоструктура щитоподібної залози, так і її функція. Ехоструктура щитоподібної залози була вивчена за допомогою діагностичного ультразвукового апарату SSF-240a виробництва Toshiba Medical Systems (Японія). Показники функції щитоподібної залози — рівні вільного тироксину (T_4) в плазмі та тиреоїдного гормону гіпофізу (ТТГ) — вивчалися імунобіохімічним методом.

Результати та обговорення. Отримані дані продемонстрували пригнічувальну дію протитуберкульозних препаратів на гормональну функцію щитоподібної залози хворих на МРТБ. Зі 120 пацієнтів у 30 % розвинувся клінічний гіпотиреоз, який був діагностований за рахунок підвищення рівня ТТГ і зниження рівня вільного T_4 . У 4 (12,12 %) хворих розвинувся зоб зі зниженням рівня вільного T_4 у середньому до $(6,11 \pm 1,32)$ пмоль/л і підвищенням рівня ТТГ у середньому до $(11,0 \pm 1,43)$ мкМОд/мл.

Висновки. Доведено зниження функції щитоподібної залози при протитуберкульозній хіміотерапії з використанням індивідуальних режимів з включенням тіоамідів одночасно з ПАСК. Запропоновано моніторинг функції щитоподібної залози за допомогою визначення ТТГ для її корекції під час хіміотерапії МРТБ із зазначеними режимами.

Ключові слова

Туберкульоз, щитоподібна залоза, протитуберкульозна хіміотерапія, субклінічний гіпотиреоз.

Мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) залишається проблемою для системи охорони здоров'я у багатьох країнах. На частку МРТБ припадає 10–30 % серед нововиявлених випадків і 20–70 % серед випадків рецидивів та невдачі лікування [9]. Лікування цих випадків потребує 20-місячного режиму хіміотерапії, зокрема 8 міс інтенсивної фази [6]. Препарати, які застосовують для лікування МРТБ, можуть спричинити низку побічних реакцій. Небажані впливи на щитоподібну залозу спостерігаються

рідко, але побічні ефекти парааміносаліцилової кислоти (ПАСК) та етіонаміду (протіонаміду) та їх комбінації на неї добре відомі [11], але часто їх не враховують. Однак зміни в тиреоїдному гомеостазі хворих на туберкульоз несприятливо впливають на результати хіміотерапії [1–4].

Мета роботи — визначити вплив індивідуальних режимів хіміотерапії на тиреоїдний гомеостаз у хворих на мультирезистентний туберкульоз.

Матеріали та методи

Роботу проведено в рамках науково-дослідної теми «Вивчення механізмів та визначення маркерів

Таблиця. Тиреоїдний гомеостаз у пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом

Критерій	Референтне значення	До лікування	У кінці інтенсивної фази	У кінці підтримувальної фази
Вільний T_4 , пмоль/л	9,0–22,0	12,71 ± 0,98	10,43 ± 0,85	8,33 ± 0,87**
ТТГ, мкМО/мл	0,45–4,50	1,29 ± 0,08	3,80 ± 0,04*	5,8 ± 0,14**

Примітка. Статистично значуща різниця ($p \leq 0,05$) між показниками: * до лікування та наприкінці ІФ; ** до лікування та наприкінці ПФ.

сприятливого і несприятливого перебігу туберкульозу» (номер держреєстрації 0113U002283). Дослідження виконано відповідно до міжнародних стандартів етичних норм з використанням відповідних протоколів та отриманням інформованої згоди від усіх пацієнтів, залучених у дослідження.

Клінічні спостереження проведено в Харківському обласному протитуберкульозному диспансері № 1. Обстежено 120 пацієнтів з МРТБ. Середній вік хворих становив ($38,57 \pm 10,90$) року. Серед пацієнтів переважали чоловіки (81 чоловік і 39 жінок, або 3 : 1).

Діагноз установлювали за наявності резистентності мікобактерій туберкульозу, виділених зі зразків мокротиння хворих, до ізоніазиду та рифампіцину. Хворі отримували індивідуальну хіміотерапію, зокрема етіонамід (або протіонамід) і ПАСК.

Функціональний стан щитоподібної залози оцінювали за результатами дослідження її ехоструктури та сироваткового рівня вільного тироксину (T_4) і тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) до початку терапії, а також наприкінці інтенсивної (ІФ) та підтримувальної фази (ПФ). Ці показники було обрано відповідно до сучасних загальноприйнятих стандартів скринінгу для виявлення порушень функції щитоподібної залози. Субклінічну дисфункцію рівня ТТГ діагностували при значенні понад 4,5 мкМО/мл навіть у разі нормального рівня T_4 .

Гіпотиреоз поділяють на явний або субклінічний. Цей діагноз визначають на підставі визначення рівня ТТГ у крові. Нормальний діапазон концентрації ТТГ — 0,45–4,5 мкМО/мл, у хворих із субклінічним (біохімічним) гіпотиреозом — 4,5–10,0 мкМО/мл. Рівень понад 10 мкМО/мл вважають ознакою явного гіпотиреозу. Таких пацієнтів необхідно лікувати медикаментозно.

Щитоподібну залозу досліджували за допомогою діагностичного ультразвукового апарата SSF-240a (Toshiba Medical Systems, Японія).

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали методом варіаційної статистики за допомогою стандартизованого пакета розрахунків Microsoft Excel 2010. Статистичну значущість розбіжності середніх значень визначали за критерієм Стьюдента. Критичний рівень значущос-

ті (p) при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

Результати та обговорення

Виявлено таку патологію щитоподібної залози: у 4 (6,67%) хворих — зоб (у 2 — вузлова форма, ще у 2 — змішана форма), у 64 (53,33%) — дифузно збільшену щитоподібну залозу з гіпоехогенними мікрівузлами (1–6 мм), оточену ерогенними включеннями, зернистість (мозаїка) її структури (ділянки нормальної, підвищеної та зниженої ехогенності), що характерно для аутоімунного тиреоїдиту.

Дослідження рівня вільного T_4 показало його концентрацію на нижній межі норми у хворих на туберкульоз на початку лікування ($12,71 \pm 0,98$) пмоль/л з надійним зниженням цього гормону до кінця інтенсивної фази ($10,43 \pm 0,85$) пмоль/л і ще більшим зниженням після завершення лікування ($8,33 \pm 0,87$) пмоль/л (таблиця).

Середній рівень ТТГ збільшувався в кінці ІФ та ще більше — до кінця лікування. Отримані дані свідчать про значне ослаблення функції щитоподібної залози у хворих на МРТБ під впливом етіонаміду і ПАСК, що дає підставу для висновку про пригнічувальну дію протитуберкульозних препаратів на гормональну функцію щитоподібної залози хворих на МРТБ.

Зі 120 пацієнтів у 30,0% розвинувся клінічний гіпотиреоз, діагностований на підставі підвищення рівня ТТГ і зменшення вмісту вільного T_4 . У 4 (12,12%) хворих діагностовано зоб (в 1 — еутиреоїдний, у 3 — гіпотиреоїдний) зі зниженням рівня вільного T_4 (у середньому до $6,11 \pm 1,32$) пмоль/л і збільшенням вмісту ТТГ у середньому до $11,00 \pm 1,43$ мкМО/мл. Гіпотиреоз добре компенсувався 50 мкг L-тироксину з нормалізацією рівня гормонів: зменшення вмісту ТТГ у середньому до $3,67 \pm 1,25$ мкМО/мл і збільшення рівня вільного T_4 у середньому до $11,43 \pm 9,14$ пмоль/л. Тривалість розвитку зоба становила в середньому 8 міс (діапазон 6–13 міс). Найпомітнішими симптомами гіпотиреозу були анемія, зниження сухожильних рефлексів, захриплість, набряклість, слабкість та запор. Пацієнти з клінічним гіпотиреозом одночасно отримували етіонамід і ПАСК.

Вплив протитуберкульозних препаратів на функцію щитоподібної залози, особливо таких як етіонамід (або протіонамід) і ПАСК, показано в низці досліджень [7, 8, 12, 13]. Його пояснювали зниженням системного кровотоку тироксин-зв'язувального білка, що призвело до зменшення вмісту гормонів щитоподібної залози в крові. Іншими авторами виявлено, що у 11 % хворих на МРТБ з періодом лікування 8 міс під впливом ПАСК розвинувся гіпотиреоз, а у 7,4 % — зоб. Щоб компенсувати гіпотиреоз, хворим на туберкульоз призначали L-тироксин у дозі 100 мкг протягом 4 тиж, що призвело до зменшення зоба і відновлення функції щитоподібної залози. Після закінчення курсу хіміотерапії тироксин відміняли [10].

Субклінічний, або м'який (біохімічний), гіпотиреоз, котрий також вважають раннім етапом гіпотиреозу, є станом, за якого рівень ТТГ збільшується у відповідь на раннє зменшення вмісту T_4 у щитоподібній залозі. Однак аналіз крові показує нормальний рівень T_4 . Пацієнт може мати легкі симптоми (зазвичай легку втому) або вони взагалі відсутні. Щороку у 2–5 % осіб із субклінічним гіпотиреозом розвивається явний гіпотиреоз [14]. Своєчасно виявлений новий випадок субклінічного гіпотиреозу та його корекція запобігають виникненню явного гіпотиреозу, зміцнюють імунітет і поліпшують відповідь на протитуберкульозну хіміотерапію.

При порівняльному аналізі ефективності лікування хворих на МРТБ установлено, що патологія щитоподібної залози несприятливо впливає на результати лікування. До кінця ІФ хіміотерапії в групі з тиреоїдною патологією відзначено на 12,5 % менше хворих, у яких зникла клінічна маніфестація, ніж у групі без патології щитоподібної залози. Кількість хворих з абацилюванням мокротиння до кінця ІФ лікування в групі з тиреоїдною патологією була на 11,64 % більшою, ніж у групі без патології щитоподібної залози. У групі без тиреоїдної патології загострення деструкцій у кінці ІФ хіміотерапії відбулося у 9 хворих, що на 14,44 % більше порівняно з групою з патологією щитоподібної залози (6 хворих).

Висновки

Отримані дані демонструють негативний вплив індивідуальних режимів хіміотерапії із застосуванням етіонамиду (протіонамиду) та парааміносаліцилової кислоти на функцію щитоподібної залози, а також змін тиреоїдного гомеостазу на результати лікування деструктивних форм мультирезистентного туберкульозу легень і обґрунтовують необхідність своєчасного виявлення тиреоїдної патології щитоподібної залози шляхом визначення рівня ТТГ кожних 6 міс відповідно до стандартного протоколу та її корекції для підвищення ефективності протитуберкульозної хіміотерапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.

Джерела фінансування: власні кошти (збір даних).

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу, статистична обробка даних, написання тексту — С.Л. Матвеева; інтерпретація даних, редагування статті — О.С. Шевченко.

Етичні аспекти. Усі процедури, які виконували в дослідженні із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам закладу щодо клінічної практики та Гельсінській декларації 1964 р. з поправками. Дослідження схвалено Комітетом з етики Харківського національного медичного університету (протокол № 7 від 9 квітня 2019 р.). Отримано інформовану згоду від усіх пацієнтів, залучених у дослідження.

Список літератури

1. Матвеева С.Л. Влияние структурно-функциональных изменений щитовидной железы на клиническое течение туберкулеза и исходы химиотерапии при сопутствующем сахарном диабете // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2017.— № 2 (25).— С. 40–43.
2. Матвеева С.Л. Влияние функционального состояния щитовидной железы на состояние всех звеньев противотуберкулезного иммунитета // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2016.— № 1 (28).— С. 54–59.
3. Матвеева С.Л. Клиническая характеристика и исходы химиотерапии туберкулеза легких у лиц с патологией щитовидной железой // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2011.— № 2 (5).— С. 39–44.
4. Матвеева С.Л., Шевченко О.С., Черненко С.А. и др. Нужен ли скрининг тиреоидного статуса при туберкулезе легких? (Аналитический обзор литературы и результаты собственных наблюдений) // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2012.— № 3 (10).— С. 86–95.
5. Матвеева С.Л., Шевченко О.С., Филипова О.Ю. Эффективность включения натрия селенита в комплексное лечение больных туберкулезом с тиреопатиями // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2016.— № 4 (27).— С. 19–24.
6. Caminero J.A., Sotgiu G., Zumla A., Migliori G.B. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Lancet Infect. Dis.*— 2010.— Vol. 10.— P. 621–629. doi:10.1016/S1473-3099(10)70139-0.
7. Chabra N., Gupta N., Aseri M.L. Analysis thyroid function test in patient of multidrug resistant tuberculosis undergoing treatment // *J. Pharmacol. Pharmacother.*— 2011.— N 2 (4).— P. 282–285.
8. Dutta B.S., Hassan G., Waseem Q. et al. Ethionamide-induced hypothyroidism // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 2012.— Vol. 16 (1).— P. 141. doi: 10.5588/ijtld.11.0388.
9. Gandhi N.R., Nunn P., Dhida K., Schaaf H.S. Multidrug-resistant and extensively-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis // *Lancet.*— 2010.— Vol. 375.— P. 1830–1843.
10. Gupta J., Breen R.A.M., Milburn H.J. Drug-induced hypothyroidism in patients receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis in the UK // *Int. Tuberc. Lung Dis.*— 2012.— Vol. 16 (9).— P. 1278. doi: 10.5588/ijtld.12.0305.
11. McDonnell M.E., Braverman L., Bernardo J. Hypothyroidism due to ethionamide // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 352 (26).— P. 2757–2759. doi: 10.1056/NEJM200506303522621.

12. Modongo C., Zetola N.M. Prevalence of hypothyroidism among MDR-TB patients in Botswana // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2012.— Vol. 16 (1).— P. 1561–1562. doi: 10.5588/ijtld.12.0403.
13. Satti H., Mafukidze A., Jooste P.L. et al. High rate of hypothyroidism among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Lesotho // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2012.— Vol. 16 (4).— P. 468–472. doi: 10.5588/ijtld.11.0615.
14. Yaqoob A. Subclinical hypothyroidism and its consequences // J. Public Health Biol. Sciences.— 2012.— Vol. 1 (2).— P. 53–60.

С.Л. Матвеева, О.С. Шевченко

Харьковский национальный медицинский университет

Влияние индивидуальных режимов химиотерапии на тиреоидный гомеостаз у больных мультирезистентным туберкулезом

Цель работы — определение побочных эффектов некоторых противотуберкулезных препаратов второго ряда, используемых при лечении мультирезистентного туберкулеза (МРТБ), на функцию щитовидной железы.

Материалы и методы. В исследование включили 120 больных МРТБ, получавших индивидуальные режимы с включением тиамидов (этионамида или протионамида) совместно с пара-аминосалициловой кислотой (ПАСК), средний возраст больных составлял $(38,57 \pm 10,90)$ года. Измеряли тиреоидный гомеостаз до начала лечения, в конце интенсивной фазы химиотерапии и после окончания лечения. Изучалась как эхоструктура щитовидной железы, так и ее функция. Эхоструктура щитовидной железы была изучена с помощью диагностического ультразвукового аппарата SSF-240a производства Toshiba Medical Systems (Япония). Показатели функции щитовидной железы — уровни свободного тироксина (T_4) в плазме крови и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) — изучались иммунобиохимическим методом.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты продемонстрировали угнетающее действие противотуберкулезных препаратов на гормональную функцию щитовидной железы больных МРТБ. Из 120 пациентов у 30 % развился клинический гипотиреоз, который был диагностирован за счет повышения уровня ТТГ и снижения уровня свободного T_4 . У 4 (12,12 %) больных развился зоб со снижением уровня свободного T_4 в среднем до $(6,11 \pm 1,32)$ пмоль/л и повышением уровня ТТГ в среднем до $(11,0 \pm 1,43)$ мкМЕд/мл.

Выводы. Доказано снижение функции щитовидной железы при противотуберкулезной химиотерапии с использованием индивидуальных режимов с включением тиамидов одновременно с ПАСК. Предложен мониторинг функции щитовидной железы с помощью определения ТТГ для ее коррекции во время проведения химиотерапии МРТБ с означенными режимами.

Ключевые слова: туберкулез, щитовидная железа, противотуберкулезная химиотерапия, субклинический гипотиреоз.

S.L. Matvyeyeva, O.S. Shevchenko

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The effect of individual chemotherapy regimens on thyroid homeostasis in patients with multidrug resistant tuberculosis

Objective — to determine the side effects of some second-line drugs used in the treatment of MRTB on thyroid function.

Materials and methods. In 120 patients with multidrug-resistant tuberculosis who received individual regimens with the inclusion of thioamides (ethionamide or prothionamide) together with para-amino salicylic acid (PAS), thyroid homeostasis was investigated before the start of treatment, at the end of the intensive phase and after the end of treatment. We studied both echostructure of the thyroid gland and its function. The echo structure of the thyroid gland was studied with the help of the SSF-240a diagnostic ultrasound device manufactured by Toshiba Medical Systems (Japan). Indicators of thyroid function: levels of free thyroxine (T_4) and thyroid-stimulating hormone (TSH) were studied by immunobiochemical method.

Results and discussion. The results obtained demonstrated the inhibitory effect of anti-tuberculosis drugs on the hormonal function of the thyroid gland of patients with multidrug-resistant tuberculosis. Of the 120 patients, 30 % developed clinical hypothyroidism, which was diagnosed by increasing the level of TSH and reducing the level of free T₄. In 4 patients (12.12 %) a goiter developed with a decrease in the level of free T₄, on average, to (6.11 ± 1.32) pmol/l and an increase in the level of TSH, on average, to (11.0 ± 1.43) μ IU/mL).

Conclusions. A decrease in thyroid function during anti-tuberculosis chemotherapy using thioamides simultaneously with PAS has been proven. The monitoring of thyroid function using the definition of TSH for its correction during chemotherapy of multidrug resistant tuberculosis with the marked regimens was proposed.

Key words: tuberculosis, thyroid, antituberculosis chemotherapy, subclinical hypothyroidism.

Контактна інформація:

Матвєєва Світлана Леонідівна, к. мед. н., доц., доц. кафедри фтизіатрії та пульмонології
61022, м. Харків, просп. Науки, 4
E-mail: kiara.clair@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 11 квітня 2019 р.



О.С. Шевченко, О.А. Наконечна, О.О. Говардовська
Харківський національний медичний університет

Дослідження видів клітинної смерті та стадій апоптозу лейкоцитів у хворих на туберкульоз легень на тлі антимікобактеріальної терапії

Мета роботи — оцінити стан цитоплазматичних мембран лейкоцитів та дослідити їхню життєздатність, визначити різновиди та стадії клітинної смерті лейкоцитів крові хворих на туберкульоз (ТБ) легень з різною ефективністю лікування в інтенсивну фазу (ІФ) антимікобактеріальної терапії (АМБТ).

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 30 пацієнтів зі встановленим діагнозом ТБ легень, що лікувалися в Обласній туберкульозній лікарні № 1 м. Харкова. Пацієнтів поділено на групи залежно від ефективності лікування в ІФ АМБТ. Першу групу склали 12 пацієнтів з ефективним лікуванням. У них після 60 доз ІФ АМБТ спостерігалася конверсія бактеріовиділення. Позитивну динаміку визначено за результатами клінічних та променевих досліджень. Другу групу склали 18 пацієнтів зі сповільненим та/або негативним результатом лікування, в яких після 60–90–120 доз ІФ АМБТ зберігалася бактеріовиділення. Визначалася стабільна або негативна динаміка та/або було зафіксовано невдачу лікування. Контрольну групу склали 12 практично здорових донорів. Дослідження проводили за методом проточної цитометрії на проточному цитофлуометрі FACS Calibur. Оцінку стадій клітинної смерті проводили шляхом додавання маркерів CD45⁺, Annexin V FITC detection KIT I, 7AAD.

Результати та обговорення. Частка непошкоджених лейкоцитів у крові хворих на ТБ легень становила ($71,05 \pm 3,66$) %. У контрольній групі — ($91,8 \pm 0,1$) %, тобто на 20,75 % менше. У хворих на ТБ було більше клітин як на початковій стадії апоптозу ($(14,7 \pm 1,47)$ порівняно з $(3,8 \pm 0,16)$ % у контрольній групі), так і на пізній стадії апоптозу/некрозу ($(12,35 \pm 2,36)$ порівняно з $(3,08 \pm 0,3)$ % у контрольній групі), що вказує на зменшення активного лейкоцитарного пулу. В крові хворих на ТБ легень кількість мертвих некротичних клітин зменшується у 1,8 разу ($(0,95 \pm 0,07)$ порівняно з $(1,78 \pm 0,32)$ % у контрольній групі), що може свідчити про увімкнення компенсаторних механізмів імунної системи організму. Кожен показник вірогідно значущо ($p < 0,05$) відрізняється між групами. У жодному з аналізованих станів лейкоцитів не виявлено вірогідної ($p > 0,05$) різниці між групами порівняння за вірогідної ($p < 0,05$) різниці щодо контрольної групи.

Висновки. Туберкульоз супроводжується глибокими порушеннями імунної відповіді, оскільки спостерігається екстерналізація фосфоліпиду фосфатидилсерину в фосфоліпідному бішарі цитоплазматичної мембрани лейкоцитів периферійної крові. Кількість абсолютно живих, функціонально спроможних лейкоцитів на 20,75 % менша у хворих на ТБ, ніж у практично здорових донорів. Оскільки дослідження проводили на тлі АМБТ, причиною такого дефіциту клітин лейкоцитарного пулу може бути не тільки прогресування захворювання, а й використання АМБТ, що потребує подальшого вивчення. Вірогідної різниці між станом цитоплазматичних мембран лейкоцитів у групах хворих на ТБ з різною ефективністю лікування в ІФ АМБТ не зауважено. У периферійній крові хворих на ТБ легень ($27,1 \pm 1,9$) % лейкоцитів перебували в стані апоптозу, з них ($14,7 \pm 1,47$) % — на початковій стадії, що вказує на терапевтичну потребу у використанні додаткових імуномодулювальних засобів з метою кількісного та якісного відновлення імунокомпетентних клітин.

Ключові слова

Туберкульоз, клітинна смерть, апоптоз лейкоцитів.

Бактеріальні та вірусні інфекції в разі потрапляння в організм людини зумовлюють безліч реакцій та формують специфічну систему «організм — хазяїн» — «організм — збудник». Основними реакціями макроорганізму є запалення, імунна відповідь, проліферація або клітинна загибель. Вказані процеси можуть мати як пошкоджувальний, так і захисний характер [4].

Клітинна загибель за умови дії інфекційних агентів реалізується різними шляхами та залежить від типу клітин макроорганізму і їхнього фізіологічного стану, стадії інфекції, інфікуючої дози та факторів вірулентності патогену. Відомо, що апоптоз — запрограмована клітинна смерть, є нормальним фізіологічним імуномодульованим процесом, що активізується у відповідь на клітинний стрес або метаболічні порушення [2, 7, 9]. У системі «організм — хазяїн» — «організм — збудник» апоптоз має три патогенетичних завдання та шляхи вирішення їх: апоптоз як механізм знищення клітин «організму — хазяїна»; апоптоз як пусковий механізм запалення; апоптоз як захисний механізм «організму — хазяїна» [2]. Залежно від ефективності реалізації завдань апоптозу загибель клітин впливає на формування або реакцію імунітету, результат інфекційного процесу, тобто перебіг та ефективність лікування захворювання.

Серед інфекційних захворювань туберкульоз (ТБ) займає лідирувальні позиції з основних епідемічних показників захворюваності, поширеності та смертності [10]. Чимало дослідників указують на важливість вивчення механізмів клітинної загибелі у хворих на ТБ як на шанс для підвищення ефективності та безпечності антимікобактеріальної терапії (АМБТ) [6, 8]. Відомо, що АМБТ впливає на функціональну активність клітин «організму — хазяїна» шляхом дезорганізації їхніх мембранних структур [1]. Визначено, що порушення регуляції процесів апоптозу є фактором ризику розвитку та прогресування ТБ [6].

Протитуберкульозний імунітет значно відрізняється від імунітету при інших захворюваннях. Механізм імунної відповіді при ТБ залежить від активності фагоцитозу клітинами крові, формування антитіл та реакції гіперчутливості сповільненого типу [3, 5]. Усі вказані процеси безпосередньо виконуються та напряду залежать від клітин лейкоцитарного ряду, тому вивчення процесів клітинної загибелі лейкоцитів у хворих на ТБ має важливе теоретичне та практичне значення.

Мета роботи — оцінити стан цитоплазматичних мембран лейкоцитів та дослідити їхню життєздатність, визначити різновиди та стадії клітинної смерті лейкоцитів крові хворих на тубер-

кульоз легень з різною ефективністю лікування в інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 30 пацієнтів із встановленим діагнозом ТБ легень, що перебували на лікуванні в Обласній туберкульозній лікарні № 1. Усіх їх було обстежено, всіх лікували згідно з чинним на момент реєстрації наказом МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі». Пацієнтів поділено на групи залежно від ефективності лікування у інтенсивну фазу (ІФ) АМБТ. Першу групу склали 12 пацієнтів з ефективним лікуванням. У них після 60 доз ІФ АМБТ спостерігалися конверсія бактеріовиділення та позитивна динаміка, визначена за результатами клінічних та променевих досліджень. Другу групу склали 18 пацієнтів зі сповільненим та/або негативним результатом лікування, в яких після 60—90—120 доз ІФ АМБТ зберігалася бактеріовиділення та визначалася стабільна або негативна динаміка та/або було зафіксовано невдачу лікування. Контрольну групу склали 12 практично здорових донорів.

Характеристика груп порівняння: середній вік у першій групі становив 35,8 року, у другій — 42,9 року, у контрольній — 39,9 року. У першій групі нових випадків ТБ було 83,3%, повторних — 16,6%, у другій — 77,8% та 22,2% відповідно. Всі пацієнти мали позитивний аналіз на рідких живильних середовищах з використанням апаратури MGIT BACTEC та/або засіву на щільні середовища Левенштейна—Єнсена. Відповідно до результатів тесту медикаментозної чутливості, монополірезистентність збудника ТБ до антимікобактеріальних препаратів встановлено у 43,4% пацієнтів першої групи та у 46% другої. У решти пацієнтів було збережено чутливість до препаратів. Під час радіологічного дослідження деструкцію легеневої тканини виявлено у 77,7 та 94% пацієнтів першої й другої груп відповідно. За клінічною формою у 96,6% хворих першої групи та 78% другої засвідчено інфільтративний ТБ, у решти дисемінований. Таким чином, відповідно до основних критеріїв групи можна порівнювати між собою.

Біоматеріалом для дослідження була кров, взята з периферійної вени зранку натще в об'ємі 10 мл та поміщена в пробірку з ЕДТА. Забір біоматеріалу відбувався наприкінці ІФ АМБТ. Дослідження життєздатності лейкоцитів крові, а також різновидів та стадій клітинної смерті проводили за методом проточної цитометрії на

проточному цитофлуометрі FACS Calibur. Оцінку стадій клітинної смерті проводили шляхом додавання маркерів CD45⁺, Annexin V FITC detection KIT I, 7AAD (Becton Dickinson, США) [7]. Маркером пізньої стадії апоптозу та/або некрозу є 7-аміноактиноміцин (7AAD) — вітальний ДНК-барвник, який проникає в клітину в разі порушення цілісності клітинних мембран. Annexin V FITC — маркер початкової стадії апоптозу, що є Ca²⁺-залежним фосфоліпидозв'язуючим білком. Annexin V зв'язується з клітинами, що мають фосфатидилсерин на зовнішній поверхні мембрани, однак у нормі він розташовується на внутрішньому шарі мембрани. За допомогою Annexin V можна оцінити ступінь порушень розподілу ліпідів у цитоплазматичній мембрані та визначити стан клітини. Таким чином, було виділено 4 стадії клітинної смерті: Annexin V⁻, 7AAD⁻-клітини — повністю живі клітини; Annexin V⁺, 7AAD⁻ — клітини, що перебувають на початковій стадії апоптозу; Annexin V⁺, 7AAD⁺ — клітини на пізній стадії апоптозу та/або некрозу; Annexin V⁻, 7AAD⁺ — мертві некротичні клітини. Результати проточної цитометрії оцінювали з використанням програмного забезпечення CELLQuest Pro (Becton Dickinson, США) та WinMDI Version 2.9.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2016 (ліцензія № 00201-10554-16848-AA351), а також засобів Statsoft Statistica 8.0. (ліцензія STA862D175437Q). Дані наведено у вигляді $M \pm m$, при цьому значущою різницю вважалися за рівня $p < 0,05$.

Результати та обговорення

За даними літератури, можна виявити екстерналізацію фосфоліпиду фосфатидилсерину в цитоплазматичній мембрані клітин, що є ознакою раннього апоптозу, за допомогою методу прото-

кової цитометрії. Фосфатидилсерин, розташований на зовнішньому бішарі мембрани апоптотичних клітин, зв'язується з Annexin V.

У хворих на ТБ легень спостерігається асиметрія розподілу фосфоліпідів у цитоплазматичній мембрані лейкоцитів, а саме виявлено екстерналізацію фосфатидилсерину.

Під час аналізу стану цитоплазматичних мембран лейкоцитів усіх учасників дослідження було визначено, що ТБ легень супроводжується значними пошкодженнями цитоплазматичних мембран лейкоцитів. Про це свідчить вірогідно менша кількість клітин, що не вступили в реакцію з Annexin V, тобто повністю живих і функціональних клітин, у хворих на ТБ порівняно з контрольною групою. Частка непошкоджених лейкоцитів у крові хворих на ТБ легень становила $(71,05 \pm 3,66) \%$, у крові контрольної групи $(91,8 \pm 0,1) \%$, що на 20,75% менше. Частка клітин, що вступили в реакцію з Annexin V⁺ (Annexin V⁺, 7AAD⁻ та Annexin V⁺, 7AAD⁺), тобто апоптотичних, була значно більшою у групах порівняння, ніж у контрольній, і в середньому для хворих на ТБ легень становила $(27,1 \pm 1,9) \%$. Причому у хворих на ТБ було збільшення кількості клітин як на початковій стадії апоптозу $((14,7 \pm 1,47) \text{ порівняно з } (3,8 \pm 0,16) \%)$ у контрольній групі), так і на пізній апоптозу/некрозу $((12,35 \pm 2,36) \text{ порівняно з } (3,08 \pm 0,3) \%)$ у контрольній групі), що вказує на зменшення активного лейкоцитарного пулу. У крові хворих на ТБ легень відсоток мертвих некротичних клітин зменшується у 1,8 рази $((0,95 \pm 0,07) \text{ при } (1,78 \pm 0,32) \%)$ у контрольній групі), що може свідчити про ввімкнення компенсаторних механізмів імунної системи організму (рис. 1). Кожен визначений показник вірогідно значущо ($p < 0,05$) відрізняється між групами.

На рис. 2 наведено типові результати дослідження за методом проточної цитофлуометрії

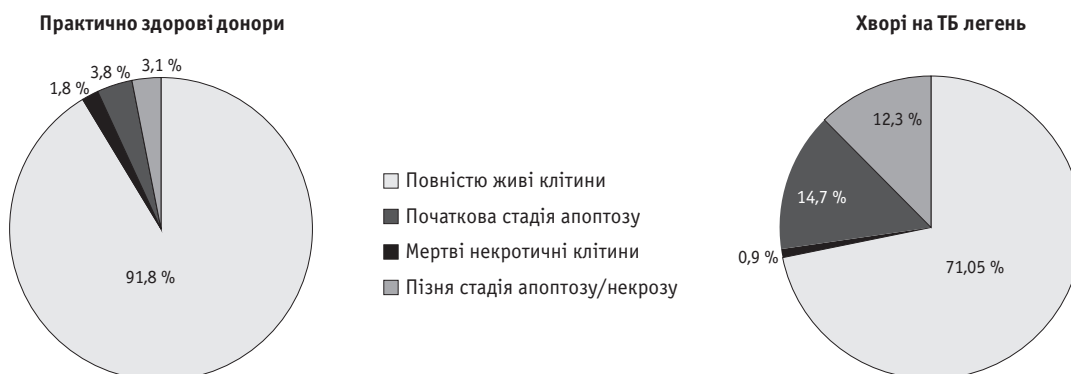


Рис. 1. Відсоток лейкоцитів, що перебувають на різних стадіях клітинної смерті у крові хворих на ТБ легень та практично здорових донорів

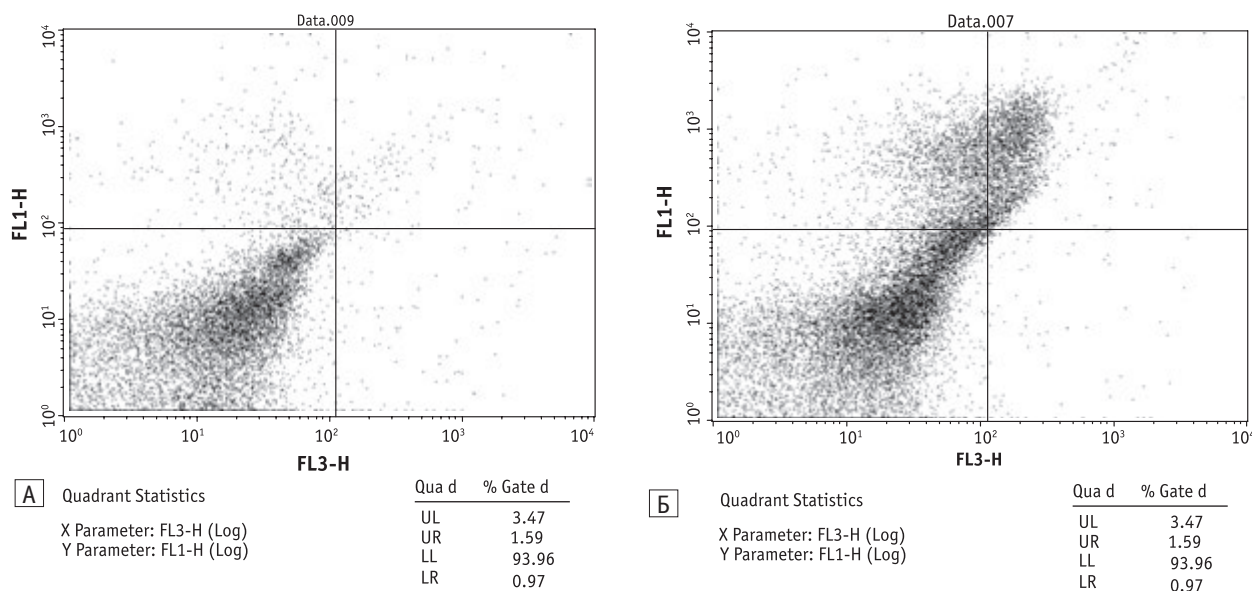


Рис. 2. Типова цитограма з візуалізацією ранньоапоптичних, пізньоапоптичних/некротичних та мертвонекротичних лейкоцитів периферійної крові у хворого на ТБ легень (А) та представника контрольної групи (Б)

Таблиця. Стадії клітинної смерті лейкоцитів периферійної крові пацієнтів з туберкульозом легень з різною ефективністю лікування в інтенсивній фазі антимікобактеріальної терапії, %

Показник	AnnexinV ⁺ , 7AAD ⁻	AnnexinV ⁺ , 7AAD ⁺	AnnexinV ⁺ , 7AAD ⁺	AnnexinV ⁺ , 7AAD ⁺
Стан клітин	Повністю живі клітини	Початкова стадія апоптозу	Пізня стадія апоптозу/некрозу	Мертві некротичні клітини
Перша група	72,2 ± 2,7*	14,5 ± 1,5*	11,4 ± 1,9*	1,0 ± 0,14*
Друга група	70,2 ± 3,9*	14,9 ± 1,62*	13,0 ± 2,5*	0,9 ± 0,08*
Контрольна група	91,8 ± 0,1	3,8 ± 0,16	3,1 ± 0,3	1,8 ± 0,31

Примітка. *Значущо відрізняється від показників контрольної групи (p < 0,05).

з використанням реактивів CD45⁺, Annexin V FITC detection KIT I, 7AAD.

Результати визначення стадій клітинної смерті лейкоцитів за допомогою проточної цитометрії в групах з ефективним та уповільненим та/або негативним результатом лікування ТБ в ІФ АМБТ наведено в таблиці.

Під час порівняння стадій клітинної смерті у групах з різною ефективністю лікування у ІФ АМБТ встановлено, що у жодному з аналізованих станів лейкоцитів не виявлено вірогідної (p > 0,05) різниці між групами порівняння, за вірогідної (p < 0,05) різниці з контрольною групою.

Висновки

У хворих на туберкульоз спостерігається екстерналізація фосфоліпиду фосфатидилсерину у фосфоліпідному бішарі цитоплазматичної мембрани лейкоцитів периферійної крові, що супроводжується глибокими порушеннями імунної відповіді. Показник абсолютно живих, функ-

ціонально спроможних лейкоцитів є на 20,75% меншим у хворих на туберкульоз, ніж у практично здорових донорів. Оскільки дослідження проводили на тлі антимікобактеріальної терапії, причиною такого дефіциту клітин лейкоцитарного пулу може бути не тільки прогресування захворювання, а й використання антимікобактеріальної хіміотерапії, що потребує подальшого вивчення.

Вірогідної різниці між станом цитоплазматичних мембран лейкоцитів у хворих на туберкульоз легень з ефективним та уповільненим та/або негативним результатом лікування на тлі антимікобактеріальної терапії не виявлено.

3. У периферійній крові хворих на туберкульоз легень (27,1 ± 1,9) % лейкоцитів перебували в стані апоптозу, з них (14,7 ± 1,47) % на початковій стадії, що вказує на терапевтичну потребу у використанні додаткових імуномодулювальних засобів з метою кількісного та якісного відновлення імунокомпетентних клітин.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування тексту — О.С. Шевченко, О. А. Наконечна; збір та обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання тексту — О.О. Говардовська.

Список літератури

1. Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Взаимодействия патогенных бактерий с врожденными иммунными реакциями хозяина // Инфекция и иммунитет.— 2012.— № 2 (3).— С. 581—590. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-5-301-305.
2. Рясенский Д.С., Асеев А.В., Эльгали А.И. Состояние мембран мононуклеарных лейкоцитов у больных туберкулезом легких // Клини. лабораторная диагностика.— 2018.— № 63 (5).— Р. 301—305. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-5-301-305.
3. Сомова Л.М., Беседнова Н.Н., Плехова Н.Г. Апоптоз и инфекционные болезни // Инфекция и иммунитет.— 2014.— № 4 (4) — Р. 303—318.
4. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, Давиденко ІС. Дослідження проліферативної активності та інтенсивності апоптозу епітеліоцитів бронхів при МРТБ. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2015;23(4):42-7.
5. Чернушенко Е.Ф., Процюк Р.Г. Противотуберкулезный иммунитет. Часть I // Укр. пульмонолог. журн.— 2010.— № 4.— С. 53—58.
6. Чернушенко Е.Ф., Процюк Р.Г. Противотуберкулезный иммунитет. Часть II) // Укр. пульмонолог. журн.— 2011.— № 1.— С. 29—32.
7. Elliott T.O., Owolabi O., Donkor S. et al. Dysregulation of Apoptosis Is a Risk Factor for Tuberculosis Disease Progression // J. Infect. Dis.— 2015.— Vol. 212 (9).— P. 1469—1479. doi: 10.1093/infdis/jiv238.
8. Koopman G., Reutelingsperger C.P., Kuijten G.A. et al. Annexin V for flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on B cells undergoing apoptosis // Blood.— 1994.— Vol. 84 (5).— P. 1415—1420.
9. Liu C.H., Liu H., Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion // Cell Mol. Immunol.— 2017.— Vol 14 (12).— P. 963—975. doi: 10.1038/cmi.2017.88.
10. Mohareer K., Asalla S., Banerjee S. Cell death at the cross roads of host-pathogen interaction in Mycobacterium tuberculosis infection // Tuberculosis (Edinb).— 2018.— Vol. 113.— P. 99—121. doi: 10.1016/j.tube.2018.09.007.
11. WHO Global tuberculosis report 2018 Geneva: World Health Organization; 2018.

О.С. Шевченко, О.А. Наконечная, О.О. Говардовская
Харьковский национальный медицинский университет

Исследование видов клеточной смерти и стадий апоптоза лейкоцитов у больных туберкулезом легких на фоне антимикобактериальной терапии

Цель работы — оценка состояния цитоплазматических мембран лейкоцитов и изучение их жизнеспособности, определение разновидности и стадии клеточной смерти лейкоцитов крови больных туберкулезом (ТБ) легких с различной эффективностью лечения в интенсивную фазу (ИФ) антимикобактериальной терапии (АМБТ).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 30 пациентов с установленным диагнозом ТБ легких, которые находились на лечении в Областной туберкулезной больнице № 1 г. Харькова. Пациенты были поделены на группы сравнения в зависимости от эффективности лечения в ИФ АМБТ. Первую группу составили 12 пациентов с эффективным лечением. У них после 60 доз ИФ АМБТ определялись конверсия бактериовыделения. Положительная динамика определена согласно результатам клинических и лучевых исследований. Вторую группу составили 18 пациентов с замедленным и/или отрицательным результатом лечения, у которых после 60—90—120 доз ИФ АМБТ сохранилось бактериовыделение. Определялась стабильная или негативная динамика и/или была установлена неудача лечения. Контрольную группу составили 12 практически здоровых доноров. Исследование проводили по методу проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре FACS Calibur. Оценку стадий клеточной смерти проводили путем добавления маркеров CD45⁺, Annexin V FITC detection KIT I, 7AAD.

Результаты и обсуждение. Доля неповрежденных лейкоцитов в крови больных ТБ легких составила $(71,05 \pm 3,66) \%$. В контрольной группе — $(91,8 \pm 0,1) \%$, что на 20,75% меньше. У больных ТБ определялось увеличение количества клеток как на начальной стадии апоптоза ($(14,7 \pm 1,47) \%$ в сравнении с $(3,8 \pm 0,16) \%$ в контрольной группе), так и на поздней стадии апоптоза/некроза ($(12,35 \pm 2,36) \%$ в сравнении с $(3,08 \pm 0,3) \%$ в контрольной группе), что указывает на уменьшение активного лейкоцитарного пула. В крови больных ТБ легких доля мертвых некротизированных клеток уменьшается в 1,8 раза ($(0,95 \pm 0,07) \%$ в сравнении с $(1,78 \pm 0,32) \%$ в контрольной группе), что может свидетельствовать о включении компенсаторных механизмов иммунной системы организма. Все пока-

зателі достовірно значимо ($p < 0,05$) відрізняються між групами. В кожному з аналізованих станів лейкоцитів не визначено достовірних ($p > 0,05$) відмінностей між групами порівняння при достовірних ($p < 0,05$) відмінностях з контрольною групою.

Висновки. Туберкульоз супроводжується глибокими порушеннями імунного відгуку, оскільки спостерігається екстерналізація фосфоліпіда фосфатидилсерину в фосфоліпідний білий цитоплазматическої мембрани лейкоцитів периферическої крові. Доля абсолютно живих і функціонально стосуютьсеских лейкоцитів на 20,75% менше у хворих ТБ, чим у практически здорових донорів. Поскольку дослідження проводилось на фоні АМБТ, причиною такого дефіциту кліток лейкоцитарного пула може бути не тільки прогресування захворювання, а і використання АМБТ, що потребує дальнєшого вивчення. Достовірних відмінностей між станом цитоплазматических мембран лейкоцитів в групах хворих ТБ з різною ефективністю лікування в ІФ АМБТ не визначено. В периферическої крові хворих ТБ легких ($27,1 \pm 1,9$) % лейкоцитів знаходились в стані апоптозу, з них ($14,7 \pm 1,47$) % на початковій стадії апоптозу, що вказує на терапевтическую потребу в використанні дальнєшеских імунотуліруючих засобів з метою кількесвенного і якесвенного відновлення іммунокомпетентних кліток.

Ключеві слова: туберкульоз, кліточна смерть, апоптоз лейкоцитів.

O.S. Schevchenko, O.A. Nakonechna, O.O. Hovardovska
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Study of cell death kinds and stages of leukocytes apoptosis in pulmonary tuberculosis patient during antimycobacterial therapy

Objective — to evaluate the condition of cytoplasmic membranes of leukocytes and to study their viability, to determine the varieties and stages of cell death of leukocytes in patients with pulmonary tuberculosis (TB) with different treatment efficacy in the intensive phase (IP) of antimycobacterial therapy (AMBT).

Materials and methods. The study involved 30 patients with an established diagnosis of pulmonary TB who were treated at the Regional Tuberculosis Hospital N 1 (Kharkiv). Patients were divided into groups depending on the effectiveness of treatment in the IP AMBT. The first group included 12 patients with effective treatment — after 60 doses of IP AMBT conversion of bacteriaexcretion and positive dynamics according to the results of clinical and radiological studies were determined. The second group included 18 patients with a delayed and/or negative result of treatment — after 60–90–120 doses of IP AMBT persistent bacteriaexcretion was detected and stable or negative dynamics were determined and/or treatment failure was established. The control group consisted of 12 healthy donors. The study was performed by flow cytometry on a flow cytometer FACS Calibur. Assessment of cells death stages was performed by adding markers CD45⁺, Annexin V FITC detection KIT I, 7AAD.

Results and discussion. The proportion of live intact leukocytes in the blood of patients with pulmonary TB was (71.05 ± 3.66) %, compared with the control group (91.8 ± 0.1) %, which is less for 20.75 %. In the blood of TB patients an increasing of damaged cells was determined at the initial stage of apoptosis ((14.7 ± 1.47) vs (3.8 ± 0.16) % in the control group) and at the late stage of apoptosis/necrosis ((12.35 ± 2.36) vs (3.08 ± 0.3) % in the control group), which indicates a decrease in the active leukocyte pool. In the blood of patients with pulmonary TB, the proportion of dead necrotic cells decreases in 1.8 times ((0.95 ± 0.07) vs (1.78 ± 0.32) % in the control group), which may indicate the inclusion of compensatory mechanisms of the immune system. Each indicator studied was significantly ($p < 0.05$) different between groups. Comparing the stages of cell death in groups with different treatment efficiencies in IP AMBT showed that in each of the analyzed conditions of leukocytes, no significant ($p > 0.05$) differences between the comparison groups were identified, with significant ($p < 0.05$) differences with control group.

Conclusions. TB is accompanied by profound impaired immune response, since externalization of phospholipid phosphatidylserine in the phospholipid bilayer of the cytoplasmic membrane of peripheral blood leukocytes is observed. The proportion of alive and functionally well-off leukocytes is 20.75 % less in TB patients than in practically healthy donors. Since the study was conducted on the background of

AMBT, the reason for such a deficiency of cells of the leukocyte pool can be not only the progression of TB, but also the use of AMBT, which requires further study. Significant differences between the states of cytoplasmic membranes of leukocytes in groups of patients with TB with different efficacy of treatment in IP AMBT is not defined. (27.1 ± 1.9) % of peripheral blood leukocytes in patients with pulmonary TB were in a state of apoptosis, of which more than half (14.7 ± 1.47) % in the initial stage of apoptosis, indicating a therapeutic need for using additional immunomodulating drugs with the purpose of quantitative and qualitative recovery of immunocompetent cells.

Key words: tuberculosis, cell death, leukocytes apoptosis.

Контактна інформація:

Говардовська Ольга Олександрівна, асист. кафедри фтизіатрії та пульмонології
61022, м. Харків, просп. Науки, 4
E-mail: olgasencheva98@gmail.com.

Стаття надійшла до редакції 26 квітня 2019 р.



О.В. Хмель, І.А. Калабуха, В.Є. Іващенко, Є.М. Маєтний,
Я.М. Волошин, Р.А. Веремєєнко

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

Застосування колапсотерапевтичних методів у комплексному лікуванні хворих на деструктивний хіміорезистентний туберкульоз легень

Мета роботи — визначити ефективність застосування колапсотерапевтичних методів у комплексному лікуванні хворих на деструктивний хіміорезистентний туберкульоз легень.

Матеріали та методи. Проведено аналіз результатів лікування 28 хворих на поширений деструктивний хіміорезистентний туберкульоз легень, у яких у комплексі лікувальних заходів застосовувалися колапсотерапевтичні методи.

Результати та обговорення. Штучний пневмоперитонеум був застосований у 17 (60,7 %), штучний пневмоторакс — у 11 (39,3 %) хворих, у тому числі з відеоторакоскопічним пневмолізом — у 5 (17,9 %). Колапс легень підтримувався протягом 8–12 міс.

Клініко-рентгенологічна позитивна динаміка (поліпшення самопочуття, нормалізація температури тіла, зменшення виділення харкотиння до < 10 мл/день, розсмоктування інфільтрації та закриття порожнин деструкції) спостерігали у 84 % хворих, результат мікроскопії харкотиння був негативний більш ніж у половини обстежених через 6 міс від початку лікування. Закриття порожнин розпаду шляхом рубцювання досягнуто у 7 хворих, у 4 — на місці порожнин розпаду сформувалися туберкуломи. У 5 хворих спостерігався вихід туберкульозного процесу у цироз.

Висновки. Застосування колапсотерапевтичних заходів у комплексному лікуванні хворих на деструктивний хіміорезистентний туберкульоз дало змогу досягти задовільних результатів у 24 (85,7 %) спостереженнях. Вилікування досягнуто у 19 (67,9 %) пацієнтів, з яких у 3 (10,7 %) застосування оперативного лікування не знадобилося. Ускладнення колапсотерапевтичного лікування спостерігалися у 8 (28,6 %) хворих, однак додаткових заходів (дренування плевральної порожнини з постійною аспірацією) потребували тільки 2 пацієнти.

Ключові слова

Деструктивний хіміорезистентний туберкульоз легень, колапсотерапевтичні методи лікування, штучний пневмоторакс, штучний пневмоперитонеум.

Застосування штучного колапсу легень у хворих на хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) нерідко є методом вибору. Передусім це стосується пацієнтів, які внаслідок поширення патологічного процесу мають відносні або абсолютні протипоказання до резекції легень [2, 5, 6].

Позитивний досвід застосування штучного пневмотораксу (ШП) для лікування 50 хворих

на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) легень наводять Ю.І. Івон та співавт. (2016). У 78,6% хворих були спайки в плевральній порожнині, під час відеоторакоскопії їх перетинали і накладали ШП на 4–8 міс, унаслідок чого значно поліпшився результат лікування [4].

Повідомляють про успішне застосування колапсотерапії при легеневих кровотечах у 28 хворих з поширеним деструктивним двобічним туберкульозом легень, у тому числі у 12 — з ХРТБ. Легеневу кровотечу неможливо було

зупинити консервативними методами. Тоді хворим було виконано ШП або пневмоперитонеум і досягнуто зупинки кровотечі [1].

Задля поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на МРТБ легень М.Г. Тертишний та О.В. Горбачов (2016) застосовували в передопераційний період селективний пневмоперитонеум [7].

Під час резекції легені з приводу МРТБ з метою профілактики рецидиву туберкульозу І.Д. Дужий та співавт. (2016) рекомендують виконувати інтраплевральну торакопластику в обсязі 5 ребер [3].

Оскільки характеристики контингентів, які брали участь у наведених дослідженнях, істотно відрізнялися, так само, як і засоби та техніка створення колапсу легені, досить складно підвести отримані результати до єдиного знаменника, хоча й доцільність подальших досліджень у зазначеному напрямку не викликає сумнівів.

Мета роботи — визначити ефективність застосування колапсотерапевтичних методів у комплексному лікуванні хворих на деструктивний хіміорезистентний туберкульоз.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 28 хворих на поширений деструктивний ХРТБ легень, у комплексному лікуванні яких застосовували колапсотерапевтичні методи. Усі вони були працездатного віку (17–39 років), чоловіків — 23, жінок — 5. У всіх спостерігалися мультирезистентність до 4 і більше протитуберкульозних препаратів, переважно І ряду, бактеріовиділення (за даними мікроскопії і посіву харкотиння), клінічні ознаки активного туберкульозного процесу у вигляді субфебрильної лихоманки, кашлю з виділенням понад 20 мл харкотиння на добу, аускультативних та ендоскопічних ознак запального процесу в бронхах. Давність туберкульозного процесу в усіх хворих була понад один рік. Рецидив туберкульозу спостерігався у 12 пацієнтів, у тому числі у 5 після хірургічного втручання.

За даними рентгенологічного дослідження, у більшості хворих спостерігалася двобічне ураження легень. Деструкція легень поєднувалася з інфільтративними та осередковими змінами у всіх пацієнтів. У 14 із 18 хворих з двобічним ураженням легень деструкція була в обох легенях, у 4 у контралатеральній легені спостерігалися інфільтративні зміни.

До обліку брали динаміку основних клінічних та рентгенологічних показників, які характеризували перебіг захворювання: загальний стан, вияви інтоксикації, бактеріовиділення, клінічні

Таблиця 1. Динаміка перебігу деструктивного ХРТБ у хворих групи протягом останніх 6 міс до початку використання колапсотерапевтичних методів, %

Показник	Динаміка перебігу захворювання		
	Позитивна	Негативна	Без змін
Самопочуття	17,3 ± 3,9	28,1 ± 4,0	54,6 ± 4,1
Лихоманка	15,3 ± 3,8	25,5 ± 3,8	59,2 ± 3,7
Виділення харкотиння	9,3 ± 3,5	11,8 ± 3,3	78,9 ± 3,6
Бактеріовиділення	5,4 ± 3,8	5,2 ± 3,8	89,4 ± 3,7
Рентгенологічна картина	10,7 ± 2,9	52,5 ± 3,0	36,8 ± 3,1

та ендоскопічні ознаки запалення бронхів, перебіг інфільтратів та порожнин розпаду за рентгенологічними даними.

Збереження та математичну обробку даних виконували за допомогою ліцензійних програмних продуктів пакета Microsoft Office Professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297. Репрезентативність досліджень забезпечували застосуванням єдиної технології лікування і обстеження, що передбачала співвідповідні терміни та методи обстеження. Дослідження виконували за кошти державного бюджету.

Результати та обговорення

Динаміку перебігу захворювання протягом останніх 6 міс до початку використання колапсотерапевтичних методів представлено в табл. 1.

Штучний пневмоперитонеум (ШПП) застосовано у 17 (60,7%), ШП — у 11 (39,3%) хворих, у тому числі з відеоторакоскопічним пневмолізом — у 5 (17,9%). Колапс легені підтримували протягом 8–12 міс. Істотної різниці в перебігу захворювання у хворих, яким накладали ШП із застосуванням ВТС, не помічено.

Результати обстеження хворих у контрольні терміни наведено в табл. 2.

Поліпшення загального самопочуття спостерігалася у всіх хворих, у більшості з них протягом перших тижнів лікування. Температура тіла нормалізувалася практично у всіх пацієнтів, хоча у 4 хворих залишався незначний субфебрилітет у вечірні часи. У переважної кількості спочатку збільшилася кількість харкотиння, потім поступово зменшувалася.

У понад половини пацієнтів повністю припинилися кашель і виділення харкотиння через 2–4 міс лікування. Дехто з хворих з труднощами здавав харкотиння на бактеріологічні дослідження. Щодо бактеріовиділення, то через 2 міс лікування у третини хворих мазок ставав негативним. Через 4–6 міс негативний результат

Таблиця 2. Динаміка перебігу деструктивного ХРТБ у хворих, лікованих із застосуванням колапсотерапевтичних методів, %

Показник	Термін		
	2 міс	4 міс	≥ 6 міс
Поліпшення самопочуття	89,3 ± 2,8	100,0 ± 2,7	100,0 ± 2,7
Нормалізація температури тіла	67,9 ± 3,0	85,7 ± 2,8	89,3 ± 2,7
Зменшення виділення харкотиння до ≤ 10 мл/добу	53,6 ± 2,9	67,9 ± 2,8	85,7 ± 2,9
Припинення бактеріовиділення	35,7 ± 3,5	60,7 ± 3,5	57,1 ± 3,4
Розсмоктування інфільтрації	42,9 ± 3,4	64,3 ± 3,5	71,4 ± 3,5
Закриття порожнин деструкції	10,7 ± 3,1	35,7 ± 3,0	39,3 ± 3,3

мікроскопії харкотиння спостерігався у понад половини обстежених, однак у 2 пацієнтів у термін понад 6 міс спостерігалось повторне бактеріовиділення після попередніх негативних результатів дослідження. Рентгенологічно у більшості хворих спостерігалася позитивна динаміка у вигляді розсмоктування та ущільнення осередкових змін у легенях, у тому числі – в контралатеральній легені, часткового або повного розсмоктування інфільтрації навколо порожнин деструкції. Закриття порожнин розпаду шляхом рубцювання досягнуто у 7 хворих, у 4 на місці порожнин розпаду сформувалися туберкуломи. У 5 хворих спостерігався перехід туберкульозного процесу у цироз.

Ускладнення колапсотерапевтичного лікування спостерігалися у 8 (28,6%) хворих (рис. 1), однак додаткових заходів (дренування плевральної порожнини з постійною аспірацією) потребували тільки 2 пацієнти, у яких виник випітний плеврит зі значною плевральною ексудацією, та один хворий, у якого виникла емпієма плеври. Ускладнення були успішно ліквідовані. У 5 хворих періодично набиралося до 50 мл серозного плеврального випоту, який видалявся в процесі планового поповнення ШП.

Результати застосування колапсотерапевтичних заходів у комплексному лікуванні хворих на деструктивний ХРТБ представлено у табл. 3.

У 3 хворих досягнуто вилікування за усіма критеріями (клінічні, мікробіологічні, рентгенологічні). Всі вони виписані під диспансерний нагляд за місцем проживання. У 5 хворих клініко-лабораторних ознак активного туберкульозного процесу не спостерігалось, але залишалися значні рентгенологічні зміни в легенях. При цьому хворі відмовилися від хірургічного втручання або ж їх не прооперовано, позаяк ризик хірургічного втручання перевищував потребу в ньому (супутня патологія, низькі дихальні резерви внаслідок значних фіброзно-рубцевих змін). У 4 пацієнтів, попри лікування, вдалося досягти деякого клінічного поліпшення.

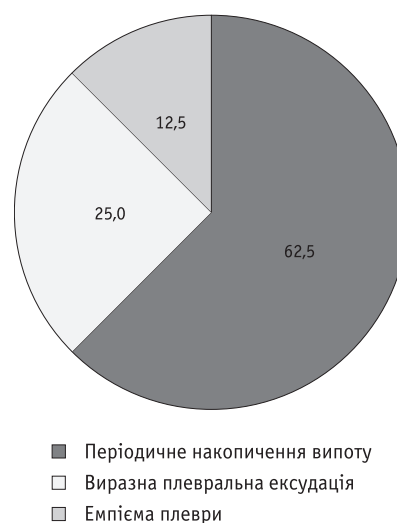


Рис. 1. Структура ускладнень у процесі колапсотерапії

Таблиця 3. Результати застосування колапсотерапевтичних заходів у доопераційному лікуванні хворих на деструктивний ХРТБ

Результат	Кількість хворих	
	Абс.	%
Виписані з вилікуванням	3	10,7
Виписані з поліпшенням	5	17,9
Виконано хірургічне втручання	16	57,1
Виписані без змін	4	14,3

Наводимо клінічний приклад повного вилікування в разі застосування колапсотерапевтичних заходів у комплексній протитуберкульозній терапії.

Хворий Ф., 1981 року народження, перебував на лікуванні у II терапевтичному відділенні ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» з діагнозом: МРТБ обох легень (інфільтративний), МБТ+, М+, К+, Дестр., Резист. (HPSE), Гіст. 0, Кат. 4, Ког. IV (2004). Захворювання мало торпідний перебіг: на тлі хіміотерапії досягнуто

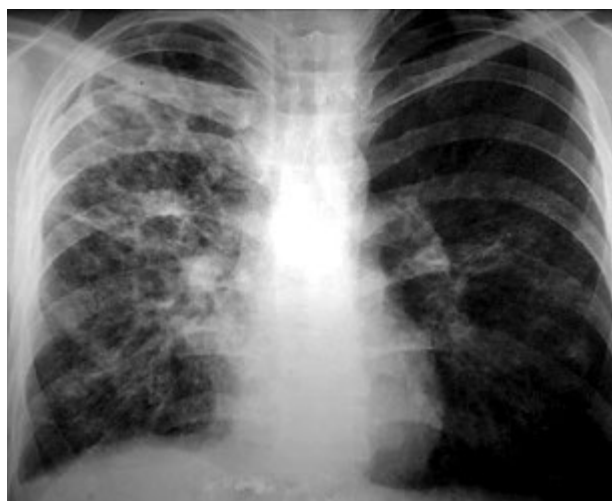


Рис. 2. Рентгенограма хворого Ф. до початку колапсотерапії: двобічний інфільтративний туберкульоз із множинною деструкцією



Рис. 3. Рентгенограма хворого Ф. на початку колапсотерапії: права легень колабована на одну третину. Пневмоперитонеум



Рис. 4. Рентгенограма хворого Ф. через 2 міс від початку колапсотерапії (права легень повністю колабована)



Рис. 5. Рентгенограма хворого Ф. після завершення колапсотерапії: досягнуто рубцювання порожнин розпаду, розсмоктування інфільтратів. Рубцеві зміни на місці туберкульозного ураження

олігобацилярності, зникли ознаки інтоксикації, однак істотної рентгенологічної динаміки не спостерігалось, досягти повного припинення бактеріовиділення не вдалося. За поширеністю ураження: деструкція у верхній частці, S6, S10, інфільтративно-осередкові зміни у всіх частках правої та верхній частці лівої легені з дрібними порожнинами в S2 (рис. 2).

Хірургічне лікування не показано. Вирішено застосувати колапсотерапевтичні засоби. 19.10.2005 р. сформовано ШП праворуч у поєднанні з ШПП (рис. 3).

Пацієнт продовжив лікування в умовах терапевтичного відділення. Поповнення ШП та ШПП проводили в хірургічному відділенні раз на 10–14 діб в об'ємі 1 дм³ з періодичним рент-

генівським контролем. Поступово (протягом 2 міс) досягнуто повного колапсу правої легені (рис. 4), який підтримували протягом 8 міс.

Хворий адаптувався до колапсу легені, виявів дихальної недостатності в межах госпітального режиму, не спостерігалось. Також не помічено ускладнень, зумовлених застосуванням колапсотерапевтичних методів. Через 2 міс від початку колапсотерапії припинилося бактеріовиділення. Після 10 міс ШП його перестали поповнювати, а через 1,5 міс відбулася спонтанна реекспазія правої легені. Контрольна рентгенографія: досягнуто рубцювання порожнин розпаду, розсмоктування інфільтративних змін, констатовано вилікування за результатами клінічного, мікробіологічного, рентгенологічного досліджень (рис. 5).

Таблиця 4. Характеристика хірургічних втручань, виконаних у хворих, лікованих із застосуванням колапсотерапевтичних методів

Хірургічне втручання	Абс.	%
Лобектомія	4	25,0
Комбінована резекція легені	3	18,8
Пневмонектомія	5	31,2
Завершальна пневмонектомія	2	12,5
Торакопластика	2	12,5

Шістнадцяти хворим по закінченні курсу лікування виконано хірургічні втручання (табл. 4).

Отже, найчастіше виконували пневмонектомію та лобектомію. Завершальну пневмонектомію виконано у 1 хворого з рецидивом туберкульозу на тлі цукрового діабету після лівобічної верхньої лобектомії, проведеної за 6 років до

згаданої операції, а також ще у 1 пацієнта після правобічної верхньої лобектомії 14 міс тому, котрий не отримував протирецидивної хіміотерапії в післяопераційний період. У 2 хворих з двобічним ураженням легень виконано первинну екстраплевральну торакопластику на стороні більшого ураження. Післяопераційних ускладнень не було, всі хворі виписані для подальшого протирецидивного лікування за місцем проживання.

Висновки

Застосування колапсотерапевтичних заходів у комплексному лікуванні дало змогу досягти задовільних результатів у 24 (85,7%) хворих на деструктивний хіміорезистентний туберкульоз.

Вилікування досягнуто у 19 (67,9%) пацієнтів, серед яких 3 (10,7%) оперативного лікування не знадобилося.

Джерело фінансування: роботу виконано за кошти державного бюджету.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О.В. Хмель, І.А. Калабуха; збір матеріалу — В.Є. Іващенко, Є.М. Маєтний, Я.М. Волошин, Р.А. Веремеєнко; обробка матеріалу — В.Є. Іващенко, Є.М. Маєтний, Я.М. Волошин, Р.А. Веремеєнко; написання тексту — О.В. Хмель, І.А. Калабуха; статистичне опрацювання даних — Є.М. Маєтний, Я.М. Волошин, Р.А. Веремеєнко; редагування тексту — І.А. Калабуха, В.Є. Іващенко.

Протокол дослідження ухвалений етичним комітетом НІФП НАМНУ.

На проведення дослідження було отримано інформовану згоду всіх пацієнтів.

Список літератури

- Гончарук М.І., Левчик С.О. Застосування колапсотерапії при легеневих кровотечах у хворих з поширеним деструктивним двобічним туберкульозом легень // Укр. пульмонолог. журн. — 2016. — № 3, Додаток. — С. 42–43.
- Гурьянов В. Н. и др. Раннее хирургическое лечение впервые выявленных больных с ограниченными формами туберкулеза легких // Пробл. туберкулеза. — 2000. — № 6. — С. 48–52.
- Дужий І.Д., Кравець О.В., Гресько І.Я. Можливості хірургічного лікування поширеного хіміорезистентного туберкульозу легень // Туберкульоз, легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. — 2016. — № 1. — С. 13–17.
- Ивон Ю.И., Яковенко В.И., Цапив Н.В. Опыт применения искусственного пневмоторакса в лечении больных мультирезистентным туберкулезом легких // Укр. пульмонолог. журн. — 2016. — № 3, Додаток. — С. 52–53.
- Мельник В.М., Матусевич В.Г., Новожилова І.О. Перспективи надання фтизіохірургічної допомоги населенню в Україні // Укр. пульмонолог. журн. — 2016. — № 3, Додаток. — С. 6–7.
- Перельман М.И. и др. Показания к хирургическому лечению больных туберкулезом легких. — М., 2000. — 16 с.
- Тертишний М.Г., Горбачов О.В. Особливості хірургічного лікування та анестезіологічного забезпечення хворих на мультирезистентний туберкульоз // Укр. пульмонолог. журн. — 2016. — № 3. — С. 28–29.

О.В. Хмель, І.А. Калабуха, В.Є. Іващенко, Е.Н. Маєтний, Я.М. Волошин, Р.А. Веремеєнко

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

Применение коллапсотерапевтических методов в комплексном лечении больных деструктивным химиорезистентным туберкулезом легких

Цель работы — определить эффективность применения коллапсотерапевтических методов в комплексном лечении больных деструктивным химиорезистентным туберкулезом легких.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 28 больных распространенным деструктивным химиорезистентным туберкулезом легких, у которых в комплексе лечебных мероприятий применялись коллапсотерапевтические методы.

Результаты и обсуждение. Искусственный пневмоперитонеум был применен у 17 (60,7 %), искусственный пневмоторакс — у 11 (39,3 %) больных, в том числе с видеоторакоскопическим пневмоллизом — у 5 (17,9 %). Коллапс легкого поддерживался в течение 8–12 мес.

Клинико-рентгенологическая позитивная динамика (улучшение самочувствия, нормализация температуры тела, уменьшение выделения мокроты до < 10 мл/день, рассасывание инфильтрации и закрытие полостей деструкции) наблюдали у 84 % больных, результат микроскопии мокроты был негативным более чем у половины обследованных через 6 мес от начала лечения. Закрытие полостей распада путем рубцевания достигнуто у 7 больных, у 4 — на месте полостей распада сформировались туберкулемы. У 5 пациентов наблюдался исход туберкулезного процесса в цирроз.

Выводы. Применение коллапсотерапевтических мероприятий в комплексном лечении больных деструктивным химиорезистентным туберкулезом позволило достичь удовлетворительных результатов у 24 (85,7%) пациентов. Излечение достигнуто у 19 (67,9 %) пациентов, из числа которых в 3 (10,7%) применение оперативного лечения не понадобилось. Осложнения коллапсотерапевтического лечения наблюдались у 8 (28,6 %) больных, однако в дополнительных вмешательствах (дренирование плевральной полости с постоянной аспирацией) нуждались только 2 пациента.

Ключевые слова: деструктивный химиорезистентный туберкулез легких, коллапсотерапевтические методы лечения, искусственный пневмоторакс, искусственный пневмоперитонеум.

O.V. Khmel, I.A. Kalabukha, V.Ye. Ivashchenko, Ye.M. Maietnyi, Ya.M. Voloshyn, R.A. Veremeenko
SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Application of collapsotherapy methods in complex treatment of patients with disorder chemoresistant pulmonary tuberculosis

Objective — to determine the effectiveness of using collapsotherapy methods in the complex treatment of patients with destructive tuberculosis of the lungs.

Materials and methods. The analysis of the results of treatment of 28 patients with common destructive chemoresistant pulmonary tuberculosis, in which were used collapse-therapy methods in a complex of therapeutic measures.

Results and discussion. Artificial pneumoperitoneum was used in 17 (60.7 %), artificial pneumothorax — in 11 (39.3 %) patients, including those with video-assisted thoracoscopic pneumolysis — in 5 (17.9 %). Collapse of the lung was maintained for 8 to 12 months.

Clinical and radiological positive dynamics (improvement of state of health, normalization of body temperature, reduction of sputum excretion to < 10 mL/day, resorption of infiltration and closure of cavities of destruction) was observed in 84 % of patients, the negative result of sputum microscopy was observed in more than half of the subjects 6 months after beginning treatment. Closure of cavities of destruction by scarification was achieved in 7 patients, in 4 cases cavities of decay were formed in tuberculomas. In 5 patients, the outcome of the tuberculous process was observed in cirrhosis.

Conclusions. The use of collapsotherapy in the complex treatment of patients with destructive chemoresistant tuberculosis allowed achieving satisfactory results in 24 (85.7 %) cases. The cure was achieved in 19 (67.9 %) patients, of whom 3 (10.7 %) did not need surgical treatment. Complications of collapse therapy were observed in 8 (28.6 %) patients, however, additional measures (drainage of the pleural cavity with constant aspiration) required only 2 patients.

Key words: destructive forms of chemoresistant pulmonary tuberculosis, collapsotherapy methods of treatment, artificial pneumoperitoneum, artificial pneumothorax.

Контактна інформація:

Хмель Олег Володимирович, к. мед. н., зав. відділення хірургічного лікування туберкульозу та НЗЛ
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
E-mail: Khmel.Ol@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 13 травня 2019 р.



А.І. Барбова, О.А. Журило, П.С. Трофімова,
С.В. Миронченко

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

Досвід виділення, індикації і ідентифікації нетуберкульозних мікобактерій, отриманий під час I Національного дослідження поширення хіміорезистентного туберкульозу в Україні

Мета роботи — вивчення наявності нетуберкульозних мікобактерій у циркулюючій мікобактеріальній популяції хворих на туберкульоз, що брали участь у дослідженні поширення хіміорезистентного туберкульозу в Україні, з'ясування етіологічної ролі нетуберкульозних мікобактерій, їхнє виділення та ідентифікація, вивчення деяких морфологічних та біологічних властивостей.

Матеріали та методи. Мазки мокротиння від пацієнтів досліджено на наявність кислотостійких бактерій шляхом прямої мікроскопії після забарвлення за методом Ціля—Нільсена. Для всіх зразків з позитивними результатами мікроскопії виконано весь спектр бактеріологічних досліджень з діагностики туберкульозу, згідно з алгоритмом, схваленим наказом МОЗ України № 620. Проведено бактеріологічні дослідження з ідентифікації клінічних ізолятів за стандартними методиками, викладеними в наказі МОЗ України № 45. Видова ідентифікація культур складалася з двох етапів: первинного та остаточного.

Для посіву використано такі середовища: рідке — бульйон Middlebrook 7H9 і щільне яєчне Левенштейна—Єнсена. Передпосівну обробку клінічного матеріалу здійснювали за допомогою 0,5% стерильного розчину N-ацетил-L-цистеїну з 1,0% натрію гідроксиду (BBL Mucorper NALC-NAOH). Пробірки поміщали в систему BACTEC MGIT 960 та інкубували. Засів здійснювали паралельно на щільне середовище Левенштейна—Єнсена.

Для ідентифікації штамів використовували ID MTB MGIT тест і визначали спроможність росту клінічних ізолятів мікобактерій на середовищі з саліциловокислим натрієм та паранітробензойною кислотою (для визначення належності мікобактерій до туберкульозного комплексу).

Для остаточної ідентифікації мікобактерій застосовували генетичну тест-систему GenoType® MTB DR (Hain, Laifsaing), що дало змогу визначити вид нетуберкульозних мікобактерій.

Результати та обговорення. Отримано 1598 клінічних ізолятів мікобактерій. З них 48 (2,9%) клінічних ізолятів ідентифіковано як нетуберкульозні мікобактерії. Наведено схему первинної ідентифікації нетуберкульозних мікобактерій.

У структурі нетуберкульозних мікобактерій переважали нефотохромогенні — 77,1%. Фотохромогенні мікобактерії виділено у 16,7%, мікобактерії, що швидко росли, — у 6,3%.

Для визначення видової належності нетуберкульозних мікобактерій використали систему GenoType® MTB DR (Hain, Laifsaing). Виділено такі нетуберкульозні мікобактерії: *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. avium*, *M. fortuitum*. Із 48 штамів 20 (41,7%) були чистими культурами нетуберкульозних мікобактерій, 28 (58,3%) були в мікстах (*M. tuberculosis* + НТМБ). Найчастіше з мокротиння хворих виділяли *M. avium* у мікстах з *M. tuberculosis* — 39,6%, у чистій культурі *M. avium* виділяли в 20,8% випадків. Мінімальною була питома вага *M. fortuitum* — 6,25%. При цьому помічено вірогідну різницю між поширеністю *M. avium* та інших штамів нетуберкульозних мікобактерій.

Висновки. У процесі I Національного дослідження поширення хіміорезистентного туберкульозу в Україні отримано 48 (2,9%) клінічних ізолятів мікобактерій, які були ідентифіковані як нетуберкульозні. При цьому в 20 (1,2%) випадках виявлено чисті культури нетуберкульозних мікобактерій. У 28 (1,7%) зразках виявлено їх у мікстах, котрі містили як *M. tuberculosis*, так і нетуберкульозні мікобактерії. Автори наводять схему первинної ідентифікації нетуберкульозних мікобактерій. У структурі

нетуберкульозних мікобактерій переважали нефотохромогенні мікобактерії — 77,1%. Фотохромогенні мікобактерії виділяли у 16,7% випадків, такі, що швидко ростуть, — у 6,3%. Для визначення видової належності нетуберкульозних мікобактерій використали систему GenoType® MTB DR (Hain, Laifsa). Виділено такі нетуберкульозні мікобактерії: *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. avium*, *M. fortuitum*. Частіше з мокротиння хворих виділяли *M. avium* у мікстах з *M. tuberculosis* — 39,6%, в чистій культурі — 20,8%. Мінімальною була питома вага *M. fortuitum* — 6,25%. При цьому зауважено вірогідну різницю між поширеністю виділених штамів *M. avium* і інших нетуберкульозних мікобактерій.

Ключові слова

Нетуберкульозні мікобактерії, поширення, виділення, ідентифікація.

Останнім часом у світі збільшилася кількість випадків захворювань, зумовлених нетуберкульозними мікобактеріями (НТМБ), тобто збудниками мікобактеріозів. З одного боку, це пов'язано з поширенням імундепресивних захворювань, насамперед СНІДу, який є причиною опортуністичних інфекцій — туберкульозу та мікобактеріозів, а з другого — з ретельним розшифруванням етіології захворювання завдяки удосконаленню діагностики, впровадженню нових технологій та розширенню спектра фено- й генотипових методів ідентифікації. Ще однією причиною є закономірність життєдіяльності власне циркулюючої мікобактеріальної популяції — хоча б мінімальне зниження рівня захворюваності на туберкульоз призводить до поступового збільшення ураження мікобактеріозами [4, 10, 12].

Збудники мікобактеріозів, тобто НТМБ, за швидкістю зростання, морфологією колоній і здатністю до пігментотворення розподіляють на 4 основні групи [13].

Мікобактерії 1, 2, 3-ї груп, що зростають повільно, за здатністю продукувати жовтий пігмент диференціюють на фотохромогенні мікобактерії (*M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*), які утворюють пігмент на світлі, на скотохромогенні мікобактерії (*M. gordonae*, *M. szulgai* і *M. scrofulaceum*), які не вимагають світла для синтезу пігменту і утворюють його в темряві під час інкубації в термостаті, та нефотохромогенні мікобактерії (*M. avium* — *complex*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. ulcerans*, *M. terrae*, *M. haemophilum*, *M. genavense*), які не синтезують пігмент.

Мікобактерії 4-ї групи (*M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. smegmatis* і *M. flavescens*) — такі, що швидко зростають, на живильних середовищах починають рости на 3–7-му добу [5].

Ми вивчали наявність НТМБ у циркулюючій мікобактеріальній популяції у хворих на туберкульоз з метою дослідження поширення хіміорезистентного туберкульозу в Україні. Також з'ясували етіологічну роль НТМБ, виділення та ідентифікацію їх, деякі морфологічні й біологічні властивості.

Матеріали та методи

Дослідження проводили в акредитованій лабораторії мікробіології і біохімії ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» за кошти держбюджету.

Збирали мокротиння в стерильні поліпропіленові контейнери по 50,0 мл у формі пробірки із кришечками, що герметично загвинчувалися.

Мазки мокротиння досліджено на наявність кислотостійких бактерій шляхом прямої мікроскопії після забарвлення за методом Ціля — Нільсена. Для всіх зразків із позитивними результатами мікроскопії виконано весь спектр бактеріологічних досліджень з діагностики туберкульозу, згідно з алгоритмом, схваленим Наказом МОЗ України № 620 [7]. Проведено бактеріологічні дослідження з ідентифікації клінічних ізолятів за стандартними методиками, які викладено в Наказі МОЗ України № 45. Видова ідентифікація культур складалася з двох етапів: первинної та остаточної [2].

Для посіву використано середовища: рідке — бульйон Middlebrook 7H9 і щільне яєчне Левенштейна—Єнсена [1, 6, 9].

Передпосівну обробку клінічного матеріалу здійснювали за допомогою 0,5% стерильного розчину N-ацетил-L-цистеїну з 1,0% натрію гідроксиду (BBL Mycoprep NALC-NAOH) [11]. Додавали однаковий об'єм цієї суміші до зразка мокротиння. Інкубували пробірку із сумішшю за кімнатної температури протягом 15 хв. Центрифугували пробірку зі зразками за прискорення 3000 g протягом 15 хв, зливали супернатант із пробірок, потім до осаду додавали 0,8–1,0 мл стерильного фосфатного буфера (BBL Mycoprep Phosphate Buffer).

Для пригнічення росту супутньої мікрофлори в бульйоні Middlebrook 7H9 використовували суміш антибіотиків PANTA, яка складається з поліміксину В, амфотерицину В, налідиксової кислоти, триметоприму, азлоциліну. Розводили антибіотики PANTA в 15,0 мл збагачувальної добавки OADC (MGIT Growth Supplement) і додавали 0,8 мл розчину до кожної пробірки MGIT безпосередньо перед посівом матеріалу.

Пробірки поміщали в систему BACTEC MGIT 960 та інкубували [6].

Паралельно здійснювали посів клінічного матеріалу на щільне середовище Левенштейна—Єнсена.

Для визначення належності виділених мікобактерій до туберкульозного комплексу застосовували ідентифікаційний імунохроматографічний тест (ID MTB MGIT) і культуральні тести щодо спроможності росту клінічних ізолятів мікобактерій на середовищі із саліциловокислим натрієм та паранітробензойною кислотою [8].

Для проведення остаточної ідентифікації мікобактерій застосовували генетичну тест-систему GenoType® MTB DR (Hain, Laifsains), що дало змогу провести видову диференціацію НТМБ, виділених із мокротиння хворих [3].

Для контролю придатності щільного яєчного та рідкого середовищ використовували лабораторні штами *M. tuberculosis H37Rv*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*.

Результати та обговорення

У процесі I Національного дослідження поширення хіміорезистентного туберкульозу в Україні отримано 1598 клінічних ізолятів мікобактерій із 1658 зразків мокротиння, що містили кислотостійкі бактерії (КСБ+) від хворих, які взяли участь у дослідженні. Цей показник становив 96,4% загальної кількості спостережень.

Із 1658 зразків мокротиння 48 (2,9%) клінічних ізолятів ідентифіковано як НТМБ. При цьому в 20 (1,2%) виявлено чисті культури НТМБ. В 28 (1,7%) випадках виявлено мікст-культури, які містили як *M. tuberculosis*, так і НТМБ.

Під час первинної ідентифікації виявлено такі властивості мікобактерій: морфологію колоній, швидкість росту, здатність до утворення пігменту, кислотостійкість, ріст за різних температур, на середовищі із саліциловокислим натрієм або паранітробензойною кислотою. Остаточна ідентифікація складалася з культуральних, деяких біохімічних тестів: термостабільної каталази, гідролізу твіну-80 та росту на середовищі з натрієм хлориду та імунохроматографічного тесту (рис. 1).

Мета проведення — первинна ідентифікація відокремлення мікобактерії туберкульозного комплексу від НТМБ. Досліджували термін появи росту культури на щільному середовищі, спроможність утворення пігменту в термостаті чи на світлі.

У 1595 (99,8%) випадках спостерігався повільний ріст. У 3 (0,2%) випадках ріст культури спостерігався менше ніж за тиждень від посіву, що підтверджує те, що ці мікобактерії належать до 4-ї групи.

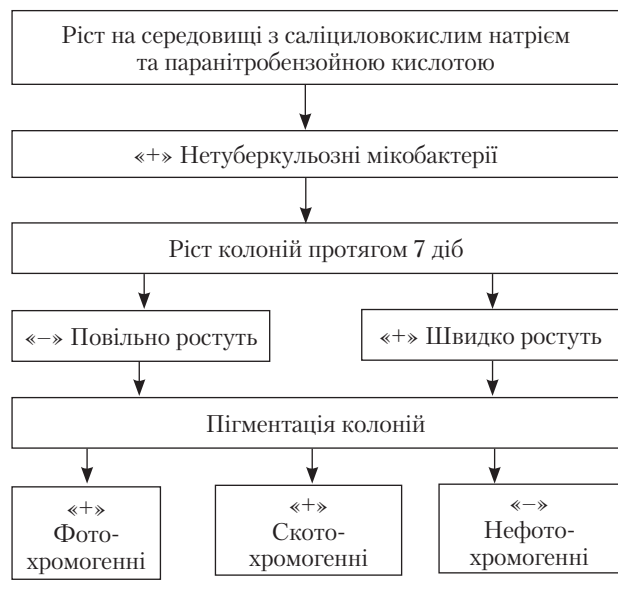


Рис. 1. Схема первинної ідентифікації НТМБ

Примітка. «+» — властиво; «-» — не властиво.

У 1264 випадках культури на щільному середовищі росли у вигляді R-форм — були сухими, шорсткуватими, товстими, з нерівними краями. У 292 випадках колонії росли у вигляді S-форми, були гладенькими та блискучими, у 42 варіантах ріст колоній був змішаним — у SR-формі.

У темряві під час інкубації посівів у термостаті помічено ріст колоній тільки з кремовим кольором, що характерно для *M. tuberculosis*, але за морфологією колонії відрізнялися. Після 24 год перебування пробірок з посівами на світлі за кімнатної температури в 16 пробірках з культурами від 8 хворих з'явилось жовте забарвлення колоній, при цьому в 6 пробірках від 3 хворих серед грубих R-колоній із кремовим кольором на середовищі одночасно росли дрібні, випуклі колонії з гладенькою блискучою поверхнею яскраво-жовтого кольору, що дало нам змогу висловити припущення про наявність мікст-культур — МБТ + фотохромогенні НТМБ (табл. 1).

З усіх культур зроблено препарати для світлової бактеріоскопії, забарвлювали за методом Ціля—Нільсена. Всі культури були кислотостійкими, тобто мікобактеріями.

Особливу увагу звернули на вивчення методом бактеріоскопії препаратів, зроблених із культур, що містили різні за морфологією та забарвленням колонії. У культурах, що утворювали пігмент на світлі, під час бактеріоскопії палички були великими, розташовувалися хрестоподібно.

Паралельно з посівами на щільне середовище Левенштейна—Єнсена проведено культуральні дослідження 1598 зразків мокротиння в рідкому середовищі в системі BACTEC MGIT 960. Усі

Таблиця 1. Результати первинної ідентифікації культур

Культура мікобактерій	Швидкість росту		Наявність пігменту колоній (колір)			Ріст при 37 °С	Разом
	Повільна	Швидка	Кремений	Жовтий (на світлі)	Кремово-жовтий (на світлі)		
Кількість штамів	1595	3	1590	3	5	1598	1598

вони дали позитивний результат. Позитивні проби MGIT досліджені за методом бактеріоскопії на наявність корд-фактора, присутність якого після культивування в рідкому середовищі свідчить про те, що культура належить до *M. tuberculosis*.

Із 1598 культур 1578 утворювали корд-фактор. 6 культур мікобактерій на щільному поживному середовищі росли у вигляді пігментованих колоній, 3 — швидко росли та 11 нефотохромогенних культур корд-фактора не утворювали. Таким чином, культури, що не утворювали корд-фактора, належать до НТМБ.

Досліджували всі культури, які не утворювали корд-фактор під час культивування в рідкому середовищі і мали поліморфізм колоній на твердому середовищі. Висловлено припущення, що ці мікобактерії можна було б зарахувати до НТМБ 3-ї групи за Раньоном. Ідентифікація таких мікобактерій складна, оскільки нефотохромогенні мікобактерії за морфологією колоній, відсутністю забарвлення колоній, швидкістю росту, оптимальною температурою росту та за бактеріоскопічною характеристикою практично не відрізняються від *M. tuberculosis*.

Зроблено припущення, що в деяких пробірках виросли мікст-культури: *M. tuberculosis complex* + НТМБ 1-ї та 3-ї груп (за Раньоном). Безсумнівно, популяція мікобактерій, яка виділяється з організму хворого, неоднорідна та в деяких випадках може містити мікст-культури *M. tuberculosis* й НТМБ, тому цілком можливо серед виділених культур очікувати росту мікстів культур *M. tuberculosis complex* та нефотохромогенних мікобактерій. Для підтвердження цього припущення ми провели дослідження за методом ідентифікації з допомогою імунохроматографічного тесту, який за своєю специфічністю дає змогу відокремити *M. tuberculosis complex* від мікобактерій нетуберкульозного комплексу. Подальші дослідження спрямовані також на ретельне вивчення всіх виділених культур, роз'єднання мікст-культур, отримання окремих нетуберкульозних культур мікобактерій та остаточну ідентифікацію виділених мікобактерій.

Для цього всі культури мікобактерій досліджували за допомогою імунохроматографічного тесту (ID MTB MGIT тест) та за методикою культуральної ідентифікації мікобактерій за

допомогою середовища Левенштейна—Єнсена з саліциловокислим натрієм (500 та 1000 мкг/мл). Ця хімічна речовина інгібує ріст *M. tuberculosis complex*, а інші мікобактерії в її присутності добре ростуть.

З культур, що виросли в кожній пробірці, готували бактеріальну суспензію в ізотонічному розчині натрію хлориду. Потім одну частину бактеріальної суспензії з кожної культури використовували для тесту ID MTB MGIT, а другу — засівали по 0,2 мл на 2 пробірки з саліциловокислим натрієм та на 2 пробірки з паранітробензойною кислотою. Посіви інкубували при 37 °С до появи росту. Посіви переглядали раз на тиждень.

В результаті ідентифікації 1598 культур за допомогою тесту ID MTB MGIT виявлено 1578 позитивних результатів, що свідчило про наявність *M. tuberculosis complex* у цих ізолятах, водночас за культуральними тестами ідентифікації 1550 культур не дали ріст на середовищі з саліциловокислим натрієм та з паранітробензойною кислотою, що свідчило про наявність *M. tuberculosis complex*. 48 культур дали ріст на цих середовищах, тобто в цих культурах були мікобактерії не туберкульозного комплексу. Аналіз результатів ідентифікації підтверджує припущення, що серед виділених культур були як чисті НТМБ, так і мікстові туберкульозних і НТМБ. Результати попередньої ідентифікації культур за допомогою тестів диференціальної діагностики наведено в табл. 2.

Для біохімічної ідентифікації мікобактерій застосовано такі тести: наявність термостабільної каталази 68 °С, гідроліз твіну-80, ріст на середовищі з тибоном (табл. 3). Результати ключових біохімічних тестів застосовані для диференціації як мікобактерій туберкульозного і нетуберкульозного комплексу, так і груп всередині НТМБ.

Таким чином, за результатами первинної ідентифікації, з урахуванням швидкості росту, морфології колоній, здатності утворювати пігмент, кислотостійкості, характеру розташування паличок у бактеріоскопічних препаратах, росту на середовищах із саліциловокислим натрієм, з паранітробензойною кислотою та за результатами тесту ID MTB MGIT культури, виділені від 1598 хворих, ідентифіковано як рід мікобактерій, з них у 1550 хворих виділено *M. tuberculosis*,

Таблиця 2. Результати попередньої ідентифікації виділених культур за допомогою тестів диференціальної діагностики

Показник	Тест						Разом
	Корд-фактор		ID MTB MGIT тест		Ріст на середовищі з саліциловокислим натрієм		
	Корд «+»	Корд «-»	ID MTB MGIT «+»	ID MTB MGIT «-»	Ріст «+»	Ріст «-»	
Кількість штамів мікобактерій	1578	20	1578	20	1550	48	1598

Примітка. «+» — позитивний результат; «-» — негативний результат. Так само в табл. 3.

у 48 — НТМБ, які склали 3,0 % загальної кількості виділених мікобактерій, що вирости на живильних середовищах. Виділення кожної з цих культур було підтверджено двічі (табл. 4).

Таким чином, у структурі НТМБ переважали нефотохромогенні мікобактерії (77,1 %) з високою вірогідністю ($p < 0,01$). Фотохромогенні мікобактерії виділяли у 16,7 %, мікобактерії, що швидко ростуть, — у 6,3 % ($p < 0,01$). Подальші дослідження спрямовано на ідентифікацію НТМБ.

Для остаточної ідентифікації мікобактерій застосовували генетичну тест-систему GenoTypeMTB DR (Hain, Laifsaing), яка дала змогу визначити види НТМБ, виділені з мокротиння хворих [3].

Досліджено 48 штамів мікобактерій, що дали ріст на середовищі з саліциловокислим натрієм та за результатами попередньої ідентифікації були зараховані до групи НТМБ (табл. 5).

Отже, виділено такі НТМБ: *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. avium*, *M. fortuitum*. З 48 штамів 20 (41,7 %) були чистими культурами НТМБ, 28 (58,3 %) — мікстовими (*M. tuberculosis* + НТМБ). Найчастіше з мокротиння хворих виділяли *M. avium* у мікстових культурах з *M. tuberculosis* — 39,6 %, у чистій культурі *M. avium* виділяли в 20,8 % випадків

Таблиця 3. Тести біохімічної ідентифікації НТМБ

Тест	Група нетуберкульозних мікобактерій	
	Фотохромогенні	Нефотохромогенні
Термостабільна каталаза 68 °C	+	+
Гідроліз твіну-80	+	-
Ріст на середовищі з тибоном	-	+

Таблиця 4. Результати визначення груп (за Раньоном) нетуберкульозних мікобактерій після ідентифікації ($M \pm m$)

Група	Кількість виділених НТМБ		
	Абс.	Загальна кількість культур, %	Кількість культур НТМБ, %
Фотохромогенні	8	0,5 $\pm$ 0,05	16,7 $\pm$ 1,8*
Нефотохромогенні	37	2,3 $\pm$ 0,2	77,1 $\pm$ 16,2*
Мікобактерії, що швидко ростуть	3	0,2 $\pm$ 0,02	6,3 $\pm$ 0,6*
Разом культур НТМБ	48	3,0 $\pm$ 0,6	100

Примітка. * $p < 0,01$ за порівняння між собою показників виділення НТМБ різних груп.

Таблиця 5. Результати видової молекулярно-генетичної ідентифікації нетуберкульозних мікобактерій ($M \pm m$)

Вид	Кількість (n = 48)		
	Абс.	Загальна кількість мікобактерій, %	Загальна кількість НТМБ, %
<i>M. kansasii</i>	3	0,2 $\pm$ 0,1	6,25 $\pm$ 3,5*
Мікст <i>M. tuberculosis</i> + <i>M. kansasii</i>	5	0,3 $\pm$ 0,1	10,4 $\pm$ 4,4*
<i>M. xenopi</i>	4	0,25 $\pm$ 0,1	8,3 $\pm$ 4,0*
Мікст <i>M. tuberculosis</i> + <i>M. xenopi</i>	4	0,25 $\pm$ 0,1	8,3 $\pm$ 4,0*
<i>M. avium</i>	10	0,6 $\pm$ 0,2	20,8 $\pm$ 5,9*
Мікст <i>M. tuberculosis</i> + <i>M. avium</i>	19	1,2 $\pm$ 0,3	39,6 $\pm$ 7,1*
<i>M. fortuitum</i>	3	0,2 $\pm$ 0,1	6,25 $\pm$ 3,5*
Мікст <i>M. tuberculosis</i> + <i>M. fortuitum</i>	0	0	0
Чисті культури НТМБ	20	1,25 $\pm$ 0,3	41,7 $\pm$ 7,1
Мікст-культури МБТ + НТМБ	28	1,8 $\pm$ 0,3	58,3 $\pm$ 7,1

Примітка. * $p < 0,01$ за порівняння між собою показників виділення *M. avium* та інших видів НТМБ.

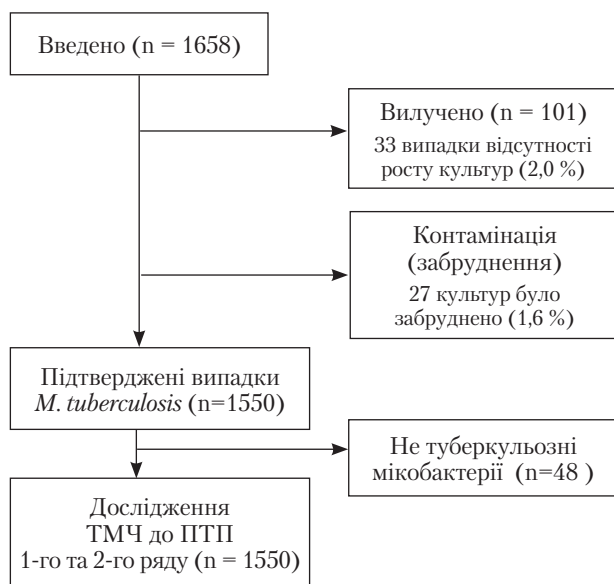


Рис. 2. Схема введення пацієнтів до загальнонаціонального дослідження за поширенням хіміорезистентного туберкульозу

($p < 0,01$). Мінімальною була питома вага *M. fortuitum* — 6,25%. При цьому виявлено вірогідну різницю між поширенням штамів *M. avium* та інших штамів НТМБ.

Таким чином, з 1598 виділених культур мікобактерій 48 були ідентифіковані як НТМБ (рис. 2).

Висновки

У процесі I Національного дослідження поширення хіміорезистентного туберкульозу в Україні отримано 1598 (96,4%) клінічних ізолятів мікобактерій із 1658 зразків мокротиння, що містили кислотостійкі бактерії.

48 (2,9%) клінічних ізолятів ідентифіковано як НТМБ. При цьому в 20 (1,2%) випадках виявлено чисті культури НТМБ, у 28 (1,7%) — мікст-культури, які містили як *M. tuberculosis*, так і НТМБ. Наведено схему первинної ідентифікації нетуберкульозних мікобактерій.

У структурі НТМБ переважали нефотохромогенні мікобактерії (3-тя група за Раньоном) — 77,1%. Фотохромогенні мікобактерії виділено у 16,7% (1-ша група за Раньоном), мікобактерії, що швидко ростуть, — у 6,3% (4-та група за Раньоном).

Для визначення видової належності НТМБ застосовували генетичну тест-систему GenoType® MTB DR (Hain, Laifsains). Виділено такі НТМБ: *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. avium*, *M. fortuitum*. Із 48 штамів 20 (41,7%) були чистими культурами НТМБ, 28 (58,3%) — мікстовими (*M. tuberculosis* + НТМБ). Отже, найчастіше з мокротиння хворих виділялися *M. avium* у мікстових культурах з *M. tuberculosis* — 39,6%, у чистій культурі *M. avium* — у 20,8% випадків. Мінімальною була питома вага *M. fortuitum* — 6,25%. При цьому виявлено вірогідну різницю між поширеністю *M. avium* та інших штамів НТМБ.

Дослідження проведено за кошти державного бюджету в рамках теми НДР А 19.06 «Розробити технологію гено-фенотипічної діагностики легеневих уражень, які спричинені нетуберкульозними мікобактеріями», № держреєстрації 0118U007365 (01.19—12.21).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: збір, аналіз, інтерпретація даних — А.І. Барбова; дизайн дослідження, написання, редагування статті — О.А. Журило; статистичне опрацювання, аналіз — П.С. Трофімова; пошук літератури, збір даних — С.В. Миронченко.

Дослідження пройшло розгляд Комітетом етики при плануванні теми НДР закладом. У цьому дослідженні форми згоди пацієнтів не потрібні. Робота проводилась або з мокротинням від хворих, або з чистими культурами мікобактерій. Експериментальні дослідження на тваринах не передбачались.

Список літератури

- Барбова А.І., Журило О.А., Жемкова Ж.А. та ін. Застосування автоматизованої системи MGIT для діагностики туберкульозу легень і визначення медикаментозної стійкості мікобактерій: метод. реком.— К., 2007.— 24 с.
- Журило О.А., Барбова А.І., Глушкевич Т.Г. та ін. Стандарти бактеріологічної діагностики туберкульозу в лабораторіях протитуберкульозних закладів України.— К., 2012.— 190 с.
- Лабинская А.С., Костюкова Н.Н. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика // Руководство по медицинской микробиологии. Книга III, том 1.— М.: БИНОМ, 2013.— 752 с.
- Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии.— М.: МНПЦБТ, 2008.— 256 с.
- Майрова А.А. Идентификация нетуберкулезных микобактерий и выбор оптимальной комбинации методов для их видовой дифференциации: автореф. дис. ...канд. биол. наук.—М., 2007.— 26 с.
- Наказ МОЗ України. Інструкція з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції. 06.02.2002 р., № 45.
- Наказ МОЗ України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз». 04.09.2014 р., № 620.
- Фещенко Ю.І., Журило О.А., Барбова А.І. та ін. Диференціація мікобактерій комплексу *Mycobacterium tuberculosis*: методичні рекомендації.— К., 2006.— 19 с.
- Фещенко Ю.І., Журило О.А., Барбова А.І. та ін. Мікробіологічні основи проведення моніторингу за медикаментозною стійкістю штамів *M. tuberculosis* в Україні: метод. реком.— К., 2004.— 24 с.
- Euzebi J. List of Bacterial Names with Standing in Nomenclature: a folder available on the Internet // Int. J. Syst. Bacteriol.— 1997.— Vol. 47 (2).— P. 590—592. doi: 10.1099/00207713-47-2-590.
- Feyzioglu B. Comparison of the performance of TK system with LJ and MGIT methods in the diagnosis of tuberculosis // Int. J. Clin. Exp. Med.— 2014.— Vol. 7, N 4.— P. 1084—1088.

12. Katoch V. Infections due to nontuberculous mycobacteria (NTM) // Indian J. Med. Res.— 2004.— Vol. 120.— P. 290–304.
13. Marras T.K., Daley C.L. Epidemiology of human pulmonary

infection with nontuberculous mycobacteria // Clin. Chest. Med.— 2002.— Vol. 23.— P. 553–567. doi: 10.1016/S0272-5231(02)00019-9.

А.І. Барбова, О.А. Журило, П.С. Трофимова, С.В. Миронченко

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

Опыт выделения, индикации и идентификации нетуберкулезных микобактерий, полученный в ходе I Национального исследования по изучению распространения химиорезистентного туберкулеза в Украине

Цель работы — изучение нетуберкулезных микобактерий в циркулирующей микобактериальной популяции больных туберкулезом легких, которые принимали участие в исследовании распространения химиорезистентного туберкулеза в Украине, выяснение этиологической роли нетуберкулезных микобактерий, их выделение и идентификация, исследование некоторых морфологических и биологических свойств.

Материалы и методы. Мазки мокроты пациентов исследованы на наличие кислотоустойчивых бактерий путем прямой микроскопии после окраски по методу Циля—Нильсена. Для всех образцов с позитивными результатами микроскопии выполнен весь спектр бактериологических исследований по диагностике туберкулеза, согласно алгоритму, утвержденному приказом МЗ Украины № 620. Проведены бактериологические исследования по идентификации клинических изолятов по стандартным методикам, изложенным в приказе МЗ Украины № 45. Видовая идентификация культур состояла из двух этапов: первичного и окончательного.

Для посева использованы такие среды: жидкая — бульон Middlebrook 7H9 и плотная яичная Левенштейна—Енсена. Предпосевную обработку клинического материала осуществляли с помощью 0,5% стерильного раствора N-ацетил-L-цистеина с 1,0% натрия гидроксида (BBL Myscorp® NALC-NAOH). Пробирки помещали в систему BACTEC MGIT 960 и инкубировали. Посев осуществляли параллельно на плотную среду Левенштейна—Енсена.

Для идентификации штаммов использовали ID MTB MGIT тест и определяли способность роста клинических изолятов микобактерий на среде с салициловокислым натрием и паранитробензойной кислотой (для установления принадлежности микобактерий к туберкулезному комплексу).

Для окончательной идентификации микобактерий использовали систему GenoType® MTB DR (Hain, Laifsa), которая позволила определить вид нетуберкулезных микобактерий.

Результаты и обсуждение. Получено 1598 клинических изолятов микобактерий. Из них 48 (2,9%) клинических изолятов идентифицированы как нетуберкулезные микобактерии. Приведена схема первичной идентификации нетуберкулезных микобактерий.

В структуре нетуберкулезных микобактерий преобладали нефотохромогенные — 77,1%. Фотохромогенные микобактерии выделялись у 16,7% случаев, быстрорастущие — у 6,3%.

Для определения видовой принадлежности нетуберкулезных микобактерий использовали систему GenoType® MTB DR (Hain, Laifsa). Были выделены следующие нетуберкулезные микобактерии: *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. avium*, *M. fortuitum*. Из 48 штаммов 20 (41,7%) были чистыми культурами нетуберкулезных микобактерий, 28 (58,3%) — в микстах (*M. tuberculosis* + НТМБ). Чаще из мокроты больных выделяли *M. avium* в микстах с *M. tuberculosis* — 39,6%, в чистой культуре *M. avium* — в 20,8% случаев. Минимальным был удельный вес *M. fortuitum* — 6,25%. При этом была обнаружена достоверная разница между распространенностью *M. avium* и других нетуберкулезных микобактерий.

Выводы. В ходе I Национального исследования по изучению распространения химиорезистентного туберкулеза в Украине получено 48 (2,9%) штаммов микобактерий, которые идентифицированы как нетуберкулезные. При этом в 20 (1,2%) случаях обнаружены чистые культуры нетуберкулезных микобактерий. В 28 (1,7%) случаях выявлены в микстах, содержащих как *M. tuberculosis*, так и нетуберкулезные микобактерии. Авторы приводят схему первичной идентификации нетуберкулезных микобактерий. В структуре нетуберкулезных микобактерий

преобладали нефотохромогенные — 77,1 %. Фотохромогенные микобактерии выделялись у 16,7 % случаев, быстрорастущие — у 6,3 %. Для определения видовой принадлежности нетуберкулезных микобактерий использовали систему GenoType® MTB DR (Hain, Laifsains). Были выделены следующие нетуберкулезные микобактерии: *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. avium*, *M. fortuitum*. Чаще из мокроты больных выделяли *M. avium* в микстах с *M. tuberculosis* — 39,6 %, в чистой культуре — в 20,8 %. Минимальным был удельный вес *M. fortuitum* — 6,25 %. При этом была обнаружена достоверная разница между распространенностью выделенных штаммов *M. avium* и других штаммов нетуберкулезных микобактерий.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, распространение, выделение, идентификация.

A.I. Barbova, O.A. Zhurilo, P.S. Trofimova, S.V. Mironchenko

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

Experience of selection, indication and identification of non-tuberculous mycobacteria, got during I National research on study of distribution of drugresistant of tuberculosis in Ukraine

Objective — a study of presence of non-tuberculosis mycobacterium in a circulatory mycobacterial population among patients by a white plague in Ukraine, finding out of etiologic role of non-tuberculosis mycobacterium, their selection and identification, study of some morphological and biological properties.

Materials and methods. The strokes of sputum were investigational in the presence of acid proof bacteria by a direct microscopy after coloring on the method of Ziehl-Neelsen. For all standards with the positive results of microscopy all spectrum of bacteriologic examinations was executed on diagnostics of tuberculosis, according to the algorithm ratified by the order of MH of Ukraine N 620. Bacteriological studies were undertaken on identification of clinical isolates on standard methodologies that is expounded in the order of MH of Ukraine N 45. Specific identification of the got cultures consisted of two stages: primary and final.

In-process for sowing environments were used: liquid — broth of Middlebrook 7H9 and dense egg Lowenstein-Jensen medium. Pressed treatment of clinical material was carried out by means of a 0,5 % sterile solution of N-acetyl L-of cystein from 1.0 % gidroxid of natrium (BBL Mycoprep NALC-NAOH). Test tubes placed in the system BACTEC MGIT 960 and did incubation. Sowing was carried out in parallel on the dense environment of Lowenstein-Jensen medium. For identification of the distinguished strains ID MTB MGIT test used and determination of ability of height of clinical isolates of mycobacterium on an environment with a salicylic sour natrium and p-nitrodracrylic acid with the purpose of determination of belonging of distinguished mycobacterium to the tuberculosis complex.

For realization of final identification of mycobacterium used the system GenoType® MTB DR (Hain, Laifsains), that allowed to define the type of non-tuberculosis mycobacterium.

Results and discussion. During I-st of National research on the study of distribution of drug resistant of tuberculosis 1598 clinical isolates of mycobacterium were got in Ukraine. The analysis of results of bacteriologic examination educed, that 48 (2.9 %) clinical isolates had been identified as non-tuberculosis mycobacterium. A chart over of primary authentication of non-tuberculosis mycobacterium is brought.

Nonphotochromogen mycobacterium prevailed in the structure of distinguished non-tuberculosis mycobacterium — 77.1 %. Photochromogen mycobacterium distinguished at level — 16.7 %, fast-growing mycobacterium was made the least — 6.3 %.

For determination of specific belonging of non-tuberculosis mycobacterium used the system GenoType® MTB DR (Hain, Laifsains). Next non-tuberculosis mycobacterium were distinguished: *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. avium*, *M. fortuitum*. From 48 distinguished strains 20 strains were the clean cultures of non-tuberculosis mycobacterium (41.7 %), 28 strains (58.3 %) were in mix (*M. tuberculosis* + non-tuberculosis mycobacterium). The results of researches showed that more often from the sputum of patients *M. avium* was distinguished in mix with *M. tuberculosis* — 39.6 %, in the clean culture of *M. avium* was distinguished in 20.8 % cases. Minimum was specific gravity of selection of *M. fortuitum* — 6.25 %. Here found out reliable difference was between prevalence of the distinguished strains of *M. avium* and other strains of non-tuberculosis mycobacterium.

Conclusions. During I-st of National research on study of distribution of drug resistant of tuberculosis 48 strains of mycobacterium (2.9 %) that were identified as non-tuberculosis mycobacterium were got in Ukraine. Thus in 20 cases (1.2 %) were found out the clean cultures of non-tuberculosis mycobacterium. In 28 (1.7 %) cases were discovered in mix, that contained as *M. tuberculosis*, so non-tuberculosis mycobacterium. Authors are bringing a chart over of primary identification of non-tuberculosis mycobacterium. Nonphotochromogen mycobacterium prevailed in the structure of non-tuberculosis mycobacterium — 77.1 %. Photochromogen mycobacterium distinguished at level — 16.7 %, fast-growing mycobacterium was made the least — 6.3 %. For determination of specific belonging of non-tuberculosis mycobacterium used the system GenoType® MTB DR (Hain, Laifsains). Next non-tuberculosis mycobacterium were distinguished: *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. avium*, *M. fortuitum*. The results of researches showed that more often from the patient's sputum *M. avium* was distinguished. In mix with *M. tuberculosis* — 39.6 %, in the clean culture of *M. avium* was distinguished in 20.8 % cases. Minimum was specific gravity of selection of *M. fortuitum* — 6.25 %. Here found out a reliable difference was between prevalence of the distinguished strains of *M. avium* and other strains of non-tuberculosis mycobacterium.

Key words: non-tuberculosis mycobacterium, distribution, selection, identification.

Контактна інформація:

Барбова Анна Іванівна, к. мед. н., ст. наук. співр. лабораторії мікробіології та біохімії туберкульозу
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
Тел. (044) 275-54-30
E-mail: anna99987@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 21 травня 2019 р.



A.Ye. Bogomolov

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Diagnostic value of methods for alder (*Alnus incana*) allergen sensitization determination in people with respiratory allergy

Objective — to study the parameters of diagnostic value (specificity and sensitivity) of skin prick testing with alder allergen and serologic determination of specific IgE to alder allergen among patients with respiratory allergy.

Materials and methods. 88 patients with allergic rhinitis and/or atopic bronchial asthma were examined by three different methods of specific allergic diagnosis (*in vivo* and *in vitro*) in accordance with the guidelines of the ethics committee of the National Pirogov Memorial Medical University, all were beyond the acute period. The inclusion criteria were allergic rhinitis and/or atopic bronchial asthma diagnosis (both intermittent and persistent) with proven sensitivity to alder allergen. Skin prick test was carried out according to the classical testing procedure in accordance with regulatory documents with commercial extracts of allergens.

Western blot testing for specific IgE levels was performed using RIDA qLine test systems (R-Biopharm AG, Darmstadt, Germany) and Euroline (Euroimmun). The sIgE concentration was converted to a nominal scale (grades) according to the following rules: < 0.35 IU/mL (level 0 — negative), 0.36–0.69 IU/mL (level 1 — boundary), 0.7–3.49 IU/mL (level 2 — slightly elevated), 3.50–17.4 IU/mL (level 3 — moderately elevated), 17.5–49.9 IU/mL (level 4 — high levels), 50–100 IU/mL (level 5 — very high levels), and > 100 IU/mL (level 6 — extremely high levels).

Results and discussion. In the examined patients, the sensitization to the alder allergen was 25.0 % (22 cases) by the presence of specific IgE by Rida Allergy Screen, 13.6 % (12 cases) by the presence of specific IgE by Euroline and 27.3 % (24 persons) according to the data of skin test by a blind test method with an appropriate allergen. The results of the analysis of the consistency of the results of two different methods of allergic diagnosis for the determination of sensitization to the alder through the construction of the confidence interval showed that the coefficient indicates a satisfactory agreement ($r = 0.409$) of the findings of the two different tests.

Conclusions. The results of two serologic tests for determining the specific IgE to alder by Rida AllergyScreen and Euroline have a systematic difference in rates (1.4 kU/mL). Between the data of skin testing with alder allergen and detection of specific IgE by Rida AllergyScreen test, there is good agreement between the results, there is satisfactory agreement between the results of the research between the data of skin testing with alder allergen and the detection of specific IgE by the Euroline method.

Key words

Skin prick testing, allergy, western-blotting, IgE, alder.

The advantages of methods for the determination of specific IgE (sIgE) for the diagnosis of allergic diseases include: safety, lack of influence on the skin of pharmacopoeia, independence from

cooperation with the patient (especially with children), good reproducibility, elimination of false-positive and false-negative skin test results, single invasiveness at the intake blood, the possibility of remote examination of the patient [1].

However, these methods have drawbacks: expensiveness and lower sensitivity compared to skin

Table 1. Sensitization to alder allergen based on skin testing and the detection of specific IgE method Rida Allergy Screen

Prick test	Specific IgE (ku/l)			Total
	< 0,35 (negative)	0,35—0,7 (doubtful)	> 0,7 (positive)	
Papula 0 mm (negative)	60	0	4	64
Papula 1—2 mm (doubtful result)	0	0	0	0
Papula ≥ 3 mm (positive result)	2	4	18	24
Total	62	4	22	88

tests, the absence of conditions in a number of laboratories for a sufficiently long time to obtain results, the possibility of fixing only circulating IgE, the presence of cross-reactions between inhalation and food allergens, inability to recognize non-protein allergens [2, 3]. In addition, determining the level of specific IgE is usually less sensitive than conducting skin prick tests with an allergen, titre sIgE is not always associated with the severity of allergy symptoms, the assessment of the significance of increased serum IgE concentration depends on the method of research, the type of allergen, patient age and nature of the disease. In some cases, patients have false positives (due to increased levels of total IgE, formation of IgG-IgE immune complexes and generation of false IgE binding) or false negatives (due to the development of specific anti-IgE antibodies of the IgG class, the possibility of binding part of the total IgE level by cross-allergens, binding mast cells with sIgE until they are detected in serum). In connection with all this, this type of laboratory testing is not recommended to be carried out in isolation without taking anamnesis and skin tests with an allergen [4, 5].

This article is a continuation of our study on the evaluation of diagnostic parameters of *in vitro* and *in vitro* tests to determine the sensitization of patients with respiratory allergies.

Materials and methods

During this research, 88 patients with allergic rhinitis were examined by three different methods of specific allergic diagnosis (*in vivo* and *in vitro*). The inclusion criteria were allergic rhinitis diagnosis and/or atopic bronchial asthma diagnosis (both intermittent and persistent) with proven sensitivity to alder allergen. Skin prick test was carried out according to the classical testing procedure in accordance with regulatory documents with commercial extracts of allergens (Immunolog, Vinnitsa, Ukraine). For the test, a positive (histamine dihydrochloride solution 0.01% — Solutio histamini dihydrochloridi 0.01% pro diagnostica cutanea morborum allergicorum) and negative (sodium chloride, disodium phosphate dodecahydrate (sodi-

um phosphate dibasic), potassium dihydrogen phosphate (potassium phosphate monosubent phenol, tween 80, water for injection) controls (Immunolog, Vinnitsya, Ukraine) were used. SPT results were assessed in 15 min visually using a ruler in mm and were classified according to the existing scale as negative, doubtful, weak (+), strong (++) and very strong (+++).

A standard medical interview and the qualification of patient were performed during an earlier visit, and then, 15 mL of blood for the sIgE test was collected. Western blot testing for specific IgE levels was performed using RIDA qLine test systems (R-Biopharm AG, Darmstadt, Germany) and Euroline (Euroimmun) system. The sIgE concentration was converted to a nominal scale (grades) according to the following rules: < 0.35 IU/mL (level 0 — negative), 0.36–0.69 IU/mL (level 1 — boundary), 0.7–3.49 IU/mL (level 2 — slightly elevated), 3.50–17.4 IU/mL (level 3 — moderately elevated), 17.5–49.9 IU/mL (level 4 — high levels), 50–100 IU/mL (level 5 — very high levels), and > 100 IU/mL (level 6 — extremely high levels).

Results and discussion

In the examined patients, the sensitization to the alder allergen was 25.0% (22 cases) by the presence of specific IgE by Rida Allergy Screen, 13.6% (12 cases) by the presence of specific IgE by Euroline and 27.3% (24 persons) according to the data of skin test by a blind test method with an appropriate allergen.

In table 1 the results of the comparison of the determination of the specificity of the specific IgE method Rida AllergyScreen to the alder allergen with the data of skin testing by the prick test method are presented. When comparing two different types of specific allergic diagnosis by the method of establishing the correlation, the dominance of the elements of the main diagonal is noted, which indicates a rather close coincidence of the results of two different methods (the validity of the coincidence of results was 88.6% — 78 cases).

The results of two different methods of specific allergic diagnosis to determine the sensitization to the

Table 2. Results of statistical estimation of the consistency of the results on the results of skin testing and the detection of specific IgE by the Rida Allergy Screen method to determine the sensitization to the alder allergen

Kappa coefficient	0.729
Asymptotic error kappa ($\sqrt{\text{var}}$)	0.074
Lower border 95% confidence interval	0.564
Upper border 95% confidence interval	0.869

Table 3. Results of «null hypothesis» checking between the results of skin testing and Rida Allergy Screen to alder allergen

Asymptotic error kappa H_0 , ($\sqrt{\text{var}_0(\kappa)}$)	0.734
Z	3.8610
One-way test $Pr > Z$	< 0.001
Two-way test $Pr > Z $	< 0.001

Table 4. Sensitization to alder based on skin prick tests and detection of specific IgE by Euroline

Specific IgE (ku/l) < 0,35 (negative)	Specific IgE (ku/l)			
	< 0,35 (negative)	0,35—0,7 (doubtful)	< 0,35 (negative)	Total 0,35—0,7 (doubtful)
Specific IgE (ku/l)	58	4	2	64
< 0,35 (negative)	0	0	0	0
Specific IgE (ku/l)	12	2	10	24
< 0,35 (negative)	70	6	12	88

Table 5. Results of statistical estimation of the consistency of results on the results of skin testing and the detection of specific IgE by the Euroline test for the determination of sensitization to the alder allergen

Kappa coefficient	0.409
Asymptotic error kappa ($\sqrt{\text{var}}$)	0.098
Lower border 95% confidence interval	0.218
Upper border 95% confidence interval	0.587

alder allergen are closely identical, but there is a certain asymmetry of the differences in the results of skin testing by the blind test method and the determination of specific IgE blood when one test gives negative results and the other one is positive or doubtful.

To obtain conclusions about the reliability of this asymmetry, we conducted an in-depth statistical analysis of the correlation of laboratory allergic and skin tests. The results of the analysis of the consistency of the results of two different methods of allergic diagnosis to determine the sensitization to the alder allergen through the construction of the confidence interval (table 2) showed that the coefficient indicates a good agreement ($r = 0.729$) of the findings of the two different tests. The limits of the 95% confidence interval (0.564–0.869) exclude 0, which indicates the accuracy of the match. The lower limit is in the range of good coherence, and the upper one is in the area of excellent coherence.

The results of the statistical estimation of the null hypothesis of the lack of agreement between the results of two different methods of specific allergic diagnosis for the determination of sensitization to the alder allergen are given in table 3.

The hypothesis is rejected both in one-sided and bilateral tests, which testifies to the true consistency of both allergic tests. Thus, there is a good degree of agreement between the results of the skin testing with alder allergens and the detection of specific IgE by the Rida Allergy Screen method.

In table 4 the results of the comparison of the determination of the presence of specific IgE to alder according to the Euroline test system with the data of skin testing by the blind test method are presented. Comparing two different types of specific allergic diagnosis by the method of establishing correlation relations to alder, a moderate dominance of the elements of the main diagonal is noted, indicating an average coincidence of the results of two different methods (the validity of the results was 77.3% – 68 cases).

The results of two different methods of specific allergic diagnosis for the determination of sensitization to alder allergen are in part identical, but a certain asymmetry of the differences in the results of skin testing by the blind test method and the determination of specific IgE blood is noted when one test gives negative results and the other one is positive or questionable.

To obtain conclusions about the reliability of this asymmetry, we conducted an in-depth statistical analysis of the correlation of laboratory allergic and skin tests. The results of the analysis of the consistency of the results of two different methods of allergic diagnosis for the determination of sensitization to the alder through the construction of the confidence interval (table 5) showed that the coefficient indicates a satisfactory agreement ($r = 0.409$) of the findings of the two different tests. The limits of the 95% confidence interval (0.218–0.587)

exclude 0, which indicates the accuracy of the correspondence. The lower limit lies in the range of moderate coherence, and the upper one — in the area of good coherence.

Results of the statistical estimation of the null hypothesis of the lack of agreement between the results of two different methods of specific allergic diagnosis for the determination of sensitization to the alder allergen are shown in table 6.

The hypothesis is rejected both by one-sided, and by two-way testing, which testifies the consistency of tests with each other.

Thus, between the data of skin testing with alder allergen and of specific IgE detection by Euroline, there is a satisfactory degree of consistency between the results of studies.

To evaluate such a difference between the results of two systems for the determination of specific IgE to alder by Rida Allergy Screen and Euroline, we conducted a comparative analysis according to the Bland-Altman charts. The comparison results are shown in Figure.

First, the systematic error of measurement results is 1.4 ku/l, which indicates the presence of a sys-

Table 6. Results of «null hypothesis» checking between the results of skin testing and Euroline to alder

Asymptotic error kappa H_0 , ($\sqrt{\text{var}_0(\kappa)}$)	0.113
Z	3.744
One-way test $Pr > Z$	< 0.001
Two-way test $Pr > Z $	< 0.001

tematic difference. In this case, the distribution graph corresponds to the type of graphs of the absolute systematic error. Secondly, the standard deviation of the differences was 7.23, which is significantly compared with the values themselves. Thirdly, there is a certain dependence of the difference in measurements on the number of specific IgE in the blood, as with the increase in the numerical values of the signs the number of discrepancies increases. In addition, some of the values do not fit into the confidence interval of $\pm 95\%$.

Thus, the results of two systems for determining the specific IgE to D. Pteronissinus by Rida Allergy Screen and Euroline have a systematic difference in rates (1.4 kU/l).

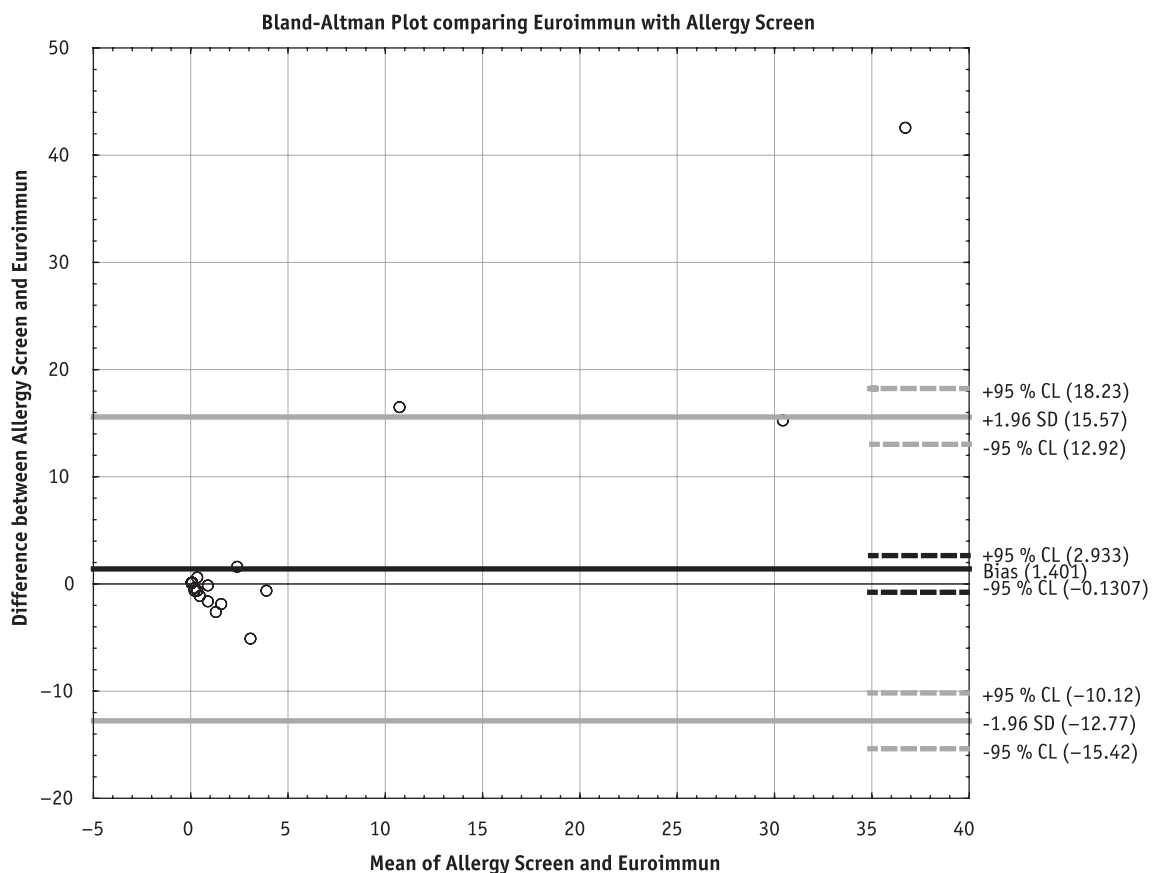


Figure. Bland — Altman plot to determine the specific IgE to alder by tests Rida AllergyScreen and Euroline

Conclusions

Between the data of skin testing with alder allergen and detection of specific IgE by the Rida Allergy Screen method, there is good overall agreement

between the results, there is satisfactory agreement between the results of the research between the data of skin testing with alder allergen and the detection of specific IgE by the Euroline method.

No conflicts of interest.

References

1. Зайков С.В., Богомолов А.Е. Современные подходы к лабораторной диагностике аллергических заболеваний // Новости медицины и фармации.— 2013, № 14. — 25–34.
2. Heinzerling L., Mari A. et al. The skin prick test — European standards // Clin. Transl. Allergy.— 2013.— Vol. 3.— P. 3.
3. Burbach G., Heinzerling L. et al. GA(2) LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe // Allergy.— 2009.— Vol. 64 (10).— P. 1507–1515.
4. Maeda Y., Ono E. Correlations between alder specific IgE and alder-related tree pollen specific IgE by RAST method // Allergol. Int.— 2008.— Vol. 57 (1).— P. 79–81.
5. Kalogjera L. Allergic rhinitis in adults // Acta Med. Croatica.— 2011.— Vol. 65 (2).— P. 181–187.

А.Є. Богомолов

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Діагностична цінність методів визначення сенсibilізації до алергену вільхи (*Alnus incana*) у осіб з респіраторною алергією

Мета роботи — вивчити параметри діагностичної цінності (специфічності і чутливості) шкірного тестування і серологічного визначення специфічного IgE до алергену вільхи у пацієнтів з респіраторною алергією.

Матеріали та методи. 88 пацієнтів з алергійним ринітом та/або atopічною бронхіальною астмою обстежено за трьома методами специфічної алергійної діагностики (*in vivo* та *in vitro*) відповідно до рекомендацій комітету з етики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Причому всі обстеження проведено поза періодом загострення. Критеріями введення були діагноз алергійного риніту та/або atopічної бронхіальної астми (як інтермітуючі, так і персистуючі) з доведеною чутливістю до алергену вільхи. Прик-тест виконували за класичною методикою тестування відповідно до нормативних документів з комерційними екстрактами алергенів.

Вестерн-блот для визначення рівнів IgE проводили з використанням тест-систем RIDA qLine (R-Biopharm AG, Дармштадт, Німеччина) і Euroline (Euroimmun). Концентрацію sIgE переводили в номінальну шкалу (оцінки) відповідно до таких правил: < 0,35 МО/мл (0-й рівень — негативний), 0,36–0,69 МО/мл (1-й рівень — граничний), 0,7–3,49 МО/мл (2-й рівень — дещо підвищений), 3,50–17,4 МО/мл (3-й рівень — помірно підвищений), 17,5–49,9 МО/мл (4-й рівень — високий), 50–100 МО/мл (5-й рівень — дуже високий) і > 100 МО/мл (6-й рівень — дуже високий).

Результати та обговорення. У обстежених пацієнтів сенсibilізація до алергену вільхи склала 25,0 % (22 випадки) за специфічним IgE Rida Allergy Screen, 13,6 % (12 випадків) за специфічним IgE по Euroline і 27,3 % (24 особи) за даними шкірного прик-тесту методом сліпого тесту з відповідним алергеном. Результати аналізу узгодженості результатів двох різних методів алергійної діагностики для визначення сенсibilізації до вільхи через побудову довірчого інтервалу показали, що коефіцієнт вказує на задовільну узгодженість ($r = 0,409$) результатів двох різних тестів.

Висновки. Результати двох систем визначення специфічного IgE до алергену вільхи, за даними Rida Allergy Screen і Euroline, мають систематичну різницю (1,4 кОд/л). Між результатами шкірного тестування з алергеном вільхи та визначенням специфічного IgE за тестом Rida Allergy Screen існує хороше узгодження, а між результатами шкірного тестування з алергеном вільхи та визначенням специфічного IgE за тестом Euroline — задовільне.

Ключові слова: прик-тест, алергія, імуноблотинг, IgE, вільха.

А.Е. Богомолов

Вінницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова

Диагностическая ценность методов определения сенсибилизации к аллергену ольхи (*Alnus incana*) у лиц с респираторной аллергией

Цель работы — изучить параметры диагностической ценности (специфичности и чувствительности) кожного тестирования и серологического определения специфического IgE к аллергену ольхи у пациентов с респираторной аллергией.

Материалы и методы. 88 пациентов с аллергическим ринитом и/или atopической бронхиальной астмой были обследованы тремя различными методами специфической аллергической диагностики (*in vivo* и *in vitro*) в соответствии с рекомендациями комитета по этике Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, причем все вне острого периода. Критериями включения были диагноз аллергического ринита и/или atopической бронхиальной астмы (как интермиттирующего, так и персистирующего) с доказанной чувствительностью к аллергену ольхи. Прик-тест проводился по классической методике тестирования в соответствии с нормативными документами с коммерческими экстрактами аллергенов.

Вестерн-блоттинг для определения уровней IgE проводили с использованием тест-систем RIDA qLine (R-Biopharm AG, Дармштадт, Германия) и Euroline (Euroimmun). Концентрацию sIgE переводили в номинальную шкалу (оценки) в соответствии со следующими правилами: < 0,35 МЕ мл-1-уровень 0 (отрицательный), (0,36–0,69 МЕ) мл-1-уровень 1 (граничные уровни), (0,7–3,49) IU mL-1-level 2 (слегка повышенный), (3,50–17,4) IU mL-1-level 3 (умеренно повышенный), (17,5–49,9) IU mL-1-level 4 (высокие уровни), (50–100) МЕ мл-1-уровня 5 (очень высокие) и > 100 МЕ мл-1-уровня 6 (очень высокие).

Результаты и обсуждение. У обследованных пациентов сенсибилизация к аллергену ольхи составила 25,0 % (22 случая) по специфическому IgE Rida Allergy Screen, 13,6 % (12 случаев) по специфическому IgE по Euroline и 27,3 % (24 человека) по данным кожного прик-теста методом слепого теста с соответствующим аллергеном. Результаты анализа согласованности результатов двух разных методов аллергической диагностики для определения сенсибилизации к ольхе через построение доверительного интервала показали, что коэффициент указывает на удовлетворительную согласованность ($r = 0,409$) результатов двух разных тестов.

Выводы. Результаты двух систем определения специфического IgE к аллергену ольхи, по данным Rida Allergy Screen и Euroline, имеют систематическую разницу в результатах (1,4 кЕд/л). Между результатами кожного тестирования с аллергеном ольхи и определением специфического IgE тестом Rida Allergy Screen существует хорошее согласие, между результатами кожного тестирования с аллергеном ольхи и определением специфического IgE тестом Euroline — удовлетворительное.

Ключевые слова: прик-тест, аллергия, иммуноблоттинг, IgE, ольха.

Контактна інформація:

Богомолов Артемій Євгенович, к. мед. н., доцент кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології
orcid.org/0000-0002-5336-4858
21000, м. Вінниця, вул. М. Пирогова, 56
E-mail: art.bogomolov@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 18 травня 2019 р.



О.В. Цико

Харківський національний медичний університет

Ко-інфекція ВІЛ/ТБ у структурі захворюваності на легеневу патологію у ВІЛ-позитивних осіб (за матеріалами медичного архіву Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова за період 2013—2017 рр.)

Мета роботи — визначити частоту випадків ко-інфекції ВІЛ/ТБ у структурі захворюваності на легеневу патологію, описати клініку та діагностичні особливості ВІЛ-асоційованого туберкульозу залежно від рівня імуносупресії й виділити труднощі ранньої діагностики туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб, що лікувалися в Обласній клінічній інфекційній лікарні (ОКІЛ) у період 2013—2017 рр.

Матеріали та методи. Ретроспективний аналіз даних медичного архіву ОКІЛ м. Харкова за період 2013—2017 рр. Проаналізовано 78 історій хвороб ВІЛ-інфікованих, госпіталізованих з патологією легень, остаточною діагнозом в яких був туберкульоз. Визначено інформативність стандартних методів діагностики туберкульозної інфекції у ВІЛ-позитивних у стаціонарі ОКІЛ. Статистичну обробку даних проводили за методами варіаційної та кореляційної статистики із застосуванням програмного забезпечення.

Результати та обговорення. Виявлено чотирикратне зростання за досліджуваний період кількості випадків туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих, що зверталися в стаціонар ОКІЛ. Всі вони були працездатного віку, переважали чоловіки. 56 % хворих мали в минулому наркотичну залежність, 33 % — вживали алкоголь, 77 % — курили. Лише 15 % пацієнтів отримували антиретровірусну терапію. Основними клінічними виявами були лихоманково-інтоксикаційний синдром, синдром мукоциліарної недостатності та осередкового ущільнення легеневої тканини. Найінформативнішим методом стандартної діагностики туберкульозу виявився культуральний (54 %). Рентгенологічний метод був інформативним у 27 % випадків.

Висновки. Збільшення кількості випадків туберкульозу на тлі ВІЛ, недостатнє охоплення ВІЛ-позитивних осіб антиретровірусною терапією та низька інформативність стандартних методів діагностики мікобактеріальної інфекції у ВІЛ-інфікованих спонукає до винайдення нових або удосконалення наявних методик. Усі хворі з ураженням легень на тлі ВІЛ до підтвердження туберкульозу перебувають у стаціонарі ОКІЛ, не отримуючи етіотропного лікування та наражаючи на небезпеку інфікування мікобактерією туберкульозу інших пацієнтів з імунodefіцитом і медичний персонал.

Ключові слова

ВІЛ-інфекція, туберкульоз, ко-інфекція ВІЛ/ТБ, діагностика.

На сьогодні є дві непереможні та взаємозалежні інфекції, що підвищують рівень смертності від інфекційної патології в світі. Це ВІЛ-інфекція та туберкульоз. Значно впливають на їхнє поширення соціально-економічні

умови. Зусилля всіх країн спрямовані на глобальну ліквідацію цієї загрози існуванню людства. Небезпека поширення цього інфекційного тандему існує й досі.

Чверть населення планети є носіями мікобактерії туберкульозу (МБТ) та нездатна інфікувати іншу особу. 5—15 % — визначений ВООЗ ризик захворіти на туберкульоз легень у людини-носія МБТ. Але в присутності певних факторів,

таких як ВІЛ, ендокринні захворювання, онкологічна патологія тощо, ризик захворіти на туберкульоз зростає у кілька разів. Туберкульоз є головною причиною смерті ВІЛ-інфікованих [9]. За даними ВООЗ, протягом 2017 р. у світі 1,6 млн осіб померли від туберкульозу, з них 0,3 млн були ВІЛ-позитивними [1].

На жаль, в Україні, як в одній з країн-лідерів Європи за темпами поширення ВІЛ, захворюваність на активну форму туберкульозу ВІЛ-позитивних осіб за 9 міс 2018 р., за офіційними даними, зросла на 6,3% [8], смертність від ВІЛ-асоційованого туберкульозу сягає понад 50% випадків смерті від СНІДу [1].

Ще однією проблемою є поступове, повільне, але щорічне зростання частки ВІЛ-інфікованих з резистентними формами туберкульозу. Поясненням цьому може бути бурхливе розмноження МБТ, яка у ВІЛ-позитивних має агресивніші властивості, тому за рахунок нагромадження мутацій може формуватися висока частота стійкого туберкульозу [6].

Присутність в організмі людини одночасно збудників ВІЛ-інфекції та туберкульозу призводить до взаємного прогресування на тлі різкої стимуляції неспецифічної ланки імунітету [3]. За зменшення кількості Т-лімфоцитів відбуваються зміни в системі клітинного імунітету: на тлі зниженої диференціації макрофагів формується неповноцінна специфічна гранулематозна реакція. Своєю чергою під дією антигенів МБТ посилюється реплікація ВІЛ [4].

Клініка ВІЛ-асоційованого туберкульозу залежить від ступеня імуносупресії. На початкових стадіях ВІЛ-інфекції клінічні вияви туберкульозної інфекції мало чим відрізняються від клініки туберкульозу у ВІЛ-негативних осіб [7]. Розвивається інтоксикаційний синдром з переважанням типових скарг на підвищення температури тіла в нічний час, загальну слабкість, втомлюваність, нічний піт та малопродуктивний кашель [2]. Гістопатологічно відбувається типовий гранулематозний тип розвитку туберкульозу: продуктивне запалення [4]. Рентгенологічно це характеризується наявністю інфільтративно-осередкових форм та появою в половині випадків порожнини розпаду. Загалом клініко-рентгенологічна картина в легенях відповідає вторинному туберкульозу [2]. В подальшому прогресивно зниженню кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів до 200 в 1 клт/мкл спотворюється клінічна картина типового туберкульозу. Згідно з даними гістопатології, настає стадія гіпореактивності. Зменшується кількість гігантських та епітеліоїдних клітин, Т-хелперів і активних макрофагів. Морфологічно зона казеозного некрозу розширюється

за рахунок великої кількості МБТ [4]. Клінічно внаслідок лімфогематогенного поширення інфекції відбувається ураження лімфоїдної тканини з гострим та швидким розвитком мікобактеріальної інфекції, збільшується частка позалегенових форм, міліарного та дисемінованого туберкульозу. В цей період за перебігом туберкульозу нагадує неспецифічну бактеріальну інфекцію [2].

У разі глибокого імунodefіциту туберкульозний процес набуває генералізованого характеру. За даними гістопатології, це етап анергії. Повна відсутність специфічних реакцій. Відбувається колікваційний некроз вже з невеликою кількістю МБТ. Клінічно розвивається міліарна або дисемінована форма з поліорганною недостатністю та великою ймовірністю ураження центральної нервової системи з розвитком менінгіту або менінгоенцефаліту [4].

Виділено три етапи генералізації туберкульозу у ВІЛ-позитивних. На першому етапі формується тріада генералізованого ВІЛ-асоційованого туберкульозу з ураженням периферійних, мезентеріальних та внутрішньогрудних лімфовузлів. На другому етапі приєднується гематогенна генералізація з типовою картиною гострого міліарного туберкульозу і домінуючою картиною менінгоенцефаліту. Третій етап характеризується первинною формою гострого туберкульозного процесу за типом сепсису, оминаючи лімфогенну стадію, та призводить до швидкої смерті [5]. Рентгенологічна картина туберкульозу у ВІЛ-інфікованих у легенях за глибокого імунodefіциту також набуває атипових ознак. Понад 70% становить малоструктурність коренів легень та збільшення розмірів верхньої частини середостіння за рахунок ураження лімфоїдної тканини. У 30% хворих зміни не реєструються взагалі або характеризуються посиленням та згущенням легеневого малюнка внаслідок субміліарної дисемінації [2].

Специфічна діагностика складна. Частота бактеріовиділення коливається від мізерного до рясного, незалежно від ступеня імуносупресії. Не завжди за допомогою стандартних методів та визначення алгоритмів вдається виявити МБТ на ранньому етапі розвитку захворювання. В таких випадках застосування молекулярно-генетичних та додаткових інструментальних методів підвищує ймовірність своєчасної діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих.

Матеріали та методи

Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювали на підставі епідеміологічних, клініко-лабораторних даних, результатів серологічної діагностики, яка базується на визначенні сумарного спектра

Таблиця 1. Кількість випадків туберкульозу у ВІЛ-інфікованих з негоспітальною пневмонією, що перебували на лікуванні в ОКІЛ м. Харкова за період 2013—2017 рр.

Нозологія	2013		2014		2015		2016		2017	
Негоспітальна пневмонія?	19		21		42		45		64	
Туберкульоз	7	37 %	11	52 %	11	26 %	21	47 %	28	44 %

антитіл до ВІЛ (ІФА) із подальшим підтвердженням їхньої специфічності за методом імуноблотингу. Верифікацію діагнозу проводили відповідно до загальноприйнятих критеріїв у клінічній практиці та наказу МОЗ України № 585 від 10.07.2013 р.

Для встановлення масової частки ВІЛ-інфікованих хворих із ураженням легеневої тканини відібрано 191 історію хвороби ВІЛ-позитивних сіб з ураженням легень, госпіталізованих у відділення ОКІЛ з діагнозом: «ВІЛ-інфекція. Негоспітальна пневмонія?».

Згідно з наказом № 182 від 13 квітня 2007 р. «Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків», всіх хворих госпіталізовано до ОКІЛ.

Попередній діагноз: «ВІЛ-інфекція. Негоспітальна пневмонія» встановлено на підставі клінічної картини, фізикальних даних та рентгенологічних ознак. Хворим проводили обов'язкове мікробіологічне дослідження харкотиння (або промивних вод бронхів) з метою етіологічної діагностики пневмонії, бактеріоскопію мазка за наказом № 182 від 13 квітня 2007 р. «Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків» та уніфікованим протоколом з надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію 2016 р.

У 78 випадках протягом 3—5 дів не було ефекту від стандартної антибактеріальної терапії. У 13 із них наростили вияви дихальної недостатності на тлі інтоксикації. Для заперечення туберкульозної інфекції хворих проконсультовано фізизіатром.

У разі підозри на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ призначено дослідження харкотиння за методом бактеріоскопії та посіву на МБТ як на рідких, так і щільних середовищах, з визначенням тесту медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів. Визначали МБТ за молекулярно-генетичними методами з виявленням гена резистентності до рифампіцину.

У 65 випадках підтверджено туберкульоз. У 13 із 78 хворих туберкульоз не діагностовано прижиттєво. Гістологічно під час розтину та за культуральним методом дослідження автопсійного

матеріалу підтверджено діагноз міліарного туберкульозу.

Діагноз туберкульозу встановлено за рішенням Центральної лікарсько-консультативної комісії (ЦЛКК), засідання якої відбуваються на базі КЗОЗ «Харківський обласний протитуберкульозний диспансер № 1» згідно з Наказом МОЗ України № 1039 від 31.12.2014 р. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Ко-інфекція (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД)».

Отже, за досліджуваний період зросла кількість випадків туберкульозу легень (табл. 1).

Результати та обговорення

Серед хворих на туберкульоз на тлі ВІЛ-інфекції переважали чоловіки (58, або 74 %), було 20 (26 %) жінок. Середній вік хворих — $(38 \pm 0,86)$ року. Постійно або епізодично вживали наркотики 44 (56 %) пацієнти, 26 (33 %) — алкоголь та 60 (77 %) курили. Отримували антиретровірусну терапію 12 (15 %) хворих, 3 (4 %) перервали її за власним бажанням, 63 (81 %) пацієнти не лікувалися ніколи. Термін перебування та лікування в домашніх умовах перед зверненням по стаціонарну допомогу був різним: 23 (29,5 %) хворих звернулися в стаціонар до 10 дів від початку захворювання, 30 хворих 38,5 (%) — до місяця, 25 (32 %) — після місяця. На момент госпіталізації у хворих були ознаки лихоманково-інтоксикаційного синдрому, осередкового ущільнення легеневої тканини та синдрому мукоциліарної недостатності. Лихоманково-інтоксикаційний синдром мав такі вияви: пітливість — 42 (54 %), запаморочення — 33 (42 %), головний біль — 45 (57 %), зниження апетиту — 68 (87 %), сухість у роті — 67 (86 %), сонливість — 16 (20,5 %), зниження маси тіла (5—10 кг) — 78 (100 %), скаржилися на загальну слабкість, втомлюваність, зниження працездатності та помірну гіпертермію всі пацієнти. У 54 (69 %) хворих на туберкульоз на тлі ВІЛ були ознаки синдрому мукоциліарної недостатності — вологий кашель з виділенням харкотиння. Стан кожного пацієнта розцінено як середньотяжкий за рахунок виявів змішаної інтоксикації. Потьмарення свідомості не заува-

Таблиця 2. Рентгенологічна картина хворих з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ залежно від ступеня імуносупресії

Рентгенограма легень	Кількість CD4 ⁺ Т-лімфоцитів		
Перелік висновків лікаря-рентгенолога:	> 200 клт/мкл (n = 11)	200–50 клт/мкл (n = 19)	< 50 клт/мкл (n = 48)
Пневмонія	5	9	22
Туберкульоз?	2	7	12
Посилення та згущення легеневого малюнка	2	1	7
Бронхолегенева лімфаденопатія	—	1	—
Системне ураження паренхіми легень	—	1	—
ХОЗЛ, бронхіт	—	—	1
Плеврит	—	—	1
Норма	2	—	5

Таблиця 3. Результати діагностики ВІЛ-асоційованого ТБ за стандартними методами у ВІЛ-позитивних осіб, що лікувалися в ОКІЛ за період 2013—2017 рр.

Метод	Кількість CD4 ⁺ Т-лімфоцитів, клт/мкл		
	До 200 (n = 11)	200–50 (n = 19)	< 50 (n = 48)
Бактеріоскопія	2	5	10
X-pert MTB/RIF	3	10	14
Бактеріологічний посів	5	6	18 + 13 (автопсія)
HAIR-тест	—	—	3

жено. Шкіра у 70 (90 %) хворих на туберкульоз на тлі ВІЛ була блідою, у 4 (5 %) — нормального кольору, з сірим відтінком — у 4 (5 %), тургор та еластичність у 76 (97,4 %) пацієнтів збережені, у 2 (2,5 %) — знижені. Склери у 55 (70,5 %) хворих звичайного кольору, у 23 (29,4 %) — субіктеричні. Слизова оболонка ротової порожнини у всіх гіперемована. У 63 (81 %) хворих на ВІЛ/ТБ виявлено ознаки кандидозу ротової порожнини. Збільшення всіх груп периферичних лімфовузлів виявлено у 46 (59 %) хворих, передньо- та задньошийних, пахових і пахових — у 21 (27 %), лімфовузлів не збільшені були у 11 (14 %) хворих. Скаржилися на задишку інспіраторного характеру у 49 (63 %) хворих на ВІЛ/ТБ. У 44 (56,4 %) виявлено скорочення перкуторного звуку в *locus morbi* та у 67 (86 %) — ослаблення легеневого звуку. Під час аускультії серця у всіх хворих зауважено приглушення тонів, у 56 (72 %) — зниження артеріального тиску, у 1 (1,2 %) — підвищення, у 21 (27 %) — нормотонію. Прискорення пульсу зафіксовано у 34 (44 %) хворих. У 71 (91 %) була збільшена печінка та у 24 (31 %) — гепатоспленомегалія.

Спектр рентгенологічних виявів був різний (табл. 2).

Таким чином, із 78 хворих рентгенологічно туберкульоз легень запідозрено лише у 21 (27 %), що свідчить про складність діагностики ВІЛ-асоційованого ТБ залежно від рівня імунітету та

втрачає інформативність під час діагностики легневих змін у ВІЛ-інфікованих (табл. 3).

Таким чином, бактеріоскопічно МБТ виявлена в біологічному матеріалі 17 (22 %) хворих, за методом X-pert MTB/RIF — у 27 (35 %), за допомогою культурального методу — у 29 (37 %) прижиттєво та в 13 (17 %) постмортально, HAIN-тест — у 3 (4 %). У 23 (29,5 %) випадках туберкульоз підтверджено за допомогою двох або трьох стандартних методів діагностики.

Дослідження промивних вод бронхів при бронхоскопії як додатковий метод виявлення МБТ використовували у 3 хворих з рівнем CD4⁺ Т-лімфоцитів 200–50 клт/мкл. Результат був позитивним.

Тобто найінформативнішим методом діагностики туберкульозу був культуральний. Він повністю підтвердив туберкульоз у 42 (54 %) випадках.

У 7 хворих з ВІЛ/ТБ із харкотиння додатково виділено збудник — (*St. aureus*, *St. sapr.*, *St. epider.*, *Kl. pneum.*, *Staph. epid.* з гемолітичними властивостями).

Простежується чітка тенденція до появи анемії та зростання рівня ШОЕ у міру поглиблення імуносупресії у хворих на ВІЛ/ТБ (табл. 4).

Перебували на лікуванні 10 діб і більше в напівбоксах разом з іншими пацієнтами з легеневою патологією на тлі ВІЛ 85 % хворих з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ (табл. 5).

Таблиця 4. Порівняльна характеристика основних показників загального клінічного аналізу крові у хворих на ВІЛ/ТБ залежно від рівня CD4⁺ Т-лімфоцитів

Показник	Категорія за рівнем CD4 ⁺ Т-лімфоцитів		
	499—200	199—50	< 50
	ВІЛ/ТБ (n = 11)	ВІЛ/ТБ (n = 19)	ВІЛ/ТБ (n = 48)
Лейкоцити	6,55 ± 1	5,37 ± 0,61	6,38 ± 0,44
Еритроцити	5,14 ± 0,22	3,59 ± 0,12	3,44 ± 0,1
Тромбоцити	157,18 ± 12,7	174,6 ± 11,9	171 ± 5,6
ШОЕ	30,3 ± 5,6	38,8 ± 4,6	45,4 ± 2,2

Таблиця 5. Тривалість перебування в стаціонарі ОКІЛ ВІЛ-інфікованих з ураженням легеневої тканини до підтвердження ТБ легень

Загальна кількість хворих	Тривалість перебування			
	До 3 діб	До 10 діб	До 1 міс	Понад 1 міс
78	12	33	29	4

При ТБ основний шлях зараження — аерогенний. Найбільше джерело інфікування — інфекційний аерозоль у повітрі закритого приміщення, менший ризик зараження під час тісного контакту з хворим. Свої властивості МБТ в аерозолі зберігає протягом 6 год. Тобто ймовірність зараження ТБ залежатиме від тривалості контакту з хворим, що виділяє МБТ, вірулентності МБТ, концентрації інфекційного аерозолю в повітрі та стану імунітету. Отже, існує загроза інфікування інших хворих та медперсоналу, що є неприпустимим, згідно з наказом МОЗ України № 684 від 18.08.2010 р. «Про затвердження Стандарту інфекційного контролю за туберкульозом у лікувально-профілактичних закладах, місцях довгострокового перебування людей та проживання хворих на туберкульоз», та вимагає ефективних дій щодо скорочення цього періоду.

Висновки

Таким чином, ретроспективний аналіз кількості випадків ко-інфекції ВІЛ/ТБ за період 2013—2017 рр. у Обласній клінічній лікарні м. Харкова засвідчив зростання частоти виявлення туберкульозу у ВІЛ-інфікованих від 7 випадків у 2013 р. до 28 — у 2017 р. Досліджувана група складалася з 78 осіб, з яких 13 померли. У 65 ВІЛ-інфікованих туберкульоз діагностовано прижиттєво. Діагноз підтверджено у 22 % хворих за допомо-

гою бактеріоскопії, у 35 % — за методом Xpert MTB/RIF. За допомогою культурального методу у 37 % ВІЛ-позитивних діагностовано туберкульоз прижиттєво та у 17 % — постмортально. HAIN-тест — 4 %, під час дослідження промивних вод бронхів — у 4 %. За допомогою рентгенологічного дослідження туберкульоз запідозрено у 27 %, а в 46 % помилково діагностовано пневмонію. Інформативність культурального методу була найвищою — 54 %, але тривалість очікування результату до 3 міс наражає на небезпеку здоров'я і життя пацієнта, який не отримує етіотропну терапію та несе загрозу інфікування МБТ інших хворих і медичного персоналу.

Протягом згаданого періоду охоплення хворих на ВІЛ антиретровірусною терапією було недостатнім. У нашому дослідженні її отримували 15 % хворих. А втім, ризик захворювання на туберкульоз у разі антиретровірусної терапії знижується на 70 %, частота повторного випадку при ВІЛ зменшується, мінімізується летальність серед хворих, збільшується тривалість життя. Але на сьогодні її призначають за низького рівня CD4-лімфоцитів. До цього часу туберкульозний процес мав змогу дійти до генералізації. Низький рівень охоплення хворих на ВІЛ знижує потенціальний вплив антиретровірусної терапії серед населення. Таким чином, попри величезну ефективність згаданої терапії в профілактиці ВІЛ-асоційованого туберкульозу, значна частка її потенціалу марнується [10].

На сьогодні проблема виявлення туберкульозної інфекції у ВІЛ-інфікованих залишається недостатньо розв'язаною. Подібність клініки туберкульозу легень і негоспітальної пневмонії при ВІЛ-інфекції, різноманітність рентгенологічних ознак за різного рівня імунодепресії та недостатня інформативність стандартної методики діагностики туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб внаслідок появи гіпер- та алергійних особливостей реактивності організму, особливо при позалегеневих формах туберкульозу, призводить до затримки встановлення причини захворювання, що в подальшому може коштувати хворому здоров'я або й життя.

У багатьох наукових працях наголошують на першочерговому пошуку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих як найчастішого опортуніста за будь-якого рівня клітинного імунітету. Тому з'явилася потреба у винайденні додаткових маркерів туберкульозної інфекції при ВІЛ, оскільки ВІЛ став головним резервуаром туберкульозу в світі.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Всесвітня організація охорони здоров'я. Інформаційний бюлетень. Туберкульоз.— 2019.— Режим доступу: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
2. Зимина В.Н., Кравченко А.В., Викторова И.Б. Эпидемиология, течение и особенности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Медицина в Кузбассе.— 2011.— Т. 10 (3).— С. 6—13.
3. Коломиец В.М., Гусева В.А., Рублева Н.В., Шахова Ю.И. Особенности клинического течения и лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».— 2012.— № 1.— С. 142—147.
4. Мордик А.В., Пузырева Л.В., Ситникова С.В. Современные проблемы туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных в Российской Федерации // Научный вестник международного гуманитарного университета.— 2013.— № 4.— С. 13—16.
5. Пантелеев А.М., Савина Т.А., Супрун Т.Ю. Внелегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных // Пробл. туб.— 2007.— № 2.— С. 16—19.
6. Пантелеев А.М. Проблемы диагностики и лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ у больных ВИЧ-инфекцией // Медицинский совет.— 2015.— № 16.— С. 74—76.
7. Хоффманн К., Рокштро Ю.К. (ред.). ВИЧ 2014/2015.— Гамбург, Бонн: MedizinFokus, 2014.— 924 с.
8. Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України. Туберкульоз.— 2018.— Режим доступу: <https://phc.org.ua/pages/diseases/tuberculosis/surveillance>.
9. Чумаченко Г.В., Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г. Актуальность проблемы сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулеза в современных эпидемиологических условиях // Эпидемиология и инфекционные болезни.— 2016.— № 21(6).— С. 304—312. doi: 10.18821/1560-9529-2016-21-6-304-312.
10. Lawn S.D., Harries A.D., Williams B.G. et al. Wood Antiretroviral therapy and the control of HIV-associated tuberculosis. Will ART do it? // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2011.— Vol. 15 (5).— P. 571—581. doi:10.5588/ijtld.10.

Е.В. Цико

Харьковский национальный медицинский университет

Ко-инфекция ВИЧ/ТБ в структуре заболеваемости легочной патологией у ВИЧ-положительных лиц (по материалам медицинского архива Областной клинической инфекционной больницы г. Харькова за период 2013—2017 гг.)

Цель работы — определить частоту случаев ко-инфекции ВИЧ/ТБ в структуре заболеваемости легочной патологией, описать клинику и диагностические особенности ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в зависимости от уровня иммуносупрессии и выделить трудности диагностики раннего туберкулеза у ВИЧ-положительных лиц, находившихся на лечении в Областной клинической инфекционной больнице (ОКИБ) за период 2013—2017 гг.

Материалы и методы. Ретроспективно проведен анализ данных медицинского архива ОКИБ г. Харькова за период 2013—2017 гг. Проанализированы 78 историй болезни ВИЧ-инфицированных, поступавших с патологией легких, с окончательным диагнозом туберкулеза. Определена информативность стандартных методов диагностики туберкулезной инфекции у ВИЧ-положительных в стационаре ОКИБ. Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной и корреляционной статистики с применением программного обеспечения.

Результаты и обсуждение. Обнаружено четырехкратное увеличение количества случаев туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных, которые обращались в стационар ОКИБ за исследуемый период. Все лица были трудоспособного возраста, преобладали мужчины. 56% больных имели в прошлом наркотическую зависимость, 33% — злоупотребляли алкоголем, 77% — злостные курильщики. Всего лишь 15% пациентов получали антиретровирусную терапию. Основными клиническими проявлениями были лихорадочно-интоксикационный синдром, синдром мукоцилиарной недостаточности и очагового уплотнения легочной ткани. Наиболее информативным методом стандартной диагностики туберкулеза оказался культуральный (54%). Рентгенологический метод в диагностике туберкулеза был информативным в 27% случаев.

Выводы. Увеличение количества случаев туберкулеза на фоне ВИЧ, недостаточный охват ВИЧ-положительных лиц антиретровирусной терапией и недостаточно высокая информативность стандартных методов диагностики микобактериальной инфекции у ВИЧ-инфицированных побуждает к поиску новых или к усовершенствованию существующих методик. Все больные с поражением легких на фоне ВИЧ до подтверждения у них туберкулеза находятся в стационаре ОКИБ, не получая этиотропного лечения и подвергая опасности инфицирования микобактерией туберкулеза других пациентов с иммунодефицитом и медицинский персонал.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, ко-инфекция ВИЧ/ТБ, диагностика.

O.V. Tsiko

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

HIV/TB co-infection in the structure of legal pathology diseases in HIV-popular persons (based on materials of the medical archive of the Regional Clinical Infectious Diseases Hospital of Kharkiv for the period 2013—2017)

Objective — to determine the incidence of HIV/TB co-infection in the structure of the disease in pulmonary pathology, to describe the clinic and the diagnostic features of HIV-associated tuberculosis, depending on the level of immunosuppression, and to highlight the difficulties of diagnose in early detection of tuberculosis in HIV-positive individuals who were on treatment at Regional Clinical Infectious Diseases Hospital for the period 2013—2017.

Materials and methods. A retrospective analysis of the data of the medical record of the OKIL of Kharkiv city for the period of 2013—2017 was conducted. 78 histories of HIV-infected patients who came from the pathology of the lungs, the final diagnosis of which was tuberculosis, were analyzed. Informative method of standard diagnostic methods of TB infection in HIV-positive persons in the hospital of OKIL is determined. Statistical data processing was performed by methods of variation and correlation statistics using software.

Results and discussion. A fourfold increase in the number of cases of pulmonary tuberculosis among HIV-infected persons during the study period, which was referred to the hospital OKIL, was revealed. All persons were able-bodied age, male dominated by gender. 56 % of the patients had a drug dependence in the past, 33 % — consumed alcohol, 77 % — smoked. Only 15 % of patients received ART. The main clinical manifestations were intoxication syndrome, mucociliary insufficiency syndrome and focal condensation of pulmonary issue. The most informative method of standard diagnosis of tuberculosis was cultural (54 %). The X-ray method in the diagnosis of tuberculosis was informative in 27 % of cases.

Conclusions. The increase in the number of cases of tuberculosis against HIV, in adequate coverage of HIV-positive people with ART and insufficiently informative of standard methods of diagnosis of mycobacterial infection in HIV-infected people leads to the invention of new ones or to the improvement of existing techniques. All patients with lung lesions on the background of HIV to confirm their tuberculosis are in the hospital of the acute medical accident without receiving etiotropic treatment and endangering the risk of infection with mycobacterium tuberculosis of other immunodeficiency patients and medical staff.

Key words: HIV infection, tuberculosis, HIV/TB co-infection, diagnosis.

Контактна інформація:

Цико Олена Володимирівна, асист. кафедри інфекційних хвороб
61022, м. Харків, просп. Науки, 4
E-mail: tsikoelena20111981@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 16 травня 2019 р.



О.С. Шевченко¹, В.І. Петренко²,
Л.Д. Тодоріко³, О.О. Погорелова¹

¹Харківський національний медичний університет

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

³Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Ускладнення ВІЛ-інфекції

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів дуже часто спостерігаються різноманітні ускладнення та супутні, в тому числі опортуністичні, захворювання, які погіршують стан хворого та знижують ефективність антиретровірусної терапії. З іншого боку, нерідко діагностика ВІЛ-інфекції розпочинається саме з виявлення ускладнень, а лише потім встановлюється основний діагноз. Раннє виявлення таких ускладнень і супутньої патології є необхідною умовою вчасного та ефективного лікування хворих на ВІЛ-інфекцію. Крім того, важливим питанням постає диференційна діагностика ускладнень, спричинених безпосередньо дією ВІЛ, опортуністичними інфекціями та антиретровірусною терапією, оскільки кожна з цих груп ускладнень потребує власного підходу до діагностики та лікування. Проведений в цій роботі огляд джерел літератури з ресурсу PubMed дав змогу представити основні ускладнення ВІЛ-інфекції, розділити їх за локалізацією ураження та причиною виникнення, що полегшує сприйняття та засвоєння інформації. Особливо детально описані неврологічні, серцево-легеневі та шлунково-кишкові ускладнення, оскільки ураження саме цих систем найчастіше виникає у хворих на ВІЛ-інфекцію. Описано основні фактори, які їх спричиняють, особливості клінічних проявів, виявлення та діагностики візуалізаційними, серологічними, мікробіологічними, гістологічними та іншими методами. Також означено основні напрями лікування ускладнень ВІЛ-інфекції, особливості стану хворого, при яких доцільно застосовувати ті чи інші методи лікування, план подальшого моніторингу хворих. Розглянуто і більш рідкісні ураження, такі як ураження сечостатевої, опорно-рухової систем, метаболічні та ендокринні ускладнення. Встановлено, що вияви ВІЛ-інфекції варіабельні і залежать від стадії ВІЛ-інфекції, рівня CD4⁺-клітин, вірусного навантаження, наявності опортуністичних захворювань і застосовуваного режиму антиретровірусної терапії. Розглянуті в статті особливості етіології, патогенезу, клінічних проявів і лікування ускладнень ВІЛ-інфекції можуть допомогти лікарям усіх спеціальностей в ранньому виявленні їх, лікуванні та профілактиці.

Ключові слова

ВІЛ-інфекція, ускладнення, СНІД, опортуністичні інфекції.

В умовах зростання поширеності ВІЛ-інфекції та СНІДу, а також збільшення тривалості життя хворих завдяки поліпшенню антиретровірусної терапії лікарі різних спеціальностей дедалі частіше стикаються з питаннями лікування ВІЛ-інфікованих хворих. З іншого боку, у близько 20 % хворих ВІЛ-інфекція тривалий час залишається не діагностованою і часто лікарям доводиться мати справу з ускладненнями ВІЛ [11].

Деякі ускладнення ВІЛ-інфекції є наслідком тривалого перебігу захворювання, тоді як інші можуть бути пов'язані з антиретровірусною тера-

пією, опортуністичними інфекціями та їх лікуванням і з іншими чинниками. Тому лікарю важливо проводити моніторинг рівня CD4⁺-клітин, знати анамнестичні дані, такі як наявність опортуністичних захворювань на момент обстеження або в минулому, використання препаратів, особливості поведінки хворого тощо. Також слід пам'ятати, що деякі інфекції виникають лише у разі зниженого рівня CD4⁺-клітин (наприклад, пневмоцистоз, токсоплазмоз, криптококоз), тоді як інші можуть розвиватися при будь-якому рівні CD4⁺-клітин (наприклад, кандидоз, туберкульоз).

Мета роботи — за даними аналізу літературних даних установити найчастіші ускладнення ВІЛ-інфекції.

Матеріали та методи

Проаналізовано 50 статей з бази PubMed, які відповідали ключовим словам «ВІЛ-інфекція», «СНІД», «ускладнення», «опортуністичні інфекції».

Результати та обговорення

Найчастіше у ВІЛ-інфікованих пацієнтів виникають неврологічні, серцево-легеневі та шлунково-кишкові ускладнення (табл. 1).

Ускладнення з ураженням ЦНС

Пізні стадії ВІЛ-інфекції асоційовані з опортуністичними інфекціями, які вражають головний і спинний мозок (табл. 2) [26].

Найчастіше ураження спричиняють *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans* і JC-вірус. Первинна лімфома ЦНС виникає переважно на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. Симптоматика, спричинена інфекційними і злоякісними ураженнями ЦНС, широко варіює залежно від локалізації та тяжкості захворювання. Наприклад, пацієнти із солітарними ураженнями часто скаржаться на головний біль і вогнищеву симптоматику, тоді як у разі підвищення внутрішньочерепного тиску найчастішими скаргами є розлади зору, нудота, порушення свідомості. У пацієнтів з менінгітом або енцефалітом можуть спостерігатися лихоманка, головний біль, ригідність потиличних м'язів, порушення свідомості, судоми. При мієлопатії виникають слабкість, порушення чутливості, спастичність, гіперрефлексія.

Крім того, широкий спектр неврологічних порушень виникає внаслідок безпосередньої ВІЛ-нейротоксичності, особливо у пацієнтів з тривало низьким рівнем CD4⁺-клітин в анамнезі [6, 22, 32]. Ступінь вираженості порушень варіює від легкого (безсимптомний нейрокогнітивний перебіг) до тяжкого (ВІЛ-асоційована деменція).

ВІЛ-асоційована деменція — це СНІД-індикаторне захворювання, котре асоціюється з порушенням як мінімум у двох сферах когнітивної діяльності (наприклад, пам'ять, увага і концентрація), а також порушенням рухової і нейроповедінкової функцій, що ускладнює повсякденну активність. Для діагностики ВІЛ-деменції запропоновано шкалу ВІЛ-деменції (табл. 3) [28].

Крім того, у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією значно вищий ризик раннього розвитку хвороби Альцгеймера [6, 22].

Інші нейропсихологічні порушення

ВІЛ часто вражає периферичну нервову систему, спричиняючи нейропатію (наприклад, дистальну сенсорну полінейропатію) або радикулопатію (зазвичай попереково-крижову полірадикулопатію) [32]. Ці стани можуть загострю-

ватися на початку антиретровірусної терапії або при інших станах (наприклад, при цукровому діабеті). Полірадикулопатія також може бути спричинена цитомегаловірусом на стадії СНІДу. Пацієнти з дистальною сенсорною полінейропатією зазвичай скаржаться на парестезії, дисестезію, оніміння в кінцівках, тоді як особи з попереково-крижовою радикулопатією — на біль у попереку, який іррадіює, періодичну асиметричну слабкість у нижніх кінцівках, зниження чутливості в крижовій ділянці та нижніх кінцівках, дисфункцію тазових органів. При огляді виявляють зниження сухожильних рефлексів, вібраційної і больової чутливості. Для підтвердження діагнозу доцільно виконати електроміографію, дослідження нервової провідності, магнітно-резонансну томографію головного та спинного мозку. Іноді інформативним може виявитися дослідження спинномозкової рідини для виявлення опортуністичних патогенів.

Не слід забувати, що близько 50 % хворих на ВІЛ-інфекцію мають супутній анамнез психіатричних порушень або зловживання наркотичними речовинами [4]. Ці стани безпосередньо не пов'язані з інфекцією, але можуть погіршувати якість життя пацієнтів та їх прихильність до лікування.

Серцево-легеневі ускладнення

Деякі дослідження демонструють високий ризик інфаркту міокарда і атеросклерозу у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією внаслідок підвищення рівня цитокінів, хронічного судинного запалення та ендотеліальної дисфункції [28, 38, 46]. Крім того, у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією частіше трапляються традиційні для серцево-судинних захворювань чинники ризику, наприклад, тютюнокуріння [44]. Судинне ураження, спричинене вірусом, посилюється метаболічними та, зокрема, ліпідними порушеннями, зумовленими опортуністичними інфекціями і антиретровірусною терапією. Наприклад, «Абакавір» має достатньо вивчену кардіотоксичність [2, 24, 25]. Тому при призначенні антиретровірусної терапії слід урахувати серцево-судинний анамнез хворого. Раціоналізація антиретровірусної терапії та підвищення ефективності лікування опортуністичних інфекцій дали змогу знизити частоту інших ВІЛ-асоційованих серцевих ускладнень, таких як кардіоміопатія, перикардит і міокардит [37]. Важливою проблемою є інфекційний ендокардит у споживачів ін'єкційних наркотиків.

Легеневі ускладнення

Пневмоцистна пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii*), є одним з най-

Таблиця 1. Ускладнення ВІЛ-інфекції

Локалізація	Пряма дія ВІЛ	Часті ускладнення	Асоційовані патогени	АРТ-асоційовані ефекти
Нервова система	ВІЛ-асоційовані нейрокогнітивні розлади, нейропатія, радикулопатія, мієлопатія	Первинна лімфома ЦНС Хронічні психіатричні розлади	<i>Cryptococcus neoformans</i> , ЦМВ, JC-вірус, <i>Toxoplasma gondii</i>	Ефавіренз: яскраві сновидіння, седація Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази: периферична нейропатія
Голова і шия	ВІЛ-асоційована ретинопатія	Гінгівіт, ураження зубів і слинних залоз	Ретиніт: ЦМВ, <i>T. gondii</i> Некроз сітківки: <i>Herpes simplex</i> , <i>Varicella zoster</i> Отит, синусит: гриби	—
Серцево-судинна система	ВІЛ-асоційована кардіоміопатія Атеросклероз	Ендокардит та інші захворювання серцево-судинної системи	Міокардит, перикардит: ЦМВ, гриби, мікобактерії, <i>T. gondii</i>	Абакавір: кардіотоксичність Інгібітори протеаз: дисліпідемія
Дихальна система	ВІЛ-асоційована легенева гіпертензія Емфізема	Туберкульоз легень, хронічне обструктивне захворювання легень, рак легень (зокрема саркома Капоші, лімфома)	Пневмонія: ЦМВ, гриби, <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>Pneumocystis carinii</i>), <i>T. gondii</i> Туберкульоз легень: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	—
ШКТ	ВІЛ-індукована ентеропатія Неалкогольна жирова дистрофія печінки	Вірусний гепатит, лімфома, саркома Капоші, папіломавірус-асоційований рак	<i>Candida</i> , ЦМВ, <i>Herpes simplex</i> , найпростіші	Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази: панкреатит Інгібітори протеази: діарея, жирова дистрофія печінки
Сечостатева система	ВІЛ-асоційована нефропатія	Хронічна хвороба нирок	За захворювання, які передаються статевим шляхом (наприклад, <i>Chlamydia trachomatis</i>)	Інгібітори протеаз: нефролітіаз Тенофовір: нефротоксичність
Ендокринна система	Порушення обміну ліпідів і глюкози ВІЛ-асоційована кахексія Ліподистрофія Гіпогонадізм, первинна недостатність яєчників	—	Ураження наднирників: ЦМВ, гриби, мікобактерії	Інгібітори протеаз: порушення ліпідного і вуглеводного обміну, ліподистрофія
Опорно-рухова система	Міопатія, міозит	Остеопенія, остеопороз, остеонекроз	—	Нуклеозидні та нуклеозидні інгібітори транскриптази: остеомаліяція Інгібітори протеаз: міопатія
Гематологічні та онкологічні ускладнення	Анемія Порушення системи зсідання	Лімфома, множинна мієлома	Ураження кісткового мозку, панцитопенія: ЦМВ, гриби, мікобактерії	Зидовудин і триметоприм/сульфаметоксазол: анемія
Шкіра	Еозинофільний фолікуліт	Папулосквамозні висипання (екзема, себорейний дерматит, псоріаз); контагіозний молоск; саркома Капоші	Гриби, <i>Varicella zoster</i>	—

Примітка. АРТ — антиретровірусна терапія; ЦМВ — цитомегаловірус.

частіших легених ускладнень ВІЛ-інфекції. Зазвичай ВІЛ-інфекція маніфестує саме пневмоцистною пневмонією [27]. Пацієнти скаржаться на лихоманку, прогресуючу експіраторну задишку, сухий кашель. Рентгенологічно зазвичай

виявляють двобічні інтерстиціальні інфільтрати. Пацієнтам з такою симптоматикою і рівнем CD4⁺-клітин < 200 доцільно призначити емпіричне лікування пневмоцистною пневмонією. Якщо призначене лікування не дає поліпшення про-

Таблиця 2. Неврологічні ускладнення ВІЛ

Ускладнення	Симптоми	Рівень CD4 ⁺ -клітин	Візуалізація	Серологія	Мікробіологія тощо
Церебральний токсоплазмоз	Вогнищевий неврологічний дефіцит, сплутаність свідомості, лихоманка, головний біль, судоми, кома	< 50	MPT, КТ Кільцеподібні тіні високої інтенсивності, набряк	IgG до токсоплазми	У разі відсутності відповіді на емпіричну терапію, показана біопсія мозку Аналіз СМР зазвичай мало інформативний
Криптококовий менингоенцефаліт (або криптококома)	Головний біль, лихоманка, сплутаність свідомості	< 50	—	Антиген криптокока в сироватці крові, СМР	Посів крові та СМР
Вірусний менингоенцефаліт	Лихоманка, головний біль, сплутаність свідомості, делірій, летаргія, вогнищевий неврологічний дефіцит, судоми	—	—	—	ПЛР СМР (або тканин мозку), специфічне фарбування, вірусне культивування
ЦМВ	Виразений неврологічний дефіцит	< 50	MPT: приشلуночкове посилення рисунка	—	—
<i>Herpes simplex</i>	Порушення поведінки, особистості, пам'яті	< 200	MPT. Дифузний набряк, некроз у лобовій і тім'яній частках ЕЕГ. Вогнищеві скроневі порушення	—	—
<i>Varicella zoster</i>	Васкуліт, інсульт	—	MPT. Дифузний набряк, демієлінізація, вогнищеві інфаркти	—	—
Прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія	Прогресуючий вогнищевий дефіцит, зниження когнітивних функцій, параліч черепних нервів, афазія, атаксія, зниження чутливості, кома	< 200	MPT. Ураження білої речовини головного мозку, відсутність мас-ефекту	—	Біопсія головного мозку ПЛР СМР для виявлення JC-вірусу
Нейросифіліс	Порушення поведінки, психологічні порушення, делірій, деменція, вогнищевий дефіцит, інсульт, порушення слуху і зору, менингіт, мієліт	< 350	—	СМР. Реакція преципітації з кардіоліпіновим антигеном Тест на поглинання флуоресцентних трепонемних антитіл	СМР. ↑ рівня білка, мононуклеарний плеоцитоз, вміст лейкоцитів > 0,1–0,2 · 10 ⁹ /л
Первинна лімфома ЦНС	Вогнищевий неврологічний дефіцит, головний біль, розпливчастий зір, судоми, порушення рухової активності, особистісні та когнітивні порушення, сплутаність свідомості	—	КТ, MPT. Солітарні ураження з незначним набряком і мас-ефектом Іноді виникає мультицентрична лімфома ПЕТ — диференційна діагностика з токсоплазмозом	—	Біопсія мозку Цитологічне дослідження, проточна цитометрія, ПЛР СМР

Примітка. MPT — магнітно-резонансна томографія; КТ — комп'ютерна томографія; СМР — спинномозкова рідина; ЕЕГ — електроенцефалограма; ЦМВ — цитомегаловірус; ПЕТ — позитрон-емісійна томографія; ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція.

Таблиця 3. Шкала ВІЛ-деменції

Максимальна оцінка	Оцінка	Тести
—	—	<i>Пам'ять (запам'ятовування)</i> Запропонуйте пацієнту запам'ятати 4 слова, даючи по секунді на запам'ятовування кожного. Потім попросіть пацієнта повторити їх
4	()	<i>Увага</i> Антисакадні рухи очей: 20 завдань. _____ помилок (< 3 помилок = 4; 4 помилки = 3; 5 помилок = 2; 6 помилок = 1; > 6 помилок = 0) Тримайте обидві руки на ширині плечей на висоті очей пацієнта і попросіть його подивитися на ваш ніс. Перемістіть вказівний палець однієї руки і попросіть пацієнта поглянути на рухомий палець, потім знову подивитися на ваш ніс. Практикуйте, доки пацієнт не ознайомиться із завданням. Потім попросіть пацієнта подивитися на палець, який не рухається. Практикуйте, доки пацієнт не зрозуміє завдання. Виконайте 20 випробувань. Помилкою вважається, якщо пацієнт дивиться на палець, який рухається
6	()	<i>Психомоторна швидкість</i> Попросіть пацієнта написати алфавіт великими літерами по горизонталі по всьому аркушу і запишіть час, витрачений на виконання завдання _____ с. ($< 21,0$ с = 6; $21,1-24,0$ с = 5; $24,1-27,0$ с = 4; $27,1-30,0$ с = 3; $30,1-33,0$ с = 2; $33,1-36$ с = 1; > 36 с = 0)
4	()	<i>Пам'ять (відтворення)</i> Попросіть пацієнта повторити 4 слова, які ви просили його запам'ятати раніше. Пацієнт отримує 1 бал за кожне правильно назване слово. Якщо пацієнт називає близькі за змістом або узагальнюючі слова замість названих вами, то за кожне слово нараховується 0,5 бала
2	()	<i>Конструювання</i> Попросіть пацієнта скопіювати куб. Запишіть час, витрачений на виконання завдання: ____ с (< 25 с = 2; $25-35$ с = 1; > 35 с = 0)
Разом	16*	

Примітка. * Оцінка < 10 балів дає підставу запідозрити ВІЛ-асоційовану деменцію.

тягом 4–5 днів, то хворого слід дообстежити (провести дослідження індукованого мокротиння, трансбронхіального біоптату або промивних вод бронхів) для виявлення збудника [34, 40]. Слід пам'ятати, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів можлива тяжка пневмококова пневмонія або пневмонія, спричинена атиповими (наприклад, легіонельозна пневмонія) або опортуністичними збудниками.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів відзначають дещо підвищений ризик виникнення легеневої гіпертензії, хронічного обструктивного захворювання і раку легень [9, 14, 29, 41]. Етіологію ВІЛ-асоційованої легеневої гіпертензії вивчено недостатньо, однак клінічні вияви (експіраторна задишка, слабкість, кашель, набряки) у ВІЛ-позитивних і ВІЛ-негативних пацієнтів не відрізняються. Первісне обстеження передбачає електрокардіографію та ехокардіографію. Рентгенологічне дослідження і дослідження функції легень можуть допомогти заперечити інші діагнози. Катетеризацію серця вважають діагностичним стандартом для кількісної оцінки тиску в легеневій артерії та корекції лікування, яке може включати діуретики, дигоксин, блокатори кальцієвих каналів, антикоагулянти та оксигено-

терапію. Також використовують препарати, котрі впливають на метаболізм простагліну, оксиду азоту та ендотеліну (наприклад, епопростенол, силденафіл, босентан). Вплив комбінованої антиретровірусної терапії на перебіг і прогноз ВІЛ-асоційованої легеневої гіпертензії вивчено недостатньо.

У дослідженні P.T. Diaz зі співавт. продемонстровано потенціювання ВІЛ-інфекцією розвитку емфіземи і хронічного обструктивного захворювання легень у пацієнтів, які курять [29]. Крім того, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (навіть у некурців) ризик розвитку раку легень вище в 3,6 разу [9]. Оскільки дослідження ще не встановили, чи впливає антиретровірусна терапія на хронічну обструктивну хворобу легень і розвиток раку легень у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, припинення куріння є найважливішим профілактичним заходом для ВІЛ-інфікованих осіб, які курять.

Травна система

Ротова порожнина частіше уражується кандидами, що призводить до дисфагії або одиофагії. При кандидозних ураженнях стравоходу відзначається гострий або пекучий за груднинний біль,

Таблиця 4. Основні гастроентерологічні ускладнення ВІЛ-інфекції

Ускладнення	Симптоми	Рівень CD4 ⁺ -клітин	Мікробіологія/гістологія	Інші дослідження
ЦМВ	Лихоманка, анорексія, біль у животі, здуття, діарея (іноді з домішками крові), можлива перфорація кишечника	< 50–100	Колоноскопія з біопсією може допомогти візуалізувати виразкові ураження слизової оболонки, внутрішньоядерні та внутрішньоцитоплазматичні вірусні включення	Визначення антигену ЦМВ у слизовій оболонці
Криптоспоридіоз	Анорексія, нудота, блювання, судоми, профузна діарея, мальабсорбція	< 100	Мікроскопія випорожнень або біопсійного матеріалу	РІФ, ІФА для виявлення ооцист, трансмісійна електронна мікроскопія, ПЛР
ВІЛ-індукована ентеропатія	Хронічна діарея, мальабсорбція, зменшення маси тіла	< 200	—	Діагноз виключення
Онкологічні ураження (неходжкінська лімфома, саркома Капоші, анальний плоскоклітинний рак)	Біль у животі або прямій кишці, нудота, блювання, діарея, кишкова кровотеча, мальабсорбція, втрата маси тіла, кишкова непрохідність	< 200	Ендоскопія з біопсією	—
Мальабсорбція (недостатність екзокринної функції підшлункової залози)	Зменшення маси тіла, здуття живота, стеаторея, біль в аноректальній зоні, смердючі випорожнення, метеоризм	—	—	72-годинний аналіз випорожнень на неперетравлені жири залишки та еластазу Забарвлення на жири суданом чорним
Проктит і аноректальні виразки внаслідок захворювань, які передаються статевим шляхом	Нетримання калу, біль в аноректальній зоні, відчуття неповного випорожнення, періодична кишкова кровотеча	—	Мазок для забарвлення за Грамом Ректороманоскопія з біопсією	ПЛР
Побічні ефекти інгібіторів протеаз	Нудота, дискомфорт у животі, здуття живота, рідкі випорожнення Симптоми зазвичай виникають незабаром після призначення препаратів	—	—	Діагноз заперечення

Примітка. ЦМВ — цитомегаловірус; РІФ — реакція імунофлюоресценції; ІФА — імуноферментний аналіз; ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція.

дискомфорт. У пацієнтів з рівнем CD4⁺-клітин < 200 можуть виникати афти, спричинені цитомегаловірусом або вірусом простого герпесу. У цьому випадку остаточне підтвердження діагнозу можливе після біопсії, оскільки схожі ураження можуть спостерігатися при раку ротової порожнини і горла, спричиненому папіломавірусом людини [19, 30]. ВІЛ-асоційовані ураження травної системи залежать від стадії імуносупресії (табл. 4) [26].

Одним з найчастіших симптомів ВІЛ-інфекції у дорослих є діарея. Так, понад 40 % хворих відзначають щомісяця як мінімум один епізод діареї [49]. ВІЛ безпосередньо вражає клітини кишечника, порушує його автономну нервову регуляцію, що призводить до порушень моторики кишечника і ВІЛ-асоційованої ентеропатії [31].

Крім того, ВІЛ-інфіковані пацієнти мають вищий ризик запальних захворювань кишечника [36].

Антиретровірусна терапія і гіпертригліцеридемія можуть призводити до виникнення ВІЛ-асоційованого панкреатиту. Однак за показниками захворюваності та смертності серед гастроінтестинальних ускладнень ВІЛ-інфекції лідирують вірусні та невірусні гепатити. Тому при встановленні діагнозу ВІЛ-інфекція пацієнтам необхідно проводити скринінг на вірусні гепатити [1, 35]. У пацієнтів з вірусним гепатитом С як супутнє захворювання часто спостерігається неалкогольна жирова дистрофія печінки, яка може посилюватися вісцеральним ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпідемією та мітохондріальною токсичністю [39, 42]. Діагностика в цьому випадку ускладнюється нормальними показниками

традиційних запальних біомаркерів і незначними ультразвуковими змінами, що потребує застосування нових панелей біомаркерів і візуалізаційних методів (наприклад, перехідної еластографії) [5]. Лікування неалкогольної жирової дистрофії печінки ґрунтується на зниженні метаболічного ризику завдяки зміні способу життя (наприклад, зменшенню маси тіла), а також лікуванню інсулінорезистентності та гіперліпідемії. Крім того, пацієнтам з хронічним вірусним гепатитом С або алкогольним цирозом печінки необхідно регулярно проводити ультразвукографію для раннього виявлення гепатоцелюлярної карциноми, ризик виникнення якої значно вищий у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [8, 21].

Сечостатева система

Оскільки індивідуальні та соціальні наслідки нелікованих інфекцій, які передаються статевим шляхом, у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією значущі, необхідні своєчасна діагностика і лікування цих інфекцій. Генітальний герпес збільшує ризик передачі ВІЛ. Дослідження ще не підтвердили, чи знижує цей ризик супресивне лікування герпесу [10, 12]. Лікування більшості інфекцій, які передаються статевим шляхом, у ВІЛ-інфікованих не відрізняється від такого у ВІЛ-негативних пацієнтів, але для лікування генітального герпесу у ВІЛ-позитивних осіб доцільно використовувати вищі дози противірусних препаратів, а лікування має бути тривалішим [33]. Крім того, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів частіше виявляють штами папіломавірусу людини, котрі асоціюються з вищим ризиком розвитку дисплазії аногенітального тракту [19].

Нерідко у ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігається ураження нирок, наприклад, гострі та підгострі ураження, асоційовані з антиретровірусною терапією, — нефролітіаз унаслідок застосування інгібіторів протеаз, нефротоксичність при використанні тенофовіру тощо. Цукровий діабет, гіпертензія і вірусний гепатит С є основними чинниками ризику розвитку хронічної хвороби нирок. Крім того, не слід забувати про можливість розвитку безпосередньо ВІЛ-асоційованої нефропатії [18, 23, 48].

При встановленні діагнозу ВІЛ-інфекції необхідно виконати загальний аналіз сечі, а також оцінити видільну функцію нирок (кліренс креатиніну, швидкість клубочкової фільтрації). ВІЛ-асоційовану нефропатію слід запідозрити у пацієнтів з протеїнурією і прогресуючим порушенням функції нирок. Для підтвердження діагнозу необхідне проведення біопсії нирок. Лікування передбачає комбінацію антиретровірусної терапії та інгібіторів ангіотензинперетворювального

ферменту або блокаторів ангіотензинових рецепторів, можливе застосування стероїдів. У пацієнтів з невиявленим вірусним навантаженням і рівнем CD4⁺-клітин > 200 можна розглянути можливість пересадки нирок. Щорічну оцінку функції нирок слід проводити пацієнтам у групах ризику (рівень CD4⁺-клітин < 200, вірусне навантаження > 4000 копій/мл, супутній цукровий діабет, гіпертензія, вірусний гепатит С) [43].

Метаболічні та ендокринні ускладнення

Антиретровірусна терапія може призводити до інсулінорезистентності, розвитку цукрового діабету, дисліпідемії та ліподистрофії [16]. У зв'язку з цим кожних 6–12 міс пацієнтам необхідно вимірювати рівень глюкози і ліпідний профіль, а також дослідити ліпідний профіль через 3 і 6 міс від початку антиретровірусної терапії [15, 35]. Лікування інсулінорезистентності та цукрового діабету у ВІЛ-інфікованих пацієнтів не відрізняється від такого у ВІЛ-негативних пацієнтів. Також необхідно розглянути більш глюкозо- і ліпідонейтральні режими антиретровірусної терапії. Специфічне лікування ліпоатрофії передбачає припинення застосування аналогів тимідину, косметичні процедури або призначення тіазолідиндіонів (вивчають також можливість застосування статинів), тоді як лікування ліпогіпертрофії — модифікацію способу життя, косметичні процедури і, можливо, призначення метформіну. Вивчають можливість застосування релізінг-факторів гормону росту.

Повідомлялося про порушення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та гонадної систем у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Крім периферичних причин, ураження ЦНС можуть поширюватися на гіпоталамус і гіпофіз, що призводить до недостатності надниркових залоз та гіпогонадізму. Недостатність надниркових залоз зазвичай перебігає легко і може бути спричинена прямою дією ВІЛ-інфекції на наднирники, поширеними опортуністичними інфекціями, зловідомими новоутвореннями або прийомом препаратів (наприклад, системного кетоконазолу). Часто трапляється дефіцит тестостерону [13], особливо у чоловіків із занедбаною ВІЛ-інфекцією або СНІДом. Дослідження виявили, що жінки з ВІЛ-інфекцією зазвичай скаржаться на нерегулярні менструації та можуть мати вищий ризик аменореї або передчасної недостатності яєчників [7].

Опорно-рухова система

Дослідження показують 3–6-разове збільшення ризику зниження мінеральної щільності кісток у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, що асоціюється з підвищеним ризиком переломів [45]. Різні

антиретровірусні препарати, низький рівень CD4⁺-клітин, тривалий прийом стероїдів підвищують ризик остеопенії та остеопорозу, тому у цих категорій пацієнтів рекомендують проведення скринінгу для раннього виявлення остеопорозу. У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією підвищений ризик остеомалії та остеонекрозу внаслідок ішемічної загибелі субхондральної кісткової тканини. Остеонекроз зазвичай маніфестує болями в суглобах або скутістю, особливо в паху, стегнах або плечах. Діагноз може бути підтверджений за допомогою рентгенографії або магнітно-резонансної томографії (більш чутлива).

Старше покоління аналогів нуклеозидів може спричинити міопатію. Крім того, у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією можливе виникнення автоімун-

но-опосередкованої міопатії. Комбінація інгібіторів протеаз зі статинами, блокаторами кальцієвих каналів, протисудомними препаратами може призвести до міопатії і рабдоміолізу.

Висновки

За результатами аналізу джерел літератури встановлено, що вияви ВІЛ-інфекції варіабельні та залежать від стадії ВІЛ-інфекції, рівня CD4⁺-клітин, вірусного навантаження, наявності опортуністичних захворювань і режиму антиретровірусної терапії. Розглянуті особливості етіології, патогенезу, клінічних виявів і лікування ускладнень ВІЛ-інфекції допоможуть лікарям усіх спеціальностей в їх ранньому виявленні, лікуванні та профілактиці.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О.С. Шевченко, В.І. Петренко; обробка матеріалу, написання тексту — О.О. Погорелова; редагування тексту — Л.Д. Тодоріко.

Список літератури

1. Aberg J.A., Kaplan J.E., Libman H. et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.*— 2009.— Vol. 5.— P. 651–681. doi: 10.1086/605292.
2. Behrens G., Dejam A., Schmidt H. et al. Impaired glucose tolerance, beta-cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors // *AIDS.*— 1999.— Vol. 10.— P. 63–70. doi: 10.1097/00002030-199907090-00001.
3. Bhaskaran K., Mussini C., Antinori A. et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy // *Ann Neurol.*— 2008.— Vol. 2.— P. 213–221. doi: 10.1002/ana.21225.
4. Bing E.G., Burnam M.A., Longshore D. et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States // *Arch. Gen. Psychiatry.*— 2001.— Vol. 8.— P. 721–728. doi: 10.1001/archpsyc.58.8.721.
5. Bräu N., Fox R.K., Xiao P. et al. North American Liver Cancer in HIV Study Group. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study // *J. Hepatol.*— 2007.— Vol. 4.— P. 527–537. doi: 10.1016/j.jhep.2007.06.010.
6. Brew B.J., Crowe S.M., Landay A. et al. Neurodegeneration and ageing in the HAART era // *J. Neuro Immun. Pharmacol.*— 2009.— Vol. 2.— P. 163–174. doi: 10.1007/s11481-008-9143-1.
7. Brown T.T., Qaish R.B. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review // *AIDS.*— 2006.— Vol. 17.— P. 2165–2174. doi: 10.1097/qad.0b013e32801022eb.
8. Bruix J., Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma // *Hepatol.*— 2005.— Vol. 5.— P. 1208–1236. doi: 10.1002/hep.24199.
9. Cameron J.E., Hagensee M.E. Oral HPV complications in HIV-infected patients // *Current HIV/AIDS Rep.*— 2008.— Vol. 3.— P. 126–131. doi: 10.1007/s11904-008-0020-6.
10. Celum C., Wald A., Lingappa J.R. et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2 // *New Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 18.— P. 1741–1742. doi: 10.1056/nejmc1002408.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV prevalence estimates — United States.— 2006.— Vol. 57 (39).— P. 1073–1076.
12. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski K.A., Berman S.M. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006 // *MMWR Recomm. Rep.* 2006.— Vol. 55 (RR-11).— P. 1–94. doi: 10.1037/e405192008-001.
13. Clark R.A., Mulligan K., Stamenovic E. et al. Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies // *J. Infect. Dis.*— 2001.— Vol. 10.— P. 1325–1327. doi: 10.1086/323999.
14. Diaz P.T., King E.R., Wewers M.D. et al. HIV infection increases susceptibility to smoking-induced emphysema // *Chest.*— 2000.— Vol. 5.— P. 285. doi: 10.1016/s0012-3692(15)51037-4.
15. Dobs A.S., Dempsey M.A., Ladenson P.W., Polk B.F. Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus // *Am. J. Med.*— 1988.— Vol. 2.— P. 611–616. doi: 10.1016/0002-9343(88)90144-1.
16. Dubé M.P., Stein J.H., Aberg J.A. et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult // *Clin. Infect. Dis.*— 2003.— Vol. 5.— P. 613–627. doi: 10.1086/378131.
17. Ellis R.J., Badiee J., Vaida F. et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy // *AIDS.*— 2011.— Vol. 14. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834a40cd.
18. Fine D.M., Perazella M.A., Lucas G.M., Atta M.G. Renal disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management // *Drugs.*— 2008.— Vol. 7.— P. 963–980. doi: 10.2165/00003495-200868070-00006.
19. Gillison M.L. Oropharyngeal cancer: a potential consequence of concomitant HPV and HIV infection // *Curr. Opin. Oncol.*— 2009.— Vol. 5.— P. 439–444. doi: 10.1097/CCO.0b013e32832f3e1b.
20. González-Scarano F., Martín-García J. The neuropathogenesis of AIDS // *Nature Rev. Immunol.*— 2005.— Vol. 1.— P. 69–81. doi: 10.1038/nri1527.
21. Gray R.H., Wawer M.J., Brookmeyer R. et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda // *Lancet.*— 2001.— Vol. 357.— P. 1149–1153. doi: 10.1097/00019048-200103000-00017.
22. Green D.A., Masliah E., Vinters H.V. et al. Brain deposition of beta-amyloid is a common pathologic feature in HIV positive

- patients. // AIDS.— 2005.— Vol. 4.— P. 407–411. doi: 10.1097/01.aids.0000161770.06158.5c.
23. Gupta S.K., Eustace J.A., Winston J.A. et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis.— 2005.— Vol. 11.— P. 1559–1585. doi: 10.1086/430257.
 24. Hsue P.Y., Hunt P.W., Wu Y. et al. Association of abacavir and impaired endothelial function in treated and suppressed HIV-infected patients // AIDS.— 2009.— Vol. 15.— P. 2021–2027. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832e7140.
 25. Justman J.E., Benning L., Danoff A. et al. Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women // J. Acquir. Immune Defic. Syndr.— 2003.— Vol. 3.— P. 298–302. doi: 10.1097/00126334-200303010-00009.
 26. Kaplan J.E., Benson C., Holmes K.K. et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America // MMWR Recomm. Rep.— 2009.— Vol. 10.— P. 1–207. doi: 10.1037/e537722009-001.
 27. Kaplan J.E., Hanson D., Dworkin M.S. et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy // Clin. Infect. Dis.— 2000.— Vol. 1.— P. 5–14. doi: 10.1128/9781555816971.ch12.
 28. Kingsley L.A., Cuervo-Rojas J., Muñoz A. et al. Subclinical coronary atherosclerosis, HIV infection and antiretroviral therapy: Multicenter AIDS Cohort Study // AIDS.— 2008.— Vol. 13.— P. 1589–1599. doi: 10.1097/QAD.0b013e328306a6c5.
 29. Kirk G.D., Merlo C., O'Driscoll P. et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking // Clin. Infect. Dis.— 2007.— Vol. 1.— P. 103–110. doi: 10.1086/518606.
 30. Knox T.A., Spiegelman D., Skinner S.C., Gorbach S. Diarrhea and abnormalities of gastrointestinal function in a cohort of men and women with HIV infection // Am. J. Gastroenterol.— 2000.— Vol. 12.— P. 3482–3489. doi: 10.1016/s0002-9270(00)02158-4.
 31. Landy J., Gazzard B., Harbord M. T1193 Inflammatory Bowel Disease in HIV Seropositive Individuals: Analysis of a Large Cohort // Gastroenterol.— 2008.— Vol. 134 (4).— P. A-504. doi: 10.1016/s0016-5085(08)62352-5.
 32. Letendre S.L., Ellis R.J., Everall I. et al. Neurologic complications of HIV disease and their treatment // Top. HIV Med.— 2009.— Vol. 2.— P. 46–56.
 33. Lucas G.M., Eustace J.A., Sozio S. et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study // AIDS.— 2004.— Vol. 3.— P. 541–546. doi: 10.1097/00002030-200402200-00022.
 34. Masur H., Shelhamer J. Empiric outpatient management of HIV-related pneumonia: economical or unwise? // Ann. Int. Med.— 1996.— Vol. 4.— P. 451–453. doi: 10.7326/0003-4819-124-4-199602150-00011.
 35. McGovern B.H., Ditelberg J.S., Taylor L.E. et al. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients // Clin. Infect. Dis.— 2006.— Vol. 3.— P. 365–372. doi: 10.1086/505495.
 36. Palella F.J., Baker R.K., Moorman A.C. et al. HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study // J. Acquir. Immune Defic. Syndr.— 2006.— Vol. 1.— P. 27–34. doi: 10.1097/01.qai.0000233310.90484.16.
 37. Pugliese A., Isnardi D., Saini A. et al. Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients with cardiac involvement // J. Infect.— 2000.— Vol. 3.— P. 282–284. doi: 10.1053/jinf.2000.0672.
 38. Ross A.C., Rizk N., O'Riordanet M.A. al. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy // Clin. Infect. Dis.— 2009.— Vol. 7.— P. 1119–1127. doi: 10.1086/605578.
 39. Sebastiani G., Vario A., Guido M., Alberti A. Performance of noninvasive markers for liver fibrosis is reduced in chronic hepatitis C with normal transaminases // J. Viral. Hepatitis.— 2008.— Vol. 3.— P. 212–218. doi: 10.1111/j.1365-2893.2007.00932.x.
 40. Sitbon O., Lascoux-Combe C., Delfraissy J.F. et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era // Am. J. Resp. Crit. Care Med.— 2008.— Vol. 1.— P. 108–113. doi: 10.1164/rccm.200704-541.c.
 41. Spano J.P., Massiani M.A., Bentata M. et al. Lung cancer in patients with HIV infection and review of the literature // Med. Oncol.— 2004.— Vol. 2.— P. 109–115. doi: 10.1385/mo.21.2.109.
 42. Sterling R.K., Contos M.J., Smith P.G. et al. Steatohepatitis: risk factors and impact on disease severity in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection // Hepatol.— 2008.— Vol. 4.— P. 1118–1127. doi: 10.1002/hep.22134.
 43. Sweet D.E. Metabolic complications of antiretroviral therapy // Top. HIV Med.— 2005.— Vol. 2.— P. 70–74.
 44. Tesoriero J.M., Gieryc S.M., Carrascal A., Lavigne H.E. Smoking among HIV-positive New Yorkers: prevalence, frequency, and opportunities for cessation // AIDS Behavior.— 2010.— Vol. 4.— P. 824–835. doi: 10.1007/s10461-008-9449-2.
 45. Triant V.A., Brown T.T., Lee H., Grinspoon S.K. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system // J. Clin. Endocrinol. Metabol.— 2008.— Vol. 9.— P. 3499–3504. doi: 10.1210/jc.2008-0828.
 46. Triant V.A., Lee H., Hadigan C., Grinspoon S.K. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease // J. Clin. Endocrinol. Metabol.— 2007.— Vol. 7.— P. 2506–2512. doi: 10.1210/jc.2006-2190.
 47. von Giesen H.J., Haslinger B.A., Rohe S. et al. HIV Dementia Scale and psychomotor slowing — the best methods in screening for neuro-AIDS // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.— 2005.— Vol. 2.— P. 185–191. doi: 10.1176/appi.neuropsych.17.2.185.
 48. Wyatt C.M., Malvestutto C., Coca S.G. et al. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis // AIDS.— 2008.— Vol. 14.— P. 1799–1807. doi: 10.1097/QAD.0b013e32830e0152.
 49. Zeitz M., Ullrich R., Schneider T. et al. HIV/SIV enteropathy // Ann. N Y Acad. Sci.— 1998.— Vol. 859.— P. 139–148. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb11118.x.

О.С. Шевченко¹, В.И. Петренко², Л.Д. Тодорико³, О.А. Погорелова¹

¹Харьковский национальный медицинский университет

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

³Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Осложнения ВИЧ-инфекции

У ВИЧ-инфицированных пациентов очень часто наблюдаются различные осложнения и сопутствующие, в том числе оппортунистические, заболевания, которые ухудшают состояние больного и снижают эффективность антиретровирусной терапии. С другой стороны, нередко диагностика ВИЧ-инфекции начинается именно с выявления осложнений, а только потом устанавливается основной

діагноз. Раннє виявлення таких ускладнень і супутньої патології є необхідним умовою своєчасного і ефективного лікування хворих ВІС-інфекцією. Крім того, важливим питанням є диференціальна діагностика ускладнень, викликаних безпосередньо діянням ВІС, опортуністическими інфекціями і антиретровірусної терапії, так як кожна з цих груп ускладнень потребує в особливому підході до діагностики і лікування. Проведений в цій роботі огляд літературних джерел ресурсу PubMed дозволив представити основні ускладнення ВІС-інфекції, розділити їх за локалізації ураження і причиною виникнення, що полегшує сприйняття інформації. Особливо детально описані неврологічні, серцево-легочні і шлунково-кишкові ускладнення, оскільки ураження саме цих систем частіше за все виникає у хворих ВІС-інфекцією. Описані основні фактори, які їх викликають, особливості клінічних проявів, виявлення і діагностики візуалізаційними, серологічними, мікробіологічними, гістологічними і іншими методами. Також вказані основні напрямки лікування ускладнень ВІС-інфекції, особливості стану хворого, при яких цілесообразно застосовувати ті чи інші методи лікування, план подальшого моніторингу хворих. Розглянуті і більш рідкі ураження, такі як ураження мочеполової, опорно-двигальної системи, метаболічні і ендокринні ускладнення. Встановлено, що прояви ВІС-інфекції варіабельні і залежать від стадії ВІС-інфекції, рівня CD4⁺-кліток, вірусної навантаження, наявності опортуністических захворювань і застосовуваного режиму антиретровірусної терапії. Розглянуті в статті особливості етіології, патогенезу, клінічних проявів і лікування ускладнень ВІС-інфекції можуть допомогти лікарям всіх спеціальностей в їх ранньому виявленні, лікуванні і профілактиці.

Ключові слова: ВІС-інфекція, ускладнення, СПІД, опортуністическі інфекції.

O.S. Shevchenko¹, V.I. Pentrenko², L.D. Todoriko³, O.O. Pohorielova¹

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

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

³Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Complications of HIV infection

HIV-infected patients often develop various complications and comorbidities including opportunistic diseases that worsen patient's general state and decrease antiretroviral treatment effectiveness. On the other hand, the diagnosis of HIV infection often begins with the identification of complications, and only then, the main disease is diagnosed. Early detection of these complications and comorbidities is essential for timely and effective treatment of patients with HIV infection. In addition, an important issue is the differential diagnosis of complications caused directly by HIV, opportunistic infections and antiretroviral therapy, since each of these groups of complications needs its own approach to treatment. The literature review of PubMed resource performed in this work allowed us to present the main complications of HIV infection and to separate them by the location of the lesion and the cause of occurrence, which facilitates the perception of information. Neurological, cardiopulmonary and gastrointestinal complications are described in detail, since the violation of these systems occurs in HIV-infected patients most often. The main causing factors, the features of clinical manifestations, detection and diagnosis by visualization, serological, microbiological, histological and other methods are described in the study. The main directions of HIV infection complications treatment, the features of the patient's condition in which it is advisable to use certain methods of treatment, a plan for further patients monitoring are also described. Other rare lesions, such as urogenital, musculoskeletal, metabolic and endocrine complications, are also described. It has been found that the manifestations of HIV infection are variable and depend on the stage of HIV infection, the level of CD4⁺ cells, viral load, the presence of opportunistic diseases and the antiretroviral therapy regimen used. The features of the etiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment of HIV infection complications described in the article can help doctors of all specialties in early detection, treatment and prevention.

Key words: HIV infection, complications, AIDS, opportunistic infections.

Контактна інформація:

Шевченко Ольга Станіславівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фтизіатрії та пульмонології
61022, м. Харків, просп. Науки, 4
E-mail: diva5002007@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 10 квітня 2019 р.

Консолідовані настанови ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу*#

Деякі права застережено. Ця робота доступна на умовах ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

За умовами ліцензії, ви можете копіювати, поширювати і адаптувати цю роботу з некомерційною метою, за умови належного цитування, як зазначено нижче. Будь-яке використання цієї роботи можливе за умови відсутності тверджень або натяків, що ВООЗ підтримує будь-яку конкретну організацію, товари або послуги. Використання логотипу ВООЗ не дозволяється. Якщо ви адаптуєте цю роботу, то ліцензія на вашу роботу має бути такою ж або еквівалентною ліцензії Creative Commons. Якщо ви перекладаєте цю роботу, то слід додати наступне застереження разом із посиланням на оригінал: «Цей переклад не створено Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Юридичну силу має лише оригінал англійською мовою».

Будь-яка mediaція спорів, що постають стосовно ліцензії, мають проводитися відповідно до правил mediaції Всесвітньої організації інтелектуальної власності.

Пропонований формат цитування. Консолідовані настанови ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2019. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Бібліографічні дані СІР. Бібліографічні дані СІР доступні за адресою <http://apps.who.int/iris>.

Продажі, права й ліцензування. Щодо придбання публікацій ВООЗ, див. <http://apps.who.int/bookorders>. Щодо відправлення запитів на комерційне використання або отримання інформації з прав і ліцензування, див. <http://www.who.int/about/licensing>.

Матеріали третіх сторін. Якщо ви бажаєте повторно використати матеріали з цієї роботи, які належать третій стороні, наприклад, таблиці, графіки або зображення, то ви самі відповідаєте за визначення, чи необхідно отримувати дозвіл на таке використання, і на отримання дозволу тримача прав. Ризик претензій, пов'язаних із порушенням прав на будь-який компонент, що належить третім сторонам, покладається лише на користувача.

Загальні застереження. Застосовувані визначення і подача матеріалу в цій публікації не означають вираз будь-якої думки з боку ВООЗ стосовно правового статусу будь-якої країни, території, міста чи області, або відповідних органів влади, або стосовно делімітації відповідних меж чи кордонів. Пунктирні або штрих-пунктирні лінії на карті означають відповідні межі, по яких може ще не бути повної згоди.

Зазначення окремих компаній або продукції окремих виробників не означає, що вони підтримуються або рекомендуються ВООЗ більше за інші подібні, але не згадані компанії або продукцію. За винятком помилок і пропусків, назви продуктів, які є власністю компанії, пишуться з великих літер.

ВООЗ вживає всіх можливих заходів для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. Проте опублікований матеріал поширюється без жодних гарантій, явно чи неявно висловлених. Відповідальність за тлумачення і використання цього матеріалу покладається на читача. У жодному разі ВООЗ не відповідає за збитки, пов'язані з його використанням.

Технічне редагування і дизайн Inis Communication.

ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНІВ

Тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) означає тестування *in vitro* за допомогою або методів фенотипування для визначення чутливості, або молекулярних технік для виявлення мутацій, що зумовлюють медикаментозну резистентність [7, 8].

Ступінь тяжкості захворювання у пацієнтів старше 14 років зазвичай визначається за наявністю каверн або двостороннього захворювання на рентгенограмі грудної клітки або бактеріовиділення по мазку (див. додаток 9). Ступінь тяжкості захворювання у пацієнтів < 15 років зазвичай визначається за наявністю каверн або дво-

© World Health Organization, 2019

* WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment.— <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>

Переклад виконано ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», повний переклад знаходиться за адресою: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/kerivni-dokumenti-z-tb>

стороннього захворювання на рентгенограмі грудної клітки або позалегенових форм захворювання, окрім лімфаденопатії (пухлина периферійних вузлів або ізольована пухлина середостіння без стиснення) (адаптовано з [9]). У дітей для визначення ступеня тяжкості захворювання можна ще зважати на випадки істотної недостатності харчування (визначається за синдромом або показниками), прогресуючої імуносупресії або позитивного бактеріологічного дослідження туберкульозу (ТБ) (мазок, Xpert MTB/RIF, посів).

Інтенсивна (або ін'єкційна) фаза, як це поняття застосовується у цих рекомендаціях та у оглядах доказових даних, на яких базуються рекомендації, це початкова фаза коротшого або довшого лікування мультирезистентного туберкульозу (МРТБ), під час якої застосовується ін'єкційний препарат — амікацин, капреоміцин, канаміцин або стрептоміцин. Під час цієї фази можуть використовуватися ін'єкційні препарати: амікацин, капреоміцин, канаміцин або стрептоміцин. Схеми без ін'єкційного препарату вважаються такими, що не мають інтенсивної фази.

Ізоніазид-резистентний туберкульоз (Hr-TB) означає штами *Mycobacterium tuberculosis*, у яких стійкість до ізоніазиду і чутливість до рифампіцину була підтверджена *in vitro*.

Довгострокові схеми МРТБ — це такі, що використовуються для лікування мультирезистентного туберкульозу/рифампіцин-резистентного туберкульозу (МРТБ/Риф-ТБ). Вони тривають 18 міс або більше, і можуть бути стандартизовані або індивідуалізовані. Такі схеми зазвичай розробляються так, щоб вони включали мінімальну кількість протитуберкульозних препаратів другого ряду, які вважаються ефективними, на основі історії хвороби або даних медикаментозної резистентності. Характеристики та показання для таких схем детальніше розкриваються у розділах 2 і 3 цих настанов, у частині Рекомендації та коментарі. Раніше такі схеми називалися терміном «стандартні», проте у 2016 р. його припинили вживати.

Новий випадок визначається як новозареєстрований епізод туберкульозу в пацієнта, який раніше ніколи не проходив протитуберкульозне лікування або приймав протитуберкульозні препарати менше 1 міс.

Полірезистентність означає резистентність до більше ніж одного протитуберкульозного препарату першого ряду, окрім стійкості до ізоніазиду й рифампіцину разом.

Раніше ліковані означає пацієнтів, що отримували в минулому протитуберкульозні препарати 1 міс або більше. Раніше ліковані випадки

могли проходити лікування препаратами першого ряду для чутливого ТБ або другого ряду для резистентних форм (наприклад, короткостроковою схемою МРТБ).

Рифампіцин-резистентний туберкульоз (Риф-ТБ) — це штами, які вважаються нечутливими до рифампіцину на основі тестування медикаментозної чутливості і які, як результат, підходять для лікування схемами для МРТБ. Рифампіцин-резистентні штами ТБ можуть бути чутливі до ізоніазиду, або стійкі до ізоніазиду (наприклад, МРТБ), або стійкі до інших протитуберкульозних препаратів першого ряду (полірезистентні), або до протитуберкульозних препаратів другого ряду (наприклад, туберкульоз із широкою медикаментозною резистентністю (ТБ-ШМР)). У цих рекомендаціях та у інших джерелах випадки МРТБ та Риф-ТБ часто об'єднуються у МРТБ/Риф-ТБ.

Протитуберкульозний препарат другого ряду — це препарат, який відведено для лікування медикаментозно-резистентного туберкульозу. Протитуберкульозні препарати першого ряду, що використовувалися для лікування чутливого туберкульозу (етамбутол, ізоніазид і піразинамід) можуть використовуватися також у схемах МРТБ (стрептоміцин тепер вважається протитуберкульозним препаратом другого ряду і використовується лише як заміна амікацину, коли амікацин недоступний або є підтверджена резистентність до нього).

Серйозні небажані явища (СНЯ), з метою оглядів, проведених під час розробки «*Настанов ВООЗ із лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу, редакція 2018 р.*», це такі небажані явища (НЯ), що класифікуються за ступенем 3 (тяжкі), ступенем 4 (загрожують життю чи обмежують життєдіяльність) або ступенем 5 (смерть, пов'язана з небажаним явищем), або які призвели до передчасної зупинки використання препарату. Також СНЯ часто визначаються як НЯ, що або призводять до смерті, або створюють загрозу для життя; до початку або продовження госпіталізації; до персистуючого або значного обмеження життєдіяльності; або до вродженої аномалії [11]. Ведення СНЯ може вимагати припинення прийому препарату, який міг спричинити явище.

Короткострокові схеми МРТБ означають курси лікування МРТБ/Риф-ТБ, що тривають 9–12 міс, є переважно стандартизованими, а також склад і тривалість яких максимально наближена до тих, по яких є документовані докази дані з інших умов. Характеристики та показання для такої схеми детальніше розкриваються у розділі 4 даних настанов, у частині Рекомендації та коментарі.

Результат лікування за категоріями, що використовуються у цих рекомендаціях, і термін **рецидив**, застосовуються згідно з визначеннями узгоджених протитуберкульозними програмами, якщо не зазначено інакше [12, 13].

Стисле викладення

Штами ТБ з лікарською стійкістю (ЛС-ТБ) тяжче лікувати, ніж лікарсько-чутливий туберкульоз, і вони загрожують світовому прогресу в досягненні цілей стратегії подолання туберкульозу Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Таким чином, є критична потреба у нових доказових рекомендаціях із розробки політик для лікування і допомоги пацієнтам з РТБ, на основі найбільш свіжих та всеохопних доказових даних. У цьому аспекті «Консолідовані настанови ВООЗ із лікування медикаментозно-резистентного туберкульозу» виконують мандат ВООЗ інформувати медичних працівників країн-учасниць про заходи покращення лікування МРТБ.

З 2011 по 2018 рік ВООЗ розробила і видала доказові рекомендації політик із лікування та догляду за пацієнтами з ЛС-ТБ. Ці рекомендації політик були представлені у кількох документах ВООЗ та відповідних додатках (наведених у врізці 1), зокрема «Настановах ВООЗ із лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу, оновлення 2018 р.», виданих ВООЗ у грудні 2018 р. Рекомендації політик у кожній із цих настанов були розроблені скликаними ВООЗ групами розробки настанов (ГРН), із використанням підходу GRADE (Шкала аналізу, розробки й оцінки рекомендацій) для підсумовування доказових даних і формулювання рекомендацій політик і відповідних коментарів. ГРН склалися з міждисциплінарних груп зовнішніх експертів, що мають досвід у різних аспектах програмного та клінічного менеджменту ЛС-ТБ, а також осіб, на яких вплинула хвороба. Методи, що використовувалися для розробки рекомендацій, були укладені відповідно до вимог Комітету ВООЗ із перегляду настанов (КПН), і КПН наглядав за розробкою кожної з настанов.

Врізка 1. Настанови ВООЗ із лікування, що були включені у Консолідовані настанови ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого туберкульозу

- Настанови з програмного менеджменту лікарсько-стійкого туберкульозу: Оновлення від 2011 р. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2011 (WHO/HTML/TB/2011.6).
- Використання бедаквіліну в лікуванні мультирезистентного туберкульозу: тимчасові

рекомендації з політик. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2013 (WHO/HTMAV/2013.6).

- Використання деламаніду в лікуванні мультирезистентного туберкульозу: тимчасові рекомендації з політик. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2014 (WHO/HTMAV/2014.23).
- Використання деламаніду в лікуванні мультирезистентного туберкульозу в дітей і підлітків: тимчасові рекомендації з політик. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.14)
- Настанови ВООЗ із лікарсько-стійкого туберкульозу: оновлення від 2016 р. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.4).
- Настанови для лікування лікарсько-чутливого туберкульозу і догляду за пацієнтами: оновлення. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.05).
- Настанови ВООЗ із лікування ізоніазид-резистентного туберкульозу. Додаток до настанов ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7).
- Настанови ВООЗ із лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу, оновлення. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.15).

Представлені консолідовані настанови містять всеохопний набір рекомендацій ВООЗ щодо лікування та допомоги для ЛС-ТБ і виведені з восьми настановних документів ВООЗ, які вони тепер замінюють. Консолідовані настанови включатимуть рекомендації із розробки політик щодо схем лікування ізоніазид-резистентного ТБ (Нг-ТБ), а також мультирезистентного та рифампіцин-резистентного (МРТБ/Риф-ТБ), включаючи Довгострокові й Короткострокові схеми для МРТБ/Риф-ТБ, культуральний моніторинг пацієнтів на лікуванні, час початку антиретровірусної терапії (АРТ) у пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), використання хірургічних операцій для пацієнтів, що отримують лікування від МРТБ, а також оптимальні моделі підтримки пацієнтів і догляду.

Нижче представлено повний список у 29 рекомендацій щодо політик, зібраних у 8 розділів. Нові настанови будуть доповнені подальшими порадами щодо їхнього впровадження у переглянуту версію практичного посібника ВООЗ із ведення протитуберкульозної програми.

Поточні рекомендації щодо лікування і догляду для ЛС-ТБ

1. Схеми для ізоніазид-резистентного туберкульозу (Hr-ТБ)

- У пацієнтів із підтвердженим рифампіцин-чутливим та ізоніазид-резистентним туберкульозом, лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом і левофлоксацином рекомендується тривалістю у 6 міс.
- У пацієнтів з підтвердженим рифампіцин-чутливим та ізоніазид-резистентним туберкульозом не рекомендується додавати стрептоміцин або інші ін'єкційні препарати до схеми лікування.

2. Склад довгострокових схем лікування МРТБ

- Для пацієнтів з МРТБ на довгострокових схемах слід включати всі три препарати групи А і щонайменше один препарат групи В, для того щоб лікування починалося з щонайменше чотирьох протитуберкульозних препаратів, які, ймовірно, будуть ефективні, і щоб принаймні три препарати використовувалися у лікуванні після припинення бедаквіліну. Якщо використовуються лише один або два препарати групи А, то слід включити обидва препарати групи В. Якщо схема не може бути складена лише з препаратів груп А і В, тоді для доповнення слід додати препарати групи С.
- Канаміцин і капреоміцин не будуть включатися у лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах.
- Левофлоксацин або моксифлоксацин слід включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах.
- Бедаквілін слід включати у довгострокові схеми МРТБ для пацієнтів віком від 18 років. Бедаквілін також можна включати у довгострокові схеми МРТБ для пацієнтів віком від 6 до 17 років.
- Лінезолід слід включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах.
- Клофазимін і циклосерин або теризидон можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах.
- Етамбутол можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах.
- Деламанід можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ віком від 3 років на довгострокових схемах.
- Піразинамід можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах.

- Іміпенем-циластатин¹ або меропенем можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах.

Амікацин можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ віком від 18 років на довгострокових схемах, коли проведено демонстрацію чутливості і забезпечені надійні заходи моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, то стрептоміцином можна замінити амікацин на тих же умовах.

- Етіонамід або протіонамід можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ на довгострокових схемах тільки якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються або за відсутності кращих варіантів складання схеми.
- Парааміносаліцилову кислоту можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ на довгострокових схемах тільки якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються або за відсутності кращих варіантів складання схеми.
- Клавуланову кислоту не слід включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах.

3. Тривалість довгострокових схем лікування МРТБ

- Пацієнтам з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах для більшості пропонується загальна тривалість у 18–20 міс; тривалість може модифікуватися відповідно до реакції пацієнта на лікування.
- Пацієнтам з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах для більшості пропонується тривалість у 15–17 міс після культуральної конверсії; тривалість може модифікуватися відповідно до реакції пацієнта на лікування.
- Пацієнтам з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах, що містять амікацин або стрептоміцин, для більшості пропонується інтенсивна фаза у 6–7 міс; і тривалість може змінюватися відповідно до реакції пацієнта на лікування.

4. Використання стандартизованої короткострокової схеми МРТБ

- Пацієнтам з МРТБ/Риф-ТБ, які раніше не лікувалися довше одного місяця препаратами другого ряду, що використовуються у короткострокових схемах лікування МРТБ або в яких стійкість до фторхінолонів і ін'єкційних препаратів другого ряду була виключена, замість довгострокових схем можуть призначатися скорочені схеми лікування МРТБ у 9–12 міс.

¹ Іміпенем-циластатин і меропенем призначаються з клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарських формах у комбінації з амоксициліном (амоксицилін-клавуланова кислота). Коли клавуланова кислота включається до схем, вона не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом і не має використовуватися без іміпенем-циластатину або меропенему.

5. Моніторинг реакції пацієнта на МРТБ з використанням культурального дослідження

- У пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах для моніторингу реакції на лікування рекомендується культуральне дослідження на додачу до мікроскопії мазка мокротиння. Бажано повторювати культуральне дослідження мокротиння зі щомісячними інтервалами.

6. Початок антиретровірусної терапії пацієнтів на схемах протитуберкульозних препаратів другого ряду

- Антиретровірусна терапія рекомендована всім пацієнтам із ВІЛ та ЛС-ТБ, що вимагає протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4, якнайраніше (протягом перших 8 тиж) після початку протитуберкульозної терапії.

7. Хірургічні втручання для пацієнтів на лікуванні ЛС-ТБ

- У пацієнтів з Риф-ТБ або МРТБ вибірково часткова резекція легені (лобектомія або клиноподібна резекція) може застосовуватися одночасно з рекомендованою схемою лікування МРТБ.

8. Допомога і підтримка для пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ

- Пацієнтам, що отримують протитуберкульозне лікування, мають надаватися навчання з питань здоров'я та консультування щодо захворювання й прихильності до лікування.
- Пакет інтервенцій для вироблення прихильності до лікування¹ можна пропонувати пацієнтам на лікуванні ТБ у поєднанні з набором підходящих варіантів проведення терапії². Один або кілька із наступних заходів для прихильності лікуванню (доповнюючі і не взаємовиключні) можуть пропонуватися пацієнтам на протитуберкульозному лікуванні або медичним закладам:

- а) нагадування-відстеження³ та/або цифровий моніторинг прийому препаратів⁴;

¹ Заходи для прихильності до лікування включають соціальну підтримку, зокрема матеріальну підтримку (наприклад, харчові продукти, фінансові заохочення, оплата транспорту), психологічну підтримку, нагадування-відстеження у вигляді візитів додому або цифрових комунікацій (наприклад, SMS, телефонні дзвінки), моніторинг прийому препаратів і навчання персоналу. Такі заходи мають вибиратися на основі оцінки індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів надавача послуги і умов для реалізації.

² Варіанти прийому лікування включають пряме спостереження за лікуванням (DOT), нещоденне DOT, спостереження за лікуванням по відео (VOT) або лікування без нагляду.

³ Нагадування-відстеження означає комунікацію з пацієнтом, зокрема візити додому або через SMS, або голосові дзвінки по телефону.

⁴ Цифровий моніторинг прийому препаратів забезпечується пристроєм, що може вимірювати час між відкриваннями скриньки з пігулками. Монітор прийому препаратів також може мати аудіонагадування або надсилати SMS для нагадування пацієнтові про прийом препаратів, окрім запису часу відкривання скриньки.

- б) матеріальна підтримка пацієнта⁵;

- с) психологічна підтримка пацієнта⁶;

- д) навчання персоналу⁷.

- Наступні варіанти проведення лікування можуть пропонувати пацієнтам на лікуванні ТБ:

- а) пряме спостереження за лікуванням (DOT) в умовах спільноти або вдома є більш рекомендованим, ніж DOT у медичному закладі або лікування без нагляду;

- б) DOT, який проводиться підготовленими немедиками або медичними працівниками є більш рекомендованим, ніж DOT, що проводиться членами родини, або лікування без нагляду;

- с) відеоспостереження за лікуванням (VOT) може замінити DOT із появою відеокommунікаційної технології і коли медичні заклади і пацієнти зможуть його відповідно організувати і застосувати.

- Пацієнти з МРТБ мають лікуватися переважно амбулаторно, а не за моделями, що ґрунтуються переважно на ізоляції в стаціонарі [2].

- Для пацієнтів з МРТБ рекомендується децентралізована модель допомоги замість централізованої.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА КОМЕНТАРІ

Розділ 1. Схеми для ізоніазид-резистентного туберкульозу (Нр-ТБ)

Рекомендації

- 1.1. Для пацієнтів із підтвердженим рифампіцин-чутливим та ізоніазид-резистентним туберкульозом лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом і левофлоксацином рекомендується тривалістю у 6 міс (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу).

- 1.2. Для пацієнтів із підтвердженим рифампіцин-чутливим та ізоніазид-резистентним туберкульозом не рекомендується додавати стрептоміцин або інші ін'єкційні препарати до схеми лікування (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу).

⁵ Матеріальна підтримка може бути у вигляді харчових продуктів або фінансової підтримки: готова їжа, продуктові набори, харчові добавки, ваучери на їжу, проїзні на транспорт, кишенькові гроші, знижки на оплату житла або фінансові бонуси. Така підтримка спрямована на непрямі витрати, які несуть пацієнти або ті, хто за ними доглядає, для отримання доступу до медичних послуг і, можливо, намагається компенсувати наслідки падіння доходів, пов'язаних із захворюванням.

⁶ Психологічна підтримка може бути у вигляді сесій консультування або підтримки групою рідних.

⁷ Освіта медпрацівників може бути спрямована на розвиток прихильності наочними таблицями або нагадуваннями, освітніми інструментами і настільними посібниками для прийняття рішень і нагадувань.

Обґрунтування й доказові дані

Рекомендації цього розділу дають відповідь на одне запитання PICO (Population, Intervention, Comparator and Outcomes — Популяція, інтервенція, компаратор і результат) (див. додаток 1):

Запитання PICO 1 (Hr-TB, 2018). У пацієнтів з ізоніазид-резистентним туберкульозом (окрім МРТБ), як склад і тривалість схеми лікування при порівнянні з 6 міс або більше рифампіцину-піразинамиду-етамбутолу призведе до вищої ймовірності успіху з найнижчим ймовірним ризиком шкоди?

Лікування рифампіцином, етамбутолом і піразинамідом — із ізоніазидом або без нього — використовувалося для лікування пацієнтів з Hr-TB [14–16]. Доказові дані, переглянуті у розробці цих настанов, порівнювали схеми лікування з ізоніазидом, рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом ((H)REZ) різних тривалостей, наприклад, 6-місячні схеми із довгостроковими. Крім того, огляд доказових даних був сфокусований на визначенні, чи результати лікування пацієнтів з Hr-TB, що отримують схеми лікування (H)REZ різної тривалості, можна покращити додаванням фторхінолонів або стрептоміцину.

Доказові дані, що використовувалися для визначення складу й тривалості схем, переважно покладалися на аналіз індивідуальних даних пацієнта (ІДП), що складаються з 33-х баз даних із аналізованою популяцією в 5418 пацієнтів з Hr-TB (див. також розділ «Методи» у онлайн-новому Додатку 6). Усі дані, що використовувалися для розробки цих рекомендацій, були отримані зі спостережних досліджень, проведених у різних умовах (26% у Азії; 33% у Європі; 31% у Америках; 6% у Африці)¹ (7Z). Схеми лікування пацієнтів, проаналізовані з ІДП, містили рифампіцин, етамбутол, піразинамід, стрептоміцин, ізоніазид і фторхінолони. Таким чином, рекомендації можна винести лише для схем, що містять ці протитуберкульозні препарати.

Тривалість (H)REZ. Аналіз, що порівнював схеми лікування (H)REZ протягом 6- та > 6 міс, продемонстрував, що 6-місячна схема (H)REZ мала вищу ймовірність успішності лікування, порівняно зі схемою в > 6 міс. Подальший аналіз визначив, що там не було статистично значної відмінності у результатах лікування пацієнтів, які отримували 6REZ, і тих, хто отримували схеми > 6REZ. Оскільки дані не входили у переривчасте дозування 6-місячних і > 6-місячних

схем, не можна зробити жодних висновків про використання почергових схем порівняно зі щоденними. Ефект тривалості використання піразинамиду у схемі (H)REZ був розглянутий на предмет виявлення, чи використання цього препарату можна мінімізувати до найскороченої можливої тривалості. Скорочення у лікуванні піразинамідом до < 3 міс було асоційовано з гіршим результатом лікування, навіть із додаванням стрептоміцину (скориговане співвідношення шансів [aOR], 0,4; 95% довірчий інтервал [CL] 0,2–0,7). Для 118 пацієнтів на фторхінолон-вмісних схемах, що отримували піразинамід < 4 міс, шанси на успіх лікування були вищими, ніж у тих, хто отримував 6(H)REZ, хоча відмінність не була статистично значною.

Тривалість використання левофлоксацину.

У підвибірці з 241 пацієнта на схемі (H)REZ плюс фторхінолони медіанна тривалість використання фторхінолонів була 6,1 міс (інтерквартильний розмах [IQR] 3,5; 8,4), а для REZ складала 9,0 міс (IQR 7; 11). Таким чином, схоже, що тривалість лікування базувалася на завершенні 6 міс лікування фторхінолонами у спостережних дослідженнях, з яких були отримані ІДП.

Набуття лікарської стійкості. Аналіз дає підстави вважати, що посилення резистентності до рифампіцину було нижче у пацієнтів, які отримували схему 6(H)REZ (0,6%), порівняно з тими, хто отримував > 6(H)REZ (4,3%). Таке спостереження могло бути викликане ефектом відбору і розподілу пацієнтів по специфічних схемах. Наприклад, кількість пацієнтів з екстенсивним захворюванням (каверни, двостороннє захворювання або персистентна позитивність мазку) була трохи вищою серед тих, хто отримував тривалі схеми (> 6(H)REZ); проте в цілому кількість спостережень для кожного порівняння була малою, а ефект був не статистично значимий (aOR, 0,2; 95% CL 0,02–1,70).

Небажані явища. Дані по небажаних явищах (НЯ) не оцінювалися через недостатню стандартизованість (відмінності у звітності). Група розробки настанов (ГРН) також розглянула два звіти, що містили дані пацієнтів зі США, у яких детальна оцінка НЯ показала, що, ймовірно, існує ризик надмірної гепатотоксичності у комбінацій 6(H)REZ [18]. Медикаментозно-індукована гепатотоксичність є доволі поширеною з протитуберкульозними препаратами. Також її було виявлено в осіб, що отримували рифампіцин і піразинамід протягом 2 міс для лікування латентної ТБ-інфекції (ЛТБІ). Для таких осіб спостерігалася набагато вища кількість випадків гепатотоксичності порівняно з особами, що отримували профілактичну терапію лише ізоніазидом [19].

¹ Кількість пацієнтів, виділена у цьому розділі, означає розмір вибірки в кожному дослідженні. Проте розмір вибірки для аналізу потім було змінено, залежно від доступності ІДП по кожному результату (успішність; смертність).

Невідомо, чи відрізняється ризик гепатотоксичності між 6REZ і 6HREZ.

Додавання якогось із фторхінолонів. У пацієнтів з Нг-ТВ показники успішності лікування були вищими там, де до схем (H)REZ додавалися фторхінолони, порівняно з пацієнтами, які б або більше місяців проходили лікування (H)REZ без додавання фторхінолонів (aOR, 2,8; 95% CL 1,1–7,3). Із додаванням фторхінолонів у пацієнтів, що отримують (H)REZ, кількість смертей була скорочена (aOR, 0,4; 95% CL 0,2–1,1). Набуття додаткової резистентності з прогресією до МРТБ також було скорочене, коли фторхінолони додавалися до схеми > 6(H)REZ (aOR, 0,10; 95% CL 0,01–1,2), хоча й за невеликих абсолютних чисел, а 0,5% (1/221) пацієнтів на > 6(H)REZ плюс фторхінолони набули резистентність до рифампіцину порівняно з 3,8% (44/1160) пацієнтів, які не отримували фторхінолони. Залишкові викривлення могли збільшити цей ефект. Безпосередність цих доказових даних таким чином була знижена, оскільки було незрозуміло, чи фторхінолони використовувалися на початку лікування, чи лише після того, як з'являлися результати тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) (на другий місяць або пізніше).

Додавання стрептоміцину. Аналіз показав, що додавання стрептоміцину (до 3 міс) до схеми (H)REZ із < 4 міс піразинамідом скоротило ймовірність успішності лікування (aOR, 0,4; 95% CL 0,2–0,7); цей ефект частково може бути спричинений викривленням. Додавання стрептоміцину не скоротило смертності значним чином (див. також онлайн додатки 7 та 8). Не було даних щодо використання інших ін'єкційних препаратів (наприклад, канаміцину, амікацину, капреоміцину) для лікування Нг-ТВ.

Результати лікування. Під час аналізу загальних результатів лікування для кожної зі схем, оцінених для цього огляду, ставали очевидні інші обмеження, пов'язані з характеристиками пацієнтів у цих дослідженнях, які було неможливо скомпенсувати (а саме: відбір пацієнтів, розподіл по лікуванню конкретними схемами і їхній зв'язок із тяжкістю захворювання). Результати лікування для пацієнтів із кавернозним захворюванням, персистентністю позитивності мікроскопії мазка і попередньою історією лікування ТБ, які отримували схему > 6(H)RE із додатковими 3 місяцями піразинамідом і 1–3 міс стрептоміцину, здалися гіршими (див. онлайн додаток 7; [Нг-ТВ, 2018]). Проте обмежена кількість спостережень спричинила складності у визначенні чітких висновків на підставі тяжкості захворювання на ТБ або впливу інших коморбід-

ностей на цю схему. Формулюючи рекомендації, ГРН оцінила загальний баланс між перевагами і шкодами схеми (H)REZ-левофлоксацин, а також цінності і уподобання, звертаючи особливу увагу на міркування справедливості, прийнятності і здійсненності, окрім клінічних результатів у потенційних ризиків збільшення токсичності (див. онлайн додатки 7 і 8). Висновки ГРН полягали в тому, що схема, яка складається з 6 міс REZ плюс фторхінолони, була пов'язана з вищими показниками успішності лікування (із додаванням ізоніазиду або без нього). Відмінність між схемою 6(H)REZ і довгостроковою схемою > 6(H)REZ була помірна, трішки на користь 6-місячної схеми (статистично незначимо). ГРН визнала, що було неможливо проконтролювати щодо всіх можливих викривлень по призначеннях, порівнюючи 6-місячні (H)REZ із довгостроковими схемами (H)REZ. Як приклад (хоча дані про ступінь захворювання не були систематично зареєстровані для всіх пацієнтів), можливо, що більша кількість випадків екстенсивного захворювання отримала схеми > 6(H)REZ, що призвело до поганих результатів у цій групі пацієнтів (зважаючи на ступінь захворювання), на перевагу 6-місячній схемі.

ГРН визнала вплив (H)REZ-левофлоксацин на безпеку, особливо на гепатотоксичність, пов'язану з пролонгованим використанням піразинамід-вмісних багатопрепаратних схем. Проте скорочення тривалості лікування піразинамідом до 3 місяців або менше було асоційоване з гіршими результатами лікування, принаймні у схемах Нг-ТВ без фторхінолону. Більше того, використання стрептоміцину в цих схемах було асоційовано з відсутністю значної доданої переваги. Використання стрептоміцину та інших ін'єкційних препаратів також було пов'язано зі збільшенням серйозних небажаних явищ (СНЯ) [20–22]. На основі цього ГРН погодилась, що поточні дані підтримують використання схеми (H)REZ-левофлоксацин без стрептоміцину або будь-якого іншого ін'єкційного препарату для випадків Нг-ТВ cases, якщо тільки немає іншої переконливої причини проти неї (наприклад, деяких форм полірезистентності).

ГРН також відмітила, що пацієнти, ймовірно, високо цінують 6-місячну схему, ймовірність безрецидивного успішного результату, і особливо, впровадження схеми без використання ін'єкційних препаратів. Члени ГРН погоджуються, що використання схеми 6(H)REZ, ймовірно, покращить справедливість у питаннях охорони здоров'я, зважаючи на те, що вартість компонентів схеми відносно мала (порівняно з рекомендованими схемами для МРТБ/Риф-ТБ), а також

збільшує ймовірність виліковування у значної кількості пацієнтів. На додачу, потенційні бар'єри до впровадження схеми долаються виключенням стрептоміцину та інших ін'єкційних препаратів.

Хоча під час аналізу не враховувалися пацієнтські витрати, ГРН погодилася, що покращення діагностичної спроможності виявляти стійкість до ізоніазиду буде корисним. Аналіз моделювання, проведений для оновлення «*Настанов ВООЗ із управління програмами лікарсько-резистентного туберкульозу 2011 р.*», показав, що ТМЧ для всіх пацієнтів перед лікуванням із використанням швидких тестів на стійкість до ізоніазиду і рифампіцину була найкращою стратегією для запобігання смертям і запобігання набуттю МРТБ [23]. Моделювання також показало, що швидкі тести на стійкість як до ізоніазиду, так і рифампіцину під час діагностики були найбільш економічною стратегією тестування для будь-якої групи пацієнтів і умов, навіть за найнижчих рівнів резистентності серед ТБ-пацієнтів (МРТБ у > 1 % та стійкість до ізоніазиду [окрім МРТБ] у > 2 %).

У цілому ГРН зважала, що використання схеми 6(Н)РЕЗ-левофлоксацин може бути практичним у більшості схем лікування ЛС-ТБ. Крім цього, використання схеми на основі препаратів тільки у пероральних лікарських формах може збільшити практичну здійсненність. У цілому на основі наявних доказів під час обговорення співвідношення переваг і шкод, уподобань і цінностей для пацієнтів та інших кінцевих користувачів ГРН досягла загальної згоди щодо корисного впливу, який може мати схема лікування Нг-ТВ, якщо схема буде використовуватися відповідно до таких рекомендацій. Хоча не існує чітких доказів, які показують, що додавання ізоніазиду додасть переваги такій схемі, чотирьохпрепаратна комбінація з фіксованим дозуванням (Н)РЕЗ може бути зручнішою для пацієнта і медичної служби, оскільки вона виключає необхідність використання окремих препаратів.

Відповідно до загальної рамки ведення й догляду за пацієнтами, у яких діагностовано ЛС-ТБ, фундаментальним принципом є ретельний відбір пацієнтів. Перед початком схеми (Н)РЕЗ-левофлоксацин дуже важливо виключити стійкість до рифампіцину за допомогою рекомендованих ВООЗ генотипувальних або фенотипувальних методів [24, 25]. Бажано таким же чином виключити стійкість до фторхінолонів і, за можливості, піразинаміду, до початку лікування, щоб уникнути набуття додаткової медикаментозної резистентності (див. *також* Коментарі щодо реалізації у цьому розділі.)

Емпіричне лікування Нг-ТВ зазвичай не рекомендується. У випадках, коли є сильна підозра на діагноз Нг-ТВ (наприклад, близькі контакти з випадками Нг-ТВ і активний ТБ, але без лабораторного підтвердження Нг-ТВ), (Н)РЕЗ-левофлоксацин можна починати до лабораторного підтвердження стійкості до ізоніазиду, за умови якщо стійкість до рифампіцину надійним чином виключена. Якщо результати ТМЧ потім покажуть чутливість до ізоніазиду, левофлоксацин слід припинити, а пацієнт завершує схему 2НРЕЗ/4НР. Для інших пацієнтів, у яких Нг-ТВ виявлено після початку лікування схемою 2НРЕЗ/4НР, препарати компонента (Н)РЕЗ продовжуються (або заново додаються піразинамід чи етамбутол), а левофлоксацин додається після виключення стійкості до рифампіцину.

Тривалість схеми (Н)РЕЗ-левофлоксацин зазвичай визначається потребою завершити 6 міс левофлоксацин-вмісної схеми. Таким чином, у випадках, коли діагностика Нг-ТВ проводиться після того, як уже було розпочато лікування ПТП першого ряду, пацієнт може отримувати більше 6 міс (Н)РЕЗ на момент завершення лікування. Якщо підтвердження стійкості до ізоніазиду виявляється уже пізніше під час лікування схемою 2НРЕЗ/4НР (наприклад, на 5-му місяці після початку, у фазі продовження), то клініцисту необхідно вирішити на основі оцінки стану пацієнта, чи потрібно в цей момент починати 6-місячний курс (Н)РЕЗ-левофлоксацину.

Додавання левофлоксацину до (Н)РЕЗ рекомендується усім пацієнтам із Нг-ТВ, за таким винятком: (i) у випадках, коли стійкість до рифампіцину не можна виключити; (ii) є підозра на або відомо про стійкість до левофлоксацину; (iii) є відома непереносність фторхінолонів; (iv) підозра на або відомий ризик інтервалу QTc; і (v) вагітність або під час грудного вигодовування (не є абсолютним протипоказанням). У випадках Нг-ТВ, у яких не можуть використовуватися фторхінолони, пацієнта все одно можна лікувати 6(Н)РЕЗ.

Коли є підозра на/або підтверджена додаткова стійкість (особливо до піразинаміду), відповідні схеми лікування слід призначати індивідуально. Переглянуті дані для цих настанов не можуть надати окремих доказових рекомендацій по таких випадках.

За можливості, тестування стійкості до ізоніазиду має містити також інформацію про конкретні мутації, пов'язані з ізоніазидом {*katG* або *i*. На додачу, корисним буде знання про загальний статус ацетилятора носіїв¹ на рівні країни або

¹ Скорочення ефективності й токсичності ізоніазиду було пов'язане зі збільшенням метаболізму (ацетиляції) у певних осіб, що визначається за мутаціями у гені N-ацетилтрансфери 2-го типу (NAT2).

регіону, зважаючи на те, що це може мати вплив на дизайн схем [26].

Зараз розробляються діагностичні платформи з високою пропускнуою спроможністю (як альтернатива лінійним зонд-аналізам [LPA]), які можуть одночасно виявляти ТБ і стійкість до рифампіцину та ізоніазиду. Оціночні дослідження цих методів діагностики ще тривають.

Зауваження щодо підгруп

Діти: У огляді ІДП лише 2 % пацієнтів з Нг-ТБ були дітьми, тому окрема оцінка впливу на педіатричних пацієнтів не була можлива. Проте немає причини, чому результати і рекомендації не можна екстраполювати з дорослих на дітей, зважаючи на те, що компоненти схеми були стандартними педіатричними ПТП протягом багатьох років.

Пацієнти з екстенсивним захворюванням. Хоча аналіз ІДП не навів доказових даних по тривалості продовження лікування, пролонгація схеми 6(Н)REZ-левофлоксацин до більше ніж 6 міс може розглядатися на індивідуальній основі для пацієнтів з екстенсивним захворюванням, що визначається за наявністю каверн і персистенції бактеріологічно позитивного мокротиння на 3 міс або після нього (за культуральним аналізом або мікроскопією) [27]. Пролонгація лікування може збільшувати ризик НЯ у деяких випадках (див. також Моніторинг і оцінка у цьому Розділі).

ВІЛ-позитивні особи. Вплив протитуберкульозного лікування довгострокової тривалості серед ВІЛ-позитивних пацієнтів на антиретровірусній терапії (АРТ) та без неї досліджувався серед пацієнтів з лікарсько-чутливим туберкульозом [28]. У цих випадках повідомлялося про вищу у 2,4 рази частоту рецидивів серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів не на АРТ, які отримували 6 міс лікування, порівняно з пацієнтами, для яких лікування було пролонговано до 9 міс. У пацієнтів з лікарсько-чутливим ТБ, які почали АРТ, не спостерігалось значного позитивного впливу від продовження рифампіциновмісних схем більше 6 міс [29]. У поточному аналізі лише обмежена кількість пацієнтів отримувала АРТ; тим не менше у пацієнтів з коінфекцією ТБ-ВІЛ першим пріоритетом було розпочинання АРТ протягом 8 тиж від початку протитуберкульозної терапії (незалежно від кількості CD4), відповідно до настанов ВООЗ [30]. Таким чином, 6-місячна схема (Н)REZ-левофлоксацин рекомендується для ВІЛ-позитивних пацієнтів.

Позалегенове захворювання. Даних для пацієнтів із виключно позалегеновим Нг-ТБ доступно не було. Склад запропонованої схеми ймовірно буде ефективним навіть серед цих пацієнтів.

Проте лікування пацієнтів із позалегеновим ТБ має плануватися у тісній консультації з відповідними спеціалістами, зокрема інфекціоністами й неврологами, для прийняття рішень з індивідуальних варіацій тривалості лікування та допоміжному догляду.

Коментарі щодо реалізації

Сценарії випадків. Впровадження цих рекомендацій вимагає призначення схеми (Н)REZ-левофлоксацин лише пацієнтам, у яких підтверджена стійкість до ізоніазиду і виключена стійкість до рифампіцину. Бажано також тестувати на стійкість до фторхінолонів і, за можливості, до піразинаміду, до початку лікування. Вбачається, що схема лікування Нг-ТБ застосовується у таких ситуаціях:

Підтверджений Нг-ТБ до початку лікування ТБ. Лікування (Н)REZ-левофлоксацином починається негайно. Якщо є стійка підозра такого діагнозу (наприклад, близькі контакти підтвердженого випадку-джерела Нг-ТБ), але результати ТМЧ все ще очікуються, то можна вводити цю схему. Якщо результати ТМЧ, проведеного на початку, потім покажуть чутливість до ізоніазиду, то левофлоксацин слід припинити, а пацієнт продовжує лікування для завершення схеми 2HREZ/4HR.

Нг-ТБ підтверджується після початку лікування схемою 2HREZ/4HR. Сюди входять пацієнти, що мають недиагностовану стійкість до ізоніазиду на початку, або ті, що розвинули стійкість до ізоніазиду пізніше, протягом лікування схемою першого ряду. У таких випадках слід провести швидке молекулярне тестування стійкості до рифампіцину (або повторити). Після виключення стійкості до рифампіцину дається повний 6-місячний курс (Н)REX-левофлоксацин. Тривалість визначається потребою приймати левофлоксацин 6 міс, що зазвичай означає, що прийом супровідних препаратів першого ряду займає більше часу.

Якщо виявляється стійкість до рифампіцину, то пацієнту необхідно розпочинати рекомендовану схему лікування МРТБ (див. наступні розділи цих настанов).

Діагностичні можливості. Загальна мета лікування ТБ полягає у досягненні безрецидивного виліковування в усіх пацієнтів, переривання передачі *M. tuberculosis* і запобігання набуттю (або збільшенню) додаткової медикаментозної резистентності. У світі Нг-ТБ є більш поширений, ніж МРТБ. Усі країни мають докладати зусиль для переходу до загального тестування стійкості як до ізоніазиду, так і рифампіцину, на початку лікування ТБ і також для забезпечення

уважного відбору пацієнтів, прийнятних для схеми (H)REX-левофлоксацин¹.

Мінімальна діагностична спроможність належним чином впроваджувати ці рекомендації вимагає швидкого молекулярного тестування на стійкість до рифампіцину перед початком лікування схемою для Hг-ТВ і, бажано, виключення стійкості до фторхінолонів на основі рекомендованих ВООЗ тестів.

Швидкі молекулярні тести, такі як Xpert MTB/RIF і LPA, є бажаними для використання у відборі пацієнтів на схему (H)REZ-левофлоксацин.

Нагляд за ЛС-ТВ показує, що стійкість до фторхінолонів серед пацієнтів з рифампіцин-чутливим ТВ є зазвичай низькою по всьому світу [31]. Проте національні дані щодо поширеності стійкості до фторхінолонів — зокрема таргетоване чи повногеномне секвенування для виявлення конкретних мутацій, пов'язаних зі стійкістю до фторхінолонів [32], — може допомогти спрямувати політики тестування, коли в країнах впроваджуються рекомендації з лікування Hг-ТВ.

Коли є підозра на/або підтверджена додаткова стійкість (наприклад, як до фторхінолонів, так і піразинаміду), відповідні схеми лікування можуть потребувати індивідуального планування з іншими ПТП другого ряду. Поточний огляд не зміг надати додаткових доказів по ефективних схемах у пацієнтів із полірезистентним захворюванням.

Для пацієнтів потрібна підтримка і постійний моніторинг, щоб максимізувати прихильність до лікування і проводити раннє виявлення тих, хто не реагує на лікування (наприклад, тих, хто має персистентну позитивність мокротиння у культуральному аналізі або мазку). У випадку нереагування показане повторне ТМЧ до рифампіцину і фторхінолонів, бажано за допомогою Xpert MTB/RIF або LPA. Задokumentоване набуття стійкості до рифампіцину або фторхінолону на схемі лікування Hг-ТВ має насторожити клініциста і спонукати повністю переглянути клінічний і мікробіологічний статус пацієнта та, відповідно, поміняти схему.

Левовфлоксацин пропонується як фторхінолон першого вибору у схемі лікування Hг-ТВ з низки причин. По-перше, цей препарат має краще описаний профіль безпечності порівняно з іншими фторхінолонами, і він найчастіше використовувався у дослідженнях, що були оглянуті під час розробки цих настанов. По-друге, левофлоксацин має менше відомих взаємодій з іншими пре-

паратами порівняно з моксифлоксацином. Наприклад, пікова концентрація в плазмі та експозиція до моксифлоксацину істотно падає при поєднанні з рифампіцином [33], але для левофлоксацину про такий ефект не повідомляється, імовірно, через здатність левофлоксацину проходити обмежений метаболізм у людині і в незмінному вигляді виводитися з сечею [34]. Крім того, хоча він може взаємодіяти з кліренсом ламівудину, але на відміну від моксифлоксацину немає протипоказань до його використання з іншими антиретровірусними препаратами [35].

Додавання левофлоксацину до (H)REZ рекомендується серед пацієнтів з Hг-ТВ, за таким винятком:

- 1) у випадках, коли стійкість до рифампіцину не можна виключити (наприклад, невідома чутливість до рифампіцину; невизначені/помилкові результати на Xpert MTB/RIF);
- 2) підозра або відома стійкість до левофлоксацину;
- 3) відома непереносність фторхінолонів;
- 4) підозра або відомий ризик пролонгованого інтервалу QT [15];
- 5) за можливості — у разі вагітності або під час грудного вигодовування (не є абсолютним протипоказанням).

Якщо підтвердження стійкості до ізоніазиду надходить пізно (наприклад, 5 міс після початку схеми 2HREZ/4HR), то рішення про початок 6 міс (H)REZ-левофлоксацину в цей момент залежить від клінічного стану пацієнта і мікробіологічного статусу.

Якщо левофлоксацин не можна використовувати через токсичність або резистентність, то пацієнт може отримувати як альтернативу 6(H)REZ. На основі результатів огляду доказових даних, проведеного для підготовки цих настанов, не рекомендується замінити левофлоксацин ін'єкційним препаратом. Доказові дані не допомогли визначити вплив інших протитуберкульозних препаратів другого ряду на ефективність лікування².

Додавання ізоніазиду. Не було чітких доказів, що показували б, як додавання ізоніазиду додасть переваги або шкоди пацієнтам. Для зручності пацієнтів і простоти прийому можна використовувати чотирипрепаратну комбінацію з фіксованим дозуванням HREZ³ для лікування Hг-ТВ разом із левофлоксацином.

² Скоригований за вихідними даним QTc. Повідомлялося про пролонгацію інтервалу QT та ізольовані випадки двонаправленої шлуночкової тахікардії. Слід уникати використання для пацієнтів із відомою пролонгацією або з гіпокаліємією і з іншими препаратами, що пролонгують інтервал QT.

³ Слід відзначити, хоча більшість країн зараз закуповує чотирипрепаратну комбінацію з фіксованим дозуванням через Глобальний механізм забезпечення лікарськими засобами партнерства Stop TB (GDF), в умовах, коли доступна лише трикомпонентна схема з фіксованим дозуванням (HRZ), етамбутол слід додавати окремо.

¹ Асоціація історії попереднього лікування ТВ із Hг-ТВ є менш сильною, ніж із МРТБ. Як результат, попереднє лікування ТВ є менш надійним індикатором Hг-ТВ, отже, важлива лабораторна діагностика.

Таблиця 1.1. Ілюстративна вартість схем, що використовуються для лікування Нг-ТВ порівняно з 6-місячною схемою ПТП першого рівня (лише ціна препаратів)*

Схема	Приблизна вартість тільки препаратів, дол. США *
2HREZ/4HR	31,9 (22,36)
6HREZ	104,4 (47,8)
6REZ-Lfx	122,26
6HREZ-Lfx	125,8 (68,7)
9HREZ-Lfx	186,8 (102,5)

HREZ: ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід;

Lfx: левофлоксацин

Примітка. * Джерело даних: Глобальний механізм забезпечення лікарськими засобами [39]. Ціна станом на 16 березня 2018 р. для дорослого у 60 кг. Ціни в дужках відбивають ціну, за якою схема частково або в цілому пропонується у комбінації фіксованого дозування.

Хоча використання ізоніазиду у високих дозах (10–15 мг/кг/день у дорослих) не було оцінено у цьому огляді через недостатність даних, ГРН обговорила ефект збільшення дозування ізоніазиду у збалансованих за вагою комбінаціях фіксованого дозування, залежно від типу молекулярних мутацій. Доказові дані *in vitro*, здається, пропонують, що коли виявлені специфічні мутації *inhA* (і за відсутності будь-яких мутацій *katG*¹), збільшення дози ізоніазиду, ймовірно, буде ефективним; таким чином, можна розглядати додатковий ізоніазид до максимальної дози у 15 мг/кг на день. У випадку мутацій *katG*, які найчастіше зумовлюють стійкість високого рівня, використання ізоніазиду навіть у високих дозах буде ефективним з меншою імовірністю [36].

Дозування. Хоча аналіз ІДП не надав доказових даних для визначення частоти дозування, інтермітуючих або розділених доз схеми 6(H) REZ-левофлоксацин слід уникати [29, 37, 38]. За відсутності повної інформації про оптимальні дозування препарату рекомендується дозування левофлоксацину по вазі².

Взаємодія препаратів. Левофлоксацин може потенційно впливати на кліренс ламівудину (збільшення рівнів ламівудину), проте не є протипоказанням і з іншими антиретровірусними препаратами і не вимагає коригування дози [35]. Слід уникати прийому левофлоксацину з пероральними бівалентними катіон-вмісними сполуками (наприклад, антацидами), бо це може вплинути на його

абсорбцію [7]. Обмеження по одночасному використанню молочних продуктів не є необхідним.

Пролонгація лікування довше 6 міс

Такий варіант може розглядатися для пацієнтів з екстенсивним кавернозним захворюванням або у пацієнтів із повільною конверсією до негативної мікроскопії або культурального дослідження. В останньому випадку слід виключити набуття додаткової стійкості до рифампіцину, а також, за можливості, стійкості до фторхінолонів та піразинамиду. Такі пацієнти вимагають ретельного моніторингу і спостереження.

Вартість. У рамках цього огляду не проводився аналіз клініко-економічної ефективності. У табл. 1.1 подано приблизну вартість повного курсу препаратів у різних схемах для дорослих на основі вартості продукції, закупленої через Глобальний механізм забезпечення лікарськими засобами (GDF) [39].

Використання комбінацій фіксованого дозування навіть для частини схеми скорочує витрати. Препарати, потрібні для схеми лікування 6HREZ-левофлоксацин, коштують у три рази більше, ніж схема 2HREZ/4HR у разі використання фіксованої комбінації HREZ. Очікується, що лікування Нг-ТВ по цих настановах не підвищить істотним чином операційні витрати.

Прихильність. Хоча аналіз ІДП містить обмежені дані про використані стратегії прихильності до лікування (наприклад, пряме спостереження за лікуванням [DOT]; самостійний прийом препаратів [SAT]), покращення показників успішності лікування, схоже, асоціюється зі збільшенням підтримки пацієнтів, зокрема з підтримкою прихильності до лікування (наприклад, за допомогою цифрових технологій) або іншими рекомендованими ВООЗ засобами [29]. На відміну від схем для чутливого ТВ і МРТБ рекомендована схема лікування Нг-ТВ не має інтенсивної фази та фази продовження, що спрощує проведення та моніторинг лікування.

¹ Ізольована мутація *katG* або *inhA* може відповідати на варіабельні рівні мінімальної інгібіторної концентрації (МІК). Це означає, що мутації *inhA* не завжди показують стійкість до низьких рівнів ізоніазиду або що мутації *katG* обов'язково корелюють зі стійкістю до високих рівнів ізоніазиду. Наявність обох мутацій зазвичай указує на резистентність високого рівня [36].

² Дослідження, включені у цей аналіз ІДП, використовували схеми, що містять левофлоксацин (зазвичай у дозі 750–1000 мг/день), моксифлоксацин (400 мг/день) або гатифлоксацин (400 мг/день), а також фторхінолони ранніх поколінь (ципрофлоксацин і офлоксацин), які більше не рекомендуються для лікування ЛС-ТВ. Канаміцин (Km) і капреоміцин (Cm) більше не рекомендовані для використання у лікуванні ЛС-ТВ.

Моніторинг і оцінка

Пацієнти, що отримують схему (H)REZ-левофлоксацин, мають проходити моніторинг під час лікування з використанням розкладів відповідного клінічного і лабораторного тестування. Критерії, що використовуються для визначення результату лікування, є тими самими, що й для чутливого ТБ [12]. Знаки нереагування або невдачі лікування мають простежуватися за допомогою ТМЧ щодо стійкості до рифампіцину і, за можливості, до фторхінолонів і піразинаміду. Для того щоб обмежити ризик набуття додаткової резистентності, слід уникати додавання одичних ПТП у пацієнтів, які залишаються позитивними за мікроскопією або культуральним дослідженням після 2 міс лікування, які не показують сприятливої клінічної реакції і у тих, хто не має свіжих результатів ТМЧ.

Як і з будь-якими іншими ПТП і схемами, необхідно вживати заходів безпеки для забезпечення швидкого виявлення і належного ведення СНЯ. Постійний клінічний моніторинг є над-

звичайно важливий для всіх пацієнтів, що отримують таку схему, особливо тести функції печінки, зважаючи на гепатотоксичний потенціал пролонгованого використання піразинаміду. За можливості, усі пацієнти мають щомісяця тестуватися на належні рівні аспаратамінотрансфери (AST або SGOT). Якщо немає наявних ресурсів для моніторингу всіх пацієнтів на схемах лікування Hg-TB, то наполегливо рекомендується щомісячний моніторинг пацієнтів з високим ризиком, наприклад, пацієнтів із коінфекцією вірусним гепатитом або з історією надмірного вживання алкоголю. Додатково, щоб запобігти і вести потенційні токсичні ефекти етамбутолу у дітей (наприклад, ретробульбарний неврит), необхідно забезпечити прихильність до правильних доз, рекомендованих для педіатричних популяцій. Ранні ознаки токсичності етамбутолу можна перевіряти у старших дітей шляхом розрізання червоного і зеленого кольорів. Моніторинг щодо ретробульбарного невриту можна проводити на ранніх етапах, коли необхідно [40].

Продовження у наступному номері.

Умови публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»

Авторські рукописи мають відповідати умовам публікацій 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 персоніфікувати 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 впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

СТАТТЯ надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

РИСУНКИ, ТАБЛИЦІ, ДІАГРАМИ та формули мають бути включені в текст.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їх згадування в статті.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подаються в оригінальному або електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше ніж 300 dpi і збережені у форматах tiff чи jpg. Надписи та позначення на рисунках мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити. На зворотному боці фотокартки наклеюють ярлик із зазначенням назви статті, підпису до рисунка, верху та низу зображення.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, які містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазна-

чена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

ІНШІ СТАТТІ (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Кожна публікація не англійською мовою супроводжується анотацією англійською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Кожна публікація не українською мовою супроводжується анотацією українською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.care-statement.org>), а до оформлення рандомізованих досліджень — стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equator-network.org>.

У кінці статті необхідно додати таку інформацію:

1. Подяка (за потреби). Подяки висловлюються співробітникам, які брали участь у зборі інформації, виконанні деяких частин дослідження тощо, але не є співавторами статті. Журнал дотримується принципів авторства, викладених у COPE та ICMJE.

2. Джерела фінансування. Вкажіть джерела фінансування дослідження. Вказати, на що були витрачені кошти: збір даних, їхній аналіз, дизайн випробувань, набір пацієнтів тощо. Чи було дослідження проведене за кошти державного бюджету в рамках теми НДР закладу (з номером держреєстрації) чи за кошти гранту (вказати № гранту). Напишіть, якщо ви одержували гонорар за написання рукопису від комерційних організацій чи інших зацікавлених сторін.

3. Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів включає зв'язки із будь-якою не зазначеною в статті організацією чи юридичною особою, наприклад, гонорари, освітні гранти, участь у якості спікерів, членство, робота, консультації, акціонерна власність, експертні висновки чи патентно-ліцензійні угоди, особисті або професійні відносини.

Будь ласка, вкажіть характер конфлікту інтересів для кожного автора.

4. Внесок кожного автора. Якщо авторів кілька, вкажіть внесок кожного співавтора до рукопису, наприклад, пошук літератури, дизайн дослідження, збір, статистичне опрацювання, аналіз, інтерпретація даних, написання, редагування статті тощо.

5. Етичні аспекти. Вкажіть, чи всі процедури, які виконуються в дослідженнях із залученням пацієнтів, були у відповідності з етичними стандартами закладу щодо клінічної практики і з Гельсінською декларацією 1964 р. з поправками. Зазначте, чи пройшло дослідження розгляд Комітетом з етики, вкажіть номер схвалення.

Вкажіть, чи батьки або опікуни пацієнтів підписували форми інформованої згоди, в яких вони погодилися на лікування та всі необхідні діагностичні процедури, згоди на публікування фотографій та результатів дослідження в спеціалізованих виданнях.

(Підписані форми Інформованої згоди пацієнта повинні бути збережені авторами. Направляти їх у редакцію не потрібно).

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими мовами (латиницею).

Посилання 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 першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформлюють аналогічно. **УВАГА!** У зв'язку з входженням до міжнародних наукометричних баз внесено зміни до оформлення списків літератури. Бібліографічні посилання кирилицею необхідно дублювати англійською мовою (назву брати з англійського резюме) і зазначати мову написання статті в дужках (Ukrainian) або (Russian).

Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви — згідно зі стандартом УКПДТ 1996 (спрощений) за посиланнями <https://www.slovnyk.ua/translit.php>, <https://passport.org.ua/vazhivo/transliteratsiya>.

Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою. Автори можуть вказувати свій ID ORCID (Open Researcher and Contributor ID).

Усі статті, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження» та «Огляди» підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі.

Решта — оцінюється головним редактором чи членами редколегії.

Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що визначає рівень унікальності статті (Unicheck: <https://unicheck.com>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректуру авторам не висилають, всю додрукарську підготовку редакція проводить за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку вже опубліковані статті або надіслані в інші видання.

Рукописи надсилати на адресу:

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

E-mail: vitalpol3@gmail.com

Ліцензійні умови використання наукової статті в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»

Ліцензіар _____

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю журналу «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» ПП «ІНПОЛ ЛТМ», безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову статтю, і передає йому такі права:

- 1) на опублікування статті в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково в мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) на перевірку тексту рукопису на плагіат;
- 5) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- 6) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 7) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар _____

(МП наукової установи,
що засвідчує підпис Ліцензіара)