



USAID
ВІД АМЕРИКАНСЬКОГО НАРОДУ

PATH
D::A O◆//□□

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

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український науково-практичний спеціалізований журнал

№ 2 (41) 2020

COVID-19: патогенез, діагностика, лікування

Стандарти охорони здоров'я при туберкульозі

Порівняння ефективності лікування
хворих на туберкульоз легень
в умовах реорганізації фтизіатричної служби

Психологічні та психічні розлади
у хворих на туберкульоз

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(41)
2020

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, РІНЦ

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 «Підтримка зусиль у протидії туберкульозу в Україні» на умовах договору № 72012119RFA00002

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» // 2020 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 № 9 від 19.05.2020 р.

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

Видавець

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

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

Комп'ютерна верстка та дизайн

Корженівська А. В.

Коректор

Теплюк В. М.

Періодичність

4 рази на рік

Друк

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


Підписано до друку 25.05.2020 р.
Замовлення № 0220ТЛ
Ум. друк. арк. 12,09
Формат 60×84/8
Папір офсет. Друк офсет.
Наклад — 1400 прим.

Адреса редакції та видавця

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

Телефон (044) 298-00-60

E-mail: vitapol3@gmail.com

 Надруковано на безкислотному папері

Передплатний індекс 49508

РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

Буйневич І.В. (Білорусь)

Голубовська О.А. (Київ)

Грищук Л.А. (Тернопіль)

Дужий І.Д. (Суми)

Зайков С.В. (Київ)

Коваль Г.Д. (Чернівці)

Костик О.П. (Львів)

Крижанівський Д.Г. (Дніпро)

Литвиненко Н.А. (Київ)

Мацегора Н.А. (Одеса)

Норейко С.Б. (Київ)

Островський М.М.
(Івано-Франківськ)

Процюк Р.Г. (Київ)

Ракішева А.С. (Алмати, Казахстан)

Сіренко І.О. (Харків)

Степаненко В.І. (Київ)

Тарасюк О.О. (Львів)

Тодоріко Л.Д. (Чернівці))

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

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

Шевченко О.С. (Харків)

Секретар Шеремета Яна (sheremeta2807@gmail.com)

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

Знаком позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

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

© Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2020
www.tubvil.com.ua

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2020
www.vitapol.com.ua

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

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

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- 7 COVID-19 — нова вірусна інфекція: патогенез, діагностика, лікування
О.М. Рекалова
COVID-19 — a new viral infection: pathogenesis, diagnostics, treatment
O.M. Rekalova

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 21 Лабораторна діагностика імуноопосередкованих реакцій гіперчутливості до препаратів у хворих на туберкульоз легень
О.М. Рекалова, Ю.О. Матвієнко, О.Р. Панасюкова, Н.І. Грабченко, С.Г. Ясирь, Т.В. Тлустова, А.В. Тараненко
Laboratory diagnosis of immuno-mediated reactions of hypersensitivity to drugs in patients with pulmonary tuberculosis
O.M. Rekalova, Yu.O. Matvienko, O.R. Panasyukova, N.I. Grabchenko, S.G. Yasir, T.V. Tlustova, A.V. Taranenko

ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

- 29 Особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2
В.І. Петренко, С.Б. Норейко, Т.В. Мостепан, Г.В. Аксютін, Л.І. Попова, Ю.О. Патюк, М.В. Гамачек, Ю.О. Гречаниук, Я.В. Бондаренко
Features of the clinical course, diagnosis and treatment of pneumonia caused by SARS-CoV-2
V.I. Petrenko, S.B. Noreiko, T.V. Mostepan, H.V. Aksiutin, L.I. Popova, Yu.O. Patiuk, M.V. Gamachek, Yu.O. Hrechaniuk, Ya.V. Bondarenko

ПРАКТИКА І ДОСВІД

- 37 Порівняння ефективності лікування хворих на туберкульоз легень у умовах реорганізації фтизіатричної служби
І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко
Comparison of the effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis in conditions of TB system restructuring
I.D. Duzhiy, G.P. Oleshchenko

ОГЛЯДИ

- 45 Психологічні та психічні розлади у хворих на туберкульоз
О.С. Шевченко, В.І. Петренко, В.П. Киба, О.О. Погорєлова
Psychological and psychiatric disorders in tuberculosis patients
O.S. Shevchenko, V.I. Petrenko, V.P. Kiba, O.O. Pohorielova

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 53 Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі
On approval the standards of health care in tuberculosis
- 75 Ліпоарабіноманновий тест бокового зсуву (тест сечі LF-LAM) для діагностики туберкульозу в осіб, що живуть з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)
Оновлення політики (2019)
Додатки
Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV
Policy update 2019
Annexes

З'їзди, конгреси, конференції

- 78 9-й Регіональний симпозиум з питань лікування туберкульозу в країнах Східної Європи та Центральної Азії
9th Regional Symposium on Tuberculosis Treatment in Eastern Europe and Central Asia

ТЕЗИ КОНФЕРЕНЦІЇ**«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ФТИЗИАТРІЇ ТА ПУЛЬМОНОЛОГІЇ»**

- 79 Особенности генетической лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* в Гомельской области
В.Н. Бондаренко, И.В. Буйневич, Л.В. Золотухина
- 80 Туберкулез и материнство в Гомельской области
И.В. Буйневич, С.В. Гопоняко, В.Н. Бондаренко, В.И. Майсеенко
- 81 Застосування внутрішньовенного рифампіцину та етамбутолу у хворих з невдачею лікування туберкульозу і синдромом мальабсорбції
Д.О. Бутов, М.М. Кужко, Н.М. Гульчук, Т.С. Бутова, Т.В. Тлустлова, Л.І. Гречаник, Г.Л. Степаненко
- 82 Перебіг ВІЛ-інфекції/СНІДу у хворих на чутливий туберкульоз легень на стаціонарному етапі лікування
І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, Л.В. Скопюк, О.В. Крамар
- 83 Частота позитивних реакцій тесту викиду іонів калію лейкоцитами крові у хворих на туберкульоз легень з виявами гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів
В.М. Жадан, О.М. Рекалова, Ю.О. Матвієнко, О.Р. Панасюкова
- 83 Вплив протитуберкульозних препаратів на функціональний стан еритроцитів у хворих на туберкульоз легень
В.М. Жадан, О.М. Рекалова, Ю.О. Матвієнко
- 84 Інформативність сучасних медичних технологій у діагностиці туберкульозу гортані
В.І. Ігнат'єва, О.М. Старкова, Г.Л. Гуменюк, В.А. Святненко, М.Г. Палівода, В.М. Жадан

- 86 Діагностики та хірургічне лікування
хворих із туберкульозною емпіємою плеври
Ю.Ф. Кошак
- 87 Найвагоміші медичні причини неефективного лікування
хворих на туберкульоз легень та шляхи їх усунення
М.М. Кужко, Т.В. Тлустова, В.М. Мельник, А.В. Тараненко
- 89 Туберкульоз легень у поєднанні з бронхіальною астмою
як коморбідні захворювання
М.М. Кужко, Т.В. Тлустова, А.В. Тараненко
- 90 Мультирезистентний туберкульоз у медичних працівників:
особливості епідеміології та структура випадків
О.П. Литвинюк, С.В. Зайков
- 90 Структура випадків туберкульозу серед працівників
загальної лікувальної мережі та протитуберкульозних закладів Вінницької області
О.П. Литвинюк, С.В. Зайков
- 91 Частота виявлення гіперчутливості
до протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень
Ю.О. Матвієнко, О.М. Рекалова, О.Р. Панасюкова, В.М. Жадан, Т.В. Тлустова
- 92 Виявлення антитілозалежної цитотоксичності,
зумовленої впливом протитуберкульозних препаратів *in vitro*,
у хворих на туберкульоз легень
Н.І. Грабченко, О.М. Рекалова, Ю.О. Матвієнко, О.Р. Панасюкова, С.Г. Ясирь
- 93 Бедаквілін у лікуванні резистентного туберкульозу
**В.П. Мельник, Г.В. Садова-Андріанова, І.В. Антонюк,
С.Г. Павленко, О.В. Пічур**
- 93 Оцінка лабораторних методів діагностики туберкульозу
та ефективності виявлення хворих на туберкульоз
В.М. Мельник, В.Г. Матусевич, І.О. Новожилова, Л.В. Веселовський
- 94 Коморбідність: туберкульоз та ВІЛ-інфекція,
туберкульоз та аспергілез, туберкульоз за пневмоцистна пневмонія
В.П. Мельник, О.В. Панасюк, Г.В. Садова-Андріанова, І.О. Слюсарчук
- 95 Туберкулез в сочетании
со злокачественными опухолями
О.Д. Николаева
- 96 Проблеми додипломної підготовки сімейних лікарів
та інших майбутніх медичних фахівців зі знанням основ фтизіатрії
в умовах епідемії туберкульозу
І.Ю. Осійський, О.П. Незгода
- 97 Алгоритм ведення випадків ко-інфекції туберкульоз легень
і позалегенових локалізацій/пневмоцистна пневмонія/ВІЛ
**О.В. Панасюк, В.П. Мельник, Г.В. Радиш, С.М. Антоняк, О.Б. Голуб, Л.І. Гетьман,
Г.В. Гончарова, І.В. Антонюк, А.С. Євдокимов, Л.А. Колодійчук, Я.В. Лопатіна,
Л.С. Ничипоренко, Г.В. Садова, Т.В. Супруненко, О.В. Стополянський**
- 98 Удосконалення навчально-методичного забезпечення
освітнього процесу на кафедрі фтизіатрії та пульмонології
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
на додипломному рівні
В.І. Петренко, С.Б. Норейко, Р.Г. Процюк, Я.В. Бондаренко, Ю.О. Гречанюк

- 99 Особливості виявлення, діагностики та перебігу ко-інфекції туберкульоз і пневмоцистна пневмонія у ВІЛ-позитивних осіб
В.І. Петренко, О.В. Панасюк, Г.В. Радиш, С.М. Антоняк, О.Б. Голуб, Л.І. Гетьман, Г.В. Гончарова, А.С. Євдокимов, Л.А. Коломійчук, Я.В. Лопатіна, Л.С. Ничипоренко, Г.В. Садова, Т.В. Супруненко, О.В. Стополянський
- 100 Вплив рифампіцину на формування уповільненої гіперчутливості у хворих на туберкульоз легень з виявами алергії
О.М. Рекалова, О.Р. Панасюкова, Ю.О. Матвієнко, Н.І. Грабченко, С.Г. Ясирь
- 101 Адипокіни та 25(OH)D у хворих на неефективно лікований вперше діагностований туберкульоз легень із різною тяжкістю захворювання
Р.М. Ясінський

ДО УВАГИ АВТОРІВ

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



О.М. Рекалова

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

COVID-19 — нова вірусна інфекція: патогенез, діагностика, лікування

Під час пандемії нової коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 з'являється багато нових даних щодо особливостей інфекції та ведення хворих на COVID-19. У роботі представлено огляд даних, оприлюднених у літературних джерелах на початок травня 2020 р., стосовно патогенезу захворювання, клінічного перебігу, діагностики, а також світовий досвід лікування таких хворих. Більшість даних є попередніми, які представлено у відомих виданнях у відкритому доступі, зокрема досвід зарубіжних лікарів — китайських, російських, американських, британських та інших. Багато з них опубліковано в Інтернеті до офіційного видання. Описано основні уявлення про механізми проникнення вірусу в організм людини (через рецептори АПФ2, CD147, гемоглобін), патогенез захворювання (з розвитком «цитокінового шторму», ознаками руйнування лімфоцитів, зниженням кількості CD4⁺ та CD8⁺ Т-лімфоцитів у крові), ознаки тяжкого перебігу інфекції, основні клінічні характеристики COVID-19, пов'язані з патогенезом (гострий респіраторний дистрес-синдром, синдром позалегенового системного гіперзапалення з клінічною картиною васкуліту з гіперкоагуляцією та пошкодженням багатьох органів). Коротко описано основні підходи до діагностики, недоліки діагностичних методів (з чутливістю ПЛР-методів 50–79 %, строки використання тестів на імуноглобуліни). Також охарактеризовано основні медикаментозні методи терапії, які використовують і розробляють. Представлено коротке описання актуальних противірусних (препарати на основі хлорохіну, лопінавір/ритонавір, фавіпіравір, ремдесивір, інтерферони, переливання плазми), протизапальних (моноклональні антитіла, кортикостероїди) засобів, їхні можливі побічні ефекти, ефективність та перспективи використання.

Ключові слова

Коронавірус, COVID-19, патогенез, діагностика, лікування.

Одинадцятого березня 2020 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила пандемію нового небезпечного захворювання — COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019). Початок перших спалахів нової коронавірусної інфекції COVID-19 був відзначений в місті Ухані китайської провінції Хубей наприкінці 2019 р. [46, 74, 102]. Міжнародний комітет з таксономії вірусів надав офіційну назву збудника інфекції — SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2). Вірус зарахований до II групи патогенності, як і деякі інші представники цього сімейства (вірус SARS-CoV, MERS-CoV).

Новий коронавірус SARS-CoV-2, який генетично на 80 % схожий із SARS-CoV, вважається етіологічним агентом цього нового захворювання, яке часто викликає тяжке ураження легень [102]. Чотири з 38 членів сімейства *Coronaviridae* постійно циркулюють у популяції людей і зазвичай викликають легкі респіраторні захворювання [25].

Коронавірусна інфекція взагалі є зооантропонозною, яка виникла внаслідок передачі від тварин до людини. Кажанів розглядають як потенційний природний резервуар SARS-CoV-2, а панголінів (плацентарних ссавців) — як можливого проміжного господаря вірусу [95, 98].

До сімейства коронавірусів зараховують також небезпечні віруси SARS-CoV і MERS-CoV,

що викликають тяжкий гострий респіраторний синдром SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) і близькосхідний респіраторний синдром MERS (Middle East respiratory syndrome) та поширюються між людьми переважно шляхом внутрішньолікарняної передачі [29, 32, 53]. SARS з'явився в 2002 р. в провінції Гуандун, Китай (природні резервуарні господарі — підковоподібні кажани), та його подальше поширення призвело до 774 смертей (з 8096 захворілих осіб). Із 2004 р. нових випадків атипової пневмонії, спричиненої SARS-CoV, не зареєстровано. Коронавірус MERS-CoV з'явився в 2012 р. [32]. Основним його природним резервуаром є одногорбі верблюди, і всі випадки захворювання географічно асоційовані з Аравійським півостровом (82 % випадків зареєстровано в Саудівській Аравії). На 31.01.2020 р. зареєстровано 866 летальних випадків (на 2519 випадків інфекції). MERS-CoV продовжує циркулювати і викликати нові випадки захворювання.

Особливістю коронавірусу SARS-CoV-2 є його швидке поширення світом: за 4 міс, за даними Unian [<https://www.unian.net/world/10926212-koronavirus>], на початок травня 2020 р. вже в 197 країнах світу інфіковано понад 4 млн осіб, померли понад 280 тис. пацієнтів. Найбільше загинув у США — 80 тис., Італії — 30 тис., Іспанії — 26 тис., у Франції — 26 тис., у Великобританії — 30 тис., в Україні — 380 осіб (серед них — 16 медиків). У квітні 2020 р. на 17 сторінках Medscape в «In Memoriam: Healthcare Workers Who Have Died of COVID-19» у скорботному списку було понад 400 загинув від інфекції медиків.

Передача інфекції відбувається повітряно-крапельним (при кашлі, чханні і розмові, поцілунках, крапельки зазвичай розлітаються на 2 м і не затримуються в повітрі), повітряно-пиловим і контактним (якщо людина торкається зараженої поверхні, а потім торкається очей, носа чи рота) шляхами [62].

Патогенез. Зв'язування вірусу з рецепторами клітин-господарів є важливим фактором патогенезу інфекції.

А. Початковим етапом зараження є проникнення SARS-CoV-2 в клітини-мішені, які мають рецептори ангіотензинперетворюючого ферменту 2 типу (АПФ2, Angiotensin Converting Enzyme 2 — ACE2) [43]. Рецептори до АПФ2 є на клітинах дихального тракту, особливо альвеолярних епітеліальних клітинах, нирок, стравоходу, сечового міхура, клубової кишки, серця, судин, центральної нервової системи, а також вони є ко-рецептором для поглинання поживних речовин епітеліальними клітинами кишечника, зо-

крема для резорбції амінокислот з їжею, що має важливе значення для фекально-оральної передачі вірусу [94], та на альвеолярних клітинах 2 типу в легенях, які є першою досяжною мішенню вірусу, що визначає розвиток пневмонії [100].

Б. Встановлено, що вірус для проникнення в клітини людини використовує також шиповий білок SP, за допомогою якого взаємодіє з білком господаря базигіном (CD147) [76]. Базигін є індуктором позаклітинної матричної металопротеїнази (EMMPRN), трансмембранним глікопротеїном надсімейства імуноглобулінів, що регулює кілька різних функцій, зокрема активацію лімфоцитів [66, 92]. Він експресується багатьма типами клітин, зокрема епітеліальними та ендотеліальними, а також лейкоцитами, еритроцитами, та є рецептором, який необхідний для інвазії в еритроци малярійного плазмодія. Меплазумаб, гуманізоване антитіло до CD147, було випробувано у 17 пацієнтів із пневмонією SARS-CoV-2 з позитивним результатом [12].

В. Можливість зв'язування SARS-CoV-2 з гемоглобіном.

Дослідження показали, що рівень гемоглобіну був значно зниженим у пацієнтів з тяжкою формою захворювання порівняно з тими, у кого вона протікала легше або безсимптомно, а прогресуюче зниження концентрації гемоглобіну відображає прогресування захворювання [58].

Дійсно, комп'ютерний аналіз функцій біологічних структур вірусу продемонстрував, що деякі його речовини і білки (*orf1ab*, *ORF3a* та *ORF10*) можуть зв'язуватись в еритроцитах хворого з гемом на 1-бета-ланцюзі гемоглобіну, що сприяє дисоціації заліза з утворенням порфірину (гем без заліза) [79]. Це призводить до зменшення кількості гемоглобіну з неможливістю повноцінного газообміну в легенях, порушеннями метаболізму та запаленням легеневої тканини з рентгенологічним симптомом матового скла. Вільне залізо при цьому проявляє токсичні властивості і сприяє посиленню запалення. Також було встановлено, що хлорохін може перешкоджати цим вірусним структурам атакувати гем з утворенням порфірину, полегшуючи симптоми ураження легень. Показано можливість препарату фавіпіравір запобігати потраплянню вірусу в клітини господаря та нейтралізувати порфірини.

Г. Неадекватна реакція імунної системи на вірусну інфекцію — «цитокіновий шторм» з ознаками руйнування лімфоцитів.

Встановлено, що поширеною імунопатологічною подією для інфекцій SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, грипу H1N1, H1N5 з тяжким ураженням легень є гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), який є основною при-

чиною летальних випадків [6, 7, 46, 88]. Одним з основних механізмів ГРДС є «цитокіновий шторм» — неконтрольована надмірна системна запальна реакція, що виникає внаслідок вивільнення великої кількості прозапальних цитокінів (інтерферонів (IFN) IFN- α , IFN- γ , інтерлейкінів (IL) IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF- β тощо) та хемокінів (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 тощо), які виділяються імунними ефекторними клітинами [29, 56]. Це провокує стрімкий напад імунної системи на організм з некрозом уражених клітин, подальшим збільшенням проникності кровоносних судин, прогресуванням запалення та призводить до розвитку ГРДС, поліорганної недостатності і смерті у тяжких випадках зараження SARS-CoV-2 [88].

Водночас абсолютна кількість Т-лімфоцитів, CD4⁺ (хелперів) та CD8⁺ (цитотоксичних) Т-клітин зменшувалася в периферичній крові (на тлі їх надмірної активації з високими рівнями HLA-DR і CD38 у дубль-позитивних фракціях) майже у всіх пацієнтів з SARS-CoV-2 і була помітно нижчою у тяжких випадках зі зниженням продукції IFN- γ CD4⁺ Т-лімфоцитами, як і при інфекції SARS-CoV [14, 88].

У тяжких випадках із задишкою частіше виникали лімфопенія та гіпоальбумінемія з більш високим рівнем аланінамінотрансферази, лактатдегідрогенази, С-реактивного білка, феритину та D-димеру, а також з помітно вищими рівнями IL-2R, IL-6, IL-10 та TNF- α [21]. Спочатку зазвичай нормальний рівень прокальцитоніну в сироватці крові підвищувався при погіршенні стану хворого та приєднанні бактеріальної інфекції [22, 46, 75]. Ці процеси можуть супроводжуватися гіперкоагуляцією та дисемінованою внутрішньосудинною коагуляцією, що проявляється тромбоцитопенією, тромбозом, гангrenoю кінцівок [96].

Так, пригнічення ключових ланок імунної системи і надмірне неконтрольоване запалення з «цитокіновим штормом» відіграють важливу роль у патогенезі тяжкої коронавірусної інфекції та часто провокують розвиток ГРДС та ураження інших органів за рахунок змін мікроциркуляції, судинних порушень, можливого розвитку васкуліту.

Китайські дослідники, крім респіраторної недостатності, у критичних пацієнтів із COVID-19 визначили такі спільні риси [96]:

- 1) раптове погіршення захворювання приблизно через 1–2 тиж після початку;
- 2) значно нижчий рівень лімфоцитів, особливо природних кілерних (NK) клітин у периферичній крові (аж до зникнення);

- 3) надзвичайно високі параметри запалення, включаючи С-реактивний білок (С-РБ) та про-тизапальні цитокіни (IL-6, TNF- α , IL-8 та ін);
- 4) зруйнована імунна система з атрофічними змінами селезінки та лімфатичних вузлів, паралельно зі зниженням у них кількості лімфоцитів;
- 5) серед клітин, які інфільтрують уражені легені, переважають моноцити та макрофаги з мінімальною кількістю лімфоцитів;
- 6) клінічна картина васкуліту з гіперкоагуляцією та пошкодженням багатьох органів (синдром позалегеневого системного гіперзапалення): основний механізм ураження судин може бути зумовлений прямим пошкодженням ендотеліальних клітин вірусом, що призводить до розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, антифосфоліпідного синдрому та імітації васкуліту. При цьому вірусне навантаження у пацієнтів із тяжкими перебігом COVID-19 було до 60 разів вищим, ніж у легких випадках [52, 59].

Дані автопсії виявили, що вторинні лімфоїдні тканини були зруйновані (що дуже незвично для інших захворювань, пов'язаних із цитокіновим штормом) [96]. У всіх хворих — ознаки атрофічних змін селезінки зі зменшенням кількості лімфоцитів, вогнищевий геморагічний некроз, проліферація макрофагів, фагоцитуючі макрофаги. Аналогічні якісні та кількісні зміни стосувалися лімфатичних вузлів з ознаками атрофії та некрозом. Імуногістохімічне фарбування показало, що в селезінці та лімфатичних вузлах зменшується кількість CD4⁺ та CD8⁺ Т-клітин.

При гістологічному дослідженні легень виявляється дифузне пошкодження альвеол із внутрішньоальвеолярним набряком, гіаліновими мембранами, що вистилають контури альвеолярних ходів і альвеол, десквамовані пласти клітин альвеолярного епітелію, у частині альвеол можна виявити скупчення фібрину, у значній частині альвеол — скупчення еритроцитів, мають місце ознаки інтерстиційного запалення у вигляді клітинної інфільтрації [1]. Основні інфільтруючі клітини — моноцити та макрофаги, помірні багатоядерні гігантські клітини, але лімфоцитів дуже мало (більшість з них — CD4⁺) [96]. У клітинах альвеолярного епітелію II типу та макрофагах можуть визначатись включення вірусу, незважаючи на негативний тест ПЛР [88]. Це може свідчити про те, що «цитокіновий шторм» — первинного генезу, тобто викликаний безпосередньою дією вірусу на альвеолярні макрофаги, епітеліальні та ендотеліальні клітини з гіперпродукцією ними запальних факторів, які, імовірно, руйнують лімфоцити [39, 68].

Клінічні особливості. Час, протягом якого людина з COVID-19 є заразною, не визначений. Рівень вірусної РНК у зразках з верхніх дихальних шляхів є найвищим за 1–3 дні до появи симптомів, після появи симптомів і знижується протягом 7 днів, коли людина може бути заразною [42, 103]. У 44 % (ДІ 25–69 %) випадків зараження відбувається під час безсимптомної стадії. У середньому людина залишається заразною 10 днів після появи симптомів і дещо довше — при тяжкому перебігу хвороби. Але визначено поріг рівня вірусної РНК, нижче якого заразність є малоймовірною [81].

Інкубаційний період для COVID-19 становить 14 днів після контакту з інфекцією, причому більшість випадків виникають приблизно через 4–5 днів — 5,2 дня (ДІ 4,1–7,0) [55].

Більшість захворювань на COVID-19 є не тяжкими. Так, за оцінками Китайського центру контролю та профілактики захворювань з аналізом 44 672 підтверджених випадків інфекції тяжкість захворювання розподілялась так [86]: легка (респіраторна інфекція, можлива легка пневмонія) — у 81 %, тяжке захворювання (із задишкою, гіпоксією чи > 50 % ураження легень) — у 14 %, критичне захворювання (з дихальною недостатністю, шоком або поліорганною дисфункцією) — у 5 % хворих. Практично у всіх пацієнтів з тяжким перебігом захворювання зареєстрована прогресуюча гостра дихальна недостатність: пневмонію діагностують у 100 % хворих, а ГРДС — більше ніж у 90 % хворих. Загальний показник летальності — 2,3 % за рахунок критичних випадків.

Безсимптомний перебіг інфекції відмічено у 10–20–60 % та більше інфікованих [54, 65], причому у 50 % цих хворих на комп'ютерній томографії (КТ) може бути виявлено симптом матового скла, а у 20 % осіб цей період є пізнім інкубаційним з наступним маніфестуванням захворювання та виникненням симптомів (лихоманка, кашель, втома) [45].

Найпоширенішими клінічними ознаками на початку хвороби є [24, 37, 75]: лихоманка в 44–99 % випадків, втома — у 70 %, сухий кашель — у 59–70 %, анорексія — у 40 %, міалгії — у 35 %, задишка — у 31 %, виділення мокротиння — у 27 % хворих, зміни сприйняття запахів та смакових відчуттів — до 20–30 % випадків [35], шлунково-кишкові симптоми — до 17 %, головний біль, біль у горлі, ринорея, а також макулопапульозний, везикулярний висип на шкірі (зокрема й невеликі еритематозні елементи на стопах і пальцях ніг), переважно в дітей та молодих людей, часто перед появою інших симптомів [19].

Клінічні синдроми, пов'язані COVID-19: гостра респіраторна вірусна інфекція (ураження тільки верхніх відділів дихальних шляхів), пневмонія легкого ступеня тяжкості (без дихальної недостатності), пневмонія тяжкого ступеня (з гострою дихальною недостатністю), ГРДС, сепсис, септичний (інфекційно-токсичний) шок [1, 4]. Гіпоксемія (зниження SpO_2 менше 88 %) розвивається більше ніж у 30 % пацієнтів.

У деяких пацієнтів з початково несерйозними симптомами стан може погіршитися протягом тижня — з появою задишки, у середньому через 5–8 днів [46, 75]. Тяжкий стан може виникнути у здорових людей у будь-якому віці, але переважно в людей похилого віку, частіше за наявності таких супутніх захворювань: гіпертонія (57 %), ожиріння (41 %) [50], цукровий діабет (34 %), серцево-судинні та хронічні захворювання легень, нирок, злоякісні (гематологічні, рак легень, метастатичні захворювання) [16, 46, 89]. Рівень летальності серед осіб від 70 до 79 років і 80 років та старше становить 8 % та 15–27 % відповідно [72, 86].

ГРДС є найчастішим тяжким ускладненням у пацієнтів із COVID-19 і може проявлятися незабаром після виникнення задишки та призводити до тяжкої дихальної недостатності з летальними випадками. В умовах стаціонару це може спостерігатися у 20–40 % госпіталізованих пацієнтів із симптомами пневмонії, особливо серед пацієнтів похилого віку з цукровим діабетом, гіпертонією та іншими факторами ризику [75, 85].

Інші ускладнення охоплюють аритмію (17 %), гостре ураження серця (7 %), шок (9 %), гостру ниркову недостатність (7 % та більше) [23, 75]. Тромбоемболічні ускладнення (зокрема легенева емболія різних гілок легеневої артерії, гострий інсульт) можна спостерігати у 30 % тяжких пацієнтів, навіть у пацієнтів віком до 50 років без факторів ризику [27, 51]. Є повідомлення про розвиток синдрому Гієна–Барре, який почався через 5–10 днів після появи перших симптомів [71].

За даними ВООЗ, час одужання зазвичай становить близько 2 тиж для легких інфекцій і 3–6 тиж для тяжких форм [83].

Дані КТ грудної клітки можуть бути нормальними в ранній фазі або при легкій формі захворювання, та у 20 % хворих патологічні рентгенологічні зміни у легенях не виявляються в будь-який момент хвороби [80]. Типовою ознакою захворювання є ділянки матового скла та консолидації в легенях з двостороннім, периферичним, переважно в нижніх зонах (але, можливо, і у верхніх) поширенням. Рентгенологічна вира-

женість ураження легень збільшується з часом та максимально виражена через 10–12 днів після появи симптомів. Зворотна рентгенологічна динаміка відстає від клінічного покращення [40]. На сьогодні недостатньо даних про частоту формування та тяжкість залишкових явищ (пневмофіброзу) в легенях після перенесеної інфекції. Не рекомендовано використовувати КТ грудної клітки для скринінгу або діагностики COVID-19, а тільки для госпіталізованих пацієнтів, коли це потрібно для лікування [8].

Отже, найчастіше SARS-CoV-2 уражує верхні дихальні шляхи. Безпосередньо вірусне ураження легень призводить до вірусної пневмонії або пневмоніту, з рентгенологічним симптомом вогнищ «матового скла», що клінічно може відповідати легкій – середньої тяжкості – тяжкій вірусній пневмонії. Прогресування гіперімунних реакцій призводить до зростання запальних явищ у ділянці вірусного ураження легень та приєднання ГРДС. Це супроводжується ескалацією важкого стану хворого з можливим розвитком інших ускладнень. На тлі вірусної імуносупресії розвивається бактеріальне запалення легеневої тканини, яке потребує застосування антибіотиків. Показано, що у 50 % померлих пацієнтів з COVID-19 були вторинні бактеріальні інфекції [99], а також грибові інфекції [22]. Французькі колеги виявили маркери інвазивного аспергілозу в крові трьох осіб (33 %) з дев'яти дуже важких пацієнтів з COVID-19 [10].

Діти складають 1–5 % та більше діагностованих випадків COVID-19, зазвичай у легкій формі, видужують протягом 1–2 тиж після початку захворювання [30, 61]. Симптоми COVID-19 у дітей і дорослих схожі, але в дітей легші та менше виражені, ніж у дорослих, хоча були зареєстровані поодинокі важкі випадки [20, 69].

У дослідженні 2135 дітей з Китаю у 728 дітей (34 %) лабораторно підтвердили COVID-19, серед них 55 % випадків були легкими або безсимптомними, 40 % – середньої тяжкості (з клінічними або рентгенологічними ознаками пневмонії без гіпоксемії), 5 % – важкими (задишка, центральний ціаноз, гіпоксемія), < 1 % – критичними (ГРДС, дихальна недостатність, шок) [30, 60]. Серед 376 дітей у віці до 1 року 11 % мали важкі супутні захворювання.

До груп ризику серед дітей належать діти із супутньою патологією: хронічне захворювання легень (середньої тяжкості та тяжка астма, муковісцидоз, бронхолегенева дисплазія), серцево-судинні захворювання, імуносупресія (пов'язана з раком, хіміотерапією, променевою терапією, трансплантацією гемопоетичних клітин або органів, високими дозами глюкокортикоїдів) [16].

Інші медичні стани, які можуть збільшити ризик тяжких захворювань у дітей (на підставі досвіду дорослих): хронічне захворювання нирок (на діалізі), ендокринні розлади (цукровий діабет, значне ожиріння) [73].

Симптоми клінічного погіршення, які можуть виникнути в дитини раптово приблизно через тиждень після появи перших ознак хвороби: сильна задишка, утруднене дихання (для немовлят: хрипке дихання, ціаноз, відмова від їжі), біль або тиск у грудях, ціаноз губ, обличчя, симптоми шоку (холодна, липка, плямиста шкіра; спантеличеність, збудження; значне зниження виділення сечі) [33].

Можливо припустити, що COVID-19 менш поширений і тяжкий у дітей за таких факторів: менш сильна імунна відповідь на вірус у дітей, більш ефективний місцевий протівірусний захист (можливо, через наявність інших вірусів у слизовій з прямою конкурентною взаємодією вірус–вірус), менш виражена експресія рецептора АПФ2 [15, 61, 90].

Діагностика. У багатьох випадках через обмеженість лабораторного та рентгенологічного тестування клінічний діагноз COVID-19 можна встановити на підставі таких ознак:

- 1) наявність у хворого гарячки та/або респіраторних симптомів (кашель, задишка);
- 2) тяжке захворювання нижніх дихальних шляхів без чіткої причини;
- 3) наявність міалгії, діареї, зміни сприйняття запаху чи смаку;
- 4) мав тісний контакт (перебування тривалий час на відстані менше 2 м) із особою з підтвердженим або підозрюваним випадком COVID-19 (без засобів індивідуального захисту) протягом попередніх 14 днів, зокрема і в медичних установах [62].

Остаточний діагноз встановлюють на підставі лабораторних досліджень і насамперед на підставі виявлення генетичного матеріалу (РНК) SARS-CoV-2 шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), чутливість методу – 50–79 % [56, 84]. У всьому світі застосовують різні види ПЛР, які можуть підсилювати та виявляти різні ділянки геному SARS-CoV-2. Найефективніше виявлення SARS-CoV-2 у пізній інкубаційний період та в перші дні захворювання, коли найбільша кількість вірусів визначається на поверхні слизових оболонок [103]. До 10–30 % випадків тестування мазків методом ПЛР можуть бути хибнонегативними, що залежить від: недосконалості методики, якості реактивів (виробника), неправильного клінічного відбору проб, низького вірусного навантаження пацієнта, тривалості хвороби [31]. Отже, у типових випадках

потрібно орієнтуватися на клініко-анамнестичні та рентгенологічні дані, незважаючи на негативний лабораторний тест.

Збір зразків для ПЛР проводиться медичним працівником шляхом узяття мазків з носоглотки, ротоглотки, з передньої частини порожнини носа, при промиванні/аспірації носа або носоглотки [26]. Відхаркуване мокротиння слід збирати в пацієнтів з продуктивним кашлем; індукцію мокротиння не рекомендують. Аспірат з нижніх дихальних шляхів або бронхоальвеолярний змив слід збирати в пацієнтів, які інтубуються. Зразки нижніх дихальних шляхів мають більш високе вірусне навантаження і більшу ймовірність отримати позитивні тести, ніж зразки з верхніх дихальних шляхів [91].

Серологічні тести можуть допомогти виявити осіб, у яких починають вироблятися антитіла — IgM (ранні) та IgG (пізні). Для швидкої ранньої діагностики ці тести не використовують. У перший тиждень після початку захворювання тільки 36 % хворих мали позитивні тести на антитіла IgM [97]. У дослідженні 173 пацієнтів із COVID-19 середній час від появи симптомів до виявлення антитіл за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA) становив 5 днів для IgM (у 50–76 % хворих) і 14 днів для IgG (у 93 % хворих) [38, 81]. Отже, тести на виявлення антитіл доцільно використовувати після 14-го дня захворювання або для підтвердження перенесеної інфекції.

На практиці в Україні для виявлення імуноглобулінів у крові амбулаторно використовують швидкі хроматографічні тести (ВООЗ не рекомендує їх через проблеми точності за відсутності валідаційних досліджень [82]) та лабораторні тести на підставі імуноферментного аналізу. Чутливість та специфічність багатьох тестів є невизначеними та варіюють залежно від конкретного використовуваного тесту (виробника). Тести до IgM схильні до хибнопозитивних результатів; можливі також перехресні реакції з іншими коронавірусами.

Лікування. На сьогодні немає ефективних схвалених противірусних препаратів або вакцин для боротьби з COVID-19. Ведення пацієнтів із легкою або безсимптомною інфекцією повинно зосереджуватися на запобіганні передачі інфекції іншим та моніторингу клінічного погіршення для швидкої госпіталізації. Лікування пацієнтів, які потребують госпіталізації, полягає в забезпеченні належного контролю за інфекцією та підтримуючої допомоги: основа терапії — киснева терапія та потенційна вентиляційна підтримка, а також антикоагулянтна терапія, контроль дегідратації та використання антибіотиків широ-

кого спектра дії для лікування вторинної бактеріальної інфекції [46].

МОЗ України дозволило застосування незареєстрованих в Україні препаратів, а також застосовувати відомі препарати, в інструкції до яких не вказано лікування цього стану (*off label*) [3].

Раннє противірусне лікування може знизити частоту розвитку тяжких і критичних форм захворювання.

Хлорохін — препарат для лікування малярії та деяких інших протозойних інфекцій, має також протизапальну та імуносупресивну дію за рахунок зв'язування з нуклеїновими кислотами, інгібування створення простагландину, інгібування хемотаксису, фагоцитозу та вивільнення нейтрофілами супероксиду тощо (використовують для лікування хворих на ревматоїдний артрит і червоний вовчак). Виявив противірусну дію проти вірусів ВІЛ, Марбурга, Зіка, Денге, Еболи, SARS-CoV (імовірно, перешкоджає проникненню вірусу в клітину та його реплікації) [96]. Його похідне — гідроксихлорохін — схожий за структурою і механізмом дії з хлорохіном, але має меншу токсичність і більш виражений противірусний ефект. На сьогодні неможливо підтвердити або виключити позитивний вплив препаратів хлорохіну і гідроксихлорохіну на клінічне прогресування COVID-19 [11].

Препарати на основі хлорохіну призначають по 600 мг (10 мг/кг) при встановленні діагнозу та надалі — 300 мг (5 мг/кг) двічі на день до 5 днів; хлорохіну фосфат 1000 мг при встановленні діагнозу та 500 мг через 12 год, надалі 300 мг двічі на день до 5 днів [3]. Гідроксихлорохін 400 мг за підозри/встановлення діагнозу; 400 мг через 12 год; надалі 200 мг двічі на день до 5 днів. Відповідно до рекомендацій Food and Drug Administration (FDA) (March 28, 2020), використання хлорохіну фосфату і гідроксихлорохіну сульфату можливе в пацієнтів, маса тіла яких понад 50 кг.

Хлорохін і гідроксихлорохін мають кардіотоксичність (зокрема подовжують Q-T (> 480 мс). За наявності скарг на аритмію, серцебиття, біль, дискомфорт у ділянці серця, епізоди слабкості і запаморочення слід контролювати ЕКГ та за необхідності призначати бета-адреноблокатори.

Відмічено, що комбінація азитроміцину (напівсинтетичного антибіотика з групи макролідів) з гідроксихлорохіном підсилює противірусний ефект останнього з більш швидким падінням вірусного навантаження в носоглотці [34]. Але ефективність додавання азитроміцину до цих препаратів залишається невизначеною. З огляду на кумулятивний ефект гідроксихлорохіну й азитроміцину на серцеву діяльність є підвищений ризик

виникнення пролонгації інтервалу Q-T та аритмій при їх комбінації в пацієнтів з групи ризику.

Лопінавір/ритонавір є комбінацією інгібіторів протеази для лікування ВІЛ-інфекції та був застосований при лікуванні хворих на MERS-CoV. Методом комп'ютерного моделювання було передбачено його спроможність пригнічувати активність протеази SARS-CoV-2 (ендопептидази С30, неструктурного протеїну Nsp5). Однак його ефективність при COVID-19 не доведено, хоча не виключає позитивного впливу на смертність та клінічне покращення. Призначають по 400/100 мг (2 таблетки по 200/50 мг) двічі на день протягом 14 днів [3]. Майже 14 % хворих, які одержували курс лопінавіру/ритонавіру були не здатні завершити повний 14-денний курс прийому через шлунково-кишкові побічні явища (анорексія, нудота, дискомфорт у животі, діарея, гострий гастрит), шкірні висипання та ризик пошкодження печінки, панкреатиту, пролонгації Q-T [17]. Тому застосування препарату в монотерапії може бути рекомендовано тільки за наявності протипоказань до призначення хлорохіну або гідроксихлорохіну.

Китайськими лікарями як основний режим був застосований лопінавір/ритонавір (2 капсули, кожні 12 год) у поєднанні з арбідолом (200 мг кожні 12 год), а також інтерферонові інгаляції (у палатах з негативним тиском через можливість зараження) [5]. При непереносності лопінавіру/ритонавіру використовували менш токсичний *дарунавір/кобіцистат* (препарат для лікування ВІЛ-інфікованих хворих) (1 таблетка на добу) або фавіпіравір (початкова доза 1600 мг, потім — 600 мг 2 рази на добу). Одночасне застосування трьох і більше противірусних препаратів не рекомендувалось.

Як показали дослідження *in vitro*, активність дарунавіру проти SARS-CoV-2 не виявилась у клінічно значущих концентраціях [11]. Продовжуються його дослідження в клінічних випробуваннях, які поки що є неоднозначними.

Фавіпіравір (розроблений у Японії для лікування грипу) рекомендують приймати 1-й день 1600 мг, потім 2–3 рази на день 600 мг на добу протягом 5–14 днів [3]. Показана можливість фавіпіравіру запобігати вірусу потрапляти в клітини господаря через вільні порфірини [79].

Ремдесивір, аналог аденозину, який може через РНК-залежну РНК-полімеразу блокувати синтез вірусної РНК, є перспективним противірусним препаратом проти широкого кола вірусів РНК (включаючи віруси SARS, MERS-CoV, Ебола тощо) у культивованих клітинах мишей та приматів [78]. На моделі з макаками-резус було показано, що профілактичне лікування ремдесивіром за 24 год до інокуляції вірусу повністю запобігло індукованому MERS-CoV клінічному захворюванню [78]. Показано, що при внутрішньовенному введенні ремдесивіру може мати потенційний захист від SARS-CoV-2 [44]. Було встановлено, що ремдесивір та хлорохін ефективно інгібують SARS-CoV-2 [77]. У США проводять кілька клінічних випробувань з цим препаратом. Дозування ремдесивіру (в умовах клінічного дослідження): ударна доза 200 мг (внутрішньовенно, протягом 30 хв); 100 мг один раз на день від 2 до 10 днів.

Рекомбінантний інтерферон бета-1b (має противірусну та імуномодулюючу дію, застосовується для лікування розсіяного склерозу) може застосовуватись парентерально (підшкірно) [1], але, враховуючи його протизапальну дію, потребує ретельної оцінки користь/ризик у рамках клінічних випробувань. Більш безпечним є місце застосування в ніс крапель рекомбінантного інтерферону альфа, який володіє імуномодулюючим, протизапальним і противірусним ефектом, для зниження вірусного навантаження на початкових стадіях хвороби, полегшення симптомів і зменшення тривалості хвороби. Китайські лікарі використовували в різних комбінаціях: інгаляції через небулайзер інтерферонів альфа, інтерферон-бета в поєднанні з ремдесивіром та хлорохіном (із задовільним ефектом) [67].

Оскільки в патогенезі ГРДС унаслідок інфекції COVID-19 велику роль відіграє надмірна реакція імунної системи з гіперпродукцією запальних факторів, використання моноклональних антитіл, спрямованих проти конкретних запальних цитокінів/хемокінів (наприклад, тоцилізумаб (інгібітор ІЛ-6), анакінра (антагоніст рецепторів ІЛ-1), інгібітори TNF тощо) разом з іншими антивірусними методами терапії може сприятливо впливати на пацієнтів із COVID-19 [87, 96].

Тоцилізумаб — інгібітор рецепторів ІЛ-6, який використовують для лікування ревматоїдного артриту. 30.08.2017 р. у США було схвалено тоцилізумаб для лікування тяжкого синдрому вивільнення цитокінів унаслідок застосування химерного антигенного рецептора Т-клітин (CART), що загрожує життю. Ретроспективно відмічено значне підвищення рівня ІЛ-6 у групі пацієнтів із COVID-19, які не вижили [99]. Тоцилізумаб більше інших використовувався в Китаї при ГРДС у пацієнтів з COVID-19 при високому рівні цитокінів і дав змогу досягти нормалізації температури, покращення стану і потреби в кисні після одноразового введення препарату. Найкращі результати спостерігалися в більш ранні строки введення препарату (з 8-го по 14-й день з початку захворювання при рапто-

вому зростанні симптомів погіршення). Тоцилізумаб рекомендують вводити по 4–6 мг/кг, рекомендована доза – 400 мг, введення дози впродовж 1 год на 100 мл 0,9 % фізіологічного розчину [3]. За потреби – повторно через 12 год. Максимальна курсова доза – 3 введення (у середньому на пацієнта – 3 флакони по 400 мг/20 мл).

Оскільки рецепторами для вторгнення вірусу SARS-CoV-2 шляхом ендцитозу може бути білок клітинної поверхні АПФ2, встановлено, що одним з регуляторів ендцитозу є АПФ2-асоційована протеїнкіназа 1 (ААК1). Інгібітори ААК1 можуть перешкоджати проходженню вірусу в клітини і можуть бути корисними для запобігання вірусним інфекціям. Баріцитиніб, інгібітор JAK та інгібітор ААК1 (застосовується для лікування ревматоїдного артрити) був запропонований для лікування COVID-19, враховуючи його відносну безпеку [96].

При застосуванні протизапальної терапії оцінка співвідношення ризику та користі є критичним питанням, оскільки [96]: 1) протизапальні препарати (наприклад, кортикостероїди) можуть затримати елімінацію вірусу та збільшити ризик вторинної інфекції, особливо за наявності порушень імунної системи; 2) біологічні агенти, які націлені на протизапальні цитокіни, можуть інгібувати лише один фактор, але не стримувати при цьому «цитокіновий шторм» і, отже, бути не дуже ефективними; 3) деякі протизапальні препарати (наприклад, баріцитиніб – інгібітор JAK) паралельно блокують вироблення інтерферону, який є дуже важливим для боротьби з вірусом; 4) не визначений оптимальний час введення таких засобів – найкращі результати спостерігались при швидкому початку протизапальної терапії одразу після погіршення.

У Китаї був застосований також метод плазмаобміну в поєднанні з плазмовою адсорбцією або подвійною плазмовою молекулярною адсорбцією, перфузією і фільтрацією при лікуванні тяжкої і критичної коронавірусної пневмонії [5]. Застосування методу сприяло поліпшенню насичення крові киснем, помітно знижувало рівні в сироваткових цитокінів (IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α) та значно скорочувало час перебування тяжкохворих пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії.

Незважаючи на широке використання кортикостероїдів з метою зменшення гіперімунних реакцій під час спалаху атипової пневмонії в 2003 р., а також на підставі аналізу 15 досліджень не одержано переконливих даних про те, що введення стероїдів на ранніх стадіях ГРДС контролює розвиток процесу (низька вірогідність доказів), але при цьому можлива затримка

кліренсу вірусу, що призводить до погіршення захворювання [86]. З іншого боку, своєчасне вживання глюкокортикоїдів може покращити ранню лихоманку, сприяти розсмоктуванню пневмонії та отримувати кращу оксигенацію [96]. В одному невеликому клінічному дослідженні у 24 пацієнтів, у яких було використано низьку дозу метилпреднізолону протягом 2 днів, показано можливе покращення ГРДС.

Кортикостероїди в невеликих дозах короткочасно широко використовувались у Китаї для запобігання розвитку ГРДС у пацієнтів з пневмонією, особливо при тяжких формах [5]. Показаннями до їх застосування були критична стадія захворювання, стійко висока температура (вище 39 °С), швидке прогресування процесу (понад 50 % площі ураження легень за 48 год); рівень IL-6 у крові вище ≥ 5 U/LN. Китайські лікарі рекомендують початковий прийом метилпреднізолону в дозі 0,75–1,5 мг/кг внутрішньовенно один-два рази в день зі зниженням до 20 мг на добу під контролем температури тіла, насичення крові киснем, рівня С-реактивного білка, цитокінів. Дозування метилпреднізолону повинно бути зменшено вдвічі кожних 3–5 днів при поліпшенні стану.

Однак більшість спеціалістів вважають, що потребує уточнення потенційна шкода, яка може супроводжувати їх застосування. Рекомендують використовувати кортикостероїди в контексті клінічних випробувань. У наказі МОЗ України від 28.03.2020 р. № 722 заборонено давати системні кортикостероїди для лікування вірусної пневмонії або ГРВІ, якщо вони не показані з іншої причини [4].

Застосування антибіотиків є доцільним за наявності ознак приєднання до інфекції COVID-19 бактеріальної інфекції.

На підставі перших спостережень за хворими на COVID-19 було зроблено попереднє припущення, що нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) можуть призвести до більш тяжкого перебігу COVID-19. Але досі доказів негативного впливу нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у хворих на COVID-19 не одержано, і клінічні випробування тривають [9].

Одержано дані про те, що застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецептора ангіотензину може збільшувати експресію АПФ2, що допускає ймовірність, що приймання цих препаратів може полегшити зараження вірусом. Однак на сьогодні відсутні дані, що підтверджують цю гіпотезу. Тому кардіологи рекомендують в умовах пандемії COVID-19 продовжувати застосування цих препаратів за наявними показаннями, оскільки це є життєво важливим для

підтримки рівня артеріального тиску, щоб знизити ризик серцевого нападу, інсульту [11, 13].

Описано позитивні випадки швидкого одужання після переливання плазми, одержаної від реконвалесцентів: порівняно з 30 % рівнем смертності в контролі (3/10) смертність серед пацієнтів, які отримували реконвалесцентну плазму COVID-19, не реєструвалася [11]. У Шанхаї лікарі виділили плазму крові від клінічно одужаних пацієнтів COVID-19 та ввели її тяжким пацієнтам, які показали позитивні результати при швидкому одужанні. Але поки це питання також залишається відкритим з рекомендаціями використовувати плазму в рамках клінічних випробувань. Є також деякі ризики, пов'язані з використанням реконвалесцентної плазми або антитіл: гостре пошкодження легені, пов'язане з переливанням крові, або (теоретично) – ризик антитілозалежного посилення інфекції, яке може виникати при низці вірусних захворювань у вигляді посилення захворювання за наявності певних антитіл [70].

Потенційна корисність внутрішньовенного імуноглобуліну для лікування COVID-19 на сьогодні невідома. Про його застосування повідомлялося в кількох пацієнтів з COVID-19 [18], але необхідні дослідження, щоб визначити його роль у лікуванні інфекції. Зокрема заплановані клінічні випробування українського біовену при COVID-19.

Моноклональні антитіла, що нейтралізують SARS-CoV (m396, CR3014 тощо), також досліджуються в рамках клінічних випробувань для лікування SARS-CoV-2 [56].

Ефективні вакцини проти SARS-CoV-2 мають важливе значення для зменшення ступеня тяжкості захворювання та контролю передачі коронавірусу. Існує кілька стратегій вакцинації проти випробовуваної SARS-CoV, MERS-CoV на тваринах, включаючи живий атенуований вірус, вірусні вектори, інактивованій вірус, субодиночні вакцини, рекомбінантну ДНК та вакцини проти білків [36]. На сьогодні в багатьох країнах ведеться розробка декількох типів вакцин проти COVID-19, проте дозволені до застосування препарати відсутні.

Оцінюються різні антивірусні засоби (нафамостат, нітазоксанид, рибавірин, пенцикловір, фавіпіравір, ритонавір, ААК1, барицитиніб, арбідол), які показали помірні результати при тестуванні на інфекцію в пацієнтів *in vitro* або при лікуванні інших коронавірусних інфекцій [67]. Є спроби використання аналогів нуклеозидів (рибавірин, галадесивір [28]) та їхніх комбінацій з інтерфероном [11], інгібіторів нейрамінідази, уміфеновіру, інгібіторів синтезу

ДНК (тенофовір, дизопроксил, ламівудин), пептидів на основі ACE2 (блокування зв'язування вірусного S-білка з АПФ2 [57]), нових інгібіторів вінілсульфонової протеази, тейкопланіну тощо [52].

Показано, що рекомбінантний людський ACE2 (rhACE2; APN01, GSK2586881) був безпечним при застосуванні в клініці, не мав негативних гемодинамічних ефектів у здорових добровольців та у невеликій когорті пацієнтів із гострим респіраторним дистрес-синдромом [41, 49, 93]. Введення ACE2 (APN01) швидко знижувало рівень протеолітичного цільового пептиду ангіотензину II з тенденцією до зниження концентрації IL-6 у плазмі крові.

Розроблений у Японії інгібітор серинової протеази *camostat mesylate*, який блокує активність TMPRSS2 (активується при зв'язуванні вірусу з АПФ2), досліджують для лікування тяжких хворих з SARS-CoV-2 [48, 101].

Хімотрипсиноподібні (3С-подібні протеази, 3CLpro) і папаїноподібні протеази (PLP) – це неструктурні білки, які мають важливу функцію для коронавірусної реплікації та можуть гальмувати вроджені імунні відповіді господаря. Інгібітори 3CLpro (ціансерин, флавоноїди) та інгібітори PLP (діарилгептаноїди) є іншими привабливими варіантами боротьби із SARS-CoV-2 [56]. Їхню ефективність вивчають.

Противірусна активність виявлена при застосуванні в інгаляціях через небулайзер антисептика з групи поверхнево-активних речовин препарату декаметоксин [2]. У досліджах на культурі тканин і на експериментальних тваринах доведено здатність декаметоксину зупинити репродукцію вірусів грипу А і В, вірусу простого герпесу. Одержані дані розкривають перспективу профілактичного використання декаметоксину в період вірусних епідемій.

Осельтамівір – інгібітор нейрамінідази (для профілактики та лікування грипу) використовувався в комбінації противірусної терапії в Ухані [5], але неясно, як він буде діяти проти коронавірусів, враховуючи, що вони не містять такий фермент. Рекомендують застосовувати тільки у пацієнтів, інфікованих вірусом грипу.

Уміфеновір (противірусний засіб, що специфічно пригнічує віруси грипу А та В через взаємодію з гемаглютиніном вірусу, перешкоджає злиттю ліпідної оболонки вірусу і клітинних мембран) застосовують у пацієнтів з COVID-19, проте відсутні докази його ефективності і безпеки [1].

Відзначимо, що низка препаратів, які вважали ефективними на підставі досліджень *in vitro* або в експерименті, в подальшому в клінічних дослідженнях не показали ефективності [47].

Антикоагулянтна терапія є необхідною для профілактики тромбозу, тромбоемболії та інших подібних ускладнень. Критерієм її призначення може бути тромбоцитопенія, підвищення рівня Д-димера (в кілька разів вище норми), збільшення протромбінового часу, а також ризик розвитку коагулопатії, який був стратифікований за шкалою сепсисіндукованої коагулопатії [1]. Серед антитромботичних засобів для лікування COVID-19 у дорослих використовують нефракціонований гепарин, далтепарин, надропарин кальцію, еноксапарин натрію, фондапаринукс натрію.

Було показано, що в країнах, де не проводиться вакцинація БЦЖ, більш висока захворюваність та смертність від COVID-19 (Італія, Нідерланди, США) [63, 64]. Чи дійсно є такий зв'язок, ще належить з'ясувати. Але давно відомі неспецифічні імуностимулюючі властивості цієї вакцини, яку раніше застосовували в імунології для оцінки функціональної спроможності Т-лімфоцитів *in vitro*, а також у вигляді препарату для імунотерапії раку сечового міхура.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Временные методические рекомендации «Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версия 6: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf.
2. Гумениук М.І., Гумениук Г.Л., Опімах С.Г. Ефективність декаметоксину проти складних вірусів, незалежно від їх антигенної будови: перспективи використання при сучасних вірусних захворюваннях дихальних шляхів // Актуальна інфектологія.— 2020.— № 1 (8).— С. 36–44. doi: 10.22141/2312-413x.8.12020.196168.
3. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ від 2 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 10 квітня 2020 року № 852): Протокол надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19). <https://dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/>.
4. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ від 28 березня 2020 року № 722 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 09 квітня 2020 року № 827 та від 23.04.2020 № 953): Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)». <https://dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/>.
5. Рекомендації щодо проведення клінічних випробувань у зв'язку з поширенням коронавірусної інфекції / Справочник по профилактике и лечению COVID-19 (Первая клиническая больница, Медицинский факультет университета Чжэцзян).— 69 с. <https://dec.gov.ua/announcement/do-uvagy-zayavnykiv-ta-doslidnykiv/>.
6. Фещенко Ю.І., Белослудцева К.О., Голубовська О.А. та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика».— К.: Національна академія медичних наук України, 2019.— 94 с.
7. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л. та ін. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа // Пульмонология.— 2014.— № 5.— С. 11–19. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-11-19.
8. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection> (Accessed on April 01, 2020).
9. Adnet F, Schwok S.A. Efficacy of Addition of Naproxen in the Treatment of Critically ill Patients Hospitalized for COVID-19 Infection (ENACOVID). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325633>.
10. Alanio A., Delliere S., Fodil S. et al. High Prevalence of Putative Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill COVID-19 Patients (April 14, 2020) // SSRN. <https://ssrn.com/abstract=3575581> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3575581> SSRN. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3575581#_XpW1fnwqf8Y.twitter.
11. Bhimraj A. et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 // IDSA. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
12. Bian H. et al. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial // medRxiv.— 2020. doi: 10.1101/2020.03.21.20040691.
13. Bozkurt B., Kovacs R., Harrington B. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19 // ACC News Story.— 2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>.
14. Braun J. et al. Presence of SARS-CoV-2 reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors // medRxiv.— 2020. doi: 10.1101/2020.04.17.20061440.
15. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? // Acta Paediatr.— 2020.— Vol. 109.— P. 1082–1083. doi: 10.1111/apa.15271.
16. Chow N., Gierke R., Fleming-Dutra K. et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12 — March 28, 2020 // MMWR.—

- 2020.— Vol. 69 (13).— P. 382–386 doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
17. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 // *N. Engl. J. Med.*— 2020.— Vol. 382 (19).— P. 1787–1799 doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
 18. Cao W., Liu X., Bai T. et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019 // *Open Forum Infect. Dis.*— 2020.— Vol. 7 (3).— P. 102. doi: 10.1093/ofid/ofaa102.
 19. Casa C.G., Catala A., Hernandez G.C., et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases // *Br. J. Dermatol.*— 2020. doi: 10.1111/bjd.19163.
 20. Castagnoli R., Votto M., Licari A. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review // *JAMA Pediatr.*— 2020. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467.
 21. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // *J. Clin. Invest.*— 2020.— Vol. 130 (5).— P. 2620–2629. doi: 10.1172/JCI113724.
 22. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet.*— 2020.— Vol. 395.— P. 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
 23. Chen T., Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study // *BMJ.*— 2020.— Vol. 368.— 14 p. doi: 10.1136/bmj.m1091.
 24. Cheung K.S., Hung I.F., Chan P.P. et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis // *Gastroenterol.*— 2020. pii: S0016-5085(20)30448-0. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
 25. Corman V.M., Lienau J., Witzentz M. Coronaviruses as the cause of respiratory infections // *Internist (Berl.)*.— 2019.— Vol. 60.— P. 1136–1145.
 26. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Test for Patient At-Home Sample Collection. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-test-patient-home-sample-collection>.
 27. Danzi G.B., Loffi M., Galeazzi G., Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? // *Eur. Heart J.*— 2020.— Vol. 41 (19).— P. 1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
 28. De Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections // *Chem. Asian J.*— 2019.— Vol. 14.— P. 3962–3968. doi: 10.1002/asia.201900841.
 29. De Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses // *Nat. Rev. Microbiol.*— 2016.— Vol. 14.— P. 523–534. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
 30. Deville J.G., Song E., Ouellette C.P. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Considerations in children. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-considerations-in-children>.
 31. Fang Y., Zhang H., Xie J. et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR // *Radiology.*— 2020.— P. 200432. doi: 10.1148/radiol.2020200432.
 32. Fehr A.R., Channappanavar R., Perlman S. Middle East Respiratory Syndrome: Emergence of a Pathogenic Human Coronavirus // *Annu. Rev. Med.*— 2017.— Vol. 68.— P. 387–399.
 33. Gandhi R.T., Lynch J.B., Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19 // *N. Engl. J. Med.*— 2020. doi: 10.1056/NEJMcp2009249.
 34. Gautret P., Lagier J.C., Parola P. et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study // *Travel. Med. Infect. Dis.*— 2020.— Vol. 34.— P. 101663. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663.
 35. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F. et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study // *Clin. Infect. Dis.*— 2020. pii: ciaa330. doi: 10.1093/cid/ciaa330.
 36. Graham R.L., Donaldson E.F., Baric R.S. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses // *Nat. Rev. Microbiol.*— 2013.— Vol. 11 (12).— P. 836–848. doi: 10.1038/nrmicro3143.
 37. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.*— 2020.— Vol. 382 (18).— P. 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
 38. Guo L., Ren L., Yang S. et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) // *Clin. Infect. Dis.*— 2020. pii: ciaa310. doi: 10.1093/cid/ciaa310.
 39. Guo X., Thomas P. New fronts emerge in the influenza cytokine storm // *Semin. Immunopathol.*— 2017.— Vol. 39 (5).— P. 541–550. doi: 10.1007/s00281-017-0636-y.
 40. Han X., Cao Y., Jiang N. et al. Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) Progression Course in 17 Discharged Patients: Comparison of Clinical and Thin-Section CT Features During Recovery // *Clin. Infect. Dis.*— 2020. pii: ciaa271. doi: 10.1093/cid/ciaa271.
 41. Haschke M., Schuster M., Poglitsch M. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Recombinant Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Healthy Human Subjects // *Clin. Pharmacokinet.*— 2013.— Vol. 52.— P. 783–792. doi: 10.1007/s40262-013-0072-7.
 42. He X., Lau E.H.Y., Wu P. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 // *Nat. Med.*— 2020.— Vol. 26 (5).— P. 672–675. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.
 43. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor // *Cell.*— 2020.— Vol. 181 (2).— P. 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
 44. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States // *N. Engl. J. Med.*— 2020.— Vol. 382 (10).— P. 929–936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
 45. Hu Z., Song C., Xu C. et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China // *Sci. China Life Sci.*— 2020.— Vol. 63 (5).— P. 706–711. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4.
 46. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.*— 2020.— Vol. 395.— P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 47. Kalil A.C. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics // *JAMA.*— 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4742.
 48. Kawase M., Shirato K., van der Hoek L. et al. Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry // *J. Virol.*— 2012.— Vol. 86.— P. 6537–6654.
 49. Khan A., Benthin C., Zeno B. et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care.*— 2017.— Vol. 21 (1).— P. 234. doi: 10.1186/s13054-017-1823-x.
 50. Kincaid E. COVID-19 Daily: HCQ Hospital Protocols, ED Physician Death // *Medscape.*— April 24, 2020. <https://www.medscape.com/viewarticle/929383>.
 51. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb. Res.*— 2020. pii: S0049-3848(20)30120-1. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
 52. Lai C.C., Liu Y.H., Wang C.Y. et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths // *J. Microbiol. Immunol. Infect.*— 2020. pii: S1684-1182(20)30040-2. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
 53. Lau S.K. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-

- like virus in Chinese horseshoe bats. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2005.— Vol. 102.— P. 14040–14045.
54. Lavezzo E., Franchin E., Ciavarella C. et al. Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy // *medRxiv.*— 2020. doi: 10.1101/2020.04.17.20053157.
 55. Li Q., Guan X., Wu P. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia // *N. Engl. J. Med.*— 2020.— Vol. 382.— P. 1199–1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
 56. Li X., Geng M., Peng Y. et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 // *J. Pharm. Anal.*— 2020.— Vol. 10 (2).— P. 102–108. doi: 10.1016/j.jpaha.2020.03.001.
 57. Li W., Moore M.J., Vasilieva N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // *Nature.*— 2003.— Vol. 426.— P. 450–454. doi: 10.1038/nature02145.
 58. Lippi G., Mattiuzzi C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019 // *Hematol. Transfus. Cell. Ther.*— 2020. pii: S2531-1379(20)30029-8. doi: 10.1016/j.htct.2020.03.001.
 59. Liu Y., Yan L.M., Wan L. et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19 // *Lancet Infect. Dis.*— 2020. pii: S1473-3099(20)30232-2. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2.
 60. Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 Infection in Children // *N. Engl. J. Med.*— 2020.— Vol. 382.— P. 1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
 61. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults // *Acta Paediatr.*— 2020.— Vol. 109 (6).— P. 1088–1095. doi: 10.1111/apa.15270.
 62. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>.
 63. Miller A., Reandelar M.J., Fasciglione K. et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study // *medRxiv.*— 2020. doi: 10.1101/2020.03.24.20042937.
 64. Miyasaka M. Is BCG vaccination causally related to reduced COVID-19 mortality? // *EMBO Mol. Med.*— 2020. doi: 10.15252/emmm.202012661.
 65. Mizumoto K., Kagaya K., Zarebski A., Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020 // *Euro Surveill.*— 2020.— Vol. 25 (10). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
 66. Muramatsu T. Basigin (CD147), a multifunctional transmembrane glycoprotein with various binding partners // *J. Biochem.*— 2016.— Vol. 159 (5).— P. 481–490. doi: 10.1093/jb/mvv127.
 67. Shereen M.A., Khan S., Kazmi A. et al. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses // *J. Adv. Res.*— 2020.— Vol. 24.— P. 91–98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005.
 68. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P. et al. Cytokine release syndrome // *J. Immunother. Cancer.*— 2018.— Vol. 6.— P. 56.
 69. Swenson K. New D.C. hospital numbers suggest kids do face some risk of coronavirus hospitalization // *Washington Post.*— 2020. https://www.washingtonpost.com/local/new-de-hospital-numbers-suggest-kids-do-face-some-risk-of-coronavirus-hospitalization/2020/04/25/5e78c268-86fe-11ea-878a-86477a724bdb_story.html.
 70. ter Meulen J., Bakker A.B., van den Brink E.N. et al. Human monoclonal antibody as prophylaxis for SARS coronavirus infection in ferrets // *Lancet.*— 2004.— Vol. 363 (9427).— P. 2139–2141.
 71. Toscano G., Palmerini E., Ravaglia S. et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 // *N. Engl. J. Med.*— 2020. doi: 10.1056/NEJMc2009191.
 72. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020 // *Morb. Mortal. Wkly Rep.*— 2020.— Vol. 69 (12).— P. 343–346. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2.
 73. United States National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
 74. Wang C. et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern // *Lancet.*— 2020.— Vol. 395.— P. 470–473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
 75. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.*— 2020.— Vol. 323 (11).— P. 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
 76. Wang K. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein // *bioRxiv.*— 2020. doi: 10.1101/2020.03.14.988345.
 77. Wang M., Cao R., Zhang L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro // *Cell Res.*— 2020.— Vol. 30 (3).— P. 269–271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
 78. Warren T.K., Jordan R., Lo M.K. et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys // *Nature.*— 2016.— Vol. 531 (7594).— P. 381–385.
 79. Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism // *ChemRxiv.*— 2020. doi: 10.26434/chemrxiv.11938173.v7.
 80. Wong H.Y.F., Lam H.Y.S., Fong A.H. et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients // *Radiology.*— 2020.— P. 201160. doi: 10.1148/radiol.2020201160.
 81. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 // *Nature.*— 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
 82. World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19.— 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>.
 83. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 May 2020. 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-may-2020>.
 84. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases.— 2020. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
 85. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern. Med.*— 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
 86. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA.*— 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
 87. Xu X., Han M., Li T. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2020. pii: 202005615. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
 88. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Resp. Med.*— 2020.— doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
 89. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir. Med.*— 2020.— Vol. 8 (5).— P. 475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
 90. Yonker L.M., Shen K., Kinane T.B. Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection // *Pediatr. Pulmonol.*— 2020.— Vol. 55.— P. 1085–1086. doi: 10.1002/ppul.24748.
 91. Yu F., Yan L., Wang N. et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients // *Clin. Infect. Dis.*— 2020. pii: ciaa345. doi: 10.1093/cid/ciaa345.

92. Yurchenko V., Constant S., Bukrinsky M. Dealing with the family: CD147 interactions with cyclophilins // *Immunology*.— 2006.— Vol. 117 (3).— P. 301–309. doi: 10.1111/j.1365-2567.2005.02316.x.
93. Zhang H., Baker A. Recombinant human ACE2: acing out angiotensin II in ARDS therapy // *Crit. Care*.— 2017.— Vol. 21.— P. 305. doi: 10.1186/s13054-017-1882-z.
94. Zhang H., Penninger J.M., Li Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target // *Intensive Care Med*.— 2020.— Vol. 46.— P. 586–590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
95. Zhang T., Wu Q., Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak // *Curr. Biol*.— 2020.— Vol. 30 (7).— P. 1346–1351. doi: 10.1016/j.cub.2020.03.022.
96. Zhang W., Zhao Y., Zhang F. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China // *Clin. Immunol*.— 2020.— Vol. 214.— P. 108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393.
97. Zhao J., Yuan Q., Wang H. et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients of Novel Coronavirus Disease 2019 // *SSRN Electron. J*.— 2020.— Vol. 1 — P. 22. doi:10.2139/ssrn.3546052.
98. Zheng J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat // *Int. J. Biol. Sci*.— 2020.— Vol. 16 (10).— P. 1678–1685. doi: 10.7150/ijbs.45053.
99. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*.— 2020.— Vol. 395.— P. 1054–1062. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30009-4.
100. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*.— 2020.— Vol. 579 (7798).— P. 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
101. Zhou Y., Vedantham P., Lu K. et al. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry // *Antiviral. Res*.— 2015.— Vol. 116.— P. 76–84.
102. Zhu N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China // *N. Engl. J. Med*.— 2020.— Vol. 382.— P. 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
103. Zou L., Ruan F., Huang M. et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients // *N. Engl. J. Med*.— 2020.— Vol. 382.— P. 1177–1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.

Е.М. Рекалова

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

COVID-19 — новая вирусная инфекция: патогенез, диагностика, лечение

Во время пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 появляется много новых данных об особенностях инфекции и ведения больных с COVID-19. В работе представлен обзор данных, опубликованных в литературных источниках на начало мая 2020 г., относительно патогенеза заболевания, клинического течения, диагностики, а также мировой опыт лечения таких больных. Большинство данных являются предварительными, которые представлены в известных мировых изданиях в открытом доступе, в том числе опыт зарубежных врачей — китайских, российских, американских, британских и других. Многие из них опубликованы в Интернете до официального издания. Описаны основные представления о механизмах проникновения вируса в организм человека (через рецепторы АПФ2, CD147, гемоглобин), патогенез заболевания (с развитием «цитокинового шторма», признаками разрушения лимфоцитов, снижением количества CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов в крови), признаки тяжелого течения инфекции, основные клинические характеристики COVID-19, связанные с патогенезом (острый респираторный дистресс-синдром, синдром внелегочного системного гипервоспаления с клинической картиной васкулита с гиперкоагуляцией и повреждением многих органов). Кратко описаны основные подходы к диагностике, недостатки диагностических методов (с чувствительностью ПЦР-методов 50–79 %, сроки использования тестов на иммуноглобулины). Также охарактеризованы основные медикаментозные методы терапии, которые используются и разрабатываются. Представлено короткое описание актуальных противовирусных (препараты на основе хлорохина, лопинавир/ритонавир, фавипиравир, ремдесивир, интерфероны, переливание плазмы), противовоспалительных (моноклональные антитела, кортикостероиды) средств, их возможные побочные эффекты, эффективность и перспективы использования.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, патогенез, диагностика, лечение.

O.M. Rekalova

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

COVID-19 — a new viral infection: pathogenesis, diagnostics, treatment

During the pandemic of the new coronavirus infection SARS-CoV-2, a lot of new data appear about characteristics of the infection and management of patients with COVID-19. The paper presents a review of data published in open access about the pathogenesis of the disease, clinical course, diagnosis, as well as world experience in the treatment of such patients. Most of the data are preliminary, which are presented in famous editions in the public domain, many of them published online before the official publication. The basic ideas about the mechanisms of virus penetration into the human body (through ACE receptors, CD147, hemoglobin), pathogenesis of the disease (with the development of «cytokine storm», with signs of destruction of lymphocytes, a decrease in the number of CD4⁺ and CD8⁺ T-lymphocytes in the blood), the main clinical characteristics of COVID-19 associated with pathogenesis (acute respiratory distress syndrome, extrapulmonary systemic hyperinflammation syndrome with a clinical picture of vasculitis with hypercoagulation and damage to many organs) are described. The main approaches to diagnosis and shortcomings of diagnostic methods are briefly described (with PCR sensitivity of 50–79 %, terms of using immunoglobulin tests). The main drug therapies are also characterized, which are used and developed. A brief description of topical antiviral drugs (chloroquine-based drugs, lopinavir/ritonavir, favipiravir, remdezivir, interferons, plasma transfusions), anti-inflammatory drugs (monoclonal antibodies, corticosteroids), their possible side effects, effectiveness and perspectives for use is described.

Key words: coronavirus, COVID-19, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Контактна інформація:

Рекалова Олена Михайлівна, д. мед. н., зав. лабораторії клінічної імунології
03038, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 10
Тел. (044) 275 42 22
E-mail: pulmonol@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 11 травня 2020 р.



О.М. Рекалова, Ю.О. Матвієнко, О.Р. Панасюкова,
Н.І. Грабченко, С.Г. Ясирь, Т.В. Тлустова,
А.В. Тараненко

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

Лабораторна діагностика імуноопосередкованих реакцій гіперчутливості до препаратів у хворих на туберкульоз легень

На сьогодні немає уніфікованих та стандартизованих лабораторних методів діагностики алергійних реакцій до протитуберкульозних препаратів.

Мета роботи — оптимізувати методи лабораторної діагностики реакцій гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень та з'ясувати імунологічні механізми таких реакцій.

Матеріали та методи. Клініко-імунологічне обстеження було проведено у 39 хворих на туберкульоз легень, яких поділили на дві групи: 1-ша — з наявністю клінічних виявів гіперчутливості до протитуберкульозних лікарських засобів; 2-га — без видимих клінічних ознак гіперчутливості. Для виявлення непереносності протитуберкульозних препаратів I ряду *in vitro* було проведено імунологічні тести: активації базофілів, визначення рівнів сироваткової триптази, рівнів загального та специфічного IgE, IgE_{sp}, реакції седиментації еритроцитів (PCE) з препаратами.

Результати та обговорення. За наявності клінічних ознак алергії у хворих 1-ї групи реєстрували в крові зростання рівнів: триптази, загального IgE, специфічних IgE_{sp} до рифампіцину та етамбутолу. Частота позитивних значень PCE на ізоніазид була вірогідно вищою в 1-й групі. PCE корелювала з кількістю активованих базофілів та активованих рецепторів на них, рівнем триптази та загальним IgE.

Висновки. Найінформативнішими тестами *in vitro* при розвитку клінічних ознак алергії у хворих на туберкульоз для виявлення причинного препарату є: для рифампіцину та етамбутолу — рівень специфічних IgE_{sp}; для ізоніазиду — реакція седиментації еритроцитів. Використання базофільного тесту є обмеженим під час діагностування імуноопосередкованих алергійних реакцій до протитуберкульозних препаратів I ряду.

Ключові слова

Туберкульоз легень, медикаментозна алергія, реакції гіперчутливості, лабораторна діагностика.

В Україні, як і в інших країнах, немає уніфікованих та стандартизованих лабораторних методів діагностики гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів (ПТП). У розпорядженні лікаря практично є тільки клінічні та біохімічні лабораторні діагностичні методи, які можуть дати змогу припинити подальше погіршення стану хворого та базуються на виключен-

ні з комплексного лікування причинного препарату. В умовах протитуберкульозних закладів найпоширенішим методом етіологічної діагностики медикаментозної алергії продовжують залишатися шкірні проби з розчинами лікарських препаратів [19, 22].

Змінені реакції на препарати поділяють на тип А — передбачувані реакції, пов'язані з фармакологічною дією препаратів, та тип В — передбачувані реакції, або реакції гіперчутливості, які складають 15 % усіх лікарських ускладнень

та охоплюють алергійні (імуноопосередковані), фармакологічні, імунологічні (виникають через пряму взаємодію ліків зі специфічними імунними рецепторами HLA, TCR) та неалергійні (псевдоалергійні) (за умови відсутності генетичного дефекту) [21].

Медикаментозні імуноопосередковані реакції можуть перебігати за будь-яким із 4 типів імунологічних реакцій (за класифікацією P. Gell, R. Coombs, 1963), що пояснює її різноманітні клінічні вияви. Найчастіше у хворих спостерігають поєднання кількох типів алергійних реакцій, один із яких домінує [23]. Найбільш значущими препаратами, що спричинюють медикаментозну алергію у хворих на туберкульоз, є ізоніазид (27 %), піразинамід (27 %) та стрептоміцин (24 %), значно рідше медикаментозну алергію викликають етамбутол (11 %), рифампіцин (10 %), канаміцин (9 %), офлоксацин (8 %) [14]. Однак з огляду на специфіку лікування туберкульозу, визначити, яке саме з призначених протитуберкульозних лікарських засобів спричинило виникнення побічної реакції, є не завжди можливим.

Залишається актуальною класифікація побічних реакцій на ПТП [11], яка була складена на підставі знань патогенезу їхньої побічної дії, відповідно до якої визначають реакції: токсичні (токсико-метаболічні, токсико-органні); алергійні (негайного типу, пов'язані з утворенням антитіл — анафілактичний шок, набряк Квінке, кропив'янка); уповільненого типу, пов'язані з цитотоксичними лімфоцитами (ураження шкіри і слизових оболонок — синдром Лайєлла, з ураженням внутрішніх органів та систем); псевдоалергійні і токсико-алергійні реакції, які частіше набувають затяжного перебігу і тяжко піддаються коригуючій терапії.

Алергійні реакції найчастіше є імуноглобулін Е-опосередкованими (негайного типу, з активацією опасистих клітин, базофілів та еозинофілів) і виникають протягом 1 год після прийому препарату або пізніше. Взагалі негайний (I) тип алергійної реакції виявляють у 37 % пацієнтів з медикаментозною алергією, ураження імунними комплексами (III тип) — у 3 %, гіперчутливість сповільненого (IV) типу — у 60 %, тоді як вияви за цитотоксичним (II) типом реєструють досить рідко [4, 5, 23]. Найчастіше реєструють помірні реакції I типу, частіше всього — у вигляді шкірних (еритема; свербіж, висип) та респіраторних (бронхоспазм) симптомів [10].

Своєчасна діагностика непереносності ПТП при лікуванні хворих на туберкульоз шляхом вивчення варіантів імунологічних особливостей медикаментозної непереносності на підставі ана-

лізу даних комплексного лабораторного дослідження специфічної імунологічної відповіді хворих на ПТП дасть змогу підвищити ефективність лікування хворих на туберкульоз, знизити ризик алергійних виявів та ускладнень.

Мета роботи — оптимізувати методи лабораторної діагностики реакцій гіперчутливості до ПТП у хворих на туберкульоз легень та з'ясувати імунологічні механізми таких реакцій.

Матеріали та методи

Проведено клініко-лабораторне обстеження 39 хворих на вперше виявлений туберкульоз легень, середній вік ($28,5 \pm 1,9$) року, серед яких були 22 (56,4 %) чоловіки та 17 (43,6 %) жінок, які проходили стаціонарне лікування у ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» і були обстежені в лабораторії клінічної імунології.

Хворим, згідно з наказом МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. [17], призначалась стандартна чотириккомпонентна схема лікування — ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол протягом 2 міс інтенсивної фази лікування та ізоніазид, рифампіцин протягом 4 міс підтримуючої фази.

Серед обстежених хворих на туберкульоз в інтенсивній фазі лікування клінічні вияви медикаментозної непереносності ПТП були спостережені у 15 хворих. Залежно від наявності клінічних виявів гіперчутливості до ПТП хворі на туберкульоз були поділені на 2 групи. У 1-шу групу увійшли 15 пацієнтів віком ($27,9 \pm 2,5$) року із наявністю клінічних виявів гіперчутливості до ПТП (гостра кропив'янка, набряк Квінке, лихоманка). У 2-гу групу увійшли 24 пацієнти віком ($29,1 \pm 1,4$) року без клінічних ознак гіперчутливості — група порівняння. Контрольну групу склали 18 волонтерів без ознак соматичної, інфекційної та алергологічної патології (донорів крові), середній вік ($32,5 \pm 2,2$) року.

Для визначення частоти реакцій гіперчутливості до ПТП першого ряду *in vitro* (рифампіцину (R), ізоніазиду (H), етамбутолу (E) (в кінцевій концентрації 1,0 мг/мл) було проведено тести: оцінки активації базофілів, визначення рівнів сироваткової триптази, загального та специфічного імуноглобуліну E, реакція седиментації еритроцитів (PCE) з препаратами.

Оцінку активації базофілів під дією препаратів оцінювали методом проточної цитофлюориметрії за збільшенням експресії CD63⁺ на поверхні клітини [3, 18]. Результат дослідження вважався позитивним, якщо індекс стимуляції (IC), що обчислювався як відношення відсотка стимульованих базофілів до фонові контроль-

Таблиця 1. Показник активації базофільного тесту (CD63⁺) під впливом ПТП у хворих на туберкульоз залежно від наявності клінічних виявів гіперчутливості до лікарських засобів

Показник (%)	Здорові особи (n = 9)			Хворі на туберкульоз					
				1-ша група (n = 7)			2-га група (n = 9)		
	M ± m	Me	ДІ	M ± m	Me	ДІ	M ± m	Me	ДІ
CD63 ⁺ R	9,4 ± 5,6	0,1	0,0–21,2	41,4 ± 22,8	29,3	0,0–88,5	34,6 ± 19,1	1,3	0,0–74,8
CD63 ⁺ r R	12,7 ± 7,7	7,3	0,0–28,6	29,2 ± 19,0	4,7	0,0–68,4	77,2 ± 43,1	29,8	0,0–167,8
CD63 ⁺ H	35,5 ± 26,0	0,1	0,0–90,1	9,5 ± 9,1*	0,1	0,0–28,4	16,5 ± 9,9	0,0	0,0–37,2
CD63 ⁺ r H	14,9 ± 10,3	3,7	0,0–36,1	0,0 ± 0,0*	0,0	0,0–0,0	89,8 ± 58,9	0,0	0,0–213,6
CD63 ⁺ E	28,4 ± 13,0	0,1	1,1–55,7	7,3 ± 7,1*	0,1	0,0–21,9	14,6 ± 14,0	0,0	0,0–44,1
CD63 ⁺ r E	24,2 ± 12,4	15,6	0,0–49,8	16,0 ± 7,9	12,4	0,0–32,4	184,6 ± 120,2	4,8	0,0–437,3

Примітка. * Різниця між показниками здорових осіб та хворих на туберкульоз статистично значуща за критерієм Вілкоксона—Манна—Уїтні ($p < 0,05$).

ної проби (за формулою: (дослід—контроль)/ контроль × 100), — був вищим за 2 умовні одиниці (ум. од.). Рівень сироваткової триптази визначали імунофлуоресцентним методом за допомогою комерційних тест-систем ImmunoCAP-Триптаза на апараті Phadia-100 (Швеція) [20]. Визначення загального та специфічного імуноглобуліну E (IgE, IgE_{sp}) проводили методом ІФА з використанням комерційної тест-системи Хема (Росія). Про кількість алергенспецифічних IgE в пробі робили висновок за різницею вмісту загального IgE в дослідному зразку після додавання препарату та контрольному зразку [16]. Результат вважався позитивним, якщо різниця вмісту IgE_{sp} в дослідному та контрольному зразку перевищувала 4,0 МО/мл.

В основу тесту РСЕ було покладено модифікований нами спосіб діагностики медикаментозної непереносності Е.Н. Солошенко, 1983 [15], який полягав в оцінці зміння величини реакції при додаванні відповідного препарату через певні проміжки часу (через 1, 2, 3 та 24 год), що дає змогу непрямо оцінювати специфічну імунну відповідь [2, 6]. Результат РСЕ оцінювали як «реакцію у межах нормальних значень», якщо значення РСЕ у дослідному капілярі відрізнялось від контрольного менше ніж на 30 %. Реакція вважалась сумнівною за різниці 31–40 %; мінімально позитивною — за різниці 41–50 %; позитивною — за різниці понад 50 %.

Зберігання результатів досліджень та їх математичну обробку проводили за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входили до пакета Microsoft Office Professional 2007, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Отриманий цифровий матеріал було перевірено та підтверджено на нормальне розподілення величин з метою вибору параметричних (t-критерій вірогідності Стьюдента) або непараметричних

(двовибірковий критерій Вілкоксона) методів статистичної обробки даних для підтвердження вірогідності результатів. Кореляційні зв'язки між вибірками обчислювали за допомогою методів параметричної кореляції Пірсона або непараметричної кореляції Спірмена. Перевірка наявності зв'язку між вибірками з якісними параметрами оцінювали із застосуванням таблиць спряженості за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Обчислювання критеріальних значень та довірчих інтервалів проводили при заданому рівні значущості $p \leq 0,05$. Обраховували й визначали середню арифметичну показника (M), середньоквадратичне відхилення, похибку середньої арифметичної (m), медіану (Me), її довірчий інтервал (ДІ) [9].

Результати та обговорення

Базофільний тест оцінювали як за кількістю клітин, на поверхні яких з'явився рецепторний маркер CD63⁺, так і за кількістю самих рецепторів (CD63⁺r) на поверхні однієї клітини після активації ПТП. CD63⁺ вважають класичним маркером дегрануляції базофілів, і при їх активації експресія CD63⁺ може збільшуватися на 100 %. Було клінічно обґрунтовано застосування тесту для діагностики алергії до інгаляційних алергенів, отрут комах, латексу, міорелаксантів, беталактамних антибіотиків, піразолону та нестероїдних протизапальних засобів [8, 13].

Хворих з позитивним базофільним тестом на ПТП виявляли серед хворих обох груп та здорових (табл. 1). При цьому в 1-й групі при додаванні H та E було визначено нижчі його середні значення, ніж у контролі, що свідчило про обмеження його використання під час діагностики медикаментозної алергії у хворих на туберкульоз. Не було встановлено статистично підтверджених відмінностей показників цього тесту між групами хворих.

Таблиця 2. Показники сироваткової триптази у хворих на туберкульоз залежно від наявності клінічних виявів гіперчутливості до лікарських засобів

Показник (нг/мл)	Здорові особи (n = 10)			Хворі на туберкульоз					
				1-ша група (n = 12)			2-га група (n = 18)		
	M ± m	Me	ДІ	M ± m	Me	ДІ	M ± m	Me	ДІ
Триптаза	3,6 ± 1,2	2,2	1,1–6,1	8,8 ± 2,1*#	8,2	4,3–13,3	3,4 ± 0,5	2,4	2,2–4,6

Примітка. * Різниця між показниками здорових осіб та хворих на туберкульоз статистично значуща за t критерієм Стьюдента ($p < 0,05$); # різниця між показниками 1-ї і 2-ї груп хворих на туберкульоз статистично значуща за t-критерієм Стьюдента ($p < 0,05$). Так само в табл. 3

Таблиця 3. Частота підвищення рівнів загального IgE та специфічних IgE_{sp} до ПТП у хворих на туберкульоз залежно від наявності клінічних виявів гіперчутливості до лікарських засобів

Показник (МО/мл)	Здорові особи (n = 6)		Хворі на туберкульоз			
			1-ша група (n = 7)		2-га група (n = 7)	
	n	%	n	%	n	%
IgE	1	16,7 ± 8,8	3	42,6 ± 12,8*	2	28,5 ± 9,2
IgE _{sp} R	1	16,7 ± 8,8	3	42,6 ± 12,8*#	1	14,3 ± 7,1
IgE _{sp} H	2	33,3 ± 11,1	3	42,6 ± 12,8	3	42,6 ± 10,1
IgE _{sp} E	1	16,7 ± 8,8	4	57,1 ± 12,8*#	1	14,3 ± 7,1

Сироваткова триптаза, яка звільняється при дегрануляції опасистих клітин, на сьогодні в міжнародній клінічній практиці є маркером гострої алергійної реакції і дає змогу відрізнити анафілаксію від низки клінічно схожих станів (вазо-вагальних реакцій, септичного, міокардіального шоку, карциноїдного синдрому тощо) [12]. Цей тест не розкриває механізми реакції: імунологічний (IgE-залежний) або анафілактоїдний (псевдоалергійний). Але дає можливість оцінити вклад алергійної реакції 1-го типу в цьому клінічному стані хворого.

Аналіз сироваткової триптази, який проводили у хворих 1-ї групи на тлі виникнення клінічних виявів гіперчутливості на момент активного прийому ПТП, показав, що в 1-й групі хворих концентрація триптази в сироватці крові була вірогідно вищою і становила ($8,8 \pm 2,1$) нг/мл порівняно з 2-ю групою хворих без клінічних ознак гіперчутливості ($3,4 \pm 0,5$) нг/мл, $p < 0,05$; у здорових осіб – ($3,6 \pm 1,2$) нг/мл (табл. 2). Це підтверджувало наявність невеликої/помірно вираженої алергійної реакції 1-го типу у хворих 1-ї групи.

Були досліджені також рівні загального та специфічних імуноглобулінів E (IgE, IgE_{sp}) до ПТП у крові хворих на туберкульоз легень. Підвищений рівень загального IgE в 1-й групі відмічено частіше, ніж у групі здорових (відповідно у 42,6 та 16,7 % хворих; $p < 0,05$), на відміну від 2-ї групи (28,5 %; $p > 0,05$) (табл. 3). При цьому рівні специфічних IgE_{sp} до R в 1-й групі

хворих відзначено вірогідно частіше (42,6 %), ніж у контрольній 2-й групі (14,3 %) та у здорових (16,7 %; $p < 0,05$). Аналогічно рівні специфічних IgE_{sp} до E в 1-й групі хворих також виявляли частіше (57,1 %), ніж у контрольній 2-й групі (14,3 %; $p < 0,05$), та у здорових (16,7 %; $p < 0,05$).

Встановлено, що в 1-й групі хворих рівень загального IgE становив ($129,2 \pm 45,1$) МО/мл і вірогідно не відрізнявся від такого у хворих 2-ї групи – ($87,8 \pm 18,3$) МО/мл та групи здорових осіб (табл. 4). Але верхня межа довірчого інтервалу у хворих 1-ї групи була приблизно в 2 рази вищою, ніж у хворих 2-ї групи та здорових осіб, що могло свідчити про певну схильність до atopічних реакцій у хворих 1-ї групи. При цьому серед досліджених ПТП-залежних специфічних IgE_{sp} антитіл у хворих 1-ї групи був вірогідно підвищеним тільки рівень специфічних IgE_{sp} до R, що було ознакою наявності IgE-залежних алергійних реакцій до рифампіцину у хворих 1-ї групи. Отже, визначення рівнів специфічних IgE_{sp} є доцільним у хворих на туберкульоз для діагностування IgE-залежних алергійних реакцій до R та E.

Як універсальний та інтегральний спосіб діагностики лікарської непереносності, що може дати змогу уникати впливу фармакологічних імунологічних ефектів на імуніцити через пряму взаємодію ліків зі специфічними імунними рецепторами HLA, TCR [21], було використано тест РСЕ з ПТП. Еритроцити здатні висту-

Таблиця 4. Показники загального IgE та специфічних IgE_{sp} до ПТП у хворих на туберкульоз залежно від наявності клінічних виявів гіперчутливості до лікарських засобів

Показник (МО/мл)	Здорові особи (n = 6)			Хворі на туберкульоз					
				1-ша група (n = 7)			2-га група (n = 7)		
	M ± m	Me	ДІ	M ± m	Me	ДІ	M ± m	Me	ДІ
IgE	82,3 ± 19,4	83,1	42,7–121,9	129,2 ± 45,1	92,1	36,0–222,4	87,8 ± 18,3	82,5	50,0–125,7
IgE _{sp} R	1,3 ± 1,0	0,1	0,0–3,2	35,8 ± 30,0*#	2,1	0,0–97,8	3,3 ± 3,2	0,1	0,0–10,0
IgE _{sp} H	4,3 ± 2,5	2,2	0,0–9,3	15,0 ± 13,5	2,1	0,0–42,9	6,3 ± 3,9	1,7	0,0–14,4
IgE _{sp} E	2,0 ± 1,1	1,4	0,0–4,2	5,0 ± 2,3	4,6	0,3–9,6	3,9 ± 3,4	0,6	0,0–10,8

Примітка. * Різниця між показниками здорових осіб та хворих на туберкульоз статистично значуща за критерієм Вілкоксона—Манна—Уїтні (p < 0,05); # різниця між показниками 1-ї і 2-ї груп хворих на туберкульоз статистично значуща за критерієм Вілкоксона—Манна—Уїтні (p < 0,05).

Таблиця 5. Частота позитивних значень РСЕ у відповідь на вплив ПТП залежно від наявності клінічних виявів гіперчутливості (M ± m)

Показник РСЕ (%)	Здорові особи (n = 18)		Хворі на туберкульоз			
			1-ша група (n = 15)		2-га група (n = 24)	
	n	%	n	%	n	%
R	9	50,0 ± 11,8	9	60,0 ± 12,6	16	66,7 ± 9,6
H	7	38,9 ± 11,5	12	80,0 ± 10,3*#	8	33,3 ± 9,6
E	6	33,3 ± 11,1	10	66,7 ± 12,2*	12	50,0 ± 10,2
На 1 препарат	6	33,3 ± 11,1	5	33,3 ± 12,2	7	29,2 ± 9,3
На 2 препарати	3	16,7 ± 8,8	4	26,7 ± 11,4	7	29,2 ± 9,3
На 3 препарати	3	16,7 ± 8,8	6	40,0 ± 11,6*	4	16,6 ± 7,6
Реакція відсутня	6	33,3 ± 11,1	0	0,0 ± 0,0*#	5	20,8 ± 8,3

Примітка. * Різниця між показниками здорових осіб та хворих на туберкульоз статистично значуща за t-критерієм Стьюдента (p < 0,05); # різниця між показниками 1-ї і 2-ї груп хворих на туберкульоз статистично значуща за t-критерієм Стьюдента (p < 0,05).

пати співучасниками та мішенями для реалізації реакцій гіперчутливості, зокрема завдяки їхнім сорбційним властивостям та наявності на мембрані Fc-рецепторів до імуноглобулінів, компонентів комплементу C3b і C4b [1, 2, 6, 7]. Особливе місце в цих реакціях можуть посідати реакції за участю імунних комплексів, які містять алергени, зокрема й гаптени. У цілому використання РСЕ з ПТП базується на непрямій оцінці виявлення специфічних антитіл та/або імунних комплексів, що адсорбовані на мембрані еритроцитів.

Було встановлено, що частота позитивних значень РСЕ на препарат ізоніазид була вірогідно вищою в 1-й групі хворих порівняно з 2-ю групою та групою здорових (табл. 5). Частота позитивних значень РСЕ з етамбутолом у 1-й групі хворих була більшою, ніж у контролі, але вірогідно не відрізнялась від 2-ї групи. Частота позитивних значень РСЕ до 3 препаратів була майже в два рази вищою в 1-й групі (40,0 % випадків) порівняно із 2-ю групою (16,6 % випадків; p < 0,05). У цілому в 1-й групі не було жодного пацієнта з негативною реакцією на препарати

порівняно з 2-ю групою (20,8 %; p < 0,05), що свідчило про ефективність обраного тесту.

З метою встановлення механізмів, які зумовлюють позитивні значення в тесті РСЕ, був проведений кореляційний аналіз показників РСЕ з показниками, які були одержані в інших тестах (табл. 6).

Найбільш значущі кореляційні зв'язки (прямі) РСЕ було виявлено з такими показниками:

- з кількістю клітин, на поверхні яких з'явився CD63⁺ (показник активації базофілів) під впливом рифампіцину (CD63⁺ R) та етамбутолу (CD63⁺ E) через 1 год реакції;
- з кількістю активованих рецепторів (CDR63⁺ R) на базофілах під впливом рифампіцину через 1, 2 та 3 год реакції;
- з рівнем сироваткової триптази в реакції на ізоніазид та етамбутол через 24 год;
- з рівнем у крові загального IgE з усіма трьома препаратами через 24 год реакції;
- з рівнем у крові специфічних IgE_{sp} до рифампіцину через 24 год реакції.

Отже, у реакції седиментації еритроцитів з ПТП брали участь механізми, притаманні реак-

Таблиця 6. Кореляційні зв'язки показників РСЕ з ПТП з показниками реакцій клітин та їхніх медіаторів, що зумовлюють реакції гіперчутливості у 1-ї групи хворих на туберкульоз (n = 12), г

Показник	РСЕ за певний проміжок часу (год)											
	З рифампіцином (R)				З ізоніазидом (H)				З етамбутолом (E)			
	1	2	3	24	1	2	3	24	1	2	3	24
CD63 ⁺	0,58*	0,01	0,33	0,17	-0,61	-0,21	0,12	-0,14	0,50*	-0,17	-0,47	-0,38
CDR63 ⁺	0,75*	0,92*	0,94*	-0,08	-0,11	-0,19	-0,39	-0,14	-0,15	-0,61	-0,44	-0,47
Триптаза	0,27	-0,39	0,02	0,08	-0,12	-0,42	0,06	0,51*	-0,34	-0,45	0,15	0,52*
IgE	-0,34	-0,21	-0,34	0,77*	-0,64	0,06	-0,11	0,65*	0,22	0,54*	0,15	0,78*
IgE _{sp}	-0,26	-0,21	-0,32	0,52*	-0,33	0,15	0,21	0,03	0,24	0,44	-0,77	0,13

Примітка. * Коефіцієнт кореляції Пірсона статистично значущий за t-критерієм Стьюдента (p < 0,05).

ціям гіперчутливості негайного типу, які можуть впливати на результат тесту протягом усього часу реакції.

Висновки

За наявності клінічних ознак алергії в крові хворих *in vitro* реструють невелике/помірне зростання рівня триптази, рівня специфічних IgE_{sp} до R, частіше визначають підвищення рівнів загального IgE, специфічних IgE_{sp} до R та E, що свідчить про розвиток реакцій гіперчутливості негайного типу до цих препаратів.

Реакція седиментації еритроцитів є ефективною для визначення реакцій гіперчутливості

I типу за наявності клінічних ознак алергії при лікуванні хворих на туберкульоз та корелює з показниками інших тестів на гіперчутливість до препаратів *in vitro*: кількістю активованих базофілів та активованих рецепторів на них, рівнем триптази та загального IgE.

При розвитку клінічних ознак алергії у хворих на туберкульоз для виявлення причинного препарату є доцільним використання таких *in vitro* методів: для рифампіцину та етамбутолу — рівень специфічних IgE_{sp}; для ізоніазиду — РСЕ.

Використання базофільного тесту є обмеженим під час діагностування гіперчутливості до ПТП I ряду (R, H, E).

Роботу виконано за кошти державного бюджету України.

Конфлікт інтересів немає.

Участь авторів: концепція й дизайн дослідження — О.М. Рекалова, Ю.О. Матвієнко, О.Р. Панасюкова; пошук літератури, збір і обробка матеріалу — О.Р. Панасюкова, Ю.О. Матвієнко, Н.І. Грабченко, С.Г. Ясирь, Т.В. Глушова, А.В. Тараненко; статистична обробка даних — О.Р. Панасюкова, Ю.О. Матвієнко, Н.І. Грабченко; написання тексту — О.М. Рекалова, О.Р. Панасюкова, Ю.О. Матвієнко.

Етичні аспекти. Усі процедури, що виконувались в дослідженнях із залученням пацієнтів, були у відповідності з етичними стандартами НІФП НАМНУ щодо клінічної практики і з Гельсінською декларацією 1964 р. з поправками. Дослідження пройшло розгляд Комітетом з етики, витяг з протоколу № 6/2017 від 12.05.2017.

Пацієнти підписували форми інформативної згоди, у яких вони погодилися на лікування та всі необхідні діагностичні процедури.

Список літератури

1. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов Н.И. и др. Физиология системы гемостаза. — М.: Медицина, 1995.— 243 с.
2. Ващенко В.И. Вильянинов В.Н. Эритроциты (квазиапоптоз) эритроцитов человека и его роль в лекарственной терапии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.— 2019.— Т. 17, № 3.— С. 5–38. doi: 10.7816/RCF1735-38.
3. Інструкція до набору IOTest CD63-Fitc // Btckman Coulter.— 2011.— 2 с.
4. Кайдашев И.П. Гиперчувствительность к лекарственным препаратам: руководство для врачей.— К.: Медкнига, 2016.— 288 с.
5. Кашуба О.В. Побічні реакції, спричинені лікарськими засобами: термінологія та класифікація, механізми розвитку і клінічні прояви // Фармакологія та лікарська токсикологія.— 2013.— № 3.— С. 80–92.
6. Кирдей Е.Г., Дмитриева Л.Л. Роль эритроцитов в регуляции и реализации иммунного ответа // Сибирский мед. журн.— 1995.— № 3, том 4.— С. 5–8.
7. Козинец Г.И. Клетки крови и костного мозга.— М.: МИА, 2004.— 203 с.
8. Лабис В.В., Базикян Э.А., Сизова С.В., Железный В.В., Бычкова Н.В. Базофильный тест в практической медицине // Практическая медицина.— 2019.— Том 17, № 1.— С. 76–79.
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.— К.: МОРИОН, 2000.— 320 с.
10. Лебедюк М.М., Прокоф'єва Н.Б., Левицька К.В., Ашанина І.В. Шкірні побічні реакції та їх корекція у пацієнтів на тлі прийому протитуберкульозних препаратів (огляд літератури) // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2015.— № 3–4.— С. 82–88.
11. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии.— М.: Издательство «Компьютербург», 2004.— 208 с. <https://ftiza.ru/pobochnoe-deystvie-protivotuberkuleznyih-preparatov/>.
12. Наказ МОЗ України № 916 від 30.12.2015 р. «Медикамен-

- тозна алергія, включаючи анафілаксію. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах».— К., 207 с.
13. Пичугина Л.В. Диагностика гиперчувствительности к лекарственным средствам с помощью проточной цитофлуориметрии. http://labdiag.ru/stati/diag_giperchuvstv.pdf.
 14. Пухлик Б.М. та ін. Проблема лікарської алергії у хворих на туберкульоз // Укр. пульмонол. журн.— 2002.— № 1.— С. 47–51.
 15. Солошенко Э.Н. Экспресс-диагностика лекарственных дерматозов. Инф. лист.— К., 1983.— 2 с.
 16. Способ количественного определения аллергенспецифических иммуноглобулинов Е в сыворотке (плазме) крови: пат. 2 152 034 Российская Федерация, МПК7 G 01 N 33/53, G 01 N 33/538. / Зайцева Н.В. и др.; заявители и патентообладатели Пермский научно-исследовательский институт детской экопатологии. № 99118545/14; заявл. 27.08.1999; опубл. 27.06.2000.
 17. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим: наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620.— К.— 128 с.
 18. Boumiza R. et al. Marked improvement of the basophil activation test by detecting CD203c instead of CD63 // Clin. Exper. Allergy.— 2003.— Vol. 33.— P. 259–265.
 19. Broz P. et al. Nonirritant intradermal skin test concentrations of ciprofloxacin, clarithromycin, and rifampicin // Allergy.— 2012.— Vol. 67 (5).— P. 647–652. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22435670>.
 20. Laroche D. et al. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase // Anesthesiology.— 1991.— Vol. 75.— P. 945–949.
 21. O’Hehir R.E., Holgate S.T., Sheikh A. Middleton’s Allergy. Essentials, 2017.— 409 p. doi: 10.1016/C2013-0-18596-0.
 22. Samsuddin Khan et al. Patch-testing for the management of hypersensitivity reactions to second-line anti-tuberculosis drugs: a case report // BMC Research. Notes.— 2014.— Vol. 7.— P. 53. <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/7/537>.
 23. Schrijvers R. et al. Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back // Clin. Transl. Allergy.— 2015.— Vol. 5.— P. 31.

Е.М. Рекалова, Ю.А. Матвиенко, О.Р. Панасюкова, Н.И. Грабченко, С.Г. Ясирь,
Т.В. Глушова, А.В. Тараненко
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

Лабораторная диагностика иммуноопосредованных реакций гиперчувствительности к препаратам у больных туберкулезом легких

На сегодняшний день нет унифицированных и стандартизированных лабораторных методов диагностики аллергических реакций на противотуберкулезные препараты.

Цель работы — оптимизировать методы лабораторной диагностики реакций гиперчувствительности к противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом легких и выяснить их иммунологические механизмы.

Материалы и методы. Клинико-иммунологическое обследование было проведено у 39 больных туберкулезом легких, которые были разделены на две группы: 1-я — с наличием клинических проявлений гиперчувствительности к противотуберкулезным препаратам; 2-я — без видимых клинических проявлений гиперчувствительности. Для выявления непереносимости противотуберкулезных препаратов I ряда *in vitro* были проведены иммунологические тесты: активации базофилов, определения уровней сывороточной триптазы, уровней общего и специфического IgE, IgE_{sp}, реакция седиментации эритроцитов (РСЭ) с препаратами.

Результаты и обсуждение. При наличии клинических проявлений аллергии у больных 1-й группы регистрировалось в крови увеличение уровней: триптазы, общего IgE, специфических IgE_{sp} к рифампицину и этамбутолу. Частота положительных значений РСЭ на изониазид была достоверно выше в 1-й группе. РСЭ коррелировала с количеством активированных базофилов и активированных рецепторов на них, уровнем триптазы и общим IgE.

Выводы. Более информативными тестами *in vitro* при развитии клинических признаков аллергии у больных туберкулезом для выявления причинного препарата являются: для рифампицина и этамбутола — уровень специфических IgE_{sp}; для изониазида — реакция седиментации эритроцитов. Использование базофильного теста ограничено при диагностировании иммуноопосредованных аллергических реакций на противотуберкулезные препараты I ряда.

Ключевые слова: туберкулез легких, медикаментозная аллергия, реакции гиперчувствительности, лабораторная диагностика.

O.M. Rekalova, Yu.O. Matvienko, O.R. Panasyukova, N.I. Grabchenko, S.G. Yasir, T.V. Tlustova,
A.V. Taranenko

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

Laboratory diagnosis of immuno-mediated reactions of hypersensitivity to drugs in patients with pulmonary tuberculosis

To date, there are no unified and standardized laboratory methods for diagnosis allergic reactions to anti-TB drugs.

Objective – to optimize the methods of laboratory diagnostics of hypersensitivity reactions to anti-tuberculosis (TB) drugs in patients with pulmonary tuberculosis and to find out their immunological mechanisms.

Materials and methods. Clinical and immunological examination was carried out in 39 patients with pulmonary tuberculosis, which were divided into two groups: 1st – with the presence of clinical manifestations of hypersensitivity to anti-TB drugs; 2d – without visible clinical signs of hypersensitivity. The tests were performed to detect intolerance to first-line anti-TB drugs in vitro: activation of basophiles, determination of serum tryptase, total (IgE) and specific (IgE_{sp}) immunoglobulin E levels, and erythrocyte sedimentation rate (ESR).

Results and discussion. Patients of the 1st group showed increase levels of tryptase, total IgE, specific IgE_{sp} for rifampicin and ethambutol in the blood. Frequency of positive values of ESR for isoniazid was significantly higher in group 1. Correlation between ESR and number of activated basophils and its activated receptors, levels of tryptase and total IgE was observed.

Conclusions. The most informative tests in vitro to determine the causative drug in TB patients with clinical manifestations of allergy are: the level of specific IgE_{sp} for rifampicin and ethambutol; erythrocyte sedimentation reaction for isoniazid. The use of basophil activation test is limited in the diagnosis of immuno-mediated allergic reactions to first-line anti-TB drugs

Key words: pulmonary tuberculosis, drug allergy, hypersensitivity reactions, laboratory diagnostics.

Контактна інформація:

Рекалова Олена Михайлівна, д. мед. н., зав. лабораторії клінічної імунології
03038, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 10
Тел. (044) 275 42 22
E-mail: pulmonol@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 24 квітня 2020 р.



В.І. Петренко¹, С.Б. Норейко¹, Т.В. Мостепан²,
Г.В. Аксютін², Л.І. Попова², Ю.О. Патюк², М.В. Гамачек²,
Ю.О. Гречанюк¹, Я.В. Бондаренко¹

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

² КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4»

Особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2

Мета роботи — ознайомити фахівців-практиків з клінічними особливостями перебігу, діагностики та лікування пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2.

Матеріали та методи. Описано клінічний випадок спостереження пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2.

Результати та обговорення. Початок захворювання характеризувався скаргами на головний біль, різке підвищення температури тіла до 39 °С, сухий кашель, наростаючу задишку, загальну слабкість. Пацієнтка мала контакт із хворим на COVID-19 тиждень тому, у зв'язку з чим запідозрено COVID-19, що підтвердилось виявленням РНК вірусу SARS-CoV-2 у носоглотковому змиві методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів у режимі реального часу (real time). За даними першої комп'ютерної томографії органів грудної порожнини (КТ ОГП) виявлено вогнища до 1 см з нечіткими контурами в S8 правої та S10 лівої легень. На КТ ОГП через 2 тиж: множинні фокуси консолідації на тлі зниження прозорості легеневої паренхіми за типом матового скла з ознаками ураження інтерстицію. Порівняно з попереднім КТ ОГП відмічалась негативна динаміка. Клінічна симптоматика та загальний стан протягом перших 2 тиж збігалися з даними КТ ОГП. На наступному етапі лікування (3-й та 4-й тижні) відмічено покращення загального стану, зменшення вираженості клінічних симптомів, нормалізацію лабораторних показників. Хвору виписано в задовільному стані під нагляд сімейного лікаря.

Висновки. Важливим компонентом своєчасної діагностики COVID-19 є збір анамнезу, виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2 у носоглотковому змиві методом ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу (real time), проведення КТ ОГП, що допомагає діагностувати пневмонію на початковому етапі захворювання та відстежувати ефективність лікування з урахуванням рентгенологічної динаміки.

Ключові слова

Пневмонія, SARS-CoV-2, COVID-19.

COVID-19 — це гостре інфекційне респіраторне захворювання, спричинюване новітнім штамом коронавірусу, або SARS-CoV-2 (тяжкий гострий респіраторний синдром — коронавірус-2, вірус, що зумовив спалах епідемії COVID-19 у Китаї у грудні 2019 р., яка згодом поширилася на весь світ). Станом на 21 травня 2020 р. у світі коронавірус виявлено у 5,1 млн осіб, 330 тис.

пацієнтів померли. США перебувають на першому місці серед країн з найбільшою кількістю підтверджених випадків — 1,6 млн хворих. На другому місці Росія, де на коронавірус заразилися 317 тис. осіб, Бразилія займає третю позицію — 294 тис. хворих. В Україні зафіксували 19 706 лабораторно підтверджених випадків COVID-19. Померли від коронавірусу 579 пацієнтів. Кількість хворих невпинно зростає щодня. Так, актуальність цієї роботи беззаперечна.

Заразитися COVID-19 можна від людини, інфікованої вірусом. Захворювання передається

© В.І. Петренко, С.Б. Норейко, Т.В. Мостепан, Г.В. Аксютін, Л.І. Попова, Ю.О. Патюк, М.В. Гамачек, Ю.О. Гречанюк, Я.В. Бондаренко, 2020

переважно від людини до людини через дрібні краплі, які виділяються інфікованим COVID-19 з носа або рота при кашлі, чханні або розмові. У силу своєї відносно великої маси ці краплі не розлітаються на значну відстань і швидко опускаються вниз. Зараження COVID-19 може статися в результаті вдихання повітря, що містить краплі з дихальних шляхів хворого. Саме тому необхідно триматися від хворої людини на відстані не менше 1 м [11, 12].

Інфекція SARS-CoV-2 здебільшого виявляється грипоподібними симптомами, такими як лихоманка, кашель і астения, які схожі з виявами інших коронавірусів [13]. Хоча тяжке пошкодження легень було описано в будь-якому віці, у деяких людей з високим ризиком, таких як літні люди або люди, які страждають від мультиморбідності, вірус з більшою ймовірністю спричинює тяжку інтерстиціальну пневмонію, гострий респіраторний дистрес-синдром і подальшу поліорганну недостатність. Як правило, в уражених осіб спостерігаються різні ступені задишки і рентгенологічні ознаки [9, 10].

Як відомо, у діагностиці COVID-19 полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) вважається золотим стандартом, але в останніх дослідженнях підтверджено також важливість комп'ютерної томографії органів грудної порожнини (КТ ОГП), оскільки в обстежених пацієнтів з COVID-19 із псевдонегативним результатом ПЛР [8, 14] чутливість КТ ОГП складала 98% і мала велике значення не тільки для діагностики COVID-19, а й для моніторингу прогресування захворювання та оцінки терапевтичного ефекту [6, 7, 15].

Мета роботи — ознайомити фахівців-практиків з клінічними особливостями перебігу, діагностики та лікування пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2.

Матеріали та методи

Описано клінічний випадок власного спостереження перебігу пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2. Лікування пацієнтки відбувалося в Комунальному некомерційному підприємстві «Київська міська клінічна лікарня № 4». Організацію надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19) здійснюють згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я України [1–5].

Результати та обговорення

Пацієнтка, 65 років. Захворіла 13.04.2020 р., коли з'явилися скарги на головний біль, підвищення температури тіла до 39,3 °С, сухий кашель, біль у ділянці грудної клітки, загальну слабкість. Тиждень тому мала контакт з хворим на

COVID-19. В анамнезі — гіпертонічна хвороба II ступеня, 2 стадії, ризик 4. 13.04.2020 р. у носоглотковому змиві методом ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу (real time) виявлено РНК вірусу SARS-CoV-2. На момент госпіталізації загальний стан середньої тяжкості. Шкіра звичайного кольору. Аускультативно над легеньми дихання жорстке. Діяльність серця ритмічна. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Було діагностовано гостре інфекційне респіраторне захворювання — COVID-19. Хвору госпіталізовано в пульмонологічне відділення з діагнозом: COVID-19 (ПЛР SARS-CoV-2 від 13.04.2020 р. — виявлено). Двобічна полісегментарна пневмонія, клінічна група III. ДН I–II. Інтоксикаційний синдром. Киснева підтримка. ІХС: атеросклеротичний кардіосклероз. СН II-A. Гіпертонічна хвороба II ступеня, 2 стадії, ризик 4.

Під час перебування у стаціонарі отримувала таке лікування:

- 1-й тиждень — азитроміцин, цефтріаксон, «Сельгавір», ацетилцистеїн, «Фленокс», периндоприл, оксигенотерапія зволоженим киснем;
- 2-й тиждень — «Цефосублін», «Авелокс», «Фленокс», амброксол, омепразол, периндоприл, «Небутамол» (через небулайзер), оксигенотерапія зволоженим киснем;
- 3-й тиждень — меропенем, «Фленокс», амброксол, омепразол, периндоприл, «Небутамол» (через небулайзер), оксигенотерапія зволоженим киснем;
- 4-й тиждень — лінезолід, «Фленокс», амброксол, омепразол, периндоприл.

КТ ОГП від 15.04.2020 р. (3-й день хвороби, рис. 1): у S8 правої легені та S10 лівої легені вогнищеві тіні з нечіткими контурами до 1 см. Білатерально субплеврально відмічаються поодинокі вогнища до 5 мм. Судинний малюнок без особливостей. Прохідність трахеї та великих бронхів не порушена. Стінки бронхів потовщені. Серце розташоване типово, звичайних розмірів. Кальциноз аортального клапана. Парааортально, паратрахеально відзначаються лімфовузли до 6 мм. Висхідний відділ грудної аорти 40 × 41 мм. Синуси діафрагми вільні. Висновок: КТ-ознаки двобічної пневмонії. Дилатація висхідного відділу грудної аорти.

Рентгенограма ОГК від 27.04.2020 р. (15-й день хвороби): справа на всьому протязі, більше в нижніх відділах, зліва в середніх та нижніх відділах інфільтрація легеневої тканини. Корені тяжисті. Синуси вільні. Гіпертрофія лівого шлуночка. Висновок: двобічна полісегментарна пневмонія.

КТ ОГП від 30.04.2020 р. (18-й день хвороби, рис. 2): легені розправлені. У паренхімі обох

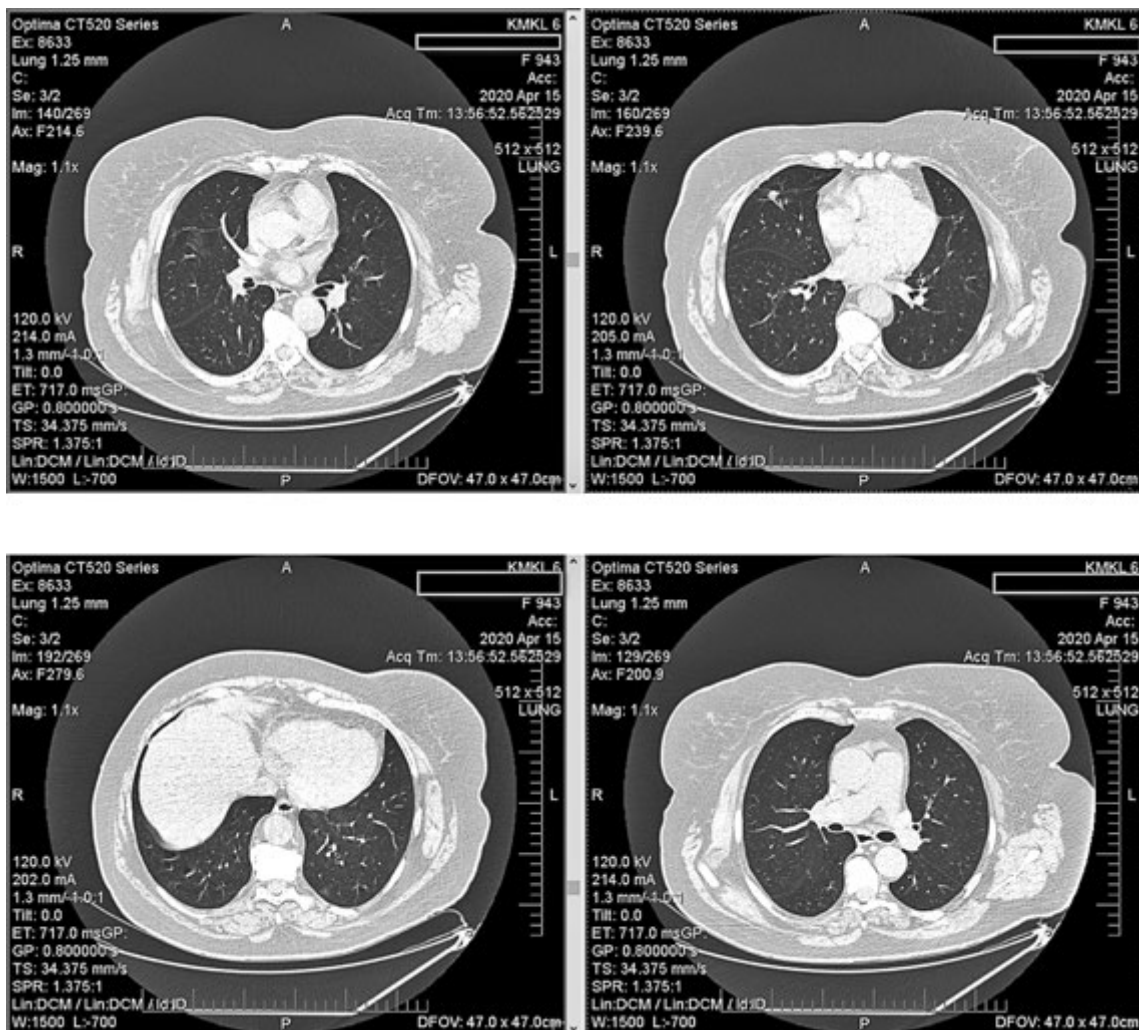


Рис. 1. КТ ОГП від 15.04.2020 р. (3-й день хвороби)

легень, хаотично, переважно субплеврально, визначаються множинні фокуси консолідації, які раніше не були виявлені, неправильної форми до 5–20 мм на тлі зниження прозорості легеневої паренхіми (раніше поодинокі) за типом матового скла. Порівняно з дослідженням від 15.04.2020 р. визначається збільшення кількості та розмірів інтерстиціальних змін. Прохідність трахеї і бронхів збережена. Стінки сегментарних і субсегментарних бронхів потовщені. Вмісту в бронхах на момент дослідження не виявлено. Бронхопульмональні лімфовузли до 8 мм з включенням кальцифікатів. Середостіння не зміщене, додаткових об'ємних утворень не виявлено. Лімфовузли середостіння множинні з включенням кальцифікатів: превакулярні — 3 мм, паратрахеальні верхні — 4 мм, паратрахеальні нижні — 6–9 мм, субкаринальні лімфовузли — до 6 мм. У плевральних порожнинах рідкий вміст не диференціюється. Висновок: КТ-ознаки двобічної полісегментарної пневмонії з ознаками ура-

ження інтерстицію. Порівняно з КТ від 15.04.2020 р. відмічається негативна динаміка.

КТ ОГП від 14.05.2020 р. (32-й день хвороби, рис. 3): легені розправлені. У паренхімі обох легень, переважно субплеврально, визначаються поодинокі фокуси консолідації, неправильної форми до 5 мм. Порівняно з дослідженням від 30.04.2020 р. визначається значне зменшення кількості та розмірів інтерстиціальних змін. Прохідність трахеї і бронхів збережена. Вмісту в бронхах на момент дослідження не виявлено. Бронхопульмональні лімфовузли — до 7–8 мм з включенням кальцифікатів. Середостіння не зміщене, додаткових об'ємних утворень не виявлено. У плевральних порожнинах рідкий вміст не диференціюється. Висновок: КТ-ознаки двобічної пневмонії в стадії розсмоктування. Порівняно з КТ від 30.04.2020 р. відмічається значна позитивна динаміка.

05.05.2020 р. у носоглотковому змиві методом ПЛР з детекцією результатів у режимі реально-



Рис. 2. КТ ОГП від 30.04.2020 р. (18-й день хвороби)

го часу (REAL TIME) виявлено РНК вірусу SARS-CoV-2.

11.05.2020 р. у носоглотковому змиві методом ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу (real time) не виявлено РНК вірусу SARS-CoV-2.

Привертає увагу зниження рівня лейкоцитів у загальному аналізі крові на початку захворювання ($3,6 \cdot 10^9/\text{л}$). Динаміка клінічних симпто-

нів і лабораторних показників корелювала з результатами КТ ОГП. При аналізі показників (таблиця) протягом перших 2 тиж хвороби відзначалося зниження сатурації кисню до 91%, гемоглобіну до 113 г/л, кількості еритроцитів до $3,86 \cdot 10^{12}/\text{л}$; підвищення частоти пульсу і частоти дихання до 94 і 26 за 1 хв відповідно. Ці зміни супроводжувалися посиленням задишки, що зумовлювало застосування оксигеноте-

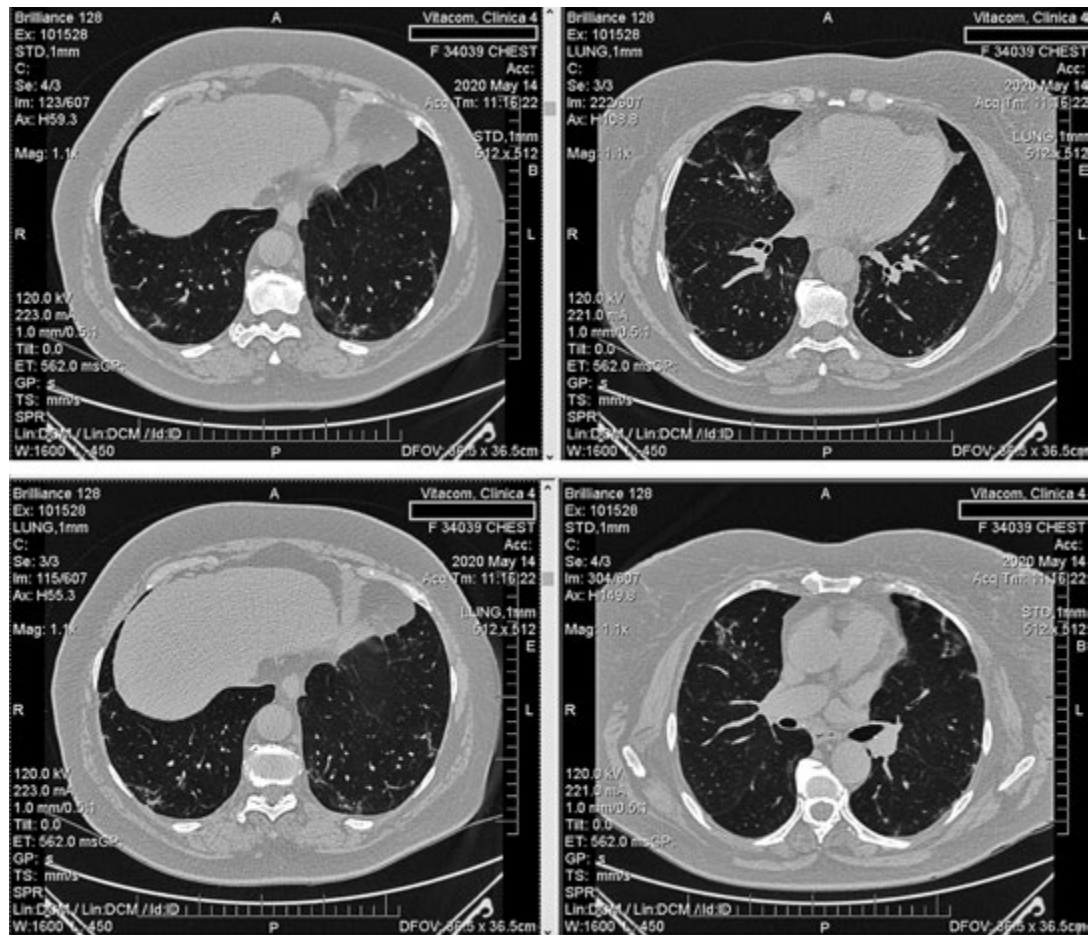


Рис. 3. КТ ОГП від 14.05.2020 р. (32-й день хвороби)

Таблиця. Динаміка клінічних та лабораторних показників

Показник	1-й день	7-й день	14-й день	21-й день	30-й день
Киснева сатурація, %	97	93	91	96	98
Температура тіла, °C	39,3	38,3	38,1	37,2	36,4
Пульс, за 1 хв	84	88	94	74	69
Частота дихання (за 1 хв)	20	22	26	18	16
Артеріальний тиск (мм рт. ст.)	150/90	140/90	140/90	140/90	130/90
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	3,6	5,8	4,8	5,8	5,2
Гемоглобін, г/л	120	124	113	116	118
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,97	4,11	3,86	3,78	3,90
Еозинофіли, %	2	1	4	1	2
Паличкоядерні нейтрофіли, %	10	8	2	1	2
Сегментоядерні нейтрофіли, %	57	71	64	65	64
Лімфоцити, %	24	13	25	26	24
Моноцити, %	7	7	5	7	8
ШОЕ, мм/год	28	37	58	48	24
Загальний білок, г/л	68	69	67	68	66
Глюкоза, ммоль/л	6,4	8,7	7,8	6,1	6,0
Сечовина, ммоль/л	5,6	5,2	5,4	5,5	5,4
Протромбіновий індекс, %	100	102	99	101	100
Фібриноген, г/л	2,10	2,88	2,64	2,50	2,30
Загальний білірубін, мкмоль/л	15,5	14,6	14,9	15,2	14,8
Креатинін, мкмоль/л	46	56	49	50	44
Аланінамінотрансфераза, Од/л	38	35	37	34	30
Аспаргатамінотрансфераза, Од/л	50	53	46	35	32

рапії. Протягом цього періоду зберігалася підвищена температура тіла (38,1–38,3 °С), аускультативно: на тлі жорсткого везикулярного дихання на початку вислуховувалися сухі, а потім і вологі хрипи, що збігалося з негативною КТ-динамікою. Зміни інших показників загального аналізу крові та біохімічних показників були незначними.

Лікувальна тактика полягала у використанні симптоматичної і антибіотикотерапії зі щотижневим аналізом клінічних, лабораторних та КТ-показників. За умови неефективності призначеної терапії щотижня відбувалася заміна препаратів. Позитивна динаміка загального стану пацієнтки і клінічних показників спостерігалася протягом 3-го тижня лікування. Це дало

можливість протягом 4-го тижня повністю стабілізувати всі показники і виписати пацієнтку з відділення в задовільному стані для подальшого спостереження в сімейного лікаря за місцем проживання.

Висновки

Важливим компонентом своєчасної діагностики COVID-19 є збір анамнезу, виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2 у носоглотковому змиві методом ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу (real time), проведення КТ ОГП, що допомагає діагностувати пневмонію на початковому етапі захворювання та відстежувати ефективність лікування з урахуванням рентгенологічної динаміки.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: організація дослідження – Т.В. Мостепан, Г.В. Аксютін; збір матеріалу – Л.І. Попова, Ю.О. Патюк, М.В. Гамачек; графічна обробка матеріалу – Ю.О. Гречанюк, Я.В. Бондаренко; написання тексту – С.Б. Норецько; редагування тексту – В.І. Петренко.

Список літератури

1. Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19). Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.03.2020 р. № 722 (зі змінами і доповненнями, внесеними наказами МОЗ України від 09.04.2020 р. № 827, від 23.04.2020 р. № 953, від 24.04.2020 р. № 961, від 30.04.2020 р. № 994, від 12.05.2020 р. № 1109, від 20.05.2020 р. № 1227).— 2 с.
2. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 р. № 762 (у редакції наказу МОЗ України від 10 квітня 2020 р. № 852).— 16 с.
3. Стандарт екстреної медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)», наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.03.2020 р. № 722 (зі змінами згідно з наказом МОЗ України від 09.04.2020 р. № 827).— 5 с.
4. Стандарт фармацевтичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)», наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24.04.2020 р. № 961.— 6 с.
5. Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)», наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.03.2020 № 722 (зі змінами згідно з наказами МОЗ України від 09.04.2020 р. № 827, від 23.04.2020 р. № 953, від 30.04.2020 р. № 994, від 12.05.2020 р. № 1109, від 20.05.2020 р. № 1227).— 55 с.
6. Chung M., Bernheim A., Mei X. et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) // Radiology.— Published Online.— Feb 4, 2020. doi: 10.1148/radiol.202000230.
7. Fang Y., Zhang H., Xie J. et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR // Radiology.— Published Online.— Feb 19, 2020. doi: 10.1148/radiol.202000432.
8. Huang P., Liu T., Huang L. et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion // Radiology.— 2020.— Vol. 295 (1).— P. 22–23.
9. Lake M.A. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research // Clin. Med. (Lond.).— 2020.— Vol. 20 (2).— P. 124–127.
10. Liu K., Chen Y., Lin R., Han K. Clinical feature of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients // J. Infect.— 2020.— Vol. 80 (6).— P. e14–e18.
11. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // Lancet.— 2020.— Vol. 395 (10224).— P. 565–574.
12. Sahu K.K., Mishra A.K., Lal A. Comprehensive update on current outbreak of novel coronavirus infection (2019-nCoV) // Ann. Transl. Med.— 2020.— Vol. 8 (6).— P. 393.
13. Wu D., Wu T., Liu Q., Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know // Int. J. Infect. Dis.— 2020.— Vol. 94.— P. 44–48.
14. Xie X., Zhong Z., Zhao W., Zheng C., Wang F., Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing // Radiology.— 2020.— P. 200343. doi: 10.1148/radiol.202000343.
15. Zhou S., Wang Y., Zhu T., Xia L. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China // Am. J. Roentgenol.— 2020.— Vol. 5.— P. 1–8.

В.И. Петренко¹, С.Б. Норейко¹, Т.В. Мостепан², Г.В. Аксютин², Л.И. Попова², Ю.А. Патюк², М.В. Гамачек²,
Ю.О. Гречанюк¹, Я.В. Бондаренко¹

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

²КНП «Киевская городская клиническая больница № 4»

Особенности клинического течения, диагностики и лечения пневмонии, вызванной SARS-CoV-2

Цель работы — ознакомить специалистов-практиков с клиническими особенностями течения, диагностики и лечения пневмонии, вызванной SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Описан клинический случай наблюдения пневмонии, вызванной SARS-CoV-2.

Результаты и обсуждение. Начало заболевания характеризовалось жалобами на головную боль, резкое повышение температуры тела до 39 °С, сухой кашель, нарастающую одышку, общую слабость. Пациентка имела контакт с больным COVID-19 неделю назад, в связи с чем заподозрено COVID-19, что подтвердилось обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2 в носоглоточном смыве методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени (real time). По данным первой компьютерной томографии органов грудной полости (КТ ОГП) выявлены очаги до 1 см с нечеткими контурами в S8 правого и S10 левого легких. На КТ ОГП через 2 нед: множественные фокусы консолидации на фоне снижения прозрачности легочной паренхимы по типу матового стекла с признаками поражения интерстиция. По сравнению с предыдущим КТ ОГП отмечалась отрицательная динамика. Клиническая симптоматика и общее состояние в течение первых 2 нед совпадали с данными КТ ОГП. На следующем этапе лечения (3-я и 4-я недели) отмечены улучшение общего состояния, уменьшение выраженности клинических симптомов, нормализация лабораторных показателей. Больная выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдением семейного врача.

Выводы. Важным компонентом своевременной диагностики COVID-19 является сбор анамнеза, выявление РНК вируса SARS-CoV-2 в носоглоточном смыве методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (real time), проведение КТ ОГП, что помогает диагностировать пневмонию на начальном этапе заболевания и отслеживать эффективность лечения с учетом рентгенологической динамики.

Ключевые слова: пневмония, SARS-CoV-2, COVID-19.

V.I. Petrenko¹, S.B. Noreiko¹, T.V. Mostepan², H.V. Aksyutin², L.I. Popova², Yu.O. Patiuk², M.V. Gamachek²,
Yu.O. Hrechaniuk¹, Ya.V. Bondarenko¹

¹O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²KNP «Kyiv City Clinical Hospital № 4», Kyiv, Ukraine

Features of the clinical course, diagnosis and treatment of pneumonia caused by SARS-CoV-2

Objective – to acquaintance of practitioners with the clinical features of the course, diagnosis and treatment of pneumonia caused by SARS-CoV-2.

Materials and methods. A clinical case of pneumonia caused by SARS-CoV-2 is described.

Results and discussion. Disease onset has been characterized by complaints of headache, fever up to 39 °C, dry cough, growing shortness of breath, general weakness. The patient had contact with COVID-19 patient, a week ago, what is suspected COVID-19 that was confirmed by detection of SARS-CoV-2 virus RNA in the nasopharyngeal lavage by PCR (polymerase chain reaction) with the detection results in real time. According to the first CT of the chest cavity revealed focuses up to 1cm with vague contours in S8 of the right and S10 of the left lung. On CT of the chest cavity two weeks later, multiple consolidation focuses against the background of a reduction in the transparency of the pulmonary parenchyma by type of matt glass with signs of damage of interstitium. In comparison with the previous CT, negative dynamics was observed. The clinical symptoms and general condition during the first two weeks coincided with the CT data. At the next stage of treatment (3rd and 4th weeks) there was an improvement in the general condition, a decrease in the severity of clinical symptoms, normalization of laboratory parameters. The patient was discharged in satisfactory condition under the supervision of a family doctor.

Conclusions. An important component of the timely diagnosis of COVID-19 is medical history, detection of SARS-CoV-2 virus RNA in the nasopharyngeal lavage by PCR with the detection results in real time, features of CT of the chest cavity that helps diagnose pneumonia at the initial stage of the disease and monitor the effectiveness of treatment in view of the radiological dynamics.

Key words: pneumonia, SARS-CoV 2, COVID-19.

Контактна інформація:

Норейко Сергій Борисович, д. мед. н., доц., проф. кафедри фтизіатрії та пульмонології
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
E-mail: normans@meta.ua

Стаття надійшла до редакції 18 травня 2020 р.



І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко
Сумський державний університет

Порівняння ефективності лікування хворих на туберкульоз легень в умовах реорганізації фтизіатричної служби

Мета роботи — дослідити динаміку ефективності лікування хворих на туберкульоз легень з бактеріовиділенням у Сумській області за 2011–2018 рр.

Матеріали та методи. Автори проаналізували ефективність лікування двох груп хворих. До I групи увійшли 2973 хворих на нові випадки туберкульозу (ВДТБ) легень з бактеріовиділенням, яке підтверджено мікроскопією мазка харкотиння чи бактеріологічним методом. Другу групу склали 998 хворих з рецидивом туберкульоз легень з бактеріовиділенням, підтвердженим мікроскопією мазка харкотиння чи бактеріологічним методом. Кожну групу розділено на підгрупу «а», до якої увійшли хворі, зареєстровані протягом 2011–2014 рр., та підгрупу «б» — хворі, зареєстровані протягом 2015–2018 рр.

Результати та обговорення. За останніх 8 років ефективність лікування хворих на бактеріальний ВДТБ знизилася з 72,3 % у 2011 р. до 58,1 % у 2018 р. Поміж хворих Ia підгрупи померли 75 (5,5 %) хворих, що менше у 1,2 разу, ніж у Ib підгрупі, — 106 (6,5 %) ($p > 0,05$). Невдале лікування за мазком чи посівом або клініко-рентгенологічно поміж хворих Ia та Ib підгруп було у 8,7 та 8,9 % відповідно ($p > 0,05$). Відсоток уперше виявлених хворих, переведених до 4-ї категорії, зріс з 6,5 % у 2011 р. до 25,7 % у 2018 р. ($p < 0,05$).

Поміж 432 хворих з рецидивом туберкульозу легень IIa підгрупи ефективне лікування було зафіксовано у 169 (39,1 %) осіб. У досліджених групи IIb ефективність лікування встановлено у 198 (35,0 %) осіб ($p > 0,05$). Невдале лікування (за мікробіологічними та клініко-рентгенологічними дослідженнями) поміж хворих IIa та IIb підгруп було зафіксовано у 9,7 та 6,7 % відповідно ($p > 0,05$). У IIa підгрупі переведено до 4-ї категорії 128 (29,6 %) хворих, а вже чотирма роками пізніше у IIb підгрупі — 270 (47,7 %) ($p < 0,001$).

Висновки. Ефективність лікування хворих на ВДТБ легень з бактеріовиділенням у Сумській області за 8 років знизилася у 1,2 разу. Ефективність лікування хворих з рецидивом туберкульозу легень з бактеріовиділенням протягом останнього десятиліття коливається в межах 40 %. У структурі «ефективного лікування» хворих з ВДТБ та з рецидивом бактеріального туберкульозу легень щороку переважають результати «лікування завершено», що свідчить про переведення хворих у категорію 5.1 лише тому, що вони просто отримали усі дози препаратів. У зв'язку зі зростанням резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів хворих переводять до 4-ї категорії спостереження в 4 рази частіше при ВДТБ, при рецидиві туберкульозу легень — у 1,9 разу частіше.

Наведене вище свідчить про зниження ефективності лікування хворих на ВДТБ та з рецидивом туберкульозу легень в останні роки.

Ключові слова

Бактеріальний туберкульоз, ефективність лікування, новий випадок, рецидив.

Останнім часом в Україні зафіксована тенденція до зниження захворюваності на тубер-

кульоз (ТБ) на 11,6 %. Так, у 2015 р. вона становила 70,5 на 100 тис. населення, а у 2018 р. — 62,3 на 100 тис. населення. Проте є численні повідомлення щодо щорічного недовиявлення ТБ в межах 25–26 % [1, 7]. Разом з тим зростає кіль-

кість хворих на поширені і мультирезистентні форми ТБ [1, 7].

За офіційною статистикою за останніх п'ять років питома вага хворих на мультирезистентний ТБ (МРТБ) поміж хворих на нові випадки легеневої локалізації ТБ збільшується. У 2018 р. в Україні відсоток хворих на МРТБ поміж хворих на вперше діагностований ТБ (ВДТБ) легень збільшився на 1,1 % порівняно з 2017 р. і становить 46,6 %. Цю ситуацію можна пояснити тим, що хворі на стійкі форми бактеріального ТБ продовжують лікуватися амбулаторно. Зрозуміло, такі хворі ведуть необмежений спосіб життя, контактуючи зі значною кількістю людей. Разом з тим частка МРТБ поміж повторних випадків захворювання, тобто рецидивних форм ТБ, нібито зменшується. Так, відсоток хворих на МРТБ поміж повторних випадків у 2018 р. зменшився на 1,4 % і становив 29,0 %. Проте потрібно зауважити, що чотирма роками раніше, у 2014 р., цей показник становив 23,2 % [1]. Отже, говорити про зменшення цієї форми МРТБ поміж хворих на рецидив недуги немає підстав. До того ж в абсолютному обчисленні кількість таких хворих також збільшилася, оскільки абсолютна кількість при 29,0 % значно більша, ніж при 23,2 %. Автори подали порівняльні цифри між роками. Окрім цього, маємо наголосити, що з обліку «випала» значна кількість хворих великих регіонів Східної України, де захворюваність протягом останніх 30 років в Україні була найвищою.

Відомо, що згідно з чинною нормативною базою України [3] хворих на МРТБ має бути виписано зі стаціонару після припинення бактеріовиділення за мазком або без такого за умови задовільної переносності протитуберкульозних препаратів (ПТП). До того ж вони можуть одразу лікуватися вдома, коли є можливість дотримання вимог інфекційного контролю. Але хто здійснює цей контроль?

Окрім цього, згідно зі Стратегічною метою щодо зниження захворюваності та смертності від ТБ [4] відсоток хворих, які отримуватимуть лікування амбулаторно відповідно до галузевих стандартів, від загальної кількості осіб, що потребують такого лікування, має становити 90 % у 2020 р., 95 % — у 2025 р. та 100 % — у 2030 р. Отже, зникне потреба в мережі протитуберкульозних стаціонарів, тобто буде знищена повністю. І це все при тому, що за даними ВООЗ у 2017 р. було недовиявлено близько 32 % хворих на МРТБ [7]. Окрім цього, не забуваймо, що за результатами 2018 р. наша країна увійшла до десяти країн світу з найбільшим тягарем МРТБ [1, 7]. Звідси ж береться цей «тягар» на наших теренах?

Встановлено, що основною причиною формування резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до ПТП взагалі є низька ефективність лікування хворих. Так, поміж хворих на ВДТБ, зареєстрованих у нашій державі, ефективність лікування за чутливості МБТ до антибактеріальних препаратів (АМБП) у 2017 р. склала 76,5 % [1].

З іншого боку, у 25–33 % вперше виявлених хворих одразу виявляють МРТБ, оскільки ці особи відразу заразилися вже мультирезистентними МБТ від хворих саме на МРТБ. За наведеними вище документами такі хворі ведуть необмежений спосіб життя, не уникаючи контактів зі здоровими особами. Відомо ж бо, що один бацилярний хворий за рік інфікує 25–28 осіб [6]. Поміж таких хворих можуть бути й ті, що є носіями мультирезистентних МБТ. У разі масивного інфікування розвивається та чи інша форма легеневого ТБ. З іншого боку, у процесі лікування чутливого ТБ легень протягом 6–8 міс у 45–50 % осіб трапляється розвиток резистентності до АМБП на рівні МРТБ [1]. Наведене сприяє тому, що темпи підвищення ефективності лікування ТБ легень в Україні є найнижчими поміж країн Європейського регіону [1, 7], ефективність лікування хворих на МРТБ перебуває в межах 46 % [2].

У когорті 2016 р. ефективність лікування всіх хворих на МРТБ в Україні була на рівні 49,4 %, що на 1,5 % менше порівняно з 2015 р. (50,8 %) [1]. І це у той час, коли за рекомендаціями ВООЗ ефективність лікування таких хворих має бути не менше ніж 75 %. І науковці, і практики розуміють, що бажання та рекомендації — це добре, але є реальність, а вона ось така. З огляду на наведене вище у загальноосвітній когорті лікування хворих на МРТБ Україна посідає протягом останніх років одне з останніх місць [1].

Поміж осіб з неефективним лікуванням за 2016 р. 18,1 % хворих померли, 0,3 % були втрачені для подальшого спостереження, а 33,0 % — мали невдале лікування. Перерви в лікуванні мали місце у 11,5 % хворих. Отже, в Україні не досягнуто «запланованого» значення показника у 3–5 % втрачених для подальшого спостереження (перерване лікування).

Хворі, що перервали лікування, та ті, що мали невдале лікування, продовжують залишатися джерелом МБТ, ще більше підсилюючи резервуар резистентної туберкульозної інфекції. З огляду на таке ставлення хворих до лікування та приймання АМБП відбувається мутація мікроорганізмів, і вони стають не чутливими до АМБП. І навіть у випадках, коли знову розпочинають лікування, його ефективність навряд чи буває високою [2].

Актуальність проблеми полягає в постійному збільшенні джерела туберкульозної інфекції за рахунок невилікуваних хворих на ВДТБ легень, з одного боку, а з іншого — за рахунок агресивності джерела інфекції за типом збільшення кількості хворих на МРТБ. І, що на нашу думку найважливіше, — за рахунок необмеженості у своїх діях у просторовому та часовому перебуванні носіїв МБТ в процесі амбулаторного лікування.

Мета роботи — дослідити динаміку ефективності лікування хворих на ТБ легень з бактеріовиділенням у Сумській області за 2011–2018 рр.

Матеріали та методи

Ми опрацювали дані форм № 8-1 «Звіт про результати лікування хворих на туберкульоз легень, які зареєстровані 12–15 міс тому, ТБ 08 (квартирна)» для хворих, зареєстрованих у 2011–2018 рр. у Сумській області. Отримано дані з електронного реєстру хворих на ТБ e-TB Manager.

За звітними формами оцінено дві групи хворих. До I групи увійшли 2973 хворих на ВДТБ легень з бактеріовиділенням, яке підтверджено мікроскопією мазка харкотиння чи бактеріологічним методом. Цю групу розподілено на дві підгрупи. До підгрупи Ia увійшли 1352 хворих, зареєстрованих у 2011–2014 рр.; до підгрупи Ib — 1621 особа, зареєстрована у 2015–2018 рр. Другу групу склали 998 хворих на рецидиви ТБ легень з бактеріовиділенням, яке підтверджено мікроскопією мазка харкотиння чи бактеріологічним методом. Цю групу також було розподілено на дві підгрупи. До підгрупи IIa увійшли 432 хворих, зареєстрованих у 2011–2014 рр.; до підгруп IIб — 566 осіб, зареєстрованих у 2015–2018 рр. До уваги було взято хворих з позитивним мазком або культурою, оскільки вони становлять найбільшу епідемічну небезпеку для населення.

Ефективними кінцевими результатами лікування I та II груп вважали результати «вилікуваний» та «лікування завершено». Результат «вилікуваний» встановлювали хворим з бактеріальним легеневим ТБ за наявності негативного аналізу мокротиння в останній місяць лікування [3]. «Лікування завершено» встановлювали хворим на бактеріальний ТБ легень, які пройшли курс лікування, тобто прийняли усі дози препаратів, без негативного аналізу мокротиння в останній місяць лікування [3].

Результати та обговорення

Поміж досліджених Ia підгрупи ефективно лікування було зафіксовано у 868 (64,2 %) хворих. Водночас поміж осіб з підгрупи Ib ефектив-

не лікування встановлено у 987 (60,9 %), ($p > 0,05$) (табл. 1, 2). Попри те що різниця між підгрупами була недостовірною, увагу привертає динаміка в кожній підгрупі. Так, у Ia підгрупі ефективно завершилося лікування у 72,3 % хворих у 2011 р., знизившись до 62,2; 57,6 та 65,5 % у 2012, 2013 та 2014 рр. відповідно. Натомість у Ib підгрупі ефективність лікування коливалася з 57,5 % у 2015 р. до 58,1 % у 2018 р.

Загалом за останніх 8 років ефективність лікування знизилася у 1,2 разу з 72,3 % у 2011 р. до 58,1 % у 2018 р.

Поміж хворих Ia підгрупи померли 75 (5,5 %) осіб, що менше у 1,2 разу, ніж у Ib підгрупі, — 106 (6,5 %) ($p > 0,05$). У Ia підгрупі діапазон смертності коливався від 4,6 % у 2012 р. до 7,0 % у 2014 р. У Ib підгрупі максимальне значення цього показника становило 10,5 % у 2015 р., мінімального значення (5,1 %) досягнуто у 2016 р.

Невдале лікування за мазком чи посівом або клініко-рентгенологічно поміж хворих Ia та Ib підгруп було у 8,7 % та 8,9 % відповідно ($p > 0,05$). Хоча у 2017 р. цей показник досягав 11,0 %. Так, близько 9 % хворих кожної підгрупи змушені були продовжувати лікування довше, залишаючись епідемічно небезпечними.

Протягом наведеного терміну спостереження хворих простежується негативна тенденція у вигляді щорічного зростання питомої ваги нових випадків ТБ легень з бактеріовиділенням, з тією чи іншою комбінацією резистентності МБТ до ПТП, так званою первинною резистентністю. Такі хворі завершували лікування з результатом «переведено до 4-ї категорії спостереження» та розпочинали лікування як хворі на МРТБ.

Частково це можна пояснити тим, що дещо покращилася діагностика резистентних форм ТБ у зв'язку із запровадженням в області молекулярно-генетичного методу виявлення МБТ. Але, на нашу думку, основною причиною є збільшення потужності резервуара МБТ, зокрема й МРТБ, за рахунок його необмеженої рухливості та зменшення ізоляції хворих. А лікування таких хворих малоефективне, довготривале та дороге-вартісне [5].

У Ia підгрупі до 4-ї категорії було зараховано 13,8 % хворих, натомість у Ib підгрупі таких хворих було вже 21,3 %. Загалом відсоток хворих, переведених до 4-ї категорії, зріс з 6,5 % у 2011 р. до 25,7 % у 2018 р. ($p < 0,05$), тобто у 4 рази.

В обох підгрупах хворих спостерігається тенденція до зменшення питомої ваги осіб, які переривають лікування, тобто були втрачені для подальшого спостереження. У Ia підгрупі в середньому перервав лікування 71 (5,3 %) хворий, що більше за Ib підгрупу у 2,8 разу, де перервав

Таблиця 1. Ефективність лікування нових випадків бактеріального ТБ легень (підгрупа Іа) у Сумській області за 2011—2014 рр.

Рік	Кількість хворих	Ефективне лікування		Померли		Невдале лікування				Перерване лікування		Переведено		Діагноз знято	
		Абс.	%	Абс.	%	Клініко-рентгено-логічно та за мазком		Переведено у 4-ту категорію		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
						Абс.	%	Абс.	%						
2011	325	235	72,3	17	5,2	19	5,8	21	6,5	25	7,7	7	2,2	1	0,3
2012	307	191	62,2	14	4,6	23	7,5	50	16,3	19	6,2	10	3,3	0	0
2013	375	216	57,6	20	5,3	38	10,1	72	19,2	16	4,3	10	2,7	3	0,8
2014	345	226	65,5	24	7,0	37	10,7	43	12,5	11	3,2	3	0,9	1	0,3
Разом	1352	868	64,2	75	5,5	117	8,7	186	13,8	71	5,3	30	2,2	5	0,4

Таблиця 2. Ефективність лікування нових випадків бактеріального ТБ легень (підгрупа Іб) у Сумській області за 2015—2018 рр.

Рік	Кількість хворих	Ефективне лікування		Померли		Невдале лікування				Перерване лікування		Переведено		Діагноз знято	
		Абс.	%	Абс.	%	Клініко-рентгено-логічно та за мазком		Переведено у 4-ту категорію		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
						Абс.	%	Абс.	%						
2015	400	230	57,5	42	10,5	34	8,5	77	19,3	17	4,3	0	0,0	0	0,0
2016	428	288	67,3	22	5,1	33	7,7	78	18,2	4	0,9	3	0,7	0	0,0
2017	392	236	60,2	21	5,4	43	11,0	87	22,2	5	1,3	0	0,0	0	0,0
2018	401	233	58,1	21	5,2	35	8,7	103	25,7	5	1,2	4	1,0	0	0,0
Разом	1621	987	60,9	106	6,5	145	8,9	345	21,3	31	1,9	7	0,4	0	0,0

лікування 31 (1,9 %) хворий ($p < 0,05$). Не включено, що це не достовірно, оскільки в амбулаторних умовах проконтролювати цей акт значно складніше.

У Іа підгрупі у 2011 р. 25 (7,7 %) осіб були втрачені для подальшого спостереження, поступово цей показник зменшився до 11 (3,2 %) у 2014 р. У Іб підгрупі максимальне значення перерваного лікування зафіксовано у 2015 р. — 17 (4,3 %), не перевищуючи 1,3 % у подальші роки.

Зменшення кількості хворих, що перервали лікування, могло б бути позитивною характеристикою епідемічної ситуації з ТБ. Проте на тлі збільшення кількості хворих 4-ї категорії у це тяжко повірити. Але подальше спостереження прояснить ці сумніви. Адже соціальна структура та свідомість хворих навряд чи зміниться, тим більше, що витримати довготривале лікування хворим цієї категорії буде ще тяжче.

Окремо було проаналізовано ефективність лікування хворих на рецидиви ТБ легень з бактеріовиділенням.

Поміж 432 хворих Іа підгрупи ефективне лікування було зафіксовано у 169 (39,1 %) осіб. У досліджених групи Іб ефективність лікуван-

ня встановлено у 198 (35,0 %) осіб ($p > 0,05$), (табл. 3, 4).

У Іа підгрупі ефективність лікування коливалася від 36,3 % у 2012 р. до 41,4 % у 2014 р. У Іб підгрупі максимальне значення показника ефективного лікування було у 2018 р. (41,3 %), але у 2017 р. не перевищило 29,7 %. Загалом різниця в ефективності лікування між підгрупами Іа і Іб склала 4,1 % у напрямку погіршення ($p > 0,05$).

Дещо зменшилася питома вага хворих, що померли. У Іа підгрупі померли 44 (10,2 %) особи, у Іб підгрупі — 44 (7,8 %) хворих. Позитивна різниця в 1,3 разу не була достовірною.

Невдале лікування (за мікробіологічними та клініко-рентгенологічними дослідженнями) поміж хворих Іа та Іб підгруп було зафіксовано у 9,7 та 6,7 % відповідно ($p > 0,05$). Попри зменшення кількості хворих з таким невдалим лікуванням, спостерігається зворотна тенденція щодо питомої ваги хворих обох груп (Іа та Іб), яких з огляду на хіміорезистентність було переведено до 4-ї категорії.

Якщо у Іа підгрупі у 2011 р. таких хворих було 18 (24,0 %), то вже у 2014 р. їх було 50 (31,8 %).

Таблиця 3. Ефективність лікування хворих на рецидивний бактеріальний ТБ легень у Сумській області за 2011—2014 рр.

Рік	Кількість хворих	Ефективне лікування		Померли		Невдале лікування				Перерване лікування		Переведено		Діагноз знято	
		Абс.	%	Абс.	%	Клініко-рентгено-логічно та за мазком		Переведено у 4-ту категорію		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
						Абс.	%	Абс.	%						
2011	75	28	37,3	11	14,7	6	8,0	18	24,0	10	13,3	2	2,7	0	0
2012	102	37	36,3	14	13,7	6	5,9	30	29,4	9	8,8	6	5,9	0	0
2013	98	39	39,8	6	6,1	8	8,2	30	30,6	12	12,2	3	3,1	0	0
2014	157	65	41,4	13	8,3	22	14,0	50	31,8	6	3,8	1	0,6	0	0
Разом	432	169	39,1	44	10,2	42	9,7	128	29,6	37	8,6	12	2,8	0	0

Таблиця 4. Ефективність лікування хворих на рецидивний бактеріальний ТБ легень у Сумській області за 2015—2018 рр.

Рік	Кількість хворих	Ефективне лікування		Померли		Невдале лікування				Перерване лікування		Переведено		Діагноз знято	
		Абс.	%	Абс.	%	Клініко-рентгено-логічно та за мазком		Переведено у 4-ту категорію		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
						Абс.	%	Абс.	%						
2015	159	50	31,4	12	7,5	15	9,4	77	48,4	3	1,9	2	1,3	0	0
2016	143	55	38,5	14	9,8	9	6,3	60	42,0	4	2,8	3	2,1	0	0
2017	138	41	29,7	10	7,2	9	6,5	75	54,3	2	1,4	1	0,7	0	0
2018	126	52	41,3	8	6,3	5	4,0	58	46,0	3	2,4	0	0,0	0	0
Разом	566	198	35,0	44	7,8	38	6,7	270	47,7	12	2,1	6	1,1	0	0

Поміж хворих Пб підгрупи цей показник коливався від 42,0 % у 2016 р. до 54,3 % у 2017 р. Загалом у Па підгрупі переведено до 4-ї категорії 128 (29,6 %) хворих, а вже чотири роками пізніше у Пб підгрупі — 270 (47,7 %) ($p < 0,001$).

В обох підгрупах хворих II групи спостерігалася тенденція до зменшення питомої ваги хворих, які перервали лікування, тобто були втрачені для подальшого спостереження. У Па підгрупі сумарно перервали лікування 37 (8,6 %) хворих, що більше, ніж у Пб підгрупі, у 4,1 разу, де перервали лікування 12 (2,1 %) хворих ($p < 0,05$). Напевно, це можна пояснити тривалістю лікування, яке в амбулаторних умовах стає більш не керованим.

У Па підгрупі у 2011 р. 10 (13,3 %) осіб були втрачені для подальшого спостереження, поступово цей показник знизився до 6 (3,8 %) у 2014 р. У Пб підгрупі максимальне значення перерваного лікування зафіксовано у 2016 р. — 4 (2,8 %), мінімальне значення було досягнуто у 2015 р. — у 2 (1,4 %) хворих.

Окрім того, що ефективність лікування хворих на вперше діагностований ТБ у Сумській області загалом має тенденцію до погіршення і

не відповідає рекомендованому показнику ВООЗ, протягом останнього десятиліття змінилася структура «ефективного лікування» (рис. 1). У 2011 р. співвідношення хворих з результатом лікування «вилікуваний» до «лікування завершено» становило приблизно 3,5 : 1, тобто 56,0 до 16,3 %. Натомість у 2018 р. лише 16 % хворих було вилікувано, а 42,1 % завершили лікування з протилежним співвідношенням 2,6 : 1. Тобто щорічно ми переводимо хворих до категорії 5.1 (залишкові зміни перенесеного ТБ) лише тому, що хворий отримав усі дози ПТП, а не тому, що досягнуто морфологічного та бактеріологічного оздоровлення. Отже, хворий (здебільшого) залишається джерелом туберкульозної інфекції, тобто соціально й епідемічно небезпечним, хоча за протоколом його «лікування завершено». Наслідок такого лікування наочно демонструє рис. 1. Особливо добре це простежується в останні роки: 2016—2017—2018.

Схожа тенденція простежується і поміж хворих на рецидивний бактеріальний ТБ легень (рис. 2).

Якщо у когорті 2011 р. лише 12,0 % хворих завершували лікування, а 25,3 % вважалися

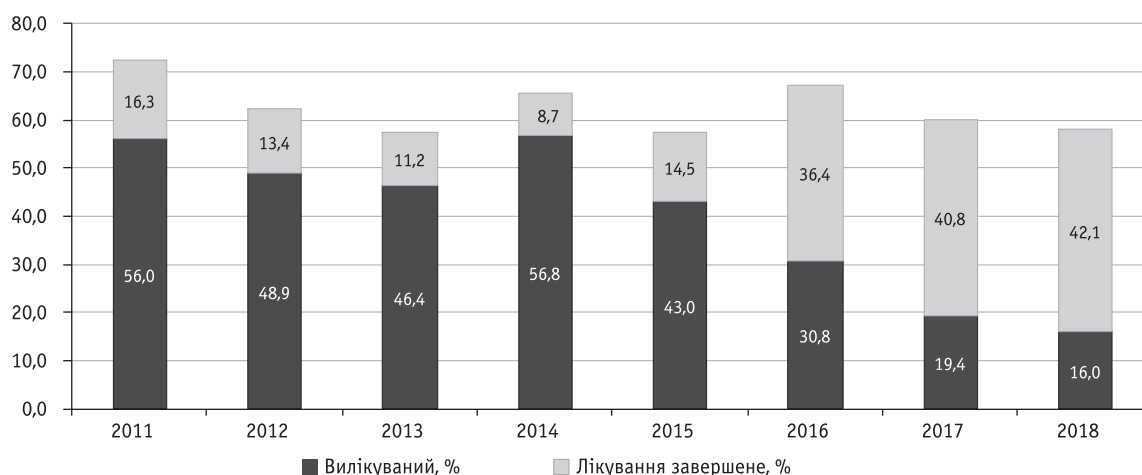


Рис. 1. Питова вага хворих з результатом лікування «вилікуваний» та «лікування завершено» у структурі ефективного лікування нових випадків туберкульозу легень з бактеріовиділенням

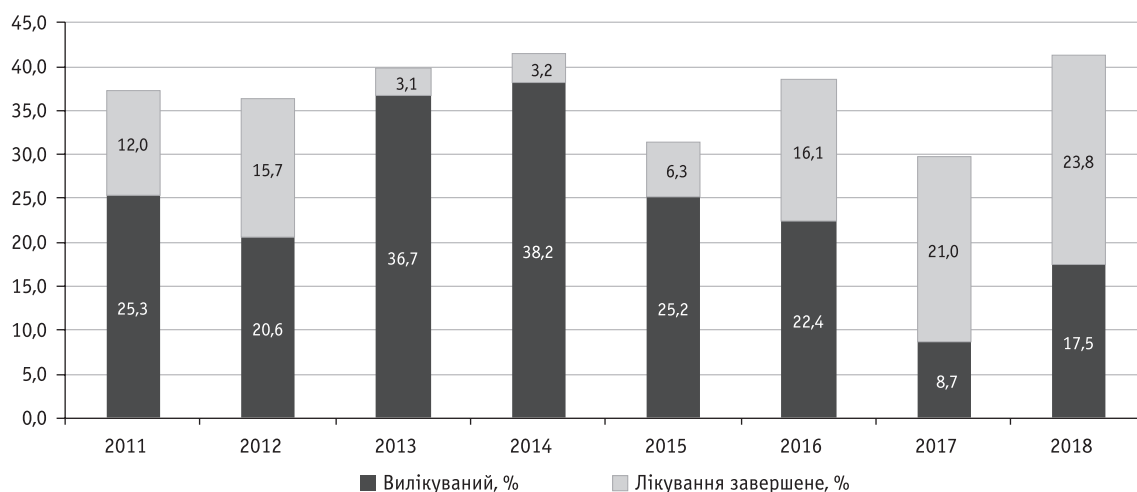


Рис. 2. Питова вага хворих з результатом лікування «вилікуваний» та «лікування завершено» у структурі ефективного лікування хворих на рецидивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням

вилікуваними, то у 2018 р. це співвідношення зменшилося: лише 17,5 % було вилікувано, а 23,8 % хворих лікування завершили.

Висновки

Ефективність лікування бацилярних хворих ВДТБ легень у Сумській області за 8 років знизилася з 72,3 % у 2011 р. до 58,1 % у 2018 р. ($p < 0,05$).

Ефективність лікування хворих на рецидивний бактеріальний туберкульоз легень протягом останнього десятиліття коливається в межах 40 %.

У структурі «ефективного лікування» хворих з ВДТБ та рецидивний бактеріальний ТБ щороку переважають результати «лікування завершено», що говорить про переведення хворих у

категорію 5.1 лише тому, що вони просто отримали усі дози препаратів.

У зв'язку зі зростанням резистентності МБТ до ПТП хворих переводять до 4-ї категорії спостереження. У структурі неефективного лікування хворих на ВДТБ легень відсоток хворих, переведених до 4-ї категорії, зріс з 6,5 % у 2011 р. до 25,7 % у 2018 р. ($p < 0,05$), тобто у 4 рази. Поміж хворих на рецидивний бацилярний ТБ легень переведено до 4-ї категорії 128 (29,6 %) хворих, а вже чотирма роками пізніше у Пб підгрупі – 270 (47,7 %) ($p < 0,001$).

Перспективи подальших досліджень. Вивчити динаміку ефективності лікування хворих на МРТБ легень у Сумській області.

Джерело фінансування: роботу виконано за кошти державного бюджету.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція, дизайн дослідження та редагування тексту – І.Д. Дужий; збір, обробка матеріалу та статистична обробка даних – Г.П. Олещенко; написання тексту – І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко.

Етичні аспекти. Дослідження пройшло розгляд Комітетом з етики при медичному інституті СумДУ, витяг з протоколу № 1 від 01.04.2020 р.

Список літератури

1. Курпіта В., Рябенко К., Терлеєва Я. та ін. Аналітично-статистичний довідник. Туберкульоз в Україні.— К., 2019.— 45 с. https://www.phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2018_dovidnyk.pdf.
2. Литвиненко Н.А., Погребна М.В., Сенько Ю.О. та ін. Алгоритми призначення скорочених 12-місячних режимів лікування на основі лінезоліду для хворих на мультирезистентний туберкульоз: перші обнадійливі результати // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2018.— № 3 (34).— С. 16–25. doi: 10.30978/TB2018-3-16.
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 4 вересня 2014 року № 620 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі».
4. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 27 листопада 2019 р. № 1415-р. «Про схвалення Державної стратегії у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам на період до 2030 року».
5. Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Погребна М.В. та ін. Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2016.— № 2 (25).— С. 22–29.
6. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Матусевич В.Г. та ін. Підходи до організації лікування хворих на туберкульоз легень в сучасних умовах // Укр. пульмонол. журн.— 2010.— № 4.— С. 5–7.
7. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO; 2019. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.

И.Д. Дужий, Г.П. Олещенко

Сумский государственный университет

Сравнение эффективности лечения больных туберкулезом легких в условиях реорганизации фтизиатрической службы

Цель работы — исследовать динамику эффективности лечения больных туберкулезом легких с бактериовыделением в Сумской области за 2011–2018 гг.

Материалы и методы. Авторы проанализировали эффективность лечения двух групп больных. В I группу вошли 2973 больных с впервые диагностированным туберкулезом (ВДТБ) легких с бактериовыделением, которое подтверждено микроскопией мазка мокроты или бактериологическим методом. Вторую группу составили 998 больных с рецидивами туберкулеза легких с бактериовыделением, подтвержденным микроскопией мазка мокроты или бактериологическим методом. Каждая группа была разделена на подгруппу «а», в которую вошли больные, зарегистрированные в течение 2011–2014 гг., и подгруппу «б» — больные, зарегистрированные в течение 2015–2018 гг.

Результаты и обсуждение. За последние 8 лет эффективность лечения больных с бактериальным ВДТБ снизилась с 72,3 % в 2011 г. до 58,1 % в 2018 г. Среди больных Ia подгруппы умерли 75 (5,5 %) больных, что меньше в 1,2 раза, чем в Ib подгруппе, — 106 (6,5 %) ($p > 0,05$). Неудачное лечение по мазку или посеву либо клинико-рентгенологически среди больных Ia и Ib подгрупп было у 8,7 и 8,9 % соответственно ($p > 0,05$). Процент впервые выявленных больных, переведенных в 4-ю категорию, вырос с 6,5 % в 2011 г. до 25,7 % в 2018 г. ($p < 0,05$).

Среди 432 больных с рецидивом бактериального туберкулеза легких IIa подгруппы эффективное лечение было зафиксировано у 169 (39,1 %) лиц. У исследованных группы IIб эффективность лечения установлена у 198 (35,0 %) ($p > 0,05$). Неудачное лечение (по микробиологическим и клинико-рентгенологическим исследованиям) среди больных IIa и IIб подгрупп было зафиксировано у 9,7 и 6,7 % соответственно ($p > 0,05$). Во IIa подгруппе переведено в 4-ю категорию 128 (29,6 %) больных, а уже четырем годами позже во IIб подгруппе — 270 (47,7 %) ($p < 0,001$).

Выводы. Эффективность лечения больных с ВДТБ легких с бактериовыделением в Сумской области за 8 лет снизилась в 1,2 раза. Эффективность лечения больных с рецидивом бактериального туберкулеза легких в течение последнего десятилетия колеблется в пределах 40 %. В структуре «эффективного лечения» больных с ВДТБ и с рецидивом туберкулеза легких с каждым годом преобладают результаты «лечение завершено», что свидетельствует о переводе больных в категорию 5.1 только потому, что они просто получили все дозы препаратов. В связи с ростом резистентности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам больных переводят в 4-ю категорию наблюдения в 4 раза чаще при ВДТБ легких, при рецидиве туберкулеза — в 1,9 раза чаще.

Вышесказанное свидетельствует о снижении эффективности лечения больных с ВДТБ и с рецидивами бактериального туберкулеза легких в последние годы.

Ключевые слова: бактериальный туберкулез, эффективность лечения, новый случай, рецидив.

I.D. Duzhiy, G.P. Oleshchenko
Sumy State University, Sumy, Ukraine

Comparison of the effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis in conditions of TB system restructuring

Objective — to study the dynamics of the effectiveness of the treatment of patients with pulmonary tuberculosis in the Sumy region for 2011–2018.

Materials and methods. The authors analyzed the effectiveness of the treatment of two groups of patients. Group I included 2973 patients with new cases of pulmonary tuberculosis with bacterial excretion, which was confirmed by microscopy of sputum smear or by bacteriological method. The second group consisted of 998 patients with relapses of pulmonary tuberculosis with bacterial excretion, which was confirmed by microscopy of sputum smear or bacteriological method. Each group has divided into subgroups «a», which includes patients registered during 2011–2014 and subgroup «b» registered during 2015–2018.

Results and discussion. Over the past eight years, the effectiveness of treating patients with the first diagnosed bacillary tuberculosis has decreased from 72.3 % in 2011 to 58.1 % in 2018. Among the patients of the Ia subgroup died 75 (5.5 %) patients, which is less than 1.2 times than in the Ib subgroup — 106 (6.5 %) — ($p > 0.05$). Unsuccessful treatments (by smear or clinical and radiological findings) in patients with Ia and Ib subgroups were 8.7 and 8.9 % respectively ($p > 0.05$). The percentage of first identified patients transferred to category 4 increased from 6.5 % in 2011 to 25.7 % in 2018 ($p < 0.05$).

Among 432 patients with recurrent bacillary tuberculosis of the IIa subgroup, effective treatment had recorded in 169 (39,1 %) people. In the studied group IIb, the effectiveness of treatment had established in 198 (35.0 %) ($p > 0.05$). Unsuccessful treatment (according to microbiological and clinical, radiological studies) among patients of IIa and IIb subgroups had recorded in 9.7 and 6.7 %, respectively ($p > 0.05$). In the IIa subgroup, 128 (29.6 %) patients had transferred to 4 categories, and four years later, 270 (47.7 %) in the IIb subgroup ($p < 0.001$).

Conclusions. The effectiveness of the treatment of the first detected bacillary patients with pulmonary tuberculosis in the Sumy region in 8 years decreased by 1.2 times. The effectiveness of the treatment of patients with recurrent bacterial pulmonary tuberculosis has fluctuated within 40 % over the last decade. In the structure of «effective treatment» of patients with newly diagnosed tuberculosis and relapse of tuberculosis, the results of «treatment completed» prevail every year, which means that patients are transferred to category 5.1 only because they have just received all doses of drugs. Due to the increase of Mycobacterium tuberculosis resistance to anti tuberculosis drugs, patients are transferred to 4 categories of observation four times more often with the first detected tuberculosis, with recurrent — 1.9 times.

It is evidence of a decrease in the effectiveness of the treatment of patients with newly discovered and recurrent bacillary tuberculosis in recent years.

Key words: bacterial tuberculosis, the effectiveness of treatment, new case, relapse.

Контактна інформація:

Дужий Ігор Дмитрович, д. мед. н., проф., акад. АН ВШ України, зав. кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фіззіатрії
<https://orcid.org/0000-0002-4995-0096>
40000, м. Суми, вул. Гамалєя, 1/39
Тел. (0542) 65-65-55
E-mail: gensurgery@med.sumdu.edu.ua.

Стаття надійшла до редакції 6 квітня 2020 р.



О.С. Шевченко¹, В.І. Петренко², В.П. Киба³, О.О. Погорєлова¹

¹Харківський національний медичний університет

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

³Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна психіатрична лікарня № 3»

Психологічні та психічні розлади у хворих на туберкульоз

Мета роботи — вивчити поширеність психологічних та психічних розладів серед хворих на туберкульоз за даними літератури.

Матеріали та методи. У роботі було розглянуто 132 літературних джерела з бази PubMed, з яких для подальшого детального вивчення було обрано 43 статті. Для представлення результатів власних досліджень ретроспективно вивчено історії хвороб 340 пацієнтів Обласної клінічної психіатричної лікарні № 3 м. Харкова за 2015—2019 рр. та проведено проспективне дослідження, яке включало опитування за шкалою sf-36 100 пацієнтів Обласного протитуберкульозного диспансеру № 1 м. Харкова та 20 здорових осіб, які склали групу контролю.

Результати та обговорення. З літературних джерел було встановлено, що хворі на туберкульоз часто мають психічні порушення різного ступеня тяжкості, більш виражені на тлі мультирезистентного туберкульозу. При поєднанні туберкульозу та психічних розладів спостерігаються ті самі закономірності, що і в разі розвитку психічних порушень у соматично здорових осіб, а саме: жінки частіше страждають на депресію; чоловіки частіше зловживають алкоголем; погане соціально-економічне становище та низький рівень освіти пов'язані з більшим ризиком розвитку психічних порушень. Встановлено взаємну спрямованість зв'язків розвитку туберкульозу та появи психічних порушень.

Ретроспективне дослідження структури психіатричної патології серед 340 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в Обласній психіатричній лікарні № 3 м. Харкова за 2015—2019 рр. та у яких було встановлено діагноз туберкульоз, показало переважання шизофренії, шизотипових та шизоафективних розладів (80 %), розумової відсталості (12 %) та інших психічних розладів, зокрема зумовлених ушкодженням головного мозку або соматичною хворобою (8 %). Проспективна оцінка якості життя хворих, які перебували на лікуванні з приводу туберкульозу в Обласному протитуберкульозному диспансері № 1, та здорових осіб показала найвищі результати у групи здорового контролю (життєва активність (VT) — $68,75 \pm 0,95$; соціальне функціонування (SF) — 100,0; рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE), — 100,0; загальне психічне здоров'я — $68,00 \pm 0,65$), дещо нижчі — у пацієнтів з чутливим туберкульозом (життєва активність (VT) — $34,4 \pm 3,3$; соціальне функціонування (SF) — $62,4 \pm 4,1$; рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE), — $40,6 \pm 5,8$; загальне психічне здоров'я — $52,5 \pm 2,2$) та найнижчі — у пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом (життєва активність (VT) — $6,7 \pm 1,6$; соціальне функціонування (SF) — $33,4 \pm 3,5$; рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE), — $22,5 \pm 4,4$; загальне психічне здоров'я — $29,3 \pm 1,6$).

Висновки. Проведений огляд літератури дав змогу виявити основні психічні порушення, які спостерігаються у хворих на туберкульоз, а саме: алкоголізм, депресію та тривожні розлади. Наведені порушення можуть погіршуватися через соціально-економічний стан хворих, низький рівень освіти, стигматизацію тощо. Крім того, було виявлено, що надання особистісно-орієнтованої допомоги пацієнтам може підвищити ефективність лікування туберкульозу та якість їхнього життя.

Ключові слова

Туберкульоз, психічні розлади, психологічні порушення.

Туберкульоз (ТБ) залишається тяжким тягарем для багатьох країн та особливо для людей з вразливих груп населення. Щороку реєструється близько 10 млн нових випадків захворювання та близько 1,5 млн осіб помирають [41]. Зв'язок між туберкульозом та психічними розладами давно відомий, проте недостатньо вивчений. Психічні розлади, такі як тривожність, афективні розлади, наркоманія, часто трапляються серед хворих на туберкульоз [4, 11, 23] та можуть виникати як наслідок захворювання на туберкульоз, так і навпаки, бути факторами ризику для його розвитку через виникнення певних патернів соціальної поведінки, які призводять до послаблення імунної системи і підвищення шансів інфікування [8], а також знижувати прихильність до лікування [28]. У деяких суспільних групах подвійна стигматизація хворих на туберкульоз та пацієнтів з психічними розладами створює значні перешкоди для проведення профілактичних та лікувальних заходів.

З іншого боку, є низка досліджень, які вказують на підвищення ефективності лікування туберкульозу при додатковому застосуванні психотерапевтичних методів. Зокрема такі дослідження було проведено в Індії [19], Перу [2], Ефіопії [10]. Усі вони вказували на зменшення стигматизації хворих, збільшення прихильності до лікування, підвищення ефективності лікування як чутливого, так і мультирезистентного туберкульозу.

Тому очевидно є необхідність розуміння взаємозв'язку між туберкульозом та психічними розладами та створення цілісних міжгалузевих особистісно-орієнтованих на лікування туберкульозу та супутніх психічних розладів систем охорони здоров'я, особливо у країнах з низьким та середнім рівнем прибутку.

Мета роботи — вивчити поширеність психологічних та психічних розладів серед хворих на туберкульоз за даними літератури.

Матеріали та методи

У роботі нами було розглянуто 132 літературних джерела з бази PubMed за запитами «Tuberculosis» AND «Mental illness», «Tuberculosis» AND «Mental disorders», «Tuberculosis» AND «Psychiatric disorders», з яких для подальшого детального вивчення було обрано 43 статті. Для представлення результатів власних досліджень було ретроспективно вивчено історії хвороб 340 пацієнтів Обласної клінічної психіатричної лікарні № 3 м. Харкова за 2015–2019 рр. та проведено проспективне дослідження, яке включало опитування за шкалою sf-36 100 пацієнтів обласного протитуберкульозного диспансеру № 1

м. Харкова та 20 здорових осіб, які склали групу контролю. Статистичну обробку інформації проводили за допомогою Statistica 8.0.

Результати та обговорення

Показники симптомів психічних захворювань у хворих на туберкульоз було порівняно за депресивними виявами, тривожністю, зловживанням алкоголем та загальним психічним здоров'ям. Найбільше варіювала поширеність депресивних розладів — 9–84 % [34, 38]. Поширеність та варіабельність тривожних розладів була нижчою — 2–47 % [14]. Зловживання алкоголем, яке встановлювалося в різні способи, від прямих питань щодо зловживання алкоголем до використання тесту «Alcohol Use Disorders Identification Test», коливалося в межах від 4 до 67 % з достовірним переважанням у гендерному складі чоловіків [22]. Крім того, в одному з досліджень, проведених у період з 2000 до 2014 р., було встановлено, що зловживання алкоголем збільшує ризик розвитку активного туберкульозу на 17 % та збільшує смертність від туберкульозу на 15 % [17].

Щодо взаємозв'язку туберкульозу та емоційної сфери, було встановлено, що період після встановлення діагнозу значною мірою пов'язаний з короткими депресивними епізодами [23], які, вірогідно, більше залежать від обмеження соціальних ролей, стигматизації та ізоляції, ніж від фізичних симптомів [3]. Встановлення діагнозу туберкульозу поєднане зі зниженням самооцінки, страхом відторгнення та зараження близьких людей [40]. Цей психологічний дистрес зазвичай поглиблюють такі чинники, як жіноча стать, попередні епізоди захворювання на туберкульоз, захворювання на мультирезистентний туберкульоз [35]. Дослідження, в якому оцінювалася якість життя хворих на мультирезистентний туберкульоз, показало, що такі хворі страждають від серйозних фізіологічних, фінансових та психологічних проблем, які залишаються і після завершення лікування, порушують адаптацію до життя, призводять до поганого самопочуття, втрати свободи дій та соціальної участі [32].

Точні причинно-наслідкові зв'язки між туберкульозом та психічними розладами не з'ясовано. У деяких дослідженнях систематично вивчалися кореляції між симптомами психічного розладу і прогресуванням туберкульозу, а також було виявлено зворотний зв'язок, особливо щодо впливу стадії встановлення діагнозу туберкульозу та початку лікування на погіршення психіатричних симптомів. При встановленні діагнозу туберкульозу переважали тривожність, особливо пов'язана зі страхом смерті [13], та депре-

сивні вияви — відчуття занепокоєння, збентеження та сорому [26]. Особливо ці симптоми виражалися у пацієнтів, які мали низький рівень обізнаності щодо туберкульозу [43].

У дослідженні G. Thegon зі співавт. було продемонстровано, що хворі на туберкульоз з підвищеним рівнем психологічного стресу частіше помирали під час лікування, ніж пацієнти з нижчим рівнем стресу [35]. У дослідження N. Ahmad зі співавт. було виявлено вищу вірогідність розвитку депресії у хворих на мультирезистентний туберкульоз упродовж усього періоду лікування — у цих пацієнтів переважали емоції відчаю та страху [3]. Водночас пацієнти з мультирезистентним туберкульозом, у яких під час лікування розвивалася депресія, демонстрували гіршу ефективність лікування [37]. Також у низці досліджень було встановлено, що пацієнти, які демонструють прихильність до протитуберкульозного лікування, мають меншу вираженість психічних симптомів, а після вдалого проходження початкових етапів лікування вияви психічних розладів значно зменшуються або взагалі зникають [3, 5, 25].

У багатьох країнах скринінг щодо психологічних та психіатричних проблем пацієнтів не проводять. Ефективність лікування встановлюють лише за даними лабораторних та інструментальних досліджень, тобто за позитивною клініко-рентгенологічною динамікою та конверсією мокротиння, тоді як самі пацієнти можуть вважати свій результат лікування невдалим через певні соціальні фактори — розрив соціальних зв'язків, втрату роботи, соціальну ізоляцію та особистісні порушення [32].

У поєднанні туберкульозу та психічних розладів було встановлено низку суттєвих гендерних відмінностей. На етапах діагностики та лікування туберкульозу жінки демонструють гірші результати щодо загального психічного здоров'я, вищий рівень тривожності, депресії, психологічного стресу, схильності до суїциду та загалом нижчий рівень якості життя, пов'язаний саме з психічним здоров'ям [3, 4, 13, 20, 23, 38]. Щодо зловживання алкоголем та іншими психоактивними речовинами, у гендерному складі переважали чоловіки [30]. Крім того, було встановлено, що чоловіки мають меншу прихильність до лікування, ніж жінки [29]. Серед стратегій подолання стресу жінки частіше обирали керування стресом, планування та пошук емоційної підтримки, тоді як чоловіки обирали ігнорування або вживання психоактивних речовин [18]. У дослідженні F. Ambaw зі співавт. було встановлено, що підтримка родини відіграє важливу роль у зниженні поширеності депресій серед хворих на туберкульоз [4].

У деяких дослідженнях було встановлено взаємозв'язок між рівнем освіти та психічними порушеннями у хворих на туберкульоз. Так, пацієнти з нижчим рівнем освіти частіше страждають на депресивні симптоми та більш схильні до зловживання алкоголем [4, 30, 34, 37, 42]. Водночас наявність вищої освіти зазвичай пов'язана з більш високою якістю життя, кращим психічним здоров'ям та більшою прихильністю до лікування [25].

A. Koyanagi зі співавт. у своєму дослідженні пов'язав ризик розвитку депресії у хворих на туберкульоз з наявністю іншої супутньої патології, зокрема алкоголізму, ВІЛ-інфекції та цукрового діабету [23].

Дані з різних досліджень щодо поєднання психічних розладів та туберкульозу представлені в табл. 1.

Зважаючи на таку кількість порушень психіки серед хворих на туберкульоз та різноманіття чинників, які до них призводять, актуальним є питання розвитку особистісно-орієнтованого підходу в лікуванні хворих на туберкульоз. У дослідженні S.C. Baral та співавт. вивчалися проблеми, з якими стикаються люди, які отримують лікування від мультирезистентного туберкульозу, та розроблялися індивідуально-орієнтовані засоби допомоги пацієнтам та їхнім сім'ям, які включали психосоціальне консультування та додаткову фінансову підтримку. Підсумком цього впровадження стало підвищення ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз [6]. Незважаючи на те що подібні розробки є перспективними, наразі дуже мало емпіричних даних про моделі особистісно-орієнтованої допомоги для програм лікування туберкульозу та про вплив особистісно-орієнтованої допомоги на результати лікування.

Отже, можна підсумувати основні положення щодо поєднання туберкульозу та психічних порушень:

- хворі на туберкульоз часто мають психічні порушення різного ступеня тяжкості, більш виражені на тлі мультирезистентного туберкульозу;
- хворі на туберкульоз мають майже в 4 рази вищий ризик розвитку депресії;
- при поєднанні туберкульозу та психічних розладів спостерігаються ті самі закономірності, що й при розвитку психічних порушень у соматично здорових осіб, а саме: жінки частіше страждають на депресії; чоловіки частіше зловживають алкоголем; погане соціально-економічне становище та низький рівень освіти пов'язані з більшим ризиком розвитку психічних порушень;
- наявність психічних захворювань, особливо зловживання психоактивними речовинами,

Таблиця. Поширеність психічних розладів у хворих на туберкульоз, %

Дослідження	Депресія	Тривожність	Зловживання алкоголем	Інші психічні розлади
Aamir та співавт. [1]	36,9	35,3	н/д	н/д
Kendall та співавт. [21]	н/д	н/д*	63	3
Ugarte-Gil та співавт. [37]	37	н/д	н/д	н/д
Ahmad та співавт. [3]	76	н/д	н/д	н/д
Xu та співавт. [42]	н/д	н/д	н/д	Психологічний дистрес: жінки – 70,3; чоловіки – 63,1; загальний рівень – 65,2
Theron та співавт. [35]	н/д	н/д	26 – регулярне та тяжке зловживання	Психологічний дистрес – 22
Tola та співавт. [36]	н/д	н/д	15 – тяжке зловживання	Ризик психологічного дистресу – 48,9
Laprawat та співавт. [24]	н/д	н/д	24,4 – тяжке зловживання	н/д
Hussain та співавт. [15]	46,3	47,2	н/д	н/д
Singh та співавт. [33]	12	5	4	24
Chandrashekar та співавт. [7]	н/д	н/д	н/д	46
Srivastava та співавт. [34]	84	2 %	н/д	н/д
Duko та співавт. [13]	43,4	41,5	н/д	40,6
Mohammed та співавт. [27]	н/д	н/д	н/д	13,1
Kehbila та співавт. [20]	Жінки – 38,5 чоловіки – 22,6	н/д	н/д	н/д
Koynagi та співавт. [23]	23,7	10,3	н/д	н/д
Das та співавт. [9]	16 %	н/д	н/д	н/д
Ambaw та співавт. [4]	Жінки – 58,1 чоловіки – 50,6 середній рівень – 5	н/д	н/д	н/д
Scuffell та співавт. [31]	10,2	6,1	20,4 – зловживання на момент дослідження 26,5 – зловживання в минулому	22,4
Vega та співавт. [39]	52,2	8,7	н/д	н/д
Peltzer та співавт. [30]	н/д	н/д	23,3 – тяжке зловживання	психологічний дистрес – 32,9 (жінки – 32,2, чоловіки – 33,9)
DosSantos та співавт. [12]	31,4	38,4	н/д	н/д
Ige & Lasebeka [16]	45,5	н/д	н/д	н/д
VandenHeuvel та співавт. [38]	9,3 – тяжкі депресії	7,8 – генералізований тривожний розлад 27,9 – тривожність	н/д	30,9 – принаймні 1 епізод суїцидальних думок

Примітка. *н/д — не досліджувалося.

знижує прихильність пацієнтів до лікування та ефективність лікування;

- взаємозв'язки між розвитком туберкульозу та психічних порушень двоспрямовані;
- потреба в коригуванні психічного стану найбільш гостра на етапах діагностики та початку лікування туберкульозу;
- є потреба в зміні систем надання допомоги хворим на туберкульоз з додаванням особис-

тісно-орієнтованої допомоги пацієнтам та їхнім сім'ям.

Результати власних спостережень. Ретроспективне дослідження структури психіатричної патології серед 340 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в Обласній психіатричній лікарні № 3 м. Харкова за 2015–2019 рр. та в яких було встановлено діагноз туберкульоз, показало переважання шизофренії, шизотипо-

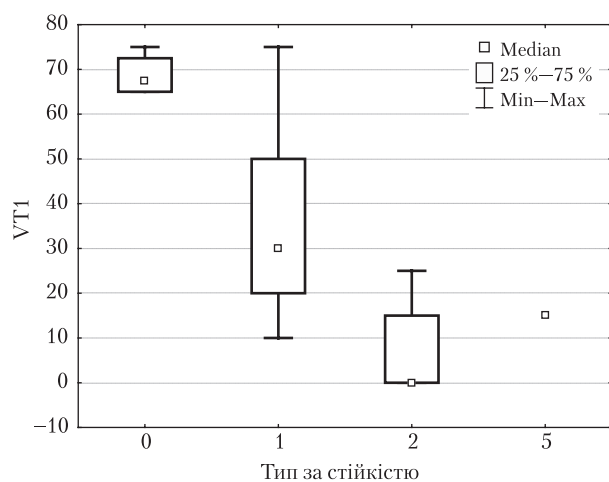


Рис. 1. Порівняння показника життєвої активності (VT) за шкалою sf-36 у хворих на чутливий туберкульоз (група 1), мультирезистентний туберкульоз (група 2) та здорових осіб (група 0)

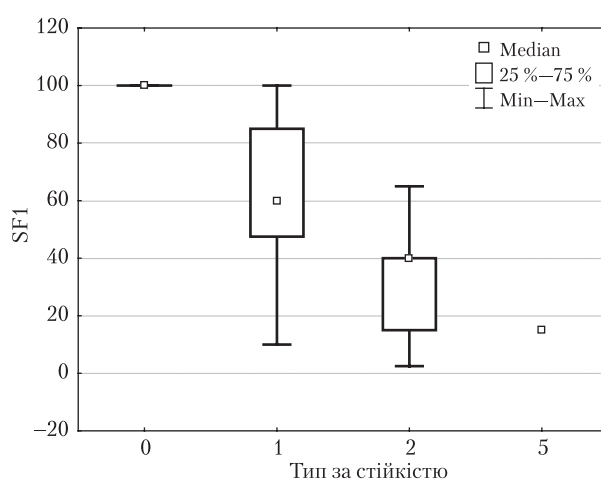


Рис. 2. Порівняння показника соціального функціонування (SF) за шкалою sf-36 у хворих на чутливий туберкульоз (група 1), мультирезистентний туберкульоз (група 2) та здорових осіб (група 0)

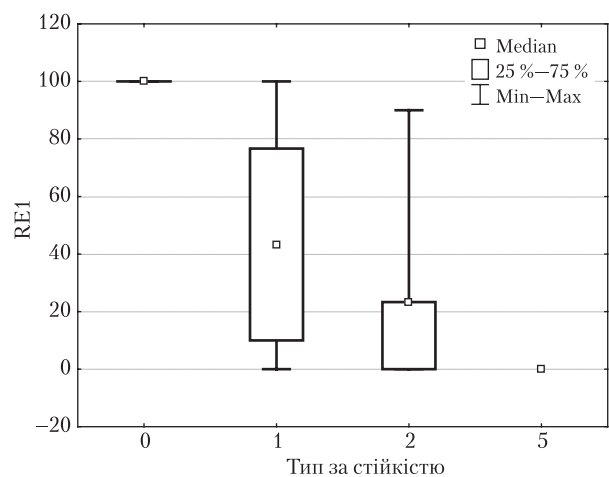


Рис. 3. Порівняння показника рольового функціонування, зумовленого емоційним станом (RE), за шкалою sf-36 у хворих на чутливий туберкульоз (група 1), мультирезистентний туберкульоз (група 2) та здорових осіб (група 0)

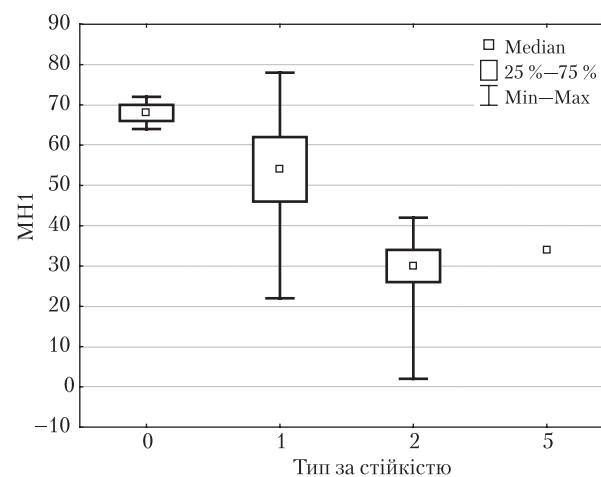


Рис. 4. Порівняння показника загального психічного здоров'я (MH) за шкалою sf-36 у хворих на чутливий туберкульоз (група 1), мультирезистентний туберкульоз (група 2) та здорових осіб (група 0)

вих та шизоафективних розладів (80%), розумової відсталості (12%) та інших психічних розладів, зокрема зумовлених ушкодженням головного мозку або соматичною хворобою (8%).

Перспективна оцінка якості життя хворих, які перебували на лікуванні з приводу туберкульозу в обласному протитуберкульозному диспансері № 1 та здорових осіб, показала найвищі результати у групі здорового контролю (група 0; $n = 20$), дещо нижчі – у пацієнтів з чутливим туберкульозом (група 1; $n = 50$) та найнижчі – у пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом (група 2; $n = 50$) показників життєвої активності (група 0 – $68,75 \pm 0,95$; група 1 – $34,4 \pm 3,3$; група 2 – $6,72 \pm 1,6$; $p < 0,05$; рис. 1), соціального

функціонування (група 0 – 100,00; група 1 – $62,4 \pm 4,1$; група 2 – $33,4 \pm 3,5$; $p < 0,05$; рис. 2), рольового функціонування, зумовленого емоційним станом (група 0 – 100; група 1 – $40,6 \pm 5,8$; група 2 – $22,5 \pm 4,4$; $p < 0,05$; рис. 3) та загального психічного здоров'я (група 0 – $68,00 \pm 0,65$; група 1 – $52,5 \pm 2,2$; група 2 – $29,3 \pm 1,6$; $p < 0,05$; рис. 4).

Висновки

Проведений огляд літератури, попри відмінності в обсязі, структурі та достовірності досліджень, дав змогу виявити основні психічні порушення, які спостерігаються у хворих на туберкульоз, а саме: алкоголізм, депресію та тривожні розлади. Наведені порушення можуть погіршу-

ватися через соціально-економічний стан хворих, низький рівень освіти, стигматизацію тощо. Крім того, було виявлено, що надання особистіс-

но-орієнтованої допомоги пацієнтам може підвищити ефективність лікування туберкульозу та якість їхнього життя.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – О.С. Шевченко, В.І. Петренко; збір матеріалу – В.П. Киба, О.О. Погорелова; обробка матеріалу та написання тексту – О.С. Шевченко, В.П. Киба, О.О. Погорелова; статистичне опрацювання даних – О.О. Погорелова; редагування тексту – О.С. Шевченко, В.І. Петренко.

Список літератури

1. Aamir S., Aisha. Co-morbid anxiety and depression among pulmonary tuberculosis patients // *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.*— 2010.— Vol. 20 (10).— P. 703–704. doi: 10.2010/JCPS.P.703704.
2. Acha J., Sweetland A., Guerra D. et al. Psychosocial support groups for patients with multidrug-resistant tuberculosis: five years of experience // *Global Public Health.*— 2007.— Vol. 2 (4).— P. 404–417. doi: 10.1080/17441690701191610.
3. Ahmad N., Javaid A., Syed Sulaiman S.A. et al. Effects of multidrug resistant tuberculosis treatment on patients' health related quality of life: results from a follow up study // *PLoS One.*— 2016.— Vol. 11 (7).— P. e0159560. doi: 10.1371/journal.pone.0159560.
4. Ambaw F., Mayston R., Hanlon C., Alem A. Depression among patients with tuberculosis: determinants, course and impact on pathways to care and treatment outcomes in a primary care setting in southern Ethiopia – a study protocol // *BMJ Open.*— 2015.— Vol. 5 (7).— P. e007653. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007653.
5. Balgude A., Sontakke S. Study of impact of antitubercular therapy on quality of life // *Indian. J. Med. Sci.*— 2012.— Vol. 66 (3–4).— P. 71–77. doi: 10.4103/0019-5359.110911.
6. Baral S.C., Aryal Y., Bhattra R. et al. The importance of providing counselling and financial support to patients receiving treatment for multidrug resistant TB: mixed method qualitative and pilot intervention studies // *BMC Public. Health.*— 2014.— Vol. 14.— P. 46. doi: 10.1186/1471-2458-14-46.
7. Chandrashekar T., Pinto D.A., Katte R. et al. A study of psychiatric morbidity among patients suffering from pulmonary tuberculosis // *Medico-Legal Update.*— 2012.— Vol. 12 (2).— P. 26–29. doi: 10.18535/jmscr/v5i12.72.
8. Creswell J., Raviglione M., Ottmani S. et al. Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities // *Eur. Respir. J.*— 2011.— Vol. 37 (5).— P. 1269–1282. doi: 10.1183/09031936.00084310.
9. Das M., Isaakidis P., Van den Bergh R. et al. HIV, multidrug-resistant TB and depressive symptoms: when three conditions collide // *Global Health Action.*— 2014.— Vol. 7.— P. 24912. doi: 10.3402/gha.v7.24912.
10. Demissie M., Getahun H., Lindtjorn B. Community tuberculosis care through «TB clubs» in rural North Ethiopia // *Soc. Sci. Med.*— 2003.— Vol. 56 (10).— P. 2009–2018. doi: 10.1016/s0277-9536(02)00182-x.
11. Doherty A.M., Kelly J., McDonald C. et al. A review of the interplay between tuberculosis and mental health // *Gen. Hosp. Psychiatry.*— 2013.— Vol. 35 (4).— P. 398–406. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2013.03.018.
12. Dos Santos A.P., Lazzari T.K., Silva D.R. Health-related quality of life, depression and anxiety in hospitalized patients with tuberculosis // *Tuberc. Respir. Dis.*— 2017.— Vol. 80 (1).— P. 69–76. doi: 10.4046/trd.2017.80.1.69.
13. Duko B., Gebeyehu A., Ayano G. Prevalence and correlates of depression and anxiety among patients with tuberculosis at Wolaita Sodo University Hospital and Sodo Health Center, Wolaita Sodo, South Ethiopia, Cross sectional study // *BMC Psychiatry.*— 2015.— Vol. 15.— P. 214. doi: 10.1186/s12888-015-0598-3.
14. Husain M.O., Dearman S.P., Chaudhry I.B. et al. The relationship between anxiety, depression and illness perception in tuberculosis patients in Pakistan // *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health.*— 2008.— Vol. 4.— P. 4. doi: 10.1186/1745-0179-4-4.
15. Husain M.O., Dearman S.P., Chaudhry I.B. et al. The relationship between anxiety, depression and illness perception in tuberculosis patients in Pakistan // *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health.*— 2008.— Vol. 4.— P. 4. doi: 10.1186/1745-0179-4-4.
16. Ige O.M., Lasebikan V.O. Prevalence of depression in tuberculosis patients in comparison with non-tuberculosis family contacts visiting the DOTS clinic in a Nigerian tertiary care hospital and its correlation with disease pattern // *Ment. Health Fam. Med.*— 2011.— Vol. 8 (4).— P. 235–241.
17. Imtiazi S., Shield K.D., Roerecke M. et al. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease // *Eur. Respir. J.*— 2017.— Vol. 50 (1).— P. 1700216. doi: 10.1183/13993003.00216-2017.
18. Jankowska-Polanska B.K., Kamińska M., Uchmanowicz I., Rycombel A. Quality of life and health behaviours of patients with tuberculosis – sex differences // *Pneumonol. Alergol. Pol.*— 2015.— Vol. 83 (4).— P. 256–265. doi: 10.5603/PiA.P.2015.0046.
19. Janmeja A.K., Das S.K., Bhargava R., Chavan B.S. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment // *Respiration.*— 2005.— Vol. 72 (4).— P. 375–380. doi: 10.1159/000086251.
20. Kehbila J., Ekabe C.J., Aminde L.N. et al. Prevalence and correlates of depressive symptoms in adult patients with pulmonary tuberculosis in the southwest region of Cameroon // *Infect. Dis. Poverty.*— 2016.— Vol. 5 (1).— P. 51. doi: 10.1186/s40249-016-0145-6.
21. Kendall E.A., Theron D., Franke M.F. et al. Alcohol, hospital discharge, and socioeconomic risk factors for default from multidrug resistant tuberculosis treatment in rural South Africa: a retrospective cohort study // *PLoS One.*— 2013.— Vol. 8 (12).— P. e83480. doi: 10.1371/journal.pone.0083480.
22. Kliiman K., Altraja A. Predictors and mortality associated with treatment default in pulmonary tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 2010.— Vol. 14 (4).— P. 454–463.
23. Koyanagi A., Vancampfort D., Carvalho A.F. et al. Depression comorbid with tuberculosis and its impact on health status: cross-sectional analysis of community-based data from 48 low- and middle-income countries // *BMC Med.*— 2017.— Vol. 15 (1).— P. 209. doi: 10.1186/s12916-017-0975-5.
24. Laprawat S., Peltzer K., Pansila W., Tansakul C. Alcohol use disorder and tuberculosis treatment: a longitudinal mixed method study in Thailand // *S. Afr. J. Psychiatry.*— 2017.— Vol. 23.— P. a1074. doi: 10.4102/sajpspsychiatry.v23i0.1074.
25. Louw J.S., Mabaso M., Peltzer K. Change in health-related quality of life among pulmonary tuberculosis patients at primary health care settings in South Africa: a prospective cohort study // *PLoS One.*— 2016.— Vol. 11 (5).— P. e0151892. doi: 10.1371/journal.pone.0151892.
26. Méda Z.C., Somé T., Sombié I. et al. Patients infected by tuberculosis and human immunodeficiency virus facing their disease, their reactions to disease diagnosis and its implication about their families and communities, in Burkina Faso: a mixed focus group and cross sectional study // *BMC Res. Notes.*— 2016.— Vol. 9.— P. 373. doi: 10.1186/s13104-016-2183-3.
27. Mohammed S., Nagla S., Morten S. et al. Illness perceptions and quality of life among tuberculosis patients in Gezira, Sudan // *Afr. Health Sci.*— 2015.— Vol. 15 (2).— P. 385–393. doi: 10.4314/ahs.v15i2.11.
28. Munro S.A., Lewin S.A., Smith H.J. et al. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research // *PLoS Med.*— 2007.— Vol. 4 (7).— P. e238. doi: 10.1371/journal.pmed.0040238.

29. Naidoo A., Naidoo S.S., Gathiram P., Lalloo U.G. Tuberculosis in medical doctors – a study of personal experiences and attitudes // *S. Afr. Med. J.*— 2013.— Vol. 103 (3).— P. 176–180. doi: 10.7196/samj.6266.
30. Peltzer K., Naidoo P., Matseke G. et al. Prevalence of psychological distress and associated factors in tuberculosis patients in public primary care clinics in South Africa // *BMC Psychiatry.*— 2012.— Vol. 12.— P. 89. doi: 10.1186/1471-244X-12-89.
31. Scuffell J., Boccia D., Garcia Velarde F. et al. Mental disorders and drug/alcohol use in patients commencing extensively drug-resistant tuberculosis treatment // *Public. Health Action.*— 2017.— Vol. 7 (3).— P. 237–239. doi: 10.5588/pha.17.0044.
32. Sharma R., Yadav R., Sharma M. et al. Quality of life of multidrug resistant tuberculosis patients: a study of North India // *Acta Med. Iran.*— 2014.— Vol. 52 (6).— P. 448–453.
33. Singh L., Pardal P.K., Prakash J. Psychiatric morbidity in patients of pulmonary tuberculosis-an observational study // *Ind. Psychiatry J.*— 2015.— Vol. 24 (2).— P. 168–171. doi: 10.4103/0972-6748.181722.
34. Srivastava A.S., Ramdinee N.A., Matah S.C. et al. Psychiatric morbidities in patients with pulmonary tuberculosis // *Dysphrenia.*— 2014.— Vol. 5 (2).— P. 133–137. doi: 10.4103/0972-6748.181722.
35. Theron G., Peter J., Zijenah L. et al. Psychological distress and its relationship with non-adherence to TB treatment: a multicentre study // *BMC Infect. Dis.*— 2015.— Vol. 15.— P. 253. doi: 10.1186/s12879-015-0964-2.
36. Tola H.H., Garmaroudi G., Shojaeizadeh D. et al. The effect of psychosocial factors and patients perception of tuberculosis treatment non-adherence in Addis Ababa, Ethiopia // *Ethiop. J. Health Sci.*— 2017.— Vol. 27 (5).— P. 447–458. doi: 10.4314/ejhs.v27i5.2.
37. Ugarte-Gil C., Ruiz P., Zamudio C. et al. Association of major depressive episode with negative outcomes of tuberculosis treatment // *PLoS One.*— 2013.— Vol. 8 (7).— P. e69514. doi: 10.1371/journal.pone.0069514.
38. Van den Heuvel L., Chishinga N., Kinyanda E. et al. Frequency and correlates of anxiety and mood disorders among TB- and HIV-infected Zambians // *AIDS Care.*— 2013.— Vol. 25 (12).— P. 1527–1535. doi: 10.1080/09540121.2013.793263.
39. Vega P., Sweetland A., Acha J. et al. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 2004.— Vol. 8 (6).— P. 749–759.
40. Venkatraju B., Prasad S. Psychosocial trauma of diagnosis: a qualitative study on rural TB patients experiences in Nalgonda district, Andhra Pradesh // *Indian. J. Tuberc.*— 2013.— Vol. 60 (3).— P. 162–167.
41. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019 // Geneva: WHO.— 2019.
42. Xu M., Markstrom U., Lyu J., Xu L. Survey on tuberculosis patients in rural areas in China: tracing the role of stigma in psychological distress // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.*— 2017.— Vol. 14 (10).— P. E1171. doi: 10.3390/ijerph 14101171.
43. Zhang S.R., Yan H., Zhang J.J. et al. The experience of college students with pulmonary tuberculosis in Shaanxi, China: a qualitative study // *BMC Infect. Dis.*— 2010.— Vol. 10 (1).— P. 174. doi: 10.1186/1471-2334-10-174.

О.С. Шевченко¹, В.И. Петренко², В.П. Киба³, О.А. Погорелова¹

¹Харьковский национальный медицинский университет

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

³Коммунальное некоммерческое предприятие Харьковского областного совета «Областная клиническая психиатрическая больница № 3»

Психологические и психические нарушения у больных туберкулезом

Цель работы — изучить распространенность психологических и психических нарушений среди больных туберкулезом по данным литературы.

Материалы и методы. В работе были рассмотрены 132 литературных источника из базы PubMed, из которых для дальнейшего детального изучения были выбраны 43 статьи. Для представления результатов собственных исследований были ретроспективно изучены истории болезней 340 пациентов Областной клинической психиатрической больницы № 3 г. Харькова за 2015–2019 гг. и проведено проспективное исследование, которое включало опрос по шкале sf-36 100 пациентов Областного противотуберкулезного диспансера № 1 г. Харькова и 20 здоровых лиц, составивших группу контроля.

Результаты и обсуждение. Из литературных источников было установлено, что больные туберкулезом часто имеют психические нарушения различной степени тяжести, более выраженные на фоне мультирезистентного туберкулеза. При сочетании туберкулеза и психических расстройств наблюдаются те же закономерности, что и при развитии психических нарушений у соматически здоровых лиц, а именно: женщины чаще страдают депрессиями; мужчины чаще злоупотребляют алкоголем; плохое социально-экономическое положение и низкий уровень образования связаны с большим риском развития психических нарушений. Была установлена взаимная направленность связей между развитием туберкулеза и психических нарушений.

Ретроспективное исследование структуры психиатрической патологии среди 340 больных, находившихся на стационарном лечении в Областной психиатрической больнице № 3 г. Харькова за 2015–2019 гг. и у которых был установлен диагноз туберкулеза, показало преобладание шизофрении, шизотипических и шизоаффективных расстройств (80 %), умственной отсталости (12 %) и других психических расстройств, в частности обусловленных повреждением головного мозга или соматической болезнью (8 %). Проспективная оценка качества жизни больных, находившихся на лечении по поводу туберкулеза в Областном противотуберкулезном диспансере № 1, и здоровых лиц показала наиболее высокие результаты в группе здорового контроля (жизненная активность (VT) — 68,75 ± 0,95, социальное функционирование (SF) — 100,0, ролевое функционирование, обусловлен-

ное эмоциональным состоянием (RE), — 100,0, общее психическое здоровье — $68,00 \pm 0,65$), более низкие — у пациентов с чувствительным туберкулезом (жизненная активность (VT) — $34,4 \pm 3,3$; социальное функционирование (SF) — $62,4 \pm 4,1$; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), — $40,6 \pm 5,8$; общее психическое здоровье — $52,5 \pm 2,2$) и наиболее низкие — у пациентов с мультирезистентным туберкулезом (жизненная активность (VT) — $6,7 \pm 1,6$; социальное функционирование (SF) — $33,4 \pm 3,5$; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), — $22,5 \pm 4,4$; общее психическое здоровье — $29,3 \pm 1,6$).

Выводы. Проведенный обзор литературы позволил выявить основные психические нарушения, наблюдаемые у больных туберкулезом, а именно: алкоголизм, депрессии и тревожные расстройства. Приведенные нарушения могут ухудшаться из-за социально-экономического состояния больных, низкого уровня образования, стигматизации и т. п. Кроме того, было обнаружено, что предоставление лично-ориентированной помощи пациентам может повысить эффективность лечения туберкулеза и качество их жизни.

Ключевые слова: туберкулез, психические расстройства, психологические нарушения.

O.S. Shevchenko¹, V.I. Petrenko², V.P. Kiba³, O.O. Pohorielova¹

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

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

³Municipal Non-profit Enterprise of the Kharkiv Regional Council «Regional Clinical Psychiatric Hospital N 3», Kharkiv, Ukraine

Psychological and psychiatric disorders in tuberculosis patients

Objective — to investigate the prevalence of psychological and mental disorders among patients with tuberculosis according to the literature data.

Materials and methods. 132 articles from PubMed database were included in the work. 43 of them were chosen for detailed review. Medical records of 340 patients from Kharkiv Regional Psychiatric Hospital N 3 for 2015–2019 were included to the study to present results of our investigations. 100 patients from Kharkiv Regional Tuberculosis Dispensary N 1 were included to the study to perform prospective research using interview with sf-36 scale. 20 healthy people as control group were also included to the study.

Results and discussion. From literature it was found that patients with tuberculosis often have mental disorders of varying severity, more pronounced on the background of multidrug-resistant tuberculosis. With a combination of tuberculosis and mental disorders, the same patterns are observed as in the development of mental disorders in healthy individuals: women are more likely to suffer from depression; men are more likely to abuse alcohol; poor socio-economic status and low level of education are associated with a high risk of developing mental disorders. The mutual orientation of the relationship between the development of tuberculosis and mental disorders was found.

A retrospective study of the structure of psychiatric pathology among 340 tuberculosis patients who were treated in Kharkiv Regional Psychiatric Hospital N 3 in 2015–2019 showed the prevalence of schizophrenia, schizotypic and schizoaffective disorders (80 %), mental backwardness (12 %) and other mental disorders, in particular due to brain damage or somatic disease (8 %). A prospective assessment of the quality of life of patients treated for tuberculosis in the Kharkiv Regional Tuberculosis Dispensary N 1 and healthy individuals showed the highest results in group of healthy control (vitality (VT) — 68.75 ± 0.95 , social functioning (SF) — 100.0, role-emotional functioning (RE) — 100.0, mental health — 68.00 ± 0.65), lower ones in patient with drug-susceptible tuberculosis (vitality (VT) — 34.4 ± 3.3 , social functioning (SF) — 62.4 ± 4.1 , role-emotional functioning (RE) — 40.6 ± 5.8 , mental health — 52.5 ± 2.2), and the lowest ones in patients with multidrug-resistant tuberculosis (vitality (VT) — 6.7 ± 1.6 , social functioning (SF) — 33.4 ± 3.5 , role-emotional functioning (RE) — 22.5 ± 4.4 , mental health — 29.3 ± 1.6).

Conclusions. This review revealed the main mental disorders in patients with tuberculosis, namely alcoholism, depression and anxiety disorders. These violations may worsen due to the socio-economic state of the patients, low level of education, stigmatization, etc. In addition, it was found that providing personality oriented care can increase the effectiveness of tuberculosis treatment and quality of life.

Key words: tuberculosis, psychiatric disorders, psychological disorders.

Контактна інформація:

Шевченко Ольга Станіславна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фізіотрії та пульмонології
61062, м. Харків, просп. Науки, 4. E-mail: diva5002007@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 10 квітня 2020 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Н А К А З
№ 530 від 25.02.2020 р.

Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі

Відповідно до статті 14¹ Закону України «Основи законодавства про охорону здоров'я», пунктів 2.4 розділу II та 3.4 розділу III Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751, зареєстрованої в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313, пунктів 4 та 8 Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 року № 267

НАКАЗУЮ:

1. Затвердити стандарти охорони здоров'я при туберкульозі, що додаються.
2. Визнати такими, що втратили чинність:
 - 1) наказ Міністерства охорони здоров'я України від 04 вересня 2014 р. № 620 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі»;
 - 2) наказ від 31 грудня 2014 року № 1039 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ко-інфекції (туберкульоз /ВІЛ-інфекція/СНІД)».
3. Державному підприємству «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (Думенко Т.) забезпечити внесення медико-технологічного документа, затвердженого пунктом 1 цього наказу до Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги.
4. Контроль за виконанням цього наказу покласти на заступника Міністра Ляшка В.

Перший заступник Міністра

Андрій Семиволос

Заступник Міністра

В. Ляшко

Генеральний директор Директорату громадського здоров'я

А. Скіпальський

Директор Департаменту реалізації політик

А. Гаврилюк

Начальник Управління правового забезпечення

Л. Демшевська

Заступник директора Департаменту — начальник відділу документального забезпечення та зберігання архівних документів

І. Величко

В. о. завідувача Сектора з питань запобігання та виявлення корупції

О. Тучак

Начальник відділу Служби забезпечення діяльності заступників міністра (самостійний відділ)

С. Антонов

Стандарти охорони здоров'я при туберкульозі

Загальна частина

Туберкульоз; шифр за МКХ-10 A15, A16, A17, A18, A19.

Розробники:

Ліщишина Олена Михайлівна — начальник відділу стандартизації медичної допомоги департаменту оцінки медичних технологій державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», ст. наук. співр., к. мед. н.

Терлеєва Яна Сергіївна — зав. відділу координації програм лікування туберкульозу державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України».

Барбова Анна Іванівна — ст. наук. співр. лабораторії мікробіології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», керівник Центральної референс-лабораторії МОЗ України, к. мед. н.

Долинська Марія Габрієлівна — доц. кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к. мед. н.

Зайцева Ольга Сергіївна — лікар-фтизіатр державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України».

Литвиненко Наталія Анатоліївна — зав. відділу хіміорезистентного туберкульозу ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН», д. мед. н.

Камтос Наталія Луїсівна — спеціаліст з лабораторної діагностики державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України».

Чибісова Ірина Володимирівна — головний фахівець Директорату громадського здоров'я Міністерства здоров'я України, к. мед. н.

Рецензенти:

Фещенко Юрій Іванович — директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН», академік НАМН України, д. мед. н., проф.

Петренко Василь Іванович — завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології, д. мед. н., проф., заслужений лікар України.

Перелік умовних позначень та скорочень

Скорочення назви лікарських засобів

Am — амікацин.

Amx-CIv — амоксицилін-клавуланова кислота.

Bdq — бедаквілін.

Cfz — клофазимін.

Sm — капреоміцин.

Cs — циклосерин.

Dlm — деламанід.

E — етамбутол.

Eto — етіонамід.

Gfx — гатіфлоксацин.

Nh — ізоніазид (висока доза).

(H)REZ — (ізоніазид)-рифампіцин-етамбутол-піразинамід.

Imp-CIn — іміпенем-циластатин.

Km — канаміцин.

Lfx — левофлоксацин.

Lzd — лінезолід.

Mfx — моксифлоксацин.

Mpm — меропенем.

PAS — парааміносаліцилова кислота.

Pto — протіонамід.

R — рифампіцин.

Rp — рифапентин.

S — стрептоміцин.

Trd — теризидон.

Z — піразинамід.

Скорочення та визначення загальних термінів

DOT — лікування туберкульозу під безпосереднім наглядом (directly observed treatment) за прийомом АМБП.

LF-LAM — ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM).

WHO — ВООЗ, Всесвітня організація охорони здоров'я.

VOT — лікування туберкульозу під безпосереднім наглядом за допомогою відеотехнологій та зв'язку (video-observed treatment) за прийомом АМБП.

Xpert MTB/RIF — автоматизований аналіз нуклеарної ампліфікації для одночасного ви-

явлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину.

АМБП — антимікобактеріальний препарат.

АМБТ — антимікобактеріальна терапія.

АРТ — антиретровірусна терапія.

ВІЛ — вірус імунодефіциту людини.

Індексний випадок/пацієнт — уперше виявлений новий або повторний випадок ТБ у людини будь-якого віку в конкретному місці його перебування або інших порівнянних умовах, де існує ризик зараження для інших людей. Індексний випадок — це випадок, який підлягає розслідуванню контактних осіб, хоча такий пацієнт може і не бути джерелом інфекції.

Контактна особа, контактний — будь-яка особа, яка мала контакт з індексним випадком/пацієнтом.

КРЛ — короткостроковий режим лікування.

КПФД — комбіновані препарати з фіксованим дозуванням.

ЛЖВ — люди, які живуть з ВІЛ.

ЛС-ТБ — лікарсько-стійкий туберкульоз (раніше використовувався термін хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ)).

ЛТБІ — латентна туберкульозна інфекція, стан стійкої імунної відповіді на антигени МБТ неспіввакцинального характеру без будь-яких клінічних виявів активного туберкульозу.

МЛС/Риф-ТБ — мультирезистентний/рифампіцинрезистентний туберкульоз.

МЛС-ТБ — мультирезистентний туберкульоз (раніше використовувався термін МРТБ).

Надавачі медичних послуг — заклади охорони здоров'я будь-якої форми власності та організаційно-правової форми, а також фізичні особи — підприємці, які мають ліцензію на право провадження господарської діяльності з медичної практики та надають на її основі послуги з медичного обслуговування населення.

Нрез-ТБ — підтверджений рифампіцин-чутливий, ізоніазид-стійкий туберкульоз.

Риф-ТБ — рифампіцин-резистентний туберкульоз.

ТБ — туберкульоз.

ШЛС-ТБ — туберкульоз із широкою медикаментозною резистентністю (раніше використовувався термін туберкульоз з розширеною резистентністю (РР-ТБ)).

ТГВІ — тест вивільнення гамма-інтерферону, тест для діагностики ЛТБІ, заснований на вимірюванні імунної відповіді Т-лімфоцитів людини на мікобактеріальні антигени, що виявляється продукцією гамма-інтерферону.

ТМЧ — тест на медикаментозну чутливість.

ТШП — туберкулінова шкірна проба, тест, заснований на внутрішньошкірному введенні

комбінації мікобактеріальних антигенів (стандартний метод ідентифікації людей, інфікованих МБТ, з використанням проби Манту з препаратами туберкуліну в стандартному розведенні), які викликають імунну реакцію (гіперчутливість сповільненого типу), представлену індурацією, яку можна вимірювати в міліметрах.

ФНП — фактор некрозу пухлини.

Розділ І. СТАНДАРТ ОХОРОНИ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я

Обґрунтування. Для захисту дитячого населення від найбільш тяжких форм ТБ в Україні проводиться масова імунізація новонароджених вакциною БЦЖ.

Раннє виявлення ТБ, забезпечення доступу до ефективного лікування з урахуванням потреб пацієнта та зменшення ризику інфікування контактних осіб, а також припинення поширення ТБ досягається шляхом застосування заходів в сфері громадського здоров'я.

Обов'язкові критерії якості

1. Особам, які проживають, народжуються в Україні, здійснюються обов'язкові профілактичні щеплення з метою запобігання захворювання на ТБ відповідно до Календаря профілактичних щеплень в Україні, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 10 вересня 2011 р. № 595, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 10 жовтня 2011 р. за № 1159/19897.

2. Усі надавачі медичних послуг з приводу ТБ повинні гарантувати, що всім особам, які були в осередковому або близькому контакті з хворими на активний ТБ та ТБ з бактеріовиділенням, здійснюється обстеження, спостереження та лікування відповідно до клінічних настанов, заснованих на доказах та розміщених у джерелах, перелік яких наведено у додатку 4 до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженому наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 р. № 751, зареєстрованому в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 р. за № 2001/22313 (далі — клінічні настанови, засновані на доказах).

3. Визначення контактів з хворими на ТБ наведено у додатку 1 цього Стандарту. Близькі контакти хворих на МЛС-ТБ та ШЛС-ТБ повинні бути протестовані на наявність ЛТБІ та ТБ відповідно до критерію 1 Розділу II цього Стандарту.

4. У разі необхідності відстеження контактів серед уразливих та тяжкодоступних груп населен-

ня залучаються медичні працівники, представники громад, спільнот, неурядових організацій.

5. Контакти, в яких захворювання на ТБ було виключено та у яких діагностовано ЛТБІ, повинні пройти індивідуальну оцінку ризику, щоб визначити:

- 1) ризик контактної особи щодо прогресування ЛТБІ;
- 2) дані ТМЧ у можливого джерела інфекції;
- 3) врахування відносних переваг та ризиків лікування ЛТБІ для конкретного пацієнта.

Незалежно від клінічних призначень щодо лікування ЛТБІ контактні особи забезпечуються ретельним клінічним спостереженням, навчанням або навчальним консультуванням медичними працівниками, які мають досвід ведення ЛТБІ та ТБ.

6. Контакти індексного випадку з бактеріовиділенням, ЛЖВ, пацієнти, яким планується лікування інгібіторами ФНП- α , діаліз, трансплантація органів або кісткового мозку, та пацієнти із силікозом обстежуються на наявність ЛТБІ. Якщо виявлена ЛТБІ, проводиться ретельне обстеження щодо активного ТБ. За виключення активного ТБ проводиться профілактичне лікування з використанням схеми відповідно до зведеної настанови ВООЗ з програмного ведення випадків ЛТБІ.

Лікування ЛТБІ слід розпочати негайно, якщо ЛТБІ підтверджено ТШП та/або ТВГІ та виключено активне захворювання на ТБ.

7. У наступних ситуаціях: індексний випадок з бактеріовиділенням, встановлення діагнозу ТБ будь-якої локалізації дитині без контакту з хворим на ТБ, — заклад охорони здоров'я або фізична особа-підприємець, яка має ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики, які виявили хворого на ТБ, забезпечують співпрацю з відповідними структурними підрозділами охорони здоров'я у обстеженні/розслідуванні вогнищ ТБ інфекції, розслідуванні та відстеженні контактів. Відстеження та обстеження контактних, проведення превентивних заходів виконується відповідно до клінічних настанов, заснованих на доказах.

8. Заклад охорони здоров'я або фізична особа-підприємець, яка має ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики, які опікуються пацієнтами з бактеріологічно підтвердженими випадками ТБ, розробляють та впроваджують заходи з інфекційного контролю відповідно до вимог Стандарту інфекційного контролю для закладів охорони здоров'я, що надають допомогу хворим на туберкульоз, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 01 лютого 2019 р. № 287 та

zareєстрованого в Міністерстві юстиції України 17 квітня 2019 р. за № 408/33379.

9. За наявності показань до госпіталізації пацієнтів із захворюванням на ТБ (додаток 2) для пацієнтів із бактеріовиділенням забезпечується ізоляція впродовж перших 2–3 тиж лікування.

10. У разі виявлення випадку захворювання на ТБ всі заклади охорони здоров'я незалежно від їх форми власності, фізичні особи-підприємці, які мають ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики, зобов'язані заповнити та направити згідно з чинним законодавством форми первинного обліку № 089/о «Повідомлення про хворого з уперше в житті встановленим діагнозом активного туберкульозу або його рецидиву», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я від 25 березня 2002 № 112/139, zareєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 квітня 2002 р. за № 405/6693.

Розділ II. СТАНДАРТ ДІАГНОСТИКИ ТБ

Обґрунтування. Діагностика ТБ полягає у визначенні локалізації патологічного процесу, мікробіологічному підтвердженні захворювання на ТБ та ідентифікації збудника, а також обов'язковому визначенні чутливості МБТ до лікарських засобів, які застосовуються для лікування.

Обов'язкові критерії якості

1. Усі особи, у яких виявлено симптоми та захворювання, за наявності яких пацієнту проводять обстеження на ТБ (додаток 3), зокрема за результатами скринінгового анкетування стосовно чинників ризику та симптомів, що можуть свідчити про ТБ (додаток 4), обстежуються на легеневий та/або позалегеневий ТБ із застосуванням загально-клінічних, мікробіологічних, радіологічних методів згідно з критеріями 3, 4, 8 розділу II цього Стандарту.

2. Біологічні зразки (мокротиння тощо) пацієнтів з підозрою на ТБ або підтвердженим ТБ направляються для проведення мікробіологічного дослідження у мікробіологічну лабораторію, що має сертифіковану систему управління якістю та/або успішно пройшла зовнішню оцінку якості мікробіологічних досліджень.

3. У пацієнтів (дорослі, підлітки та діти), які продукують мокроту, з підозрою на ТБ легень збирають 2 зразки мокротиння. Два зразки досліджується методом мікроскопії, один з них молекулярно-генетичним методом (Xpert MTB/RIF). За відсутності доступу до Xpert MTB/RIF 2 зразки мокротиння досліджуються методом мікроскопії.

4. Для початкової оцінки стану легень застосовується рентгенографія органів грудної клітки

(за необхідності — комп'ютерна томографія органів грудної клітки).

5. У всіх осіб із результатами рентгенологічного обстеження грудної клітки, що можуть свідчити про ТБ легень, необхідно докласти зусиль для збору 2 зразків мокротиння для проведення мікробіологічних досліджень з діагностики ТБ (додаток 5): мікроскопії, молекулярно-генетичних методів, виділення культури та ідентифікації видів, ТМЧ до АМБП з використанням фенотипних та/або молекулярно-генетичних методів. За неможливості зібрати мокротиння, що спонтанно виділяється, застосовується індукція мокротиння або фібробронхоскопічне дослідження з бронхо-альвеолярним лаважем.

6. У всіх дітей з симптомами, що можуть свідчити про ТБ органів дихання (легені, плеври, внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, бронхів або верхніх дихальних шляхів), необхідно докласти зусиль для отримання зразка, придатного для проведення доступних мікробіологічних досліджень з діагностики ТБ (додаток 5): мікроскопії, молекулярно-генетичних методів, виділення культури та ідентифікації видів, ТМЧ до АМБП з використанням фенотипних та/або молекулярно-генетичних методів. Для цього в тому числі використовується дослідження шлункового аспірату.

7. У всіх осіб з позитивним результатом молекулярно-генетичного та/або мікроскопічного методів дослідження незалежно від результатів рентгенологічного обстеження збирають 2 зразки біологічного матеріалу для виділення культури мікобактерії ТБ, ідентифікації медикаментозної чутливості до АМБП з використанням фенотипних та/або молекулярно-генетичних методів.

8. Для всіх пацієнтів (дорослих, підлітків та дітей) з симптомами, що можуть свідчити про позалегеновий ТБ, для мікробіологічного тестування слід отримати відповідні зразки з місць ураження та здійснити дослідження із застосуванням доступних мікробіологічних досліджень з діагностики ТБ (додаток 5): мікроскопії, молекулярно-генетичних методів, виділення культури та ідентифікації видів, ТМЧ до АМБП з використанням фенотипних та/або молекулярно-генетичних методів, додатково проводиться гістологічне дослідження.

9. Для тестування на ЛТБІ застосовується ТШП або ТГВІ, вибір конкретного тесту залежить від його наявності та економічної доступності. Ані ТШП, ані ТГВІ не використовуються для діагностики активної форми ТБ.

Діагноз ЛТБІ встановлюється за такими критеріями:

- 1) відсутність будь-яких клінічних та рентгенологічних симптомів та ознак ТБ;

- 2) позитивний результат ТШП або ТГВІ.

10. У дорослих з негативними результатами всіх мікробіологічних методів діагностики діагноз ТБ встановлюється за такими критеріями:

- 1) результати променевої діагностики органів грудної клітки, що відповідають рентгенологічним ознакам ТБ;
- 2) відсутня відповідь на терапію АМБП широкого спектра дії (за винятком аміноглікозидів і фторхінолонів у разі можливості призначення альтернативної схеми лікування) за результатами повторного клінічного огляду та рентген-контролю;
- 3) результат гістологічного дослідження біологічного зразка, отриманого в результаті біопсії або оперативного втручання, патогномонічний для ТБ.

11. У дітей з негативними результатами всіх мікробіологічних методів діагностики діагноз ТБ встановлюється за такими критеріями:

- 1) результати клінічного обстеження, що свідчать про імовірне захворювання на ТБ, та даних анамнезу, обов'язково — вивчення контактів з хворим на ТБ;
- 2) результати променевої діагностики, інших методів візуалізації, гістологічного дослідження;
- 3) свідчення наявності ЛТБІ, а саме: позитивний результат ТШП та/або ТГВІ.

12. ВІЛ-позитивним пацієнтам із симптомами, що можуть свідчити про ТБ, та пацієнтам з імунodefіцитами іншої етіології слід прискорити діагностичний процес і, якщо клінічні дані категорично свідчать про ТБ, негайно скерувати до лікаря-фтизіатра для вирішення питання щодо призначення курсу протитуберкульозного лікування. Для діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей з тяжкою імуносупресією рекомендовано використовувати дослідження сечі за методом LF-LAM.

13. Для забезпечення якісної діагностики як легеневого, так і позалегенового ТБ поєднуються клінічні і лабораторні методи. Застосовуються за необхідності індукція мокротиння, фібробронхоскопія з бронхоальвеолярним лаважем або інші ендоскопічні дослідження з отриманням змивів, біопсії або аспірації тонкою голкою. Для гістологічного дослідження лімфатичних вузлів здійснюється ексцизійна біопсія (вузол видаляється повністю).

Зразки отримують за необхідності за допомогою доступних методів візуалізації: рентгенологічні методи, ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна томографія — комп'ютерна томографія, застосовують інші необхідні

обстеження відповідно до клінічних настанов, заснованих на доказах, для діагностики уражень окремих локалізацій.

Для кожного зразка біологічного матеріалу пацієнтів з ознаками, що можуть свідчити про легеневий та/або позалегеновий ТБ, включно зі зразками, отриманими під час хірургічного втручання або інших інвазивних процедур, з метою підтвердження діагнозу ТБ проводять увесь спектр мікробіологічних (фенотипних та молекулярно-генетичних) досліджень та гістологічне дослідження.

Біологічний зразок зберігають у звичайному фізіологічному розчині для мікробіологічних та молекулярно-біологічних досліджень та у формаліні для гістопатологічних досліджень.

Розділ III. СТАНДАРТ ЛІКУВАННЯ ТБ

Обґрунтування. Лікування ТБ здійснюється за пацієнт-центричною моделлю з урахуванням індивідуальних особливостей, протипоказань та за результатами визначення чутливості до лікарських засобів. З метою запобігання поширенню інфекції лікування призначається якомога скоріше.

Перед початком лікування обов'язково визначається чутливість мікобактерій до лікарських засобів, що застосовуються для лікування ТБ.

З метою підвищення ефективності лікування та запобігання розвитку та поширенню резистентності необхідне впровадження заходів щодо формування прихильності пацієнтів до лікування, а також навчання пацієнтів, членів їх сімей заходам інфекційного контролю.

Переважаючою є децентралізована модель лікування ТБ в амбулаторних умовах.

Обов'язкові критерії якості

1. Будь-який лікар, який лікує хворого на ТБ, бере на себе важливу професійну відповідальність за громадське здоров'я щодо запобігання передачі інфекції та розвитку стійкості до лікарських засобів. Для виконання цієї відповідальності лікар повинен:

- 1) якомога раніше призначити відповідний режим лікування, керуючись результатами мікробіологічних досліджень, даними анамнезу попереднього використання АМБП, та у разі виділення культури МБТ — із обов'язковим визначенням ТМЧ до АМБП за молекулярно-генетичними та фенотипними методами дослідження зразка, отриманого до початку лікування. Якщо пацієнт мав результати ТМЧ МБТ попередніх курсів АМБТ, для призначення адекватного лікування потрібно повторювати ТМЧ МБТ свіжої виділеної культури до початку лікування;

- 2) брати участь у розслідуванні контактів;
- 3) оцінювати та сприяти прихильності пацієнта до лікування, використовуючи пацієнт-орієнтований підхід у співпраці з членами сім'ї, представників громад, спільнот, неурядових організацій, соціальних служб;
- 4) проводити активний моніторинг побічних реакцій;
- 5) контролювати результати лікування.

2. Для кожного пацієнта розробляється орієнтований на пацієнта підхід до лікування, який базується на його потребах та взаємоповазі між пацієнтом та лікарем:

- 1) проводяться просвітницькі заходи та консультування щодо хвороби й формування прихильності до лікування для пацієнтів, які проходять курс лікування ТБ;
- 2) здійснюється комплекс утручань з формування прихильності до лікування пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, разом з вибором способу прийому лікарських засобів, зокрема, пропонується один або кілька з наступних заходів щодо формування прихильності до лікування (комплементарні та не взаємовиключні) пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, або надавачам медичних послуг:

- контроль за прийомом лікарських засобів із застосуванням цифрових технологій (наприклад, відеодзвінки, самостійний запис на відео процесу прийому препаратів пацієнтом);
- соціальна підтримка пацієнта;
- психологічна підтримка пацієнта;
- навчання персоналу;

- 3) застосовується один з варіантів контролю за прийомом лікарських засобів за лікуванням:
 - DOT на рівні громади або за місцем проживання на відміну від DOT у закладі охорони здоров'я або лікування без нагляду;
 - DOT під наглядом надавачів медичних послуг, які пройшли відповідне навчання, на відміну від DOT під наглядом членів родини або лікування без нагляду;
 - VOT замінює DOT у разі доступності технологій відеозв'язку, якщо можливо належним чином організувати та забезпечити все необхідне для такого нагляду надавачами медичних послуг та пацієнтами;

- 4) впроваджуються децентралізовані моделі лікування пацієнтів з МЛС-ТБ: пацієнти з МЛС-ТБ мають проходити лікування переважно амбулаторно, а не за моделями, що переважно передбачають госпіталізацію.

3. Ризик резистентності МБТ до АМБП визначається на основі вивчення контактів пацієнта

з можливим джерелом інфікування (індексним випадком), у разі повторного курсу АМБТ — анамнезу попереднього лікування, поширеністю когорти з лікарською резистентністю в регіоні перебування пацієнта, особливо для випадків ТБ без бактеріологічного підтвердження або у разі неможливості проведення ТМЧ до АМБП.

Для зменшення ризику передачі інфекції іншим людям лікуючий лікар проводить навчання та консультування пацієнтів та членів їхніх родин щодо виконання пацієнтом заходів інфекційного контролю (як на стаціонарному, так і амбулаторному етапах лікування). Контактним особам рекомендують самоспостереження стосовно симптомів, що можуть свідчити про ТБ.

4. Для пацієнтів з чутливим до АМБП ТБ легень незалежно від ВІЛ-статусу застосовують стандартизовану 6-місячну схему лікування з рифампіцином 2HRZE/4HR (а саме: початкова фаза складається з двох місяців ізоніазиду (H), рифампіцину (R), піразинаміду (Z) та етамбутолу (E); фаза продовження повинна складатися з ізоніазиду (H) та рифампіцину (R) протягом 4 міс). Дози застосовуваних АМБП повинні відповідати Настанові ВООЗ з лікування чутливого ТБ та надання відповідних медичних послуг пацієнтам з ТБ.

Для лікування пацієнтів з чутливим до лікарських засобів ТБ перевагу слід надавати КПФД на відміну від монопрепаратів з метою забезпечення більш зручної форми введення лікарських засобів.

Для всіх пацієнтів з чутливим ТБ рекомендовано щоденний прийом препаратів; інтермітуючий (переривчастий) режим не рекомендовано до застосування, проте допускається як виняток в окремих випадках за рішенням консиліуму.

5. Лікування пацієнтів із підтвердженим Нрез-ТБ проводять із застосуванням рифампіцину (R), етамбутолу (E), піразинаміду (Z) та левофлоксацину (Lfx) протягом 6 міс. У схемах лікування пацієнтів із підтвердженим Нрез-ТБ виключають ін'єкційні препарати. Дози застосовуваних АМБП повинні відповідати Консолідованим настановам ВООЗ з лікування ЛС-ТБ.

6. Призначення лікування для вперше діагностованих хворих із визначеною резистентністю до рифампіцину (R) та випадків ризику МЛС-ТБ здійснюється відповідно до Консолідованих настанов ВООЗ з лікування ЛС-ТБ.

Після отримання вперше даних щодо резистентності до рифампіцину (або МЛС-ТБ без резистентності до фторхінолонів, підтверджених даними ТМЧ МБТ за фенотипними або (бажано) за молекулярно-генетичними методами від початку лікування, призначається стандартний

короткостроковий режим лікування (КРЛ) тривалістю 9–11 міс з урахуванням протипоказань.

7. Наявність протипоказань до КРЛ (додаток 6) пацієнтів із Риф/МЛС-ТБ від початку лікування або їх поява в процесі лікування та отримання даних ТМЧ пацієнта, що відповідає випадку ШЛС-ТБ, є підставою для призначення лікування за індивідуалізованими режимами АМБТ.

Групи препаратів, рекомендованих для використання у індивідуалізованих довгострокових схемах лікування МЛС-ТБ зазначену додатку 7 цього Стандарту.

Індивідуалізований режим формується таким чином:

- включаються всі АМБП групи А та як мінімум один АМБП групи В, тобто як мінімум чотири АМБП з доведеною або прогнозованою ефективністю протягом 24 тижнів (критерії визначення доведеної або прогнозованої ефективності АМБП зазначені у додатку 8 цього Стандарту);
- якщо в режимі АМБТ використовується тільки один або два препарати групи А, обидва АМБП групи В повинні бути включені до АМБТ. Якщо не можна скласти повноцінний режим із АМБП груп А та В (не можна включити до режиму чотири АМБП з доведеною або прогнозованою ефективністю), призначаються АМБП групи С за низхідним порядком пріоритетності препаратів та індивідуальними характеристиками пацієнта;
- після припинення прийому бедаквіліну (Bdq) в складі АМБТ має залишитись принаймні три ефективних АМБП. У разі припинення застосування одного з 3-х АМБП через токсичність його слід замінити іншим АМБП групи В (за винятком випадків, коли і клофазимін (Cfz), і циклосерин (Cs)/теризидон (Trz) вже включено) або з групи С за низхідним порядком пріоритетності АМБП та індивідуальними характеристиками пацієнта.

За наявності неоднозначного прогнозу щодо ефективності застосування певного АМБП його можна включати до схеми в якості додаткового для досягнення цільової кількості необхідних АМБП, враховуючи дані клінічного порівняння переваг додавання АМБП над ризиком виникнення додаткової токсичності, кількості таблеток або інших факторів.

8. Емпіричні режими застосовують у виключних випадках у пацієнтів зі встановленим діагнозом ТБ без бактеріологічного підтвердження, у яких виявлено підтверджений контакт з хворим на МЛС/Риф-ТБ/ або ШЛС-ТБ (лікування призначається за профілем резистентності індексного випадку).

9. Схему лікування планують з врахуванням відносних переваг та ризиків для пацієнта, зокрема взаємодії між АМБП (наприклад, перевагу надають левофлоксацину (Lfx) над моксифлоксацином (Mfx) для обмеження ризику сукупного подовження інтервалу QT на електрокардіограмі пацієнта).

Починати з п'яти АМБП може бути доцільним у таких випадках:

- 1) застосування двох з чотирьох препаратів, ймовірно, буде припинено до кінця лікування, наприклад, бедаквіліну (Bdq) — через 6 міс, а лінезоліду (Lzd) — достроково через токсичність;
- 2) відсутність надійного ТМЧ МБТ для одного або кількох АМБП режиму, проте за досвідом загальний рівень резистентності до цього АМБП у популяції є високим;
- 3) АМБП, що входять до схеми, малоймовірно, призведуть до одужання (наприклад, лише два препарати з групи А та В входять до схеми лікування).

Дозування препаратів для лікування МЛС-ТБ у дорослих і дітей із врахуванням діапазону маси тіла відповідно до Консолідованих настанов ВООЗ з лікування ЛС-ТБ зазначено у додатку 9 цього Стандарту.

10. Тривалість індивідуалізованого режиму визначається:

- 1) відповідно до реакції пацієнта на лікування;
- 2) для більшості випадків рекомендована загальна тривалість лікування — 18–20 міс;
- 3) після культуральної конверсії загальна тривалість лікування може бути скорочена до 15–17 міс;
- 4) у разі застосування амікацину (Am) або стрептоміцину (S) в більшості випадків рекомендовано проведення інтенсивної фази АМБТ протягом 6–7 міс; тривалість може бути змінена відповідно до реакції пацієнта на лікування.

11. У пацієнтів з Риф/МЛС-ТБ вибірково часткову резекцію легені (лобектомію або клиноподібну резекцію) за необхідності проводять одночасно із застосуванням рекомендованої схеми лікування МЛС-ТБ.

12. Моніторинг ефективності лікування проводять відповідно до календаря моніторингу (додаток 10).

Важливим методом моніторингу ефективності лікування з метою своєчасного визначення конверсії/реверсії мокротиння є мікроскопічне та культуральне дослідження мокротиння.

У хворих на чутливий ТБ з бактеріовиділенням, що встановлене після завершення інтенсивної фази, проводять: дослідження Xpert MTB/

RIF та ТМЧ МБТ до АМБП за фенотипними та у разі можливості — за молекулярно-генетичними методами. У разі визначення резистентності як мінімум до рифампіцину (R) розпочинають лікування МЛС-ТБ за одним із рекомендованих режимів АМБТ відповідно до критеріїв 6–10-го розділу III цього Стандарту.

У пацієнтів, у яких діагноз ТБ не підтверджений мікробіологічними методами, а також у дітей і пацієнтів з позалегеновим ТБ відповідь на лікування оцінюється за результатами променевої діагностики (рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини чи інших методів візуалізації) та клінічними показниками.

У випадках МЛС/Риф-ТБ та ШЛС-ТБ моніторинг ефективності лікування проводять щомісячно на основі мазка мокротиння та культури.

13. До пацієнтів на будь-яких схемах лікування МРТБ застосовується активний моніторинг та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів (система ВООЗ аМБЛ) для забезпечення швидкого реагування на небезпечні явища — паралельно з моніторингом результатів лікування за допомогою регулярного опитування, медичного огляду, рентгенологічного обстеження грудної клітки, проведення спеціальних досліджень, зокрема тестів щодо гостроти зору, електрокардіографії та лабораторного моніторингу.

14. Побічні реакції після призначення АМБП другого ряду слід вести відповідно до міжнародних рекомендацій з метою обмеження ймовірності втрати ефективного препарату внаслідок побічних явищ.

15. Узгодження або корекція призначеного лікуючим лікарем режиму АМБТ, зокрема через виникнення виражених побічних реакцій на ПТП або їх непереносності, що потребують відміни окремих препаратів або усього режиму АМБТ, здійснюється командою висококваліфікованих лікарів, а не окремими лікарями. Необхідно докласти зусиль, щоб уникнути розвитку додаткової стійкості до АМБП.

16. Для всіх пацієнтів ведеться письмовий або електронний облік усіх призначених медикаментів, клінічний та бактеріологічний моніторинг лікування, побічних реакцій та результатів лікування.

При першому контакті з кожним пацієнтом слід зібрати повний клінічний та соціальний анамнез захворювання на ТБ та внести дані у медичну документацію. Також документується наявна інформація про попередній діагноз, лікування (схему, дози, тривалість, зміни режиму тощо) та прихильність, а також повна інформація щодо результатів бактеріологічного обстеження

від початку та в процесі лікування. Таку інформацію також повідомити у документації, що видається пацієнту (виписка із медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого форма № 027/о), затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 р., зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 р. за № 661/20974), для полегшення безперервного нагляду, якщо пацієнт переїжджає/переводиться до іншого структурного підрозділу охорони здоров'я.

Розділ IV. СТАНДАРТ ЩОДО ПОДОЛАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ТА СУПУТНІХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Обґрунтування. Тестування на ВІЛ має особливе значення як частина рутинного ведення всіх пацієнтів у районах з високою поширеністю ВІЛ-інфекції серед загальної популяції або якщо пацієнт належить до групи високого ризику або має симптоми та/або ознаки, пов'язані з ВІЛ. Через тісну взаємодію між ТБ та ВІЛ-інфекцією рекомендуються комплексний підхід до профілактики та лікування обох інфекцій.

Обов'язкові критерії якості

1. Необхідно проводити добровільне консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію всім пацієнтам, які страждають на ТБ, та особам із симптомами, що можуть свідчити про ТБ.

2. АРТ призначається всім ВІЛ-позитивним пацієнтам з ТБ незалежно від визначеної в них кількості лімфоцитів CD4 протягом перших 8 тиж від початку лікування ТБ.

У ВІЛ-позитивних пацієнтів зі значною імуносупресією (наприклад, кількість лімфоцитів CD4 < 50 клітин/мкл) розпочинають АРТ протягом перших 2 тиж після початку курсу лікування ТБ.

Призначення АРТ в конкретних клінічних ситуаціях (у дорослих, вагітних, дітей та новонароджених з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ) виконується відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 05 червня 2019 р. № 1292 «Про затвердження нового Клінічного протоколу із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції».

3. Усі ЛЖВ повинні проходити скринінг на ТБ при кожному плановому візиті до закладу охорони здоров'я або при наявності відповідних скарг. Особи з позитивними або невідомими результатами ТШП/ТГВІ та які не повідомляють про наявність будь-якого із симптомів, що можуть свідчити про ТБ, зокрема кашель понад два тижні, підвищення температури, втрата маси тіла або нічна пітливість, швидше за все, не хворі на активну форму ТБ, і їм слід запропонувати

пройти курс лікування ЛТБІ незалежно від того, отримують вони АРТ чи ні.

4. Кожен ЛЖВ повинен хоча б один раз за життя пройти курс лікування ЛТБІ незалежно від ступеня імуносупресії. Лікування ЛТБІ призначається ЛЖВ на початку АРТ, після закінчення курсу лікування ТБ, чутливого до препаратів першого ряду, і вагітності, за відсутності у пацієнтів симптомів, що можуть свідчити про активний ТБ.

Необхідно забезпечити регулярний клінічний моніторинг та спостереження ЛЖВ, які отримують лікування ЛТБІ.

5. Лікування ЛТБІ повинно забезпечуватися за такими схемами: монотерапія ізоніазидом (H) протягом 6–9 міс, комбінована схема терапії рифампіцином (R) і ізоніазидом (H) зі щоденним прийомом препаратів протягом 3 міс, або комбінована схема терапії рифапентином (Rp) і ізоніазидом (H) з щотижневим прийомом препаратів протягом 3 міс. Схеми із застосуванням рифампіцину (R) та рифапентину (Rp) призначаються лише в умовах DOT (VOT).

6. Дорослі і підлітки, які живуть з ВІЛ та які пройшли скринінг на ТБ і повідомили про наявність будь-якого з таких симптомів, як постійний кашель, підвищення температури тіла, втрата маси тіла або нічну пітливість, повинні пройти відповідне обстеження.

Немовлята і діти, які живуть з ВІЛ, у яких спостерігається недостатній набір маси тіла відповідно до віку, підвищення температури тіла або постійний кашель або є контакт з хворим на ТБ в анамнезі, повинні бути обстежені на ТБ та інші захворювання зі схожою симптоматикою. Якщо обстеження не виявить наявності ТБ, таким дітям слід призначити профілактичне лікування ТБ незалежно від їх віку.

7. Профілактичне лікування ТБ може бути призначено окремим ЛЖВ, які мали осередковий або близький контакт із хворими на МЛС-ТБ, зважаючи на індивідуальну оцінку ризику і наявності вагомого клінічного обґрунтування.

8. Під час призначення схем, що містять рифампіцин (R) та рифапентин (Rp), слід урахувати потенційну взаємодію з компонентами АРТ.

9. Усі надавачі медичних послуг повинні провести ретельну оцінку умов, які можуть вплинути на ефективність та результат лікування ТБ. При розробці індивідуального плану ведення надавач медичних послуг повинен визначити додаткові послуги, які б підтримували оптимальний результат для кожного пацієнта, та включити ці послуги до індивідуального плану допомоги, а саме діагностику та направлення на

лікування інших захворювань з особливою увагою до таких, що впливають на результати лікування, зокрема ВІЛ, цукровий діабет, зляксісні новоутворення, автоімунні захворювання, силі-

коз, наркоманія та алкоголізм, куріння тютюну та інші психосоціальні проблеми. Такі послуги, як антенатальна допомога або довготривалий догляд, також повинні надаватися у разі потреби.

Список літератури

1. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018 (https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/bcg/en/).
2. Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-income Countries, WHO, 2012 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77741/9789241504492_eng.pdf?sequence=1).
3. Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-income Countries Adaptation & Implementation Guide, WHO et al, 2015 (https://www.currytbcenter.ucsf.edu/sites/default/files/contact_investigation_implementation_guide_2015_final.pdf).
4. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach – Second edition, WHO, 2016 (<https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>).
5. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, WHO, 2017 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf>).
6. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV. Interim guidance, WHO, 2018 (<https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ARV2018update/en/>).
7. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Policy brief, WHO, 2019 (<https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-update-2019-policy/en/>).
8. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, WHO, 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf>).
9. Latent tuberculosis infection, WHO, 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf>), Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329479/9789241550604-eng.pdf>).
10. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM), WHO, 2015, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf.
11. Global Laboratory Initiative model TB diagnostic algorithms, 2018 (http://www.stopTB.org/wg/gli/assets/documents/GLI_algorithms.pdf).
12. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311259/9789241550512-eng.pdf>).
13. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region, 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329395/9789289054447-eng.pdf>).
14. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16.09.2011 р. № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 10 жовтня 2011 р. за № 1159/19897 (зі змінами).
15. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 р. за № 2001/22313 (зі змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 1422 від 29.12.2016, № 1752 від 26.09.2018).
16. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01.02.2019 р. № 287 «Про затвердження Стандарту інфекційного контролю для закладів охорони здоров'я, що надають допомогу хворим на туберкульоз», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 17 квітня 2019 р. за № 408/33379.
17. Наказ Міністерства охорони здоров'я України та Державного комітету статистики України № 112/139 від 25.03.2002 р. «Про затвердження форми первинного обліку N089/о «Повідомлення про хворого з уперше в житті встановленим діагнозом активного туберкульозу або його рецидиву» та Інструкції щодо її заповнення», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 29 квітня 2002 р. за № 405/6693.
18. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.06.2019 р. № 1292 «Про затвердження нового Клінічного протоколу із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції».

Визначення контактів з хворими на ТБ

Термін	Визначення
Осередкові контакти	Особа, яка мешкала разом з індексним пацієнтом, тобто перебувала в одному приміщенні не менше доби, або частими та тривалими періодами протягом дня упродовж трьох місяців до початку лікування індексного пацієнта
Близькі контакти	Особа, яка не мешкає в одному осередку з індексним пацієнтом, але контактує з ним у закритому приміщенні (наприклад, у місці громадських зборів, на робочому місці або в іншому закладі) тривалий час протягом дня упродовж трьох місяців до початку лікування індексного пацієнта
Відстеження контактів	Систематичний процес, метою якого є визначення раніше не діагностованих випадків ТБ серед осіб, що перебували в контакті з індексним пацієнтом
Визначення та пріоритизація контактів	Виявлення серед контактних осіб хворих на ТБ або тих, хто має підвищений ризик захворювання. Визначення та пріоритизація контактів починається з отримання в індексного пацієнта прізвищ і віку контактних осіб та оцінка рівня ризику наявності у них захворювання на ТБ

Осередкові контакти включають тривалий контакт у сім'ї або місцях тривалого перебування людей (наприклад, в'язниці, притулки для безпритульних або мігрантів, гуртожитки). Близькими вважаються тривалі контакти на робочому місці або місці навчання.

Ризик передачі ТБ залежить від концентрації інфекційного аерозолі у повітрі, швидкості повітрообміну, тривалості контакту та сприйнятливості до інфекції.

Визначення пріоритетів для дослідження контактів ґрунтується на ймовірності того, що контакт-на особа:

- 1) не діагностується і, отже, не лікується від ТБ;
- 2) має високий ризик інфікування;
- 3) має високий ризик розвитку ТБ при інфікуванні;
- 4) має високий ризик тяжкого перебігу ТБ.

Детермінанти передачі та сприйнятливості до ТБ слід ретельно враховувати при оцінці того, чи ймовірно сталася передача, і необхідність ініціювання відстеження контакту.

Показання до госпіталізації пацієнтів із захворюванням на ТБ

1. Ускладнені форми ТБ, що потребують стаціонарного лікування:
 - легенева кровотеча;
 - кровохаркання;
 - спонтанний пневмоторакс;
 - емпієма плеври.
2. Тяжкий клінічний стан хворого, зокрема:
 - лихоманка, що супроводжується підйомами температури вище 38 °С,
 - дихальна недостатність II–III ступенів;
 - серцева недостатність III–IV функціональних класів;
 - різке зниження ваги — кахексія (показник індексу маси тіла нижчий за 16).
3. Стан, пов'язаний із супутнім захворюванням, що загострилося на тлі ТБ, і не підлягає лікуванню в амбулаторних умовах (наприклад, неконтрольований діабет).
4. Виражені побічні реакції на протитуберкульозні препарати, усунення яких неможливо в амбулаторних умовах, до моменту їх ліквідації. Тяжкі побічні реакції на лікування — до стабілізації стану.

5. Хірургічне лікування при неефективності консервативного лікування, строк госпіталізації не може перевищувати потребу в післяопераційному догляді.
6. Легеневий ТБ з позитивним результатом дослідження мазка мокротиння методом бактеріоскопії, за неможливості забезпечити ефективне та безпечне лікування в амбулаторних умовах — на перших 2–3 тиж з моменту початку лікування.
7. Примусова госпіталізація хворих на заразні форми ТБ за рішенням суду відповідно до статті 11 Закону України «Про протидію захворюванню на туберкульоз» як виняток у разі, якщо використані/вичерпані інші підходи для забезпечення безперервного лікування хворого.

Виписка зі стаціонару і допуск до роботи і навчання

Пацієнт із захворюванням на ТБ може бути виписаний зі стаціонару у разі таких умов:

- 1) відсутність показань до стаціонарного лікування;
- 2) можливість забезпечити безперервне ефективне лікування в амбулаторних умовах;
- 3) пацієнт з ТБ легень, позитивним за мазком мокротиння під час виявлення, може повернутися до роботи/навчання після 3 тиж лікування згідно з результатами ТМЧ за висновком лікарсько-консультативної комісії (ЛКК);
- 4) пацієнти з ТБ легень, негативним за мазком мокротиння під час виявлення, та з позалегеновим ТБ, якщо дозволяє стан, можуть продовжувати роботу або навчання впродовж усього курсу лікування.

Додаток 3
до Стандартів медичної допомоги
«Туберкульоз» (пункт 1 Розділу II)

Перелік симптомів та захворювань, за наявності яких пацієнту проводять обстеження на ТБ, фактори ризику захворювання на ТБ

I. Симптоми, при яких пацієнту проводять обстеження на ТБ в закладах охорони здоров'я незалежно від підпорядкованості та рівня надання медичної допомоги

1. Обстеження з метою виявлення ТБ легень проводиться за наявності таких симптомів:
 - 1) кашель більше 2-х тижнів;
 - 2) кровохаркання;
 - 3) підвищена втомлюваність та слабкість;
 - 4) підвищена пітливість, особливо вночі;
 - 5) зменшення ваги тіла з невизначених причин;
 - 6) підвищення температури тіла (має значення навіть незначне підвищення — до 37–37,2 °С);
 - 7) задишка при незначному фізичному навантаженні;
 - 8) біль у грудній клітці.
2. Обстеження з метою виявлення позалегенового ТБ проводиться за наявності таких симптомів:
 - 1) тривалий біль у хребті та великих суглобах нез'ясованої етіології;
 - 2) збільшення периферичних лімфатичних вузлів нез'ясованої етіології;
 - 3) хронічне захворювання нирок і сечовивідних шляхів;
 - 4) безпліддя у жінок і чоловіків нез'ясованої етіології;
 - 5) увеїт.

За клінічними показаннями можуть обстежуватися також пацієнти з тривалими запальними процесами іншої локалізації, резистентні до лікування, що проводиться.

II. До груп (факторів) ризику розвитку ТБ належать:

1. Діти і дорослі, які мали близький або осередковий контакт з хворим на ТБ.
2. Діти і дорослі, які живуть з ВІЛ.
3. Особи, які працюють або працювали в минулому у виробничих умовах із впливом діоксиду силіціуму (головним чином шахтарі і працівники металургічної галузі);

4. Медичні працівники.
5. Особи з вперше виявленими фіброзними залишковими змінами в легенях, які не отримували лікування від ТБ.
6. Діти і дорослі з захворюваннями, що призводять до ослаблення імунітету (хворі зі злоякісними новоутвореннями, цукровим діабетом, пацієнти, які отримують імуносупресивну терапію, терапію інгібітором ФНП- α).
7. Особи, які зловживають алкоголем чи вживають наркотики.
8. Мігранти, зокрема внутрішньо переміщені особи.
9. Військовослужбовці.
10. Особи, які перебувають за межею бідності.
11. Особи без визначеного місця проживання.
12. Затримані та заарештовані особи, які перебувають у закладах тимчасового утримання, які утримуються або звільнились з установ пенітенціарної системи; персонал закладів пенітенціарної системи.

Додаток 4
до Стандартів медичної допомоги
«Туберкульоз» (пункт 1 Розділу II)

Скринінгова анкета для дорослої особи стосовно чинників ризику та симптомів, що можуть свідчити про ТБ

№	Запитання	Так	Ні
Симптоми, що можуть свідчити про туберкульоз, для дорослої людини			
1.	Чи є у Вас кашель або покашлювання більше 2-х тижнів?		
2.	Чи помітили Ви останнім часом підвищену втомлюваність та слабкість?		
3.	Чи є у Вас підвищена пітливість, особливо вночі?		
4.	Чи зменшилась вага Вашого тіла з невизначених причин?		
5.	Чи є у Вас упродовж останнього часу підвищення температури тіла (має значення навіть незначне підвищення – до 37–37,2 °C)?		
6.	Чи є у Вас задишка при незначному фізичному навантаженні?		
7.	Чи турбує Вас біль у грудній клітці?		
Чинники ризику			
8.	Чи хворіли Ви на туберкульоз у минулому?		
9.	Чи є у Вас хронічне захворювання, що призводить до зниження імунітету (ВІЛ-інфекція, цукровий діабет, онкологічні захворювання тощо)?		
10.	Чи отримуєте Ви лікування преднізолоном або іншими препаратами, які впливають на імунітет (зазвичай застосовуються при лікуванні злоякісних новоутворень, бронхіальної астми, ревматоїдного артриту тощо)?		
11.	Чи проводилася Вам трансплантація органів (кісткового мозку)?		
12.	Чи мали Ви контакт із хворим на туберкульоз за останніх два роки?		
13.	Чи перебували Ви в місцях позбавлення волі впродовж останніх 2-х років?		
14.	Чи характерне для Вашого життя хоча б одне з переліченого нижче: низький рівень матеріального забезпечення родини, міграція, вживання алкоголю та наркотичних речовин, безпритульність?		

Скринінгова анкета для батьків або законних представників дитини стосовно чинників ризику та симптомів, що можуть свідчити про ТБ у дитини та підлітка

№	Запитання	Так	Ні
Симптоми, що можуть свідчити про туберкульоз			
1.	Чи є у Вашої дитини кашель або покашлювання більше 2-х тижнів?		
2.	Чи помітили Ви останнім часом підвищену втомлюваність та слабкість або, навпаки, збудженість дитини, втрату інтересу до ігор та звичайних занять?		
3.	Чи помітили Ви підвищену пітливість дитини, особливо вночі?		
5.	Чи є у дитини впродовж останнього часу підвищення температури тіла (має значення навіть незначне підвищення – до 37–37,2 °С)?		
6.	Чи реагує дитина на фізичні навантаження так само, як раніше? Чи з'явилася задишка навіть при незначному фізичному навантаженні?		
7.	Чи скаржилася дитина на біль у грудній клітці?		
8.	Чи уповільнився ріст та зростання маси тіла у дитини в останні місяці?		
Чинники ризику			
9.	Чи отримала дитина вакцинацію БЦЖ? У якому віці?		
10.	Чи перебувала дитина в контакт з хворим на туберкульоз за останніх два роки?		
11.	Чи проходила дитина обстеження на ВІЛ-інфекцію? Чи відомо, є матір дитини ВІЛ-позитивною або ВІЛ-негативною?		
12.	Чи хворіла дитина/підліток на туберкульоз у минулому?		
13.	Чи є у дитини/підлітка хронічне захворювання, що призводить до зниження імунітету (ВІЛ-інфекція, цукровий діабет, бронхіальна астма, онкологічні захворювання, вроджений імунodefіцитний стан тощо)?		
14.	Чи проводилася дитині трансплантація органів (кісткового мозку)?		
15.	Чи отримує дитина упродовж більш ніж 1 міс лікування преднізолоном або іншими препаратами, які впливають на імунітет (зазвичай застосовуються при лікуванні злоякісних новоутворень, бронхіальної астми, ревматоїдного артрити тощо)?		
16.	Чи зазнала сім'я дитини несприятливих соціальних впливів: низький рівень матеріального забезпечення родини, міграція, вживання алкоголю та наркотичних речовин дитиною або батьками, безпритульність?		

Додаток 5
до Стандартів медичної допомоги
«Туберкульоз» (пункти 5, 6 Розділу II)

Перелік мікробіологічних досліджень з діагностики ТБ

- Мікроскопічне дослідження мазка мокротиння для виявлення кислотостійких бактерій.
- Посів на щільне та рідке поживне середовище – метод виділення культури МБТ.
- Видова ідентифікація МБТ.
- Тест медикаментозної чутливості – визначення спектра чутливості МБТ до АМБП першого та другого ряду.
- Молекулярно-генетичні методи діагностики ТБ:
 - Xpert MTB/RIF/Ultra – ідентифікація комплексу *M. tuberculosis* і його стійкості до рифампіцину;
 - GenoType MTBDR plus – ідентифікація комплексу *M. tuberculosis* і його стійкості до рифампіцину і/або ізоніазиду;
 - GenoType MTBDR sl – ідентифікація комплексу *M. tuberculosis* і його стійкості до фторхінолонів, аміноглікозидів/циклічних пептидів і етамбутолу.

Додаток 6
до Стандартів медичної допомоги
«Туберкульоз» (пункт 7 Розділу III)

Протипоказання до стандартного короткострокового режиму лікування

1. Резистентність до фторхінолонів або наявність прогнозованої неефективності цього режиму.
2. Анамнез застосування одного або кількох АМБП 2 ряду, що входять у склад КРЛ довше 1 міс.
3. Непереносність або ризик виникнення токсичності внаслідок застосування будь-якого АМБП зі складу КРЛ (зокрема взаємодія препаратів).
4. Вагітність.
5. Дисемінований або генералізований ТБ, туберкульозний менінгіт або ТБ ЦНС.
6. Позалегенева локалізація ТБ у пацієнтів з ВІЛ.

Додаток 7
до Стандартів медичної допомоги
«Туберкульоз» (пункт 7 Розділу III)

Групи препаратів, рекомендованих до застосування у індивідуалізованих довгострокових схемах лікування МЛС-ТБ

Група препаратів та їх призначення	Препарат	
<i>Група А</i> Включення всіх трьох препаратів	Левофлоксацин або	Lfx
	Моксифлоксацин	Mfx
	Бедаквілін	Bdq
	Лінезолід	Lzd
<i>Група В</i> Додавання одного чи обох препаратів	Клофазимін	Cfz
	Циклосерин або	Cs
	Теризидон	Trd
<i>Група С</i> Додавання для завершення складу схеми та за умови неможливості застосування препаратів груп А та В	Етамбутол	E
	Деламанід	Dlm
	Піразинамід	Z
	Іміпенем-циластатин або	Ipm-CIn
	Меропенем	Mpm
	Амікацин	Am
	(або стрептоміцин)	(S)
	Етіонамід або	Eto
	Протіонамід	Pto
Парааміносаліцилова кислота	PAS	

Додаток 8
до Стандартів медичної допомоги
«Туберкульоз» (пункт 7 Розділу III)

Критерії визначення доведеної або прогнозованої ефективності антимікобактеріальних препаратів

1. Підтверджена чутливість за результатами ТМЧ МБТ.
2. Підтверджена чутливість у можливого джерела інфікування (якщо ТМЧ МБТ пацієнта не отримано).
3. Відсутність резистентності до іншого препарату, що утворює перехресну резистентність із визначеними лікарськими засобами.
4. Рідкість застосування АМБП у визначеному регіоні (ймовірно, через низькі рівні лікарської стійкості за даними епідеміологічного нагляду).
5. АМБП раніше не застосовували у схемі невдалого лікування конкретного пацієнта.

Дозування препаратів для лікування МЛС-ТБ у дорослих та дітей із врахуванням діапазону маси тіла

Дозування препаратів із врахуванням діапазону маси тіла для схем другого ряду при лікуванні МЛС-ТБ у пацієнтів молодше 14 років^a

Група	Препарат	Щоденна доза залежно від маси тіла	Форма випуску	Діапазон маси тіла для пацієнтів молодше 14 років ^b , кг						Стандартна верхня межа щоденної дози ^c	Коментарі	
				5—6	7—8	10—15	16—23	24—30	31—34			> 34
A Фторхінолони												
	Левофлоксацин	15—20 мг/кг	д. т. 100 мг табл. 250 мг	1	1,5	2 або 3	3 або 4	(> 14 р.)	(> 14 р.)	(> 14 р.)	1,5 г	
	Моксифлоксацин	10—15 мг/кг	д. т. 100 мг ^d табл. 400 мг ^e	0,5	0,5	1 або 1,5	1,5 або 2	2	(> 14 р.)	(> 14 р.)	1,5 г	
	Бедаквілін	< 16 кг: 15 мг/кг 1 раз/добу	табл. 100 мг	—	—	—	2 табл. 1 раз/добу протягом 2 тиж; потім — 1 табл. 1 раз/добу пн/ср/пт протягом 22 тиж	4 табл. 1 раз/добу протягом 2 тиж; потім — 2 табл. 1 раз/добу пн/ср/пт протягом 22 тиж	15 мл	20 мг	600 мг	Лише у пацієнтів віком > 5 років (нижня доза: від 15—29 кг; верхня доза: від > 29 кг)
	Лінезолід	> 15 кг: 10—12 мг/кг 1 раз/добу	сусп. 20 мг/мл	4 мл	6 мл	8 мл	11 мл	14 мл	0,5	0,5	0,75 ^f	
B Клофазамін												
	Циклосерин або теризидон	15—20 мг/кг	капс., табл. 50 мг	1 раз/добу через день	1 раз/добу через день	1 раз/добу через день	1 раз/добу через день	1 раз/добу через день	1	(> 14 р.)	100 мг	Давати через день, якщо доза у мг/кг/добу зави-сока
	Етамбутол	15—25 мг/кг	капс. 250 мг ^g д. т. 100 мг	1	1	2	3	4	(> 14 р.)	(> 14 р.)	1 г	
	Деламавід	—	табл. 50 мг	—	—	—	—	1 або 1,5	2	(> 14 р.)	—	Лише у пацієнтів віком > 2 років (3—5 років: 25 мг 2 рази/добу; 6—11 років: 50 мг 2 рази/добу; 12—17 років: 100 мг 2 рази/добу)

Продовження додатка 9

Група	Препарат	Щоденна доза залежно від маси тіла	Форма випуску	Діапазон маси тіла для пацієнтів молодше 14 років*, кг							Стандартна верхня межа щоденної дози ^б	Коментарі
				5—6	7—8	10—15	16—23	24—30	31—34	> 34		
	Піразинамід	30—40 мг/кг	д. т. 150 мг	1	2	3	4 або 5	—	—	(> 14 р.)		
			табл. 400 мг	0,5	0,75	1	1,5 або 2	2,5	3	(> 14 р.)		
			табл. 500 мг	0,5	0,5	0,75 або 1	1,5	2	2,5	(> 14 р.)		
	Імпіненциластатин	—	ампули 0,5 + 0,5 г	—	—	—	—	—	—	—	Не застосовується у пацієнтів віком < 15 років (замість нього — меропенем)	
	Меропенем	20—40 мг/кг в/в кожні 8 год	ампули 1 г (20 мл)	2 мл	4 мл	6 мл	8—9 мл	11 мл	(> 14 р.)	(> 14 р.)	Для використання з клавулановою кислотою	
	Амікацин	15—20 мг/кг	ампули 500 мг/2 мл ^б	0,4 мл	0,6 мл	0,8—1,0 мл	1,2—1,5 мл	2,0 мл	(> 14 р.)	(> 14 р.)	1 г	
C	Стрептоміцин	20—40 мг/кг	ампули 1 г ^б	Розрахування відносно до розведення								
	Етіонамід або протіонамід	15—20 мг/кг	д. т. 125 мг (Ето)	1	1	2	3	4	4	(> 14 р.)		
			табл. 250 мг	0,5	0,5	1	2	2	2	(> 14 р.)	1 г	
	Парааміносалицилова кислота	200—300 мг/кг з поділом на 2 дози	саше PAS з кислотою (4 г)	0,5—0,75 г	0,75—1 г	1—2 г	2—3 г	3—3,5 г	(> 14 р.)	(> 14 р.)	—	
			саше натрієвої солі PAS (4 г)	0,5—0,75 г	0,75—1 г	1—2 г	2—3 г	3—3,5 г	(> 14 р.)	(> 14 р.)	За умови прийнятної переносимості повну дозу можна давати 1 раз/добу	
			саше натрієвої солі PAS 60% (9,2 г)	1,5 г	2—3 г	3—4 г	4 або 6 г	6 або 8 г	8—12 г	8—12 г	—	
				2 рази/добу	2 рази/добу	2 рази/добу	рази/добу	2 рази/добу	2 рази/добу	2 рази/добу	2 рази/добу	
	Ізоніазид	15—20 мг/кг (висока доза)	розчин 50 мг/5 мл	8—10 мл	15 мл	20 мл	—	—	—	—	—	
Інші препарати ^б			табл. 100 мг	1	1,5	2	3	4	4	(> 14 р.)		

Продовження додатка 9

Група	Препарат	Шоденна доза залежно від маси тіла	Форма випуску	Діапазон маси тіла для пацієнтів молодше 14 років ^a , кг					Стандартна верхня межа щоденної дози ^b	Коментарі
				5—6	7—8	10—15	16—23	24—30		
Група препаратів*	Клавулонова кислота ^c	—	сусп. 5 мл (250 мг АПК/62,5 мг СІУ) ^d	2 мл 2 рази/добу ^e	3 мл 2 рази/добу ^e	5 мл 2 рази/добу ^e	8 мл 2 рази/добу ^e	10 мл 2 рази/добу ^e	(> 14 р.) (> 14 р.)	Для прийому тільки з карбаме- немами
	Канаміцин	15—20 мг/кг	ампули 500 мг/2 мл ^f	0,4 мл	0,6 мл	0,8—1,0 мл	1,2—1,5 мл	2,0 мл	(> 14 р.) (> 14 р.)	Також доступні ампули 1 г (3 мл)
	Капреоміцин	15—20 мг/кг	ампули 500 мг/2 мл ^f	0,4 мл	0,6 мл	0,8—1,0 мл	1,2—1,5 мл	2,0 мл	(> 14 р.) (> 14 р.)	Також доступні ампули 1 г (2 мл)
	Гатифлоксацин	—	табл. 400 мг	—	—	—	—	—	—	Не застосовується у пацієнтів віком < 18 р. (заряд відсутній продукт гарантованої якості)

Примітка. > 14 р. — застосування окремих схем дозування для пацієнтів старше 14 років; в/в — внутрішньовенно; д. т. — диспергована таблетка; капс. — капсули; пн/ср/пт — понеділок, середа, п'ятниця; сусп. — суспензія; табл. — таблетки.

^a Дозування були визначені ГРН для Настанови В003 із лікування мультирезистентного та рифампіцинрезистентного туберкульозу (оновлення 2018 року) та Глобальною робочою групою В003 із ФК/ФД ПТП, а також іншими експертами. Вони ґрунтуються на новіших оглядах та передових практиках у лікуванні МР/Риф-ТБ. Для певних препаратів дозування було визначено за результатами фармакокінетичного моделювання на основі принципів алометричного масштабування (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 2008; 48: 303—332). Через фармакокінетичні властивості певних препаратів запропоновані дози можуть перевищувати наведені в таблиці діапазони (мг/кг/день) для досягнення у крові концентрації, подібної до цільових рівнів у середнього здорового пацієнта. У пацієнтів з масою тіла > 30 кг слід застосовувати дозування для пацієнтів віком > 1 рік, якщо не зазначено інше. Якщо для одного діапазону маси тіла вказано кілька варіантів дозування, слід обирати нижчий або вищий варіант залежно від того, чи пацієнт ближчий до нижнього чи верхнього діапазону маси тіла. Слід застосовувати найбільше до цільового показника дозування (мг/кг/день), що є зручнішим при використанні пероральної або парентеральної рідини, а також доступних твердих форм різного дозування. За можливості слід уникати поділу таблеток. Рекомендовано проводити фармакологічний моніторинг у випадках, коли дозування наближається до нижчої або верхньої межі діапазону, щоб мінімізувати небажані наслідки лікування через надмірну чи недостатню дію препарату (особливо при застосуванні ін'єкційних препаратів, лінезо-ліду та фторхінолонів).

^b Лікарі можуть прийняти рішення про перевищення цих значень в окремих випадках для покращення терапевтичного ефекту.

^c Рекомендовано уникати застосування твердих лікарських форм для пацієнтів у низьких вагових діапазонах, замість цього використовувати розчин у 10 мл води, що може допомогти прийому, проте біодоступність чітко не визначено (за можливості краще використовувати дисперговані таблетки).

^d В осіб з масою тіла > 44 кг рекомендовано застосовувати дозу 600 мг.

^e Можливе застосування у дитячій віком 3—5 років. Застосування половини дорослої таблетки 50 мг у дітей не призводить до таких самих рівнів у крові, які було відзначено у дослідженнях при застосуванні педіатричної таблетки 25 мг. Біодоступність може змінитися, якщо таблетку 50 мг поділити, розчавити або розчинити.

^f Шоденна доза із врахуванням показників маси тіла для прийому протягом 6 або 7 днів на тиждень (у розкладах пн/ср/пт дозування може бути вищим). Наведені об'єми дозування можуть відрізнятися залежно від приготування. Стретоміцин можна розводити трьома різними способами. Дозування ближче до верхньої межі мг/кг/день є небажаним. Для внутрішньовенного застосування об'єм може бути збільшено.

^g У настановах В003 2018 року застосування цих препаратів більше не рекомендовано (канаміцин, капреоміцин), рекомендовано лише як супутній препарат (амоксцилін-клавулонова кислота) або не включено через недостатню кількість даних з останнього аналізу довгострокових схем лікування МРТБ у дорослих (гатифлоксацин, ізоназид та тіоцетазон).

^h Доступний лише у комбінації з амоксициліном як ко-амоксилав. Призначається лише разом з карбаменами, наприклад, у дозі 125 мг 2 рази/добу або 125 мг 3 рази/добу для пацієнтів у ваговому діапазоні 24—30 кг.

Дозування препаратів із врахуванням діапазону маси тіла для схем другого ряду при лікуванні МЛС-ТБ у пацієнтів 14 років і старше *Продовження додатка 9*

Група	Препарат	Щоденна доза залежно від маси тіла	Форма випуску	Діапазон маси тіла для пацієнтів старше 14 років*, кг			Стандартна верхня межа щоденної дози ⁶	Коментарі		
				30—35	36—45	46—55			56—70	> 70
<i>Фторхінолони</i>										
A	Левофлоксацин	— ^b	табл. 250 мг	3	4	4	4	1,5 г		
			табл. 500 мг	1,5	2	2	2			
			табл. 750 мг	1	1,5	1,5	1,5			
A	Моксифлоксацин	Стандартна доза ^{b,г}	табл. 400 мг	1	1	1	1	400 мг		
			Висока доза ^{b,г}	табл. 400 мг	1 або 1,5	1,5 або 2	2	2	800 мг	При застосуванні у стандартизованій короткостроковій схемі лікування МРТБ
B	Бедаквілін	— ^b	табл. 100 мг	перших 2 тиж — по 4 табл.; далі — по 2 табл. пн/ср/пт протягом 22 тиж			400 мг			
			табл. 600 мг	(< 15 р.)			1	1	1,2 г	
	Клофазимін	— ^b	капс. 50 мг	2	2	2	2	100 мг		
			капс. 100 мг	1	1	1	1	1	100 мг	
	Циклосерин або теризидон	— ^b	капс. 250 мг	2	2	3	3	3	1 г	
			табл. 400 мг	2	2	3	3	3	—	
	Деламавід	— ^b	табл. 50 мг	2 рази/добу	2 рази/добу	2 рази/добу	2 рази/добу	200 мг		
			табл. 400 мг	3	4	4	4	5	—	
	Іміпенем-циластатин	— ^b	ампули 0,5 + 0,5 г	2 ампули (1 г + 1 г)	—	Для застосування із клавулановою кислотою		4		
				2 рази/добу	3	3	3	4		
	Меропенем	— ^b	ампули 1 г (20 мл)	1 ампула 3 рази/добу або 2 ампули 2 рази/добу	—	Для застосування із клавулановою кислотою		3		
				2 ампули	3	3	3	4		
C	Амікацин	15–20 мг/кг	500 мг/ампули 2 мл ^г	2,5 мл	3 мл	3–4 мл	4 мл	1 г		
			ампули 1 г ^г	Розрахування відповідно до розведення			1 г			
Eтiонамiд або протiонамiд	15–20 мг/кг	табл. 250 мг	2	2	3	3	4	1 г	Рекомендовано застосування однієї дози на добу, але можна почати з розподілу на 2 дози, поки не покращиться переносність	
			1	1	1	1	1			
Парааміно-салцилова кислота	8–12 г/добу розподілено на 2–3 дози	саше нагрієвої солі PAS (4 г)	1 раз/добу	1 раз/добу	1 раз/добу	1 раз/добу	1–1,5 рази/добу	12 г		
			1 раз/добу	1 раз/добу	1 раз/добу	1 раз/добу	1–1,5 рази/добу			

Продовження додатка 9

Група	Препарат	Щоденна доза залежно від маси тіла	Форма випуску	Діапазон маси тіла для пацієнтів старше 14 років ^а , кг				Стандартна верхня межа щоденної дози ^б	Коментарі
				30–35	36–45	46–55	56–70		
	Ізоніазид	4–6 мг/кг (стандартна доза) ^в	табл. 300 мг	2/3	1	1	1	1	Таблетка ізоніазиду 100 мг може полегшити прийом певних доз піридоксину у пацієнтів з груп ризику (особи з ВІЛ, харчовою недостатністю)
		10–15 мг/кг (висока доза) ^г	табл. 300 мг	1,5	1,5	2	2	2	
	Клавулонова кислота ^д	— ^е	табл. 125 мг ^ж	1 раз/добу	1 раз/добу	1 раз/добу	1 раз/добу	—	Для прийому лише з карбаменами
	Канаміцин	15–20 мг/кг	ампули 500 мг/2 мл ^з	2–2,5 мл	2,5–3 мл	3–4 мл	4 мл	4 мл	Пн/ср/пт, застосування аміноглікозидів у дозі 25 мг/кг/добу може обмежити токсичність та незручність, пов'язану із застосуванням у довгострокових схемах лікування МРТБ ін'єкційних препаратів
Інші препарати ^и	Капреоміцин	15–20 мг/кг	ампули 500 мг/2 мл ^з	2,5 мл	3 мл	3–4 мл	4 мл	4 мл	1 г
	Гатифлоксацин	— ^е	табл. 400 мг	2	2	2	2	2	Не застосовується у пацієнтів віком < 18 років (зараз відсутній продукт гарантованої якості)

Примітка. < 15 р. — застосування окремих схем дозування для пацієнтів віком до 15 років; капс. — капсули; пн/ср/пт — понеділок, середа, п'ятниця; табл. — таблетки.

^а Дозування були визначені ГРН для Наставови В003 із лікування мультирезистентного та рифаміцин-резистентного туберкульозу (оновлення 2018 року) та Глобальною робочою групою В003 із ФК/ФД ППТ, а також іншими експертами. Вони ґрунтуються на новіших оглядах та передових практиках у лікуванні МР/Риф-ТБ. Для певних препаратів дозування було визначено за результатами фармакокінетичного моделювання на основі принципів алометричного масштабування (Anderson VJ, Holford NH, Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 2008, 48: 303–332). Через фармакокінетичні властивості певних препаратів запропоновані дози можуть перевищувати наведені в таблиці діапазони (мг/кг/день) для досягнення у крові концентрації, подібної до цільових рівнів у середнього здорового пацієнта. У пацієнтів з масою тіла < 30 кг слід застосовувати дозування для пацієнтів віком < 15 років, якщо не зазначено інше. Якщо для одного діапазону маси тіла вказано кілька варіантів дозування, слід обирати нижчий або вищий варіант залежно від того, чи пацієнт ближчий до нижнього чи верхнього діапазону маси тіла. Слід застосовувати найбільше до цільового показника дозування (мг/кг/день), що є зручнішим при використанні пероральної або парентеральної рідини, а також доступних твердих форм різного дозування. За можливості слід уникати поділу таблеток. Рекомендовано проводити фармакологічний моніторинг у випадках, коли дозування наближується до нижчої або верхньої межі діапазону, щоб мінімізувати небажані наслідки лікування через надмірну чи недостатню дію препарату (особливо при застосуванні ін'єкційних препаратів, лінезоліду та фторхінолонів).

^б Лікарі можуть прийняти рішення про перевищення цих значень в окремих випадках для покращення терапевтичного ефекту.

^в Дозування із врахуванням показників маси тіла відсутнє.

^г За відсутності ризику виникнення токсичності високу дозу можна використовувати, якщо рівні антимікробних препаратів можуть бути знижені внаслідок фармакокінетичної взаємодії, мальабсорбції чи інших метаболічних причин або якщо штам має низький рівень лікарської стійкості.

^д Щоденна доза із врахуванням показників маси тіла для прийому протягом 6 або 7 днів на тиждень (у розкладах пн/ср/пт дозування може бути вищим). Наведені об'єми дозування можуть відрізнятися залежно від приготування. Стретоміцин можна розводити трьома різними способами. Для внутрішньовенного застосування об'єм може бути збільшено.

^е У Наставові В003 2018 року застосування цих препаратів більше не рекомендовано (канаміцин, капреоміцин), рекомендовано лише як супутній препарат (амоксацилін-клавулонова кислота) або не включено через недостатню кількість даних з останнього аналізу довгострокових схем лікування МРТБ у дорослих (гатифлоксацин, ізоніазид та тіоцетазон).

^з Доступний лише у комбінації з амоксициліном як ко-амоксицил (наприклад, 500 мг амоксициліну/125 мг клавулонової кислоти у фіксованій комбінації). Призначається в дозі 125 мг 2 рази/добу або 125 мг 3 рази/добу із кожною дозою карбамену.

Календар моніторингу лікування

Моніторинг лікування випадків чутливого ТБ та Нрез-ТБ

Доза/метод обстеження	До початку лікування або 0 доз	60 доз	90 доз	120 доз	120/180 доз/кінець лікування
Бактеріоскопія	X (2 мазки)	X (1 мазок)	X (1 мазок)	X (1 мазок)	X (1 мазок)
Культура на рідке середовище	X (1 зразок)	X (1 зразок), якщо мазок позитивний			
Культура на щільне середовище	X (1 зразок)	X (1 зразок), якщо мазок позитивний			X (1 зразок) незалежно від результатів мікроскопії
ТМЧ на рідке середовище	X до I ряду, до II ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ	X до I ряду та до II ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ			
ТМЧ на щільне середовище (лише при відсутності витратних матеріалів для рідкого поживного середовища)	X до I ряду, до II ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ	X до I ряду та до II ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ			
ТМЧ (молекулярно-генетичні методи)	X до I ряду, до II ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ	X до I ряду, до II ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ			
Молекулярно-генетичні методи	X	X Для М (+), у випадках наявності чутливості МБТ до рифампіцину на початок лікування або з негативною рентген-динамікою			

Моніторинг лікування випадків МЛС/Риф-ТБ та ШЛС-ТБ

Інтенсивна фаза (для КРЛ 4—6 міс; для індивідуалізованих схем, що містять ін'єкційні АМБП 6—7 міс)			Підтримуюча фаза (для КРЛ 5 міс; для індивідуалізованих схем — до 18—20 міс загального курсу)		
Мікроскопія (щомісячно)	Посів на рідкому поживному середовищі (щомісячно)	ТМЧ на рідкому поживному середовищі (за клінічними показниками)	Мікроскопія (щомісячно)	Посів на щільному поживному середовищі (щомісячно)	ТМЧ (при виділенні КСБ та МБТ необхідно здійснити ТМЧ на рідкому поживному середовищі)

I. Показання до хірургічної діагностики у хворих з підозрою на ТБ

1. Дисемінація незрозумілої етіології.
2. Округла тінь у легені.
3. Плеврит незрозумілої етіології.
4. Гіперплазія внутрішньогрудних лімфатичних вузлів незрозумілої етіології.

II. Види операцій при ТБ органів дихання, із застосуванням торакотомії, відеоторакоскопічної та відеоасистованої хірургії

1. Резекція легені різного обсягу:
 - клиноподібна резекція;
 - сегментектомія;
 - лобектомія і білобектомія;
 - комбінована резекція (лобектомія в поєднанні з економною резекцією);
 - пневмонектомія або плевропневмонектомія;
 - резекція легені із корекцією обсягу гемітораксу.
2. Екстраплевральна торакопластика.
3. Екстраплевральний пневмоліз.
4. Плевректомія і декортікація легені.
5. Операції на бронхах:
 - оклюзія;
 - резекція;
 - бронхопластика;
 - обробка кукси.
7. Торакоцентез.
8. Торакостомія.
9. Штучний пневмоторакс і пневмоперитонеум.

Ліпоарабіноманновий тест бокового зсуву (тест сечі LF-LAM) для діагностики туберкульозу в осіб, що живуть з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)*#

Оновлення політики (2019)

Додатки

© World Health Organization, 2019

* **Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update (2019).** <https://www.who.int/tb/publications/2019/LAMPolicyUpdate2019/en/>

Переклад виконано ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»
Продовження. Початок у № 4, 2019.

Деякі права захищені. Це керівництво доступно 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/>.

Згідно з умовами цієї ліцензії копіювання, поширення та адаптація роботи для некомерційних цілей дозволяється за умови відповідного цитування цього керівництва, як зазначено нижче. Використання цього керівництва не означає, що ВООЗ схвалює будь-яку конкретну організацію, продукцію чи послуги. Використання логотипу ВООЗ заборонене. У разі адаптації керівництва необхідно ліцензувати свою роботу відповідно до умов тієї ж або аналогічної ліцензії Creative Commons. У разі перекладу цього керівництва слід додати таку відмову від відповідальності разом із запропонованим цитуванням: «Всесвітня організація охорони здоров'я не є автором цього перекладу. ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Оригінальне англійське видання є обов'язковим і автентичним виданням».

Будь-яке посередництво, що стосується спорів, що виникають щодо ліцензії, здійснюється відповідно до правил посередництва Всесвітньої організації інтелектуальної власності.

Пропоноване цитування. Ліпоарабіноманновий тест бокового зсуву (тест сечі LF-LAM) для діагностики туберкульозу в осіб, що живуть з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) (Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV). Оновлення політики 2019. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2019 рік. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Бібліографічний запис (БЗ). БЗ доступний на веб-сайті <http://apps.who.int/iris>.

Продажі, права та ліцензування. Інформацію щодо придбання публікацій ВООЗ див. <http://apps.who.int/bookorders>. Інформацію щодо подання запитів стосовно комерційного використання та запитів стосовно прав та ліцензування, див. <http://www.who.int/about/licensing>.

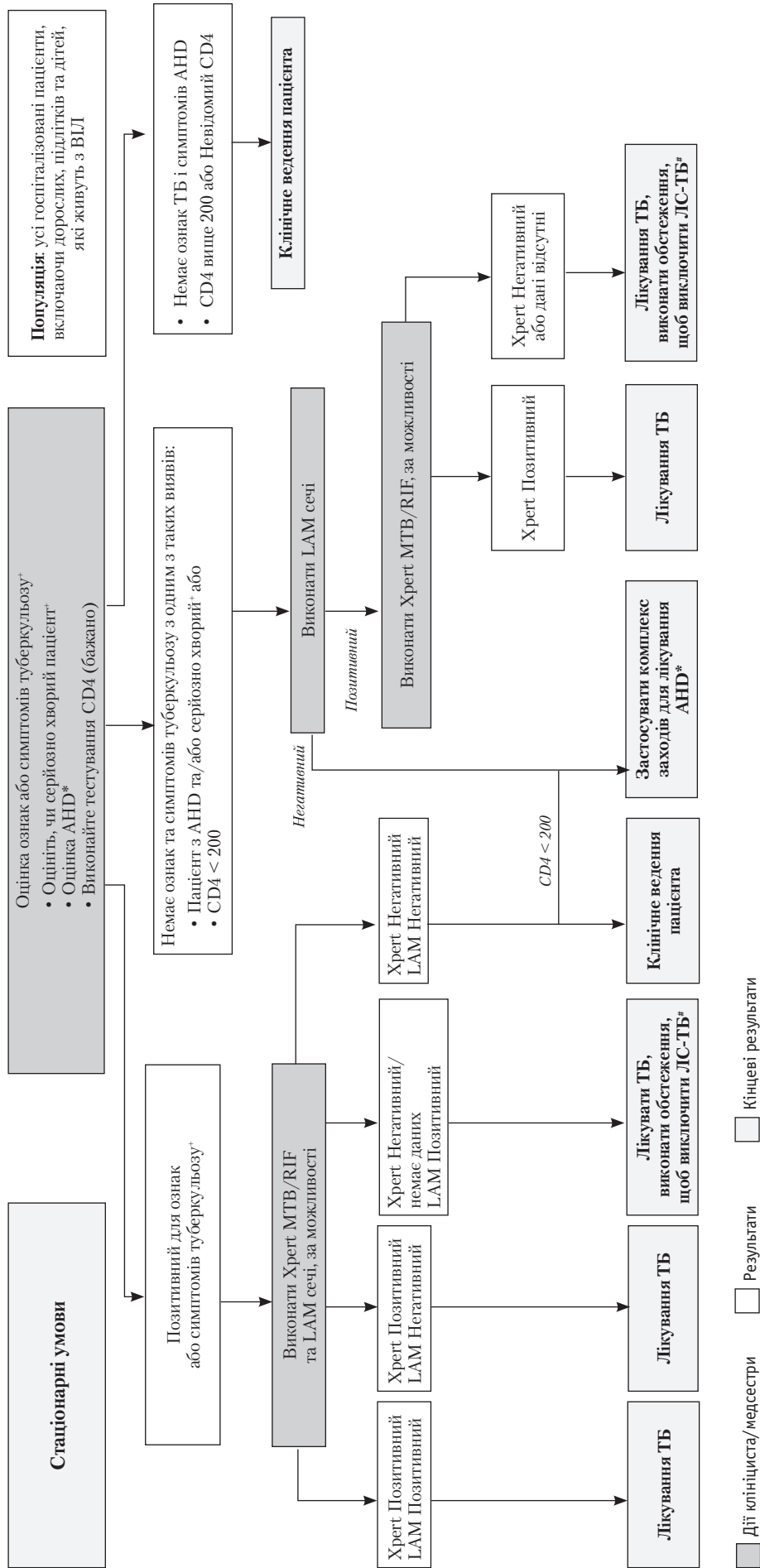
Сторонні матеріали. Якщо ви хочете повторно використовувати матеріали з цієї роботи, які належать третім сторонам, наприклад, таблиці, рисунки чи зображення, ви несеєте відповідальність за визначення необхідності отримання дозволу для цього повторного використання та отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій внаслідок порушення будь-якого зі сторонніх компонентів у роботі покладається виключно на користувача.

Загальні відмови від відповідальності. Використані позначення та подання матеріалів у цій публікації не означають висловлення будь-якої думки з боку ВООЗ щодо правового статусу будь-якої країни, території, міста чи району чи їх органів влади або щодо розмежування їхніх меж або кордонів. Пунктирні лінії на картах – це приблизні межі, які, можливо, ще не є повністю погодженими.

Згадка про конкретні компанії чи продукцію певних виробників не означає, що ВООЗ затвердила або рекомендує їх, надаючи перевагу іншим виробникам аналогічної продукції, не згаданим у цьому керівництві. За винятком помилок та упущень назви фірмових продуктів відрізняються початковими великими літерами.

ВООЗ вжила всіх розумних запобіжних заходів для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. Однак опублікований матеріал поширюється без жодних явних чи неявних гарантій. Відповідальність за інтерпретацію та використання матеріалу несе користувач. ВООЗ в жодному разі не несе відповідальності за збитки, що виникли внаслідок використання цього матеріалу.

Алгоритм використання LF-LAM



Примітка.
 * АНД — прогресуюче захворювання ВІЛ — для дорослих і підлітків, а також дітей старше п'яти років, прогресуюче захворювання ВІЛ визначається як число клітин CD4 < 200 клітин, або 3-тя або 4-та клінічна стадія ВІЛ ВО03. Усі діти, хворі на ВІЛ, віком до 5 років вважаються такими, що мають прогресуюче захворювання ВІЛ.
 * ВО03 у симптомі туберкульозу включає наявність лихоманки, втрати ваги або будь-якого кашлю. Статус «серйозно хворий» визначають на основі чотирьох ознак: частота дихання понад 30/хв, температура понад 39°C, частота серцевих скорочень понад 120/хв і неможливість ходити без допомоги. У ЛЖВ, хворих на туберкульоз, також можуть бути ознаки або симптоми позалегенового туберкульозу, включаючи лімфаденопатію, менінгіт або інші нетипові прояви, що вимагають оцінки.
 # ЛС-ТБ — лікарсько-стійкий туберкульоз.

9-й Регіональний симпозиум з питань лікування туберкульозу в країнах Східної Європи та Центральної Азії

4–5 березня 2020 р. Міністерство охорони здоров'я України у партнерстві з міжнародною організацією «Лікарі без кордонів» провели перший в Україні регіональний симпозиум з питань лікування туберкульозу під назвою «Подолання перешкод у лікуванні туберкульозу: від стратегії до дій».

Туберкульоз в Україні залишається серйозною проблемою у сфері охорони здоров'я. Так, у 2018 р. у країні від цієї хвороби щодня помирали 10 людей. Україна має один з найвищих рівнів захворюваності на хіміорезистентний туберкульоз у світі та посідає третє місце у світі за абсолютною кількістю зареєстрованих випадків туберкульозу з розширеною резистентністю.

Під час симпозиуму розглянуто питання лікування та труднощів при лікуванні туберкульозу у країнах Східної Європи та Центральної Азії. Зокрема серед 160 учасників були представники ВООЗ, USAID, експерти у сфері боротьби з туберкульозом зі США, Франції, Німеччини та інших європейських країн, а також українські неурядові організації.

Під час засідання секції за назвою «Рішення: від стратегії до дій» зазначено, що в останні роки з'явилося багато нових важливих інструментів для боротьби з ТБ, зокрема й нові, більш безпечні протитуберкульозні препарати та пероральні схеми лікування. Країни Східної Європи та Центральної Азії прийняли деякі з таких нововведень, включили їх до своїх стратегій; задають тон у дослідженнях. Однак найчастіше ці нововведення залишалися на стадії випробувань (пілотних проектів і ще не були відтворені або поширені національними партнерами).

Значну увагу приділено подоланню стигматизації хворих на туберкульоз, яка різною мірою поширена в країнах Східної Європи та Центральної Азії. Це основний бар'єр на шляху надання допомоги хворим на ТБ, який перешкоджає доступу до медичних і соціальних послуг, зокрема й до амбулаторної допомоги.

Важливого значення набуває подолання бар'єрів для покращення рівня лікування ТБ.

Зростання поширеності ВІЛ є серйозною проблемою для лікування ТБ. Пацієнти із супутньою інфекцією страждають від кількох факторів уразливості.

Окрема сесія була присвячена розладам, пов'язаним зі зловживанням алкоголем. Зловживання алкоголем значною мірою корелює з туберкульозом у країнах Східної Європи та Центральної Азії і як чинник, що впливає на частоту захворювання, і як фактор, що ускладнює процес лікування. Це часто призводить до посилення стигматизації людей, хворих на туберкульоз. Комплексне лікування ТБ має включати психологічну підтримку, зокрема й у разі розладу, пов'язаного зі зловживанням алкоголем.

Навесні 2019 р. «Лікарі без кордонів» розпочали чотирирічний проект у Житомирському обласному протитуберкульозному диспансері з метою дослідити ефективність та безпечність повністю перорального режиму лікування мультирезистентного туберкульозу. У режимі застосовують нові високоефективні препарати — бедаквілін та деламанід, а саме лікування є коротшим — воно триває від 9 до 12 міс, на відміну від стандартного лікування тривалістю 20–24 міс.

Організація «Лікарі без кордонів»/Medecins Sans Frontieres (MSF) — це незалежна міжнародна медична гуманітарна організація, що працює в понад 70 країнах світу. MSF засновано в 1971 р. невеликою групою французьких лікарів та журналістів. Вона отримала Нобелівську премію миру в 1999 р. на знак визнання постійних зусиль своїх членів у наданні медичної допомоги в умовах гострих криз, а також підвищення міжнародної обізнаності про потенційні гуманітарні катастрофи.

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Актуальні питання фтизіатрії та пульмонології»,

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

Київ, 2020

УДК 616-002.5:578.22-1

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

В.Н. Бондаренко¹, И.В. Буйневич¹, Л.В. Золотухина²

¹Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

²Гомельская областная туберкулезная клиническая больница, Гомель, Республика Беларусь

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

УДК 616-002.5-055.26 (476.2)

Туберкулез и материнство в Гомельской области

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Д.О. Бутов¹, М.М. Кужко², Н.М. Гульчук², Т.С. Бутова³, Т.В. Тлустлова², Л.І. Гречаник⁴, Г.Л. Степаненко¹

¹Харківський національний медичний університет

²ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

³Харківський національний медичний університет імені В.Н. Каразіна

⁴Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», Київ

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

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

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

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

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

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

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

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

УДК 616.98:616.24-002.5+615.859

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

І.Д. Дужий¹, Г.П. Олещенко¹, Л.В. Скопюк², О.В. Крамар²

¹Сумський державний університет, Суми

²КНП СОР «Регіональний клінічний фтизіопульмонологічний медичний центр», Суми

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

УДК 616.22:616-002.5-07

Інформативність сучасних медичних технологій у діагностиці туберкульозу гортані

В.І. Ігнат'єва¹, О.М. Старкова¹, Г.Л. Гуменюк², В.А. Святненко³, М.Г. Палівода¹, В.М. Жадан¹

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

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

³ Національний технічний університет України «КПІ», Київ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Розпочато основний курс протитуберкульозної хіміотерапії за 1-ю категорією за схемою: Ізоніазид 0,3 + Рифампіцин 0,6 + Етамбутол 1,2 + Піразинамід 2,0 + Карсил по 1 табл. 3 рази на добу + Вітаміни В₁, В₆ по 1,0 в/м, через день. На призначеному лікуванні за 3 міс отримано позитивну динаміку — зменшення першіння в горлі, поступове відновлення голосу. Лікування продовжують за 1-ю категорією.

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

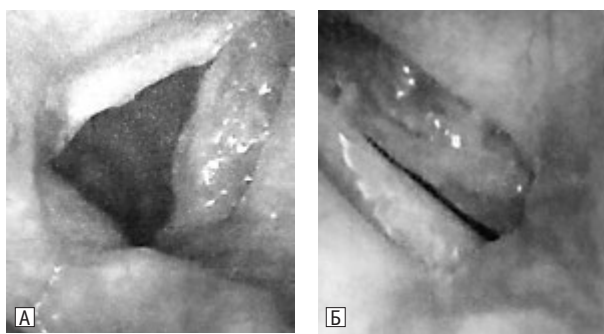


Рисунок. Правобічний туберкульозний монохордит
А — при вільному диханні; Б — при фонації.

Діагностики та хірургічне лікування хворих із туберкульозною емпіємою плеври

Ю.Ф. Кошак

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

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

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

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

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

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

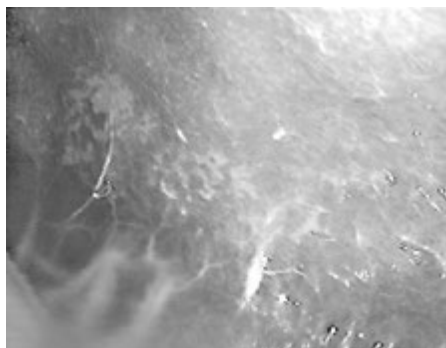


Рисунок. Фотограма торакоскопії туберкульозного ураження плеври. У центрі — вогнище казеозного некрозу, по периферії — компактний фіброзний шар

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

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

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

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

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

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

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

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

УДК 616.24-002.5-085-036.8.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Гастрит (Eto/Pto, PAS): скасувати відповідні препарати на 1–7 днів; призначити H₂-блокатори, інгібітори протонної помпи та/або антациди (антациди призначають за 4 год до або через 4 год після прийому антимікобактеріальних препаратів); знизити дозу відповідного препарату; при неефективному продовженні лікування — скасувати препарат.

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

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

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

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

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

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

УДК 616.24-002.5+616.248-085

Туберкульоз легень у поєднанні з бронхіальною астмою як коморбідні захворювання

М.М. Кузько, Т.В. Тлустова, А.В. Тараненко

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Мультирезистентний туберкульоз у медичних працівників: особливості епідеміології та структура випадків

О.П. Литвинюк¹, С.В. Зайков²

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

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

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

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

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

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

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

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

О.П. Литвинюк¹, С.В. Зайков²

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Частота виявлення гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Бедаквілін у лікуванні резистентного туберкульозу

В.П. Мельник¹, Г.В. Садова-Андріанова¹, І.В. Антонюк¹, С.Г. Павленко², О.В. Пічур²

¹ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ

²КМТЛ № 1 з диспансерним відділенням, Київ

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

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

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

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

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

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

Оцінка лабораторних методів діагностики туберкульозу та ефективності виявлення хворих на туберкульоз

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

УДК 616.24-002.5-07-085:578.828.6.001.6

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

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

ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

УДК 616.24-002.5+616-006-07

Туберкулез в сочетании со злокачественными опухолями

О.Д. Николаева

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

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

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

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

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

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

ями преваливали чоловіки. Так, середі ВІС-негативних чоловіків було 6 чоловік, що склало 63,6 %, середі ВІС-позитивних — 6 (75,0 %). В більшості випадків діагностовано туберкульоз, викликаний чутливим штаммом, — у 12 пацієнтів (73,7 %), МРТБ/РРТБ — у 5 пацієнтів (26,3 %). При обстеженні групи ВІС-негативних пацієнтів у трьох діагностовано пухли молочної залози, у двох — аденокарцинома легких, по одному випадку — пухли ротоглотки, рак шлунка, рак шлункової кишки, рак кишечника, рак мочового міхура, м'єломна хвороба.

У ВІС-позитивних пацієнтів частіше діагностовано пухли, характерні для даної групи хворих. Так, у трьох з них діагностовано лімфома, у двох — саркома Капоши, висцеральна форма з ураженням в тому числі і легких, по одному випадку — рак прямої кишки, рак шийки матки. Рідше діагностовано пухливі процеси інших локалізацій: по одному випадку — пухли надпочечника і мезотеліома плеври.

Обидва захворювання, туберкульоз і онкопатологію, діагностовано одночасно при обстеженні по приводу скарги. Пухли молочної залози виявлені випадково при КТ-обстеженні органів грудної клітки. Всі пацієнти вимагали негайного початку протитуберкульозної терапії і комплексного лікування по приводу злоякісних новоутворень. ВІС-позитивним пацієнтам вимагалося проведення профілактики опортуністических інфекцій і призначення АРТ.

Лікування комбінованої патології почали з призначення протитуберкульозної терапії в залежності від тесту медикаментозної чутливості. Далі ВІС-позитивним пацієнтам призначали АРТ. В наступному планували лікування злоякісних новоутворень. Операційне втручання проводили після припинення бактеровиділення у хворого, хіміотерапію пухливі призначали після закінчення інтенсивної фази протитуберкульозного лікування в випадку чутливого туберкульозу і після клініческої стабілізації процесу у хворих з хіміорезистентним туберкульозом.

Висновки. Приведені дані свідчать про те, що хворий туберкульозом повинен бути всебічно обстежений, так як передбачається тривале лікування захворювання і необхідно враховувати наявність всієї супутньої патології. Наявність злоякісних новоутворень також вимагає негайного втручання і початку лікування. Необхідно погодити 2–3 одночасні терапії (протитуберкульозну терапію, хіміотерапію і антитуберкульозну). Складність ведення таких пацієнтів складає також в більшій медикаментозній навантаженні, необхідності врахування комбінації всіх препаратів між собою і ефекта суммації побічного дії різних препаратів.

УДК 616-002.5.614.252.378.147

Проблеми додипломної підготовки сімейних лікарів та інших майбутніх медических фахівців зі знаннями основ фтизіатрії в умовах епідемії туберкульозу

І.Ю. Осійський, О.П. Незгода

Вінницький національний медичесний університет імені М.І. Пирогова

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

УДК 616.24-002.5:576.858:612.017.1+616.992.28

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

О.В. Панасюк¹⁻⁴, В.П. Мельник³, Г.В. Радиш², С.М. Антоняк¹, О.Б. Голуб^{1,4}, Л.І. Гетьман^{1,4}, Г.В. Гончарова³, І.В. Антонюк³, А.С. Євдокимов¹, Л.А. Коломійчук¹, Я.В. Лопатіна^{1,4}, Л.С. Ничипоренко^{1,4}, Г.В. Садова³, Т.В. Супруненко¹, О.В. Стопянський²

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

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

³ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

УДК 378.4:61.616.24:616-002.5(043)

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

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

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

УДК 616.24-002.5:576.858:612.017.1+616.992.28

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

В.І. Петренко¹, О.В. Панасюк¹⁻⁴, Г.В. Радиш¹, С.М. Антоняк², О.Б. Голуб^{2,4}, Л.І. Гетьман^{2,4}, Г.В. Гончарова³, А.С. Євдокимов², Л.А. Коломічук², Я.В. Лопатіна^{2,4}, Л.С. Ничипоренко^{2,4}, Г.В. Садова³, Т.В. Супруненко², О.В. Стополянський¹

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

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

³ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Р.М. Ясінський

Запорізький державний медичний університет

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

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

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

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

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

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

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

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

Умови публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»

Авторські рукописи мають відповідати умовам публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція». Умови, наведені нижче, враховують вимоги МОН України до наукових фахових видань, у яких публікуються результати дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук (накази МОН України № 1111 від 17.10.2012 р., № 1112 від 17.10.2012 р., № 32 від 15.01.2018 р.), а також вимоги Міжнародного комітету редакторів медичних журналів щодо авторських робіт, поданих до біомедичних видань (International Committee of Medical Journal Editors).

Статті публікуються українською, англійською або російською мовами.

Авторські оригінали надсилаються в електронній та паперовій формах (обидві версії ідентичні) або через сайт журналу.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори (якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно цифрами 1, 2, 3 тощо персоналізувати їх); міста, країни (для іноземців);
- ілюстративний матеріал;
- список цитованої літератури;
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 3 до 7 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті) трьома мовами: українською, російською та англійською (переклад має бути точним);
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути розміром не менше ніж 3×4 см;
- поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідальний за листування, для опублікування в журналі;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті;
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **трьома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції.** Просимо перевіряти правильність написання. Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впровадження транслітерації українського алфавіту латиницею».

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

СТАТТЯ надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

РИСУНКИ, ТАБЛИЦІ, ДІАГРАМИ та формули мають бути включені в текст.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їх згадування в статті.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подаються в оригінальному або електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше ніж 300 dpi і збережені у форматах tiff чи jpg. Надписи та позначення на рисунках мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити. На зворотному боці фотокартки наклеюють ярлик із зазначенням назви статті, підпису до рисунка, верху та низу зображення.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, які містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазна-

чена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

ІНШІ СТАТТІ (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Кожна публікація не англійською мовою супроводжується анотацією англійською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Кожна публікація не українською мовою супроводжується анотацією українською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.care-statement.org>), а до оформлення рандомізованих досліджень — стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equator-network.org>.

У кінці статті необхідно додати таку інформацію:

1. Подяка (за потреби). Подяки висловлюються співробітникам, які брали участь у зборі інформації, виконанні деяких частин дослідження тощо, але не є співавторами статті. Журнал дотримується принципів авторства, викладених у COPE та ICMJE.

2. Джерела фінансування. Вкажіть джерела фінансування дослідження. Вказати, на що були витрачені кошти: збір даних, їхній аналіз, дизайн випробувань, набір пацієнтів тощо. Чи було дослідження проведене за кошти державного бюджету в рамках теми НДР закладу (з номером держреєстрації) чи за кошти гранту (вказати № гранту). Напишіть, якщо ви одержували гонорар за написання рукопису від комерційних організацій чи інших зацікавлених сторін.

3. Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів включає зв'язки із будь-якою не зазначеною в статті організацією чи юридичною особою, наприклад, гонорари, освітні гранти, участь у якості спікерів, членство, робота, консультації, акціонерна власність, експертні висновки чи патентно-ліцензійні угоди, особисті або професійні відносини.

Будь ласка, вкажіть характер конфлікту інтересів для кожного автора.

4. Внесок кожного автора. Якщо авторів кілька, вкажіть внесок кожного співавтора до рукопису, наприклад, пошук літератури, дизайн дослідження, збір, статистичне опрацювання, аналіз, інтерпретація даних, написання, редагування статті тощо.

5. Етичні аспекти. Вкажіть, чи всі процедури, які виконуються в дослідженнях із залученням пацієнтів, були у відповідності з етичними стандартами закладу щодо клінічної практики і з Гельсінською декларацією 1964 р. з поправками. Зазначте, чи проїшло дослідження розгляд Комітетом з етики, вкажіть номер схвалення.

Вкажіть, чи батьки або опікуни пацієнтів підписували форми інформованої згоди, в яких вони погодилися на лікування та всі необхідні діагностичні процедури, згоди на публікування фотографій та результатів дослідження в спеціалізованих виданнях.

(Підписані форми Інформованої згоди пацієнта повинні бути збережені авторами. Направляти їх у редакцію не потрібно).

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими мовами (латиницею).

Посилання в статті із журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша і остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформлюють аналогічно.

УВАГА! У зв'язку з входженням до міжнародних наукометричних баз внесено зміни до оформлення списків літератури. Бібліографічні посилання кирилицею необхідно дублювати англійською мовою (назву брати з англійського резюме) і зазначати мову написання статті в дужках (Ukrainian) або (Russian).

Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви – згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланнями <https://www.slovnuk.ua/translit.php>, <https://passport.org.ua/vazhlivo/transliteratsiya>.

Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою. Автори можуть вказувати свій ID ORCID (Open Researcher and Contributor ID).

Усі статті, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження» та «Огляди» підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі.

Решта – оцінюється головним редактором чи членами редколегії.

Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що визначає рівень унікальності статті (Unicheck: <https://unicheck.com>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректуру авторам не висилають, всю додрукарську підготовку редакція проводить за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку вже опубліковані статті або надіслані в інші видання.

Рукописи надсилати на адресу:

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

E-mail: 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)

Зразки дублювання джерел англійською мовою

Стаття

Шостакович-Корецька Л.Р., Литвин К.Ю., Волікова О.О. та ін. Характеристика церебрального токсоплазмозу у пацієнтів з ВІЛ: ретроспективний аналіз 135 випадків у Дніпропетровському регіоні // Вісник наукових досліджень.— 2017.— № 4.— С. 86–90. doi: 10.11603/2415-8798.2017.4.8404.

Sagan D., Goździuk K., Korobowicz E. Predictive and prognostic value of preoperative symptoms in the surgical treatment of pulmonary aspergilloma // J. Surg. Res.— 2010.— Vol. 163 (2)— P. 35–43. doi:10.1016/j.jss.2010.06.039.

Shostakovych-Koretska LR, Lytvyn KYu, Volikova OO, Bilokon OO, Mishkoy IP, Chykarenko ZO, et al. Kharakterystyka tserebralnoho toksoplazmuzu v patsientiv z VIL: retrospektyvnyy analiz 135 vyypadkiv u Dnipropetrovskomu rehioni [Characteristics of cerebral toxoplasmosis in HIV patients: retrospective analysis of 135 cases in the Dnepropetrovsk region]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2017;4:86-90. doi:10.11603/2415-8798.2017.4.8404 (in Ukr).

Sagan D, Goździuk K, Korobowicz E. Predictive and prognostic value of preoperative symptoms in the surgical treatment of pulmonary aspergilloma. *J Surg Res*. 2010;163(2):35-43. doi:10.1016/j.jss.2010.06.039.

Книжка

Дужий І.Д. Труднощі діагностики захворювань плеври.— Суми: ВВП «Мрія-1» ТОВ.— 2008.— 560 с.

Duzhyi ID. Trudnoshchi diahnostryky zakhvoryuvan' plevry [Difficulty of diagnosing of pleural diseases] (Ukr). Sumy. «Mriya-1» TOV; 2008:560.

Інформована згода пацієнта на публікацію його фотографії у спеціалізованому медичному виданні

Я, _____,

ПІБ пацієнта або його батьків (законних представників)

надаю свою згоду на фотографування мене (або дитини, або особи, законним представником якої є) та усвідомлюю, що мої фотографії будуть опубліковані з освітньою метою у медичному виданні (включно з електронною версією).

Предмет фотографії _____

Даючи згоду, я розумію, що не отримаю за це оплату і можу відкликати свою згоду лише до моменту опублікування фотографії.

Мені пояснили, що у разі відмови від фотографування якість та кількість медичних послуг, які мені надаються, не погіршаться.

Я розумію, що знімки будуть доступні широкому загалу, і хоча видавець не буде публікувати мої персональні дані та мінімізує можливість впізнати мене (закриє зображення та надписи, що прямо вказують на мене, за можливості не показуватиме моє обличчя повністю), все ж існує ймовірність, що мене можуть впізнати. Проте я висловлюю згоду, зважаючи на те, що публікація сприятиме підвищенню інформованості та освітнього рівня медичних працівників.

Погоджуючи і підписуючи цю інформовану згоду, я підтверджую, що її положення були мені чітко і зрозуміло роз'яснені.

Підпис пацієнта _____

Дата _____