



USAID
ВІД АМЕРИКАНСЬКОГО НАРОДУ

PATH
P O S T A L A C T I V E

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

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований
науково-практичний спеціалізований журнал

№ 2 (45) 2021

Протидія туберкульозу в умовах пандемії,
спричиненої коронавірусом
(за результатами слухань у Комітеті Верховної
Ради України з питань здоров'я нації,
медичної допомоги та медичного страхування)

Ускладнення COVID-19:
гемопневмоторакс і пневмоторакс

Immunity indicators in tuberculosis patients
with diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis

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(45)
2021

Головний редактор В.І. Петренко

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

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

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

Подяка

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

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

**Tuberculosis
Lung Diseases
HIV Infection**

ЗАСНОВАНИЙ У ТРАВНІ 2010 РОКУ
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ПП «ІНПОЛ ЛТМ» // 2021 р.

ukrainian scientific
and practical journal

www.tubvil.com.ua

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний спеціалізований журнал

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16607-5079Р від 05.05.2010 р.

Засновники

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

Рекомендовано Вченою радою НМУ імені О.О. Богомольця

Протокол № 12 від 24.05.2021 р.

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

Видавець

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

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

Комп'ютерна верстка та дизайн
Корженівська А. В.

Коректор

Теплюк В. М.

Періодичність

4 рази на рік

Друк

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


Підписано до друку 18.06.2021 р.
Замовлення № 0221ТЛ
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, 2021
www.tubvil.com.ua

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

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

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

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- 5 Протидія туберкульозу в умовах пандемії, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2 (за результатами слухань у Комітеті Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування)
Л.А. Масюк, О.В. Василенко, Є.П. Гелюх, З.М. Іслам
 Anti-tuberculosis in the minds of the pandemic caused by the coronavirus SARS-CoV-2 (on the results of the hearings in the Committee of the Verkhovna Rada of Ukraine on the health of the nation, medical care and health insurance)
L.A. Masiuk, A.V. Vasilenko, E.P. Geliukh, Z.M. Islam

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 15 Фактори ризику летального наслідку при туберкульозасоційованому синдромі відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням центральної нервової системи [in English]
V.I. Petrenko, O.V. Stopolyansky, Ya.V. Bondarenko, I.O. Galan, V.I. Potaychuk, V.V. Kravchenko, S.V. Kartashova, L.V. Stopolyanska
 Risk factors for lethal outcome in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome with tuberculous lesions of the central nervous system
V.I. Petrenko, O.V. Stopolyansky, Ya.V. Bondarenko, I.O. Galan, V.I. Potaychuk, V.V. Kravchenko, S.V. Kartashova, L.V. Stopolyanska
- 20 Інвазивна діагностика саркоїдозу легень
М.С. Опанасенко, С.М. Шалагай, О.В. Терешкович, Б.М. Конік, Л.І. Леванда, М.Ю. Шамрай
 Invasive diagnosis of pulmonary sarcoidosis
M.S. Opanasenko, S.M. Shalagay, O.V. Tereshkovych, B.M. Konik, L.I. Levanda, M.Yu. Shamray
- 26 Показники імунітету у хворих на туберкульоз із цукровим діабетом та аутоімунним тиреоїдитом [in English]
S.L. Matvyeyeva, O.S. Shevchenko
 Immunity indicators in tuberculosis patients with diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis
S.L. Matvyeyeva, O.S. Shevchenko
- 31 Хілоторакс
М.С. Опанасенко, Б.М. Конік, С.М. Білоконь, О.В. Терешкович, Л.І. Леванда, С.М. Шалагай, М.І. Калениченко, М.Ю. Шамрай, В.І. Лисенко
 Chylothorax
M.S. Opanasenko, B.M. Konik, S.M. Belokon, O.V. Tereshkovich, L.I. Levanda, S.M. Shalagay, M.I. Kalenyuchenko, M.Yu. Shamray, V.I. Lysenko

ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

- 39 Гемопневмоторакс і пневмоторакс як ускладнення COVID-19 (випадки з практики)
І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, С.О. Голубничий, С.Я. Пак, В.Я. Пак
 Hemopneumothorax and pneumothorax as complication of COVID-19 (cases from practice)
I.D. Duzhyi, G.P. Oleshchenko, S.O. Holubnychyi, S.Ya. Pak, V.Ya. Pak

ОГЛЯДИ

- 44 Практичні питання астми й алергії та COVID-19
Огляд літератури. Частина I [in English]
**L. DuBuske, L. Todoriko, H. Koval, S. Yuriev,
I. Semianiv, N. Pashkovska, O. Shevchenko**
Asthma and allergy practice and COVID-19: a review
Part I
**L. DuBuske, L. Todoriko, H. Koval, S. Yuriev,
I. Semianiv, N. Pashkovska, O. Shevchenko**
- 52 COVID-19 та розлади ментальної сфери:
механізми їхнього розвитку та можливості виявлення. Огляд літератури
О.С. Шевченко, Л.Д. Тодоріко, В.І. Петренко, В.П. Киба, О.О. Погорєлова
COVID-19 and mental disorders:
mechanisms of development and possibility of detection: a review
O.S. Shevchenko, L.D. Todoriko, V.I. Petrenko, V.P. Kiba, O.O. Pohorielova
- 60 Коронавірусна хвороба (COVID-19). Огляд літератури
Р.Г. Процюк
Coronavirus disease (COVID-19): a review
R.G. Protsyuk

ЕПІДЕМІЧНА СИТУАЦІЯ

- 76 Досвід організації та проведення польськоукраїнського проєкту
«Передача передового досвіду з діагностики, лікування та епідеміологічного нагляду
за мультирезистентним туберкульозом на сході України» [in English]
K. Gzhesik, K. Korominas, A. Nemchyk, L. Hryshchuk, Yu. Valetskiy
Experience in organizing and conducting a Polish-Ukrainian project
«Transfer of good practices in diagnosis, treatment and epidemiological surveillance
of multidrug-resistant tuberculosis in Eastern Ukraine»
K. Gzhesik, K. Korominas, A. Nemchyk, L. Hryshchuk, Yu. Valetskiy

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 86 Зведена настанова ВООЗ з туберкульозу
Модуль 1: профілактика
Профілактичне лікування туберкульозу
WHO consolidated guidelines on tuberculosis
Module 1: Prevention
Tuberculosis preventive treatment

ДО УВАГИ АВТОРІВ

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



Л.А. Масюк, О.В. Василенко, Є.П. Гелюх, З.М. Іслам
Міжнародний благодійний фонд «Альянс громадського здоров'я», Київ

Протидія туберкульозу в умовах пандемії, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2 (за результатами слухань у Комітеті Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування)

У березні 2021 р. у Комітеті Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування відбулися слухання на тему: «Протидія туберкульозу в умовах пандемії, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2» за участю народних депутатів України, фахівців Міністерства охорони здоров'я України, Національної служби здоров'я України, Міністерства соціальної політики України, Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України», Державної установи «Центр охорони здоров'я Державної кримінально-виконавчої служби України», закладів охорони здоров'я первинного та третинного спеціалізованого рівнів медичної допомоги, секретаріату Національної ради з питань протидії туберкульозу та ВІЛ-інфекції/СНІДу, представників громадянського суспільства та спільнот, яких торкнулася ця проблема. Учасники слухань констатували, що питання протидії цьому захворюванню залишається вкрай актуальним та вимагає невідкладного вирішення як на найвищому державному рівні, так і на рівні громад. Посилення консолідованої відповіді на проблеми туберкульозу в умовах COVID-19 є запорукою забезпечення довгострокової сталості послуг задля збереження прогресу минулих років, використання уроків, отриманих під час пандемії COVID-19, і їхнього спрямування на протидію туберкульозу в Україні.

За результатами комітетських слухань було напрацьовано рекомендації Кабінету Міністрів України, Міністерству охорони здоров'я України, Міністерству соціальної політики України, обласним та Київській міській радам і державним адміністраціям. Комітет Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування здійснюватиме щоквартальний контроль над вжитими заходами.

Ключові слова

Туберкульоз, комітетські слухання, COVID-19, пандемія.

Туберкульоз (ТБ) залишається однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я і є однією з 10 провідних причин смерті у світі. ТБ — головна причина смертності ВІЛ-позитивних людей. За оцінками, в усьому світі в 2019 р. на ТБ захворіли 10 млн осіб, включаючи 5,6 млн чоловіків, 3,2 млн жінок і 1,2 млн дітей.

Від ТБ померли 1,4 млн осіб (зокрема 208 тис. осіб з ВІЛ-інфекцією) [1].

Протидія ТБ в Україні є одним з пріоритетних напрямів державної політики у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку та предметом міжнародних зобов'язань. Новий етап протидії ТБ на глобальному рівні розпочато у травні 2014 р., коли Всесвітня асамблея охорони здоров'я схвалила Глобальну стратегію «Покласти край ТБ» на період 2016–2035 рр., що узгоджу-

ється із завданнями Цілей сталого розвитку щодо необхідності зупинити глобальну епідемію ТБ до 2030 р. [2]. Головним завданням у рамках реалізації Глобальної стратегії ВООЗ з протидії ТБ до 2035 р. є звільнення світу від ТБ з досягненням нульового рівня захворюваності, смертності та щоб жодна з постраждалих сімей не зазнавала катастрофічних витрат, пов'язаних з ТБ (коли родина витрачає більше 20 % сімейного бюджету на лікування хворого члена родини) [3]. На досягнення кінцевої мети Глобальної стратегії «Покласти край ТБ» суттєво впливає політична воля держави.

Парламентарі відіграють ключову роль у формуванні політики в сфері протидії ТБ. Так, робота Комітету з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування Верховної Ради України (далі — Комітет) спрямована, зокрема, на формування державної політики у сферах боротьби із соціально небезпечними захворюваннями (СНІД, ТБ тощо), інфекційного контролю та епідемічної безпеки; на розвиток та вдосконалення законодавства у сфері охорони здоров'я, зокрема медичної допомоги, лікувальної та фармацевтичної діяльності; упровадження сучасних медичних технологій, правового регулювання медичного страхування, санаторно-курортного оздоровлення [4]. Однією з ключових форм роботи Комітету є проведення слухань з актуальних питань із залученням широкого кола зацікавлених сторін.

У березні 2021 р. у Комітеті відбулися слухання на тему: «Протидія ТБ в умовах пандемії, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2». Метою їх було максимально детально вивчити найпроблемніші питання у сфері боротьби з ТБ, оскільки актуальна і повна інформація є важливою передумовою ефективності застосування норм законодавства на практиці; обговорити гострі проблеми та шляхи вдосконалення ситуації; налагодити зворотний зв'язок між законотворами та представниками виконавчої влади, а також почути точку зору громадськості з питань формування і впровадження державної політики у сфері протидії ТБ.

Слухання ініційовано Головою підкомітету з питань забезпечення епідемічної безпеки, боротьби із ВІЛ/СНІД та соціально небезпечними захворюваннями Комітету та Головою міжфракційного депутатського об'єднання «Парламентська платформа боротьби з ТБ» Л.В. Булах і проходили під головуванням Голови Комітету з питань здоров'я нації М.Б. Радущького. Захід організовано за технічної допомоги міжнародного благодійного фонду «Альянс громадського здоров'я», який з 2017 р. здійснює підтримку

діяльності міжфракційного парламентського об'єднання «Парламентська платформа боротьби з ТБ».

До обговорення актуальних питань протидії ТБ доєдналися народні депутати України, фахівці Міністерства охорони здоров'я України, Національної служби здоров'я України (НСЗУ), Міністерства соціальної політики України, Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України», Державної установи «Центр охорони здоров'я Державної кримінально-виконавчої служби України», закладів охорони здоров'я первинного та третинного спеціалізованого рівнів медичної допомоги, секретаріату Національної ради з питань протидії ТБ та ВІЛ-інфекції/СНІДу, представники громадянського суспільства та спільнот, яких торкнулася проблема ТБ.

Учасники слухань констатували [5], що питання протидії цьому соціально небезпечному інфекційному захворюванню залишається для України вкрай актуальним і не є суто медичною проблемою.

Щороку в Україні помирають від ТБ близько 3 тис. людей. У 2019 р. зареєстровано понад 25 тис. нових випадків ТБ, а всього на обліку перебували майже 30 тис. хворих на ТБ. При цьому, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), близько 23 % випадків захворювань в Україні не виявляються.

Із 2007 р. в Україні спостерігалася позитивна динаміка захворюваності на ТБ, і показники захворюваності почали знижуватись у середньому на 3–4 % щороку. У 2019 р. захворюваність на активний ТБ, включаючи його рецидиви, становила 60,1 на 100 тис. населення.

ТБ — виліковна хвороба, але через пізні звернення та відсутність належної медичної допомоги і соціально-психологічної підтримки від неї кожного дня помирають понад 9 українців (2019 р. — 3418 осіб). Показник успішності лікування серед нових хворих і рецидивів ТБ, що розпочали лікування у 2018 р., склав 73,3 %, що нижче цільового показника ВООЗ (85 %) для Європейського регіону і глобального цільового показника (90 %) ефективності лікування. Україна входить до двадцятки країн світу з найвищим тягарем лікарсько-стійкого ТБ. Попри впровадження сучасних ефективних протитуберкульозних препаратів, показник успішності лікування мультирезистентного ТБ досяг 51 % для хворих, які розпочали лікування у 2017 р., але залишається набагато нижче цільового показника ВООЗ (75 %). Основна причина низької ефективності лікування — це втрата для подальшого спостереження приблизно кожного четвертого пацієнта.

Ситуація з пандемією COVID-19 суттєво вплинула на всі галузі життєдіяльності суспільства, зокрема й на систему надання медичної допомоги та послуг, особливо людям, які хворіють на ТБ.

У 2020 р. зафіксовано суттєве зниження захворюваності на ТБ. Статистично зареєстровано 17 593 випадки захворювання на активний ТБ, включно з рецидивами, що менше, ніж у попередньому році, на 30,3 %. На регіональному рівні найнижчим був показник захворюваності у Тернопільській області (21,6 на 100 тис. населення). Однак зниження захворюваності відбулося через пандемію COVID-19 і зумовлено суттєвим скороченням звернень громадян до медичних закладів, а відповідно, і виявлених випадків захворювання на ТБ. Обмеження доступу людей з ТБ до медичних та соціальних послуг викликає занепокоєння стосовно значних ризиків переривання та припинення лікування, що збільшує вірогідність розвитку резистентних форм захворювання та летальних випадків.

Під впливом пандемії COVID-19 ситуація із виявленням та лікуванням ТБ може і надалі погіршуватися, якщо не буде вжито відповідних заходів реагування. Так, за даними моделювання (ВООЗ, 2020 р.), передбачається, що пандемія COVID-19 призведе в усьому світі до скорочення виявлення ТБ на 25 %, тоді як смертність від ТБ збільшиться на 26 %, що поверне країни до рівня смертності 2012 р. У проміжок часу між 2020 та 2025 роками, як наслідок пандемії COVID-19, у світі може бути зареєстровано додатково 1,4 млн смертей від ТБ. Передбачається, що люди, які хворіють на ТБ та COVID-19, можуть мати гірші результати лікування, особливо у випадках, коли лікування ТБ перервано. Медичні працівники зіткнулися з необхідністю застосовувати лікарські засоби, які недостатньо добре вивчено, а також без досвіду спільного їхнього застосування при ТБ. Збільшення навантаження на медичний персонал в умовах пандемії COVID-19 та постійна загроза їхнього зараження стали причиною збільшення випадків професійного вигорання серед них, що знизило їхню здатність виконувати функціональні обов'язки.

Ситуація з пандемією суттєво вплинула на управління закупівлями протитуберкульозних препаратів, розхідних матеріалів та виробів медичного призначення в Україні. Частина ліків не могла бути доставлена через закриття повітряного простору, у зв'язку з чим, наприклад, було затримано постачання минулорічної партії левофлоксацину. Відбулося подорожчання виробництва і доставляння препаратів, що призвело до необхідності перерахунку їхньої вартості і пошу-

ку додаткових ресурсів для їхнього придбання. Карантинні заходи посилили проблеми з логістикою біологічного матеріалу для діагностики і моніторингу лікування пацієнтів у масштабах усієї країни. Для вирішення цієї проблеми було залучено донорські кошти гранту Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, ТБ та малярією і проєктів, що фінансуються Агентством США з міжнародного розвитку.

Обмеження у роботі закладів охорони здоров'я у зв'язку з карантинном лімітували візити пацієнтів, а заборона та обмеження роботи громадського транспорту під час пандемії ускладнили лікування багатьох людей через неможливість дістатися до лікувального закладу для моніторингу лікування та отримання протитуберкульозних препаратів. Значна частка пацієнтів з ТБ і ТБ/ВІЛ перебувають у складних життєвих обставинах, зокрема у скрутному матеріальному становищі, та не мають можливості використовувати приватний транспорт для поїздок. Цей додатковий бар'єр призвів до несвоєчасного звернення по медичну допомогу, що матиме негативний вплив на якість життя пацієнтів.

Не всі новонароджені мали можливість отримати вакцинацію БЦЖ у пологовому будинку і, відповідно, потребували оцінки можливості проведення вакцинації після виписування.

Попри виклики пандемії, у 2020 р. вдалося забезпечити належний доступ до лікування дітей із захворюванням на ТБ. Але з огляду на те, що в останні роки в Україні частка випадків дитячого ТБ є нижчою за очікувану, потребує покращення діагностика ТБ серед дітей. Діти мають найменші шанси на своєчасне проходження діагностики та отримання лікування через ускладнену діагностику у зв'язку із подібністю симптоматики до інших поширених дитячих захворювань та складністю підтвердження бактеріологічного статусу, а медичний персонал закладів первинної медичної допомоги, де переважно обслуговуються діти молодшого віку, часто недостатньо орієнтується в заходах щодо профілактики, діагностики та лікування дитячого ТБ.

Одним зі шляхів покращення ситуації в сфері протидії ТБ в Україні є впровадження медичної реформи задля забезпечення населення доступною діагностикою та ефективним лікуванням. Наприкінці 2019 р. у країні затверджено ключові документи, які унормовують організацію протитуберкульозної допомоги, що спрямована на задоволення потреб населення в медичних послугах та послугах громадського здоров'я, а саме:

Державна стратегія розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню на 2020–2023 рр., схвалена розпорядженням

Кабінету Міністрів України від 27.11.2019 № 1414-р, реалізація якої здійснюється відповідно до плану, затвердженому Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 18.11.2020;

Державна стратегія у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, ТБ та вірусним гепатитам на період до 2030 р., схвалена розпорядженням Кабінету Міністрів України від 27.11.2019 № 1415-р, план щодо реалізації якої перебуває в процесі погодження профільних міністерств та відомств.

На кінець 2020 р. у 18 регіонах України завершено об'єднання протитуберкульозних закладів у регіональні фтизіопульмонологічні центри. Фінансування протитуберкульозних закладів, які не увійшли до складу фтизіопульмонологічних центрів у регіонах, у яких не відбулася реорганізація протитуберкульозної мережі, не буде забезпечено через НСЗУ.

Наразі в країні впроваджується зміна підходів до фінансування протитуберкульозної служби від «оплати за лікарняне ліжко» до «оплати за пролікований випадок» за принципом «гроші йдуть за пацієнтом», амбулаторне лікування з відповідною соціальною та психологічною підтримкою пацієнтів, що враховує їхні особисті потреби та доведено підвищує ефективність лікування. На думку учасників слухань, це дає змогу забезпечити дотримання та захист прав хворих на ТБ та сприяє подоланню стигми й дискримінації щодо них.

Міністерством охорони здоров'я України погоджено специфікації та умови закупівлі медичних послуг, зокрема й за напрямками «Супровід і лікування дорослих та дітей, хворих на туберкульоз, на первинному рівні медичної допомоги», «Лікування дорослих та дітей з туберкульозом у стаціонарних та амбулаторних умовах» (лист № 26-04/6861/2-21 від 03.03.2021). Для розробки специфікацій та умов закупівлі медичних послуг за програмою медичних гарантій НСЗУ залучала провідних лікарів-фтизіатрів, керівників протитуберкульозних закладів та відділень, керівників та фахівців центрів первинної медико-санітарної допомоги (ЦПМСД), представників Міністерства охорони здоров'я України та ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», громадських організацій.

У програмі медичних гарантій на 2021 р. особливу увагу приділено амбулаторному лікуванню. Щоб наблизити медичну допомогу до пацієнтів, НСЗУ запровадила з квітня 2021 р. новий пакет медичних послуг для лікування ТБ на рівні ЦПМСД, а саме «Супровід і лікування дорослих та дітей, хворих на ТБ, на первинному рівні медичної допомоги». За програмою медичних

гарантій у 2021 р. амбулаторне лікування здійснюють ЦПМСД, які уклали договір з НСЗУ за цим пакетом. Ускладнює організацію лікування на рівні закладів первинної медичної допомоги недостатність кадрового потенціалу в ЦПМСД, відсутність у частки пацієнтів сучасних засобів зв'язку, документів, що посвідчують особу, та місця реєстрації, що унеможлиблює підписання декларації з лікарем ЦПМСД на медичне обслуговування, зокрема здійснення лікування в амбулаторних умовах.

На початок 2021 р. в установах Державної кримінально-виконавчої служби України (ДКВС) діє 7 спеціалізованих туберкульозних лікарень, 29 міських медичних частин та 60 медичних частин, у яких утримується 889 хворих на ТБ (71 % — лікарсько-стійкий ТБ, 29 % — чутливий ТБ), з них отримують протитуберкульозне лікування 740, а інші перебувають на паліативному лікуванні. Протягом 2020 р. проведено перепрофілювання протитуберкульозних закладів ДКВС відповідно до профілю резистентності хворих, які в них лікуються.

В умовах, ускладнених впливом пандемії COVID-19, значну роль у виявленні та підтримці хворих на ТБ відіграють організації громадянського суспільства. Наразі основні втручання для груп населення з підвищеним ризиком захворювання на ТБ значною мірою надаються організаціями громадянського суспільства в рамках фінансованих донорами програм та проєктів. Безперервна і тісна співпраця ключових державних служб і закладів з представниками громадянського суспільства дає змогу забезпечити повний спектр послуг, орієнтованих на потреби людей, яких торкнулась проблема ТБ.

З огляду на те, що протидія ТБ є також предметом міжнародних зобов'язань України, зокрема в частині виконання положень Угоди про асоціацію з Європейським Союзом, необхідно намагатися мінімізувати витрати на утримання наявної мережі протитуберкульозних санаторно-курортних закладів з метою перенаправлення фінансових ресурсів для покращення якості медичної допомоги хворим на ТБ, зокрема й дітям, згідно з міжнародними клінічними протоколами, на оплату відповідних медичних послуг. Власникам таких закладів доцільно розглянути можливість їхнього перепрофілювання на заклади системи соціальної допомоги населенню та надання соціальних послуг, реабілітаційні та інші заклади залежно від конкретних потреб регіону, оскільки відповідно до принципів доказової медицини, міжнародних підходів і з точки зору економічної ефективності використання бюджетних коштів утримання протитуберку-

льозних санаторно-курортних закладів у сучасних умовах є недоцільним.

Вирішення питання щодо доцільності збереження дитячих протитуберкульозних санаторіїв та створення Центрів для надання медичної допомоги дітям з активними формами ТБ та дітям з груп ризику стосовно захворюваності на ТБ перебуває винятково в компетенції органів місцевого самоврядування та має враховувати фінансові можливості місцевих бюджетів. Гарантії працевлаштування персоналу санаторно-курортних закладів мають бути враховані відповідно до їхньої професійної спеціалізації.

Міністерство соціальної політики України, що забезпечує формування державної політики у сфері надання соціальних послуг, спрямованих на профілактику складних життєвих обставин, подолання або мінімізацію їхніх негативних наслідків, через мережу відповідних закладів надає уразливим до ТБ категоріям населення соціальні послуги в межах затверджених державних стандартів (натуральна допомога, соціальна профілактика, консультивання). Але на сьогодні Міністерство соціальної політики України не здійснює такої необхідної для покращення результативності лікування ТБ послуги як соціальний супровід хворих на ТБ. Така підтримка наразі впроваджується за кошти донорів організаціями громадянського суспільства та спільнотами людей, яких торкнулась проблема ТБ, і потребує поступового залучення державних інституцій, а також розробки й узгодження соціальних стандартів для цієї послуги і запровадження системи відповідного соціального контракування.

Наразі в Україні заплановано поступовий перехід на державне фінансування заходів протидії ТБ до 2023 р., але на сьогодні ще не розроблено системи переходу у масштабах країни, а є лише ініціативи на рівні окремих регіонів, які значною мірою залежать від політичної прихильності на місцях.

За адвокації та активної позиції протитуберкульозної служби та підтримки неурядового сектору у 2020 р. соціальні послуги для пацієнтів з ТБ за кошти місцевих бюджетів були закуплені у 10 регіонах України (Дніпропетровській, Запорізькій, Івано-Франківській, Кіровоградській, Львівській, Миколаївській, Харківській, Хмельницькій, Черкаській областях та м. Києві) на загальну суму 7 683 798 грн. Згідно з обсягами фінансування, виділеного в рамках гранту Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, ТБ та малярією на період 2021–2023 рр., трирічна потреба країни у послугах у сфері протидії ТБ (зокрема щодо раннього виявлення ТБ, медико-соціального супроводу людей з ТБ, закупівель

протитуберкульозних препаратів та витратних матеріалів тощо) складає 48 644 569 доларів США, а отже, ці ресурси мають бути передбачені державним бюджетом на подальші роки.

У 2021 р. заплановано залучення додаткового фінансування соціальних послуг для пацієнтів з ТБ за кошти місцевих бюджетів, проведення на постійній основі картування соціальних послуг у сфері протидії ТБ, які закуповуються за кошти місцевих бюджетів з метою їхньої інвентаризації, визначення потенціалу об'єднаних територіальних громад у закупівлі таких послуг та створення бази даних надавачів послуг, а також розроблення стандарту соціальних послуг для осіб з ТБ.

З метою напрацювання дієвого плану переходу закупівлі соціальних послуг за кошти державного бюджету на національному рівні при Державній установі «Центр громадського здоров'я МОЗ України» функціонує робоча група із забезпечення сталості послуг, що планує: провести комплексний аналіз стану надання медико-соціальної допомоги хворим ТБ в Україні, програм профілактики, догляду та підтримки в закладах охорони здоров'я; здійснити аналіз нормативно-правової бази та механізмів фінансування програм та заходів у сфері протидії ТБ на державному, регіональному та місцевому рівнях, а також внести пропозиції щодо їхньої диверсифікації, зокрема й шляхом упровадження механізму соціального замовлення та інституалізації послуг.

Зазначений механізм може бути впроваджено згідно зі Стандартизованим пакетом підтримуючих послуг з ТБ, які можуть надаватися на рівні громадянського суспільства і спільнот, що включає методологію розрахунку вартості цих послуг та стандартів надання немедичних послуг в Україні, який як регіональний рамковий документ розроблено Європейською коаліцією по боротьбі з ТБ у співпраці з Центром PAS і Європейським регіональним бюро ВООЗ.

Враховуючи вплив пандемії COVID-19 на впровадження заходів протидії ТБ в Україні, а також з огляду на міжнародні зобов'язання країни в цій сфері актуальним для держави є питання впровадження на базі Національної ради з питань протидії ТБ та ВІЛ-інфекції/СНІДу механізму багатосекторальної взаємодії та підзвітності у сфері боротьби з ТБ. З цією метою за технічної підтримки Європейського регіонального бюро ВООЗ наразі проводиться оцінка вихідної ситуації за допомогою Контрольного переліку питань, за результатами якої буде напрацьовано пропозиції для формування Національної дорожньої карти на 2021–2023 рр. з упровадження механізму багатосекторальної взаємодії та підзвітності.

Задля сприяння ефективній і швидкій реакції на виклики ТБ в умовах COVID-19 ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» розроблено проєкт Національної стратегії та Плану заходів із забезпечення сталості послуг у сфері протидії ТБ в умовах продовження пандемії COVID-19 та подолання її наслідків, які планується найближчим часом узгодити в рамках діяльності Національної групи з питань нівелювання негативних наслідків, пов'язаних із впливом COVID-19 на протитуберкульозні послуги із подальшим упровадженням у роботу.

Загалом, на думку учасників слухань, є низка проблемних питань у сфері організації протитуберкульозної боротьби в Україні, що потребують нагального вирішення, а саме: неузгодження нормативно-правової бази; недостатній рівень професійної підготовки та перепідготовки фахівців, які надають медичну допомогу пацієнтам з ТБ на рівні первинної медико-санітарної допомоги; наявність системних бар'єрів у доступі до медичних послуг для людей з ТБ, обмеження доступу осіб без підписаних декларацій з лікарем ЦПМСД до програми державних фінансових гарантій медичного обслуговування населення тощо. Однією з актуальних проблем є необхідність створення та розвитку доступної й ефективної системи надання паліативної та хоспісної допомоги населенню і, відповідно, підготовка профільного кадрового потенціалу як на додипломному етапі здобуття медичної освіти, так і на післядипломному для підвищення кваліфікації медичних фахівців різних спеціальностей.

Наявні проблеми у сфері протидії ТБ свідчать про актуальність продовження трансформації системи охорони здоров'я України. Для формування потужної відповіді України на виклики, пов'язані з ТБ, необхідним вбачається об'єднання зусиль закладів охорони здоров'я, наукових установ, галузей соціальної політики, фінансів, економіки, науки, освіти, культури, засобів масової інформації, громадянського суспільства та спільноти людей, яких торкнулася проблема ТБ.

Для управління системою протитуберкульозної допомоги слід враховувати кращі вітчизняні практики та міжнародні рекомендації в цій сфері. В Україні має бути вдосконалено законодавчу базу з питань протидії ТБ, вибудовано систему міжгалузевої взаємодії, пріоритизовано питання протидії ТБ на рівні місцевого самоврядування, покращено інформаційну роботу з населенням.

Зазначені виклики та завдання вимагають негайного вирішення як на найвищому державному рівні, так і на рівні громад, адже посилення консолідованої відповіді на проблеми ТБ в умо-

вах COVID-19 є запорукою забезпечення довгострокової сталості послуг задля збереження прогресу минулих років, використання уроків, отриманих під час пандемії COVID-19, і їхнього спрямування на протидію ТБ в Україні.

З огляду на викладене вище учасники комітетських слухань ухвалили рішення [6]:

1. Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування:

- звернутися до Офісу Президента України з проханням розглянути можливість підготовки відповідного Указу Президента України щодо впровадження з 24.03.2022 р. до Всесвітнього дня боротьби з ТБ щорічного скликання наради високого рівня в Офісі Президента України за участю ключових зацікавлених сторін з метою обговорення результатів реалізації заходів протидії ТБ та прийняття відповідних управлінських рішень на найвищому політичному рівні країни

строк виконання: II квартал 2021 р.;

- забезпечити здійснення систематичного парламентського контролю за дотриманням вимог законодавства у сфері протидії ТБ

строк виконання: постійно;

- звернутися до Президента України з проханням ініціювати розгляд на засіданні Ради соціального розвитку регіонів, утвореної Указом Президента України № 415/2020, питання щодо створення в Україні системи соціального супроводу хворих на ТБ та розробки стандартів соціальних послуг при ТБ, а також залучення коштів місцевих бюджетів для додаткового фінансування таких соціальних послуг

строк виконання: II квартал 2021 р.

2. Кабінету Міністрів України:

- організувати комплексний перегляд чинних законів України, що регулюють правовідносини у сфері протидії ТБ, з метою погодження їх із сучасними міжнародними рекомендаціями в цій сфері та, за потреби, підготувати необхідні зміни і доповнення до Закону України «Про протидію захворюванню на ТБ»

строк виконання: III квартал 2021 р.;

- посилити контроль за виконанням плану заходів з реалізації Державної стратегії розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню на 2020–2023 роки та ефективністю використання коштів, що виділяються на її реалізацію

строк виконання: 2021–2023 рр.;

- затвердити План заходів з реалізації Державної стратегії у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, ТБ та вірусним гепатитам на період до 2030 р.

строк виконання: II квартал 2021 р.;

- забезпечити 100 % фінансування заходів, передбачених Планом заходів з реалізації Державної стратегії у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, ТБ та вірусним гепатитам на період до 2030 р., та здійснення контролю за його реалізацією
строк виконання: щорічно до 2030 р.;
 - затвердити та забезпечити реалізацію Національної стратегії та Плану заходів із забезпечення сталості послуг в сфері протидії ТБ в умовах продовження пандемії COVID-19 та подолання її наслідків
строк виконання: 2021 р.;
 - активізувати міжгалузеву взаємодію у сфері протидії ТБ та забезпечити створення Національної дорожньої карти на 2021–2023 рр. щодо впровадження механізму багатосекторальної взаємодії та підзвітності з реалізації політичних зобов'язань та цільових орієнтирів для ліквідації ТБ
строк виконання: постійно;
 - забезпечити підготовку та подання річного Національного звіту, зокрема і з упровадження Національної дорожньої карти на 2021–2023 рр. щодо впровадження механізму багатосекторальної взаємодії та підзвітності, для огляду на нараді високого рівня за участю зацікавлених сторін
строк виконання: березень, щорічно;
 - забезпечити можливість реалізації права хворих на ТБ осіб, узятих під варту, щодо доступу до діагностики, якісних лікарських засобів та сучасних схем лікування, а також безперервності лікування таких осіб на всіх етапах перебування в системі ДКВС
строк виконання: постійно.
- 3. Міністерству охорони здоров'я України:**
- забезпечити своєчасну закупівлю ефективних лікарських засобів для лікування ТБ, зокрема і необхідних антимикобактеріальних препаратів, вакцин, обладнання та діагностичних матеріалів і їхнього постачання в регіони відповідно до заявленої потреби для безперервного забезпечення лікування пацієнтів з ТБ
строк виконання: постійно;
 - забезпечити дієвий контроль за організацією надання медичної допомоги та дотриманням стандартів лікування хворих на ТБ, зокрема і лікарсько-стійкого ТБ, ко-інфекції ТБ/ВІЛ
строк виконання: постійно;
 - провести оцінку ефективності проєктів щодо діагностики, лікування та супроводу хворих на ТБ, які успішно впроваджуються організаціями громадянського суспільства в Україні за фінансової підтримки міжнародних донорів, та забезпечити впровадження ефективних методик і підходів у загальнонаціональну практику подолання ТБ
строк виконання: 2021–2023 рр.;
- забезпечити впровадження сучасних наукових розробок у систему протитуберкульозної допомоги населенню, перегляд стандартів діагностики, лікування та профілактики ТБ з урахуванням відповідних настанов ВООЗ щодо ТБ
строк виконання: постійно;
 - забезпечити розробку та затвердження Порядку виявлення та діагностики ТБ і латентної туберкульозної інфекції у дітей та дорослих для всіх рівнів надання медичної допомоги з урахуванням стандартів діагностики, лікування та профілактики ТБ і положень програми медичних гарантій
строк виконання: протягом 2021 р.;
 - з метою забезпечення своєчасного виявлення контактних з особою, яка захворіла на ТБ, зокрема і серед дітей та підлітків, і життя протиепідемічних заходів, затвердити Порядок епідеміологічного нагляду за ТБ та забезпечити контроль за його виконанням
строк виконання: III квартал 2021 р.;
 - здійснити перегляд поточних тарифів програми медичних гарантій за напрямом «Туберкульоз» відповідно до виділеного фінансування на її реалізацію
строк виконання: щорічно;
 - запровадити стандарти медичної допомоги хворим на ТБ та оцінку якості послуг, наданих у межах програми медичних гарантій
строк виконання: протягом 2021 р.;
 - забезпечити нормативно-правове регулювання та вжити необхідних заходів щодо охоплення медичними послугами соціально вразливих груп населення, які мають обмежений доступ до медичних послуг та підвищений ризик розвитку захворювання на ТБ
строк виконання: 2021–2022 рр.;
 - забезпечити належну підготовку та розвиток кадрових ресурсів на додипломному і післядипломному етапах підготовки медичних працівників, зокрема створити стійку та гнучку систему підготовки та перепідготовки лікарів та фахівців лабораторної мережі, яка задовольняє потреби у швидкій перепідготовці кадрів відповідно до викликів часу, інновацій у наданні протитуберкульозної, паліативної та хоспісної медичної допомоги населенню з використанням технологій дистанційного навчання
строк виконання: постійно.
- 4. Міністерству соціальної політики України:**
- розробити стандарт надання психосоціальних послуг людям з ТБ; забезпечити просування механізму соціального контракування для

надання соціальних послуг у сфері протидії ТБ, зокрема із залученням до надання таких послуг організацій громадянського суспільства
строк виконання: протягом 2021 р.

5. Обласним та Київській міській радам і державним адміністраціям:

- забезпечити в умовах реагування на виклики, пов'язані з COVID-19, безперервність лікування та діагностики ТБ
строк виконання: на період пандемії COVID-19;
- забезпечити реалізацію плану заходів Державної стратегії розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню на 2020–2023 рр.
строк виконання: до кінця 2023 р.;
- завершити реорганізацію регіональних протитуберкульозних закладів для забезпечення універсального підходу до надання протитуберкульозної медичної допомоги пацієнтам, координації на регіональному рівні заходів протидії ТБ та забезпечення оптимального використання фінансових ресурсів
строк виконання: II квартал 2021 р.;
- забезпечити якісне впровадження пакета послуг «Лікування дорослих та дітей з ТБ у стаціонарних та амбулаторних умовах» регіональними фтизіопульмонологічними центрами
строк виконання: постійно;
- розробити та впровадити комплекс відповідних заходів щодо здійснення поетапної реорганізації (оптимізації) санаторно-курортних протитуберкульозних закладів у заклади соціального захисту та соціальної допомоги населенню, реабілітаційні заклади тощо залежно від конкретних потреб регіону
строк виконання: протягом 2021 р.;
- погодити матеріально-технічну базу регіональних фтизіопульмонологічних центрів та закладів первинної медичної допомоги із вимогами Стандарту інфекційного контролю для закладів охорони здоров'я, що надають допомогу хворим на ТБ, затвердженого наказом МОЗ № 287 від 01.02.2019 р., а також створити умови для забезпечення надання ними лікувально-діагностичних послуг у повному обсязі
строк виконання: до 1 січня 2022 р.;
- забезпечити надання медичних послуг закладами охорони здоров'я первинного рівня

надання медичної допомоги за пакетом послуг «Супровід і лікування дорослих та дітей, хворих на ТБ, на первинному рівні медичної допомоги»

строк виконання: постійно;

- забезпечити створення комфортних і безпечних умов для лікування хворих на ТБ в умовах стаціонару та амбулаторно відповідно до їхніх індивідуальних потреб із забезпеченням догляду, соціальної, психологічної підтримки, контролю за прийманням препаратів, зокрема і інтерактивних методів, шляхом залучення різних надавачів послуг
строк виконання: постійно;
- упровадити місцеві програми підтримки уразливих груп населення для доступу до програм медичних гарантій, забезпечення соціальної підтримки хворих на ТБ та членів їхніх родин, упровадити на регіональному рівні систему соціальної підтримки та соціальної реінтеграції хворих на ТБ відповідно до індивідуальних потреб шляхом долучення соціальних питань до регіональних програм, у яких передбачити залучення служб соціального захисту населення, центрів зайнятості населення, неурядових організацій
строк виконання: постійно;
- вжити заходів для забезпечення належного паліативного та хоспісного лікування хворих на ТБ відповідно до міжнародних стандартів
строк виконання: постійно;
- забезпечити безперервне та постійне інформування населення з питань профілактики, раннього виявлення ТБ, лікування, доступних медичних, соціальних послуг, а також протидії стигмі та дискримінації людей, яких торкнулася проблема ТБ
строк виконання: постійно.

Зазначені рекомендації офіційно надіслано Кабінету Міністрів України, Міністерствам охорони здоров'я та соціальної політики, а також іншим центральним органам виконавчої влади, усім обласним та Київській міській державним адміністраціям та радам. Комітет Верховної Ради України з питань здоров'я нації щоквартально збиратиме інформацію про вжиті заходи та контролюватиме виконання напрацьованих учасниками комітетських слухань рекомендацій.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн публікації — З.М. Іслам, Є.П. Гелюх; збір, обробка матеріалу, написання тексту — Л.А. Масюк, О.В. Василенко; редагування тексту — Є.П. Гелюх.

Список літератури

1. Туберкулез. Основные факты. ВООЗ, 2020. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
2. Туберкулез. Стратегия ВОЗ по ликвидации туберкулеза: цели и показатели. <https://www.who.int/tb/strategy/end-tb/ru/>
3. Tuberculosis patient cost surveys: a handbook World Health Organization, 2017. xii. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259701/9789241513524-eng.pdf;jsessionid=2D05E6F917C808DB64085B82F1AC4999?sequence=1>
4. Про Комітет. Права база діяльності Комітету, Предмети видання <http://komzdrav.rada.gov.ua/>
5. Діяльність Комітету. Слухання. Аудіозапис слухань. <http://komzdrav.rada.gov.ua/documents/sluhanja9skl/74797.html>
6. Рішення «Про рекомендації слухань у Комітеті Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування на тему: «Протидія туберкульозу в умовах пандемії, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2 Верховна Рада України. <http://komzdrav.rada.gov.ua/uploads/documents/32236.pdf>.

Л.А. Масюк, А.В. Василенко, Е.П. Гелюх, З.М. Ислам
 Международный благотворительный фонд «Альянс общественного здоровья», Киев

Противодействие туберкулеза в условиях пандемии, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 (по результатам слушаний в Комитете Верховной Рады Украины по вопросам здоровья нации, медицинской помощи и медицинского страхования)

В марте 2021 г. в Комитете Верховной Рады Украины по вопросам здоровья нации, медицинской помощи и медицинского страхования прошли слушания на тему: «Противодействие туберкулезу в условиях пандемии, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2» с участием народных депутатов Украины, специалистов Министерства здравоохранения Украины, национальной службы здоровья Украины, Министерства социальной политики Украины, Государственного учреждения «Центр общественного здоровья МЗ Украины», Государственного учреждения «Центр охраны здоровья Государственной уголовно-исполнительной службы Украины», учреждений здравоохранения первичного и третичного специализированного уровня медицинской помощи, секретариата Национального совета по вопросам противодействия туберкулезу и ВИЧ-инфекции/СПИДу, представителей гражданского общества и сообществ, которых коснулась эта проблема. Участники слушаний констатировали, что вопросы противодействия этому заболеванию остаются крайне актуальными и требуют безотлагательного решения как на высшем государственном уровне, так и на уровне общин. Усиление консолидированного ответа на проблемы туберкулеза в условиях COVID-19 является залогом обеспечения долгосрочной устойчивости услуг для сохранения прогресса прошлых лет, использования уроков, полученных во время пандемии COVID-19, и их направление на противодействие туберкулеза в Украине.

По результатам слушаний в комитете были наработаны рекомендации Кабинету Министров Украины, Министерству здравоохранения Украины, Министерству социальной политики Украины, областным и Киевскому городскому советам и государственным администрациям. Комитет Верховной Рады Украины по вопросам здоровья нации, медицинской помощи и медицинского страхования будет осуществлять ежеквартальный контроль над принятыми мерами.

Ключевые слова: туберкулез, комитетские слушания, COVID-19, пандемия.

L.A. Masiuk, O.V. Vasilenko, E.P. Geliukh, Z.M. Islam
 International Charitable Foundation «Alliance Public Health», Kyiv, Ukraine

Anti-tuberculosis in the minds of the pandemic caused by the coronavirus SARS-CoV-2 (on the results of the hearings in the Committee of the Verkhovna Rada of Ukraine on the health of the nation, medical care and health insurance)

March, 2021 at the Verkhovna Rada of Ukraine Committee on national health issues, medical care and health insurance, hearings were held on the topic: «Counteracting tuberculosis in a pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus» with the participation of People's Deputies of Ukraine, specialists from the

Ministry of Health of Ukraine, the National Health Service of Ukraine, the Ministry of Social Policy of Ukraine, State Institution «Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine», State Institution «Center for Health Protection of the State Penitentiary Service of Ukraine» the local specialized levels of care, the secretariat of the National Council on Tuberculosis and HIV/AIDS, representatives of civil society and communities affected by the problem. The participants in the hearings stated that the issues of combating this disease remain extremely urgent and require urgent attention both at the highest state level and at the community level. Strengthening a consolidated response to TB problems in the context of COVID-19 is the key to ensuring the long-term sustainability of services to maintain the progress of past years, using the lessons learned during the COVID-19 pandemic and directing them towards countering TB in Ukraine.

Based on the results hearings in the committee, recommendations of the Cabinet of Ministers of Ukraine, the Ministry of Health of Ukraine, the Ministry of Social Policy of Ukraine, regional and Kiev city councils and state administrations were developed. The Verkhovna Rada of Ukraine Committee on National Health, Medical Assistance and Health Insurance will carry out quarterly control over the measures taken.

Key words: tuberculosis, committee hearings, COVID-19, pandemic.

Контактна інформація:

Масюк Лілія Анатоліївна, координатор проєкту МБФ «Альянс громадського здоров'я», член Координаційного комітету міжфракційного парламентського об'єднання «Парламентська платформа боротьби з ТБ»
01601 м.Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24, корпус 3
E-mail Lilia.masiuk@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 27 квітня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Масюк Л.А., Василенко О.В., Гелюх С.П., Іслам З.М. Протидія туберкульозу в умовах пандемії, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2 (за результатами слухань у Комітеті Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування) // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2021.— № 2.— С. 5—14. doi: 10.30978/TB-2021-2-5.
- Masiuk LA, Vasilenko AV, Geliukh EP, Islam ZM. Anti-tuberculosis in the minds of the pandemic caused by the coronavirus SARS-CoV-2 (on the results of the hearings in the Committee of the Verkhovna Rada of Ukraine on the health of the nation, medical care and health insurance) [in Ukrainian]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021;2:5-14. doi:10.30978/TB-2021-2-5.



V.I. Petrenko¹, O.V. Stopolyansky¹, Ya.V. Bondarenko¹, I.O. Galan¹,
V.I. Potaychuk¹, V.V. Kravchenko², S.V. Kartashova², L.V. Stopolyanska²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Kyiv Regional Tuberculosis Center, Boyarka, Ukraine

Risk factors for lethal outcome in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome with tuberculous lesions of the central nervous system

Objective – to study the relation of death in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) and central nervous system (CNS) tuberculosis with the following factors: 1) baseline CD4⁺ T-lymphocyte count, cells/ μ L, at the beginning of treatment; 2) the level of viral load at the beginning of treatment; 3) resistance to antimycobacterial drugs (R, HR, HR + others) or its absence at the beginning of treatment; 4) age of patients; 5) gender of patients.

Materials and methods. 55 cases of neurological TB-IRIS were analyzed. These patients were treated and observed during the 1 year in anti-tuberculosis facilities in Kyiv and Kyiv region in 2017–2019. All patients received ART in accordance with the HIV treatment protocols adopted in Ukraine. Treatment of tuberculosis was carried out taking into account the susceptibility of the pathogen to antimycobacterial therapy according to the standard of tuberculosis treatment adopted in Ukraine. The logistic regression model construction method was used to analyze. A multifactor model for predicting the risk of death in neurological TB-IRIS was built.

Results and discussion. After calculations, two factor signs were identified, associated with the risk of death: the baseline level of CD4⁺ lymphocytes in 1 μ l of blood at the beginning of treatment and the level of viral load (copies of HIV RNA in 1 μ l) at the beginning of treatment.

Conclusions. It was found that the risk of death in TB-IRIS with tuberculous lesions of the CNS is significantly associated ($p < 0.05$) with the following factors: 1) the level of CD4⁺ lymphocytes in 1 μ l at the beginning of treatment; 2) the level of viral load at the beginning of treatment (copies of HIV RNA in 1 μ l).

Key words

Tuberculosis, HIV, neurological syndrome of immune system recovery, antiretroviral therapy.

Human immunodeficiency virus infection is widespread in Ukraine. 341 000 HIV/AIDS patients are registered in our country for 2020. The incidence of HIV is 20–22 per 100 000 population [1]. The number of patients eligible for antiretroviral therapy (ART) is increasing. As of March 2021, 123 025 patients are receiving ART in Ukraine [1].

Due to the predominantly late diagnosis of HIV infection in our country, ART therapy is prescribed

to such patients who already have a significant immunodeficiency and manifestations of opportunistic infections, primarily tuberculosis.

Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) is an enhanced inflammatory immune response to antigens of *Mycobacterium tuberculosis* as a result of the restoration of the immune system in HIV-infected patients within 6 months of antiretroviral therapy (ART) [9]. According to the literature data, tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) occurs in 8–43 % of HIV patients who are prescribed ART [6, 7].

Neurological TB-IRIS occurs in a significant number (12 %) of patients with TB-IRIS. Tuber-

© Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2021

© В.І. Петренко, О.В. Стополянський, Я.В. Бондаренко,
І.О. Галан, В.І. Потайчук, В.В. Кравченко, С.В. Карташова,
Л.В. Стополянська, 2021

culosis of the central nervous system significantly worsens the course and prognosis of IRIS in HIV-infected patients [2].

The main manifestations of neurological TB-IRIS are: meningitis, intracranial tuberculomas, brain abscesses, spinal epidural abscesses, radiculomyelitis [8].

Mortality due to neurological TB-IRIS remains high and is up to 75 % [5, 6].

Objective – to analyze the risk factors for death in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome with neurological manifestations.

The relations between the risk of death and the following factors was studied: 1) baseline CD4⁺ T-lymphocyte count, cells/ μ L, at the beginning of treatment; 2) the level of viral load at the beginning of treatment; 3) resistance to antimycobacterial drugs (R, HR, HR + others) or its absence at the beginning of treatment; 4) age of patients; 5) gender of patients.

Materials and methods

We analyzed 55 cases of confirmed tuberculosis of the central nervous system in HIV-infected patients, who have recently (up to 6 months) started ART and have been diagnosed with immune reconstitution syndrome.

These patients were treated and observed during the 1 year in anti-tuberculosis facilities in Kyiv and Kyiv region in 2017–2019.

All patients received ART in accordance with the HIV treatment protocols adopted in our country [4].

Treatment of tuberculosis was carried out taking into account the susceptibility of the pathogen to antimycobacterial therapy according to the standard of tuberculosis treatment [3].

The positive result of treatment was taken into account, in cases when there was a positive clinical and radiological dynamics, acute neurological symptoms disappeared during the following up period – 1 year, or there was a stabilization of the tuberculous process during the one-year following up period.

The result of treatment was considered negative when the lethal case (death of the patient) according to sectional data was caused by CNS tuberculosis and occurred during the following up period – 1 year.

We excluded from the study such cases when the death of patients was associated with other causes, either it was impossible to establish the cause of death of the patient, or the patient dropped out before the end of the following up period.

A positive outcome of treatment was observed in 24 patients (43.6 %), a negative outcome (death within 1 year) – in 31 patients (56.4 %).

The logistic regression model construction method was used to analyze the risk factors of lethal outcome in patients with tuberculous lesions of the nervous system in tuberculosis-associated immune system recovery syndrome (TB-IRIS). A multifactor model for predicting the risk of death in neurological TB-IRIS was built.

Statistical processing of the obtained data was carried out using free software – the EZR package (version 1.36; <https://www.jichi.ac.jp/>) [2].

The study was carried out as part of the applied research work 0121U107800 «Predicting the development of the incidence of tuberculosis in Ukraine in connection with the COVID-19 pandemic», funded by the Ministry of Health of Ukraine.

Results and discussion

A multivariate mathematical model of linear logistic regression in order to identify the dependence of the risk of death in neurological TV-IRIS was evaluated and analyzed, built on five factor signs: 1) baseline CD4 T-lymphocyte count, cells/ μ L, at the beginning of treatment; 2) the level of viral load at the beginning of treatment; 3) resistance to antimycobacterial drugs (R, HR, HR + others) or its absence at the beginning of treatment; 4) age of patients; 5) gender of patients.

The analysis was carried out on the results of examination of 55 patients.

The dependence of the risk of death on the indicated factor signs was revealed when building a five-factor model, the area under the ROC-curve is statistically significant ($p < 0.05$) exceeds 0.5, which is evidence of the adequacy of the built model: (Fig. 1).

Table 1 shows the results of evaluating the coefficients of the model.

The stepwise exclusion/inclusion of variables (Stepwise) method and Bayesian information criterion (BIC) were used to select the minimum set of factor attributes associated with the original variable. After calculations, two factor signs associated with the risk of death were identified: 1) CD4⁺ (baseline CD4 T-lymphocyte count, cells/ μ L, at the beginning of treatment); 2) RNK HIV (the level of viral load at the beginning of treatment (copies of HIV RNA in 1 μ l).

On the basis of the selected factor signs, a logistic predicting model was built (Area under the curve 0.96, 95 % CI 0.914–1.0), statistically significantly ($p < 0.05$) exceeds 0.5, which indicates the adequacy of the built model (Fig. 2). When comparing the predictive characteristics of a two-factor model with the quality of a model built on five variables, no deterioration was found.

Table 2 shows the results of evaluating the coefficients of the two-factor model.

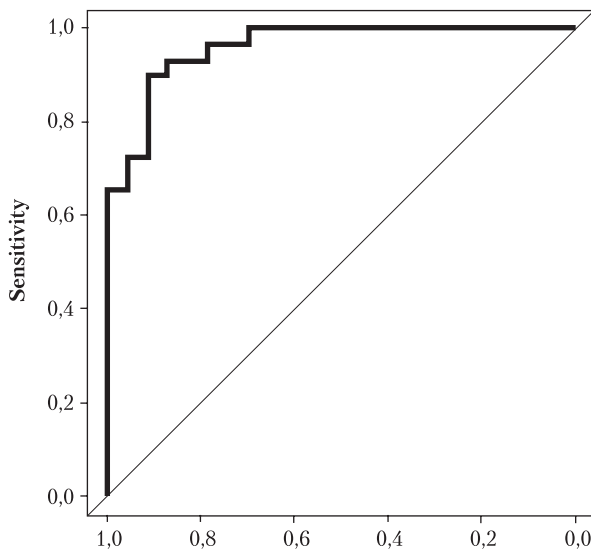


Fig. 1. ROC-curve of a five-factor logistic model for predicting the risk of death in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) with CNS lesions

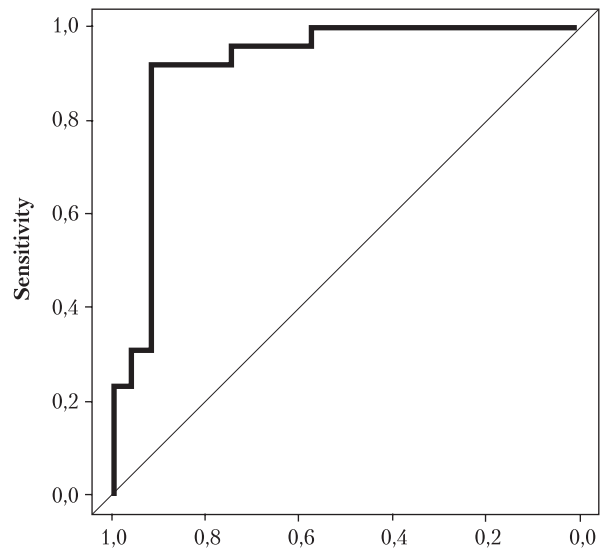


Fig. 2. The ROC-curve of a two-factor logistic model for predicting the risk of death in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) with tuberculous lesions of the central nervous system

Table 1. Coefficients of the five-factor logistic model for predicting the risk of death in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) with tuberculous lesions of the central nervous system

Indicator	Model coefficient value, $b \pm mb$	The level of significance of the difference between the coefficient from 0, p
Age	-0.19 ± 0.11	0.1
Gender	0.89 ± 1.14	0.1
Resist	1.25 ± 1.27	0.33
CD4 ⁺	-0.02 ± 0.009	0.01*
RNK HIV	0.000007 ± 0.000003	0.039*

Note. * The difference of the model parameter from 0 is statistically significant, $p < 0.05$.

Table 2. Coefficients of the two-factor logistic model of predicting the risk of death in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) with tuberculous lesions of the CNS

Indicator	Model coefficient value, $b \pm mb$	The level of significance of the difference between the coefficient from 0, p
CD4 ⁺	-0.017 ± 0.007	0.019*
RNK HIV	0.000007 ± 0.000008	0.01*

Note. * The difference of the model parameter from 0 is statistically significant, $p < 0.05$.

Conclusions

Thus, it was found that the risk of death in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) with tuberculous lesions of the CNS is associated ($p < 0.05$) with the level of CD4⁺ lymphocytes in 1 μ l and the level of

viral load at the beginning of treatment. It was found that the risk of death is higher in patients with a high baseline viral load and a low level of CD4⁺ lymphocytes in 1 μ l of blood. According to our data, the existing resistance to antimycobacterial drugs does not significantly affect the risk of death with TB-IRIS.

There is no conflict of interest. Authors' participation: concept and design of the study – V.I. Petrenko, O.V. Stopolyansky; collection of material – V.V. Kravchenko, S.V. Kartashova, L.V. Stopolyanska; processing the material, writing the text – O.V. Stopolyansky, Ya.V. Bondarenko, I.O. Galan; editing – V.I. Petrenko, O.V. Stopolyansky, V.I. Potaychuk, Ya.V. Bondarenko.

References

1. ВІЛ-інфекція в Україні // Інформаційний бюлетень.— К.: Центр громадського здоров'я МОЗ України.— 2020.— № 51.— 109 с. <https://phc.org.ua/>
2. Гур'янов В.Г., Лях Ю.Є., Парій В.Д. та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics): навчальний посібник.— К.: Вістка, 2018.—208 с.
3. Наказ МОЗ України № 530 від 25.02.2020 р. «Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі» <https://moz.gov.ua/>
4. Наказ МОЗ України № 1292 від 05.07.2019 р. «Про затвердження нового Клінічного протоколу із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» <https://moz.gov.ua/>
5. Bovijn L., Solomons R., Marais S. Neurological TB in HIV // Sereti I., Bisson G.P., Meintjes G. (eds). HIV and Tuberculosis.— Springer, Cham, 2019. doi: 10.1007/978-3-030-29108-2_13.
6. Lanzafame M., Vento S. Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome // J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.— 2016.— Vol. 3.— P. 6–9. doi: 10.1016/j.jctube.2016.03.002.
7. Müller M., Wandel S., Colebunders R. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and metaanalysis // Lancet Infect. Dis.— 2010.— Vol. 10.— P. 251–261. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70026-8.
8. Pepper D.J., Marais S., Maartens G. et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series // Clin. Infect. Dis.— 2009.— Vol. 48.— P. 96–107. doi: 10.1086/598988.
9. Sereti I., Bisson G.P., Meintjes G. The Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (TB-IRIS) // HIV and Tuberculosis.— Springer, Cham.— 2019. doi: 10.1007/978-3-030-29108-2_6.

В.І. Петренко¹, О.В. Стополянський¹, Я.В. Бондаренко¹, І.О. Галан¹, В.І. Потайчук¹, В.В. Кравченко², С.В. Карташова², Л.В. Стополянська²

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

²КНП КОР «Київський обласний фізизіатричний центр», Боярка

Фактори ризику летального наслідку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням центральної нервової системи

Мета роботи — вивчити зв'язок ризику летального випадку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи (ТБ-СВІС) з туберкульозним ураженням центральної нервової системи (ЦНС) з такими факторами: 1) вихідний рівень CD4⁺-лімфоцитів в 1 мкл крові на початку лікування; 2) рівень вірусного навантаження на початку лікування; 3) резистентність до антимікобактеріальних препаратів (R, HR, HR + інші) або її відсутність на початку лікування; 4) вік пацієнтів; 5) стать пацієнтів.

Матеріали та методи. Проаналізовано 55 випадків неврологічного ТБ-СВІС. Хворі проходили лікування і спостерігалися впродовж одного року у протитуберкульозних закладах м. Києва і Київської області з 2017 до 2019 р. Усі хворі отримували антиретровірусну терапію згідно з прийнятими в Україні протоколами лікування ВІЛ-інфекції. Лікування туберкульозу проводилось з урахуванням чутливості збудника до антимікобактеріальної терапії згідно зі стандартом лікування туберкульозу, прийнятим в Україні.

Для аналізу використано метод побудови моделей логістичної регресії. Було побудовано багатофакторну модель прогнозування ризику летального наслідку при неврологічному ТБ-СВІС.

Результати та обговорення. Після розрахунків визначено дві факторні ознаки, пов'язані з ризиком летального випадку: це вихідний рівень CD4⁺-лімфоцитів в 1 мкл крові на початку лікування та рівень вірусного навантаження (копій РНК ВІЛ на 1 мкл) на початку лікування.

Висновки. Встановлено, що ризик летального випадку при ТБ-СВІС з туберкульозним ураженням ЦНС достовірно пов'язаний ($p < 0,05$) з такими факторами: 1) рівень CD4⁺-лімфоцитів в 1 мкл на початку лікування; 2) рівень вірусного навантаження на початку лікування (копій РНК ВІЛ на 1 мкл).

Ключові слова: туберкульоз, ВІЛ, неврологічний синдром відновлення імунної системи, антиретровірусна терапія.

В.И. Петренко¹, А.В. Стополянський¹, Я.В. Бондаренко¹, І.О. Галан¹, В.І. Потайчук¹, В.В. Кравченко², С.В. Карташова², Л.В. Стополянська²

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

²КНП КОС «Киевский областной противотуберкулезный центр», Боярка

Факторы риска летального исхода при туберкулез-ассоциированном синдроме восстановления иммунной системы с туберкулезным поражением центральной нервной системы

Цель работы — изучить связь риска летального исхода при туберкулез-ассоциированном синдроме восстановления иммунной системы (ТБ-СВИС) с туберкулезным поражением центральной нервной системы (ЦНС) с такими факторами: 1) исходный уровень CD4⁺-лимфоцитов в 1 мкл крови в начале лечения; 2) уровень вирусной нагрузки в начале лечения; 3) резистентность к антимикобактериальным препаратам (R, HR, HR + другие) или ее отсутствие в начале лечения; 4) возраст пациентов; 5) пол пациентов.

Материалы и методы. Проанализированы 55 случаев неврологического ТБ-СВИС. Больные проходили лечение и наблюдались в течение одного года в противотуберкулезных учреждениях г. Киева и Киевской области с 2017 по 2019 г. Все больные получали антиретровирусную терапию согласно принятых в Украине протоколов лечения ВИЧ-инфекции. Лечение туберкулеза проводилось с учетом чувствительности возбудителя к антимикобактериальной терапии согласно стандарту лечения туберкулеза, принятого в Украине.

Для анализа был использован метод построения моделей логистической регрессии. Была построена многофакторная модель прогнозирования риска летального исхода при неврологическом ТБ-СВИС.

Результаты и обсуждение. После расчетов были определены два фактора, связанные с риском летального исхода: исходный уровень CD4⁺-лимфоцитов в 1 мкл крови в начале лечения и уровень вирусной нагрузки (копий РНК ВИЧ в 1 мкл) в начале лечения.

Выводы. Установлено, что риск летального исхода при ТБ-СВИС с туберкулезным поражением ЦНС достоверно связан ($p < 0,05$) со следующими факторами: 1) уровень CD4⁺-лимфоцитов в 1 мкл в начале лечения; 2) уровень вирусной нагрузки в начале лечения (копий РНК ВИЧ в 1 мкл).

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ, неврологический синдром восстановления иммунной системы, антиретровирусная терапия.

Контактна інформація:

Стополянський Олександр Вікторович, асистент кафедри фізіотерії та пульмонології
08150, м. Боярка, Київська обл., вул. Марка Шляхового, 23
E-mail: stopolyanskiy@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 11 травня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Petrenko V.I., Stopolyansky O.V., Bondarenko Ya.V., Galan I.O., Potaychuk V.I., Kravchenko V.V., Kartashova S.V., Stopolyanska L.V. Risk factors for lethal outcome in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome with tuberculous lesions of the central nervous system // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2021.— №2.— С. 15–19. doi: 10.30978/TB-2021-2-15.
- Petrenko VI, Stopolyansky OV, Bondarenko YaV, Galan IO, Potaychuk VI, Kravchenko VV, Kartashova SV, Stopolyanska LV. Risk factors for lethal outcome in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome with tuberculous lesions of the central nervous system. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021;2:15-19. doi:10.30978/TB-2021-2-15.



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

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

Інвазивна діагностика саркоїдозу легень

Мета роботи — вивчити необхідність проведення та висвітлити власний досвід виконання інвазивної діагностики саркоїдозу.

Матеріали та методи. Проведено аналіз 210 історій хвороби стаціонарних пацієнтів із синдромом легеневої дисемінації, яким виконувалась біопсія легені. Пацієнтів було розділено на 2 клінічні групи залежно від того, чи збігався діагноз при госпіталізації з остаточним діагнозом, встановленим після морфологічного дослідження біоптатів легені, чи ні. Група I — 87 хворих, у яких діагноз збігався, група II — 123 хворих, у яких діагноз не збігався.

Результати та обговорення. У 87 (70,7 %) пацієнтів з II клінічної групи дослідження при госпіталізації встановлено діагноз саркоїдозу легень, і вони отримали певні курси специфічного лікування, тоді як зазначене захворювання після проведення біопсії легені було підтверджено лише в 10 (8,1 %) осіб. Виявлено недостатність діагностики онкологічного ураження легень (канцероматозу легень) у 4 (3,3 %) випадках при госпіталізації, у 37 (30,1 %) випадках — після біопсії легені; інтерстиційних, гранулематозних уражень легень або пневмонітів при системній патології сполучної тканини — у 4 (3,3 %) пацієнтів до біопсії легені і у 23 (18,7 %) — після.

Інформативність фібробронхоскопії склала 87,5 %. При відеоторакокопії виявлено інтраопераційні ускладнення у 2 (1,4 %) пацієнтів, післяопераційні — у 5 (3,4 %). Інформативність методу склала 94,7 %.

Висновки. Інвазивна діагностика саркоїдозу є ефективним і безпечним способом встановлення діагнозу, особливо у складних випадках і за нетиповою клінічної і рентгенологічної картини. Серед інвазивних методів перевагу слід віддавати найменш інвазивним: при саркоїдозі I стадії — фібробронхоскопія, EBUS-TBNA, при II–III стадії оптимальним є відеоторакокопія.

Ключові слова

Саркоїдоз, легенева дисемінація, відеоторакокопія, фібробронхоскопія, EBUS-TBNA, лімфаденопатія.

Саркоїдоз — системне захворювання невідомої етіології, що характеризується наявністю неказеозних гранулом у будь-якому органі, частіше в легенях та внутрішньогрудних лімфатичних вузлах. Рідше уражуються шкіра, очі, кістки, печінка, селезінка, серце, верхні дихальні шляхи, нервова система [7]. Найчастішими симптомами є кашель, задишка, втомлюваність, але може бути біль у грудній клітці, слабкість, підвищення температури тіла, артралгії чи артрити, вузлова еритема, периферична лімфаденопатія. У близько третини людей з відповідною рентгенологічною картиною хвороба перебігає безсимптомно [9]. Патологічний процес частіше уражує осіб

віком від 20 до 50 років. У літературі трапляються дані про переважне виявлення цієї патології у мешканців Швеції, Данії та серед Африкано-Карибської популяції [4].

Класифікація. Міжнародним положенням Американського торакального товариства (ATS), Європейського респіраторного товариства (ERS) і Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших гранулематозних уражень (WASOG) прийнято класифікацію саркоїдозу органів дихання на підставі даних рентгенографії (РГ) органів грудної порожнини (ОГП) (табл. 1) [8].

Рання і точна діагностика саркоїдозу залишається складним завданням, оскільки початкові вияви можуть різнитися, а в багатьох пацієнтів хвороба перебігає безсимптомно, і немає єдиного надійного діагностичного тесту. Наявність захворювання слід підозрювати в будь-якого дорос-

Таблиця 1. Класифікація саркоїдозу

Стадія	Рентгенологічні зміни
0	Змін немає
1	Двобічна прикоренева лімфаденопатія (ДПЛ)
2	ДПЛ + зміни в легенях
3	Зміни в легенях без ДПЛ
4	Фіброзні зміни легень, зокрема формування «стільникової легені»

Примітка. До 0 стадії відносять випадки з екстраторакальними виявами без змін на РГ ОГП.

лого молодого або середнього віку пацієнта з кашлем та задишкою неясної етіології. Діагностика ґрунтується на трьох критеріях: 1 – порівняння клінічної та рентгенологічної картини, 2 – морфологічне підтвердження неказеозного походження гранульом, 3 – виключення інших захворювань із подібними виявами, таких як інфекції чи злоякісні новоутворення [5, 6, 10]. Початок захворювання може бути як гострим, так і поступовим, непомітним. Поєднання ДПЛ з вузловою еритемою і суглобовим синдромом називають синдромом Лефгрена. При гострому початку захворювання є велика ймовірність спонтанного одужання (70–80 %) [1, 3]. Променева діагностика саркоїдозу легень охоплює застосування рентгенографії органів грудної порожнини (РГ ОГП) та спіральної комп'ютерної томографії (СКТ), при яких виявляються синдром легеневої дисемінації (СЛД) та ДПЛ. Біопсія дає можливість морфологічно встановити характер захворювання, провести диференційну діагностику та виключити наявність іншої патології. Перевагу віддають застосуванню мініінвазивних методів, таких як фібробронхоскопія (ФБС), медіастиноскопія, відеоторакоскопія (VATS).

Показаннями до інвазивної діагностики є:

- підозра на лімфопроліферативний процес;
- однібічна лімфаденопатія;
- компресійний синдром (ознаки стиснення або зміщення верхньої порожнистої вени, стравоходу, трахеї, бронхів);
- необхідність виключення дисемінації іншого походження (Лангергансклітинний гістіоцитоз, гіперсенситивний пневмоніт, дисемінований туберкульоз легень) [2].

Мета роботи – вивчити необхідність проведення та висвітлити власний досвід виконання інвазивної діагностики саркоїдозу.

Матеріали та методи

Оскільки СЛД є одним із вагомих виявів саркоїдозу, було виконано аналіз 210 історій хвороби стаціонарних пацієнтів із СЛД, яким прове-

дено біопсію легені. Критеріями залучення пацієнтів у дослідження було виконання їм патогістологічного дослідження біоптатів легені з обов'язковим встановленням етіології СЛД і отримання цими пацієнтами консервативної терапії до морфологічної верифікації діагнозу.

Пацієнтів було розділено на 2 клінічні групи залежно від того, чи збігався діагноз на момент госпіталізації з остаточним діагнозом, установленим після морфологічного дослідження біоптатів легені, чи ні.

Група I – 87 хворих із СЛД (41,4 %), у яких діагноз при госпіталізації (встановлений на основі даних лабораторних і клініко-рентгенологічних методів обстеження) збігався з остаточним клінічним діагнозом (встановленим на основі даних морфологічного дослідження біоптатів легені).

Група II – 123 хворі з СЛД (58,6 %), у яких діагноз при госпіталізації не збігався з остаточним клінічним діагнозом (встановленим на основі даних морфологічного дослідження біоптатів легені).

Результати та обговорення

Усім досліджуваним пацієнтам проводили загальноклінічні, інструментальні та рентгенологічні методи дослідження, а також цитологічне та/або гістологічне дослідження біоптатів легені.

Дані про розподіл пацієнтів у досліджуваних групах залежно від діагнозу до і після гістологічного дослідження біоптатів легені наведено в табл. 2.

Аналіз даних, наведених у табл. 2, показує, що 87 (70,7 %) пацієнтів з II клінічної групи дослідження при госпіталізації мали діагноз саркоїдозу легень і отримали певні курси специфічного лікування, тоді як це захворювання після проведення біопсії легені було діагностовано лише в 10 (8,1 %) осіб. Таке значне розходження в остаточному діагнозі пояснюється тим, що однією з основних ознак саркоїдозу легень паралельно з рентгенологічними даними є безсимптомний перебіг захворювання. Тому таким пацієнтам часто призначається терапія з використанням цитостатиків або глюкокортикостероїдів, і лише при негативній клініко-рентгенологічній динаміці вирішується питання проведення біопсії легені. З табл. 2 можемо зробити висновок про недостатню діагностику онкологічного ураження легень (канцероматозу легень) – 4 (3,3 %) випадки при госпіталізації і 37 (30,1 %) випадків після біопсії легені. Ідеться переважно про пацієнтів, у яких первинна пухлина не була виявлена до біопсії легені, і лише після гістологічної верифікації діагнозу проводився діагностичний пошук для встановлення первинного пухлинного вог-

Таблиця 2. Розподіл хворих у групах за діагнозом до і після гістологічної верифікації, %

Нозологічна форма захворювання	Строки верифікації діагнозу	Група хворих			
		I (n = 87)		II (n = 123)	
		Абс.	%	Абс.	%
Саркоїдоз	При госпіталізації	39	44,8	87	70,7
	При виписуванні	39	44,8	10	8,1
Туберкульоз	При госпіталізації	20	23,0	12	9,8
	При виписуванні	20	23,0	18	14,6
Онкологічне ураження	При госпіталізації	5	5,7	4	3,3
	При виписуванні	5	5,7	37	30,1
Інтерстиційне або гранулематозне ураження і пульмоніти при системній патології	При госпіталізації	7	8,0	4	3,3
	При виписуванні	7	8,0	23	18,7
Інші	При госпіталізації	16	18,4	16	13,0
	При виписуванні	16	18,4	35	28,5

нища. І знову це пов'язано із малосимптомним перебігом захворювання на початкових стадіях. При запущених онкологічних ураженнях легень на перший план виступають ознаки дихальної недостатності і ракової інтоксикації, а тому в таких пацієнтів до біопсії легені вдаються дуже рідко. Привертає також увагу невеликий відсоток діагностики інтерстиційних, гранулематозних уражень легень або пневмонітів при системній патології сполучної тканини — 4 (3,3 %) випадки до біопсії легені і 23 (18,7 %) після. Під терміном

«інші» мають на увазі СЛД, що не підпадає під критерії описаних вище нозологій. Це різні варіанти пневмоконікозу, інвазивний аспергільоз, пневмоцистна пневмонія, лімфангіолейоміоматоз тощо. У зазначеній нозологічній групі пацієнтів також спостерігаються ознаки гіподіагностики — 16 (13,0 %) випадків до біопсії і 35 (28,5 %) після. Оскільки в групі «інші» зібрано різні за етіологією і патогенезом захворювання, то це не дає можливості дійти правильного висновку щодо можливих причин такої розбіжності в діагнозах до і після проведення морфологічної верифікації СЛД.

Після морфологічної верифікації встановлювався основний діагноз. Дані про зміну діагнозу серед хворих II клінічної групи дослідження наведено в табл. 3.

Аналіз даних, поданих у табл. 3, дає можливість дійти висновку, що у хворих, яким без гістологічного підтвердження встановлено діагноз саркоїдозу легень, траплялася така патологія, як туберкульоз, онкологічне ураження, інтерстиційне або гранулематозне ураження разом з пульмонітами при системній патології та «інші» — 16 (13,0 %), 27 (22,0 %), 20 (16,3 %) і 24 (19,5 %) випадки відповідно. Подібність клінічних і рентгенологічних виявів саркоїдозу і туберкульозу легень пояснюється спільними моментами в патогенезах цих захворювань. Онкологічні та інтерстиційні або гранулематозні ураження легень разом із пульмонітами при системній патології легень на початкових стадіях захворювань можуть перебігати безсимптомно, що є основним

Таблиця 3. Зміна діагнозу у хворих II групи після біопсії легені

Діагноз при поступленні	Кількість випадків		Діагноз при виписуванні	Кількість випадків	
	Абс.	%		Абс.	%
Саркоїдоз	87	70,7	Туберкульоз	16	13,0
			Онкологічне ураження	27	22,0
			Інтерстиційне або гранулематозне ураження і пульмоніти при системній патології	20	16,3
			Інші	24	19,5
Туберкульоз	12	9,8	Саркоїдоз	9	7,3
			Інші	3	2,4
Онкологічне ураження	4	3,3	Інтерстиційне або гранулематозне ураження і пульмоніти при системній патології	3	2,4
			Інші	1	0,8
Інтерстиційне або гранулематозне ураження і пульмоніти при системній патології	4	3,3	Онкологічне ураження	3	2,4
			Інші	1	0,8
Інші	16	13,0	Саркоїдоз	1	0,8
			Туберкульоз	2	1,6
			Онкологічне ураження	7	5,7
			Інші	6	4,9

Таблиця 4. Розподіл діагнозів за нозологічними формами згідно з даними гістологічного дослідження

Загальна кількість випадків	Нозологічна форма							
	Саркоїдоз		Туберкульоз		Онкологічні захворювання		Інші (неспецифічні, системні захворювання тощо)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
64	24	38,4	6	9,6	14	22,4	20	32,0

чинником встановлення помилкового діагнозу саркоїдозу. Нозології, зараховані до категорії «інші», також мають тривалий період безсимптомного перебігу. Хоча найчастіше необґрунтовано діагноз саркоїдозу було встановлено хворим з онкопатологією — 27 (22,0 %) випадків, проте навіть своєчасна діагностика канцероматозу легень і призначення хіміотерапії суттєво не впливають на прогноз захворювання. Призначення цитостатиків або глюкокортикоїдів при туберкульозі легень найчастіше призводить до прогресування останнього (у дослідженні — 16 (13, %) випадків).

Для інвазивної діагностики нами використано такі методи біопсії, як ФБС та VATS.

За допомогою ФБС виконують біопсію слизової оболонки бронхів, трансbronхіальну біопсію внутрішньогрудних лімфатичних вузлів під ультразвуковим контролем (EBUS-TBNA) та біопсію паренхіми легень.

Розподіл діагнозів, установлених на основі дослідження матеріалу, отриманого при ФБС, наведено в табл. 4.

За даними табл. 4, у 24 (38,4 %) випадках було діагностовано саркоїдоз, туберкульоз — у 6 (10,9 %) пацієнтів, у 14 (22,4 %) хворих було встановлено онкологічне захворювання, у 20 (32,0 %) — неспецифічні, системні захворювання легень тощо. Інформативність методу склала 87,5 %.

VATS потребує використання операційного та післяопераційного знеболення, але дає змогу отримати більшу кількість матеріалу, одночасно виконати біопсію внутрішньогрудних лімфовузлів, легень, плеври, залежно від виявів захворювання та клінічного завдання. VATS завершують дренажуванням плевральної порожнини для запобігання післяопераційному пневмотораксу. Виконано 146 VATS, біопсію паренхіми легень, а за потреби — внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Інтраопераційні ускладнення зафіксовано в 2 (1,4 %), а післяопераційні — в 5 (3,4 %) випадках. Інформативність методу склала 94,7 %.

Клінічний випадок. Хвора П., 37 років, звернулася до лікаря зі скаргами на періодичний біль у спині, підвищення температури тіла до 37,1 °С, риніт, помірну задишку при фізичному навантаженні, періодичне серцебиття. До госпіталізації

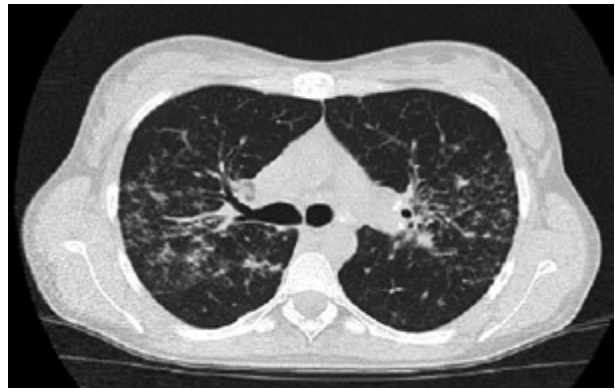


Рисунок. Характер змін у легенях

вважала себе хворою протягом 1 року. З анамнезу відомо, що хворіла на ендометріоз, краснуху, вітряну віспу, є фіброміома матки, мала професійний контакт із хімічними речовинами. При РГ ОГП виявлено: «Двобічно в легенях на тлі підсиленого легеневого малюнка — густа дрібновогнищева дисемінація. Трахея, головні бронхи прохідні. Об'єктивно: астеничної тілобудови, загальний стан близький до задовільного, шкіра і слизові оболонки чисті, дихання везикулярне, периферична лімфаденопатія відсутня. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Аналіз крові та сечі без відхилень. Дослідження мокротиння бактеріоскопічним, молекулярно-генетичним та культуральним методом — мікобактерії туберкульозу не виявлено. Оскільки за даними променевих методів характер дисемінації визначити було неможливо, переконливих даних за туберкульоз не отримано. В анамнезі — ендометріоз і професійний контакт із хімічними речовинами. Прийнято рішення про біопсію легень. Рентгенологічно дисемінований процес був більше вираженим у периферичних відділах легень, тому як найоптимальніший був вибраний метод VATS (рисунок).

Під наркозом з односторонньою вентиляцією за допомогою 2 торакопортів досягнуто правої плевральної порожнини. При огляді: парієтальна плевра незмінена, легень вкрита світлими вогнищами. За допомогою зшивального апарату виконано біопсію другого сегмента правої легень з вогнищами, у плевральну порожнину встановле-

но 2 дренажі. Післяопераційний період минув без ускладнень, дренажі було видалено на 3-й день. Потреба у знеболенні нестероїдними протизапальними препаратами відзначалася протягом 5 днів. Морфологічне дослідження: «У легеневої тканині на тлі мало зміненої паренхіми визначаються периваскулярно розташовані численні невеликі не некротизовані макрофагальні гранульоми (їхній склад — переважно гігантські багатоядерні клітини типу «стороннього тіла»), з домішкою епітеліоїдних клітин та по периферії з незначними скупченнями лімфоцитів. Місцями навколо гранульом — скупчення еозинофілів. У багатьох багатоядерних клітинах — виражені астероїдні тільця. Тяжисті розростання фіброзної тканини навколо гранульом. Чітка фіброзна капсула навколо гранульом практично не визначається. Висновок: Гранульоматозний епітеліоїдноклітинно-гігантоклітинний запальний процес. Найімовірніше — саркоїдоз. Хворій встановлено діагноз: Саркоїдоз органів дихання, III ста-

дії, вперше виявлений, гістологічно верифікований. Призначено терапію «Плаквенілом» 200 мг двічі на добу. При контрольному огляді через 3 міс: стан хворої покращився, відмічено позитивну рентгенологічну динаміку.

Висновки

Інвазивна діагностика саркоїдозу є ефективним безпечним способом встановлення діагнозу, особливо у складних випадках і за нетиповою клінічною та рентгенологічною картиною. Вона дає змогу зменшити відсоток діагностичної помилки і зберегти час лікаря та пацієнта. Останнє особливо важливо при онкологічній патології, перебіг і клінічні вияви якої можуть симулювати саркоїдоз. Серед інвазивних методів перевагу слід віддавати найменш інвазивним, при саркоїдозі I стадії — ФБС, EBUS-TBNA, при II–III стадії оптимальним є VATS. Ці методи високо інформативні та характеризуються малим відсотком післяопераційних ускладнень.

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

Список літератури

1. Гаврисюк В.К. и др. Саркоидоз органов дыхания: монография.— К.: Велес, 2015. — 192 с.
2. Гаврисюк В.К. та ін. Алгоритм лікування хворих на саркоїдоз легень // Український терапевтичний журнал. — 2018. — № 1. — С. 39–45.
3. Aryal S., Nathan S. Contemporary optimized practice in the management of pulmonary sarcoidosis // Ther. Advan. Resp. Dis.— 2019.— Vol. 13.— P. 1–15.
4. Bargagli E., Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist // Intern. Emerg. Med.— 2018.— Vol. 13. — P. 325–331. doi: 10.1007/s11739-017-1778-6.
5. Baughman R.P., Wells A. Advanced sarcoidosis // Cur. Opin. Pulm. Med.— 2019.— Vol. 25 (5).— P. 497–504. doi: 10.1097/MC.P.0000000000000612.
6. Jey F., Valeyre D. Sarcoidosis // Rev. Prat.— 2019.— Vol. 69 (1).— P. 83–95.
7. Llanos O., Hamzeh N. Sarcoidosis // Med. Clin. North. Am.— 2019.— Vol. 103 (3).— P. 527–534. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.011.
8. Molleretal J. Sarcoidosis // Ugeskr. Laeger.— 2018.— Vol. 180 (34).— P. V10170777.
9. Salahetal S. Sarcoidosis // J. Fr. Ophthalmol.— 2018.— Vol. 41 (10).— P. e451–e467. doi: 10.1016/j.jfo.2018.10.002.
10. Soto-Gomez N., Peters J.I., Nambiar A.M. Diagnosis and Management of Sarcoidosis // Am. Fam. Physician.— 2016.— Vol. 93 (10).— P. 840–848.

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

Инвазивная диагностика саркоидоза легких

Цель работы — изучить необходимость проведения и представить собственный опыт выполнения инвазивной диагностики саркоидоза.

Материалы и методы. Проведен анализ 210 историй болезни стационарных пациентов с синдромом легочной диссеминации, которым выполнялась биопсия легкого. Пациенты были разделены на 2 клинические группы в зависимости от того, совпадал ли диагноз при поступлении с окончательным диагнозом, установленным после морфологического исследования биоптатов легких, или нет. Группа I — 87 больных, у которых диагноз совпадал, группа II — 123 больных, у которых диагноз не совпадал.

Результаты и обсуждение. У 87 (70,7 %) пациентов из II клинической группы исследования при поступлении установлен диагноз саркоидоза легких, и они получили определенные курсы специфического лечения, тогда как данное заболевание после проведения биопсии легкого было диагности-

ровано лише у 10 (8,1 %) лиц. Виявлена недостаточність діагностики онкологічного ураження легких (канцероматоза легких) в 4 (3,3 %) випадках при поступленні і в 37 (30,1%) випадках — після біопсії легкого; інтерстиціальних, гранулематозних уражень легких або пневмонитів при системній патології з'єднательної тканини — у 4 (3,3 %) пацієнтів до біопсії легкого і у 23 (18,7 %) — після.

Інформативність методу фібробронхоскопії склала 87,5 %. При відеоторакоскопії інтраопераційні ускладнення зафіксовані у 2 (1,4 %) пацієнтів, а післяопераційні — в 5 (3,4 %) випадках. Інформативність методу склала 94,7 %.

Висновки. Інвазивна діагностика саркоїдоза є ефективним і безпечним способом встановлення діагнозу, особливо в складних випадках і при нетипичній клінічній і рентгенологічній картині. Серед інвазивних методів перевагу слід віддавати найменш інвазивним: при саркоїдозі І стадії — фібробронхоскопії, EBUS-TBNA, при II—III стадії оптимальним вважається відеоторакоскопія.

Ключові слова: саркоїдоз, легочна дисемінація, відеоторакоскопія, фібробронхоскопія, EBUS-TBNA, лімфаденопатія.

M.S. Opanasenko, S.M. Shalagay, O.V. Tereshkovych, B.M. Konik, L.I. Levanda, M.Yu. Shamray
SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Invasive diagnosis of pulmonary sarcoidosis

Objective — to study the need for and present our own experience of invasive diagnosis of sarcoidosis.

Materials and methods. An analysis of 210 case histories of inpatients with pulmonary dissemination syndrome who underwent lung biopsy was performed. Patients were divided into 2 clinical groups depending on whether the diagnosis on admission coincided with the final diagnosis established after morphological examination of lung biopsies or not. The group I — 87 patients with the same diagnosis. The group II — 123 patients whose diagnosis did not match.

Results and discussion. 87 (70.7 %) patients from the II clinical group of the study on admission were diagnosed with sarcoidosis of the lungs and received certain courses of specific treatment, while this disease after lung biopsy was diagnosed in only 10 (8.1 %) people. In sufficient diagnosis of lung cancer (lung carcinoma) — 4 (3.3 %) cases on admission and 37 (30.1 %) cases after lung biopsy and interstitial, granulomatous lung lesions or pneumonitis in systemic connective tissue pathology — 4.3 %) cases before lung biopsy and 23 (18.7 %) after.

The informativeness of the fibrobronchoscopy was 87.5 %. In video-assisted thoracoscopic surgery, intraoperative complications were recorded in 2 (1.4 %) and postoperative complications in 5 (3.4 %) cases. The informativeness of the method was 94.7 %.

Conclusions. Invasive diagnosis of sarcoidosis is an effective safe way to diagnose, especially in complex cases and atypical clinical and radiological picture. Among invasive methods, preference should be given to the least invasive, in stage I sarcoidosis — fibrobronchoscopy, EBUS-TBNA, in stage II—III, VATS is optimal.

Key words: sarcoidosis, pulmonary dissemination, video-assisted thoracoscopic surgery, fibrobronchoscopy, EBUS-TBNA, lymphadenopathy.

Контактна інформація:

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

Стаття надійшла до редакції 17 травня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Опанасенко М.С., Шалагай С.М., Терешкович О.В., Конік Б.М., Леванда Л.І., Шамрай М.Ю. Інвазивна діагностика саркоїдозу легень // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2021. — № 2. — С. 20–25. doi: 10.30978/TB-2021-2-20.
- Opanasenko MS, Shalagay SM, Tereshkovych OV, Konik BM, Levanda LI, Shamray MY. Invasive diagnosis of pulmonary sarcoidosis [in Ukrainian]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021;2:20-25. doi:10.30978/TB-2021-2-20.



S.L. Matvyeyeva, O.S. Shevchenko

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Immunity indicators in tuberculosis patients with diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis

Objective – to study the parameters of immunity in tuberculosis with diabetes mellitus and with subclinical hypothyroidism against the background of autoimmune thyroiditis.

Materials and methods. 60 patients with pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus were under observation. In 30 patients with destructive tuberculosis and diabetes mellitus against the background of autoimmune thyroiditis with subclinical hypothyroidism, the parameters of humoral and cellular immunity were studied. The control group consisted of 30 patients with destructive tuberculosis and diabetes mellitus with intact structure and function of the thyroid gland. In patients of both groups, we assessed the state of T- and B-systems of immunity, natural killers.

Results and discussion. The phenotyping of lymphocytes was carried out and the relative content of T-cells was determined: CD3⁺, T-helpers (CD4⁺), cytotoxic T-cells, B-lymphocytes (CD19⁺) and natural killer cells (CD16⁺). Using the enzyme immunoassay, the cytokine profile was determined: the levels of tumor necrosis factor- α , interferon- γ , interleukin-2, -6 and -4. It has been established that in patients with diabetes mellitus, both cellular and humoral immunity are suppressed. But a significantly more significant suppression of immunity was diagnosed in patients with tuberculosis against the background of diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis with subclinical hypothyroidism.

Conclusions. According to the authors, it is the deficiency of thyroid hormones that is the negative effect of a more significant suppression of immunity in patients autoimmune thyroiditis with subclinical hypothyroidism.

Key words

Tuberculosis, diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism, immunity.

Diabetes mellitus (DM) is a 5–11-fold risk factor for tuberculosis disease [6], a predictor of an unfavorable outcome of anti-tuberculosis chemotherapy [6, 7], and a 5-fold risk factor for a patient's death from tuberculosis (TB) [6]. Diseases of the thyroid gland are found in patients with DM in 11–30 % [5, 8]. The relationship between thyroid disorders and DM is characterized by a complex of interdependent reactions [12]. Hypothyroidism against the background of autoimmune thyroiditis (AIT) worsens the outcomes of anti-tuberculosis chemotherapy [3, 7, 10] especially in persons with

concomitant DM [5] due to the suppressive effect of thyroid hormone deficiency on T-cell immunity [6, 10]. It seems relevant to study the parameters of immunity in TB in persons suffering from DM with weakening of thyroid function.

Objective – to investigate the parameters of immunity in tuberculosis patients with diabetes mellitus and with subclinical hypothyroidism against the background of autoimmune thyroiditis.

Materials and methods

The study included 60 patients with destructive pulmonary TB with concomitant DM, and in 30 of them the comorbid pathology was accompanied by autoimmune thyroiditis with concomitant subclinical hypothyroidism (SH) (observation group 1

or TB/DM/SH). Autoimmune thyroiditis was diagnosed using a diagnostic ultrasound machine SSF-240A manufactured by Toshiba Medical Systems in real time using a linear transducer with a frequency of 7.5 MHz based on a specific picture of thyroid echography: diffuse pathology with a mosaic structure and multiple areas of hypoechogenicity and hyperechogenicity and the prevalence of its hypoechoic variant (AIT), as well as an increase in the level of thyroid peroxidase in the blood, which was determined using the enzyme immunoassay with the kits produced by *ALKOR BIO* on a *Tecan Sunrise* spectrophotometer (Austria). Comparison group 2 consisted of patients with TB and DM without changes in thyroid homeostasis. All patients were diagnosed with infiltrative destructive pulmonary TB and type I or II DM with secondary insulin dependence, and women predominated. Before starting treatment, serum levels of free thyroxine (free T_4), thyroid-stimulating hormone of the pituitary gland (TSH), antibodies to thyroglobulin (TG) were determined in the blood serum by the immunoenzymatic method and thyroperoxidase (TPO) using a *Tecan Sunrise* (Austria) spectrophotometer before starting treatment. At the same time, the parameters of cellular and humoral immunity were studied in patients of both groups. The state of T- and B-systems of immunity, natural killers was assessed. Phenotyping of lymphocytes was carried out and the relative content of T-cells was determined: $CD3^+$, T-helpers ($CD4^+$), cytotoxic T-cells ($CD4^+$), B-lymphocytes ($CD19^+$) and natural killer cells ($CD16^+$). Using Vector Best reagents, the cytokine profile was determined: the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), interleukin-2 (IL-2), -6 (IL-6) and -4 (IL-4). Statistical processing of the obtained data was carried out by the method of variation statistics using a standardized package of calculations Microsoft Excel 2010. The probability of discrepancy between the mean values was determined by the Student's t test. The critical level of significance (P) when testing statistical hypotheses was taken equal to 0.05.

Results and discussion

In the observation group, there is a decrease in the level of free thyroxine in comparison with the norm. In the comparison group, the T_4 level takes on a low-normal value. At the same time, an increase in the level of thyroid-stimulating hormone of the pituitary gland is recorded in patients of observation group (Table). The registered changes indicate the presence of subclinical hypothyroidism in TB with concomitant DM and AIT. There are no abnormalities in level of antibodies to thyroglobulin in

Table. Thyroid and immunological profiles of tuberculosis patients with concomitant diabetes mellitus, depending on the presence of thyroid pathology

	Group 1 TB/DM/SH (n = 30)	Group 2 TB/DM (n = 30)
T free	5.60 ± 1.69	8.24 ± 1.71*
TSH	7.37 ± 0.91	4.20 ± 0.87*
Antibodies to TG, pmol/l	10.54 ± 8.27	8.67 ± 5.56
Antibodies to TPO, μ IU/ml	136.16 ± 8.96	30.54 ± 8.27*
Leucocytes, $10^9/l$	5.34 ± 0.82	7.78 ± 0.92
Monocytes, %	31.45 ± 3.21	40.33 ± 2.95
$CD3^+$	43.27 ± 2.89	57.43 ± 3.4*
$CD4^+$	22.43 ± 3.92	34.70 ± 3.9*
$CD8^+$	16.32 ± 1.92	17.52 ± 1.89
IRI	1.37 ± 1.78	1.98 ± 1.78
$CD19^+$	13.38 ± 2.84	17.57 ± 1.95
NK-cells ($CD16^+$)	14.83 ± 2.72	18.98 ± 1.87
IgG	1.51 ± 0.42	4.11 ± 1.07*
IgM	0.52 ± 0.52	3.02 ± 1.49*
IgA	14.78 ± 1.82	20.31 ± 1.16*
TNF- α , pmol/ml	27.88 ± 14.27	59.48 ± 15.10*
IFN- γ , pmol/ml	2.33 ± 0.18	4.38 ± 0.45*
IL-2, pmol/ml	3.12 ± 0.50	7.81 ± 0.97*
IL-6, pmol/ml	14.89 ± 1.18	38.76 ± 1.45*
IL-4 (pmol/ml)	0.070 ± 0.009	0.010 ± 0.001*

Note. * Significant difference in indicators between groups ($p < 0.05$).

both groups. However, there is a high level of antibodies to thyroperoxidase in the observation group. Thus, the revealed changes in the observation group correspond to AIT in these patients, both on the basis of a hormonal criterion (the presence of subclinical hypothyroidism, often accompanying AIT), and on the basis of an immunological criterion (an increase in the level of antibodies to TPO).

The study of the immune system reveals deviations in the parameters of cellular immunity in both groups. In the observation group, there was a lower reactivity of leukocytes, a significant decrease in comparison with the control of the levels of mononuclear cells and pan-lymphocytes ($CD3^+$). A decrease in the subpopulations of T-helpers ($CD4^+$) and cells with killer-suppressive activity ($CD8^+$) indicates a deficiency of the cellular component of immunity in patients with comorbid pathology. But a more pronounced change in $CD4^+$ subpopulations was observed in patients with TB and DM in the presence of AIT with SH. In both groups, there was an increase in the level of IgG, which indicates the progression of the disease (Table). But in the control group a higher level of IgG is present. In the control group, there are also higher levels of Ig A and M.

In TB patients with DM + AIT, the level of TNF- α is half the values in patients with normal thyroid status. The level of IFN- γ was 2.3 times lower in patients with AIT and SH at the background of TB + DM when compared with patients suffering from TB + DM with normal thyroid state. The content of IL-2 in the systemic blood flow of TB/DM patients without thyroid pathology remains within the allowed physiological values with a decrease of 2.5 times in TB/DM patients with AIT and SH. The content of IL-6 in TB/DM patients with AIT and SH is 2.5 times lower when compared with TB/DM patients without thyroid pathology. Level of IL-4 in TB patients with AIT and SH increases compared with the control group. Higher values of this indicator is observed in persons with AIT and SH compared with the control.

Thus, in patients with subclinical hypothyroidism there is a lower reactivity of leukocytes, a significant decrease of the levels of mononuclear cells, pan-lymphocytes (CD3⁺) and CD4⁺ subpopulation in the comparison with the control. When studying the cytokine profile in a group of patients with TB + DM + AIT, there is a significant decrease in the levels of TNF- α , IFN- γ compared to the control, as well as a moderate decrease in IL-2 and IL-6, and an increase in the level of IL-4. Thus, the results of the study demonstrate a change in the cytokine profile in patients with pulmonary tuberculosis and diabetes, which is manifested by a significant increase in the levels of pro-inflammatory TNF- α , IL-6, as well as a moderate increase in the levels of IFN- γ and IL-2 and a decrease in IL-4. The established change is a manifestation of the formation of an immune response to a TB infection and is thus of a nature protector. However, in patients

with AIT and SH, levels of pro-inflammation cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6 were significantly lower when compared with patients without thyroid pathology, and the level of anti-inflammation cytokine IL-4 was higher in a group of patients with AIT and SH. In both groups, there was an increase in the level of IgG, which indicates the progression of TB. But in patients with AIT and SH a lower levels of Ig G, A and M are present. The levels of immunoglobulins also are lower in patients with SH which can be explained by the inhibitory effect of hypothyroidism on humoral immunity [12]. These results, as well as data of the effect of administration of thyroid hormone *in vivo* and *in vitro*, indicate an important role of thyroid hormones in modulating the activity of natural killer cells. The results are corresponding with other studies [9], showing a positive association of thyroid hormone concentration with inflammatory markers activated by T-cells, NK-interleukin-6 expression by activated monocytes, and a higher density of IL-2 receptors in T-cells and thus shedding light on the mechanisms by which the endocrine system is able to influence the severity of immunity.

Conclusions

1. In tuberculosis patients with diabetes both, cellular and humoral immunity suppressed.
2. More significant suppression of immunity was diagnosed in tuberculosis patients with diabetes and autoimmune thyroiditis with subclinical hypothyroidism.
3. It is deficiency of thyroid hormones which is the adverse impact of more significant suppression of immunity in tuberculosis patients with diabetes and autoimmune thyroiditis with subclinical hypothyroidism.

Джерело фінансування: власні кошти (збір даних).

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

Етичні аспекти: всі процедури, які виконувались в дослідженні із залученням пацієнтів, були у відповідності з етичними стандартами закладу щодо клінічної практики і з Гельсінською декларацією 1964 р. з поправками. Дослідження пройшло розгляд Комітету з етики Харківського національного медичного університету (Протокол № 7 від 9 березня 2021 р.). Була отримана інформована згода від усіх пацієнтів, включених у дослідження.

References

1. Матвеева С.Л. Роль преморбидного тиреоидного статусу в формуванні клеточного імунітету та исходов химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких // Проблемы эндокринной патологии.— 2011.— № 3.— С. 35–43.
2. Матвеева С.Л. Клиническая характеристика и исходы химиотерапии туберкулеза легких у лиц с патологией щитовидной железой // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2011.— № 2 (5).— С. 39–44.
3. Матвеева С.Л. Влияние функционального состояния щитовидной железой на показатели иммунитета больных туберкулезом // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2016.— № 2.— С. 40–43.
4. Матвеева С.Л. Влияние структурно-функциональных изменений щитовидной железой на клиническое течение туберкулеза и исходы химиотерапии при сопутствующем сахарном диабете // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2017.— № 1 (28).— С. 54–58.
5. Черненко С.А., Матвеева С.Л. Причины нарушения тиреоидного гомеостаза при ко-инфекции туберкулез/ВИЧ // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2014.— № 1.— С. 8–12.
6. Baker M.A., Harries A.D., Jeon C.Y. et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review // Tuberculosis, lung diseases, HIV infection.— 2016.— Vol. 27 (4).— P. 66–79. doi: 10.1186/1741-7015-9-81.
7. Faurholt-Jepsen D., Range N., PrayGod G. et al. The role of

- diabetes on the clinical manifestations of pulmonary tuberculosis // Trop. Med. Int. Health.— 2012. doi: 10.1111/j.1365-3156.2012.03002.x.
8. Hage M., Zantout M.S., Azar S.T. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus // J. Thy. Res.— 2011.— Vol. 17.— P. 877–883. doi: 10.4061/2011/439463.
 9. Hodkinson C.F., Simson E.E.A., Beattie J.H. et al. Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55–70 years // Endocrinol.— 2009.— Vol. 202.— P. 55–63. doi: 10.1677/JOE-08-0488.
 10. Kadiyala R., Peter R., Okosieme O.E. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies // Int. J. Clin. Pract.— 2010.— Vol. 64.— P. 1130–1139. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02376.x.
 11. Ramasamy V., Kadiyala R., Fayyaz F. et al. Value of a baseline serum thyrotropin as a predictor of hypothyroidism in patients with diabetes // Endocr. Practice.— 2010.— Vol. 14.— P. 1–25. doi: 10.22141/2224-0721.3.67.2015.75287. doi: 10.1016/j.clim.2005.03.003.
 12. Stagi S, Azzari C., Bindi G. et al. Undetectable serum IgA and low IgM concentrations in children with congenital hypothyroidism // Clin. Immunol.— 2005.— Vol. 116.— P. 94–98. doi: 10.1016/j.clim.2005.03.003.
 13. Tomer Y., Menconi F. Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: the genetic connection // Thyroid.— 2009.— Vol. 19.— P. 99–102. doi: 10.1089/thy.2008.1565.

С.Л. Матвеева, О.С. Шевченко

Харківський національний медичний університет

Показники імунітету у хворих на туберкульоз із цукровим діабетом та аутоімунним тиреоїдитом

Мета роботи — вивчити показники імунітету в хворих на туберкульоз з цукровим діабетом та аутоімунним тиреоїдитом.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 60 хворих на туберкульоз легень та цукровий діабет. У 30 хворих на деструктивний туберкульоз та цукровий діабет на тлі аутоімунного тиреоїдиту з субклінічним гіпотиреозом вивчали показники гуморального та клітинного імунітету. Контрольною групою були 30 хворих на деструктивний туберкульоз та цукровий діабет з непорушеною структурою та функцією щитоподібної залози.

Результати та обговорення. У пацієнтів обох груп оцінювали стан Т- та В-систем імунітету, природних кілерів. Було проведено фенотипування лімфоцитів та визначено відносний вміст Т-клітин: CD3⁺, Т-хелпери (CD4⁺), цитотоксичні Т-клітини, В-лімфоцити (CD19⁺) та природні клітини-кілери (CD16⁺). За допомогою імуноферментного методу визначали цитокиновий профіль: рівні фактора некрозу пухлини- α , інтерферону- γ , інтерлейкіну-2 -6 -4. Встановлено, що у хворих на цукровий діабет пригнічений як клітинний, так і гуморальний імунітет. Але вірогідно більш значне пригнічення імунітету діагностовано у хворих на туберкульоз на тлі цукрового діабету та аутоімунного тиреоїдиту із субклінічним гіпотиреозом.

Висновки. На думку авторів, саме дефіцит гормонів щитоподібної залози негативно впливає на більш значне пригнічення імунітету у хворих із аутоімунним тиреоїдитом та субклінічним гіпотиреозом.

Ключові слова: туберкульоз, цукровий діабет, аутоімунний тиреоїдит, субклінічний гіпотиреоз, імунітет.

С.Л. Матвеева, О.С. Шевченко

Харьковский национальный медицинский университет

Показатели иммунитета у больных туберкулезом с сахарным диабетом и аутоиммунным тиреоидитом

Цель работы — изучить показатели иммунитета у больных туберкулезом с сахарным диабетом и аутоиммунным тиреоидитом с субклиническим тиреоидитом.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 60 больных туберкулезом легких и сахарным диабетом. У 30 больных деструктивным туберкулезом и сахарным диабетом на фоне аутоиммунного тиреоидита с субклиническим гипотиреозом изучали показатели гуморального и клеточного иммунитета. Контрольной группой были 30 больных деструктивным туберкулезом и сахарным диабетом с ненарушенной структурой и функцией щитовидной железы. У пациентов обеих групп оценивали состояние Т- и В-систем иммунитета, естественных киллеров. Было проведе-

но фенотипирование лимфоцитов и определено относительное содержание Т-клеток: CD3⁺, Т-хелперы (CD4⁺), цитотоксические Т-клетки, В-лимфоциты (CD19⁺) и природные клетки-киллеры (CD16⁺). С помощью иммуноферментного метода определяли цитокиновый профиль: уровни фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ , интерлейкина-2, -6 и -4.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у больных сахарным диабетом подавлен как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Но достоверно более значительное угнетение иммунитета диагностировано у больных туберкулезом на фоне сахарного диабета и аутоиммунного тиреоидита с субклиническим гипотиреозом.

Выводы. По мнению авторов, именно дефицит гормонов щитовидной железы оказывает негативное влияние на более значительное угнетение иммунитета у больных с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом.

Ключевые слова: туберкулез, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз, иммунитет.

Контактна інформація:

Матвеева Світлана Леонідівна, к. мед. н., доц. кафедри фтизіатрії та пульмонології
61062, м. Харків, просп. Науки, 4
E-mail: Kiara.clair@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 29 березня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Matvuyeva S.L., Shevchenko O.S. Immunity indicators in tuberculosis patients with diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2021.— №2.— С. 26–30. doi: 10.30978/TB-2021-2-26.
- Matvuyeva SL, Shevchenko OS. Immunity indicators in tuberculosis patients with diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021;2:26-30. doi:10.30978/TB-2021-2-26.



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

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

Хілоторакс

Мета роботи — визначити та проаналізувати на власному досвіді ефективні методи лікування хілотораксу.

Матеріали та методи. За останніх 15 років на базі відділення хірургічного лікування туберкульозу і інвазивних методів діагностики ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» було проліковано 21 хворого з діагнозом хілоторакс. Серед супутньої патології найчастіше діагностувались такі захворювання: ішемічна хвороба серця — 5 (23,8 %) випадків, гінекологічні захворювання — 7 (32,9 %), ожиріння — 4 (18,8 %).

Результати та обговорення. Був проведений аналіз, який дає змогу зробити висновок, що найчастіше (10 випадків — 47,6 %) хілоторакс був діагностований у жінок як вияв лімфангіолейоміоматозу (ЛАМ). Необхідно зазначити, що в 4 (36,3 %) пацієнок діагноз ЛАМ був встановлений лише шляхом біопсії легені. У 2 (18,1 %) жінок хілоторакс носив двобічний характер. У 6 (54,5 %) випадках в анамнезі або при госпіталізації до стаціонару мав місце спонтанний пневмоторакс (характерна діагностична ознака ЛАМ).

Друге місце серед причин хілотораксу посіло виконання внутрішньогрудної лімфодисекції під час операції з приводу раку легені. В усіх 3 (14,2 %) випадках хворим була виконана лівобічна пульмонектомія. Хілоторакс, як правило, розвивався приблизно на 5–7-й день, що співпадало з мобілізацією пацієнтів і відновленням повноцінного харчування. В 2 (9,5 %) пацієнтів причиною хілотораксу було пошкодження грудної протоки при нейрохірургічному втручанні через трансплевральний доступ. Такий хілоторакс характеризується агресивним перебігом, швидко призводить до виснаження пацієнта і потребує негайного оперативного втручання по перев'язці грудної протоки нижче рівня пошкодження. У 2 (9,5 %) пацієнтів хілоторакс був одним із виявів ідіопатичної осифікації легень. Необхідно зазначити, що діагноз осифікації легень хворим був встановлений лише після гістологічного дослідження біоптату, тоді як госпіталізувались такі хворі до клініки з діагнозом рецидивуючого плевриту. В обох випадках вдалось досягти припинення лімфореї шляхом застосування парієтальної плевректомії і консервативної терапії. Особливістю таких хворих є той факт, що навіть при ліквідації хілотораксу у них залишались помірні вияви дихальної недостатності.

Хілоторакс при лімфопроліферативних захворюваннях (2 (9,5 %) випадки) був результатом поширеності онкологічного процесу, а тому після його діагностики проводились лише плевральні пункції і симптоматичне лікування. Досягти повного припинення лімфореї не вдалось в жодному випадку.

У 1 (4,7 %) пацієнтки спостерігався ідіопатичний правобічний рецидивуючий хілоторакс на тлі помірно вираженої внутрішньогрудної лімфаденопатії. Відеоторакоскопічна біопсія внутрішньогрудних лімфатичних вузлів була доповнена парієтальною плевректомією. Це дало можливість досягти надійного припинення лімфореї, проте за даними патогістологічного дослідження в лімфатичних вузлах були представлені лише реактивні неспецифічні зміни.

Ще в 1 (4,7 %) випадку на 4-ту добу після правобічної парієтальної плевректомії справа з приводу хронічного туберкульозу плеври розвинулась лімфорея на боці операції. Нетривала консервативна терапія дала можливість досягти позитивного результату.

Таким чином, загальна ефективність лікування такого патологічного стану, як хілоторакс, склала 85,7 %.

Висновки. Хілоторакс є складною медичною проблемою, ефективно вирішення якої залежить від комплексу консервативних та хірургічних методів лікування. Найчастіше причиною хілотораксу є лімфангіолейоміоматоз (47,6 %). Загальна ефективність лікування хілотораксу в клініці складає 85,7 %.

Ключові слова

Хілоторакс, осифікація, плевректомія, лімфангіолейоміоматоз.

Хілоторакс — патологічний стан, зумовлений Хобструкцією або пошкодженням грудної протоки, через яку відбувається відтік лімфи від нижньої частини тіла і шлунково-кишкового тракту. Виявляється прогресуючим накопиченням у плевральній порожнині хілуса (лімфи з великим вмістом тригліцеридів і хіломікронів).

Хілоторакс уперше було описано в 1633 р. Фабриціусом Бартолетом. У вітчизняній літературі перше повідомлення про пошкодження грудної лімфатичної протоки з розвитком хілотораксу було зроблено П.Н. Тіховим у 1897 р. [6]. До 1895 р. за результатами дослідження А. Vargeluh у світовій науковій медичній літературі за 260 попередніх років налічувалося всього 25 опублікованих спостережень хілотораксу, а станом на 1968 р., за даними Н.Р. Schoen, — 1000 спостережень, третина з яких була зумовлена травматичним пошкодженням грудної протоки [1]. Уперше перев'язку грудної лімфатичної протоки в її шийному відділі виконав у 1898 р. Н. Cushing [6].

Основними причинами хілотораксу є вроджені аномалії розвитку грудної протоки, її пошкодження (під час операцій через трансторакальний доступ або при травмі грудної клітки), новоутворення з проростанням у грудну протоку або її здавленням, непухлинні захворювання грудної клітки, що призводять до здавлення або закупорки грудної протоки, лімфоангіолейоміоматоз (ЛАМ), осифікація легень, лімфопроліферативні захворювання, виконання внутрішньогрудної лімфодисекції при раку легені тощо.

В основі патогенезу лежить прогресуюча дихальна недостатність та виснаження організму в результаті втрати значної кількості електролітів, білків, мікроелементів та хіломікронів унаслідок лімфореї [4].

Клінічна картина характеризується прогресуючою задишкою, вираженою загальною слабкістю, постійним відчуттям голоду, схудненням [3, 6].

Для діагностики хілотораксу застосовують рентгенографію, комп'ютерну томографію органів грудної клітки, УЗД плевральних порожнин. Діагноз хілотораксу уточнюють шляхом проведення пункції і дослідження рідини на наявність хіломікронів, тригліцеридів і холестерину. Інколи виникає потреба у виконанні лімфографії, яка дає змогу уточнити рівень пошкодження та анатомію грудної протоки перед планованим оперативним втручанням [5].

Оскільки хілоторакс не є окремою патологією, то і комплекс лікувальних заходів у кожному конкретному випадку є індивідуальним. Лікування спрямоване на припинення лімфореї в плевральну порожнину і ліквідацію хілотораксу.

Для досягнення цього використовуються: консервативна терапія (безжирова дієта, парентеральне харчування, використання інгібіторів протеаз, соматостатину, хіміотерапія, гормонотерапія тощо), відеоторакоскопічна парієтальна плевректомія, перев'язка грудної протоки або комбінація різних методик [3, 6, 9].

Мета роботи — визначити та проаналізувати на власному досвіді ефективні методи лікування хілотораксу.

Матеріали та методи

За останніх 15 років на базі відділення хірургічного лікування туберкульозу й інвазивних методів діагностики ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» було проліковано 21 хворого з діагнозом хілоторакс. Розподіл хворих за статтю був таким: жінок проліковано 11 (52,3 %), а чоловіків 10 (47,6 %). Вік хворих коливався від 24 до 70 років; дітей і підлітків у групі спостереження не було. Серед супутньої патології найчастіше діагностували такі захворювання: ішемічну хворобу серця — 5 (23,8 %) випадків, гінекологічні захворювання — 7 (32,9 %), ожиріння — 4 (18,8 %).

Результати та обговорення

Розподіл хворих за причиною хілотораксу і методами його лікування подано в таблиці.

Аналіз даних з таблиці дає змогу дійти висновку, що найчастіше (10 (47,6 %) випадків) хілоторакс було діагностовано в жінок як вияв ЛАМ. Необхідно зазначити, що в 4 (36,3 %) пацієнток діагноз ЛАМ було встановлено лише шляхом біопсії легені. У 2 (18,1 %) жінок хілоторакс носив двобічний характер. У 6 (54,5 %) випадках в анамнезі або при госпіталізації до стаціонару мав місце спонтанний пневмоторакс (характерна діагностична ознака ЛАМ).

У сучасній літературі ефективних методів лікування цього захворювання не описано. Тому всім пацієнткам було проведено парієтальну плевректомію: у 9 (81,8 %) випадках відеоторакоскопічну і в 1 (9,0 %) — відкритим способом через торакотомію. Ця операція (парієтальна плевректомія) дала можливість досягти тотальної і надійної облітерації плевральної порожнини (плевродез) і ліквідувати хілоторакс. Усі жінки після операції протягом 7 днів перебували на повному голодуванні і парентеральному харчуванні, отримували інгібітори протеаз, соматостатин і симптоматичну терапію. Такі консервативні заходи давали можливість значно зменшити лімфорею в плевральну порожнину, що сприяло швидкому формуванню злукового процесу між

Таблиця. Розподіл хворих за етіологією хілотораксу і методами лікування

Причина хілотораксу	Методи лікування	Кількість
Лімфангіолейоміоматоз	Парієтальна плевректомія + консервативна терапія	10 (47,6 %)
Внутрішньогрудна лімфодисекція	Консервативна терапія	3 (14,2 %)
Інтраопераційна травма грудної протоки	Перев'язка грудної протоки	2 (9,5 %)
Осифікація легень	Біопсія легені + парієтальна плевректомія + консервативна терапія	2 (9,5 %)
Лімфопроліферативне захворювання	Хіміотерапія + плевральна пункція	2 (9,5 %)
Ідіопатичний	Парієтальна плевректомія + консервативна терапія	1 (4,7 %)
Плевректомія з декортикацією легені при туберкульозному ураженні	Консервативна терапія	1 (4,7 %)
Разом		21 (100 %)

парієтальним і вісцеральним листками плеври та ліквідації плевральної порожнини.

Надалі (після виписування зі стаціонару) 8 (72,7 %) пацієнок тривало отримували прогестеронову терапію (17 оксипрогестерону капронат), 1 (9,0 %) хвора – хіміотерапію («Рапамул») і в 1 (9,0 %) випадку було заплановано трансплантацію легені в Індії. На жаль, про стан останньої пацієнтки більше жодних повідомлень не надходило.

Наводимо конкретний приклад рецидивуючого хілотораксу при ЛАМ.

Хвора К., 1965 року народження, госпіталізована в клініку з діагнозом правобічного рецидивуючого хілотораксу. З анамнезу стало відомо, що хворіє протягом 1 міс. При профілактичному огляді й рентгенологічному обстеженні органів грудної порожнини виявили правобічний випітний плеврит неясного генезу. Хвора лікувалася в кількох лікувальних закладах, де їй проводили лише плевральні пункції з евакуацією хильозного випоту. На основі рентгенологічних даних було встановлено діагноз ЛАМ, рецидивуючого хілотораксу справа (рис. 1).

Враховуючи швидкість накопичення випоту в плевральній порожнині (1 л за 3 дні) та ознаки вираженої дихальної недостатності, хворій було проведено торакотомію справа з формуванням дублікатури плеври над грудною протокою, і оперативне втручання було доповнено парієтальною плевректомією з метою плевродезу (рис. 2).

Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Проведена операція дала можливість зупинити лімфорею в праву плевральну порожнину, що значно покращило якість життя пацієнтки. На рис. 3 представлено оглядову рентгенографію через 10 днів після операції. Пацієнтку виписано зі стаціонару в задовільному стані через 20 діб.

Загальна ефективність лікування хілотораксу при ЛАМ у клініці склала 100 %. Найпоширенішим післяопераційним ускладненням у зазна-

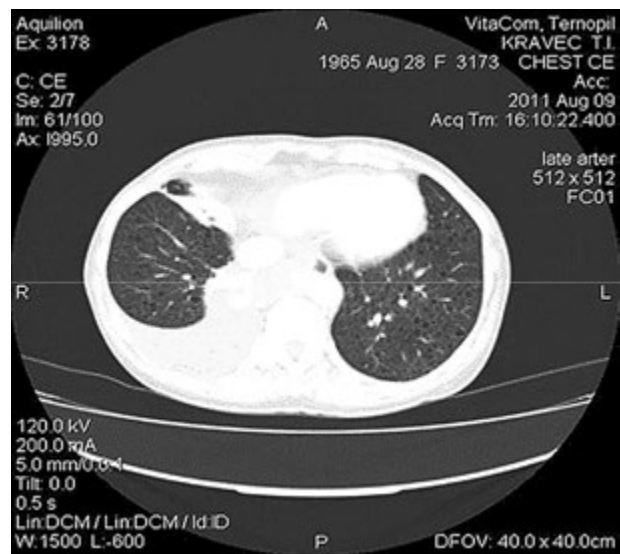


Рис. 1. Комп'ютерна томографія при поступленні

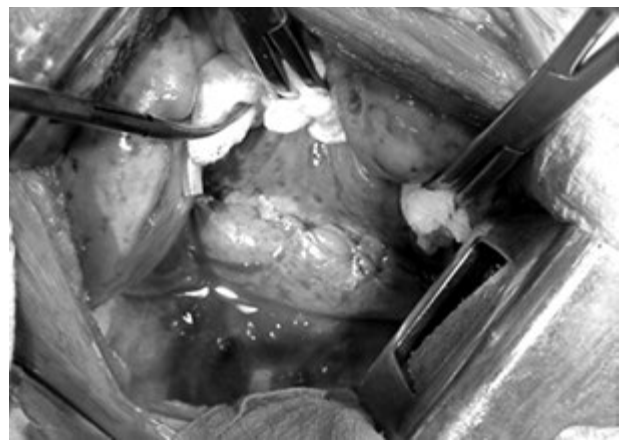


Рис. 2. Зовнішній вигляд грудної протоки та дублікатури плеври

ченої категорії хворих було тривале недорозправлення оперованої легені – 3 випадки (14,2 %), що потребувало використання активної аспірації в середньому протягом 12 діб. Інші



Рис. 3. Оглядова рентгенографія після операції

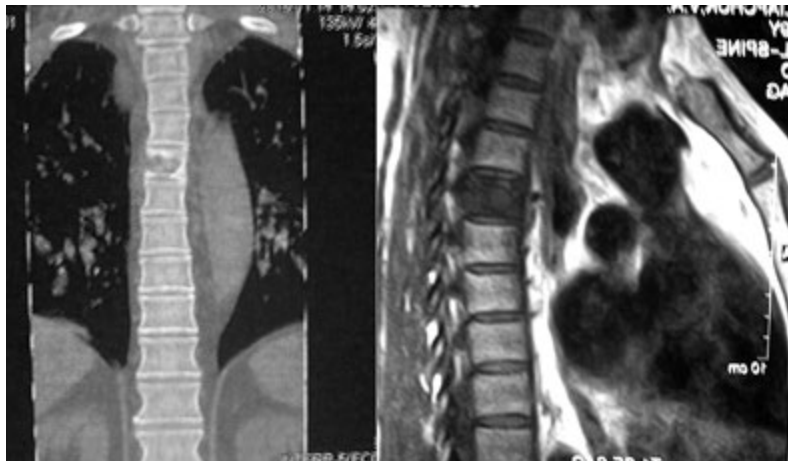


Рис. 4. Оглядова томографія до операції на грудному відділі хребта

ускладнення носили незначний характер і зазвичай були пов'язані з повним голодуванням і парентеральним харчуванням.

З таблиці видно, що друге місце серед причин хілотораксу займає внутрішньогрудна лімфодисекція, яка виконується під час операцій з приводу раку легень. В усіх 3 (14,2 %) випадках хворим була виконана лівобічна пульмонектомія. Хілоторакс зазвичай розвивався приблизно на 5–7-й день, що збігалось з мобілізацією пацієнтів і відновленням повноцінного харчування. Також необхідно зазначити, що в таких пацієнтів на основі гістологічного дослідження операційного матеріалу було діагностовано метастатичне ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Найімовірніше, причиною хілотораксу в таких пацієнтів було розблокування (після видалення лімфатичних вузлів) заблокованих лімфатичних проток і наявність великого незаповненого простору (після видалення легень геміторакс заповнюється поступово протягом 5–20 діб). У 2 (9,5 %) випадках консервативна терапія дала позитивний ефект; 1 (4,7 %) пацієнт помер через 15 діб після операції від наростаючої серцево-судинної недостатності.

У 2 (9,5 %) пацієнтів причиною хілотораксу було пошкодження грудної протоки при нейрохірургічному втручанні через трансплевральний доступ. Необхідно зазначити, що такий хілоторакс характеризується агресивним перебігом, швидко призводить до виснаження пацієнта і потребує негайного оперативного втручання з перев'язки грудної протоки нижче рівня пошкодження. В обох випадках після односторонньої інфузійної терапії з метою підготовки хворим було проведено відеоасистовану перев'язку грудної протоки.

Наводимо конкретний приклад пошкодження грудної протоки.

Хворий М., 53 роки, поступив у клініку в ургентному порядку з ознаками вираженої дихальної недостатності. З анамнезу стало відомо, що 5 днів тому була проведена операція на грудному відділі хребта з приводу мієломної хвороби. Хворому було встановлено фіксуючу металеву конструкцію в проекції ураженого недугою хребця. На рис. 4 наведено комп'ютерну томографію до операції.

У ранньому післяопераційному періоді у хворого почала наростати дихальна недостатність. На оглядовій рентгенографії спостерігався правобічний осумкований пневмогідроторакс (рис. 5.). Після проведення дренажу правої плевральної порожнини було встановлено діагноз хілотораксу.

Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини (рис. 6.) дала змогу уточнити локалізацію металеві конструкції і розміщення лімфи в плевральній порожнині.

Після нетривалої інфузійної підготовки хворому було проведено відеоасистовану перев'язку

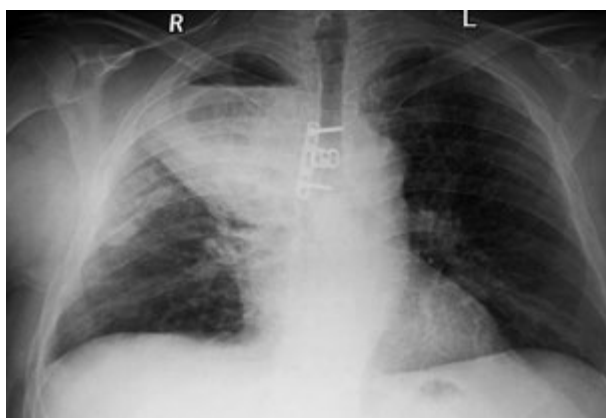


Рис. 5. Оглядова рентгенографія на 2-гу добу після операції

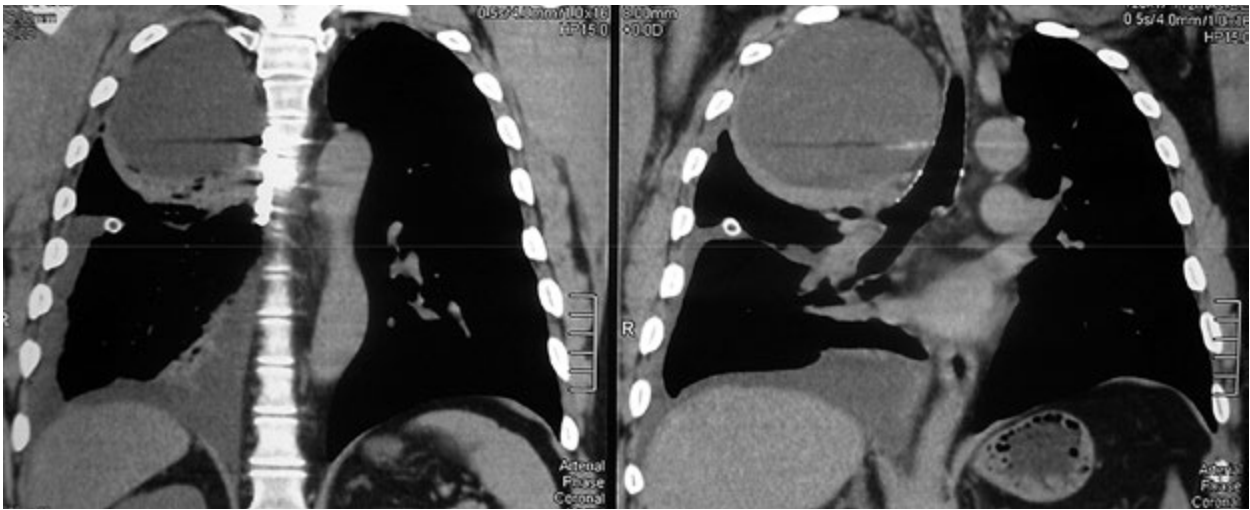


Рис. 6. Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини на 3-тю добу після операції

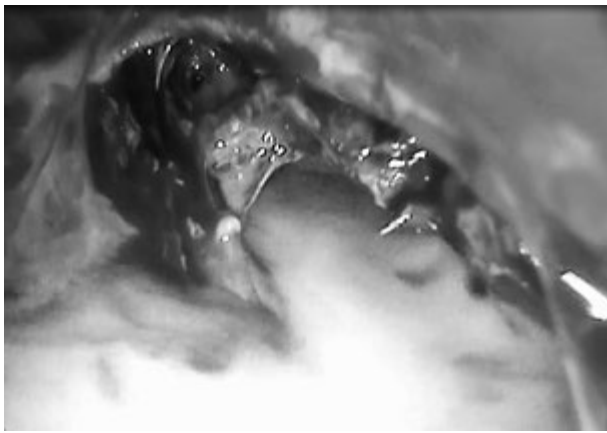


Рис. 7. Інтраопераційний вигляд хілотораксу

грудної протоки. Інтраопераційно було виявлено підтікання лімфи з-під металевої конструкції (рис. 7). Через 10 діб хворого в задовільному стані виписано зі стаціонару.

У 2 (9,5 %) пацієнтів хілоторакс був одним із виявів ідіопатичної осифікації легень. Необхідно зазначити, що діагноз осифікації легень хворим був встановлений лише після гістологічного дослідження біоптату, тоді як госпіталізували таких хворих до клініки з діагнозом рецидивуючого плевриту. В обох випадках вдалося досягти припинення лімфореї шляхом застосування парієтальної плевректомії і консервативної терапії. Особливістю цих випадків є те, що навіть при ліквідації хілотораксу в них залишалися помірні вияви дихальної недостатності.

Хілоторакс при лімфопроліферативних захворюваннях (2 (9,5 %) випадки) був результатом поширеності онкологічного процесу, а тому після його діагностики проводили лише плевральні

пункції і симптоматичне лікування. Досягти повного припинення лімфореї не вдалося в жодному випадку.

В 1 (4,7 %) пацієнтки спостерігався ідіопатичний правобічний рецидивуючий хілоторакс на тлі помірно вираженої внутрішньогрудної лімфаденопатії. Відеоторакоскопічна біопсія внутрішньогрудних лімфатичних вузлів була доповнена парієтальною плевректомією. Це дало можливість досягти надійного припинення лімфореї, проте за даними патогістологічного дослідження в лімфатичних вузлах були представлені лише реактивні неспецифічні зміни.

Ще в 1 (4,7 %) випадку на 4-ту добу після правобічної парієтальної плевректомії справа з приводу хронічного туберкульозу плеври розвинулася лімфорея на боці операції. Нетривала консервативна терапія дала можливість досягти позитивного результату.

Отже, загальна ефективність лікування такого патологічного стану, як хілоторакс, склала 85,7 %.

А. Шапкін повідомляє про 11 випадків хілотораксу, 7 (63,6 %) випадків з яких були причиною травматичного ушкодження грудної лімфатичної протоки, 4 (36,3 %) спостереження носили ідіопатичний характер. У 9 пацієнтів (81,8 %) було проведено перев'язку лімфатичної протоки, у 2 (18,1 %) випадках ефективною виявилася консервативна терапія [6].

Л.А. Бокерія провів порівняльний аналіз результатів лікування у 115 хворих з хілотораксом, який розвинувся після кардіохірургічних операцій: з приводу вроджених вад серця — 83 (72,2 %) спостереження, коарктація і рекоарктація — 21 (18,3 %) випадок, ураження брахіоцефальних артерій — 6 (2 %) хворих, ішемічної хвороби серця — 5 (4,3 %) спостережень. Методи хірур-

гічного лікування (перев'язка грудної протоки, плевректомія, анастомоз грудної протоки, кліпування грудної протоки) мали ефективність у 78 (67,8 %) випадках, а в 37 (32,2 %) пацієнтів позитивного результату досягнуто проведенням консервативної терапії [3].

Н. Mikkel повідомляє про високі показники ефективності лікування хворих з хілотораксом у 93,6 % випадків. Ним проліковано 31 пацієнта. Серед основних причин хілотораксу він виділив такі: хірургічна травма — 6 (19,2 %) хворих, лімфома Ходжкіна — 11 (35,2 %) хворих, закрита травма грудної клітки — 9 (28,8 %) хворих, рак легень — 5 (16 %) хворих. У 20 (64,8 %) хворих застосовано хірургічне лікування — ендоскопічне кліпування лімфатичної протоки, 11 (35,2 %) хворим проводили консервативне лікування, яке було ефективним у 9 (28,8 %) пацієнтів. У 2 (6,4 %) хворих діагностовано рецидив хілотораксу після лікування [8].

Роботу виконано за кошти державного бюджету.

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

Список літератури

1. Белов Ю.В. и др. Хилоторакс в торакальной хирургии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.— 2012.— № 10.— С. 61–64.
2. Бокерия Л.А. и др. Повреждения грудного лимфатического протока // Анналы хирургии. Медицина.— 2007.— № 2.— С. 17–21.
3. Бокерия Л.А. и др. Сравнительный анализ результатов различных методов лечения послеоперационного хилоторакса в сердечно-сосудистой хирургии // Анналы хирургии.— 2016.— № 1–2.— С. 82–91.
4. Машимбаев Е.К. и др. Этиопатогенез и диагностические аспекты послеоперационного хилоторакса в сердечно-сосудистой хирургии // Анналы хирургии. Медицина.— 2012.— № 1.— С. 10–14.
5. Спиридонов А.А. и др. Тактика лечения экстра- и интра-торакальных повреждений грудного протока и его притоков в сердечно-сосудистой хирургии // Анналы хирургии. Медицина.— 2003.— № 2.— С. 39–46.
6. Шапкин А.А. и др. Хилоторакс в хирургической практике: диагностика и лечение // Фундаментальная и клиническая медицина.— 2016.— № 1.— С. 69–72.
7. de Beer H.G., Mol M.J., Janssen J.P. Chylothorax // Neth. J. Med.— 2000.— Vol. 56 (1).— P. 25–31. doi: 10.1016/s0300-2977(99)00114-x.
8. Hvass M., Fransen J.L., Bruun J.M. Chylothorax // Ugeskr. Laeger.— 2017.— Vol. 179 (51).— P. 38–46.
9. McGrath E.E., Blades Z., Anderson P.B. Chylothorax: aetiology, diagnosis and therapeutic options // Respir. Med.— 2010.— Vol. 104 (1).— 1–8. doi: 10.1016/j.rmed.2009.08.010.
10. Morimoto N. et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM) developing chylothorax // Intern. Med.— 2000.— Vol. 39 (9).— P. 738–741. doi: 10.2169/internalmedicine.39.738.
11. Philippakis G.E., Moustardas M.P. Successful pleurodesis for refractory chylothorax due to chronic lymphocytic leukemia // Int. J. Surg. Case Rep.— 2012.— Vol. 3 (5).— P. 167–169.
12. Reisenauer J. et al. Treatment of Postsurgical Chylothorax // Ann. Thorac. Surg.— 2018.— Vol. 105 (1).— P. 254–262. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.07.021.

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

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

Хилоторакс

Цель работы — определить и проанализировать на собственном опыте эффективные методы лечения хилоторакса.

Материалы и методы. За последние 15 лет на базе отделения хирургического лечения туберкулеза и инвазивных методов диагностики ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины» было пролечено 21 больного с диагнозом хилоторакс. Среди

сопутствующей патологии чаще диагностировались следующие заболевания: ишемическая болезнь сердца — 5 (23,8 %) случаев, гинекологические заболевания — 7 (32,9 %), ожирение — 4 (18,8 %).

Результаты и обсуждение. Был проведен анализ, который позволяет сделать вывод, что чаще всего (10 (47,6 %) случаев) хилоторакс был диагностирован у женщин как проявление лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ). Необходимо отметить, что в 4 (36,3 %) пациенток диагноз ЛАМ был установлен только путем биопсии легкого. В 2 (18,1 %) женщин хилоторакс носил двусторонний характер. В 6 (54,5 %) случаях в анамнезе или при поступлении в стационар имел место спонтанный пневмоторакс (характерный диагностический признак ЛАМ).

Второе место среди причин хилоторакса заняло выполнение внутригрудной лимфодиссекции во время операции по поводу рака легкого. Во всех 3 (14,2 %) случаях больным была выполнена левосторонняя пульмонэктомия. Хилоторакс, как правило, развивался примерно на 5–7-й день, что совпадало с мобилизацией пациентов и восстановлением полноценного питания. У 2 (9,5 %) пациентов причиной хилоторакса было повреждение грудного протока при нейрохирургическом вмешательстве через трансплевральный доступ. Такой хилоторакс характеризуется агрессивным течением, быстро приводит к истощению пациента и требует немедленного оперативного вмешательства по перевязке грудного протока ниже уровня повреждения. У 2 (9,5 %) пациентов хилоторакс был одним из проявлений идиопатической оссификации легких. Необходимо отметить, что диагноз оссификации легких был установлен только после гистологического исследования биоптата, тогда как госпитализировались такие больные в клинику с диагнозом рецидивирующего плеврита. В обоих случаях удалось достигнуть прекращения лимфорей путем применения парietальной плеврэктомии и консервативной терапии. Особенностью данных больных является тот факт, что даже при ликвидации хилоторакса в них оставались умеренные проявления дыхательной недостаточности.

Хилоторакс при лимфопролиферативных заболеваниях в 2 (9,5 %) случаях был результатом распространенности онкологического процесса, а потому после его диагностики проводились только плевральные пункции и симптоматическое лечение. Достичь полного прекращения лимфорей не удалось ни в коем случае.

У 1 (4,7 %) пациентки наблюдался идиопатический правосторонний рецидивирующий хилоторакс на фоне умеренно выраженной внутригрудной лимфаденопатии. Видеоторакоскопическая биопсия внутригрудных лимфатических узлов была дополнена парietальной плеврэктомией. Это дало возможность достичь надежного прекращения лимфорей, однако по данным патогистологического исследования в лимфатических узлах были представлены только реактивные неспецифические изменения.

Еще в 1 (4,7 %) случае на 4 сутки после правосторонней парietальной плеврэктомии по поводу хронического туберкулеза плевры развилась лимфорей на стороне операции. Непродолжительная консервативная терапия дала возможность добиться положительного результата.

Таким образом, общая эффективность лечения такого патологического состояния, как хилоторакс, составила 85,7 %.

Выводы. Хилоторакс является сложной медицинской проблемой, эффективное решение которой зависит от комплекса консервативных и хирургических методов лечения. Чаще всего причиной хилоторакса есть лимфангиолейомиоматоз (47,6 %). Общая эффективность лечения хилоторакса в клинике составляет 85,7 %.

Ключевые слова: хилоторакс, оссификация, плеврэктомия, лимфангиолейомиоматоз.

M.S. Opanasenko, B.M. Konik, S.M. Belokon, O.V. Tereshkovich, L.I. Levanda, S.M. Shalagay,

M.I. Kalenychenko, M.Yu. Shamray, V.I. Lysenko

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

Chylothorax

Objective — to determine and analyze, on our own experience, effective methods of treating chylothorax.

Materials and methods. For the last 15 years on the basis of the department of surgical treatment of tuberculosis and invasive diagnostic methods of the SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine» was treated 21 patients with a diagnosis of chylothorax. Among the concomitant pathologies, the following diseases were most often diagnosed: ischemic heart disease 5 (23.8 %) cases, gynecological diseases 7 (32.9 %), obesity 4 (18.8 %).

Results and discussion. An analysis was performed, which allows us to conclude that most often (10 cases, 47.6 %) chylothorax was diagnosed in women as a manifestation of lymphangiomyomatosis (LAM). It should be noted that in 4 (36.3 %) patients, LAM was diagnosed only by lung biopsy. In 2 (18.1 %) women, chylothorax was bilateral. In 6 (54.5 %) cases, a history of spontaneous pneumothorax (a characteristic diagnostic sign of LAM).

The second place among the causes of chylothorax was by intrathoracic lymph node dissection during surgery for lung cancer. In all 3 (14.2 %) cases, the patients underwent leftsided pneumectomy. Chylothorax usually developed by about 5–7 days, which coincided with the mobilization of patients and the restoration of adequate nutrition. In 2 (9.5 %) patients, the cause of chylothorax was damage to the thoracic duct during neurosurgical intervention through the transpleural approach. Such chylothorax is characterized by an aggressive course, quickly leads to exhaustion of the patient and requires immediate surgical intervention to ligate the thoracic duct below the level of injury. In 2 (9.5 %) patients, chylothorax was one of the manifestations of idiopathic pulmonary ossification. It should be noted that the diagnosis of pulmonary ossification was established only after a histological examination of a biopsy specimen, while such patients were admitted to the clinic with a diagnosis of recurrent pleurisy. In both cases, it was possible to achieve cessation of lymphorrhea by using parietal pleurectomy and conservative therapy. A feature of these patients is the fact that even with the elimination of chylothorax, moderate manifestations of respiratory failure remained in them.

Chylothorax in lymphoproliferative diseases — in 2 cases (9.5 %) was the result of the prevalence of the oncological process, and therefore after its diagnosis, only pleural punctures and symptomatic treatment were performed. In no case was it possible to achieve complete cessation of lymphorrhea.

In 1 (4.7 %) patient, idiopathic rightsided recurrent chylothorax was observed with moderate hilar lymphadenopathy. Videothoracoscopic biopsy of the intrathoracic lymph nodes was supplemented with parietal pleurectomy. This made it possible to achieve a reliable cessation of lymphorrhea, however, according to the data of a histopathological study, only reactive nonspecific changes were presented in the lymph nodes.

In another 1 (4.7 %) case, on the 4th day after rightsided parietal pleurectomy for chronic pleural tuberculosis, lymphorrhea developed on the side of the operation. Shortterm conservative therapy made it possible to achieve a positive result.

Thus, the overall effectiveness of the treatment of such a pathological condition as chylothorax was 85.7 %.

Conclusions. Chylothorax is a complex medical problem, the effective solution of which depends on a complex of conservative and surgical methods of treatment. The most common cause of chylothorax is lymphangiomyomatosis (47.6 %). The overall effectiveness of chylothorax treatment in the clinic is 85.7 %.

Key words: chylothorax, ossification, pleurectomy, lymphangiomyomatosis.

Контактна інформація:

Білоконь Сергій Миколайович, лікар-хірург відділення хірургічного лікування туберкульозу і неспецифічних захворювань легень, ускладнених гнійно-септичними інфекціями
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
E-mail: bilokon@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 11 травня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Опанасенко М.С., Конік Б.М., Білоконь С.М., Терешкович О.В., Леванда Л.І., Шалагай С.М., Калениченко М.І., Шамрай М.Ю., Лисенко В.І. Хілоторакс // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2021. – № 2. – С. 31–38. doi: 10.30978/ТБ-2021-2-31.
- Opanasenko MS, Konik BM, Belokon SM, Tereshkovich OV, Levanda LI, Shalagai SM, Kalenychenko MI, Shamrai MY, Lysenko VI. Chylothorax [in Ukrainian]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021;2:31-38. doi:10.30978/ТБ-2021-2-31.



І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, С.О. Голубничий, С.Я. Пак, В.Я. Пак
Сумський державний університет

Гемопневмоторакс і пневмоторакс як ускладнення COVID-19 (випадки з практики)

Наслідки пандемії COVID-19 людство ще достеменно не оцінило. Оскільки вірус уражує переважно ендотелій судин, ускладнення можуть зачепити всі органи і системи. Найпоширенішими ознаками захворювання бувають задишка різного ступеня і слабкість. Задишка зумовлюється гіпоксемією і гіпоксією. Об'єктивним виявом гіпоксії є рівень насичення крові киснем. При його значенні до 92–90 % виникає потреба в кисневій терапії. Найчастішими ускладненнями COVID-19 вважаються пневмонія (15,7–100 %), гострий респіраторний дистрес-синдром (3–90 %), ураження серця і печінки (4–53 %). Тому перш за все необхідно запобігти розвитку саме цих ускладнень. Головним візуальним виявом ускладненого перебігу вважають дані спіральної комп'ютерної томографії, яку проводять на 12–18-у добу лікування. Але за цей час можуть розвинути також інші ускладнення – синдром плеврального випоту, пневмоторакс, гемоторакс, піопневмоторакс. Їхня діагностика в умовах кисневої терапії і штучної вентиляції легень (ШВЛ) дуже складна, що й визначає актуальність проблеми.

Мета роботи – поділитися досвідом несвоєчасної діагностики ускладнень за типом пневмотораксу і гемопневмотораксу.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебували троє хворих на COVID-19. У двох хворих інфекція була ускладнена пневмотораксом, в одного – гемопневмотораксом. Обстеження проводили за стандартними клінічними методами із застосуванням променевих методів та пульсоксиметрії.

Результати та обговорення. Консультації співробітників кафедри з приводу порушення зовнішнього дихання і гіпоксії із застосуванням фізикальних методів дали змогу констатувати ускладнення. Усім хворим виконано дренування плевральної порожнини на тлі ШВЛ. У одного із цих хворих підтверджено гемопневмоторакс. Цей хворий вижив. Інші двоє померли.

Висновки. При динамічному спостереженні хворих на COVID-19 з ознаками гіпоксії фізикальні методи обстеження (пальпація і перкусія) треба регулярно застосовувати не менше ніж 3 рази на добу та за показаннями. Для підтвердження ускладнення достатньо ультразвукової діагностики або оглядової рентгенографії.

Ключові слова

COVID-19, пневмоторакс, фізикальні методи дослідження.

У процесі еволюції людству доводилося долати різноманітні хвороби. Найбільш грізними поміж них були і залишаються інфекційні ускладнення, які нерідко призводили до смертельних наслідків. Пандемія сторічної давнини забрала 40 млн населення планети – мова йде про пандемію «іспанки». Сьогодні її молодша сестра – коронавірусна інфекція – поширилася

по всьому світу, змінивши ритм життя людей в усіх країнах. Її попередницю SARS-CoV, що зачепила Китай і низку інших країн Південно-Східної Азії (2002–2004 рр.), було ліквідовано з летальністю 10,9 % [1, 3]. Хворобу, подібну до SARS, через 10 років було зафіксовано в Саудівській Аравії під назвою MERS-CoV із летальністю 34,4 % [4, 5, 7]. Ще через 10 років у Китаї зафіксовано новий тип коронаінфекції – COVID-19. Якими будуть наслідки цієї пандемії, побачимо після її зупинення. Але сьогодні вже можна гово-

© Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2021

© І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, С.О. Голубничий, С.Я. Пак, В.Я. Пак, 2021

рити, що можливі наслідки цієї інфекції людство явно недооцінило.

Вивчивши і проаналізувавши значний за обсягом публікаційний матеріал, присвячений цій проблемі, В.І. Трихліб наводить можливі ускладнення та їхню частоту: пневмонії — у 15,7–100 % випадків, гострий респіраторний дистрес-синдром — 3–90 %, ураження серця і печінки — 4–53 %, панкреатит, тромбоз глибоких вен, тромбоемболії — до 31 %, коагулопатії — до 38 %, анемії — до 15 %, ураження нирок — 3–8 %, сепсис — 4–8 %, церебро-неврологічні ураження — 6–10 %, патологічні зміни у вагітних — 10 % [2]. Поміж клінічних виявів, які супроводжують коронавірусну інфекцію, найчастіше трапляються порушення забезпечення організму киснем — гіпоксемія, гіпоксія, — які, як відомо, стосуються переважно пневмонії, гострого респіраторного дистрес-синдрому та легеневої тромбоемболії. Саме ці ускладнення перш за все у полі зору більшості лікарів, коли у пацієнта з'являються ознаки кисневого голодування (насичення крові киснем 92–90 %). Разом з тим головним візуальним виявом ускладненого перебігу інфекції COVID-19 вважають дані спіральної комп'ютерної томографії (СКТ), яку виконують до чи відразу після госпіталізації. Наступне таке обстеження виконують через 2–3 тиж. У цей час провідним візуальним контролем залишається пульсоксиметрія. Залежно від її показів лікар коригує об'єм інфузійної терапії. Стрімке зниження насичення організму хворого киснем є реакцією серцево-судинної системи на інтоксикацію. Але ж киснева недостатність можлива не лише з наведених вище причин. Такими можуть бути синдром плеврального випоту, пневмоторакс, гемоторакс. До того ж ці зміни можуть локалізуватися і в контралатеральному гемітораксі.

Наведені патологічні синдроми можуть розвинути в будь-який час після первинної візуалізації легень за допомогою СКТ. Їх можна не помітити при аускультативній хворого. Тому проблема вчасного діагностування таких ускладнень є дуже актуальною.

Мета роботи — поділитися спостереженнями пневмотораксу і гемопневмотораксу у хворих на COVID-19, які було діагностовано несвоєчасно, і націлити медичну спільноту на можливості запобігти таким помилкам.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували троє хворих на COVID-19, у яких розвинулися ускладнення за типом гемопневмотораксу і пневмотораксу. Ускладнення діагностували запізно, що й стало причиною несприятливих наслідків.

Перший клінічний випадок. Хворий С., 56 років, мешканець міста, службовець. Захворів 21.09.2020 р., коли надвечір з'явилася слабкість, покашлювання. Через 4 дні відчув втрату нюху, під вечір температура тіла підвищилася до 39,7 °С, з'явився холодний піт, підсилювався кашель. Попри приймання антипіретиків температура утримувалася в межах 39–40 °С. Наступного дня виконано полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), яка виявилася позитивною на SARS-CoV-2. Відразу виконано комп'ютерну томографію (КТ), яка констатувала двобічну нижньочасткову пневмонію. Хворого госпіталізовано в інфекційне відділення. Лікувальний алгоритм включав лораксон, моксифлоксацин, дексаметазон (4 мг внутрішньом'язово), «Клексан» (4000 МО, шприц 0,4), відхаркувальні засоби, антипіретики. Попри лікування стан поступово погіршувався — збільшилася задишка. З огляду на низьку сатурацію крові киснем (89–91 %) через 3 доби від початку лікування розпочато кисневу терапію через кисневий концентратор; збільшено дозу дексаметазону (8 мг), замість лораксону призначено лінезолід (600 мг на добу). Через 2 доби температура майже нормалізувалася, загальний стан дещо покращився, але залишався надсадний кашель. З огляду на гіпоксемію хворого залишили на кисневій терапії.

На 18-у добу від початку захворювання вранці, після відвідин туалету, з'явився сильний біль у правій половині грудної клітки, посилювалися відчуття нестачі повітря, холодний піт, серцебиття; поступово біль змістився до середніх відділів грудної клітки за груднину. Запідозрено інфаркт міокарда, ТЕЛА. Виконано ЕКГ, проведено консультацію кардіолога. Інфаркт міокарда і тромбоемболію легеневої артерії не підтверджено. Артеріальний тиск (АТ) — 70/40 мм рт. ст., пульс аритмічний — 110–120 за 1 хв. До інвазійних заходів долучено альбумін, реополіглокін, спазмолітики, дозу «Клексану» подвоєно. Через 12 год після нападу болю і посилення задухи пройдено консультацію співробітників кафедри. Під час огляду хворого із застосуванням фізикальних методів дослідження (пальпація і перкусія!) встановлено наявність правобічного пневмотораксу. Одразу виконано оглядову рентгенографію пересувним апаратом, підозру підтверджено. Уже через 15 хв було виконано дренування правої плевральної порожнини за Субботінім—Бюлау. У процесі дренування під воду виділилося під напругою повітря, потім — у кількості 650 мл геморагічна рідина із Нв 58 г/л. Стан хворого суттєво покращився: зменшилася задишка, серцебиття, «підсохли» шкірні покриви, АТ підвищився до 105/70 мм рт. ст., пульс — 88–92 за 1 хв.

До ранку дренаж за Субботіним—Бюлау «не працював». Після деякого зміщення дренажної трубки (підтягування) відійшов геморагічний випіт (300 мл) без гемоглобіну. Проте у хворого з'явився біль у правій половині грудної клітки і у правому плечовому поясі. Запідозрено подразнення діафрагми дренажем, який було зміщено. Після знеболювальних засобів біль «заспокоївся». По дренажу виділялося до 100 мл серозного випоту протягом доби, з огляду на що дренажну трубку видалено. Плевральна пункція: у кількох місцях із «довидаленням» серозного випоту і домішками гемолізованої крові. Через 8 днів після видалення дренажу виконано контрольну рентгенографію і УЗД. Легеня відтиснута до середостіння і склепіння плеври осумкуванням (гематома?), дані щодо наявності повітря у плевральних порожнинах відсутні. З огляду на рентгенологічні дані та анемію (еритроцити — $3,3 \cdot 10^{12}/л$, Hb — 92 г/л) з приводу осумкованої гематоми виконано відеоасистовану торакаоскопію (ВАТС), у процесі якої підтверджено згорнуту гематому у паравертебральному відділі та у великій міжчастковій борозні. Гематому видалено кускуванням, плевральну порожнину промито антисептиками, дренажно трьома дренажами. Через 2 доби легень розправилася, дренажі видалено.

Другий клінічний випадок. Хворий М., 58 років, лікар за фахом, занедужав у кінці вересня. Захворювання відразу супроводжувалося задишкою. Діагноз вірусної інфекції підтвердився шляхом ПЛР. Виконана СКТ установила наявність двобічної вогнищевої пневмонії на рівні 48 %. Оскільки оксигенація склала 88 %, хворому призначено оксигенотерапію. Протягом 5 днів стан хворого не покращувався, оксигенація зменшувалася. Виконано оглядову рентгенографію грудної клітки, яка встановила наявність повітря у правій плевральній порожнині, що відтиснувало легень до середостіння. Проведено негайне дренажування плевральної порожнини. Виділилися повітря і випіт серозно-геморагічного характеру. Повітря продовжувало виділятися протягом доби, але стан хворого не покращувався, і на тлі явищ наростання серцевої недостатності хворий помер.

Третій клінічний випадок. Хворий К., 58 років, із правобічною локалізацією спонтанного пневмотораксу. Ускладнення встановлено на 9-й день спостереження. Після дренажування хворий помер через 2 доби.

Результати та обговорення

COVID-19-інфекція у трьох хворих розпочалася типово. Уже на третій-четвертий день до COVID-19 приєдналася двобічна пневмонія, яку у всіх хворих підтверджено шляхом КТ. Майже

відразу почала розвиватися дихальна недостатність, у зв'язку з чим їх було госпіталізовано на 2-у і 3-ю добу з явищами двобічної пневмонії і дихальної недостатності. Хворим призначено рекомендовані антибіотики і протизапальні препарати на тлі кисневої терапії. Як завжди, променевий фахівець після свого висновку зробив приписку стосовно динамічного контролю через 15–18 днів (хотілося б зауважити, що рекомендувати динамічний контроль це правильно, але хто цього не знає?!). Проте вказувати строки такого контролю, на нашу думку, недоречно, оскільки ніхто не знає, коли для цього виникне потреба. А «зв'язувати руки» лікарю саме цим строком не лише не коректно, а й юридично неприпустимо. Особливо це стосується захворювань, подібних до SARS-COVID-19. Не будемо перелічувати чинники, які можуть ініціювати потребу у «позачерговому» променевому дослідженні. Дихальна недостатність, яка розпочалася на 5–9-у добу захворювання і поступово посилювалася, змусила під'єднати хворих до централізованого киснепостачання. Яким був супутній діагноз, окрім основного? Зрозуміло — гіпоксія. Проте відомо, що причиною гіпоксемії — гіпоксії може бути не лише поширення запального легеневого процесу на більшу площу легень. До неї можуть призвести мікроемболія малого кола кровообігу чи тромбоз різної поширеності, ураження серця чи серцевої сумки (перикарду), медіастиніт, пневмоторакс, синдром плеврального випоту. У трьох хворих потреба в контрольному променевому дослідженні виникла і посилювалася від перших днів госпіталізації. Але ж фізикальні методи дослідження в лікарнях ніхто не відміняв. Виконувати ж пальпацію і перкусію (!) грудної клітки потрібно щоденно, одночасно з аускультатцією. Якби це робилося регулярно, пневмоторакс було б діагностовано в усіх хворих і без динамічного променевого дослідження, без доведення хворих до критичного стану. Загальний стан хворих погіршувався внаслідок пневмотораксу, зміщення середостіння та тиснення порожнистих вен, що сприяло гіпоксії і серцевій недостатності. До того ж внутрішньоплевральна кровотеча доповнювала респіраторну гіпоксію в першого хворого гіпоксією гемічного і циркуляторного характеру. Лише консультація торакального хірурга дала змогу усунути зазначений недолік у першого хворого, а у двох інших — тимчасово, оскільки тривала гіпоксія виснажила резервні можливості серця.

Променеве обстеження таких хворих за типом КТ недоцільне, оскільки дуже ресурсоємне, клопітке (а хворий тяжкий), значно і невиправдано збільшується променеве навантаження, що не

відповідає рекомендаціям «глобального посібника» [6].

На нашу думку, такі ускладнення трапляються значно частіше і, ще більше, вони можуть стати причиною смерті хворих, яка часто не верифікується, оскільки причина летальності (поліорганна чи серцева недостатність), з одного боку, ніби зрозуміла, а з іншого — у таких випадках розтин часто не виконують з різних причин (морально-етичних, релігійних тощо), що не сприяє верифікації причин смерті.

Висновки

Враховуючи отриманий сумний досвід, вважаємо, що до алгоритму досліджень хворих на

COVID-19 необхідно імперативно долучити дво-, триразове фізикальне обстеження хворих протягом доби, у зв'язку із ризиком розвитку саме пневмотораксу. А за наявності дихальної недостатності — ще частіше, вирішуючи на цій підставі необхідність екстреного УЗД чи оглядової рентгенографії, а не КТ. Переводити хворого на ШВЛ без такого дослідження неприпустимо, оскільки, покращивши стан хворого на деякий час, ШВЛ лише пришвидшить фінал, «перевівши» відкритий пневмоторакс у напружений. Цілеспрямоване вивчення хворих на COVID-19 фізикальними методами на предмет можливого пневмотораксу, особливо за наявності чи при наростаючій дихальній недостатності, не просто бажане, а обов'язкове.

Джерело фінансування: роботу виконано за кошти державного бюджету.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — І.Д. Дужий; збір матеріалу — І.Д. Дужий, С.Я. Пак, В.Я. Пак; обробка матеріалу, написання тексту — І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, С.О. Голубничий; редагування тексту — І.Д. Дужий.
Етичні аспекти. Дослідження пройшло розгляд Комітетом з етики при медичному інституті СумДУ, витяг з протоколу № 2 від 05.04.2021 р.

Список літератури

1. Комісаренко С.В. Половання вчених на коронавірус SARS-CoV-2, що викликає COVID-19: наукові стратегії подолання пандемії // Вісн. НАН України.— 2020.— № 8.— С. 29–71. doi: 10.15407/vsn2020.08.029.
2. Трихліб В.І. Ускладнення у хворих на COVID-19 // Інфекційні хвороби.— 2020.— № 1 (99).— С. 37–46. doi: 10.11603/1681-2727.2020.1.11097.
3. Chih-Cheng Laia, Tzu-Ping Shihb, Wen-Chien Koc et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges // Int. J. Antimicrob. Agents.— 2020.— Vol. 55 (3).— P. 9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
4. Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong 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.
5. Singhal Tanu. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19) // Indian J. Pediatr.— 2020.— Vol. 87 (4).— P. 281–286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
6. Use of chest imaging in COVID-19: a rapid advice guide. [Internet].— Geneva: World Health Organization, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/use-of-chest-imaging-in-covid-19>.
7. 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. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.004.

И.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, С.А. Голубничий, С.Я. Пак, В.Я. Пак
Сумский государственный университет

Гемопневмоторакс и пневмоторакс как осложнения COVID-19 (случаи из практики)

Последствия пандемии COVID-19 человечество в целом еще не оценило. Поскольку вирус поражает преимущественно эндотелий сосудов, осложнения могут задеть все органы и системы. Наиболее распространенными признаками заболевания бывают одышка разной степени и слабость. Одышка обусловлена гипоксемией и гипоксией. Объективным проявлением гипоксии бывает уровень насыщения крови кислородом. При его значении до 92–90 % возникает потребность в кислородной терапии. Наиболее частыми осложнениями COVID-19 считается пневмония (15,7–100 %), острый респираторный дистресс-синдром (3–90 %), поражения сердца и печени (4–53 %). Поэтому в первую очередь необходимо предотвратить развитие именно этих осложнений. Главным визуальным проявлением осложненного течения считают данные спиральной компьютерной томографии, которая проводится на 12–18-е сутки лечения. Но за это время может возникнуть ряд осложнений, среди них — синдром плеврального выпота, пневмоторакс, гемоторакс, пиопневмоторакс. Диагностировать осложнения в условиях кислородной терапии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) очень сложно, что и определяет актуальность проблемы.

Цель работы — поделиться опытом несвоевременной диагностики осложнений по типу пневмоторакса и гемопневмоторакса.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням перебували троє хворих COVID-19, ускладненим у 2 хворих пневмотораксом, у 1 – гемопневмотораксом. Обстеження проводили стандартними клінічними методами з використанням лучевих методів і пульсоксиметрії.

Результати і обговорення. Консультації співробітників кафедри по приводу порушення зовнішнього дихання і гіпоксії з використанням фізикальних методів дозволили констатувати ускладнення. Всім хворим виконано дренирування плевральної порожнини на фоні ІВЛ. У одного з цих хворих підтверджено гемопневмоторакс. Цей хворий вижив, двоє інших померли.

Висновки. При динамічному спостереженні хворих COVID-19 з ознаками гіпоксії фізикальні методи обстеження (пальпація і перкусія) повинні регулярно застосовуватися не менше 3 разів на добу і за показаннями. Для підтвердження ускладнення достатньо УЗІ або обзорної рентгенографії.

Ключові слова: COVID-19, пневмоторакс, фізикальні методи дослідження.

I.D. Duzhyi, G.P. Oleshchenko, S.O. Holubnychyi, S.Ya. Pak, V.Ya. Pak
Sumy State University, Sumy, Ukraine

Hemopneumothorax and pneumothorax as complication of COVID-19 (cases from practice)

There are two types of coronavirus infection: SARS-CoV and MERS-CoV. The following coronavirus infection, COVID-19, has been reported in China. The disease has spread rapidly around the world, changing the rhythm of life in most countries. The consequences of this infection have not been fully appreciated by humanity as a whole. Because the virus mainly affects the vascular endothelium, complications can affect all organs and systems. The most common sign of the disease is shortness of breath and weakness. Shortness of breath is caused by hypoxemia and hypoxia. An objective manifestation of hypoxia is the level of oxygen saturation of the blood. When its value is less than 92–90 %, there is a need for oxygen therapy. The most common complications of COVID-19 are pneumonia (15.7–100 %), acute respiratory distress syndrome (3–90 %), and heart and liver damage (4–53 %). Given this, the attention of doctors is focused on the possibility of these complications. Traditionally, visual inspection (CT) is performed on days 12–18 of treatment. During this period, a number of complications can occur. Among the latter, which are manifested by shortness of breath, maybe pleural effusion syndrome, pneumothorax, hemothorax, pyopneumothorax. It is challenging to diagnose complications in the conditions of oxygen therapy and artificial ventilation, which determines the problem's urgency.

Objective – is the need to share the experience of untimely diagnosis of complications such as pneumothorax and hemopneumothorax.

Materials and methods. There were three patients with COVID-19, complicated in two patients with pneumothorax, in one - hemopneumothorax under our supervision. Examinations were performed according to standard clinical methods using radio methods and pulse oximetry.

Results and discussion. Consultations of the department staff on external respiratory disorders and hypoxia with the use of physical methods allowed to state complications. All patients underwent drainage of the pleural cavity on the background of mechanical ventilation. Hemopneumothorax was confirmed in one of these patients. This patient survived. The other 2 died.

Conclusions. At active supervision of patients with COVID-19 with hypoxia signs, physical methods of inspection (palpation and percussion) should be applied regularly, not less than three times a day, and according to indications. Ultrasound or examination radiography is enough to confirm the complication.

Key words: COVID-19, pneumothorax, physical research methods.

Контактна інформація:

Дужий Ігор Дмитрович, д. мед. н., проф., акад. АН ВШ України, зав. кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерапії
<http://orcid.org/0000-0002-4995-0096>
40000, м. Суми, вул. Гамалея, 1/39
E-mail: gensurgery@med.sumdu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 13 квітня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Дужий І.Д., Олещенко Г.П., Голубничий С.О., Пак С.Я., Пак В.Я. Гемо-пневмоторакс і пневмоторакс як ускладнення COVID-19 (випадки з практики) // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2021. – № 2. – С. 39–43. doi: 10.30978/TB-2021-2-39.
- Duzhyi ID, Oleshchenko GP, Holubnychyi SO, Pak SYa, Pak VYa. Hemopneumothorax and pneumothorax complication of COVID-19 (cases from practice) [in Ukrainian]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021;2:39-43. doi:10.30978/TB-2021-2-39.



L. DuBuske¹, L. Todoriko², H. Koval², S. Yuriev³,
I. Semianiv², N. Pashkovska², O. Shevchenko⁴

¹ The George Washington University School of Medicine, Washington, DC, USA

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Asthma and allergy practice and COVID-19: a review. Part I

According to the US Centers of Disease Control and Prevention (CDC), patients with asthma and allergies are at particular risk during the current COVID-19 pandemic. The aggressive SARS-CoV-2 virus mainly infects the lungs, most patients with asthma have an increased risk of infection and are likely to have a potentially more severe course of COVID-19.

The purpose of the analysis presented in this paper is to assess and forecast the prospects for establishing control over asthma and allergic diseases in a pandemic COVID-19.

According to the IPCRG, patients with asthma may not always be able to differentiate between asthma attacks and COVID-19 infection due to the similarity of respiratory symptoms. This leads to untimely care for SARS-CoV-2 and/or discontinuation of asthma treatment, which can have serious consequences. An important problem for practitioners is that patients with bronchoobstruction and allergy syndrome are often afraid of the risk of seeking medical attention during a COVID-19 pandemic and may confuse allergic symptoms with symptoms of coronavirus infection.

The U.S. Centers of Disease Control and Prevention has identified algorithms for providing non-COVID-19 care during a pandemic: to quickly detect and respond to an increase in COVID-19 cases among patients with asthma; provide assistance in the safest way; keep in mind that services may need to be gradually expanded.

Key words

Asthma, allergy, COVID-19, SARS-CoV-2, inflammation, glucocorticoids.

People with moderate to severe asthma may be at higher risk of getting very sick from COVID-19. COVID-19 can affect your nose, throat, lungs (respiratory tract); cause an asthma attack; and possibly lead to pneumonia and acute respiratory disease [1, 17].

How to prepare for COVID-19: make sure that you have at least a 30-day supply of your medicines; take everyday precautions like washing your hands, avoiding close contact, and staying at least 6 feet (about 2 arm lengths) from other people; wear masks in public settings and when around people who don't live in your household; when out in public, keep away from others and avoid crowds; wash your hands often with soap and water for at least

20 seconds or use hand sanitizer that contains at least 60 % alcohol; avoid cruise travel and non-essential air travel; during a COVID-19 spread (outbreak) in your community, stay home as much as possible to reduce your risk of being exposed; if someone in your home is sick, have them stay away from the rest of the household to reduce the risk of spreading the virus in your home [3].

Follow your asthma action plan [2, 4]:

1. Keep your asthma under control by following your asthma action plan.
2. Avoid your asthma triggers.
3. Continue current medications, including any inhalers with steroids in them («steroids» is another word for corticosteroids). Know how to use your inhaler.
4. Do not stop any medications or change your asthma treatment plan without talking to your healthcare provider.

© Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2021

© Л. ДюБаске, Л.Д. Тодоріко, Г.Д. Коваль, С.Д. Юр'єв,
І.О. Сем'янів, Н.В. Пашковська, О.С. Шевченко, 2021

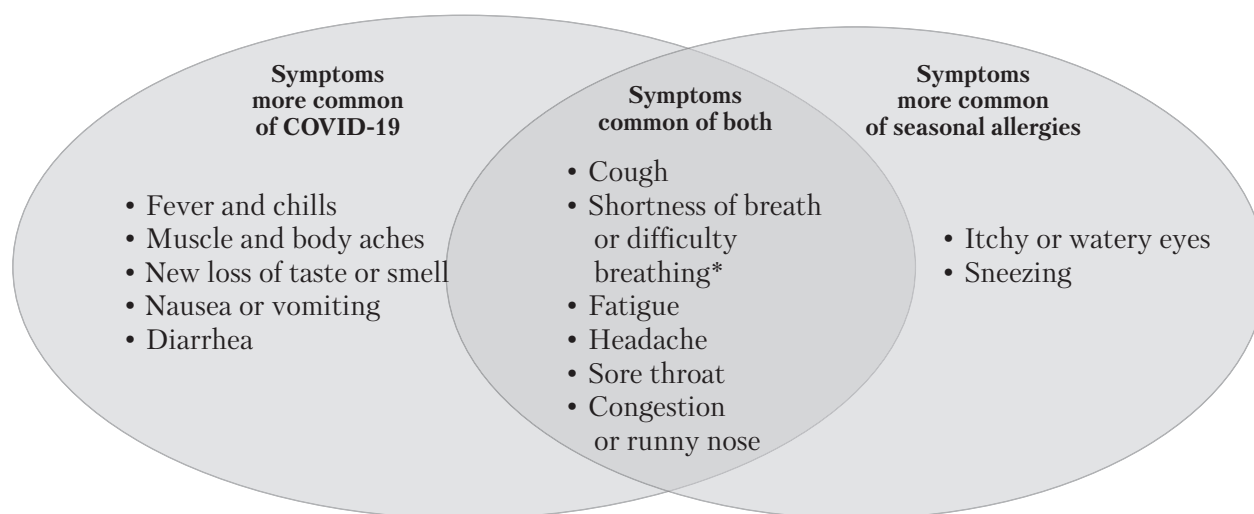


Fig. 1. Venn diagram of the overlap of COVID-19 symptoms with seasonal allergy symptoms [5]

5. Talk to your healthcare provider, insurer, and pharmacist about creating an emergency supply of prescription medications, such as asthma inhalers. Make sure that you have 30 days of non-prescription medications and supplies on hand in case you need to stay home for a long time.
6. Take steps to help yourself cope with stress and anxiety.
7. As more cases of COVID-19 are discovered and our communities take action to combat the spread of disease, it is natural for some people to feel concerned or stressed. Strong emotions can trigger an asthma attack.

Follow the recommendations below to reduce your chance of an asthma attack while disinfecting to prevent COVID-19 [10]. If you have asthma — ask an adult without asthma to clean and disinfect surfaces and objects for you. Stay in another room when cleaners or disinfectants are being used and right after their use. Use only cleaning products you must use. Some surfaces and objects that are seldom touched may need to be cleaned only with soap and water. Make a list of the urgent care or health facilities near you that provide nebulizer/asthma treatments. Keep it close to your phone. If you have an asthma attack, move away from the trigger such as the disinfectant or the area that was disinfected. Follow your Asthma Action Plan. Call 911 for medical emergencies (Fig. 1) [5].

Higher airborne pollen concentrations correlated with increased SARS-CoV-2 infection rates, as evidenced from 31 countries.

Pollen exposure weakens the immunity against certain seasonal respiratory viruses by diminishing the antiviral interferon response [14, 20]. Here we investigate whether the same applies to the pandemic severe acute respiratory syndrome corona-

virus 2 (SARS-CoV-2), which is sensitive to antiviral interferons, if infection waves coincide with high airborne pollen concentrations. Our original hypothesis was that more airborne pollen would lead to increases in infection rates. To examine this, we performed a cross-sectional and longitudinal data analysis on SARS-CoV-2 infection, airborne pollen, and meteorological factors. Our dataset is the most comprehensive, largest possible worldwide from 130 stations, across 31 countries and five continents. To explicitly investigate the effects of social contact, we additionally considered population density of each study area, as well as lockdown effects, in all possible combinations: without any lockdown, with mixed lockdown — no lockdown regime, and under complete lockdown. We found that airborne pollen, sometimes in synergy with humidity and temperature, explained, on average, 44 % of the infection rate variability. Infection rates increased after higher pollen concentrations most frequently during the four previous days. Without lockdown, an increase of pollen abundance by 100 pollen/m³ resulted in a 4 % average increase of infection rates (Fig. 2) [7]. Lockdown halved infection rates under similar pollen concentrations [15].

As there can be no preventive measures against airborne pollen exposure, we suggest wide dissemination of pollen—virus coexposure dire effect information to encourage high-risk individuals to wear particle filter masks during high springtime pollen concentrations (Fig. 3) [7, 18].

Coexposure to airborne pollen enhances susceptibility to respiratory viral infections, regardless of the allergy status. We hypothesized this could be also true for SARS-CoV-2 infections. To investigate this, we tested for relationships between SARS-CoV-2

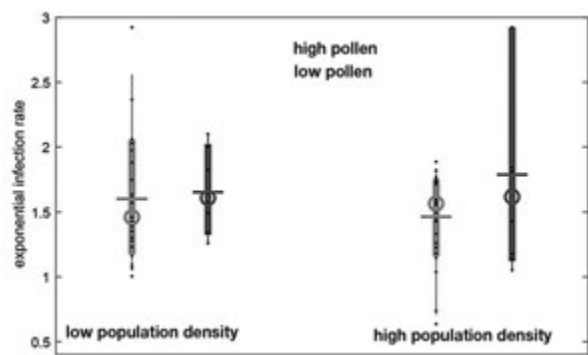


Fig. 2. SARS-CoV-2 infection rates are positively correlated with airborne pollen

Mean infection rate in the exponential phase for sites with low (< 1,000 inhabitants/km²) and high (≥ 1,000 inhabitants/km²) population density and for low (< 250 pollen/m³) and high (> 250 pollen/m³) average pollen concentration during the 2 wk of near-constant infection rate. Only the regions and time intervals with no lockdown were selected.

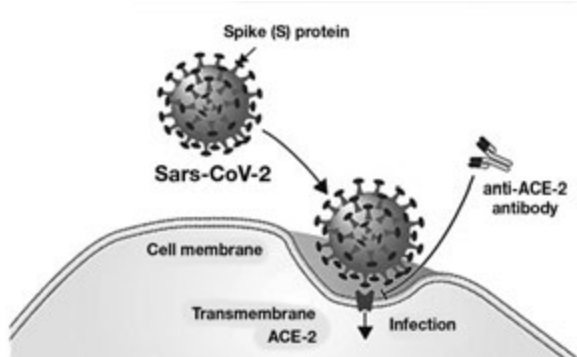


Fig. 4. ACE-2 is the host cell receptor responsible for mediating infection by SARS-CoV-2, the novel coronavirus responsible for coronavirus disease 2019 (COVID-19). Treatment with anti-ACE-2 antibodies disrupts the interaction between virus and receptor

infection rates and pollen concentrations, along with humidity, temperature, population density, and lockdown effects [4]. Our unique dataset derives from 130 sites in 31 countries and across five continents. We found that pollen, sometimes in synergy with humidity and temperature, explained, on average, 44 % of the infection rate variability (Fig. 4) [11]. Lockdown halved infection rates under similar pollen concentrations. As we cannot completely avoid pollen exposure,

we suggest wide dissemination of pollen-virus coexposure information to encourage high-risk individuals to wear particle filter masks during high springtime pollen concentrations (Fig. 5) [6].

The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend?

The renin angiotensin system consists of renin which catalyzes the conversion of angiotensinogen to angiotensin 1 (Ang 1) (Fig. 6) [9, 12].

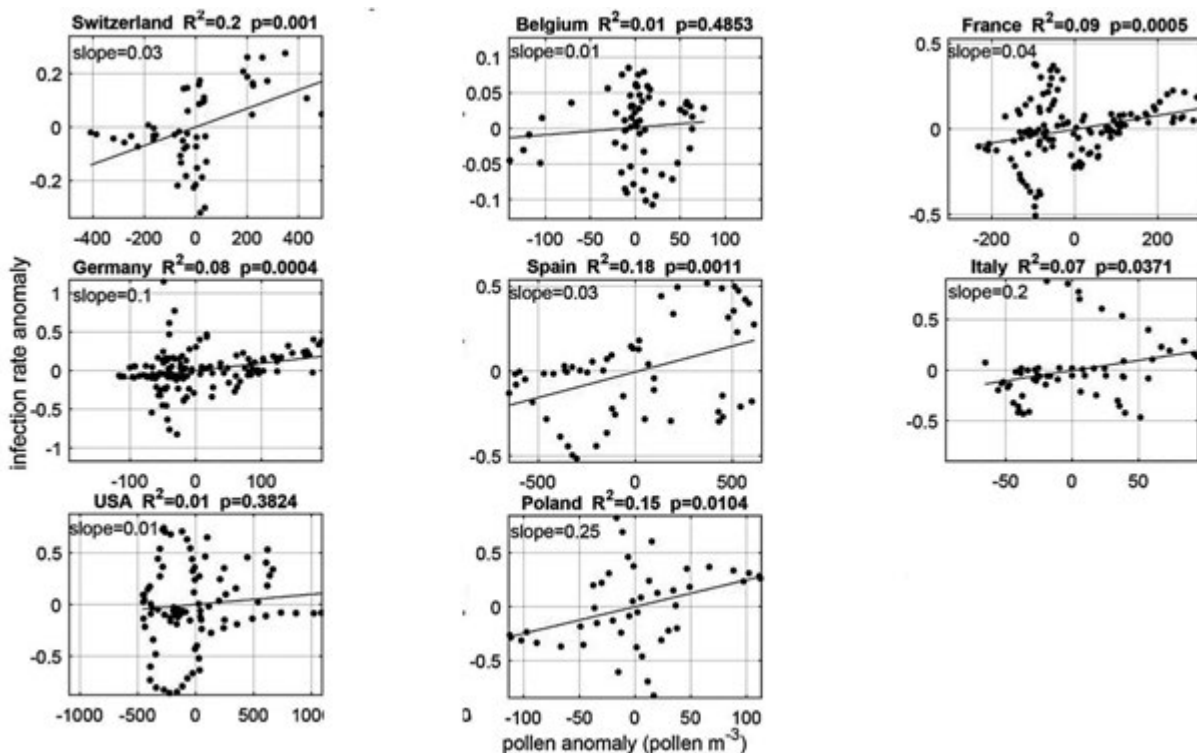


Fig. 3. SARS-CoV-2 infection rates are positively correlated with pollen concentrations in a longitudinal data analysis

Per site, anomalies of infection rates are plotted against anomalies in pollen concentrations (blue dots). The slope of the regression line represents the magnitude of the sensitivity of infection rates to pollen concentrations (infection rate per 100 pollen/m³). Note the different scales in the panels, both in x axes and y axes. Only the regions from the geographically large or the bioclimatically diverse countries are analyzed here.

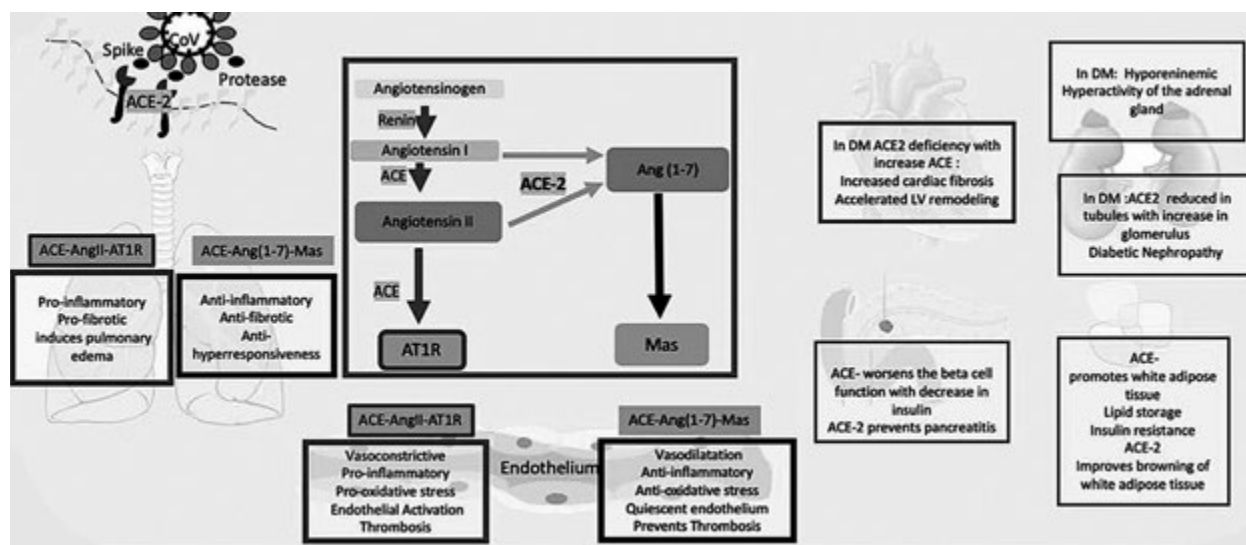


Fig. 5. Schematic Representation to show the renin angiotensin system in diabetes and the interaction of the SARS-CoV-2 with the ACE-2

The SARS-CoV-2 interacts with the ACE-2 through the spike proteins after priming by tissue serine proteases. It uses the ACE-2 protein to enter the alveolar cells in the lungs.

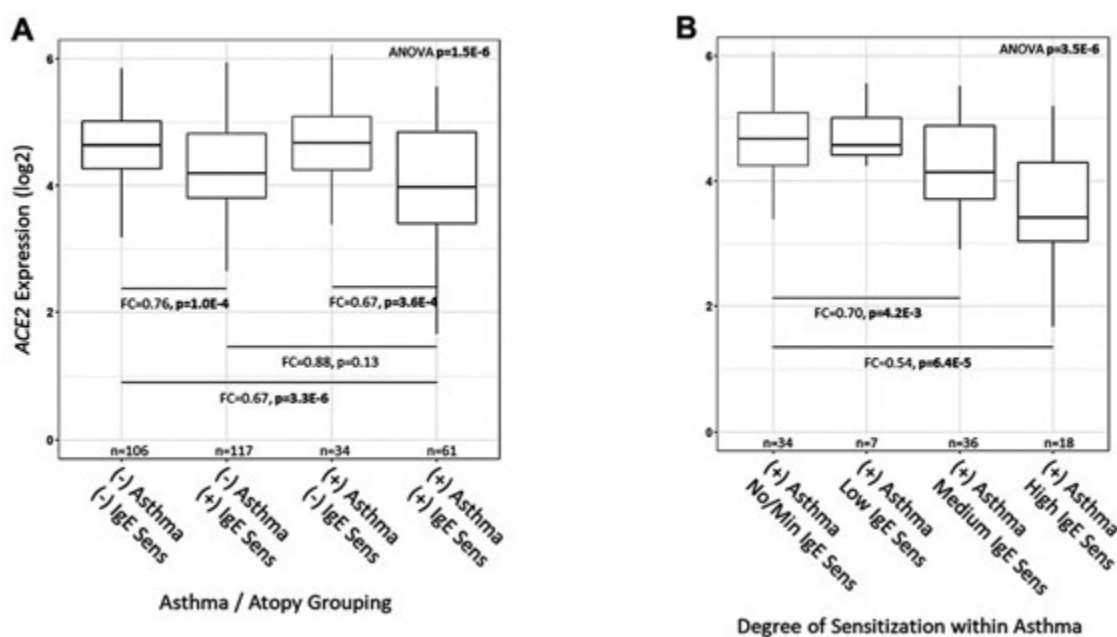


Fig. 6. ACE2 expression is decreased in the nasal epithelium of children with allergic sensitization (Sens) and allergic asthma

1. The subsequent axis depends on the balance between the Angiotensin converting enzyme (ACE) and ACE-2.
2. ACE converts Ang 1 to Ang II and this acts in the angiotensin receptor (AT1R), whereas ACE-2 converts it to Ang-(1-7), which acts on the Mas receptor.
3. In the respiratory system activation of ACE leads to a proinflammatory, pro-fibrotic, pro-hyperresponsiveness response in the respiratory system, whereas ACE-2-Ang-(1-7)-Mas induces a protective mechanism of anti-inflammatory, anti-fibrotic and anti-hyperresponsiveness. A lower ACE-2 will put these individuals at higher risk of respiratory distress.
4. In hypertension, diabetes, and CVD, the ACE related pathway is activated with downregulation of the ACE-2 pathway. These results in the multi-organ complications seen in metabolic diseases with endothelial dysfunction promoting atherosclerosis, increased cardiac fibrosis and LV remodeling, diabetic nephropathy, hyperactivity of adrenal gland, and it decreases insulin release and increases insulin resistance.

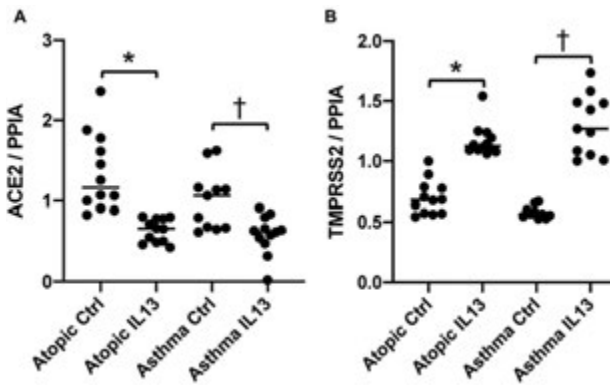


Fig. 7. IL-13 exposure reduces ACE2 and increases TMPRSS2 expression in airway epithelial cells

5. Infection with COVID-19 may exacerbate the ACE-2 deficiency in these patients in all organs and maybe responsible for the multiorgan failure.

Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-COV-2 receptor ACE2

ACE2 expression levels in nasal brush samples from 11-year-old children in the URECA cohort according to asthma diagnosis by the age of 10 years, dichotomized as no (–) or yes (1), and IgE sensitization trajectory at the age of 10 years, dichotomized as not/minimally (no/Min) IgE-sensitized (–) or IgE-sensitized (1), showing lower levels of ACE2 in children with atopy and atopic asthma. B, ACE2 expression in URECA children with asthma, subdivided according to the degree of IgE sensitization and demonstrating progressively lower levels of ACE2 according to the degree of IgE sensitization among children with asthma. Those children with both asthma and the highest IgE sensitization had the lowest levels of ACE2 expression [16, 22]. Expression levels are log₂-transformed. Shown are median values

(horizontal), interquartile ranges (boxes), and 1.53 interquartile range (whiskers). The printed FCs are for the non-log₂-transformed expression values to aid in interpretation of the effect sizes (Fig. 7) [13].

IL-13 exposure reduces ACE2 and increases TMPRSS2 expression in airway epithelial cells from participants with asthma and atopy. A, IL-13 exposure significantly reduces ACE2 expression in nonasthma atopic (mean 5 1.27 [95 % CI 5 1.05–1.54] vs mean 5 0.62 [95 % CI 0.54–0.71]; P 5 0.0001) and asthmatic (mean 5 0.95 [95 % CI 0.77–1.17] vs mean 5 0.47 [95 % CI 0.27–0.82]; P 5 0.038) airway epithelial cells. B, IL-13 significantly increases TMPRSS2 expression in nonasthma atopic (mean 5 0.69 [95 % CI 0.62–0.77] vs mean 5 1.16 [95 % CI 1.10–1.23]; P < 0.0001) and asthmatic (mean 5 0.58 [95 % CI 0.55–0.61] vs mean 1.28 [95 % CI 1.15–1.44]; P < 0.0001) airway epithelial cells (Fig. 8) [13, 21].

The data from GSE19187 reveal no significant correlation between IL-4 and ACE2 (A) and between IL-5 and ACE2 (B). (C) IL-13 and ACE2 are significantly negatively correlated when all groups are combined. rs, Spearman rank correlation coefficient (Fig. 9) [13].

In the gene expression data set from adult participants in GSE4302, ACE2 expression is reduced in all asthma participants compared with in healthy participants, with a trend toward significance (P 5 0.097) [8, 19]. B, Patients with T2-high asthma demonstrate lower airway epithelial ACE2 expression than healthy participants do. P 5 0.031 for the paired comparison. Box plots show medians with interquartile ranges (Fig. 10) [13].

Airway epithelial ACE2 is significantly negatively correlated with expression of IL-4, IL-5, and IL-13.

In data set GSE19187, participants with asthma and/or allergic rhinitis demonstrate increased nasal epithelial expression of TMPRSS2 compared with

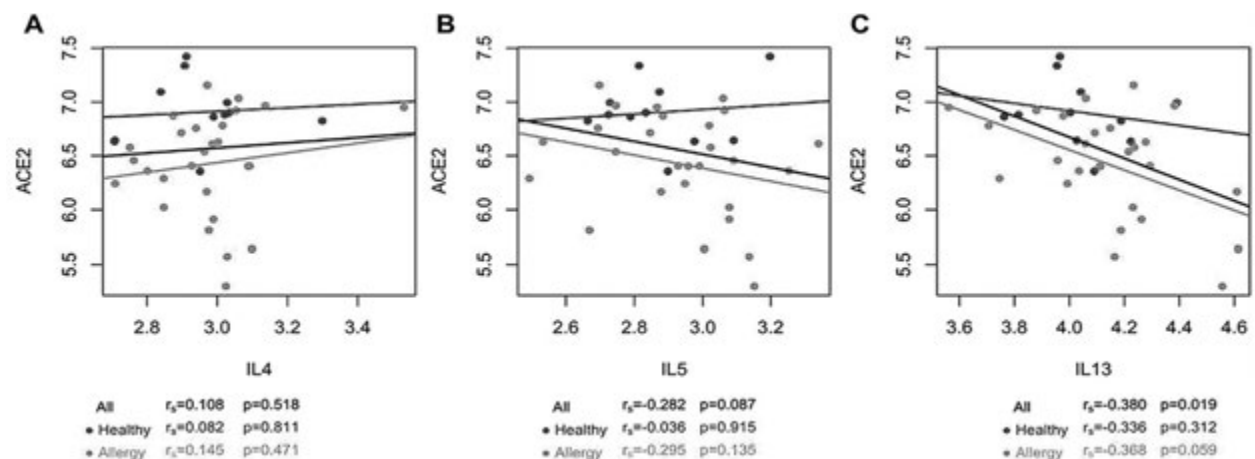


Fig. 8. ACE2 expression is significantly negatively correlated with IL-13 expression

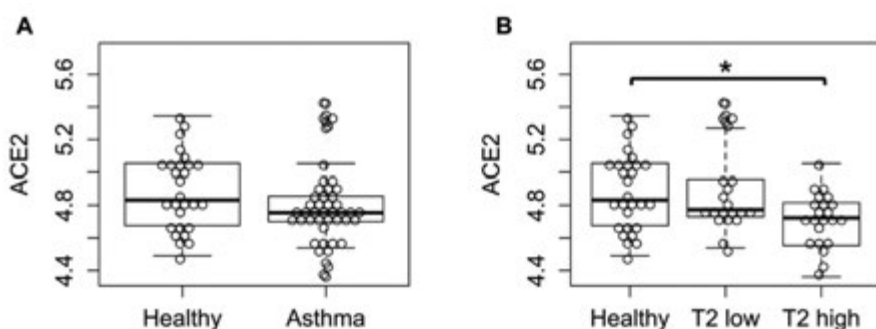


Fig. 9. ACE2 expression is decreased in airway epithelial cells in type 2 (T2)-high asthma

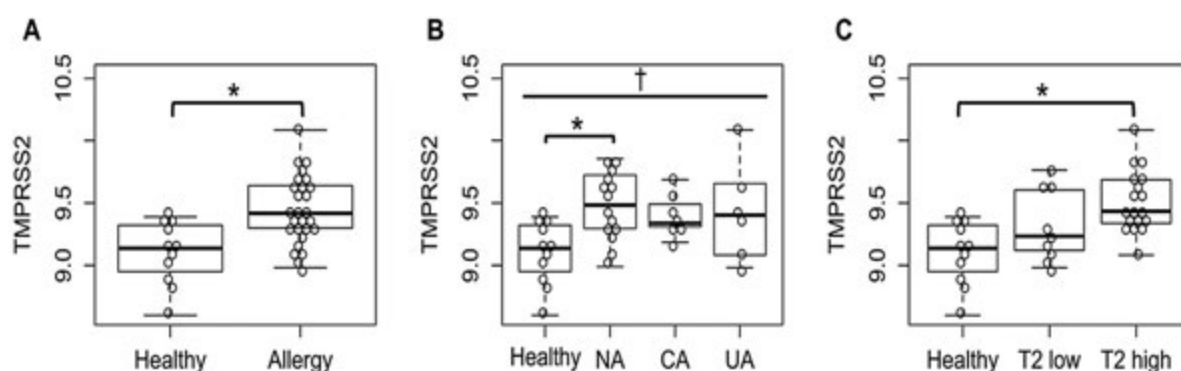


Fig. 10. TMPRSS2 gene expression is higher in nasal epithelial cells from type 2 (T2)-high participants with allergy

that demonstrated by healthy participants regardless of whether the allergy and asthma groups were combined ($P = 0.0022$) (A) or evaluated as separate groups ($P = 0.018$ for the paired comparison; $P = 0.034$) (B). C, the T2-high participants demonstrate significantly higher expression of TMPRSS2, whereas the expression of TMPRSS2 by T2-low participants is similar to that demonstrated by healthy participants. $P = 0.0012$ for the paired comparison. Box plots show medians with interquartile ranges. CA, Rhinitis with controlled asthma; NA, rhinitis and no asthma; UA, rhinitis with uncontrolled asthma.

To fully cover this issue, we must divide the article into two parts. In the following we will continue to consider this issue.

Conclusions

In the near future, as a result of prognostic linear analysis, an increase in the incidence of BA is expected in the world, due to the constant presence of risk factors that provoke, including the SARS-CoV-2 virus, the development of the disease, as well as due to the rapid growth of allergic population.

GINA emphasizes the poor adherence to the algorithm of the proposed strategy of anti-inflammatory therapy and not asthma as a modifying risk factor for exacerbations in COVID-19. Significant for the control of inflammation in asthma actions of corticosteroid are mediated at the molecular level through genomic and epigenetic mechanisms.

Конфлікт інтересів немає. Учасники авторів: концепція і дизайн дослідження – Lawrence DuBuske; збір матеріалу – Lawrence DuBuske; обробка матеріалу – Lawrence DuBuske, Л.Д. Тодоріко, С.Д. Юр'єв; написання тексту та статистичне опрацювання даних – Lawrence DuBuske, Л.Д. Тодоріко, Г.Д. Коваль, Н.В. Пашковська, О.С. Шевченко; редагування тексту – Л.Д. Тодоріко, Г.Д. Коваль, І.О. Сем'янів, О.С. Шевченко.

References

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, «Бронхіальна астма». – К.: Національна академія медичних наук України, 2019.
2. Гузій О.В. Бронхообструктивні захворювання: нові клінічні настанови та позиція МОЗ України // Укр. мед. часопис. – IX/X 2019. – № 5 (2) (133). <https://www.umj.com.ua/article/163544/bronhoobstruktivni-zahvoryuvannya-novi-klinichni-nastanovi-ta-pozitsiya-moz-ukrayini>.
3. Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Островський М.М. та ін. Бронхіальна астма – нова парадигма у клінічних рекомендаціях GINA. Частина 1 // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2020. – Vol. 1 (40). – P.94–102. doi: 10.30978/TB2020-1-69.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated June 30, 2020. Accessed August 14, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/framework-non-COVID-care.html>.
5. Content source: National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. Last Updated Sept. 10, 2020.
6. Dalan R., Bornstein S.R., El-Armouche A. et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend? // *Horm. Metab. Res.* – 2020. – Vol. 52 (5). – P. 257–263. doi: 10.1055/a-1155-0501.
7. Damialis A., Gilles S., Sofiev M. et al. Higher airborne pollen concentrations correlated with increased SARS-CoV-2 infection rates, as evidenced from 31 countries across the globe // *PNAS*. – 2021. – Vol. 118 (12). – P. e2019034118. doi: 10.1073/pnas.2019034118.
8. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients – Diagnosis and Management. A GINA Pocket Guide for Health Professionals V2.0. Fontana, WI, USA: GINA, 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. www.ginasthma.org.
10. Harvard Health Publishing [Internet]. Harvard Medical School, Boston; 2020. Available from: https://www.health.harvard.edu/a_to_z/asthma-a-to-z.
11. ACE-2: The Receptor for SARS-CoV-2. <https://www.rndsystems.com/resources/articles/ace-2-sars-receptor-identified>.
12. Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B. et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE // *J. Allerg. Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146 (1). – P. 203–206. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
13. Kimura H., Francisco D., Conway M. et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146 (1). – P. 80–88. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.004.
14. Klimek L. et al. ARIA, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma; EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction; SCIT, subcutaneous immunotherapy; SLIT, sublingual immunotherapy // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75 (7). – P. 1546–1554.
15. Ostrovskyy M.M., Varunkiv O.I., Todoriko L.D. Nitric oxide metabolism in patients with community-acquired pneumonia associated with coronary heart disease and the possibility of its medicamentous management // *Wiadomości Lekarskie*. – 2020. – Vol. UME LXXIII. – P. 1707–1711. doi: 10.36740/WLek202008122.
16. Reddel H.K., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53 (6). – P. 1901046. doi: 10.1183/13993003.01046-2019.
17. SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI). Published March 25, 2020. Accessed August 14, 2020. https://education.aaaai.org/immunotherapy_covid-19.
18. Shaker M.S. et al. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic // *J. Allergy Clin. Immunol. Practice*. – 2020. – Vol. 8 (5). – P. 1477–1488. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.012.
19. Suissa S. Inhaled corticosteroids preventing pneumonia mortality: paradox or selection bias? // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53 (2). – P. 1802112. doi: 10.1183/13993003.02112-2018.
20. Shvets O.M., Shevchenko O.S., Todoriko L.D. Carbohydrate and lipid metabolic profiles of tuberculosis patients with bilateral pulmonary lesions and mycobacteria excretion // *Wiad. Lek.* – 2020. – Vol. 73(7). – P.1373–1376. doi: 10.36740/wlek202007113.
21. Svedater H., Jones R., Bosanquet N. et al. Patient-reported outcomes with initiation of fluticasone furoate/vilanterol versus continuing usual care in the Asthma Salford Lung Study // *Respir. Med.* – 2018. – Vol. 141. – P. 198–206. doi: 10.1016/j.rmed.2018.06.003.
22. Yaghoubi M., Adibi A., Safari A. et al. The Projected Economic and Health Burden of Uncontrolled Asthma in the United States // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 200 (9). – P. 1102–1112. doi: 10.1164/rccm.201901-0016OC.

Л. ДюБаске¹, Л. Тодоріко², Г. Коваль³, С. Юр'єв³, І. Сем'янів², Н. Пашковська², О. Шевченко⁴

¹ Медична школа університету Джорджа Вашингтона, Вашингтон, США

² Буковинський державний медичний університет, Чернівці

³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

⁴ Харківський національний медичний університет

Практичні питання астми й алергії та COVID-19

Огляд літератури. Частина I

Згідно з даними Центру контролю і профілактики захворювання США (CDC) під час нинішньої пандемії COVID-19 пацієнти з астмою та алергією належать до групи особливого ризику. А оскільки агресивний вірус SARS-CoV-2 переважно уражає легені, у більшості пацієнтів з бронхіальною астмою (БА) є наявним підвищений ризик зараження та, ймовірно, потенційно більш тяжчий перебіг COVID-19.

Метою аналізу, наведеного у цій роботі, є оцінка та прогноз перспектив установа контролю над БА та алергічними захворюваннями в умовах пандемії COVID-19.

За даними IPCRG, пацієнти з БА не завжди можуть диференціювати симптоми нападу астми та інфікування COVID-19, що пов'язано зі спорідненістю респіраторних симптомів. Це призводить до несвоєчасного надання допомоги при SARS-CoV-2 та/або припинення лікування БА, що може мати

серйозні наслідки. Вагомою проблемою для практичної медицини є те, що часто пацієнти із синдромом бронхообструкції та алергії бояться ризику, пов'язаного зі зверненням по медичну допомогу під час пандемії COVID-19 та можуть плутати алергійні симптоми із симптомами коронавірусної інфекції.

Американським центром контролю та профілактики захворювань виділено алгоритми надання медичної допомоги, не пов'язаної з COVID-19, під час пандемії: швидко виявляти та реагувати на збільшення кількості випадків COVID-19 серед пацієнтів з астмою; надавати допомогу в найбільш безпечний спосіб; враховувати, що послуги, можливо, доведеться поступово розширювати.

Ключові слова: астма, алергія, COVID-19, SARS-CoV-2, запалення, глюкокортикоїди.

Л. ДюБаске¹, Л. Тодорико², Г. Коваль², С. Юрьев³, И. Семьянив², Н. Пашковская², О. Шевченко⁴

¹Медицинская школа университета Джорджа Вашингтона, Вашингтон, США

²Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

³Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

⁴Харьковский национальный медицинский университет

Практические вопросы астмы и аллергии и COVID-19 Обзор литературы. Часть I

Согласно данным Центра контроля и профилактики заболевания США (CDC) во время нынешней пандемии COVID-19 пациенты с астмой и аллергией относятся к группе особого риска. А поскольку агрессивный вирус SARS-CoV-2 преимущественно поражает легкие, у большинства пациентов с бронхиальной астмой (БА) наблюдается повышенный риск заражения и, вероятно, потенциально более тяжелое течение COVID-19.

Целью анализа, приведенного в данной работе, является оценка и прогноз перспектив установления контроля над БА и аллергическими заболеваниями в условиях пандемии COVID-19.

По данным IPCRG, пациенты с БА не всегда могут дифференцировать симптомы приступа астмы и инфицирования COVID-19, что связано с родством респираторных симптомов. Это приводит к несвоевременному оказанию помощи при SARS-CoV-2 и/или прекращению лечения БА, что может иметь серьезные последствия. Весомой проблемой для практической медицины является то, что часто пациенты с синдромом бронхообструкции и аллергии боятся риска, связанного с обращением за медицинской помощью во время пандемии COVID-19 и могут путать аллергические симптомы с симптомами коронавирусной инфекции.

Американским центром контроля и профилактики заболеваний выделены алгоритмы оказания медицинской помощи, не связанной с COVID-19 во время пандемии: быстро выявлять и реагировать на увеличение количества случаев COVID-19 среди пациентов с астмой; оказывать помощь в наиболее безопасный способ; учитывать, что услуги, возможно, придется постепенно расширять.

Ключевые слова: астма, аллергия, COVID-19, SARS-CoV-2, воспаление, глюкокортикоиды.

Контактна інформація:

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

Стаття надійшла до редакції 20 травня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- DuBuske L., Todoriko L., Koval H., Yuriev S., Semianiv I., Pashkovska N., Shevchenko O. Asthma and allergy practice and COVID-19: a review. Part I // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2021. – № 2. – С. 44–51. doi: 10.30978/TB-2021-2-44.
- DuBuske L., Todoriko L., Koval H., Yuriev S., Semianiv I., Pashkovska N., Shevchenko O. Asthma and allergy practice and COVID-19: a review. Part I. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021;2:44-51. doi:10.30978/TB-2021-2-44.



О.С. Шевченко¹, Л.Д. Тодоріко², В.І. Петренко³,
В.П. Киба⁴, О.О. Погорелова¹

¹ Харківський національний медичний університет

² ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

⁴ КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна психіатрична лікарня № 3»

COVID-19 та розлади ментальної сфери: механізми їхнього розвитку та можливості виявлення. Огляд літератури

Мета роботи — виділити основні COVID-19-асоційовані психічні порушення та механізми їхнього розвитку на основі аналізу літературних даних.

Матеріали та методи. Для проведення зазначеної роботи нами було проаналізовано 112 літературних джерел з бази PubMed за запитом «Covid AND mental health», «Covid AND mental disorders» та 36 з них обрано для детального вивчення.

Результати та обговорення. Було з'ясовано, що у хворих на COVID-19 часто виникають множинні неврологічні та психічні порушення, такі як збудження (69 %), ознаки ураження кортикоспінального тракту (67 %), сплутаність свідомості (65 %) і нейропсихологічні порушення (33 %). Серед психічних та психологічних, які спостерігаються після перенесеної коронавірусної хвороби, найчастіше трапляються безсоння (42 %), зниження концентрації та уваги (38 %), тривожність (36 %), розлади пам'яті (34 %), депресія (33 %), сплутаність свідомості (28 %) та інші розлади свідомості (21 %). Найуразливішими контингентами населення є діти, підлітки та особи літнього віку, які страждають не тільки від самої хвороби, а й від наслідків ізоляції. На окрему увагу заслуговують медичні працівники, у яких часто спостерігаються такі ментальні розлади, як тривожність (12–20 %), депресія (15–25 %), безсоння (8 %) та посттравматичний стресовий розлад (35–49 %).

Висновки. Пандемія COVID-19 сильно вплинула на психічне здоров'я населення в цілому. Особливо це позначилося на таких групах населення, як хворі з психіатричною патологією, медичні працівники, особи похилого віку та люди у скрутному матеріальному становищі. Враховуючи можливість нових хвиль захворюваності на COVID-19 та посилення карантинних обмежень, а також можливість виникнення нових епідемій у майбутньому, наразі вкрай важливо створити чіткі керівні принципи та протоколи, які допоможуть пом'якшити наслідки пандемічної кризи та обмежувальних заходів і запобігти масовому погіршенню психічного здоров'я за збереження акценту на особистісно-орієнтованому піклуванні.

Ключові слова

COVID-19, ментальні розлади, постковідний синдром, депресія, тривожність.

У березні 2020 р. ВООЗ проголосила пандемію коронавірусної хвороби, спричиненої SARS-CoV-2 [31]. Вірус SARS-CoV-2 має високу тропність до рецепторів АПФ-2, які більшою мірою розташовані в респіраторному тракті, але також локалізуються позалегеново, зокрема в нейронах головного мозку, що зумовлює такі позалегенові вияви COVID-19, як головний біль та порушення свідомості [9]. У головному мозку

найбільша кількість цих рецепторів міститься біля шлуночків мозку, в субфорнікальному органі, паравентрикулярному ядрі, солітарному тракті і ростральній вентролатеральній мозковій речовині [35]. Усі ці ділянки мають слабкий захист гематоенцефалічного бар'єра. У частини пацієнтів розвивається гіперкоагуляційний синдром з тромбозами і тромбоемболіями, формується системна запальна реакція з ураженням практично всіх органів та систем (центральна та периферична нервова, травна, ендокринна та імунна система, міокард, нирки, печінка), можливим є розвиток сепсису і септичного шоку [1, 3].

© Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2021

© О.С. Шевченко, Л.Д. Тодоріко, В.І. Петренко, В.П. Киба,
О.О. Погорелова, 2021

За даними останнього метааналізу [34] найпоширенішими виявами психічних порушень у хворих на COVID-19, а також в осіб, котрі перебувають на самоізоляції, є депресія (31,4 %), тривожність (31,9 %), дистрес-синдром (41,1 %) та безсоння (37,9 %). Більшу схильність до розвитку зазначених порушень мали особи з хронічними захворюваннями, зокрема з онкопатологією та цукровим діабетом [1, 2, 34]. Пошук патогенетичних механізмів, які пов'язують SARS-CoV-2 із гострими та довгостроковими психічними ускладненнями, триває, і дані постійно оновлюються [5].

Мета роботи — проаналізувати і виокремити основні COVID-19-асоційовані психічні порушення та механізми їхнього розвитку на основі аналізу доступних наукових джерел та власних даних.

Матеріали та методи

Для проведення цієї роботи нами було проаналізовано 112 літературних джерел з бази PubMed за запитами «Covid AND mental health», «Covid AND mental disorders» та 41 з них було обрано для детального вивчення. Також проаналізовано результати власних спостережень 46 пацієнтів, що перехворіли на COVID-19 і мали постковідний синдром.

Для збирання й аналізу даних було використано такі опитувальники: опитувач GAD-7 для швидкого оцінювання генералізованого тривожного розладу; fear of COVID-19 Scale (FCV-19S) (шкала страху COVID-19); опитувач PHQ-9 для виявлення депресії.

Результати та обговорення

Патогенез психічних розладів, що виникають під час пандемії COVID-19, може охоплювати біологічні і психосоціальні фактори. Важливу роль у їхньому виникненні відіграє розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому, що виникає у хворих на коронавірусну хворобу. У дослідженні J. Helms та співавт. [12] було показано, що в таких пацієнтів часто виникають множинні неврологічні та психічні порушення, такі як збудження (69 %), ознаки ураження кортикоспінального тракту (67 %), сплутаність свідомості (65 %) і нейропсихологічні порушення (33 %). При цьому аналіз спинномозкової рідини, проведений у частини пацієнтів, показав відсутність вірусу. Це дає змогу припустити, що психоневрологічні розлади могли бути результатом енцефалопатії, вторинної щодо масивної запальної реакції і пов'язаних із нею фізіологічних порушень, цитокінового шторму та дії лікарських засобів, а не прямою дією вірусної інфекції.

Важливу роль у цьому процесі відіграють ІЛ-2, ІЛ-7, гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор, інтерфероніндукувальний протеїн 10-γ, білок — хемоатрактант моноцитів-1, запальний протеїн макрофагів 1-α і ФНП-α [13]. Саме вони спричинюють депресивні симптоми, емоційну гіперреактивність, апатичний синдром, ангедонію, анорексію, гіперсомнію, зміну циркадного ритму, психомоторне гальмування та інші зміни психічних функцій [1, 3].

Було встановлено, що факторами ризику ураження центральної нервової системи при COVID-19 є похилий вік, високе вірусне навантаження, слабкий імунітет, приймання глюкокортикостероїдів та вірусне ураження ЦНС в анамнезі [25].

У цілому причини психічних розладів у хворих на коронавірусну хворобу можна розділити на три великі групи: церебральна гіпоксія внаслідок дихальної недостатності (найчастіше — сплутаність свідомості), цитокіновий шторм через гіперергічну імунну відповідь (найчастіше — апатія та анорексія) і енцефаліт як результат прямого вірусного ураження головного мозку (найчастіше — збудження і психоз) [4].

Умови пандемії та суворих карантинних обмежень у всіх країнах, відсутність доказової бази щодо ефективності лікування та профілактики COVID-19 на початку пандемії зумовили поширення таких порушень психіки, як паніка, тривожність та депресія серед усього населення [28], а відтермінування лікування серйозних хронічних захворювань призвело до виникнення соматичних симптомів та загострення поширених патологій [11]. До того ж соціальний стрес посилювався постійним наданням у засобах масової інформації відомостей про кількість тяжко хворих та померлих людей, а також неможливістю попроситися з близькими, якщо ті помирили від коронавірусної хвороби. Наостанок ситуація погіршувалася за рахунок зростання економічної кризи та збільшення рівня безробіття, особливо у країнах з низьким рівнем доходу населення. Це своєю чергою призвело до поширення таких хибних способів боротьби зі стресовими факторами, як зловживання алкоголем та наркотичними речовинами, онлайн- та азартні ігри, а також зростання домашнього насильства [7]. Так, серед людей, які зловживають алкоголем, кількість спожитого алкоголю збільшилась на 32 %, а серед тих, хто зловживав алкоголем раніше, рецидив відбувся у 19 % випадків. Вживання тютюну у постійних курців збільшилося на 20 %, а ті, хто кинув курити, повернулися до цієї шкідливої звички у 25 % випадків [27].

Карантинні обмеження самі собою призводять до багатьох негативних наслідків, таких як гнів,

занепокоєння, страх, депресія, емоційне виснаження, роздратованість, стрес, формування поведінки уникнення (уникнення громадських місць, інших людей), зловживання алкоголем, надмірна занепокоєність соматичними симптомами [7].

На основі 24 досліджень розроблено рекомендації щодо пом'якшення наслідків перебування на ізоляції [7]:

- Чітке пояснення мети карантину та методів його реалізації — добровільний карантин спричинює менше занепокоєння, ніж примусовий.
- Наголошується на альтруїстичній користі карантину в забезпеченні безпеки інших.
- Сприяння придбанню предметів першої необхідності.

Проблеми з психічним здоров'ям, і особливо вияви депресії, часто трапляються в осіб похилого віку. Оскільки в період пандемії COVID-19 значна частина надання медичних послуг, зокрема й психіатричної допомоги, перейшла на телемедицину, зазначена вікова група постраждала найбільше через неможливість скористатися смартфонами та інтернет-послугами. Це призводить до зменшення доступу до медичних послуг, зокрема і до психіатричної допомоги. COVID-19 позиціонується як хвороба, особливо небезпечна для людей похилого віку, що також призводить до виникнення негативних стереотипів, дискримінації за віком та негативних наслідків, таких як посилення ізоляції людей цієї вікової групи та навіть порушення їхніх прав на здоров'я та життя нарівні з іншими, що спричинює додаткові моральні страждання як для пацієнтів літнього віку, так і для їхніх родин [21].

Важливо враховувати, що перенесена коронавірусна хвороба, особливо після лікування у відділенні інтенсивної терапії, негативно впливає на когнітивні здібності пацієнтів літнього віку, призводить до виникнення нових або погіршення наявних психологічних і психічних розладів та неврологічних порушень. Це може бути пов'язано з тим, що масивна цитокінова відповідь, яка виникає під впливом SARS-CoV-2, опосередковано завдає шкоди також нейронам головного мозку [19]. Потрібно враховувати результати попереднього дослідження SARS-CoV-1, яке встановило вищий рівень депресії через 1 міс та через 1 рік після одужання пацієнтів, що змушує нас очікувати зростання кількості випадків депресії після перенесеної інфекції COVID-19 у майбутньому [30].

Серед психічних та психологічних розладів, які спостерігаються після перенесеної коронавірусної хвороби, найчастіше трапляються [23]: безсоння — 42 %; зниження концентрації та уваги — 38 %; тривожність — 36 %; розлади

пам'яті — 34 %; депресія — 33 %; сплутаність свідомості — 28 %; інші розлади свідомості — 21 %.

При цьому дослідження А. Varatharaj та співавт. [29] показало, що виникнення психічних розладів унаслідок загострення вже наявної психіатричної патології спостерігалось лише в 9 % випадків, тоді як інші були вперше виявлені.

У прогнозуванні подальшого розвитку цих психічних порушень допомагають попередні дослідження з попередніх епідемій коронавірусу. У пацієнтів, які пережили епідемію атипової пневмонії 2003 р. та близькосхідного респіраторного синдрому MERS, принаймні в 5 % випадків спостерігалися агресія, зміни свідомості, занепокоєння, порушення уваги і концентрації, слухові галюцинації, депресія, безсоння, роздратованість, порушення пам'яті, проте понад 75 % з них відновили нормальне життя та працездатність з мінімальними обмеженнями рольової діяльності [23].

Щодо дітей та підлітків, вони теж зазнають значного психологічного впливу від пандемії COVID-19 через вимушену ізоляцію від друзів та однолітків, переведення на дистанційне навчання та хронічний стресовий стан через карантинні обмеження та погіршення матеріального становища родин. Це призводить до виникнення депресії та соціальної тривожності [10]. Так, дослідження Х. Хіе зі співавт. [36] показало, що діти, які на момент дослідження перебували на карантині вдома в середньому 34 дні, приблизно у 20 % випадків повідомляли про тривожні і депресивні симптоми, і майже дві третини висловлювали страх заразитися.

Зважаючи на високу поширеність тривоги та депресії як серед хворих на COVID-19, так і серед здорових людей, які страждають від карантинних обмежень, інформаційного перенавантаження тощо, лікарям слід використовувати в своїй практиці шкали для оцінювання рівня тривоги, як, наприклад, опитувач GAD-7 (табл. 1) або FCV-19S (табл. 2), та депресії, наприклад, частина PHQ-9 (табл. 3), для того, щоб вчасно виявити початок розвитку зазначених психіатричних порушень та вчасно їх скоригувати [5, 14, 17, 26].

Під час спалаху COVID-19 медичні працівники мають підвищений ризик розвитку негативних наслідків для психічного здоров'я. Надмірні навантаження, недостатнє забезпечення засобами індивідуального захисту, відсутність підготовки до надання медичної допомоги за надзвичайних ситуацій, необхідність швидко приймати важливі рішення в умовах загрози життю пацієнта, недостатність ресурсів для лікування пацієнтів та необхідність їхнього перерозподілу, труднощі з наданням емоційної підтримки пацієн-

Таблиця 1. Опитувач GAD-7 для швидкого оцінювання генералізованого тривожного розладу

Як часто за останніх 2 тиж Вас турбували такі проблеми?	Ніколи	Кілька днів	Понад половину днів	Майже щодня
Підвищена нервова збудливість, занепокоєння або дратівливість	0	1	2	3
Нездатність впоратися з хвилюванням	0	1	2	3
Надмірне занепокоєння з різних приводів	0	1	2	3
Нездатність розслабитися	0	1	2	3
Крайній ступінь занепокоєння: «не можу знайти собі місця»	0	1	2	3
Легко піддаюся відчуттю занепокоєння або дратівливості	0	1	2	3
Побоювання чогось страшного	0	1	2	3

Примітка. 0—4 бали — мінімальний рівень тривожності; 5—9 балів — помірний рівень тривожності; 10—14 балів — середній рівень тривожності; 15—21 балів — високий рівень тривожності.

Таблиця 2. Fear of COVID-19 Scale (FCV-19S) (Шкала страху COVID-19)

Бал/ствердження	Повністю не згоден	Не згоден	Важко відповісти	Згоден	Повністю згоден
	1	2	3	4	5
Я понад усе боюся COVID-19					
Мені дискомфортно думати про COVID-19					
Мої руки ніби забруднені, коли я думаю про COVID-19					
Я боюся померти через COVID-19					
Дивлячись новини, дописи і блоги про COVID-19 у ЗМІ і соціальних мережах, я нервую або тривожусь					
Я не можу спати, оскільки переживаю через можливе зараження COVID-19					
Я відчуваю серцебиття і прискорення пульсу, коли думаю про можливе захворювання на COVID-19					

Примітка. ≤ 14 балів — страх відсутній; > 14 балів — страх наявний.

Таблиця 3. Опитувач PHQ-9 для виявлення депресії

Як часто за останніх 2 тиж Вас турбували такі проблеми?	Ніколи	Кілька днів	Понад половину днів	Майже щодня
Відсутність інтересу до подій, що відбуваються	0	1	2	3
Байдужість, пригніченість	0	1	2	3
Проблеми із засинанням, безсоння або, навпаки, сонливість	0	1	2	3
Відчуття втоми та знесилення	0	1	2	3
Відсутність апетиту або переїдання	0	1	2	3
Відчуваєте себе невдахою, звинувачуєте себе за те, що є тягарем для своїх близьких	0	1	2	3
Важко зосередитися на читанні або перегляданні телевізора	0	1	2	3
Рухаетесь або говорите незвично повільно (загальмованість) або, навпаки, збуджені, рухаетесь більше, ніж зазвичай	0	1	2	3
Думки про самогубство або завдання собі пошкоджень	0	1	2	3

Примітка. 1—4 бали — мінімальна депресія; 5—9 — легка депресія; 10—14 — помірна депресія; 15—19 — тяжка депресія; 20—27 — крайня тяжка депресія.

ентам і їхнім близьким через засоби індивідуального захисту і фізичне дистанціювання, відчуття безпорадності і провини за недостатньо ефективні результати лікування пацієнтів, страх заразитися та заразити своїх близьких, спостереження смертей пацієнтів — усе це призводить до висо-

кого рівня психіатричних розладів. За даними досліджень [18, 24], серед медичних працівників найчастіше трапляються такі розлади психіатричного спектра: тривожність — 12–20 %; депресія — 15–25 %; безсоння — 8 %; посттравматичний стресовий розлад — 35–49 %.

При цьому щонайменше 47 % з медичних працівників відзначають, що потребують щонайменше психологічної підтримки.

Метааналіз 16 досліджень [15], у яких порівнювали медичних працівників, що безпосередньо контактували з вірусовиділювачами та склали досліджувану групу, та медичних працівників, які не мали масивного безпосереднього контакту з хворими-вірусовиділювачами і склали контрольну групу, показав:

Клінічно значущий психологічний стрес частіше виникав у медичних працівників, які перебували в безпосередньому контакті з хворими-вірусовиділювачами, ніж у медичних працівників контрольної групи (відношення шансів – 1,7).

Клінічно значущий посттравматичний стресовий розлад був вірогіднішим у медичних працівників, які перебували в безпосередньому контакті з хворими-вірусовиділювачами, ніж у медичних працівників контрольної групи (відношення шансів – 1,7).

Було виділено фактори ризику розвитку психологічних і психічних порушень у медичних працівників, які працюють із хворими на COVID-19. Найбільш постійним фактором ризику було збільшення контактів з ураженими коронавірусною хворобою пацієнтами. Іншими факторами ризику були психічні розлади в анамнезі, соматична патологія, тривале перебування в карантині, відсутність організаційної підтримки і соціальна стигма.

Основним фактором, який зменшував негативний психологічний вплив на медичних працівників, був доступ до засобів індивідуального захисту. Інші захисні фактори охоплювали підтримку з боку близьких, довіру до заходів інфекційного контролю, психологічну підтримку, наявність чіткої організації з боку керівництва і наявність вільного часу [15].

Пацієнти, які вже мали психічні розлади, стають надзвичайно уразливими щодо загострення симптомів та рецидивів під час пандемії COVID-19, особливо у виявах тривоги, депресії, паніки, делірію, психозу і суїцидальності. Близько 21 % психічно хворих, які перебувають на амбулаторному лікуванні, повідомляють, що з настанням пандемії COVID-19 їм стало тяжче контролювати своє захворювання [38]. В онлайн-опитуванні пацієнтів, які страждають на генералізований тривожний розлад, уніполярну депресію чи біполярний афективний розлад, 23 % повідомляли, що їм стало тяжче контролювати свій стан. У більшості з них було особливе занепокоєння щодо потенційних наслідків пандемії для їхнього психічного здоров'я, а саме загострення захворювання (64 %), неможливість отримати

лікування (39 %), нестача лікарських засобів (38 %) [8]. Карантинні обмеження призводять до зменшення соціалізації психічно хворих пацієнтів, а також зменшення доступності медичної допомоги для них. Передчасне виписування зі стаціонарного лікування також збільшує ризик рецидивів захворювань, суїцидальної поведінки, тривоги та депресії [20]. Про це свідчать і попередні дослідження, які показали, що минулі вірусні епідемії були пов'язані з підвищеним рівнем самогубств, зокрема й самогубств як побічного ефекту карантину [6].

У хворих на шизофренію безпосередня дія вірусу та препарати, що застосовуються для лікування COVID-19, можуть бути пов'язані з психотичними рецидивами. Також пацієнти можуть долучати COVID-19 до своїх маячних ідей. Крім того, психотичні симптоми, когнітивний дефіцит, неорганізоване мислення і поведінка, погане розуміння і маргінальний соціальний статус погіршують їхню здатність до дотримання суспільних та індивідуальних заходів інфекційного контролю [16].

Нещодавно проведене дослідження ВООЗ показало, що коронавірусна хвороба порушила або зупинила критично важливі служби надання психіатричної допомоги в 93 % країн світу, тоді як попит на психіатричну допомогу зростає [32]. Опитування ВООЗ, проведене у 130 країнах світу, виявило порушення в наданні психіатричної допомоги уразливим групам населення. Для подолання цих проблем більшість країн (70,0 %) використовували телемедицину, створення телефонів довіри для психологічної і психіатричної підтримки (67,7 %), уживали спеціальні заходи інфекційного контролю в психіатричних закладах (65,4 %), проводили навчання працівників загальної лікарської мережі основним психосоціальним навичкам (44,6 %).

За рекомендаціями ВООЗ [33], було виділено 6 основних функцій психіатрів у підтриманні психічного здоров'я під час пандемії COVID-19:

- Інформування населення про загальні психологічні та психіатричні наслідки пандемії.
- Мотивація населення до прийняття стратегій профілактики захворювань.
- Забезпечення доступності психіатричної допомоги.
- Навчання стратегіям вирішення проблем для подолання поточної кризи.
- Розширення прав і можливостей хворих із психіатричною допомогою під час захворювання на COVID-19.
- Надання спеціалізованої допомоги медичним працівникам.

Пацієнтам з нетяжкими психологічними та психіатричними порушеннями рекомендовано консультації психотерапевта та методи самопомоги, такі як обмеження перегляду сюжетів у ЗМІ, що стосуються пандемії, дотримання режиму роботи та відпочинку, фізичні вправи, медитація, спілкування з близькими [22]. Для людей з більш тяжкими симптомами в умовах пандемії необхідно розглянути можливість телепсихіатрії та створення мобільних бригад.

Також психіатрам може доводитися консультувати пацієнтів, які отримують лікування від COVID-19. У цьому разі їм необхідно знати можливість побічних ефектів лікарських засобів, які використовуються для лікування коронавірусної хвороби. Наприклад, дексаметазон пов'язаний з такими побічними ефектами, як депресія, емоційна лабільність, ейфорія, безсоння та навіть зміни особистості і психоз. Також слід враховувати взаємодію препаратів. Деякі психотропні препарати, наприклад, антидепресанти (есциталопрам), нейролептики (оланзапін), бензодіазепіни (лоразепам), вальпроати, можна безпечно призначати пацієнтам, які отримують лікування COVID-19, оскільки вони не взаємо-

діють з більшістю протівірусних засобів [37]. Утім, лікарям необхідно знати про інші можливі варіанти медикаментозної взаємодії.

Висновки

Пандемія COVID-19, безпрецедентна за своїми розмірами та тривалістю, продемонструвала потенційно сильний вплив на психічне здоров'я населення в цілому. Особливо уразливими виявилися такі групи серед загальної популяції населення, як хворі із психіатричною патологією, медичні працівники, люди літнього віку та люди зі складними життєвими обставинами та скрутним матеріальним становищем.

Враховуючи неоптимістичний прогноз щодо нових хвиль захворюваності на COVID-19, які супроводжуються посиленням карантинних обмежень, а також можливістю виникнення спалахів нових епідемій у майбутньому, наразі вкрай важливо створити чіткі алгоритми дій та клінічні рекомендації, які допоможуть пом'якшити наслідки пандемічної кризи та обмежувальних заходів з метою запобігання масовому погіршенню психічного здоров'я населення за збереження акценту на особистісно-орієнтованому піклуванні.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О.С. Шевченко, В.І. Петренко, Л.Д. Тодоріко; збір матеріалу — В.П. Киба, О.О. Погорелова; обробка матеріалу та написання тексту — О.С. Шевченко, В.П. Киба, О.О. Погорелова; редагування тексту — О.С. Шевченко, В.І. Петренко, Л.Д. Тодоріко.

Список літератури

- Тодоріко Л.Д., Островський М.М., Сем'янів І.О., Шевченко О.С. Особливості перебігу туберкульозу в умовах пандемії COVID-19 // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2020.— № 4 (43).— С. 52–63. doi: 10.30978/TB2020-4-52.
- Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Єременчук І.В., Герман А.О. Психосоматичні та соматопсихічні синдроми у клініці захворювань органів дихання // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2011.— № 1 (4).— С. 28–34.
- Тодоріко Л.Д. Проблемні питання патогенезу запальної реакції та перебігу коронавірусної інфекції // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2021.— № 1 (44).— С. 44–52. doi: 10.30978/TB2021-1-76.
- Ahmed S.F., Quadeer A.A., McKay M.R. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies // Viruses.— 2020.— Vol. 12 (3).— P. 254. doi: 10.3390/v12030254.
- Ahorsu D.K., Lin C.-Y., Imani V. et al. The Fear of COVID-19 Scale: Development and Initial Validation // Int. J. Ment. Health Addict.— 2020.— P. 1–9. doi: 10.1007/s11469-020-00270-8.
- Barbisch D., Koenig K.L., Shih F.Y. Is There a Case for Quarantine? Perspectives from SARS to Ebola // Disaster Med. Public Health Prep.— 2015.— Vol. 9 (5).— P. 547–553. doi: 10.1017/dmp.2015.38.
- Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence // Lancet.— 2020.— Vol. 395 (10227).— P. 912–920. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8.
- Costa M., Pavlo A., Reis G. et al. COVID-19 Concerns Among Persons With Mental Illness // Psychiatr. Serv.— 2020.— Vol. 71 (11).— P. 1188–1190. doi: 10.1176/appi.ps.202000245.
- Docca A.O., Tsatsakis A., Albulescu D. et al. A new threat from an old enemy: Re-emergence of coronavirus (Review) // Int. J. Mol. Med.— 2020.— Vol. 45 (6).— P. 1631–1643. doi: 10.3892/ijmm.2020.4555.
- Gautam M., Thakrar A., Akinoyemi E., Mahr G. Current and future challenges in the delivery of mental healthcare during COVID-19 // SN Compr. Clin. Med.— 2020.— Vol. 11.— P. 1–6. doi: 10.1007/s42399-020-00348-3.
- Giannitsi S., Tsinivizov P., Poulimenos L.E. et al. [Case Report] Stress induced (Takotsubo) cardiomyopathy triggered by the COVID-19 pandemic // Exp. Ther. Med.— 2020.— Vol. 20 (3).— P. 2812–2814. doi: 10.3892/etm.2020.8968.
- Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection // N. Engl. J. Med.— 2020.— Vol. 382.— P. 2268. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
- Jain V., Jain M., Saluja S.S. et al. Coronavirus disease: a review // ISET.— 2020.— Vol. 7.— P. 2348–7689.
- Khaustova E., Chaban O. Pharmacotherapy of mental disorders associated with COVID-19 // Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology.— 2021.— Vol. 12 (1).— P. 85–105. doi: 10.34883/PI.2021.12.1.008.
- Kisely S., Warren N., McMahon L., Dalaise C., Henry I., Siskind D. Occurrence, prevention, and management of the psychological effects of emerging virus outbreaks on healthcare workers: rapid review and meta-analysis // The BMJ.— 2020.— Vol. 369.— m1642. doi: 10.1136/bmj.m1642.
- Kozloff N., Mulsant B.H., Stergiopoulos V., Voineskos A.N. The COVID-19 Global Pandemic: Implications for People With Schizophrenia and Related Disorders // Schizophr. Bull.— 2020.— Vol. 46 (4).— P. 752–757. doi: 10.1093/schbul/sbaa051.

17. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure // Arch. Int. Med.— 2001.— Vol. 16 (9).— P. 606–613. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.
18. Lai J., Ma S., Wang Y. et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019 // JAMA Network Open 3.— 2020.— Vol. 3 (3).— P. e203976. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976.
19. Michel J.P., Maggi S., Ecarnot F. Raising awareness of the needs of older COVID patients after hospital discharge // Aging Clin. Exp. Res.— 2020.— Vol. 32.— P. 1595–1598. doi: 10.1007/s40520-020-01620-1.
20. Moreno C., Wykes T., Galderisi S. et al. How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic // Lancet Psychiatry.— 2020.— Vol. 7 (9).— P. 813–824. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30307-2.
21. Nikolakakis N., Dragioti E., Paritsis N. et al. Association between happiness and psychopathology in an elderly regional rural population in Crete // Psychiatriki.— 2019.— Vol. 30 (4).— P. 299–310. doi: 10.22365/jpsych.2019.304.299.
22. Razai M.S., Oakeshott P., Kankam H. et al. Mitigating the psychological effects of social isolation during the COVID-19 pandemic // BMJ.— 2020.— Vol. 369.— m1904. doi: 10.1136/bmj.m1904.
23. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // Lancet Psychiatry.— 2020.— Vol. 7 (7).— P. 611–627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
24. Rossi R., Soggi V., Pacitti F. et al. Mental Health Outcomes Among Frontline and Second-Line Health Care Workers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Italy // JAMA Network Open.— 2020.— Vol. 3 (5).— P. e2010185. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10185.
25. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19) // Indian J. Pediatr.— 2020.— Vol. 87 (4).— P. 281–286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
26. Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B.W., Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7 // Arch. Int. Med.— 2006.— Vol. 166 (10).— P. 1092–1097. doi: 10.1001/archinte.166.10.1092.
27. Sun Y., Li Y., Bao Y. et al. Brief Report: Increased Addictive Internet and Substance Use Behavior During the COVID-19 Pandemic in China // Am. J. Addict.— 2020.— Vol. 29 (4).— P. 268–270. doi: 10.1111/ajad.13066.
28. Tsamakis K., Triantafyllis A.S., Tsiptsios D. et al. COVID-19 related stress exacerbates common physical and mental pathologies and affects treatment (Review) // Exp. Ther. Med.— 2020.— Vol. 20 (1).— P. 159–162. doi: 10.3892/etm.2020.8671.
29. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A. et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study // Lancet Psychiatry.— 2020.— Vol. 7 (10).— P. 875–882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
30. Vindegaard N., Benros M.E. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence // Brain Behav. Immun.— 2020.— Vol. 89.— P. 531–542. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.048.
31. World Health Organisation (WHO): WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>. Accessed March 12, 2020.
32. World Health Organization (WHO): COVID-19 disrupting mental health services in most countries, WHO survey. <https://www.who.int/news/item/05-10-2020-covid-19-disrupting-mental-health-services-in-most-countries-who-survey>. Accessed October 5, 2020
33. World Health Organization (WHO): Maintaining essential health services: operational guidance for the COVID-19 context: interim guidance, 1 June 2020. WHO, Geneva, 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332240>.
34. Wu T., Jia X., Shi H. et al. Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis // J. Affect. Disord.— 2020.— Vol. 281.— P. 91–98. doi: 10.1016/j.jad.2020.11.117.
35. Xia H., Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2: central regulator for cardiovascular function // Cur. Hypertens. Rep.— 2010.— Vol. 12 (3).— P. 170–175. doi: 10.1007/s11906-010-0105-7.
36. Xie X., Xue Q., Zhou Y. et al. Mental Health Status Among Children in Home Confinement During the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in Hubei Province, China // JAMA Pediatrics.— 2020.— Vol. 174 (9).— P. 898–900. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1619.
37. Zhang K., Zhou X., Liu H., Hashimoto K. Treatment concerns for psychiatric symptoms in patients with COVID-19 with or without psychiatric disorders // Br. J. Psychiatr.— 2020.— Vol. 217.— P. 351. doi: 10.1192/bjp.2020.84.
38. Zhou J., Liu L., Xue P. et al. Mental Health Response to the COVID-19 Outbreak in China // Am. J. Psychiatr.— 2020.— Vol. 177 (7).— P. 574–575. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20030304.

О.С. Шевченко¹, Л.Д. Тодорико², В.И. Петренко³, В.П. Коба⁴, О.А. Погорелова¹

¹Харьковский национальный медицинский университет

²ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

³Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

⁴КНП Харьковського областного совета «Областная клиническая психиатрическая больница № 3»

COVID-19 и расстройства ментальной сферы: механизмы их развития и возможности выявления. Обзор литературы

Цель работы — выделить основные COVID-19-ассоциированные психические нарушения и механизмы их развития на основе анализа литературных данных.

Материалы и методы. Для проведения данной работы нами были проанализированы 112 литературных источников из базы PubMed по запросам «Covid AND mental health», «Covid AND mental disorders» и 36 из них были выбраны для детального изучения.

Результаты и обсуждение. Было выяснено, что у больных COVID-19 часто возникают множественные неврологические и психические нарушения, такие как возбуждение (69 %), признаки поражения кортикоспинального тракта (67 %), спутанность сознания (65 %) и нейропсихологические нарушения (33 %). Среди ментальных нарушений, которые наблюдаются после перенесенной коронавирусной болезни, чаще всего встречаются бессонница (42 %), снижение концентрации и

внимания (38 %), тревожность (36 %), расстройства памяти (34 %), депрессия (33 %), спутанность сознания (28 %) и другие расстройства сознания (21 %). Наиболее уязвимыми контингентами населения являются дети, подростки и пожилые люди, которые страдают не только от самой болезни, но и от последствий изоляции. Отдельного внимания заслуживают медицинские работники, у которых часто наблюдаются тревожность (12–20 %), депрессия (15–25 %), бессонница (8 %) и посттравматическое стрессовое расстройство (35–49 %).

Выводы. Пандемия COVID-19 сильно повлияла на психическое здоровье населения. Особенно это отразилось на таких группах населения, как больные с психиатрической патологией, медицинские работники, пожилые люди и люди в трудном материальном положении. Учитывая возможность новых волн заболеваемости COVID-19 и усиления карантинных ограничений, а также возможность возникновения новых эпидемий в будущем, на данный момент крайне важно создать четкие руководящие принципы и протоколы, которые помогут смягчить последствия пандемического кризиса и ограничительных мер и предупредить массовое ухудшение психического здоровья при сохранении акцента на лично-ориентированной помощи.

Ключевые слова: COVID-19, ментальные нарушения, постковидный синдром, депрессия, тревожность.

O.S. Shevchenko¹, L.D. Todoriko², V.I. Petrenko³, V.P. Kiba⁴, O.O. Pohorielova¹

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴MNE of the Kharkiv Regional Council «Regional Clinical Psychiatric Hospital N 3», Kharkiv, Ukraine

COVID-19 and mental disorders: mechanisms of development and possibility of detection: a review

Objective – to find the main COVID-19-associated psychiatric disorders and mechanisms of their development basing on the literature analysis.

Materials and methods. 112 literature sources from the PubMed database for the queries «Covid AND mental health», «Covid AND mental disorders» were analyzed and 36 of them were selected for detailed study.

Results and discussion. It were found that patients with COVID-19 often have multiple neurological and mental disorders, such as agitation (69 %), signs of damage to the corticospinal tract (67 %), confusion (65 %) and neuropsychological disorders (33 %). Among the mental disorders that are observed after a coronavirus disease, the most common are insomnia (42 %), decreased concentration and attention (38 %), anxiety (36 %), memory disorders (34 %), depression (33 %), confusion (28 %) and other disorders of consciousness (21 %). The most vulnerable contingents of the population are children, adolescents and the elderly, who suffer not only from the disease itself, but also from the consequences of isolation. Special attention should be paid to healthcare professionals, who often have anxiety (12–20 %), depression (15–25 %), insomnia (8 %) and post-traumatic stress disorder (35–49 %).

Conclusions. The COVID-19 pandemic has already profoundly strongly influenced the mental health of the population. This was especially reflected in such groups of the population as patients with psychiatric pathology, medical workers, the elderly and people in difficult financial situations. Given the potential for new waves of COVID-19 disease and increased quarantine restrictions, as well as the possibility of new epidemics in the future, it is important to make clear guidelines that will help mitigate the impact of the pandemic crisis and restrictive measures and prevent massive mental health deterioration.

Key words: COVID-19, mental disorders, post-covid syndrome, depression, anxiety.

Контактна інформація:

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

Стаття надійшла до редакції 11 травня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Шевченко О.С., Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Кіба В.П., Погорелова О.О. COVID-19 та розлади ментальної сфери: механізми їхнього розвитку та можливості виявлення. *Огляд літератури // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* – 2021. – № 2. – С. 52–59. doi: 10.30978/TB-2021-2-52.
- Shevchenko OS, Todoriko LD, Petrenko VI, Kiba VP, Pohorielova OO. COVID-19 and mental disorders: mechanisms of development and possibility of detection: a review [in Ukrainian]. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection.* 2021;2:52-59. doi:10.30978/TB-2021-2-52.



Р.Г. Процюк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Коронавірусна хвороба (COVID-19) Огляд літератури

Сучасне покоління лікарів і жителів планети стали свідками й учасниками пандемії COVID-19, яка перебуває в стадії розвитку. Більшість лікарів раніше не мали справи з коронавірусною інфекцією, що змушує розробляти тактику організаційних профілактичних і лікувальних заходів у процесі активної роботи. Підготовка лікарів різних спеціальностей має здійснюватися на постійній основі дистанційно або заочно з використанням усіх доступних джерел інформації.

У статті стисло наведено основні заходи неспецифічної індивідуальної та колективної профілактики із запровадженням карантину. Стаття призначена для лікарів, які працюють з хворими на COVID-19 і контактними особами, лікарів загальної практики — сімейної медицини, лікарів суміжних спеціальностей, інтернів, студентів.

У статті висвітлено епідемічну ситуацію з COVID-19 в Україні, вивчено природу вірусу, епідеміологію, патогенез, клінічні вияви, лікування і профілактику.

Проведено аналіз літературних джерел, власних спостережень коронавірусної хвороби — COVID-19.

Встановлено, що епідемічна ситуація COVID-19 тісно пов'язана з дотриманням маскового режиму та карантинними обмеженнями. Проаналізовано особливості клінічної картини, лабораторної, рентгенологічної діагностики та лікування і профілактики COVID-19.

На підставі огляду наукової літератури наведено основні дані про історію коронавірусних інфекцій людини. Описано етіологію COVID-19, епідеміологію, патогенез, основні клінічні вияви, класифікацію за ступенем тяжкості. Перелічено лабораторні та апаратні методи діагностики. Доведено, що до групи ризику щодо важкого перебігу COVID-19 належать люди віком > 60 років та особи із супутньою патологією. Для COVID-19 характерні ураження легень і поліорганна локалізація. Наведено показання до госпіталізації хворих на COVID-19 і сучасні підходи до лікування. У лікуванні акцент зроблено на застосуванні патогенетичної терапії. Стисло наведено основні заходи неспецифічної індивідуальної та колективної профілактики із запровадженням карантину.

Ключові слова

COVID-19, епідеміологія, клінічні вияви, діагностика, лікування, профілактика.

Коронавіруси (*Coronaviridae*) — це велике сімейство РНК-вірусів, здатних інфікувати як тварин (природних господарів), так і людину. За результатами серологічного і філогенетичного аналізу коронавіруси поділяються на чотири роди: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gamma-coronavirus*, *Deltacoronavirus*. У людей коронавіруси можуть спричинювати цілу низку захворювань — від легких форм гострої респіраторної інфекції (ГРВІ) до важкого гострого респіраторного синдрому (ТОРС або SARS). До 2002 р.

коронавіруси розглядалися як агенти, що зумовлюють легкі захворювання верхніх дихальних шляхів (із вкрай невеликою летальністю). У період з 2002 до 2004 р. коронавірус SARS-CoV з роду *Betacoronavirus* уперше став причиною розвитку епідемії так званої атипової пневмонії — ТОРС з підтвердженою причиною смерті. З 2004 р. нових випадків атипової пневмонії, спричиненої SARS-CoV, не з'являлося. Чергова епідемія, спричинена коронавірусами MERS-CoV (резервуар — одногорбий верблюд), також з роду *Betacoronavirus* (близькосхідний коронавірусний синдром), почалася в 2012 р. на Аравійському півострові. З огляду на високу патогенність віру-

© Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2021

© Р.Г. Процюк, 2021

си SARS-CoV, SARS-CoV-2 і MERS-CoV було зараховано до II групи патогенності [23, 42].

Що таке новий коронавірус SARS-CoV-2

Новий коронавірус не тільки новий щодо його молекулярно-біологічних особливостей, а й у розрізі можливих труднощів діагностики та лікування, особливостей клінічного перебігу, високого ризику розвитку критичних станів і ускладнень, високої летальності. Коронавіруси становлять велике сімейство із 40 видів вірусів, 7 з яких спричинюють захворювання в людини. Деякі коронавіруси, які зазвичай заражають тварин, поступово еволюціонували і стали здатними заражати людей. Вірус SARS-CoV-2 є одним з таких вірусів, інфікування яким уперше, імовірно, відбулося на великому оптовому ринку тварин і морепродуктів в м. Ухані, у Китаї. Однак є повідомлення про відсутність контактів з оптовими ринками тварин і морепродуктів, що свідчить про поширення вірусу від людини до людини [62]. Вірус відрізняється від своїх родичів одним місцем у геномі — у ньому сталася рекомбінація між коронавірусом кажана й іншим вірусом. Ця ділянка геному кодує поверхневий глікопротеїн — S-білок з вуглеводними частинами, за допомогою якого вірус прикріплюється до рецептора на поверхні клітини. Ділянку коду вірус узяв у свого родича, який живе, мабуть, в організмі китайських змії або інших плазунів і тварин. Імовірно, кажани заразили їх своїм коронавірусом, унаслідок чого і з'явився новий вид вірусів. Також можливими господарями вважають двох змії: південнокитайського багатополосного крайта і китайську кобру. Обидві продавалися на ринку морепродуктів в Ухані.

Найближчими вірусами, що спричинюють тяжкі дихальні порушення, є SARS (Severe acute respiratory syndrome) — тяжкий гострий респіраторний синдром і MERS (Middle East respiratory syndrome) — близькосхідний респіраторний синдром. До їхнього розвитку також призводять коронавіруси, які перейшли від тварин до людини. Понад 8000 осіб захворіли на SARS, майже 800 з яких померли від цієї хвороби (смертність становила приблизно 10 %), перш ніж її було взято під контроль у 2003 р. [57]. MERS продовжує з'являтися в поодиноких випадках, з 2012 р. було зареєстровано в цілому 2465 лабораторно підтверджених випадків, що призвело до 850 смертей (смертність становила 34,5 %) [58].

Вірус SARS-CoV-2, як і деяких інших представників цього сімейства (вірус SARS-CoV, MERS-CoV), зараховано до II групи патогенності. За класифікацією ВООЗ SARS-CoV-2 включено до переліку захворювань, що становлять

небезпеку для навколишніх. Повний геном вірусу SARS-CoV-2 вже досить вивчено. Перше повідомлення про вірус було зроблено китайським органом охорони здоров'я незабаром після його виявлення, що полегшило процес діагностики та ідентифікації збудника інфекції [72]. SARS-CoV-2 — одноланцюговий зоонозний РНК-вірус, належить до сімейства *Coronaviridae*, роду (групи) *2b Betacoronavirus*, як і відомі раніше віруси SARS-CoV і MERS-CoV, які призводять до тяжкого гострого респіраторного синдрому і близькосхідного респіраторного синдрому, відповідно. Вірус SARS-CoV-2 має щонайменше 70 % подібності в генетичній послідовності з SARS-CoV, його розмір становить близько 100 нм [58]. Подібно до SARS-CoV COVID-19 має своє первинне походження від кажанів.

Коронавірус 2019 (SARS-CoV-2, або 2019-nCoV) — це новий вірус, який спричиняє розвиток респіраторних захворювань у людей (зокрема тяжкої гострої респіраторної хвороби) та може передаватися від людини до людини. Цей вірус уперше було ідентифіковано під час розслідування спалаху в м. Ухані, провінція Хубей, Китай, у грудні 2019 р. [19]. ВООЗ про це повідомила 31 грудня 2019 р., а 30 січня 2020 р. ВООЗ оголосила спалах COVID-19 глобальною надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я [24, 34]. 11 березня 2020 р. ВООЗ оголосила COVID-19 глобальною пандемією [37].

11 лютого 2020 р. на брифінгу в Женеві генеральний директор ВООЗ заявив, що офіційно змінено назву нового коронавірусу 2019-nCoV на назву SARS-CoV-2 від «Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2», що означає «тяжкий гострий респіраторний синдром-2», і захворювання, спричинене ним, отримало нову назву — коронавірусна хвороба 2019, скорочена назва — COVID-19. CO в назві означає «корона» (англ. corona), VI — «вірус» (англ. virus), а D — «захворювання» (англ. Disease) [15, 25, 33, 44]. Цю назву було вибрано для того, щоб уникнути невірних трактувань з точки зору походження вірусу, популяції, географії або асоціацій з тваринами [23, 42].

SARS-CoV-2 за кімнатної температури (20—25 °C) здатний зберігати життєздатність на різних об'єктах навколишнього середовища у висушеному вигляді до 3 діб, у рідкому середовищі — до 7 діб. За температури +4 °C стабільність вірусу зберігається понад 14 днів. При нагріванні до 37 °C повна інактивація вірусу відбувається протягом 1 дня, при 56 °C — протягом 45 хв, при 70 °C — протягом 5 хв. Вірус чутливий до ультрафіолетового опромінення і різних дезінфекційних засобів на спиртовій основі (65—70 °), руй-

нується під дією хлороформу, формаліну, етилового спирту або ефіру. Коронавірус добре переносить заморожування.

Епідеміологія, шляхи передачі та поширення

Епідемія COVID-19 швидко поширилася всім світом. Станом на 22.01.2021р. захворіли 99 814 932, померли 2 140 093, в Україні захворіли 1 194 328, померли 21 924 особи (www.index.minfin.com.ua). Більшість нових випадків зафіксовано в м. Києві, Одеській, Харківській, Дніпропетровській областях. Майже всі країни світу серйозно постраждали від пандемії COVID-19, проте епідемічна ситуація в різних країнах україн неоднорідна. Високі захворюваність та летальність оголошуються в тих країнах, де ізоляційно-обмежувальні заходи було введено із запізненням або в неповному обсязі (Італія, Іспанія, США, Великобританія). І навпаки, у країнах, у яких протиепідемічні заходи було запроваджено своєчасно і в повному обсязі (Сінгапур, Південна Корея, Тайвань, Японія), спостерігаються низькі захворюваність та летальність від COVID-19. У США смертність була найпоширенішою серед людей віком понад 85 років (10–27 %), 65–84 роки (3–11 %), 55–64 роки (1–3 %), 20–54 роки (< 1 %) [36]. Така сама ситуація простежується і в Італії, де спостерігається найтяжча ситуація серед країн у Європі, реєструється найвища смертність від COVID-19 у старших вікових групах населення [18]. Ще на початку березня ВООЗ стверджувала, що така ситуація може призвести до того, що велика кількість пацієнтів одночасно потребуватимуть медичної допомоги. Це зумовить перевантаження всієї системи охорони здоров'я, масове збільшення кількості госпіталізацій і смертей [18]. Прогресуюче погіршення епідеміологічної ситуації в низці країн протягом березня 2020 р., перш за все в Італії, Іспанії, США і низці інших країн, демонструє правдивість і життєздатність таких тверджень.

Основним джерелом інфекції є хвора людина, зокрема і та, яка перебуває в інкубаційному періоді захворювання. Найбільшу небезпеку для навколишніх становить людина в останніх два дні інкубаційного періоду і в перші дні хвороби. Встановлено, що період інкубації для нової інфекції становить від 4 до 14 днів [30]. Протягом цього періоду людина може заражати інших. Ці дані свідчать про те, що пацієнти, у яких захворювання перебігає в безсимптомній формі, протягом 2–8 днів усе ще здатні передавати інфекцію. Це викликає занепокоєння ефективністю медичної та соціальної ізоляції [12, 46].

До людей з високим ризиком зараження зараховано медичних працівників, які надають допомогу і доглядають за пацієнтами з COVID-19, близькі контакти з інфікованими особами, та мандрівники, що повертаються з місць, де було зареєстровано поширення вірусу [14, 18, 39]. До групи високого ризику щодо COVID-19 включено осіб похилого віку і пацієнтів з наявними тяжкими супутніми захворюваннями (серцево-судинні, онкологічні захворювання, цукровий діабет, захворювання легень, нирок тощо) [20].

Захворювання загрожує всім віковим групам. Люди похилого віку більш схильні до розвитку тяжких ускладнень. Медичні працівники зазнають найвищого ризику інфікування, оскільки в процесі виконання професійних обов'язків мають тривалий аерозольний контакт. Ризик контактного шляху передачі збудника підвищується в умовах недотримання вимог санітарно-протиепідемічного режиму. Є високий ризик формування епідемічних осередків COVID-19 в організованих колективах (військові колективи, навчальні заклади, будинки для людей похилого віку, психоневрологічні диспансери, гуртожитки, медичні організації) у разі порушення санітарно-протиепідемічного режиму.

10 березня 2020 р. доктор Цзунью Ву докладно висвітлив останні дані з Китаю, зокрема й останні відомості про епідеміологію процесу і клінічну картину в більшості виявлених випадків COVID-19. Сумарно розподілив усі клінічні випадки захворювання за тяжкістю перебігу в такий спосіб: у 40 % випадків спостерігався «легкий» перебіг без будь-яких симптомів пневмонії, ще у 40 % пацієнтів були «помірні» вияви, тобто середнього ступеня тяжкості, із симптомами вірусної пневмонії, у 15 % захворювання мало тяжкий, а у 5 % — критичний перебіг. Захворювання, яке спочатку мало легкий або помірний перебіг, у 10–12 % випадків прогресувало до тяжкого перебігу, а 15–20 % тяжких випадків ставали критичними. Середній час від початку появи симптомів захворювання складає 5–6 днів. Пацієнти з легкими випадками захворювання одужували протягом 2 тиж, тоді як пацієнтам з тяжкими формами інфекції знадобилося 3–6 тиж для одужання. Летальні наслідки спостерігалися через 2–8 тиж після появи симптомів захворювання.

Патогенез COVID-19

Патогенез COVID-19 ще недостатньо вивчено. Наразі вже стало зрозумілим, що основним джерелом інфекції є інфікована хвора людина, зокрема і в інкубаційному періоді захворювання. Однак джерелом можуть бути мавпи, змії, птахи, кажани тощо. Джерелом нового типу

збудника SARS-CoV-2 стали імовірно кажані. До факторів зараження належать виділення з носоглотки, блювотні маси, фекалії тварин, хворої людини, птахів.

Вірус SARS-CoV-2 потрапляє в організм людини повітряно-крапельним або контактним шляхом. Провідним шляхом передачі SARS-CoV-2 у суспільстві є повітряно-крапельний, який реалізується при кашлі, чханні, розмові, співанні на близькій (менше 1,5–2 м) відстані. Вхідними воротами для інфекції є слизова оболонка верхніх дихальних шляхів. Збудник SARS-CoV-2 стрімко поширюється на бронхи та легені. Тісним контактом вважають відстань менше 1 м. Тому відстань — це гарантія безпеки, якщо перебувати на відстані від інфікованої людини не менше ніж 1,5–2 м. Контактний шлях передачі реалізується під час рукостискань та при інших видах безпосереднього контакту з інфікованою людиною, а також при торканні руками предметів, забруднених виділеннями з дихальних шляхів інфікованого чи хворого (дверні ручки, поручні, смартфони, тварини, харчові продукти тощо), а потім при торканні очей, рота, носа. На поверхнях вірус може жити близько 3 діб. Тому важливо дезінфікувати поверхні, ручки дверей тощо. Рекомендовано часто і ретельно мити руки милом і обробляти дезінфекційними засобами.

Вхідними воротами збудника є епітелій верхніх дихальних шляхів, епітеліоцити шлунка і кишечника. Переважна більшість вірусів має свою перевагу у підбиранні клітин для проліферації в організмі господаря. Цей вибір визначається наявністю тропних рецепторів вірусу і клітин. Для COVID-19 цими рецепторами можуть бути білки рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту типу 2 (АПФ2) і трансмембранний глікопротеїн CD147, розміщені на ендотеліальній та епітеліальній альвеолярній поверхні. Вони наявні так само на слизовій оболонці тонкої кишки, що й пояснює часті диспепсичні вияви у хворих після інфікування COVID-19. Початковим етапом зараження є проникнення SARS-CoV-2 в клітини-мішені, які мають рецептори АПФ2. Клітинна трансмембранна серинова протеаза типу 2 (ТСП2) сприяє зв'язуванню вірусу з рецепторами, активуючи S-протеїн вірусу, необхідний для проникнення SARS-CoV-2 у клітини-мішені — легеневої тканини та тонкої кишки. Після цього вірус вприскує свою РНК усередину клітини [40]. Активність S-протеїну вірусу SARS-CoV-2 до рецептора АПФ2 в 10–20 разів більша, ніж у SARS-CoV-1, що зумовлює високу контагіозність. Тому блокування ферменту (ТСП2) може бути використано для профілактики тяжких критичних ускладнень COVID-19.

У легенях, судячи з розвитку дихальних розладів, найбільш уразливими є альвеолоцити типу 2, які здійснюють низку важливих функцій: синтез сурфактанту, лізоциму, інтерферону; нейтралізацію оксидантів; транспорт рідини та іонів тощо. Попри те що альвеолоцити-2 займають 1/20 поверхні альвеол, вони визначають баланс повітряності та гідратації легеневої тканини. Це найбільш метаболічно активні клітини, що є привабливими для репродукції віріонів COVID-19. Вони зрештою і є найбільш уразливими в процесі інфекційного запалення з розвитком респіраторного дистрес-синдрому (РДС) [3].

Вважають, що при COVID-19 може розвиватися катаральний гастро-ентероколіт, оскільки вірус уражає клітини епітелію шлунка, тонкої і товстої кишки, що мають рецептори АПФ2. Зміна нюху (аносмія) у хворих на ранній стадії захворювання може свідчити як про ураження центральної нервової системи вірусом, який проникає через нюховий нерв, так і клітин слизової оболонки носа.

Механізм проникнення в клітину з використанням рецептора CD147 такий самий, як і при проникненні через АПФ2. Рецептор CD147 належить до сімейства імуноглобулінів. За даними лабораторних досліджень *in vitro*, для блокування шляху проникнення через CD147 можуть бути ефективними моноклональні антитіла (меполізумаб). Потрапивши в клітину, РНК COVID-19 запускає процес реплікації вірусу. Після цього везикули, що містять віріон, зливаються з плазматичною мембраною, відбувається виділення вірусу і загибель клітини. На відміну від інших патогенних коронавірусів, що спричинюють сезонне ГРВІ, COVID-19 реплікується у верхніх дихальних шляхах спочатку без вираженої клінічної картини. Однак через кілька діб латентного періоду в клітинах починаються зміни метаболічних процесів, що порушує звичайний ритм роботи, включаючи синтез необхідних інгредієнтів для функціонування альвеол. Далі клітини руйнуються і гинуть за одним зі сценаріїв апоптозу. Забезпечення життя альвеол легень стає неможливим, розвивається РДС, добре описаний для критичних станів різного генезу [5, 7]. Необхідно відзначити дуже важливий аспект універсальності легеневих ушкоджень, що незалежно від первинного чинника призводить до РДС. Початковим етапом процесу є активація альвеолярних макрофагів з викидом прозапальних компонентів, куди входить група інтерлейкінів, зокрема IL6, IL8, TNF- α (фактор некрозу пухлин-альфа), група хемоатрактантів, що стимулюють переміщення моноцитів і нейтрофілів з крові через ендотелій і альвеолярний

епітелій. Цьому переміщенню сприяє системна запальна реакція і підвищення судинної проникності, що може призвести до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [4].

При ГРДС запальні процеси перебігають на тлі інтенсивної вірусної активності, яка, мабуть, відбувається як в ендотелії капілярів міжальвеолярних перетинок, так і епітеліальних клітинах альвеол. У першу чергу страждають альвеолоцити-2, що порушує гармонізацію процесів вентиляції і перфузії з накопиченням рідини в альвеолах. Лейкоцити є джерелом лейкотриєнів, фактора агрегації тромбоцитів, протеаз, оксидантів. Ця реакція звільнення біологічно активних і агресивних компонентів клітин зумовлює випадіння фібрину в альвеолах у просвіт гіалінових мембран, мікротромбоутворення в судинному руслі легень і розвиток ГРДС. При цьому відмічаються клітинна інфільтрація, токсичний набряк, велика кількість вузликів в альвеолах, формування гіалінових мембран, агрегація клітинних елементів у просвіті альвеол, формування еритроцитарних складків [49, 50]. Гострий процес завершується первинною гіпоксемією, порушенням вентиляційної функції і дренажу бронхіального дерева, де починаються набряк і порушення функції миготливого епітелію. Подальшому прогресуванню процесів і розвитку пневмонії сприяє приєднання вторинної бактеріальної мікрофлори [1, 6]. Необхідно відзначити, що пневмонія може розвинути і без РДС і носити оборотний характер, не призводячи до смерті в гострий період, але залишаючи серйозне ускладнення у вигляді організованого фіброзу легень [2, 8].

У патогенезі COVID-19 ураження мікроциркуляторного русла відіграє найважливішу роль, аж до формування геморагічних інфарктів. Тромбоз легеневих артерій, тромбоз артерій різних органів з розвитком інфарктів (міокарда, головного мозку, кишечника, нирок, селезінки).

Описані ураження легень та інших органів є причиною смерті без приєднання бактеріальної або мікотичної суперінфекції. У частині спостережень було виявлено зміни і в інших органах (крім васкуліту), які можна, імовірно, пов'язати з генералізацією коронавірусної інфекції: у кишечнику (катаральний і геморагічний гастроентероколіт), головному мозку і м'якій мозковій оболонці (енцефаліт і менінгіт), серці (міокардит), підшлунковій залозі, нирках, селезінці. Відзначено тяжкі ураження мікроциркуляторного русла у зв'язку з розвитком дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ), які виявилися найбільш вираженими в легенях і нирках. На підставі досліджень автопсійного матеріалу з урахуванням клінічної картини

захворювання можна виділити такі клінічні та морфологічні вияви COVID-19: серцевий, мозковий, кишковий, нирковий, печінковий.

Морфологічні зміни в легенях при COVID-19 залежать від патофізіологічної стадії хвороби і здебільшого розвиваються паралельно з наростанням тяжкості стану хворого. Виділяють ексудативну та продуктивну стадію [49].

Ексудативна (рання) стадія. Макроскопічно: легені збільшені в об'ємі і масі, щільної консистенції, малоповітряні або безповітряні. У просвітах альвеол відмічаються внутрішньоальвеолярний набряк, відкладення фібрину. У гілках легеневих вен виявляються obturating тромби, геморагічні інфаркти.

При мікроскопічному дослідженні звертають увагу на інтраальвеолярний набряк з домішкою в набряклій рідині еритроцитів, макрофагів, злущених альвеолоцитів, лімфоцитів; десквамацію альвеолярного та бронхіолярного епітелію. Характерна інфільтрація міжальвеолярних перетинок і стінок дрібних судин.

Продуктивна (пізня) стадія. Характерні фіброзуючий альвеоліт (мікроскопічно: залишки гіалінових мембран, фібрину), вогнища фібротелектазу. У просвіт альвеол, бронхіол вростає грануляційна тканина, формується фібринозний ексудат. Потовщуються міжальвеолярні перетинки.

Так, основним морфологічним субстратом COVID-19 є дифузне альвеолярне ушкодження з одночасним тяжким ураженням судинного русла, різних органів і систем. Термін вірусна (інтерстиціальна) пневмонія широко використовується в клініці і по своїй суті відображає саме розвиток гострого дифузного альвеолярного ушкодження – ГРДС, або SARS.

Клінічна діагностика COVID-19

Полягає у збиранні епідеміологічного анамнезу і виявленні клінічних симптомів. Згідно з рекомендаціями МОЗ України, підозрілим щодо COVID-19 вважається будь-який випадок, який характеризується клінічними виявами гострої респіраторної вірусної інфекції, бронхіту, пневмонії, ГРДС або сепсису в поєднанні з несприятливим епідеміологічним анамнезом (відвідування протягом останніх 14 днів зарубіжних країн з несприятливою обстановкою щодо COVID-19 або наявність контакту з людиною, яка має лабораторно підтверджений COVID-19 чи перебуває на карантині).

Клінічні вияви COVID-19 варіюють від легкої і середньотяжкої (пневмонія без порушення сатурації O_2 ; сумарно 81 % усіх випадків) до тяжкої (14 % випадків; сатурація O_2 89–93 %)

і вкрай тяжкої (5 % випадків; сатурація $O_2 \leq 88$ %, гостра дихальна недостатність, поліорганна недостатність, шок).

Клінічна картина інфекції: фебрильна температура тіла, сухий кашель, порушення дихання на тлі лімфо- і тромбоцитопенії, нормального прокальцитоніну, підвищених показників феритину і С-реактивного білка в крові з ознаками білатеральної, полісегментарної пневмонії, вогнищами «матового скла» і ділянками консолідації на комп'ютерній томограмі навіть за відсутності несприятливого епідеміологічного анамнезу — дає змогу з високою часткою ймовірності встановити діагноз COVID-19 і госпіталізувати пацієнта в інфекційний ізолятор, не чекаючи результатів ПЛР-діагностики.

Характерні клінічні вияви коронавірусу

Клінічна картина і можливі ускладнення. До основних клінічних виявів COVID-19 можна зарахувати: високу температуру тіла ≥ 38 °C (> 88 %); кашель сухий або з невеликою кількістю мокротиння (82 %); задишку з ЧДР > 22 /хв (56 %). За відсутності гіпертермії пацієнти можуть скаржитися на біль у м'язах, швидку стомлюваність, слабкість, біль у горлі (46 %), відчуття закладеності в грудній клітці (> 22 %), сплутаність свідомості (11 %), головний біль (12 %), кровохаркання (4 %), діарею (3 %), нудоту, різке схуднення, запаморочення, блювання, біль у животі, серцебиття, зміну нюху (гіпосмія) тощо.

Симптоми захворювання при легкому і середньотяжкому ступені: підвищення температури тіла, сухий непродуктивний кашель, утруднене дихання, задишка, загальна слабкість, біль у м'язах (міалгія), відчуття втоми, біль при ковтанні, чханні, головний біль, відчуття закладеності у грудній клітці, втрата смаку, нюху, блювання, висип на шкірі, вияви гіпоксії.

У деяких пацієнтів відзначаються ураження очей (кон'юнктивіт), нудота, діарея. Якщо захворювання перебігає в легкій формі, запалення легень не розвивається. У таких випадках температура тіла може залишатися в межах норми або субфебрильною.

При тяжких формах захворювання стан пацієнта швидко погіршується, відмічаються виражена інтоксикація, фебрильна температура тіла, непродуктивний сильний кашель, розвивається дихальна недостатність, з'являються ознаки набряку легень. Прогноз у такому випадку несприятливий.

Найпоширенішим клінічним виявом коронавірусної інфекції є двостороння пневмонія, у 3–4 % пацієнтів зареєстровано розвиток ГРДС.

У частини хворих розвивається гіперкоагуляційний синдром з тромбозами і тромбоемболіями, уражуються також інші органи і системи (центральна нервова система, міокард, нирки, печінка, травний тракт, ендокринна та імунна системи). Інкубаційний період складає від 2 до 14 діб, у середньому 5–7 діб. Найтяжча задишка розвивається до 6–8-го дня від моменту інфікування.

Клінічна класифікація COVID-19

Виділяють такі ступені тяжкості перебігу COVID-19.

Безсимптомна та досимптомна інфекція. Люди з позитивним результатом тесту на SARS-CoV-2 без симптомів.

Легкий перебіг захворювання. Люди, які мають будь-які з ознак та симптомів (наприклад, лихоманка, температура тіла < 38 °C, кашель, загальна слабкість, біль у горлі, закладання носа, нездужання, головний біль, біль у м'язах, втрата нюху (аносмія), смаку (авгезія)). У цих пацієнтів відсутні задишка або утруднене дихання з відчуттям стискання за грудниною, збільшення частоти дихальних рухів, наявність мокротиння або кровохаркання, нудота, блювання, діарея, немає змін психічного стану — сплутаності свідомості, млявості. Аносмія є частим симптомом, який виявляється у 82 % безсимптомних пацієнтів. Інкубаційний період триває від 2 до 14 днів, хоча є свідчення, що може досягати і 20 днів.

Середньотяжкий перебіг. Люди, які мають ознаки захворювання нижніх дихальних шляхів за даними клінічного обстеження або візуалізації. Пацієнти з таким перебігом не мають ознак дихальної недостатності. Їх турбують такі самі вияви, як і хворих з легким перебігом: температура тіла > 38 °C, ЧДР > 22 /хв, задишка при фізичних навантаженнях, $SpO_2 < 95$ % (сатурація не повинна бути менше ніж 92 %) у разі дихання кімнатним повітрям на рівні моря. С-реактивний білок (С-РБ) сироватки крові > 10 мг/л. Кашель може бути з мокротинням, при аускультативній вислуховуються вологі хрипи. З'являється утруднене та прискорене дихання. Головним у діагностиці є зміни при КТ (рентгенографії), типові для вірусного ураження, виявлення вогнищ запалення в легенях, зазвичай дрібних за розміром (обсяг ураження мінімальний або середній; 50 % пацієнтів мали типові вияви симптому «матового скла» або ознаки вогнищового ураження легень, а ще у 19 % пацієнтів були атипові ознаки змін у легенях).

Тяжкий ступінь захворювання (тяжка пневмонія). При тяжкій пневмонії у підлітків або дорослих: ЧДР > 30 /хв, виражена дихальна недо-

статність або сатурація $SpO_2 \leq 93\%$ при кімнатному повітрі на рівні моря, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст., потьмарення свідомості, нестабільна гемодинаміка (систоличний артеріальний тиск до 90 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск до 60 мм рт. ст., діурез менше 20 мл/год), зміни в легенях при КТ (рентгенографії), типові для вірусного ураження (обсяг ураження значний або субтотальний, $> 50\%$ пацієнтів мали типові вияви або ознаки вогнищевого ураження легень).

Критичне захворювання (вкрай тяжкий перебіг): ГРДС, сепсис, септичний шок, поліорганна недостатність.

Гострий респіраторний дистрес-синдром виявляється появою нових симптомів або погіршенням респіраторних симптомів упродовж 1 тиж після початку COVID-19. Критеріями ГРДС (критичної форми при COVID-19) визнано такі вияви, як: стійка фебрильна температура тіла, задишка з ЧДР до 30/хв, гіпоксемія (за результатами пульсоксиметрії), КТ-ознаки (наявність мультичасткових інфільтратів грудної клітки або часткової легеневої інфільтрації), симптом «матового скла» як найчастіша діагностична ознака [21], плевральний випіт, колапс частки або легені, вогнища, що прогресували більше ніж на 50 % упродовж 48 год.

Сепсис. Небезпечна для життя дисфункція органів, що загрожує життю, спричинена порушенням імунної відповіді пацієнта на підозрювану або доведену інфекцію, яка супроводжується поліорганною недостатністю. Ознаками такої дисфункції органів є змінений психічний стан, утруднене або часте дихання з необхідністю респіраторної підтримки (інвазивна вентиляція легень), низьке насичення киснем, зниження діурезу, тахікардія, слабкий пульс, холодні кінцівки або артеріальна гіпотензія, зміна кольору шкіри, лабораторні докази коагулопатії, тромбоцитопенії, ацидозу, високий рівень лактату або гіпербілірубінемія.

Септичний шок. У дорослих відмічаються артеріальна гіпотензія, нагальна потреба у вазопресорах для підтримки середнього артеріального тиску ≥ 65 мм рт. ст. та рівня лактату в сироватці крові > 2 ммоль/л, зміни в легенях при КТ (рентгенографії), типові для вірусного ураження критичного ступеня, симптом «матового скла» (обсяг ураження значний або субтотальний $> 50\%$, клінічна картина ГРДС).

Ключовими ознаками COVID-19 на комп'ютерній томограмі є двостороння полісегментарна пневмонія (75,6 %) у вигляді субплевральних і перибронховаскулярних фокусів «матового скла» (68,9 %), на відміну від бактеріальних пневмоній, при яких переважає асиметрична

консолідація, а «матове скло» виражене значно меншою мірою.

В інфікованих вірусом SARS-CoV-2 у 40 % випадків захворювання перебігає безсимптомно, з клінічними симптомами в легкій формі — у 40 %, з тяжким перебігом — у 15 %, у критичному стані — у 5 % пацієнтів.

Діагностика

Вирішальне значення у встановленні діагнозу COVID-19 має визначення РНК вірусу SARS-CoV-2 за допомогою ПЛР та антитіла — імуноферментного аналізу (ІФА). Матеріалом для дослідження можуть бути виділення слизових оболонок верхніх дихальних шляхів та інші біологічні рідини організму: мокротиння, кров, сеча тощо [16, 51]. Тестування можна провести як вдома, так і в медичному закладі.

Залежно від інтенсивності патологічного процесу в легенях розвиток гострої дихальної недостатності відбувається за кількома сценаріями:

- повільний розвиток супроводжується суб'єктивними відчуттями нестачі повітря, які купіруються зміною положення тіла хворого, і прискореним диханням у міру розгортання оборотних процесів у легенях;
- виражений розвиток — скарги на відчуття нестачі повітря, занепокоєння, ейфорія, шкіра волога, бліда, з легким акроціанозом, наростальна задишка (25–30/хв), помірне підвищення артеріального тиску, SpO_2 до 80–90 %, PaO_2 знижений до 70 мм рт. ст., $PaCO_2$ підвищений до 50 мм рт. ст.;
- тяжкий розвиток гіпоксії — збудження, галюцинації, профузний піт, ціаноз, задишка (35–40/хв), тахікардія, артеріальна гіпертензія, PaO_2 знижений до 60 мм рт. ст., $PaCO_2$ підвищений до 60 мм рт. ст.;
- гіпоксична кома — втрата свідомості, судоми, зіниці розширені, шкірні покриви синюшні, з мармуровим малюнком, артеріальний тиск критично падає. Якщо пацієнтові не надано допомогу, настає смерть.

У ході дослідження також спостерігалось кілька асоціацій між наявністю симптомів і тяжкістю COVID-19: так, пацієнти з COVID-19 з травними абдомінальними симптомами (нудота, блювання, біль у животі) та/або діарейним синдромом мають гірший клінічний результат і вищий ризик померти порівняно з тими, хто не має травних симптомів [36, 49]. Украв важливо, щоб медичні працівники розглядали ці симптоми як потенційний початок COVID-19 у пацієнтів з групи ризику. Це своєю чергою може призвести до своєчасних діагностики та лікування пацієнтів, які спочатку можуть мати тільки позалегеневі симптоми.

До інших позалегеневих клінічних виявів у дорослих пацієнтів з COVID-19 можна зарахувати ураження нервової системи, гострі ушкодження міокарда, порушення з боку ЛОР-органів тощо. Так, первинні неврологічні вияви COVID-19 трапляються рідко і переважно в людей літнього віку. Серед найчастіших неврологічних порушень є ознаки енцефалопатії, поодинокі випадки енцефаліту, інсульту, делірії, напади епілепсії. Клініцисти відзначають, що механізми, які лежать в основі спостережуваного збільшення кількості неврологічних і серцево-судинних ускладнень, вимагають подальшого вивчення [10].

Лабораторна діагностика. Важливими критеріями є лімфopenія, яка спостерігається у 80 % пацієнтів [10], і підвищення рівня С-РБ, що позитивно корелює з об'ємом ураження легень. Значне підвищення рівня С-РБ вказує на прогресуючий перебіг захворювання та можливість приєднання вторинної інфекції [9]. Необхідно також визначити прокальцитонін, феритин, D-димер, рівень калію і показники печінкового та ниркового обміну, висока концентрація яких також є несприятливим прогностичним фактором. Має значення дослідження популяційного складу лімфоцитів, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , INF- γ . При тяжких станах кількість лімфоцитів периферичної крові неухильно знижується, а рівні IL-6 і IL-10, навпаки, значно зростають, що свідчить про виникнення цитокінового шторму з подальшим розвитком ГРДС і поліорганної недостатності. Важливе значення у визначенні стадії COVID-19 і прогнозу захворювання на етапі сортування пацієнтів має пульсоксиметрія. Прогресуюче зменшення сатурації O_2 є вкрай несприятливим прогностичним фактором, що свідчить про розвиток ГРДС і гострої дихальної недостатності [6, 23]. Пацієнтам з ознаками гострої дихальної недостатності ($SpO_2 > 90$ % за даними пульсоксиметрії) рекомендовано дослідження газів артеріальної крові з визначенням PaO_2 , $PaCO_2$, рН, бікарбонатів, лактату [51].

Комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної клітки має велике значення в діагностиці COVID-19 (як для виявлення пневмонії, так і для моніторингу ефективності терапії) [23, 51]. На ранніх стадіях пневмонії COVID-19 часто виявляються множинні субплевральні, часто в обох легенях, фокуси ущільнення за типом «матового скла», досить чітко відмежовані від незміненої легеневої тканини, на тлі яких візуалізуються зміни за типом потовщення міжчасточкових перетинок у межах зон «матового скла». У разі прогресування захворювання всередині «матового скла» з'являються ділянки консолидації (ще одна характерна ознака пневмоній при COVID-19), які

в критичних випадках, зокрема у хворих із ГРДС, захоплюють великі зони, переважно в базальних і субплевральних ділянках. У міру одужання зазвичай відбувається повне зникнення симптому «матового скла», а в місцях консолидації може формуватися інтерстиціальний фіброз.

Група італійських дослідників під керівництвом L. Demі [27] пропонують використовувати ультразвукове дослідження для діагностики COVID-19. Безумовно, діагностична цінність ультразвукового дослідження поступається КТ, разом з тим це дослідження може бути проведено в ліжку хворого в інфекційному боксі, що суттєво полегшує використання протиепідемічних заходів.

Лікування COVID-19

Специфічна етіотропна терапія COVID-19 наразі відсутня. Лікування коронавірусу легкої форми або середньої тяжкості — симптоматичне (препарати для зниження температури тіла, кашлю, болю, протизсідальні тощо). У разі розвитку тяжких ускладнень призначають противірусні препарати, специфічні імуноглобуліни, штучну вентиляцію легень тощо. Єдиний метод, який показав свою ефективність в обмежених клінічних випробуваннях, — інфузія плазми реконвалесцентів з високим титром нейтралізуювальних антитіл. Великі надії покладено на інноваційні способи лікування, такі як створення рекомбінантних нейтралізуювальних агентів (моноклональні антитіла, рекомбінантний ACE2 тощо) і терапія за допомогою мезенхімальних стовбурових або НК-клітин, препаратів, що блокують прозапальні цитокіни.

Серед потенційно етіотропних препаратів, застосовуваних у різних країнах для лікування COVID-19, слід відзначити лопінавір + ритонавір, хлорохін, гідроксихлорохін, препарати інтерферонів, арбідол, ремдесивір, фавіпіравір [51]. Експерти Американського торакального суспільства рекомендують хлорохін і гідроксихлорохін для пацієнтів з COVID-19 із тяжкою пневмонією, тоді як для інших можливих препаратів (лопінавір/ритонавір, ремдесивір, тоцилізумаб) консенсусу щодо доцільності їхнього застосування поки не досягнуто [42]. Дані про нові препарати, потенційно активні проти SARS-CoV-2, з'являються буквально щодня. Серед останніх можна відзначити препарат івермектин, про якого в кінці березня повідомила група австралійських дослідників [5]. Згідно з даними досліджень *in vitro* доданий у культуру клітин, заражених SARS-CoV-2, івермектин протягом 48 год у 5000 разів знижував рівень вірусної РНК порівняно з контролем. Дослідження тривають.

Купірування цитокинового шторму. Дехто з авторів вважають, що блокатори основних прозапальних цитокинів здатні знижувати тяжкість перебігу захворювання. Наразі при терапії COVID-19 запущено клінічні випробування блокаторів цитокинів або їхніх рецепторів для IL-6 (сарилумаб, силтуксимаб, тоцилізумаб) [4, 6, 49, 50], IL-1 β (анакінри) [50], IFN- γ (емапалу-маб) [1], TNF- α (адаліумаб) [2]. З огляду на те що час піввиведення тоцилізумабу з організму перевершує 7 днів, можливо, доцільним буде введення цього препарату пацієнтам ще до початку розвитку симптомів цитокинового шторму. Обговорюється можливість використання янускіназ інгібіторів (janus-kinase, JAK), таких як барицитиніб, федратиніб і руксолитиніб [17, 21, 28, 35, 45, 47, 49]. Слід зазначити, що інгібітори JAK можуть бути протипоказані при мікстинфекціях, оскільки вони знижують імунореактивність [32].

Нелікарські й інноваційні методи лікування. Одним з таких методів є використання реконвалесцентної плазми, яка містить нейтралізуючі антитіла класу IgG до SARS-CoV-2 у високих титрах. Застосування гіперімунної плазми або сироватки — добре відомий метод, застосований багато десятиків років для лікування особливо небезпечних інфекцій. Першими повідомили про ефективність такої терапії при COVID-19 китайські колеги [26, 28, 30]. Оптимальним є введення плазми на початку захворювання (до появи антитіл), найефективніше — у перші 72 год від появи перших клінічних симптомів. Реконвалесцентна плазма може бути використана для раннього специфічного лікування COVID-19 лише для пацієнтів, які мають:

- лабораторно підтверджений SARS-CoV-2;
- тяжкий або критичний перебіг захворювання;
- задишку;
- ЧДР ≥ 30 /хв;
- SaO₂ ≤ 92 %;
- PaO₂/FiO₂ < 300 мм рт. ст.;
- легеневі інфільтрати >50 % із їхнім прогресуванням протягом 24–48 год.

Критичний перебіг визначається як один з таких факторів:

- тяжка дихальна недостатність;
- септичний шок;
- поліорганна недостатність.

Дозування. Перша доза становить 200 мл залежно від тяжкості захворювання чи толерантності, також можливе повторне введення однієї чи двох доз по 200 мл. Об'єм плазми, що підлягає трансфузії, визначають з урахуванням маси тіла пацієнта та наявності супутніх захворювань (наприклад, пацієнти із порушенням функцій

серця та серцевою недостатністю можуть потребувати меншого об'єму або тривалішого часу трансфузії).

Протипоказання до застосування реконвалесцентної плазми:

- перебіг захворювання понад 2 тиж (14 днів);
- в анамнезі — алергічна реакція на кров або продукти плазми;
- встановлено дефіцит IgA (рівень IgA слід перевіряти перед переливанням, оскільки рівень IgA не повинен бути нижчим за нижню межу норми).

Необхідно забезпечити моніторинг результатів пацієнтів, враховуючи клінічні та лабораторні показники безпеки й ефективності. Лабораторні докази запалення охоплюють, але не обмежуються однією чи кількома з таких ознак: підвищений рівень С-РБ, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), фібриноген, прокальцитонін, D-димер, феритин, лактат дегідрогеназа (ЛДГ) або IL-6, підвищений рівень нейтрофілів, знижений рівень лімфоцитів та низький рівень альбуміну.

Клітинна терапія COVID-19 мезенхімальними стовбуровими клітинами (МСК). У проведених раніше дослідженнях [11, 38] було показано, що внутрішньовенна інфузія алогенних МСК сприяє зменшенню вираженості інтерстиціального фіброзу легень навіть при такому тяжкому захворюванні, як ідіопатичний легеневий фіброз. МСК забезпечують зменшення інтерстиціального запалення [13], що отримало застосування і в лікуванні ГРДС [43]. Отже, можна припустити, що призначення МСК при тяжкій коронавірусній пневмонії може бути потужним профілактичним і лікувальним засобом, що запобігає розвитку постпневмонічного фіброзу і хронічної дихальної недостатності у тяжких коморбідних пацієнтів. Дослідження китайських вчених показали, що після інфузії МСК у хворих збільшується кількість лімфоцитів у периферичній крові, зменшується концентрація СРБ, знижується рівень прозапального TNF- α , тоді як рівень IL-10, що володіє протизапальною активністю, підвищується порівняно з контрольною групою. За результатами цього пілотного дослідження автори дійшли висновку про потенційну ефективність МСК у терапії COVID-19-пневмонії, особливо при тяжкому і дуже тяжкому перебігу [29].

В Україні надання медичної допомоги та лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) проводять згідно з Протоколом, затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02.04.2020 р. № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 20.11.2020 р. № 2693).

Профілактика

Найкращий спосіб профілактики — запобігти зараженню, уникнути контакту з хворим на COVID-19. Одним з обов'язкових профілактичних заходів стала заборона виходити з дому без захисних масок. Маски можуть бути корисними для зменшення поширення вірусів від того, хто нездужає, кашляє і чхає. Чи захищає маска здорову людину, залежить від типу маски, ступеня її прилягання до обличчя, зміни маски через певні інтервали. При прогулянках на свіжому повітрі в парках і за відсутності скупчення людей носіння масок не обов'язкове.

Профілактика та запобігання поширенню захворювання COVID-19

Як уберегтися від зараження і захворювання:

- не переохолоджуватися;
 - зміцнювати імунітет — повноцінно харчуватися та вживати вітаміни. Імунна система — це власна система захисту нашого організму від зовнішніх патогенів (вірусів, мікроорганізмів, грибів, паразитів) та внутрішніх «поломаних» клітин;
 - спати не менше 8 год;
 - проводити наскрізне провітрювання приміщень та вологе прибирання з використанням дезінфекційних засобів;
 - термічно обробляти продукти харчування: м'ясо, яйця, рибу тощо;
 - частіше провітрювати та зволожувати повітря в житловому приміщенні;
 - уникати контакту з дикими чи свійськими тваринами;
 - уникати скупчення людей і близького контакту з людьми із симптомами ГРВІ чи грипу (мінімальна дистанція — 1,5–2 м);
 - не торкатися забрудненими руками свого обличчя (очей, носа, рота);
 - часто протирати антисептиками смартфони, клавіатуру комп'ютера, мишку, водопровідні крани, дверні ручки тощо.
- Основним засобом захисту та профілактики є дотримання правильної санітарної гігієни:
- часто і ретельно мити руки з милом тривалістю 20–40 с. Вода має бути теплою, а не холодною чи гарячою. Обов'язково мити руки після приходу з вулиці, перед вживанням їжі, після відвідування туалету. Обробляти руки спиртовмісним антисептиком — розчином із вмістом спирту 60–80 % або 2 % хлоргексидину. Антисептик має покривати всю поверхню шкіри рук (у середньому на одне оброблення слід використовувати 3 мл розчину), а це 25–27 «пшиків» кишеньковим дезінфектором;
 - не торкатися голими руками предметів, а потім протирати обличчя, очі, рот, ніс;

- під час кашлю і чхання прикривати рот і ніс серветкою або згином ліктя;
- більше гуляти на свіжому повітрі в парках, скверах, подалі від людей;
- якщо ви захворіли і маєте інтоксикаційні або респіраторні симптоми, залишайтеся вдома, зателефонуйте своєму сімейному лікарю, використовуйте захисну маску, вона має покривати ніс і рот, щільно прилягати без відступів по краях; змінійте маску, якщо вона стала вологою, не торкайтеся зовнішньої частини маски руками; якщо доторкнулися, помийте руки з милом чи обробіть руки антисептиком; змінійте маску кожні 4 год, не використовуйте маску повторно;
- якщо у вас загальна слабкість, значне підвищення температури тіла, задишка, кашель, стійкий біль у грудній клітці, діарея, порушення смаку, нюху, потрібно звернутися по екстрену медичну допомогу за номером 103;
- диспетчер здійснить опитування за алгоритмом, визначить ваш стан, і за показаннями направить бригаду екстреної медичної допомоги;
- підготуйтеся до приїзду бригади: відчиніть двері, провітріть приміщення та надягніть медичну маску. Медичний працівник оцінить ваш стан та визначить, чи є потреба в госпіталізації;
- якщо показань до госпіталізації немає, працівники бригади нададуть рекомендації щодо самоізоляції та попросять вас звернутися до свого сімейного лікаря, а за його відсутності — на гарячу регіональну лінію з COVID-19. За потреби до вас направлять медичного працівника для забору біоматеріалів для лабораторного обстеження на COVID-19;
- якщо показання до госпіталізації є, а саме за середнього і тяжкого перебігу захворювання, вас госпіталізують у визначену лікарню на стаціонарне лікування.

Як знизити ризик інфікування коронавірусом

Відповідальне ставлення працівників та роботодавців до власного здоров'я та здоров'я навколишніх — основна теза! Захворів — залишайся вдома! У разі погіршення стану потрібно звернутися до свого сімейного лікаря. Керівнику установи потрібно забезпечити недопущення перебування на робочому місці працівників із симптомами респіраторного захворювання, підвищенням температури тіла, особливо осіб, що повернулися з відпустки або відрядження із країн, у яких було зареєстровано випадки COVID-19. Виділити приміщення для тимчасової ізоляції осіб з ознаками гострого респіраторного захворювання (у разі виявлення такої особи вжити

заходів щодо ізоляції від здорових осіб та негайно повідомити про випадок у відповідний заклад охорони здоров'я). Обмежити публічні заходи в закритих приміщеннях. Забезпечити необхідні умови для дотримання працівниками правил особистої гігієни (рукомийники, мило, одноразові рушники, серветки тощо). Проводити регулярно оброблення рук спиртовмісним засобом або мити їх з милом.

Забезпечити медичні заклади масками, рукавичками, захисними костюмами та обладнанням (термометри, бактерицидні випромінювачі, дезінфекційні та антисептичні засоби, засоби особистої гігієни та індивідуального захисту тощо).

Користуватися одноразовими масками і за потреби проводити їхню заміну, щойно вони стануть вологими чи забрудненими.

Як запобігти поширенню інфекції

- Якщо відчуваєте симптоми респіраторного захворювання, обмежте контакти з іншими людьми і використовуйте захисну маску для обличчя (її слід регулярно змінювати/знезаражувати);
- якщо ви відвідували іншу країну (де є спалах коронавірусу) і протягом 2 тиж у вас виникли симптоми респіраторного захворювання, негайно зверніться по медичну допомогу;
- під час кашлю і чхання закривайте рот і ніс згином ліктя чи одноразовою серветкою, після чого викиньте серветку в контейнер з кришкою та помийте руки;
- дезінфікуйте поверхні, яких торкалася інфікована людина;
- власникам торговельних закладів слід дотримуватися правил санітарної гігієни рук. Розмістити в громадських вбиральнях дезінфектори для рук та пам'ятки щодо правильного миття та дезінфекції рук біля рукомийників та дезінфекторів;
- керівникам авто- та залізничних вокзалів, компаній перевізників розмістити у приміщеннях вокзалів, станцій і в транспортних засобах інформаційні плакати-пам'ятки щодо безпеки, які дають змогу убезпечити себе від інфікування, з алгоритмом дій у разі підозри на інфікування гострою респіраторною інфекцією. Якщо ваше самопочуття погіршується:
- уникайте подорожей;
- негайно звертайтеся по медичну допомогу;
- під час кашлю та чхання прикривайте рот і ніс згином ліктя чи одноразовою серветкою, після чого викиньте серветку в контейнер з кришкою та помийте руки з милом або антисептиком;
- обмежте контакти з іншими людьми і використовуйте захисну маску.

Після повернення з подорожі за кордон, щоб убезпечити себе та своїх близьких від захворювання на коронавірус SARS-CoV-2, зателефонуйте на гарячу лінію Департаменту охорони здоров'я та соціального розвитку міської ради для консультації та подальшої координації дій із сімейним лікарем. Це дасть змогу оперативно реагувати при виявленні симптомів гострої респіраторної інфекції, щоб своєчасно підтвердити або спростувати інфікування вірусом SARS-CoV-2 та надати необхідну медичну допомогу. Необхідно пам'ятати, що своєчасні профілактика та лікування дадуть змогу запобігти розвитку ускладнень та негативних наслідків.

Догляд за пацієнтом з COVID-19 у домашніх умовах

- Пацієнта слід розмістити в добре провітрюваному приміщенні;
- бажано, щоб догляд за пацієнтом проводила одна особа, але не з категорії ризику розвитку ускладнень. Відвідування пацієнта забороняється;
- члени домогосподарства повинні перебувати в окремій кімнаті або, якщо це неможливо, підтримувати відстань не менше ніж 1,5 м від пацієнта (наприклад, спати в окремому ліжку). Винятком можна вважати матір, що годує груддю, проте вона повинна носити медичну (хірургічну) маску, коли перебуває поруч з дитиною, і ретельно дотримуватись гігієни рук при тісному контакті з дитиною;
- слід обмежити переміщення пацієнта по квартирі, водночас носити захисну маску;
- особа, яка здійснює догляд, повинна носити медичну хірургічну маску, що щільно прилягає до обличчя, коли перебуває в одній кімнаті з хворим. Слід використовувати винятково одноразові маски та проводити гігієну рук після їхнього зняття;
- слід проводити гігієну рук після будь-яких контактів із хворим;
- для висушування рук після миття використовувати одноразові паперові рушники;
- дотримуватись етикету під час кашлю чи чхання; слід уникати прямого незахищеного контакту з біологічними рідинками хворого — використовувати одноразові медичні рукавички (бажано нітрилові). Після зняття медичних рукавичок слід здійснити гігієну рук;
- уникати обміну побутовими предметами спільного користування — посудом і постільною білизною;
- необхідно щодня очищати та дезінфікувати поверхні в найближчому оточенні хворого (приліжкові тумбочки), поверхні ванни та

туалету щонайменше один раз на день звичайним побутовим мильним дезінфекційним засобом;

- прати одяг, постільну білизну, рушники необхідно в пральній машині за температури 60–90 °С, використовувати звичайні пральні порошки. Заборонено струшувати брудну білизну;
- особи, що мають симптоми хвороби, повинні залишатися вдома доти, доки в них не буде доведено відсутність хвороби на підставі клінічних та/або лабораторних досліджень.

Вакцина проти COVID-19

В умовах, що склалися, мільйони людей в усьому світі усвідомили, що імунізація залишається ключовим інструментом профілактики небезпечних інфекційних захворювань. Вакцинація визнана ВООЗ одним із найефективніших заходів профілактики інфекційних захворювань на сьогодні.

Починаючи з квітня 2020 р., різними медичними установами та фармацевтичними компаніями розроблялися та тестувалися понад 40 препаратів, що потенційно мають захистити від COVID-19.

Вакцини на основі матричної РНК, що містять фрагмент генетичного коду вірусу, який спричинює в людини імунологічну відповідь, не змінюють клітини людини, а просто дають організму інструкції, як формувати імунітет до COVID-19. Вакцини не спричинюють хворобу. Натомість вони вчать імунну систему організму розпізнавати інфекцію і боротися з нею.

На сьогодні застосовують такі вакцини проти COVID-19:

Pfizer та BioNTech. Вакцину BNT162b2 створено у співпраці фармкомпаній Pfizer (США) і BioNTech (Німеччина). За даними виробника вона має ефективність 95 %;

Moderna. Клінічні дослідження препарату Moderna (США) закінчили у грудні 2020 р. із заявленою ефективністю 94,5 %;

AstraZeneca. Вакцину розроблено вченими Оксфордського університету і фармацевтичною компанією AstraZeneca на початку 2020 р. 30 грудня 2020 р. Велика Британія першою серед країн схвалила вакцину AstraZeneca, визнавши її безпечною та ефективною;

Спутнік V. Спутнік V — двокомпонентна дво-векторна вакцина виробництва Російської Федерації. Заявлена ефективність за офіційними даними — 92 %, проте незалежні експерти ставлять цю цифру під сумнів;

QazCovid-in. 13 січня 2021 р. Казахстан зареєстрував власну вакцину від коронавірусу QazCovid-in.

CoronaVac (Sinovac) — кандидат на вакцину проти COVID-19, який виробляється компанією «Sinovac Biotech» (КНР). Починаючи з середини 2020 р., вакцина проходила клінічне дослідження III фази в кількох країнах.

Розробка вакцини проти COVID-19 є найактуальнішим викликом сьогодні. Глобальна пандемія вже призвела до загибелі сотень тисяч пацієнтів і порушила звичний хід життя мільярдів людей. Упровадження вакцини не тільки допоможе зменшити масштаби трагедії та стримати пандемію, а й дасть змогу світовій економіці запобігти збиткам. Тільки забезпечення справедливого доступу до вакцини, особливо для захисту працівників охорони здоров'я і найбільш уразливих категорій населення, дасть змогу пом'якшити наслідки пандемії для здоров'я людства й економіки.

Уже на початку пандемії стало очевидним, що для зупинення глобальної кризи потрібні не просто вакцини проти COVID-19 — необхідно забезпечити доступ до них усім людям у світі, незалежно від їхньої фінансової спроможності.

Оперативний штаб Міністерства охорони здоров'я України з вакцинокерованих інфекцій затвердив план імунізації населення від COVID-19. Документ розробили фахівці Центру громадського здоров'я (ЦГЗ) України разом з експертами ВООЗ та ЮНІСЕФ. Про це повідомив в. о. генерального директора ЦГЗ Ігор Кузін.

Планом затверджено 4 етапи вакцинації населення:

- 1) січень—квітень 2021 р. — особи з критичним ризиком інфікування та розвитку COVID-19 і ті, що виконують критичні функції у боротьбі з пандемією COVID-19;
- 2) квітень—червень 2021 р. — особи з надзвичайно високим ризиком інфікування та розвитку COVID-19 і ті, що надають медичні послуги;
- 3) червень—вересень 2021 р. — особи з високим ризиком інфікування та розвитку COVID-19 і ті, що виконують функції з підтримки безпеки та життєдіяльності держави;
- 4) вересень 2021 р. — березень 2022 р. — особи з підвищеним ризиком інфікування та розвитку COVID-19 і ті, що виконують функції з підтримки безпеки та життєдіяльності держави.

Вакцинуватимуть населення на базі наявних пунктів щеплень, мобільними бригадами з імунізації, а також у тимчасових центрах вакцинації.

Вакцина сама по собі не зможе спинити пандемію COVID-19. Про це заявив голова ВООЗ Тедрос Адганом Гебреєсус. Він зазначив, що навіть після початку вакцинації доведеться продовжувати практику спостережень за поширенням коронавірусу; продовжити тестувати людей

на коронавірус, а також ізолювати хворих; відстежувати і відправляти на карантин людей, які контактували з хворими; заохочувати людей зберігати пильність.

У цій статті висвітлено накопичений досвід у галузі вивчення природи нового коронавірусу, епідеміології, патогенезу, клінічних виявів захворювання, діагностики, лікування і профілактики, описано власні спостереження та надано відомості з літературних джерел.

Висновки

- На підставі огляду наукової літератури наведено основні дані про історію коронавірусних інфекцій людини.
- Описано етіологію COVID-19, епідеміологію, патогенез, основні клінічні вияви, класифікацію за ступенем тяжкості.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Авдеев С.Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа А/Н1N1 // Пульмонология. Приложение.— 2010.— № 1.— С. 32—46.
2. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика // Терапевтический архив.— 2018.— Т. 90, № 1.— С. 22—26.
3. Бобкова М.Р. Биология ВИЧ // Вирус иммунодефицита человека — медицина / Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой.— СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010.— С. 17—70.
4. Галкин А.А., Демидова В.С. Центральная роль нейтрофилов в патогенезе синдрома острого повреждения легких (острый респираторный дистресс-синдром) // Успехи современной биологии.— 2014.— Т. 134, № 4.— С. 377—394.
5. Коровин А.Е., Новицкий А.А., Макаров Д.А. Острый респираторный дистресс-синдром. Современное состояние проблемы // Клиническая патофизиология.— 2018.— Т. 24, № 2.— С. 32—41.
6. Светлицкая О.И., Сирош Ю.А., Блатун В.П., Канус И.И. Риск развития острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с внегоспитальными вирусно-бактериальными пневмониями // Экстренная медицина.— 2018.— Т. 7, № 4.— С. 564—569.
7. Симбирцев С.А., Беляков Н.А. Микроэмболии легких.— Л.: Медицина, 1986.— 216 с.
8. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.— 2015.— Т. 17, № 2.— С. 84—126.
9. Abutaleb Y. How the new coronavirus differs from SARS, measles and Ebola. The Washington Post. <https://www.washingtonpost.com/health/how-the-new-coronavirus-differs-from-sars-measles-and-ebola/> / 2020/01/23/aac6bb06-3e1b-11ea-b90d-5652806c3b3a_story.html. January 23, 2020.
10. Ashlock P.D. Monophyly and Associated Terms // Systematic Zoology.— 1971.— Vol. 20 (1)— P. 63—69. doi: 10.1093/sysbio/20.1.63.
11. Averyanov A., Koroleva I., Konoplyannikov M. et al. First-in-human high-cumulative-dose stem cell therapy in idiopathic pulmonary fibrosis with rapid lung function decline // Stem.

- Перелічено лабораторні та апаратні методи діагностики.
- Доведено, що до групи ризику щодо тяжкого перебігу COVID-19 належать особи віком понад 60 років та особи із супутньою патологією.
- Для COVID-19 характерне не тільки ураження легень, а й поліорганне ураження.
- Наведено показання до госпіталізації хворих на COVID-19 і сучасні підходи до лікування.
- У лікуванні акцент зроблено на застосуванні патогенетичної терапії.
- Стисло наведено основні заходи неспецифічної індивідуальної та колективної профілактики із запровадженням карантину.
- Стаття призначена для лікарів, які працюють з хворими на COVID-19, лікарів загальної практики — сімейної медицини.

Cells Transl. Med.— 2020.— Vol. 9 (1)— P. 6—16. doi: 10.1002/sctm.19-0037.

12. Bai Y., Yao L., Wei T., Tian F., Jin D.Y., Chen L. et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19 // JAMA.— 2020.— Vol. 323 (14)— P. 1406—1407. doi: 10.1001/jama.2020.2565.
13. Bernardo M.E., Fibbe W.E. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation // Cell Stem. Cell.— 2013.— Vol. 13 (4)— P. 392—402. doi: 10.1016/j.stem.2013.09.006.
14. Brunk D. CDC: First Person-to-Person Spread of Novel Coronavirus in US // Medscape Medical News. <https://www.medscape.com/viewarticle/924571>. January 30, 2020; Accessed: January 31, 2020.
15. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: 2019 Novel Coronavirus (2019 nCoV) in the US // Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-in-us.html>. March 18, 2020; Accessed: March 19, 2020.
16. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: How it Spreads // Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/transmission.html>. January 26, 2020; Accessed: January 27, 2020.
17. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: Symptoms // Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/symptoms.html>. January 26, 2020; Accessed: January 27, 2020.
18. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): COVID-19 Situation Summary // Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/summary.html>. February 29, 2020; Accessed: March 2, 2020.
19. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China // Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/index.html>. January 26, 2020; Accessed: January 27, 2020.
20. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): People at Higher Risk // Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/high-risk-complications.html>. March 8, 2020; Accessed: March 9, 2020.
21. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // Lancet.— 2020.— Vol. 395 (10223)— P. 514—523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
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 (10223).— P. 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
23. Coronavirus Updates: The Illness Now Has a Name: COVID-19 // *The New York Times*. <https://www.nytimes.com/2020/02/11/world/asia/coronavirus-china.html>. February 11, 2020; Accessed: February 11, 2020.
 24. Gallegos A. WHO Declares Public Health Emergency for Novel Coronavirus // *Medscape Medical News*. <https://www.medscape.com/viewarticle/924596>. January 30, 2020; Accessed: January 31, 2020.
 25. Gorbalenya A.E. et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group // *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>. February 11, 2020; Accessed: February 13, 2020.
 26. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.*— 2020.— Vol. 382.— P. 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
 27. Hui D.S., I Azhar E., Madani T.A. et al. The continuing 2019 nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China // *Int. J. Infect. Dis.*— 2020.— Vol. 91.— P. 264–266. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.009.
 28. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q. et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application // *Ann. Intern. Med.*— 2020.— Vol. 172 (9).— P. 577–582. doi: 10.7326/M20-0504.
 29. Leng Z., Zhu R., Hou W. et al. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia // *Aging. Dis.*— 2020.— Vol. 11 (2).— P. 216–228. doi: 10.14336/A.D.2020.0228.
 30. 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 (13).— P. 1199–1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
 31. Li XC Zhang J Zhuo J.L. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases // *Pharmacol. Res.*— 2017.— Vol. 125.— P. 231–238.
 32. Nicoletti B. Coding for Coronavirus: NEW Guidance Replaces the Rule of 1 Month Ago // *Medscape Medical News*. <https://www.medscape.com/viewarticle/927633>.
 33. Otto M.A. Wuhan Virus: What Clinicians Need to Know // *Medscape Medical News*. <https://www.medscape.com/viewarticle/924268>.
 34. Ramzy A., McNeil D.G. WHO Declares Global Emergency as Wuhan Coronavirus Spreads // *The New York Times*. <https://nyti.ms/2RER70M>. January 30, 2020; Accessed: January 30, 2020.
 35. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. February 16–24, 2020; Accessed: March 04, 2020.
 36. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12 – March 16, 2020 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*— 2020.— Vol. 69 (12).— P. 343–346. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2.
 37. Coronavirus Live Updates: WHO Declares Pandemic as Number of Infected Countries Grows // *The New York Times*. <https://www.nytimes.com/2020/03/11/world/coronavirus-news.html#link-682e5b06>. March 11, 2020; Accessed: March 11, 2020.
 38. Toonkel R.L., Hare J.M., Matthay M.A., Glassberg M.K. Mesenchymal stem cells and idiopathic pulmonary fibrosis: potential for clinical testing // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2013.— Vol. 188 (2).— P. 133–140. doi: 10.1164/rccm.201207-1204PP.
 39. US reports its first case of person-to-person transmission // *The New York Times*. <https://www.nytimes.com/2020/01/30/world/asia/coronavirus-china.html#link-69c13d84>. January 30, 2020; Accessed: January 30, 2020.
 40. Wan Y., Shang J., Graham R. et al. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus // *J. Virology*.— 2020.— Vol. 94 (7).— P. e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
 41. Wei M., Yuan J., Liu Y. et al. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China // *JAMA*.— 2020.— Vol. 323 (13).— P. 1313–1314. doi: 10.1001/jama.2020.2131.
 42. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019 nCoV on 11 February 2020 // WHO. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. February 11, 2020; Accessed: February 13, 2020.
 43. Wilson J.G., Liu K.D., Zhuo H. et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial // *Lancet Respir. Med.*— 2015.— Vol. 3 (1).— P. 24–32. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70291-7.
 44. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-48 // WHO. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid-19.pdf?sfvrsn=16f7ccef_4. March 8, 2020; Accessed: March 9, 2020.
 45. 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.— Vol. 323 (13).— P. 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
 46. Yu P., Zhu J., Zhang Z. et al. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period // *J. Infect. Dis.*— 2020.— Vol. 221 (11).— P. 1757–1761. doi: 10.1093/infdis/jiaa077.
 47. 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 (10229).— P. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 48. Pan L. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study // *Am. J. Gastroenterol.*— 2020.— Vol. 115. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.
 49. https://myslide.ru/documents_4/b754f0eb7260ca333aaa5b04c1496053/img14.jpg.
 50. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5a/Hyaline_membranes_-_high_mag.jpg.
 51. Coronavirus disease (COVID-19) news // WHO. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.media.org/>.

Р.Г. Процюк

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Коронавирусная болезнь (COVID-19) Обзор литературы

Сейчас во всем мире и в Украине актуальна эпидемия COVID-19. Современное поколение врачей и жителей планеты стали свидетелями и участниками пандемии COVID-19, которая находится в стадии развития. Большинство врачей раньше не имели дело с коронавирусной инфекцией. Данный факт заставляет разрабатывать тактику организационных профилактических и лечебных мероприятий в процессе активной работы. Подготовка врачей различных специальностей должна проводиться на постоянной основе дистанционно или заочно с использованием всех доступных источников информации.

Кратко приведены основные мероприятия неспецифической индивидуальной и коллективной профилактики с введением карантина. Статья предназначена преимущественно для врачей, работающих с больными COVID-19 и контактирующими лицами.

Цель работы — оценить эпидемическую ситуацию COVID-19 в Украине. Изучить природу вируса, эпидемиологию, патогенез, клинические проявления, лечение и профилактику.

Материалы и методы. Анализ литературных источников, собственных наблюдений в отношении коронавирусной болезни COVID-19.

Результаты и обсуждение. Установлено, что эпидемическая ситуация COVID-19 тесно связана с соблюдением масочного режима и карантинными ограничениями. Проанализированы особенности клинической картины, лабораторной, рентгенологической диагностики, лечения и профилактики COVID-19.

Выводы. На основании обзора научной литературы приведены основные данные об истории коронавирусных инфекций человека. Описаны этиология COVID-19, эпидемиология, патогенез, основные клинические проявления, классификация по степени тяжести. Перечислены лабораторные и аппаратные методы диагностики. Доказано, что в группу риска тяжелого течения COVID-19 попадают люди в возрасте свыше 60 лет и лица с сопутствующей патологией. Обнаружено, что для COVID-19 характерно не только поражение легких, но и полиорганные поражения. Приведены показания к госпитализации больных COVID-19 и современные подходы к лечению. В лечении акцент сделан на применении патогенетической терапии. Кратко приведены основные мероприятия неспецифической индивидуальной и коллективной профилактики с введением карантина.

Ключевые слова: COVID-19, эпидемиология, клинические проявления, диагностика, лечение, профилактика.

R.G. Protsyuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Coronavirus disease (COVID-19): a review

Currently, the COVID-19 epidemic is relevant all over the world and in Ukraine. The real generation of doctors and inhabitants of the planet have witnessed and participated in the pandemic COVID-19, which is under development. Most doctors have not previously dealt with coronavirus infection, which forces to develop tactics of organizational preventive and curative measures in the process of active work. Training of doctors of various specialties should be carried out on a permanent basis remotely or in absentia using all available sources of information. The main measures of non-specific individual and collective prevention with the introduction of quarantine are briefly presented. The article is intended primarily for physicians working with patients with COVID 19 and contact persons.

Objective — to assess the epidemic situation with COVID-19 in Ukraine. To study the nature of the virus, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, treatment and prevention.

Materials and methods. Analysis of literature sources, own observations on coronavirus disease — COVID-19.

Results and discussion. The epidemic situation of COVID-19 is closely related to the observance of the mask regime and quarantine restrictions. The peculiarities of the clinical picture, laboratory, radiological diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 are analyzed.

Conclusions. Based on a review of the scientific literature, basic data on the history of human coronavirus infections are presented. The etiology of COVID-19, epidemiology, pathogenesis, main clinical manifestations, and classification by severity are described. Laboratory and hardware diagnostic methods are listed. The risk group for severe COVID-19 has been shown to include people > 60 years of age and those with comorbid conditions. COVID-19 is characterized not only by lung damage, but also by multiple organ damage. Indications for hospitalization of patients with COVID-19 and modern approaches to treatment are given. In treatment, the emphasis is on the use of pathogenetic therapy. The main measures of non-specific individual and collective prevention with the introduction of quarantine are briefly presented. The article is intended for physicians working with COVID-19 patients, family physicians, and general practitioners.

Key words: COVID-19, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment, prevention.

Контактна інформація:

Процюк Раді Георгійович, д. мед. н., проф. кафедри фтизіатрії та пульмонології
04114, м. Київ, вул. Автозаводська, 68
E-mail: kancnmu@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 11 лютого 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Процюк Р.Г. Коронавірусна хвороба (COVID-19). Огляд літератури // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2021.— №2.— С. 60–75. doi: 10.30978/TB-2021-2-60.
- Protsyuk RG. Coronavirus disease (COVID-19): a review [in Ukrainian]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021;2:60-75. doi:10.30978/TB-2021-2-60.



K. Gzhesik¹, K. Korominas², A. Nemchyk²,
L. Hryshchuk³, Yu. Valetskiy⁴

¹ Edmund Wojtyła Lesser Poland Hospital for Pulmonary Diseases
and Rehabilitation, Jaroszewiec, Poland

² Polish Humanitarian Team, Krakow, Poland

³ I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

⁴ Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Experience in organizing and conducting a Polish-Ukrainian project «Transfer of good practices in diagnosis, treatment and epidemiological surveillance of multidrug-resistant tuberculosis in Eastern Ukraine»

The problem of detection and treatment of tuberculosis, especially multidrug-resistant, remains relevant in the world. This article analyzes the situation with tuberculosis in Poland and Ukraine in modern conditions. The joint work of Polish and Ukrainian specialists is presented on the example of the Polish hospital Edmund Wojtyła Lesser Poland Hospital for Pulmonary Diseases and Rehabilitation, Jaroszewiec, Poland and various medical and higher educational institutions of Ukraine. Polish doctors and specialists have long worked on the study of new modern methods of diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis. The annual congresses held in Krakow were devoted to this issue. In 2019, a Polish–Ukrainian project was prepared and implemented «Transfer of good practices in diagnosis, treatment and epidemiological surveillance of multidrug-resistant tuberculosis in Eastern Ukraine». The project was developed by the Polish Humanitarian Team in collaboration with Director Krzysztof Grzesik and the Edmund Wojtyła Lesser Poland Hospital for Pulmonary Diseases and Rehabilitation, Jaroszewiec, which proposed some of the activities. It included a stay and mutual cooperation in transferring good practices of both doctors, medical staff, students and hospital directors from several cities in Ukraine. Ukrainian healthcare representatives became acquainted with the achievements in Jaroszewiec, the Mycobacterium Laboratory in Krakow, the Institute of Tuberculosis and Lung Diseases in Warsaw and its field unit in Rabka-Zdrój. The second part of the project was to transfer knowledge and Polish experience gained during trainings conducted in Poland, with social workers and hospital staff in Ukraine (in Petropavlovsk, Mariupol, Lutsk and Ternopil), as well as with health workers in Mariupol. Given the need to ensure the continuity of treatment and diagnosis of tuberculosis in modern conditions, to respond to the challenges associated with coronavirus disease (COVID-19), it is necessary to unite the efforts of doctors and other specialists in Poland and Ukraine to achieve positive results.

Key words

Multidrug-resistant tuberculosis, diagnosis, treatment, epidemiological surveillance, international exchange of experience

The Institute of Tuberculosis and Lung Diseases in Warsaw published an annual report summarizing the incidence of tuberculosis in 2019. Data on tuberculosis cases are collected in the National

Tuberculosis Register kept by the Institute of Tuberculosis and Lung Diseases in Warsaw.

In 2019, 5321 cases of tuberculosis were registered in Poland, i.e. 166 cases of tuberculosis less than in the previous year and 2188 cases less than in 2010 (Fig. 1.). The incidence of tuberculosis in all forms in 2019 was 13.9 and was lower by 2.8 % compared to 2018 and by 29.4 % compared to 2010, when it was 19.7.

© Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2021

© К. Гжесік, К. Коромінас, А. Немчик, Л. Гришук,
Ю. Валецький, 2021

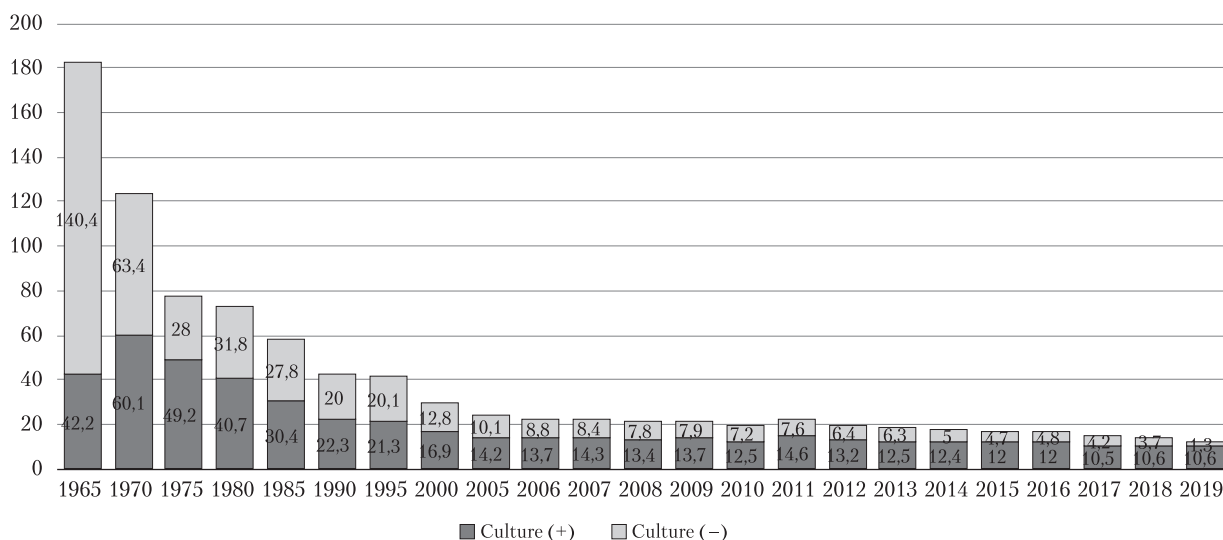


Fig 1. Graph of incidence in Poland 1965—2019. Rates per 100,000 population

The most common form of tuberculosis was pulmonary tuberculosis. In 2019, 5,075 cases of pulmonary tuberculosis were registered, i.e. 95.4 % of all cases. Cases of extrapulmonary tuberculosis (246 cases) accounted for 4.6 % of all patients registered in 2019. The most common form of extrapulmonary tuberculosis was tuberculous pleurisy (79 cases), tuberculosis of peripheral lymph nodes (46 cases), bone and joint tuberculosis (32 cases), genitourinary tuberculosis (25 cases), tuberculous meningitis and encephalitis (6 cases), illnesses). In 2019, no cases of tuberculous meningitis and encephalitis were recorded in children under 14 years of age.

The greatest number of cases was recorded in people aged 45–64 (45.2 %). Cases of tuberculosis in children up to 14 years of age accounted for 1.5 % of all cases. In children, 61 cases of pulmonary tuberculosis and 20 cases of extrapulmonary tuberculosis were diagnosed. The most common form of extrapulmonary tuberculosis in children was tuberculosis of the thoracic lymph nodes. As in previous years, men were more often affected by tuberculosis – 71.3 % of all cases. More cases of tuberculosis were reported in cities (3,335) than in rural areas (1,986). Cases of tuberculosis in foreigners accounted for 2.3 % of all cases [4].

The situation with tuberculosis in Ukraine remains difficult. Despite the decrease in the incidence of tuberculosis over the past 5 years, the statistics remain high, exceeding the epidemic threshold, ie the epidemic situation with this infectious disease remains difficult. Trend-based forecasting indicates that no significant epidemic dynamics are expected in the next 5 years. There is an increase in the incidence of tuberculosis in combination with AIDS, mortality in patients under

1 year of age and the incidence of tuberculosis in contact persons. The coverage of adults with preventive fluorographic examinations and tuberculin testing of children aged 0–14 years continues to decline, and therefore the actual incidence rates are much higher. All this requires urgent measures to improve the existing system of detection, diagnosis, treatment, prevention of tuberculosis [2].

In 2019 27,2 percent of all new TB cases in Ukraine involved drug-resistant tuberculosis (DR-TB). Another 6,225 cases were identified as multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). Today, only 76 percent of TB cases are successfully treated in Ukraine because patients either stop treatment prematurely; receive treatment too late; are diagnosed with HIV, which makes people especially vulnerable to TB and can lead to serious complications; and the high prevalence of MDR-TB, which is difficult to treat [5].

The most significant achievements of TB control in Ukraine are the tendency to use more TB capacity and to strengthen the results and improve the best laboratory diagnostics, molecular genetic diagnostics, cultural studies at BACTEC. But doctors are concerned about the MDR-TB, and XDR-TB, and co-infection AIDS/TB. These issues were of particular interest and were the first among local supporters. Decreased in the immunity of the population due to the spread of HIV infection, widespread use of immunosuppressive and cytostatic drugs, economic impoverishment and permanent stay in chronic stress in everyday life of the average population of Ukraine, uncertainty about tomorrow, military conflict in the East part of Ukraine, intensive alcohol and drug addiction, and closing TB hospitals, the reduction in the number of TB staff makes the disappointing prognosis for controlling



Fig 2. Edmund Wojtyła Lesser Poland Hospital for Pulmonary Diseases and Rehabilitation, Jarosław, Poland



Fig 3. Ventilation stacks on the roof of the Tuberculosis Unit building

the situation of the TB epidemic in Ukraine — the worsening of TB epidemic is not excluded in the next few years [1].

Controlling the tuberculosis epidemic is one of the greatest successes of 20th century Polish medicine. The authors of this success were not only physicians, but also committed students and even politicians. As an example, on 26 July 1929, President Ignacy Mościcki personally dug the foundation stone of the Preventorium for children suffering from tuberculosis in Rabsztyn, now the Edmund Wojtyła Małopolski Hospital for Lung Diseases and Rehabilitation in Jarosław (Fig. 2). At that time, the foundations were laid not only for the successful eradication of tuberculosis in Poland since the end of World War II, but also for the current effective fight against multi-drug resistant tuberculosis. The hospital boasts an almost 90 % success rate in this area (almost 2x the world average).

The Director of the Hospital, Krzysztof Grzesik, M.D., is a recognised expert in the organisation of isolation and treatment of patients, who, invited by the Polish institution organising the financing of

treatment processes — the Agency for Health Technology Assessment and Tarification in 2017, led to an increase in the valuation of a man-day from 260 PLN (65 EURO) to 520 PLN (130 EURO). Undoubtedly, this value allowed for the effective eradication of tuberculosis in Poland in recent years. It allowed the hospital to raise funds for activities not only to protect employees from infection.

According to the World Health Organisation WHO, «just a few bacteria in the air you breathe are enough to become infected», which means that, in contrast to current prevailing awareness, infection with mycobacteria can occur after just a few mycobacteria have entered the environment and then the body [6].

Then the places of residence of persons with mycobacteria become a source of infections not only in the immediate vicinity. For example, a mycobacterium excreted by a patient into the sewage system reaches the Vistula River, from where it reaches the Baltic Sea within 5 months. Therefore, since 2020, the Hospital has been operating a system of epidemic environmental protection in the form of:

- UV lamps on all ventilation chimneys;
- the building of the tuberculosis ward is occupied by epidemiologically dangerous patients (the lamps light up automatically after dark);
- the treatment plant at the waste water outlet is equipped with a UV lamp;
- the air used during wastewater treatment is also passed through UV lamps;
- sewers, which carry wastewater from other facilities in order not to cause the recurrence of contaminated air, are equipped with appropriate scroll wheels, where filled with water they do not allow the return of contaminated air (Fig. 3).

In 2015, on the initiative of Krzysztof Grzesik, the Congress of Tuberculosis Diagnosis and Treatment was started. The project was created in search of adequate knowledge about MDR-TB and the need to raise awareness of the risks of our own and the world's possibilities of TB infection. In 2008, the Regional Hospital for Lung Diseases in Jarosław presented a tragic picture. Equipment and diagnostic capabilities were at dramatically low levels. The lack of knowledge and procedures of employees to protect themselves against their own infection became a major challenge for the manager. During this time, one or two staff members succumbed to in-hospital TB infections every year. However, the worst was the infection of a worker with multidrug-resistant and XDR-TB. Although it cannot be proven that this infection originated in the hospital itself, the drama of his suffering over 870 days of treatment, during which he took over 16,000 drugs — was a challenge to find appropriate

ways and procedures to maintain safety. In this respect, there was a gradual increase in the number of UV lamps. In 2008, there was practically 1 lamp in the laboratory at the Hospital. Today, the Tuberculosis Ward is equipped with 4 pcs. Flow lamps 14 Ionisers (ozonators). Information on staff sickness: in 1999 – 1 employee, 2000 – 1 employee, 2002 – 3 employees, 2009 – 1 employee, 2010 – 3 employees, 2015 – 1 employee (XDR), 2018 – 1 employee, 2019 – 1 employee.

The knowledge and growing experience gained in the organisation of tuberculosis treatment, including MDR-TB, was the reason for many presentations at conferences, in which Krzysztof Grzesik sought knowledge and practical solutions to ensure the highest safety standards for employees and bystanders appearing among TB patients. The first conscious cases of patients with MDR-TB, including the Beijing type of TB, turned out to be fatal. Suffice it to add that of the 12 cases by 2016, the majority died or were discharged on their own request – despite ineffective treatment.

According to the health maps developed by the Ministry of Health, our hospital treats approximately 60 % of cases for drug-resistant tuberculosis in the Malopolska Region. According to statistics from the Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, the proportion for drug-resistant tuberculosis in Poland ranges from 13 to 15 %. Our activities resulted in an increase in the rate of successful treatment of MDR-TB from approximately 13 to 30 % in Poland in 2016. The currently recorded treatment successes are dramatically increasing the above-mentioned rate.

The challenge of protecting the lives and health of both individuals and entire populations evolved into a need for knowledge, which evolved into periodic Congresses for the Diagnosis and Treatment of Tuberculosis.

During the 4th Congress, Prof. Leonid Hryshuk from Ternopil joined, which resulted in an international character. The 5th Congress was already held with the participation of Ukrainian participants as part of the programme «Transfer of good practices in diagnosis, treatment and epidemiological surveillance of MDR-TB in the Eastern of Ukraine», about which more below. Although the staff of the Tuberculosis Unit were gaining more and more experience to the extent that in 2016 the number of successful cures allowed them to gain recognition from the Chief Sanitary Inspector of the country, who wrote that «Our activities resulted in an increase in the rate of successful treatment of MDR-TB from about 13 to 30 % in Poland».

However, the 30 % level shown as a success was unacceptable. Currently, we can boast that in the

group of patients treated since the breakthrough year 2016, 18 cases were successfully treated, 4 deaths, 2 discharges on request, 1 arbitrarily left the hospital, 1 treatment failure, 3 patients are still under treatment. Thus, compared to the WHO information that in the world only 40 % are successful, in our case the ratio is over 70 %. We therefore consider it our duty to the world's population to popularise the procedure and, in particular, the procedures for protecting workers and the environment against the transmission of the tubercle bacillus.

The project «Transfer of Good Practices in Diagnosis, Treatment and Epidemiological Surveillance of MDR-TB Tuberculosis in Eastern Ukraine» was developed by the Polish Humanitarian Team in collaboration with Director Krzysztof Grzesik and the Edmund Wojtyła Lesser Poland Hospital for Pulmonary Diseases and Rehabilitation, Jaroszewiec, which proposed some of the activities. It included a stay and mutual cooperation in transferring good practices of both doctors, medical staff, students and hospital directors from several cities in Ukraine. Ukrainian healthcare representatives became acquainted with the achievements in Jaroszewiec, the Mycobacterium Laboratory in Krakow, the Institute of Tuberculosis and Lung Diseases in Warsaw and its field unit in Rabka-Zdrój, among others.

The project, including Prof. Yu. Valetskiy, Director I. Nyskohuz, also familiarised themselves with the procedures used by the Polish National Sanitary Inspectorate and the Police, as well as good practices used in Poland by participants in the isolation, treatment and epidemiological surveillance of the disease.

The second part of the project was to transfer knowledge and Polish experience gained during trainings conducted in Poland, with social workers and hospital staff in Ukraine (in Petropavlovsk, Mariupol, Lutsk and Ternopil), as well as with health workers in Mariupol. Ukrainian volunteers carried out an information campaign and questionnaire surveys conducted to identify at-risk groups. As part of the project activities, a «proof of concept» educational mobile application was created, and a general diagnostic X-ray machine was donated to the partner hospital in Petropavlovka. The hospital also donated a used Volkswagen Transporter ambulance.

The Polish experience should serve as a guideline and inspiration for our neighbours to the east, but it should also be remembered that in the 1980s and 1990s, Poland received enormous support from its western neighbours, and this should also be an indicator of greater activity in achieving a common goal, namely, ensuring epidemiological safety with regard to tuberculosis in this part of Europe. We must be

aware in Poland and in Europe that a failure of the tuberculosis eradication programme in the countries of the former Soviet Union and, in particular, Ukraine, which represents a huge, expected market for human capital, this failure could have a very dramatic impact on the ageing population of Western and Central Europe.

The objectives of the pilot project, which were to get to know each other directly and to establish close cooperation, were achieved. However, in the course of implementation it turned out that the project should be extended and some activities slightly modified. In the project, 4 objectives were assumed:

1. To improve the skills of medical personnel in the detection, diagnosis, treatment and epidemiological surveillance of drug-resistant tuberculosis. This direct objective was achieved to the planned extent.
2. To support and improve the qualifications of social workers and volunteers working with people at risk in the field of psychological and educational skills. This direct objective was achieved, but with a modified dimension. The project was to provide training in Mariupol, in the Caritas building, for all participants who initially were to come from Mariupol, Petropavovka and other towns in the east of Ukraine. However, as the spatial scope of the project expanded, so that not only people from the east of Ukraine, but also from Lutsk, Lviv and Ternopil were trained in Poland, the initial plan to organise one training in Mariupol was modified. As a result, three in-house trainings were held by project participants, Caritas staff and phtysiatricians from the hospitals in Mariupol and Ternopil. In the Caritas in Mariupol, training was held for volunteers and social workers who were to reach out to at-risk groups in the near future; in the hospital in Mariupol for sanitation workers and in the hospital in Ternopil for workers from an organisation working with seropositive and TB patients, «100 % of Life».
3. Creation of a database on drug-resistant bacteria and risk groups, which will allow rapid diagnosis and treatment of patients, to be used during the project in subsequent years. The partner hospital in Jaroszwiec runs its own database, so, free of charge, it provided all project participants with the know-how of running a similar one for their needs, as well as the necessary forms. During the course of the project it became apparent that access to the internet for project participants from the east and west of Ukraine is very different. In the frontline area, internet access and IT skills of staff are minimal. The hospital and the participants remain in constant contact with the hospital in Jaroszwiec while implementing other activities

together. An example is the organisation on 9 April 2021 of the Congress; VI Congress of Tuberculosis Diagnosis and Treatment under the Patronage of the Polish President Mr. Andrzej Duda, in which all project participants spoke. Also of significance is the signed agreement on cooperation between the Małopolska Lung Diseases and Rehabilitation Hospital and the Danylo Halytskiy Lviv National Medical University. The subject of the Agreement is: implementation of joint research work, concerning research in the field of respiratory diseases with particular emphasis on the following issues:

- diagnosis of pulmonary tuberculosis;
 - analysis of the structure and profile of chemoresistant pulmonary tuberculosis;
 - characteristics of the course and effectiveness of treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis;
 - prevention of recurrence of tuberculosis .
4. A database on TB patients called «TB Manager» is available in Ukraine, offering different levels of access to Ukrainian health care workers. This is a solution that is highly desirable and reported by TB care providers, but still does not exist in Poland, which is worth pointing out here. In Ukraine, there is also an application called «One Impact», offering comprehensive assistance to sick people, containing all information and a platform for communication and psychological support for patients. Unfortunately, the platform is used only by people who know about it and have a mobile phone or access to the network (and know about their illness and want to be cured) and the closed database is used only by health care professionals. Unfortunately, the database is often filled in «so that it matches the paperwork», as we were often told by project participants, because no one wants to take single-handed responsibility for not fulfilling the requirements for TB treatment when it already takes place on an outpatient basis and not in inpatient treatment, i.e. for a period of four months to one and a half years in the case of MDR-TB. In the east of Ukraine, a nurse, a project participant, calls a sick person to come to the hospital for medication, but she does not have the tools to get the person to take it; nor does she have the means of transportation or the money for fuel or a ticket. The doctor, a participant in the project from the west of Ukraine, «walks in the hiding places» often risking her own health and life, as well as the health and life of her children, because this is what the hospital requires of her — to convince a person who has not come to the hospital for another dose of medication to take it or to come for a

monitoring test, for example microbiological or x-ray. In Poland, as the project participants learned, the Act of 5 December 2008 on Preventing and Combating Infections and Infectious Diseases in Humans (i.e. Journal of Laws of 2020, item 1845, as amended) is in force, and with admiration the Ukrainian partners learned about the ways and influence of both the Sanitary-Epidemiological Institutions (SANEPID) and the Police. (Ewa Gegotek Plenipotentiary for Epidemiological Situation, Quality and Accreditation).

However, in Ukraine, in reality, a doctor is not able, to make an alcoholic, who is a free man and uses means of transport infecting everyone around him, do anything, even take his medication on time (without taking it on time, the acquisition of which by the mycobacterium of drug-resistant TB is a matter of time) without the support of the uniformed or sanitary services. It was also noted that in addition to the need to provide support in the treatment and epidemiological surveillance of TB, especially drug-resistant TB, WHO and Stop TB Partnership point to the very low detection of people with TB and the problem of education and prevention. In our experience, apart from detection – according to conservative estimates, including Ukrainian ones, about 20 % of patients are undetected – prevention and education, lobbying (through all available channels) is also necessary, as decisions on health care reform in Ukraine are not favourable to the TB treatment system. And they create a big epidemiological problem, like the following: TB treatment providers usually do not communicate the risks to governmental factors or even at the local administration level [3].

The results of the project were achieved in the following dimensions: approx. 35 social workers and volunteers trained, 3 instruments accessed by project participants in different ways. 16 Ukrainian representatives stayed for 3 weeks each in Jaroszwiec Hospital. An important element of this was the possibility to share one's own experience – a Ukrainian doctor had the opportunity to state in a conversation with the Marshal of the Małopolska Region that «You have TB in Poland, but you don't diagnose it». During the conference in Kiev, Director Krzysztof Grzesik was invited by the Deputy Minister of Foreign Affairs of Ukraine. In the presence of Prof. L. Hryshchuk, Prof. Yu. Valetkyi, Director I. Nyskohuz and others, he convinced the Ukrainian authorities to radically increase involvement in TB eradication processes. He pointed out both the enormity of the difficulties in treating MDR-TB on the example of the hospital's patients and the fact that Ukrainian citizens were being treated. At this point, it is worth emphasizing that

this experience shows that effectiveness in this matter is obtained through the actual application of the DOTS strategy.

The system that effectively leads to the eradication of tuberculosis in Poland was presented to health care and NGO representatives in Mariupol, Petropavlovsk, Stanitsa Luganska, Odessa, Kyiv, Ternopil, Lviv and Lutsk (in the latter one, the Polish delegation was received by the regional authorities and the Polish Consul). The results of the project, which cannot be estimated, are the fact that this project is the first one connected with fighting tuberculosis in Ukraine, and all activities connected with it reverberate in places which still remember the pre-war (before the war in 2014) cooperation of scientific units or hospitals (Polish lung disease associations cooperated with the Association of Doctors of Polish Origin in Ukraine, or with the tuberculosis hospital in Donetsk).

It is important to remember, especially in the era of coronavirus, that in the 21st century, national borders do not form an epidemiological barrier. International cooperation in combating epidemics is a matter of national security for each country. The tuberculosis incidence rate has been decreasing regularly in Poland for years. Currently, according to the WHO classification, Poland, with an average incidence rate of 15/100,000 inhabitants, belongs to the group of low-incidence countries. Paradoxically, this fact poses a major epidemiological threat to Poland, as primary care physicians are less and less likely to consider tuberculosis in a differential diagnosis.

The experience of physicians in using various, especially new, diagnostic techniques is also decreasing, and the DOTS strategy of directly supervised treatment, which was successfully used in Poland before it was recommended by the World Health Organization 30 years ago, is now only used by certain units and, quite simply, «TB treatment enthusiasts», such as the hospital in Jaroszwiec. One of the three best specialists in Poland for interpreting lung imaging tests has just retired. Poland is short of medical staff of all specialties and levels, 30-60 thousand people. The idea to slowly begin to end this epidemic, starting with our participants, evolved into establishing contacts and cooperation with IT specialists from AGH. This cooperation resulted in the creation of a «proof of concept» application and a communication platform for project participants. The permanent result of the project is the establishment of cooperation between Polish and Ukrainian hospitals. We hope that in the future, this cooperation will result in a greater understanding of the problem by financial decision-makers in both countries.

A real difficulty for the project turned out to be the difficulty in issuing passports for people living in the front zone, as well as the impossibility to organise the arrival of the local coordinator for personal reasons (attack of a separatist on her granddaughter and, as a result, the necessity of an orthopaedic operation in Kiev, at the time of the flight). Due to these difficulties, instead of 4 people at the same time, first one person arrived, then another, not 4 people each time as had been assumed. From June to September, the following took place: at the Edmund Wojtyła Małopolski Hospital for Lung Diseases and Rehabilitation in Jaroszewiec (staff and director of the hospital, Krzysztof Grzesik), at the Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, field division in Rabka-Zdrój (conducted by one of the three physicians performing pediatric bronchoscopy in Poland), at the Małopolski Central Laboratory of Tuberculosis Diagnosis, operating at the Jan Paweł II Kraków Specialised Hospital in Kraków (head of the Department of Tuberculosis and Lung Diseases of the Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, field division in Rabka-Zdrój), at the Małopolski Central Laboratory for Tuberculosis Diagnosis, operating at the Jan Paweł II Kraków Specialised Hospital in Kraków (head of the Department of Tuberculosis and Lung Diseases of the Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, field division in Rabka-Zdrój). The training was conducted by the Director of the Regional Sanitary and Epidemiological Station in Olkusz, Ms. Agata Knapik, MD, and Ms. Małgorzata Stańczak, Head of the Sanitary Supervision Department. As a result of the visits carried out in Poland, 16 persons – family medicine physicians, phtysiatricians, pulmonology physicians, a student of Lviv Medical University, a nurse and a radiology technician as well as the director of the tuberculosis hospital in Lutsk – were included in the cooperation. Mutual empirical knowledge and good practices were shared regarding personal protection of hospital staff (in Ukraine 1.5 % of medical staff contract tuberculosis; this is a very high percentage), involvement of Polish staff at every stage of diagnostic activities, adherence to the DOTS strategy throughout treatment and cooperation with the police and sanitary services. In Ukraine, as a rule, it is not the Police and not the Sanitary Service that help hospitals to deal with TB, but there are places, such as Mariupol, a city with a very high incidence rate, where cooperation between hospitals and services in detecting people at risk took place before the war.

On December 16, 2019, a meeting of individuals and legal entities of Poland and Ukraine working on tuberculosis took place in Kyiv. Speeches by representatives of the Polish delegation and leading

scientists and specialists from Ukraine were presented.

It turned out that there was a great need for the participants in the project to meet and present the activities carried out in Ukraine which were the result of the training held in Poland. Since Ukraine in many fields works «project-based» and «conference-based» and this type of activity is connected with subsidising the country by foreign donors from all over the world, it was decided that the item «press conference in Kyiv» should be expanded into a meeting of project participants, potential Partners, NGOs, representatives of the Ministry of Health of Ukraine, Church representatives, as well as the world of science. Information about the conference was also provided to Polish deputies and senators of the Health and Foreign Affairs Committees. The meeting with the Deputy Minister of Foreign Affairs of Ukraine, Mr. Vasyl Bodnar is also the result of the conference in Kyiv.

One of the most important pieces of information the Polish delegation obtained is the fact that there are a large number of unregistered children in the border region, i.e. children who are in fact deprived of health care, and probably not vaccinated. This information is all the more worrying because Director Krzysztof Grzesik, who is also a member of the Security Committee of the School Superintendent in Małopolska, has information about the significant number of Ukrainian children in Polish schools. These children, who are brought to Poland by Ukrainian families for education and the hope of a better future, could be a potential source of transmission of tuberculosis, including multi-drug resistant tuberculosis. A friendly relationship has been established on this issue with the Ukrainian Vice Consul in Krakow, Mr Maksymilian Muzyczko. Unfortunately, Polish legislation does not allow active diagnostics to be undertaken, and no entity or programme has been found to provide real help to these children. In the practice of the Hospital in Jaroszewiec, it was noted that 2 students admitted to study in Krakow, Ukrainian citizens, were actively suffering from tuberculosis – MDR and PRE-XDR. As you can see, this is an example of the lack of diligence of the Polish health service in anti-tuberculosis diagnosis during the admission procedure.

Tuberculosis and COVID-19 are both infectious diseases that attack primarily the lungs. Both diseases have similar symptoms such as cough, fever and difficulty breathing. TB, however, has a longer incubation period with a slower onset of disease [7, 8].

According to the director of the hospital hile experience on COVID-19 infection in TB patients remains limited, it is anticipated that people ill with

both TB and COVID-19 may have poorer treatment outcomes, especially if TB treatment is interrupted. TB patients should take precautions as advised by health authorities to be protected from COVID-19 and continue their TB treatment as prescribed. The year 2020 – the time of the COVID-19 pandemic, in agreement with the Malopolska Governor, the Hospital undertook to admit all TB patients from the Province. This proves a high level of awareness of the provincial authorities that TB patients and patients with Coronavirus should not stay in the immediate vicinity, and it is no longer possible to serve patients by the same staff who would naturally transmit mycobacteria from patients with COVID-19 and vice versa. It should be noted that, in practice, this was the only solution in Poland, as most tuberculosis hospitals have been entirely or at least partially converted into Covid wards/hospitals. On October 29, COVID-19 occurred among TB patients, and 2 patients died at that time. However, the cause of death was considered to be TB and a significant burden of other diseases and

old age. At this time, we obtained a funding decision for the COVID unit. In the remaining cases, the patients (39 patients) survived the period of infection. They remain in further isolation and anti-tuberculosis treatment. In February 2021 we again registered COVID-19 infections in the ward. This time none of the 18 infected patients died, the period survived and the DOTS procedure is ongoing. It should be noted that at that time, after repeated correspondence, the Plenipotentiary of the Governor did not recommend the decision to transform the TB ward into a 19-bed covidium, arguing precisely the impossibility of mixing these two dangerous diseases in one place. Thus, he recognised the essence of the TB eradication mission pursued by our Hospital. Given the need to ensure the continuity of treatment and diagnosis of tuberculosis in modern conditions, to respond to the challenges associated with coronavirus disease (COVID-19), it is necessary to unite the efforts of doctors and other specialists in Poland and Ukraine to achieve positive results.

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – К. Гжесік, Л. Грищук; збір, обробка матеріалу – К. Гжесік, К. Коромінас, А. Немчик; написання тексту – К. Гжесік, Л. Грищук, Ю. Валецький; редагування тексту – Л. Грищук.

References

1. Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Валецький Ю.М. Досягнення та складні питання щодо подолання туберкульозу в Україні (консолідований погляд з різних регіонів) // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2020.— № 40 (1).— С. 10–17. doi: <http://doi.org/10.30978/TB2020-1-10>.
2. Феценко Ю.І., Мельник В.М., Гуменюк М.І., Линник М.І. Епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні // Infusion & Chemotherapy.— 2019. — № 4.— С. 5–9. doi: [10.32902/2663-0338-2019-4-5-9](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2019-4-5-9).
3. Фундація «Громадський рух «Українці проти туберкульозу». Щодо недопущення руйнування фтизіатричної галузі України.— 2020. <https://www.stoptb.org.ua/2020/01/25/shhodo-nedopushhennya-rujnuvannya-fyziatrychnoyi-galuzi-ukrayiny-2>.
4. Instytut Gruźlicy. Chorób Płuc opublikował raport o występowaniu gruźlicy w 2019 roku. — 2020. <https://szczepienia.pzh.gov.pl/instytut-gruzlicy-chorob-pluc-opublikowal-raport-o-wystepowaniu-gruzlicy-w-2019-roku>.
5. USAID. Health. Tuberculosis (2020). <https://www.usaid.gov/ukraine/global-health>
6. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report, 2019. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-report-2019>.
7. World Health Organization (WHO). Information Note – Tuberculosis and COVID-19, COVID-19: Considerations for tuberculosis (TB) care (15 December 2020). Retrieved from: <https://reliefweb.int/report/world/world-health-organization-who-information-note-tuberculosis-and-covid-19-covid-19>.
8. World Health Organization (WHO). Tuberculosis and COVID-19.— 2020. Retrieved from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/covid-19>.

К. Гжесік¹, К. Коромінас², А. Немчик², Л. Грищук³, Ю. Валецький⁴

¹Малопольська лікарня легеневих захворювань та реабілітації імені Едмунда Войтили, Ярошовець, Польща

²Польська гуманітарна команда, Краків, Польща

³Тернопільський національний медичний університет імені І. Горбачевського

⁴Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Досвід організації та проведення польсько-українського проекту «Передача передового досвіду з діагностики, лікування та епідеміологічного нагляду за мультирезистентним туберкульозом на сході України»

Проблема виявлення та лікування туберкульозу, особливо мультирезистентного, залишається актуальною у світі. У цій статті проаналізовано ситуацію з туберкульозом у Польщі і в Україні в сучасних умовах. Спільну роботу польських і українських спеціалістів представлено на прикладі польського шпиталю — Малопольської лікарні легеневих захворювань та реабілітації імені Едмунда Войтили (Ярошовець, Польща) та різних медичних лікувальних та вищих навчальних закладів України. Польські лікарі та спеціалісти тривалий час працювали над вивченням нових сучасних методів діагностики, лікування та профілактики туберкульозу. Цим питанням були присвячені щорічні з'їзди, які проводились у Кракові. У 2019 р. був підготовлений і впроваджений Польсько-український проект «Передача передового досвіду з діагностики, лікування та епідеміологічного нагляду за мультирезистентним туберкульозом на сході України». Проект був розроблений Польською гуманітарною командою у співпраці з директором Малопольської лікарні легеневих захворювань та реабілітації імені Едмунда Войтили (Ярошовець, Польща) Кшиштофом Гжесіком. Це передбачало перебування та взаємну співпрацю в передачі найкращих практик лікарів, медичного персоналу, студентів та директорів лікарень з кількох міст України. Українські представники охорони здоров'я ознайомились з досягненнями в Ярошовці, бактеріологічній лабораторії у Кракові, Інституті туберкульозу та легеневих захворювань у Варшаві та його підрозділі в Рабці-Здруй. Друга частина проекту полягала в передачі знань та польського досвіду, накопиченого під час тренінгів, проведених у Польщі, із соціальними працівниками та працівниками лікарень в Україні (у Петропавловську, Маріуполі, Луцьку та Тернополі), а також із медичними працівниками в Маріуполі. Враховуючи необхідність забезпечення безперервності лікування та діагностики туберкульозу в сучасних умовах, реагування на виклики, пов'язані з коронавірусною хворобою (COVID-19), слід об'єднати зусилля лікарів та інших спеціалістів Польщі і України, щоб досягти позитивних результатів.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз, діагностика, лікування, епідеміологічний нагляд, міжнародний обмін досвідом.

К. Гжесік¹, К. Коромінас², А. Немчик², Л. Грищук³, Ю. Валецький⁴

¹Малопольская больница легочных заболеваний и реабилитации имени Эдмунда Войтылы, Ярошовец, Польша

²Польская гуманитарная команда, Краков, Польша

³Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Горбачевского

⁴Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Опыт организации и проведения польско-украинского проекта «Передача передового опыта по диагностике, лечению и эпидемиологическому надзору за мультирезистентным туберкулезом на востоке Украины»

Проблема выявления и лечения туберкулеза, особенно мультирезистентного, остается актуальной в мире. В данной статье проанализирована ситуация с туберкулезом в Польше и в Украине в современных условиях. Совместная работа польских и украинских специалистов представлена на примере польского госпиталя — Малопольской больницы легочных заболеваний и реабилитации имени Эдмунда Войтылы (Ярошовец, Польша) и различных медицинских лечебных и высших учебных заведений Украины. Польские врачи и специалисты долгое время работали над изучением

новых современных методов диагностики, лечения и профилактики туберкулеза. Этим вопросам были посвящены ежегодные съезды, которые проводились в Кракове. В 2019 году был подготовлен и внедрен Польско-украинский проект «Передача передового опыта по диагностике, лечению и эпидемиологическому надзору за мультирезистентным туберкулезом на востоке Украины». Проект был разработан Польской гуманитарной командой в сотрудничестве с директором Малопольской больницы легочных заболеваний и реабилитации имени Эдмунда Войтылы (Ярошевец, Польша) Кшиштофом Гжесиком. Это предполагало пребывание и взаимное сотрудничество в передаче лучших практик врачей, медицинского персонала, студентов и директоров больниц из нескольких городов Украины. Украинские представители здравоохранения ознакомились с достижениями в Ярошевце, бактериологической лаборатории в Кракове, Институте туберкулеза и легочных заболеваний в Варшаве и его подразделении в Рабке-Здруй. Вторая часть проекта заключалась в передаче знаний и польского опыта, накопленного во время тренингов, проведенных в Польше, с социальными работниками и работниками больниц в Украине (в Петропавловске, Мариуполе, Луцке и Тернополе), а также с медицинскими работниками в Мариуполе. Учитывая необходимость обеспечения непрерывности лечения и диагностики туберкулеза в современных условиях, реагирования на вызовы, связанные с коронавирусной болезнью (COVID-19), следует объединить усилия врачей и других специалистов Польши и Украины, чтобы достичь положительных результатов.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, диагностика, лечение, эпидемиологический надзор, международный обмен опытом.

Контактна інформація:

Гришук Леонід Андрійович, д. мед. н., проф. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіатрії
46002, м. Тернопіль, вул. Енергетична, 25
E-mail: hrishchuk@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 17 травня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Gzhesik K., Korominas K., Nemchyk A., Hryshchuk L., Valetskiy Yu. Experience in organizing and conducting a Polish-Ukrainian project «Transfer of good practices in the diagnosis, treatment and epidemiological surveillance of multidrug-resistant tuberculosis in Eastern Ukraine» // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2021.— № 2.— С. 76–85. doi: 10.30978/TB-2021-2-76.
- Gzhesik K., Korominas K., Nemchyk A., Hryshchuk L., Valetskiy Yu. Experience in organizing and conducting a Polish-Ukrainian project «Transfer of good practices in the diagnosis, treatment and epidemiological surveillance of multidrug-resistant tuberculosis in Eastern Ukraine». Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2021;2:76-85. doi:10.30978/TB-2021-2-76.



World Health
Organization

Зведена настанова ВООЗ з туберкульозу Модуль 1: профілактика

Профілактичне лікування туберкульозу*#

1. РЕКОМЕНДАЦІЇ

1.1. Визначення популяцій для тестування на латентну туберкульозну інфекцію та надання профілактичного лікування туберкульозу

В осіб, інфікованих *M. tuberculosis*, ризик прогресування захворювання до активної форми туберкульозу (ТБ) протягом життя в середньому становить близько 5–10 % [4]. Особливо високий ризик відзначають у дітей віком до 5 років та осіб з ослабленим імунітетом [1]. Оскільки при будь-якому лікуванні існує ризик виникнення ускладнень, а сам процес лікування може потребувати певних витрат, профілактичне лікування туберкульозу (ПЛТ) має вибірково охоплювати групи населення, які мають найвищий ризик прогресування захворювання до активної форми ТБ та отримують найбільшу користь від нього. При визначенні груп підвищеного ризику необхідно враховувати епідеміологію та характер передачі ТБ у країні, щоб оптимізувати лікування для забезпечення надійного захисту. Комплексне особисте клінічне оцінювання із врахуванням переваг та ризиків для людини, яка отримуватиме лікування, має вирішальне значення. У трьох частинах цього розділу описано рекомендації з лікування ЛТБІ у найбільш уразливих групах населення, що мають ризик отримання незадовільних результатів.

Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ

1. Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ, повинні

проходити ПЛТ у межах комплексного пакета допомоги з ВІЛ. Лікування також слід надавати особам, що отримують антиретровірусну терапію (АРТ), вагітним жінкам та людям, що раніше проходили лікування ТБ, незалежно від ступеня імуносупресії та навіть за умови недоступності тестування на латентну туберкульозну інфекцію (ЛТБІ).

Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних

Обґрунтування та доказові дані

Загалом у світі ТБ є найчастішою причиною смертельних наслідків, пов'язаних зі СНІДом, незважаючи на прогрес щодо доступності АРТ [17]. У 2018 р. відзначено близько 251 000 смертельних випадків серед людей, що живуть з ВІЛ (ЛЖВ), унаслідок захворювання на ТБ, що становить близько третини від загального показника смертності внаслідок ВІЛ [10]. Загалом ймовірність розвитку активної форми ТБ у ЛЖВ приблизно у 20 разів вище, ніж в осіб, не інфікованих ВІЛ.

Рекомендацію щодо проведення ПЛТ в усіх ЛЖВ було вперше опубліковано ВООЗ у 2011 р. [11]. За даними систематичного огляду 12 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), у 8578 ЛЖВ завдяки проведенню профілактичного лікування було знижено показники загального ризику при ТБ на 33 % (відносний ризик (ВР): 0,67; 95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,51; 0,87) [18]. В осіб з позитивним результатом шкірного туберкулінового тесту (ШТТ) зниження цих показників становило 64 % (ВР: 0,36; 95 %

© Всесвітня організація охорони здоров'я, 2020

* WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention Tuberculosis preventive treatment <https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>

Переклад виконано ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України». Цей документ є перекладом «Зведеної настанови ВООЗ з туберкульозу. Модуль 1: профілактика. Профілактичне лікування туберкульозу» (2020 р.), розробленої Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

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

ДІ: 0,22; 0,61). Хоча отримані дані не є статистично значущими, в осіб з негативним результатом ШТТ (ВР: 0,86; 95 % ДІ: 0,59; 1,26) та в осіб з невідомим результатом ШТТ (ВР: 0,86; 95 % ДІ: 0,48; 1,52) зниження становило 14 %. Проте більшість досліджень огляду було проведено до загально доступної АРТ, і зараз з'являється все більше даних обсерваційних досліджень та РКД, що свідчать про ефективність ПЛТ у людей, які отримують АРТ. За останніми даними, показники захворюваності на ТБ є високими серед всіх ЛЖВ, які не отримували ПЛІ, зокрема в осіб з кількістю клітин CD4 > 350 клітин/мм³ та негативним результатом ШТТ [19]. За даними одного подвійного сліпого РКД, в якому взяли участь 1329 ЛЖВ, що отримували АРТ, в осіб, які отримують АРТ та мають негативний результат ШТТ або аналізу на вивільнення гамма-інтерферону (interferon-gamma release assay) (IGRA), відзначено кращі результати після проведення ПЛІ, ніж в осіб з позитивним результатом ШТТ або IGRA [20].

За даними РКД, у 2056 ЛЖВ відзначено додатковий переваги ПЛТ на тлі АРТ — як зниження рівня захворюваності на ТБ, так і показників загальної смертності [21, 22]. Захисний ефект тривав понад 5 років.

Групою з розробки настанови (ГРН) було розглянуто дані систематичних оглядів та виявлено групи ризику щодо поширеності ЛТБІ, враховано ризик прогресування активної форми ТБ і захворюваності на активну форму ТБ порівняно до показників серед загального населення. Враховуючи отримані доказові дані, вони відзначили чітко виражені переваги проведення систематичного тестування і лікування ЛТБІ у ЛЖВ. Формулювання цієї рекомендації тепер стосується тестування на ЛТБІ, а не проведення ШТТ, враховуючи, що IGRA також є одним з варіантів тестування (див. рекомендацію 16). Профілактичне лікування слід надавати дорослим та підліткам, які живуть з ВІЛ, незалежно від їхнього імунологічного статусу та отримання ними АРТ за наявності ознак додаткового захисного ефекту від АРТ. За даними систематичного огляду досліджень, проведених до початку АРТ, відзначено важливість надання профілактичного лікування відразу після успішного завершення лікування ТБ у ЛЖВ в країнах із захворюваністю на ТБ > 100/100 000 населення [11, 23]. Тому рекомендовано надавати ПЛТ пацієнтам з попереднім лікуванням ТБ в анамнезі. Проте не було виявлено даних щодо профілактичного лікування осіб, в яких успішно завершили лікування ультрарезистентного ТБ (МРТБ) або ТБ з широкою медикаментозною резистентністю. Ефективність

проведення повторних курсів профілактичного лікування не визначено; тому у поточній зведеній настанові не зазначено жодної рекомендації з цього питання; дане питання є предметом поточних досліджень (наприклад, WHIP3TB) [24]. Проте в умовах високої поширеності ТБ умовно рекомендовано щодня проводити ПЛІ протягом 36 міс і більше (див. рекомендацію 18) [25]. Відносний ризик передачі ТБ визначають місцеві органи влади на основі ризику інфікування (наприклад, показників захворюваності на ТБ, виявлення не діагностованого або не до кінця вилікуваного захворювання, щільності населення, факторів навколишнього середовища) та імунної відповіді організму (див. Визначення основних термінів) [26].

Вагітні жінки, які живуть з ВІЛ, мають високий ризик інфікування ТБ, що може мати тяжкі наслідки як для матері, так і для плоду, підвищуючи ризик смертельного наслідку у матері та немовляти [27]. У жінок-ЛЖВ вагітність не повинна бути перешкодою для отримання профілактичного лікування із застосуванням препаратів, які зазвичай призначають для лікування активної форми ТБ, — ізоніазиду та рифампіцину, оскільки їхнє використання є безпечним у період вагітності (класифікація Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США за категорією вагітності С) [28, 29]. У розділі 1.4 наведено позицію ГРН станом на 2019 р. щодо призначення профілактичного лікування із застосуванням ізоніазиду (або монотерапія) (ПЛІ) у період вагітності, засновану на доказових даних оновленого огляду.

Немовлята та діти, що живуть з ВІЛ

2. Немовлята віком до 12 міс, що живуть з ВІЛ, які контактують з особою із ТБ та навряд чи мають активну форму ТБ, за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно з національною настановою повинні отримувати ПЛТ.

Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних.

3. Дітям віком від 12 міс, що живуть з ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ та проживають в умовах з високим рівнем передачі ТБ, за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно з національною настановою слід пропонувати ПЛТ у складі комплексного пакета послуг з профілактики та допомоги при ВІЛ-інфекції незалежно від наявності контакту з особою із ТБ.

Наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних.

4. Усі діти, що живуть з ВІЛ, які успішно пройшли курс лікування ТБ, можуть отримувати ПЛТ. *Умовна рекомендація, низька якість доказових даних.*

Обґрунтування та доказові дані

Дані рекомендації вперше було опубліковано ВООЗ у 2011 р. [11]. До систематичного огляду, проведеного для попередніх настанов, увійшли два дослідження, проведені у Південній Африці. При проведенні одного дослідження було висунуто припущення щодо значного зниження показників смертності та надання захисту від ТБ у ВІЛ-інфікованих дітей, які отримували ізоніазид протягом 6 міс [30]. Проте під час проведення інших РКД не відзначено позитивних результатів профілактичного лікування у немовлят з ВІЛ-інфекцією, виявленою у перших 3–4 міс життя, які не мали відомого контакту з активною формою ТБ; в них одразу було розпочато АРТ із ретельним відстеженням щомісяця нових контактів з ТБ або іншими захворюваннями [31]. Лише до кількох РКД було включено дітей, які отримували АРТ. За даними одного дослідження, до якого увійшли 167 дітей, що отримували АРТ і ПЛТ, відзначено нижчий рівень захворюваності на ТБ порівняно до осіб, які не отримували профілактичного лікування, проте різниця показників не була статистично значущою (ВР: 0,51; 95 % ДІ: 0,15; 1,75) [32]. За даними когортного дослідження, відзначено додатковий захисний ефект профілактичного лікування у дітей, які отримують АРТ [33].

Через обмеженість даних щодо переваг з досліджень, проведених відповідно до національних настанов, ГРН було зазначено, що у немовлят віком до 12 місяців, які живуть з ВІЛ, ПЛТ слід надавати тільки тим немовлятам, які раніше контактували з особою із ТБ і не мають ознак захворювання на ТБ. ГРН наполегливо рекомендовано проведення ПЛТ у дітей віком до 12 міс (та понад 12 міс), що живуть з ВІЛ та не мають жодних клінічних ознак активної форми ТБ, попри низьку якість доказових даних, враховуючи очевидні переваги, відзначені у дорослих ЛЖВ, та високий ризик розвитку активної форми ТБ у ЛЖВ. Діти віком понад 12 міс, що живуть з ВІЛ та мають клінічні ознаки або є контактними особами хворого на ТБ, повинні пройти подальше оцінювання стану та лікування активної форми ТБ або ЛТБІ (див. рисунок 1).

ГРН було зазначено, що, незважаючи на обмеженість даних про ефективність профілактичного лікування у дітей, які отримують АРТ, ці дані є біологічно вірогідними, враховуючи додаткову ефективність у дорослих ЛЖВ, які проходять АРТ. Тому проведення ПЛТ рекомендовано у

дітей, які живуть з ВІЛ, незалежно від отримання ними АРТ.

На сьогодні відсутні доказові дані щодо ефективності профілактичного лікування у дітей, які живуть з ВІЛ, після успішного завершення лікування ТБ. Проте діти, що живуть з ВІЛ та мають ризик повторного інфікування, отримують користь від профілактичного лікування. Тому, спираючись на досвід, ГРН умовно рекомендовано у дітей, які живуть з ВІЛ, успішно пройшли курс лікування ТБ та проживають в умовах з високим рівнем передачі ТБ (за визначенням державних органів влади; див. також Визначення основних термінів), проведення курсу ПЛТ. Його можна розпочати відразу після останнього прийому протитуберкульозного препарату або пізніше, відповідно до клінічного висновку.

Побутові контакти при легеневому ТБ

5. У дітей віком до 5 років, що мають побутові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та в яких не виявлено активної форми ТБ за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно з національною настановою, слід проводити ПЛТ навіть в умовах недоступності тестування на ЛТБІ.

Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних.

6. У дітей віком від 5 років, підлітків та дорослих, що мають побутові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та у яких не виявлено активної форми ТБ за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно з національною настановою, можна проводити ПЛТ.

Умовна рекомендація, низька якість доказових даних.

Обґрунтування та доказові дані

Першу рекомендацію було опубліковано ВООЗ у 2015 р., а другу – у 2018 р. [13, 16]. Систематичний огляд, проведений для настанови 2015 р., було оновлено у 2018 р. з акцентом на побутові контакти у країнах із захворюваністю на ТБ >100/10 000 населення (див. Додаток 2, РІСО 1) [13, 14]. Метою огляду було визначення поширеності ЛТБІ, прогресування активної форми ТБ та кумулятивної поширеності активної форми ТБ серед побутових контактів з розподілом за віковими групами. Дані інших 19 досліджень, опублікованих у період 2014–2016 рр., теж було враховано під час оновлення настанови. Хоча розглянуті доказові дані стосувалися ВІЛ-негативних контактів з дітьми, діти, які живуть з ВІЛ та мають побутові контакти з особами із

Таблиця 1. Об'єднані оцінки ризику розвитку активної форми ТБ серед побутових контактів, поділених за віком та наявністю ЛТБІ порівняно до загального населення

Вік (роки)	Наявність ЛТБІ на вихідному рівні				Незалежно від показників ЛТБІ на вихідному рівні			
	Подальше спостереження < 12 міс		Подальше спостереження < 24 міс		Подальше спостереження < 12 міс		Подальше спостереження < 24 міс	
	Кількість досліджень	ВР	Кількість досліджень	ВР	Кількість досліджень	ВР	Кількість досліджень	ВР
Загальне населення	—	1,0 (референтне значення)	—	1,0 (референтне значення)	—	1,0 (референтне значення)	—	1,0 (референтне значення)
0–4	2	24,3 (0,73–811,0)	3	22,9 (7,7–68,6)	3	25,9 (16,9–39,7)	5	14,8 (9,8–22,3)
5–14	2	27,1 (17,5–54,1)	3	8,2 (2,3–29,4)	3	24,1 (16,9–34,4)	5	6,3 (2,9–13,7)
> 15	1	30,7 (17,5–54,1)	2	13,4 (9,5–18,8)	1	24,7 (14,2–43,0)	3	11,7 (7,6–18,0)

бактеріологічно підтвердженим ТБ легень, також, за необхідності, повинні проходити дослідження та отримувати лікування. Таким чином, формування цієї рекомендації було дещо змінено в оновленому варіанті для усунення необґрунтованих обмежень щодо її застосування лише до дітей з негативним ВІЛ-статусом.

Показники поширеності ЛТБІ у дітей, підлітків віком від 15 років та дорослих є вищими, ніж у дітей віком до 5 років, що мають найбільший ризик розвитку активної форми ТБ. Порівняно до показників у дітей віком до 5 років, які мають побутові контакти, загальний коефіцієнт ризику розвитку активної форми ТБ був нижчим у дітей віком 5–15 років (0,28; 95 % ДІ: 0,12; 0,65; за даними чотирьох досліджень) та у дітей віком від 15 років (0,22; 95 % ДІ: 0,08; 0,60; за даними трьох досліджень). Усі побутові контакти, незалежно від віку або наявності ЛТБІ, зазнавали значно більшого ризику розвитку активної форми ТБ, ніж загальне населення (табл. 1).

Обидві рекомендації можна застосовувати у дітей з негативним та позитивним ВІЛ-статусом. ГРН було виявлено значно вищий ризик розвитку активної форми ТБ у немовлят та дітей віком до 5 років. Крім того, діти молодшого віку зазнають найвищого ризику, оскільки це тяжке і поширене захворювання може швидко розвиватися, що призводить до високих показників захворюваності та смертності. Тому ГРН надано статус наполегливої рекомендації щодо профілактичного лікування дітей віком до 5 років, які мають побутові контакти, незалежно від ВІЛ-статусу та епідеміологічних показників поширеності ТБ, але тільки після виключення захворювання на активну форму ТБ.

Проведення профілактичного лікування також рекомендовано в осіб інших вікових груп, що мають побутові контакти, із врахуванням резуль-

татів клінічного оцінювання стану пацієнта та визначенням співвідношення користь/ризик для окремих осіб, згідно з показниками національної та місцевої епідеміології ТБ, приділяючи особливу увагу у випадках триваючої передачі ТБ. В осіб цієї групи бажано отримати підтвердження ЛТБІ за результатами IGRA або ШТТ (див. розділ 1.3). Враховуючи отримані доказові дані від помірної до високої якості, у настанові щодо ЛТБІ 2015 р. наполегливо рекомендовано проводити систематичне тестування на ЛТБІ та ПЛТ у контактних осіб незалежно від віку у країнах з показником захворюваності на ТБ нижче 100/100 000 населення [13]. У поточному оновленні ГРН визнає можливість застосування цієї рекомендації у будь-якій країні незалежно від рівня поширеності ТБ за умови доступності надійних тестів для виявлення ЛТБІ та виключення активної форми ТБ. Припустимим є призначення лікування без проведення тесту на ЛТБІ після оцінювання ризику інфікування і розвитку активної форми ТБ у конкретній ситуації. ГРН зазначила, що медичний працівник повинен оцінити інтенсивність впливу, ризик інфікування та повторного інфікування, ризик розвитку активної форми ТБ та провести тестування для виявлення ЛТБІ, а також визначити співвідношення переваг та ризиків від лікування і виключити захворювання на активну форму ТБ до початку лікування.

Контакти пацієнтів з МРТБ

- В окремих побутових контактів, що мають високий ризик захворювання на МРТБ, можливим є призначення профілактичного лікування, виходячи з індивідуалізованого оцінювання ризиків та клінічного обстеження.
Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних.

Обґрунтування та доказові дані

Цю рекомендацію додали при оновленні настанови у 2018 р. Перед цим було оновлено систематичний огляд щодо ефективності профілактичного лікування контактів людей з МРТБ, проведений для настанови з ЛТБІ 2015 р. [14].

До оновленого огляду увійшли дані 10 досліджень (6 — нових та 4 — з попереднього огляду), за якими було проведено порівняння результатів учасників, що отримали профілактичне лікування МРТБ, та осіб, що його не отримували (див. Додаток 2, РІСО 10). Проведення метааналізу було неможливим через неоднорідність даних клінічних досліджень. З 10 досліджень одне було виключено, оскільки в ньому використовували тільки монотерапію із застосуванням ізоніазиду, а ще п'ять досліджень — через проведення ПЛТ менше ніж у 20 учасників. Тому якість доказових даних було визначено за результатами чотирьох досліджень. В одному з досліджень не повідомляли про наявність активної форми ТБ ані під час втручання, ані у контрольній групі [34], тоді як в іншому дослідженні повідомляли про одну людину з активною формою ТБ, спричиненого лікарсько-чутливим штамом, який відрізнявся від ймовірного джерела інфікування [35]. Інші два дослідження стосувалися ефективності профілактичного лікування [36, 37]. В одній групі, до якої увійшли 119 контактів та 104 особи з ЛТБІ, було проведено профілактичне лікування із застосуванням фторхінолону; 93 (89 %) з них завершили лікування, в жодного учасника не відзначено розвитку активної форми ТБ; у 3 з 15 (20 %) контактних осіб, що відмовилися від лікування, відзначено розвиток МРТБ (співвідношення шансів (СШ): 0,02; 95 % ДІ: 0,00; 0,39) [36]. В іншому дослідженні було відзначено підтверджений або ймовірний розвиток ТБ у 2 (4,9 %) з 41 дитини, що отримували спеціалізоване профілактичне лікування, та у 13 (20,3 %) з 64 дітей, що не отримували належного профілактичного лікування (СШ: 0,2; 95 % ДІ: 0,04; 0,94) [37].

Загалом більшість випадків ТБ пов'язані з чутливими до рифампіцину штамми, проте нещодавно проведене моделювання дає змогу припустити можливість збільшення в майбутньому кількості випадків МРТБ [38]. ГРН дійшла висновку, що потенційна користь від цілеспрямованого профілактичного лікування контактів осіб з МРТБ, визначена при проведенні індивідуального оцінювання співвідношення користь/ризик, переважає ризики, проте існує певна невизначеність щодо ефективності втручання через відсутність даних РКД. ГРН наголосила, що лікування слід розглядати лише в окремих відібраних осіб після проведення ретель-

ного оцінювання ризиків, включаючи інтенсивність впливу, виявлення джерела захворювання, отримання достовірної інформації щодо наявності медикаментозної резистентності у джерела інфікування та врахування виникнення можливих ускладнень внаслідок застосування лікарських засобів. Лікування слід надавати тільки побутовим контактам з високим ризиком захворюваності (наприклад, дітям, особам, які проходять імуносупресивну терапію, ЛЖВ), які найбільше потребують профілактичного лікування МРТБ. Рекомендація також може охоплювати осіб з негативним ВІЛ-статусом. Тестування для підтвердження ЛТБІ зазвичай проводять до початку лікування.

Інші групи ризику

8. В осіб, які починають анти-ФНП-терапію, перебувають на діалізі, готуються до трансплантації органів чи гематологічної трансплантації або мають силікоз, слід систематично проводити тестування та лікування ЛТБІ. *Наполеглива рекомендація, якість доказових даних від низької до дуже низької.*
9. В ув'язнених, медичних працівників, іммігрантів із країн з високими показниками поширеності ТБ, бездомних та осіб, що вживають наркотичні засоби, можна розглядати проведення систематичного тестування та лікування ЛТБІ. *Умовна рекомендація, якість доказових даних від низької до дуже низької.*
10. В осіб з цукровим діабетом, осіб, що надмірно споживають алкоголь, курців та осіб з недостатньою масою тіла, якщо вони також не належать до інших груп ризику, наведених у зазначених вище рекомендаціях, проведення систематичного тестування та лікування ЛТБІ не рекомендовано. *Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

Обґрунтування та доказові дані

Ці рекомендації вперше було опубліковано ВООЗ у 2015 р. [13]. ГРН було розглянуто доказові дані, виявлені при проведенні трьох систематичних оглядів для попередньої настанови щодо ЛТБІ, з метою визначення, які з 24 визначених груп ризику повинні бути пріоритетними для проведення тестування і лікування ЛТБІ [13, 14]. В осіб з наступних 15 груп ризику було виявлено дані щодо зростання поширеності ЛТБІ, підвищення ризику переходу від ЛТБІ до активної форми ТБ та зростання показників захворюваності на активну форму ТБ: контактні особи дорослих та дітей з ТБ; медичні працівники та

студенти; ЛЖВ; пацієнти на діалізі; іммігранти з країн із високими показниками поширеності ТБ (кількість хворих перевищує 100 випадків на 100 000 населення); пацієнти, які починають протитуберкульозне лікування; люди, що споживають наркотичні засоби; ув'язнені; бездомні; пацієнти, що готуються до трансплантації органів або гематологічної трансплантації; хворі на силікоз; хворі на цукровий діабет; особи, що надмірно споживають алкоголь; курці та особи з недостатньою масою тіла. Також було відзначено підвищений ризик прогресування активної форми ТБ у 4 з 15 груп: ЛЖВ; дорослі та діти, що контактують із хворими ТБ; пацієнти на діалізі та особи з недостатньою масою тіла.

За визначенням ГРН, особи з груп клінічного ризику, наприклад, пацієнти, що починають протитуберкульозне лікування, пацієнти, що перебувають на діалізі, пацієнти, які готуються до трансплантації органів або гематологічної трансплантації, а також пацієнти з силікозом, матимуть найбільшу користь від тестування та лікування ЛТБІ незалежно від епідеміологічних показників захворюваності на ТБ. ГРН вважає, що користь від ПЛТ для зниження ризику прогресування захворювання зазвичай переважає потенційні ризики у цих групах; тому дана рекомендація отримала статус наполегливої, незважаючи на низьку або дуже низьку якість доказових даних.

ГРН дійшла висновку, що користь від проведення систематичного тестування на ЛТБІ та ПЛТ не завжди переважає ризик, якого зазнають медичні працівники та студенти, іммігранти з країн із високим рівнем поширеності ТБ, ув'язнені, бездомні та особи, які споживають наркотичні засоби. Проте ГРН було відзначено, що при більш низькому ризику повторного інфікування користь переважає потенційний ризик. У 2019 р. рекомендацію було оновлено для можливості її впровадження як у країнах з високою, так і з низькою поширеністю ТБ, за умови врахування показників місцевої епідеміології, інфраструктури галузі охорони здоров'я, можливості надійного виключення активної форми ТБ, рівності під час надання медичних послуг та загальних пріоритетів галузі охорони здоров'я при ухваленні рішення щодо систематичного тестування на ЛТБІ та надання ПЛТ у цих групах населення. Найбільші переваги від впровадження цієї рекомендації отримають нещодавно інфіковані на ТБ особи, про що свідчитиме зміна результатів IGRA або ШТТ з негативного до позитивного статусу (див. розділ 1.3). ГРН також дійшла висновку, що пріоритету слід надавати іммігрантам, які нещодавно прибули, особливо з країн із вищими показ-

никами поширеності ТБ, порівняно до осіб, що знаходяться у приймаючій країні, особливо протягом перших кількох років після в'їзду до країни.

Проте, незважаючи на доказові дані щодо підвищення рівня поширеності ЛТБІ та захворювання на активну форму ТБ серед хворих на цукровий діабет, осіб, що надмірно споживають алкоголь, курців та осіб з недостатньою масою тіла, ГРН було відзначено недостатню кількість цих клінічних досліджень щодо переваг та ризиків при проведенні систематичного тестування на ЛТБІ та надання ПЛТ.

ГРН дійшла висновку, що впровадження лише систематичного планового тестування і лікування у цих осіб не може гарантувати перевагу над потенційними ризиками незалежно від епідеміологічних показників. Проте це не слід вважати загальною негативною рекомендацією щодо будь-якого варіанта тестування і лікування у цих популяціях, враховуючи особливості кожного конкретного випадку.

ГРН погоджується, що визначення пріоритетності із врахуванням ризиків, місцевого та національного контексту буде прийнятним для осіб з ЛТБІ, а також для ключових зацікавлених сторін, зокрема лікарів та керівників програм. Було зазначено, що високий ризик передачі ТБ зберігається у певних популяціях, а саме — у працівників первинної медико-санітарної служби (зокрема студентів), в ув'язнених (зокрема тюремного персоналу), в іммігрантів з районів із більш високим рівнем поширеності ТБ, ніж у приймаючій країні, у бездомних та осіб, що споживають наркотичні засоби, які потребують догляду для збереження ефекту від лікування та попередження повторного інфікування. ПЛТ слід належним чином поєднувати з іншими профілактичними заходами програми, спрямованими на виявлення випадків активної форми ТБ, проведення інфекційного контролю та надання своєчасного лікування при активній формі ТБ [26].

1.2. Виключення активної форми туберкульозу

Проведення профілактичного лікування у хворого на активну форму ТБ може затримати лікування захворювання та призвести до виникнення медикаментозної резистентності. Виключення активної форми ТБ до початку ПЛТ є одним з найважливіших етапів у лікуванні ЛТБІ. У цьому розділі розглянуто підходи до виключення активної форми ТБ та діагностики ЛТБІ в осіб, що зазнають найбільшого ризику інфікування, відповідно до ключових аспектів під час прийняття рішення, а саме: встановлення ВІЛ-статусу, визначення симптомів, побутових кон-

тактів, інших факторів ризику, віку, отримання результатів тестування на ЛТБІ та виявлення відхилень за результатами рентгенографії грудної клітки (див. рисунок 1). Також коротко обговорено доказові дані та рекомендації, покладені до основи цих етапів діагностики.

ЛЖВ

11. У дорослих та підлітків, що живуть з ВІЛ, слід провести скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. Особи, в яких відсутні симптоми поточного кашлю, лихоманки, втрати маси тіла або нічної пітливості, навряд чи мають активну форму ТБ; їм слід запропонувати профілактичне лікування незалежно від отримання ними АРТ.

Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних.

12. Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які проходять скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму та повідомляють про будь-який із симптомів — поточний кашель, лихоманку, втрату маси тіла або нічну пітливість, можуть мати активну форму ТБ; в них слід провести тестування щодо наявності ТБ та інших захворювань і запропонувати профілактичне лікування за умови виключення активної форми ТБ.

Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних.

13. ЛЖВ, що отримують АРТ, може бути запропоновано проведення рентгенографії органів грудної клітки та профілактичне лікування за відсутності в них патології у результатах рентгенографії.

Умовна рекомендація, низька якість доказових даних.

14. Немовлята та діти, що живуть з ВІЛ, які мають низький показник набору маси тіла*, лихоманку чи поточний кашель або мають контакт із хворим на ТБ в анамнезі, повинні пройти перевірку щодо наявності ТБ та інших захворювань, що спричиняють виникнення зазначених симптомів. Якщо захворювання на ТБ виключено після проведення відповідного клінічного оцінювання згідно з національною настановою, цим дітям слід запропонувати ПЛТ незалежно від віку.

Наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних.

* Недостатній набір маси тіла у цьому документі визначено як зареєстровану втрату маси тіла, дуже низькі показники маси тіла за віковими ознаками (< — 3 за шкалою Z), недостатню масу тіла за віковими ознаками (< — 2 за шкалою Z), підтверджену втрату маси тіла (> 5 %) з моменту останнього відвідування або вирівнювання кривої зростання.

Обґрунтування та доказові дані

Перші дві рекомендації вже було наведено у настанові 2015 р. та оновлено у 2018 р. [13, 16]. Третю рекомендацію щодо проведення рентгенографії органів грудної клітки вперше було опубліковано у 2018 р., що стало оновленням позиції, викладеної у настанові 2011 р. [11]. У 2011 р. ВООЗ було проведено систематичний огляд та метааналіз індивідуальних даних пацієнтів із визначенням симптомів для проведення скринінгу щодо діагностики активної форми ТБ у дорослих та підлітків: поєднання симптомів поточного кашлю, втрати маси тіла, нічної пітливості та лихоманки [45]. За даними огляду, в умовах поширеності ТБ у 5 % чутливість становила 79 %, специфічність — 50 %, а негативний прогноз — 97,7 %. Більшість ЛЖВ з досліджень, включених до систематичного огляду, не отримували АРТ.

Під час оновлення настанови у 2018 р. було проведено систематичний огляд для порівняння результатів застосування чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ у ЛЖВ, які отримували і не отримували АРТ (див. Додаток 2, РІСО 2 і 3; посилання [46], таблиця 2). До цього огляду увійшли дані 17 досліджень. Загальна чутливість при застосуванні чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ у ЛЖВ, які отримують АРТ, становила 51,0 % (95 % ДІ: 28,4; 73,2), а специфічність — 70,7 % (95 % ДІ: 47,7; 86,4), тоді як у ЛЖВ, які не отримували АРТ, загальна чутливість становила 89,3 % (95 % ДІ: 82,6; 93,6), а специфічність — 27,2 % (95 % ДІ: 17,3; 40,0). У двох дослідженнях на додачу до алгоритму скринінгу у ЛЖВ, які отримують АРТ, використовували результати рентгенограм грудної клітки з ознаками патології [47, 48]. Порівняно до використання лише симптоматичного скринінгу було відзначено вищі показники загальної чутливості (84,6 %; 95 % ДІ: 69,7; 92,9), проте нижчі показники специфічності (29,8 %; 95 % ДІ: 26,3; 33,6).

В усіх дослідженнях середня поширеність ТБ у ЛЖВ, які отримували АРТ, становила 1,5 % (міжквартильний діапазон: 0,6—3,5 %). При поширеності ТБ в 1 % негативний прогноз при застосуванні симптоматичного скринінгу становив 99,3 %; додавання результатів рентгенограми грудної клітки з ознаками патології підвищувало негативний прогноз на 0,2 %. Під час проведення огляду досліджень не було виявлено жодних даних щодо додавання рентгенографії грудної клітки до симптоматичного скринінгу у вагітних жінок.

Під час проведення огляду доказових даних для настанови 2011 р. було виявлено обмежену кількість даних щодо скринінгу у немовлят та дітей [11]. Враховуючи ці дані кількох дослід-

жень та експертну думку, попередньою ГРН було рекомендовано дотримання алгоритму скринінгу, що складався з виявлення низьких показників набору маси тіла, лихоманки, поточного кашлю та контакту з особою, хворою на ТБ. За даними систематичного огляду щодо визначення показників ефективності цього алгоритму скринінгу, проведеного для оновлення настанови 2018 р, було виявлено єдину публікацію — короткий звіт у матеріалах конференції з дослідження 176 ВІЛ-інфікованих дітей віком ≤ 12 років, госпіталізованих у Кенії [49]. Показники чутливості у цьому дослідженні становили 100 % (95 % ДІ: 76,8; 100,0), а специфічності — 4,3 % (95 % ДІ: 1,8; 8,7).

ГРН було підтверджено, що у дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, застосування чотири-симптомного алгоритму скринінгу на ТБ (поточний кашель, лихоманка, втрата маси тіла або нічна пітливість) є доцільним для виключення активної форми ТБ незалежно від отримання ними АРТ. Перед початком ПЛТ бажано підтвердити наявність ЛТБІ за результатами IGRA або ШТТ. Було відзначено потенційні переваги врахування результатів рентгенографії органів грудної клітки з ознаками патології на додачу до скринінгу за цим алгоритмом, проте покращення якості діагностики було незначним. Крім того, широке використання рентгенографії органів грудної клітки під час скринінгу підвищить ризик отримання хибно-позитивних результатів, що потребуватиме проведення додаткових досліджень для виявлення ТБ та інших захворювань. Тому ГРН наголосила, що рентгенографію органів грудної клітки можна використовувати як додаткове дослідження тільки у випадку, якщо це не стане перешкодою для надання профілактичного лікування у ЛЖВ. Проведення цього дослідження не повинно бути вимогою для початку ПЛТ. Хоча не було виявлено жодного дослідження щодо додаткової ролі рентгенографії органів грудної клітки при діагностиці вагітних жінок, ГРН було зазначено, що проведення рентгенографії у вагітних жінок-ЛЖВ також може бути корисним за умови винайдення передової технології щодо запобігання шкідливого радіаційного опромінення для плоду [50].

Немовлята та діти, які живуть з ВІЛ, повинні проходити скринінг на ТБ в межах пакета стандартної медичної допомоги незалежно від того, чи отримують вони ПЛТ або АРТ. ГРН зазначила, що було виявлено значно меншу кількість даних про використання стандартного алгоритму скринінгу у дітей, що живуть з ВІЛ, порівняно до застосування цього методу у дорослих та підлітків. За даними єдиного дослідження відзначено, що алгоритм скринінгу симптомів, який

зараз використовують у діагностиці дітей-ЛЖВ, є прийнятним, але відсутні жодні повідомлення щодо ризиків або проблем, пов'язаних із застосуванням цього алгоритму, зокрема щодо необхідності додаткових ресурсів для його впровадження. Скринінг на основі симптомів зазвичай є прийнятним для осіб, які здійснюють догляд, та хворих, а його застосування можливе навіть в умовах обмежених ресурсів. Тому ГРН було вирішено надати наполегливої рекомендації щодо використання симптоматичного скринінгу у дітей-ЛЖВ. Особи, що мають один або кілька симптомів активної форми ТБ, повинні бути виключені. ГРН також було зазначено, що лікарі повинні розширити диференційну діагностику, припустивши наявність інших захворювань, які можуть спричинити кашель, лихоманку та недостатність маси тіла у дітей з ВІЛ. Якщо не виявлено ознак активної форми ТБ і дитина-ЛЖВ не потребує лікування ТБ, їй слід запропонувати ПЛТ незалежно від її віку. Проте діти віком до 12 місяців повинні отримувати ПЛТ тільки у випадку наявності в анамнезі контакту з хворим на ТБ та виключення активної форми ТБ відповідно до національної настанови. Рекомендації щодо подальшого тестування на ТБ у ЛЖВ, що мають супутні клінічні ознаки, наведено в інших джерелах [39].

Побутові контакти пацієнтів з активною формою ТБ: немовлята та діти віком до 5 років

Обґрунтування та доказові дані

У 2012 р. було проведено систематичний огляд для визначення чутливості та специфічності різних комбінацій одного або кількох симптомів та/або рентгенографії органів грудної клітки для скринінгу на бактеріологічно підтверджену активну форму ТБ легень в осіб з негативним та невідомим ВІЛ-статусом [51]. При оновленні цього огляду для настанови 2018 р. було виявлено тільки одне дослідження серед дітей молодшого віку (середній вік — 19,2 місяця), в якому проводили оцінювання різних симптомів, а саме — втрату маси тіла і тривалий кашель [52]. У цьому дослідженні не обговорювали значення симптомів для виключення ТБ, проте проведення скринінгу на основі симптомів було визнано безпечною і здійсненою стратегією управління контактами у дітей навіть в умовах обмежених ресурсів [53, 54]. За даними моделювання в умовах високих показників поширеності ТБ, надання профілактичного лікування без тестування на ЛТБІ є економічно ефективним у дітей віком до 5 років [55]. Див. також Розділ 1.1 для отримання більш докладної

інформації щодо рекомендацій з тестування та лікування ЛТБІ в цій групі ризику.

Побутові контакти пацієнтів з активною формою ТБ: особи віком від 5 років та інші групи ризику

15. Відсутність будь-яких симптомів ТБ та патології за результатами рентгенографії органів грудної клітки можуть бути використані для виключення активної форми ТБ у побутових контактів з негативним ВІЛ-статусом віком від 5 років та інших груп ризику до проведення профілактичного лікування.

Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних.

Обґрунтування та доказові дані

Цю умовну рекомендацію, засновану на доказових даних дуже низької якості, було опубліковано у настанові 2018 р. [16]. Підґрунтям наведеної рекомендації були дані систематичного огляду, проведеного для настанови 2015 р., в якому було визначено чутливість та специфічність скринінгу на основі симптомів та/або рентгенографії органів грудної клітки для виключення активної форми ТБ в осіб з негативним та невизначеним ВІЛ-статусом (див. Додаток 2, РІСО 3) [51]. Для демонстрації різних алгоритмів скринінгу та діагностики щодо виключення активної форми ТБ було побудовано просту модель для порівняння, що складалася з наступних шести критеріїв скринінгу: 1) будь-який симптом ТБ; 2) кашель будь-якої етіології; 3) кашель протягом 2–3 тиж; 4) патологія у результатах рентгенографії грудної клітки, що свідчить про наявність ТБ; 5) будь-яка патологія у результатах рентгенографії грудної клітки; 6) комбінація патології у результатах рентгенографії грудної клітки та будь-якого симптому ТБ. При проведенні моделювання було припущено, що наявність будь-якої патології у результатах рентгенографії грудної клітки у поєднанні з будь-якими симптомами, що вказують на ТБ (тобто кашлем будь-якої етіології та тривалості, кровохарканням, лихоманкою, нічною пітливістю, втратою маси тіла, болем у грудях, задишкою та втомою), сприяло б отриманню найвищих показників чутливості (100 %) та негативного прогнозу (100 %) для виключення ТБ. При підготовці настанови 2018 р. цей огляд був оновлений з акцентом на побутових контактах віком ≥ 5 років пацієнтів з ТБ легень у країнах з високим рівнем поширеності ТБ [56]. За даними семи досліджень, в яких оцінювали точність «патології у результатах рентгенографії грудної клітки», сукупна чутливість становила 94,1 % (95 % ДІ: 85,8–97,7), а сукупна специфічність — 86,8 %

(95 % ДІ: 79,7–91,7). За гіпотетичної чисельності населення з негативним ВІЛ-статусом у 10 000 та поширеності ТБ у 2 %, при діагностиці з використанням будь-яких окремих симптомів ТБ помилково класифікують 54 хворих на ТБ, які не матимуть активної форми ТБ, і їм буде запропоновано ПЛТ. Використання будь-яких результатів рентгенографії грудної клітки, що свідчать про патологію, навпаки, призведе до того, що 12 хворих на ТБ буде запропоновано ПЛТ. Використання комбінації будь-яких симптомів ТБ та будь-яких результатів рентгенографії грудної клітки, що свідчать про патологію, не призведе до помилкового призначення ПЛТ у жодного пацієнта з активною формою ТБ. В умовах поширеності ТБ у 2 % при використанні для скринінгу лише будь-яких симптомів ТБ знадобиться обстеження 16 додаткових пацієнтів, які не є хворими на ТБ, на кожен виявлений випадок ТБ, тоді як при використанні будь-яких результатів рентгенографії органів грудної клітки, що свідчать про патологію, знадобиться обстеження 7 додаткових пацієнтів, які не є хворими на ТБ, на кожен виявлений випадок ТБ. Використання комбінації будь-яких симптомів ТБ та будь-яких результатів рентгенографії органів грудної клітки, що свідчать про патологію, призведе до підвищення кількості осіб, які потребуватимуть обстеження на ТБ, до 15 додаткових пацієнтів, які не є хворими на ТБ, на кожен виявлений випадок ТБ.

Наостанок слід зазначити, що алгоритм скринінгу, в якому використовують будь-які симптоми ТБ та будь-які результати рентгенографії органів грудної клітки, що свідчать про патологію, ймовірно, забезпечить високу чутливість. Це означає, що відсутність будь-яких симптомів ТБ та патології у результатах рентгенографії органів грудної клітки можна використовувати для виключення активної форми легеневого ТБ до початку ПЛТ в осіб, що є побутовими контактами.

ГРН було виявлено недоліки у нових даних та узгоджено продовження використання наявних симптоматичних алгоритмів для немовлят і дітей, що є побутовими контактами осіб, хворих на ТБ. ГРН знову наголосила, що у національних настановах має бути зазначено, проведення яких саме досліджень є необхідним для виключення активної форми ТБ. Було зазначено, що скринінг контактів дитячого віку може включати тестування на ЛТБІ та рентгенографію органів грудної клітки, хоча відсутність таких досліджень не повинна бути перешкодою ані для діагностики активної форми ТБ, ані для надання ПЛТ. За відсутності результатів цих досліджень лише клінічного оцінювання буде достатньо для прийняття рішення щодо початку ПЛТ, особливо у

побутових контактів осіб віком від 5 років з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень.

ГРН дійшла висновку, що питання затвердження складу скринінгу — лише з симптоматичного алгоритму або з додаванням рентгенографії органів грудної клітки — мають вирішувати керівники програм, а сам скринінг повинен бути прийнятним для осіб, які проходять дослідження. Отримання результатів рентгенографії органів грудної клітки може підвищити впевненість медичних працівників у виключенні активної форми ТБ та зменшити ризик помилкового надання ПЛТ.

1.3. Тестування для виявлення латентної туберкульозної інфекції

Проведення тестування на ЛТБІ підвищує впевненість у тому, що пацієнти, які потребують лікування, отримають від нього користь. Проте не існує стандартного тесту для діагностики ЛТБІ. Обидва наявні на сьогодні тести — ШТТ та IGRA — є непрямими і потребують компетентного визначення показників імунної реакції для виявлення осіб, інфікованих ТБ. Отримання окремо лише позитивного результату тесту, проведеного за будь-яким методом, не є надійним показником прогресування до захворювання на активну форму ТБ. Далі у цьому розділі розглянуто доказові дані та рекомендації щодо тестування на ЛТБІ.

16. При тестуванні для виявлення ЛТБІ можна використовувати ШТТ або IGRA.

Наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних

Обґрунтування та доказові дані

Наведену рекомендацію вперше було опубліковано у настанові ВООЗ 2018 р. [16]. Було проведено оновлення попереднього систематичного огляду з метою порівняння прогностичних показників використання тестів IGRA та ШТТ для виявлення випадків активної форми ТБ у країнах із показником захворюваності на ТБ > 100/10 000 населення [59]. До цього огляду увійшли лише дані тих досліджень, в яких порівнювали ШТТ з IGRA при застосуванні у визначеній популяції (прямі порівняльні дослідження). Було визначено показники ризику щодо ТБ у людей з позитивними та негативними результатами ШТТ та IGRA (див. Додаток 2, огляд доказових даних GRADE щодо PICO 4).

Було виявлено 5 проспективних когортних досліджень за участі 7769 осіб; 4 з них було виявлено нещодавно. Три дослідження було проведено у Південній Африці, два — в Індії [20, 60–63]. До досліджень було включено ЛЖВ, вагітних

жінок, підлітків, медичних працівників та осіб, що є побутовими контактами. Показник співвідношення ризиків для ШТТ становив 1,49 (95 % ДІ: 0,79; 2,80), а для IGRA — 2,03 (95 % ДІ: 1,18; 3,50). Незважаючи на отримання дещо вищих показників при застосуванні IGRA, ніж ШТТ, показники 95 % ДІ при оцінюванні ШТТ та IGRA частково збігалися і були неточними. Крім того, було отримано недостатню кількість доказових даних щодо прогностичної доцільності застосування тестів у конкретних популяціях, що входять до групи ризику.

Розглянуті доказові дані та рекомендації стосувалися тільки використання двох наявних у продажу тестів IGRA (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube та T-SPOT®.TB). ГРН дійшла висновку, що при порівнянні застосування ШТТ та IGRA у визначеній групі населення не виявлено достатньої кількості доказових даних для надання переваги використанню певного тесту для прогнозу прогресування активної форми ТБ. Проведення ШТТ може потребувати значно меншого обсягу ресурсів, ніж IGRA, а його використання може бути більш звичним для практичних спеціалістів в умовах обмежених ресурсів; проте періодично виникає глобальний дефіцит ШТТ, що обмежує перспективи його застосування у програмному управлінні профілактичним лікуванням туберкульозу (ПУПЛТ).

ГРН також зазначила, що рівність доступу до послуг може впливати на вибір використовуваного тесту. Вподобання осіб, що проходять тестування, і можливості програм боротьби з ТБ залежать від кількох факторів, а саме — потреби у належному обладнанні лабораторії (наприклад, для проведення IGRA), наявності можливих додаткових витрат для осіб, що мають пройти тестування (наприклад, транспортні витрати), та програм (наприклад, для інфраструктури і тестування). ГРН наполегливо рекомендовано застосування цих двох тестів, що є еквівалентними варіантами з відносно схожими перевагами та недоліками.

ГРН наголошує, що проблему глобального дефіциту ШТТ слід терміново вирішувати, і закликає до розширення інвестування для дослідження нових варіантів ШТТ, що матимуть вищі показники прогностичної цінності.

ГРН попереджає, що неналежна якість цих тестів може призвести до отримання хибно-негативних результатів, особливо у дітей молодшого віку та осіб з ослабленим імунітетом, зокрема у ЛЖВ з низькими показниками кількості клітин CD4. ГРН наголошує на необхідності проведення тестування для визначення недавнього переходу від негативного до позитивного статусу захворю-

вання, особливо у контактів осіб з ТБ легень, що є доцільним для проведення ПЛТ. Проте, за даними нещодавно проведеного у США дослідження серед медичних працівників, які пройшли серійне тестування на ЛТБІ, відзначено, що перехід з негативного до позитивного статусу і навпаки частіше виявляють за допомогою IGRA, ніж ШТТ [64]. Таким чином, для інтерпретації результатів серійних тестувань на ЛТБІ необхідно враховувати дані клінічного оцінювання.

Хоча дані деяких досліджень свідчать про інше [19, 20], ГРН дотримується визначеної раніше позиції, що ЛЖВ з позитивним результатом тесту на ЛТБІ отримують більше користі від ПЛТ, ніж ЛЖВ з негативним результатом цього тестування [11, 16]. За умови доступності, можливим є проведення цього тесту для виявлення осіб з ЛТБІ. Проте, враховуючи доказові дані, ГРН наголошує, що тестування за допомогою ШТТ або IGRA для виявлення ЛТБІ не повинно бути обов'язковою умовою для початку ПЛТ у ЛЖВ та побутових контактів віком до 5 років, особливо в умовах з високим рівнем захворюваності на ТБ (наприклад, понад 100 випадків ТБ на 100 000 населення), оскільки користь профілактичного лікування значною мірою переважає ризику. За умови отримання негативного результату тестування на ЛТБІ в осіб цих двох груп, а також в осіб з негативним ВІЛ-статусом, що є побутовими контактами немовлят, необхідним є проведення індивідуального визначення співвідношення переваг та ризиків від ПЛТ.

1.4. Варіанти профілактичного лікування туберкульозу

Профілактичне лікування ТБ, спричиненого штамми, що, ймовірно, є чутливими до лікарських засобів, можна розділити на два типи: монотерапія із застосуванням ізоніазиду протягом принаймні 6 міс (або ПЛІ) та лікування за схемами, до складу яких входить рифаміцин (рифампіцин або рифапентин). ПЛІ є найбільш поширеною формою ПЛТ, проте застосування короткострокової схеми лікування із застосуванням рифаміцину має очевидні переваги. Профілактичне лікування МРТБ потребує іншого підходу з використанням фторхінолону або інших препаратів другого ряду. Рекомендації щодо призначення цих варіантів лікування, а також умов їхнього застосування, розглянуто у різних частинах даного розділу.

17. Для лікування ЛТБІ незалежно від ВІЛ-статусу рекомендовано такі варіанти: прийом ізоніазиду щодня протягом 6 або 9 міс, застосування схеми «рифапентин плюс ізоніазид» щотижня протягом 3 міс або призначення

схеми «ізоніазид плюс рифампіцин» щодня протягом 3 міс (наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних). Також можливим є призначення альтернативних варіантів: застосування схеми «рифапентин плюс ізоніазид» щодня протягом 1 міс або прийом рифампіцину щодня протягом 4 міс (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

18. В умовах високого рівня передачі ТБ дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які мають незначений або позитивний результат тестування щодо наявності ЛТБІ і навряд чи мають активну форму ТБ, повинні отримати ПЛІ з прийомом щодня принаймні протягом 36 міс. В умовах з високими показниками передачі ТБ ПЛІ з прийомом щодня протягом 36 місяців слід призначати незалежно від отримання ними АРТ, ступеня імуносупресії, анамнезу попереднього лікування ТБ та вагітності згідно з національним протоколом.

Умовна рекомендація, низька якість доказових даних.

Схеми лікування із застосуванням ізоніазиду та рифаміцину

Обидві рекомендації вже було включено до настанови ВООЗ 2015 р. [13, 25]. У попередніх настановах ВООЗ було надано наполегливого статусу рекомендації щодо альтернативного ПЛТ за схемою 6Н, заснованого на доказових даних низької або високої якості [12, 13, 16]. У 2019 р. ГРН було внесено зміни до формулювання цієї рекомендації через додавання двох нових умовних рекомендацій щодо застосування 1НР та 4R в усіх умовах.

Ці нові рекомендації засновані, відповідно, на доказових даних низької або помірної якості. Крім того, замість попередньої тривалості лікування протягом 3–4 міс ВООЗ було рекомендовано тривалість 3 міс для 3НР та 4 міс — для 4R, що відображає звичайну тривалість лікування при використанні цих схем. Три попередні рекомендації щодо схем лікування 6Н, 3НР в осіб віком до 15 років та 3НР в умовах високого рівня поширеності ТБ, які було окремо наведено у попередній настанові, зараз представлено як альтернативні варіанти ПЛТ. Таким чином, після перегляду рекомендацій стало можливим застосування усіх варіантів ПЛТ без дотримання раніше зазначених обмежень.

Обґрунтування та доказові дані

Щоденна монотерапія із застосуванням ізоніазиду

У низці систематичних оглядів було продемонстровано ефективність щоденної монотерапії

із застосуванням ізоніазиду протягом шести місяців та більше у різних групах населення за різних умов [18, 66, 67]. За результатами систематичного огляду РКД за участі ЛЖВ, відзначено, що застосування ПЛІ знижує на 33 % загальний ризик захворюваності на ТБ (ВР: 0,67; 95 % ДІ: 0,51; 0,87), а ефективність профілактичного лікування в осіб з позитивним результатом ШТТ сягає 64 % (ВР: 0,36; 95 % ДІ: 0,22; 0,61) [18]. Також було відзначено, що ефективність 6-місячної схеми лікування суттєво не відрізняється від ефективності щоденної 12-місячної монотерапії із застосуванням ізоніазиду (ВР: 0,58; 95 % ДІ: 0,3; 1,12). За результатами нещодавно проведеного систематичного огляду РКД також було виявлено значне зниження показників захворюваності на ТБ в осіб, що отримували 6-місячну схему, порівняно до групи плацебо (СШ: 0,65; 95 % ДІ: 0,50; 0,83) [68]. Контрольованих клінічних досліджень із порівнянням щоденної монотерапії із застосуванням ізоніазиду протягом 9 міс (9Н) та 6Н не було виявлено. Проте, за даними повторного аналізу та моделювання проведених у 1950–1960-х рр. Службою охорони здоров'я США випробувань щодо застосування ізоніазиду, було виявлено, що ефективність застосування ізоніазиду поступово зростає, за умови його призначення терміном до 9–10 міс, з подальшою стабілізацією ефекту [69]. Тому схему 9Н залишили у рекомендованих варіантах ПЛТ як альтернативу призначенню схеми 6Н.

Щодо другої рекомендації, було проведено систематичний огляд та метааналіз трьох РКД у ЛЖВ в умовах високої поширеності та передачі ТБ, за даними якого встановлено, що безперервне ПЛІ може знизити ризик розвитку активної форми ТБ на 38 % більше, ніж за 6 міс терапії [70]. Найвищі показники ефективності лікування відзначено в осіб з позитивними результатами ШТТ (49 % – щодо прогресування до активної форми ТБ та 50 % – щодо попередження смертельного наслідку). В осіб з негативним результатом ШТТ обидва показники були несуттєвими, хоча відзначено зниження на 27 % показників захворюваності на ТБ. У двох з розглянутих досліджень АРТ не проводили, а в третьому дослідженні показники охоплення АРТ на початку були низькими, але підвищувались протягом спостереження.

Щоденний прийом рифампіцину та ізоніазиду протягом трьох місяців

За даними систематичного огляду, оновленого у 2017 р., при застосуванні схеми «рифампіцин плюс ізоніазид» щоденно протягом 3–4 міс виявлено подібні до 6-місячного прийому ізоніазиду ефективність і профіль безпеки [68, 71]. Тому

попередньою ГРН було визначено наполегливу рекомендацію щодо призначення схеми «рифампіцин плюс ізоніазид» щоденно як альтернативи застосуванню ізоніазиду в умовах захворюваності на ТБ <100/100 000 населення [13]. Під час проведення нового огляду для порівняння ефективності застосування схеми «рифампіцин плюс ізоніазид» щодня протягом 3 міс та призначення ізоніазиду протягом 6 або 9 міс у дітей було виявлено одне РКД та два обсерваційних дослідження [72–74] (див. також Додаток 2, огляд доказових даних GRADE щодо РІСО 5). За даними РКД, було відзначено відсутність клінічних виявів захворювання в обох групах, а нові рентгенологічні дані використовували як непрямий показник наявності активної форми ТБ [73]. В учасників, які отримували щоденну схему «рифампіцин плюс ізоніазид», було відзначено зміни рентгенологічних показників (ВР: 0,49; 95 % ДІ: 0,32; 0,76), проте цей показник був нижчим в осіб, що отримували ізоніазид протягом 9 міс. Також було відзначено нижчий ризик виникнення ускладнень (ВР: 0,33; 95 % ДІ: 0,20; 0,56) та вищий рівень прихильності до лікування (ВР: 1,07; 95 % ДІ: 1,01; 1,14) у дітей, що отримували щоденну схему «рифампіцин плюс ізоніазид». Подібні висновки було отримано під час проведення обсерваційних досліджень [72, 74].

Щоденний прийом рифампіцину та ізоніазиду протягом чотирьох місяців

У попередньому систематичному огляді, проведеному для настанови щодо ЛТБІ 2015 р. та оновленому у 2017 р., було виявлено подібну ефективність щоденного призначення рифампіцину протягом 3–4 міс та 6Н (СШ: 0,78; 95 % ДІ: 0,41; 1,46) [68, 71]. За даними огляду, в осіб, що отримували щодня рифампіцин протягом 3–4 міс, ризик виникнення гепатотоксичності був нижчим, ніж в осіб, що отримували монотерапію із застосуванням ізоніазиду (СШ: 0,03; 95 % ДІ: 0,00; 0,48).

У 2019 р. ГРН було розглянуто доцільність застосування схеми 4R в умовах високої поширеності ТБ, враховуючи результати РКД, в якому використовували схеми 4R та 9Н у дорослих та дітей з країн із зазначеними епідеміологічними умовами [75–78]. В учасників дослідження віком від 17 років різниця у частоті виявлення підтверджених випадків ТБ між групами 4R та 9Н (схема 4R проти 9Н) становила < 0,01 випадку на 100 людино-років (95 % ДІ: –0,14; 0,16); різниця у показниках завершення лікування становила 15,1 % (95 % ДІ: 12,7; 17,4); різниця виникнення ускладнень класу 3–5 становила –1,1 % (95 % ДІ: –1,9; –0,4). В учасників дослідження

віком від 18 років різниця у частоті виявлення підтверджених випадків активної форми ТБ між схемою 4R проти 9H становила $-0,37$ випадку на 100 людино-років (95 % ДІ: $-0,88$; $0,14$); різниця у показниках завершення лікування становила 13,4 % (95 % ДІ: $7,5$; $19,3$); різниця виникнення побічних реакцій через застосування лікарських засобів з припиненням лікування становила $-0,0$ (95 % ДІ; $-0,1$; $0,1$). Доказові дані щодо цієї переглянутої рекомендації узагальнено у таблицях GRADE для запитання PICO 6 у Додатку 2 і 3.

Щоденний прийом рифампіцину та ізоніазиду протягом одного місяця

У 2019 р. ГРН було розглянуто дані єдиного опублікованого дослідження щодо застосування схеми 1НР: фази 3 рандомізованого відкритого порівняльного дослідження щодо ефективності та безпечності застосування схеми 1НР та 9H тільки у ЛЖВ, які перебували у районах з високими показниками поширеності ТБ або у яких підтверджено наявність ЛТБІ [79]. До випробування було залучено осіб віком від 13 років; жінки не повинні були бути вагітними або годувати грудьми. Недосконалість була б показана, якби верхня межа 95 % ДІ для міжгрупової різниці в кількості випадків на 100 людино-років була б менше 1,25. Серед усіх учасників дослідження різниця ступеня захворюваності на ТБ (враховуючи смертельні наслідки з будь-яких причин) між 1НР і 9H становила $-0,02$ на 100 людино-років (95 % ДІ: $-0,35$; $+0,30$); ВР у показниках завершення лікування 1НР та 9H становив $1,04$ (95 % ДІ: $0,99$; $1,10$); ВР виникнення ускладнень класу 3–5 становив $0,86$ (95 % ДІ: $0,58$; $1,27$); ВР смертного наслідку з будь-якої причини становив $0,75$ на користь застосування схеми 1НР (95 % ДІ: $0,42$; $1,31$); ВР виникнення резистентності до ізоніазиду та рифампіцину становив, відповідно, $1,63$ (95 % ДІ: $0,17$; $15,99$) та $0,81$ (95 % ДІ: $0,06$; $11,77$). Таким чином, загальну відсутність нижчих показників ефективності, як це визначено у протоколі дослідження, було продемонстровано у модифікованій популяції пацієнтів, що почала отримувати лікування (МІТТ). Недосконалість було також визначено у підгрупі осіб (як чоловіків, так і жінок) з підтвердженою ЛТБІ (різниця у показниках захворюваності на 100 людино-років становила $0,069$: від $-0,830$ до $0,690$), а також в осіб, що не отримували АРТ на початку дослідження. Група пацієнтів з кількістю клітин CD4 < 250 клітин/мм³ була невеликою, при цьому у ній не було виявлено недосконалості або неповноцінності схеми 1НР. Доказові дані щодо цієї переглянутої рекомендації узагальнено у таблицях GRADE для запитання PICO 7 у Додатку 2 і 3.

Щоденний прийом рифампіцину та ізоніазиду протягом трьох місяців

Під час оновлення настанови 2018 р. було проведено систематичний огляд для порівняння ефективності застосування ЗНР та монотерапії з призначенням ізоніазиду. До огляду увійшли чотири РКД [80–83], дані яких було проаналізовано за трьома підгрупами: дорослі з ВІЛ-інфекцією, дорослі без ВІЛ-інфекції та діти і підлітки, яких неможливо було поділити за ВІЛ-статусом через відсутність відповідних досліджень. Доказові дані щодо цієї переглянутої рекомендації узагальнено у таблицях GRADE для запитання PICO 8 у Додатку 2 і 3.

До двох РКД було залучено дорослих із ВІЛ-інфекцією з Південної Африки, Перу і низки країн, де показник захворюваності на ТБ становив $< 100/100\,000$ населення. Істотної різниці у показниках захворюваності на активну форму ТБ серед учасників, що отримували схеми ЗНР та 6H або 9H, не виявлено (ВР: $0,73$; 95 % ДІ: $0,23$; $2,30$). Крім того, ризик розвитку гепатотоксичності був значно нижчим при застосуванні схеми ЗНР у дорослих ЛЖВ (ВР: $0,26$; 95 % ДІ: $0,12$; $0,55$) та в осіб без ВІЛ-інфекції (ВР: $0,16$; 95 % ДІ: $0,10$; $0,27$). При застосуванні схеми лікування ЗНР також відзначено вищі показники завершення лікування в усіх підгрупах (дорослі з ВІЛ-інфекцією – ВР: $1,25$; 95 % ДІ: $1,01$; $1,55$; дорослі без ВІЛ-інфекції – ВР: $1,19$; 95 % ДІ: $1,16$; $1,22$; діти та підлітки – ВР: $1,09$; 95 % ДІ: $1,03$; $1,15$). В одному РКД проводили порівняння між застосуванням схеми ЗНР та проведенням безперервної монотерапії ізоніазидом у дорослих ЛЖВ [80]. Істотної різниці у показниках захворюваності на ТБ не було виявлено; проте під час аналізу кожного з протоколів було відзначено нижчий рівень інфікування або смертності від ТБ при безперервному застосуванні ізоніазиду. В усіх дослідженнях лікування за схемою ЗНР надавали під безпосереднім наглядом. У дослідженні із застосуванням схеми ЗНР у 112 вагітних жінок показники самовільних абортів та вроджених дефектів були аналогічними до таких у загального населення США [84].

Рекомендоване дозування препаратів для профілактичного лікування туберкульозу

Див. табл. 2.

Профілактичне лікування МРТБ

Обґрунтування та доказові дані

Доказові дані щодо ефективності та безпечності профілактичного лікування МРТБ було роз-

Таблиця 2. Рекомендоване дозування препаратів для ПЛТ

Схема	Дозування за показниками маси тіла					
Щоденний прийом ізоніазиду протягом 6 або 9 міс (6Н/9Н)	Вік від 10 років: 5 мг/кг/добу. Вік до 10 років: 10 мг/кг/добу (діапазон: 7–15 мг)					
Щоденний прийом рифампіцину протягом 4 міс (4R)	Вік від 10 років: 10 мг/кг/добу. Вік до 10 років: 15 мг/кг/добу (діапазон: 10–20 мг)					
Щоденний прийом рифампіцину та ізоніазиду протягом 3 міс (3НР)	<i>Ізоніазид:</i> вік від 10 років: 5 мг/кг/добу; вік до 10 років: 10 мг/кг/добу (діапазон: 7–15 мг). <i>Рифампіцин:</i> вік від 10 років: 10 мг/кг/добу; вік до 10 років: 15 мг/кг/добу (діапазон 10–20 мг)					
Щотижневий прийом рифапентину та ізоніазиду протягом 3 міс (12 доз) (3НР)	Вік 2–14 років					
	Препарат, дозування	10–15 кг	16–23 кг	24–30 кг	31–34 кг	> 34 кг
	<i>Ізоніазид</i> 100 мг*	3	5	6	7	7
	<i>Рифапентин</i> 150 мг	2	3	4	5	5
	Вік до 14 років					
	Препарат, дозування	30–35 кг	36–45 кг	46–55 кг	56–70 кг	> 70 кг
<i>Ізоніазид</i> 300 мг	3	3	3	3	3	
<i>Рифапентин</i> 150 мг	6	6	6	6	6	
Щоденний прийом рифапентину та ізоніазиду протягом 1 міс (28 доз) (1НР)	Вік від 13 років (незалежно від показників маси тіла): <i>ізоніазид:</i> 300 мг/добу; <i>рифапентин:</i> 600 мг/добу					
Щоденний прийом левофлоксацину протягом шести місяців (профілактичне лікування МРТБ)	Вік від 14 років, за масою тіла: до 46 кг – 750 мг/добу; понад 45 кг – 1 г/добу. Вік до 15 років (приблизний діапазон: 15–20 мг/кг/добу), за масою тіла: 5–9 кг – 150 мг/добу; 10–15 кг – 200–300 мг/добу; 16–23 кг – 300–400 мг/добу; 24–34 кг – 500–750 мг/добу					

Примітка. *Для зменшення щоденної кількості таблеток можна використовувати дозування 300 мг.

глянуто й узагальнено у розділі 1.1. У цих дослідженнях здебільшого використовували фторхінолони (наприклад, моксифлоксацин, левофлоксацин) із додаванням інших препаратів (наприклад, етамбутолу, етіонаміду) або без них. Середній показник припинення лікування через виникнення ускладнень в усіх дослідженнях становив 5,1 % (інтерквартильний розмах: 1,9–30,2 %).

Тоді як застосування етамбутолу у період вагітності вважають безпечним, за даними доклінічних досліджень на тваринах, було відзначено тератогенний ефект при застосуванні етіонаміду у високих дозах, проте дані щодо подібного ефекту у жінок під час вагітності були обмеженими. Існує певна занепокоєність щодо використання фторхінолонів у дітей через уповільнення розвитку хрящової тканини, яке було відзначено у тварин [97], проте подібні ефекти не було виявлено у людей [98, 99]. Хоча відзначений у тварин вплив фторхінолонів на кісткову і хрящову тканини не спостерігали у людей, отримані дані були обмеженими, а тривалість спостереження за немовлятами недостатньою. За даними метаана-

лізу обсерваційних досліджень, у 2800 вагітних жінок, які приймали фторхінолони, не було виявлено відмінностей між показниками вроджених дефектів, самовільних абортів або недоношеності порівняно до загальної популяції вагітних жінок, які не приймали фторхінолони [100]. Проте нещодавно було отримано дані щодо проблем безпечності тривалого застосування фторхінолонів у людей [101, 102].

Було отримано обмежену кількість доказових даних щодо оптимальної тривалості профілактичного лікування МРТБ, тому слід враховувати клінічний досвід. Застосування схем, які призначали у нещодавніх дослідженнях, тривало 6, 9 та 12 міс. Із жодного із досліджень не було отримано даних щодо фармакокінетики та безпечності застосування у період вагітності або ВР виникнення ускладнень, хоча в одному з них було виявлено дані, що жодне небезпечне для життя ускладнення не може бути зараховано на рахунок застосування профілактичного лікування з використанням фторхінолону [36].

Короткий огляд змін у рекомендаціях ВООЗ з профілактичного лікування туберкульозу за період з 2018 р. до сьогодні

У поточному оновленні дві рекомендації 2018 р. щодо тестування на ЛТБІ (розділ С) було включено до зауважень під час впровадження; чотири рекомендації окремих варіантів ПЛТ було об'єднано до однієї рекомендації (рекомендація 17).

Впровадження рекомендацій 3, 6, 9, 17 та 18 є можливим за наявності певних умов незалежно від загальної поширеності захворюваності на ТБ у країні (див. текст і додатки для отримання більш докладної інформації щодо внесених змін). Інші рекомендації настанови 2018 р. залишилися без змін або були стилістично відредаговані для більшої ясності (рекомендації 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10–16).

Огляд змін наведено у табл. 3.

Таблиця 3. Короткий огляд змін у рекомендаціях ВООЗ з ПЛТ за період з 2018 р. до сьогодні

Рекомендації настанови 2018 р.	Рекомендації поточного оновлення
А. Визначення груп ризику для проведення тестування та лікування ЛТБІ	1.1. Визначення популяцій для проведення тестування на ЛТБІ та ПЛТ
ЛЖВ	ЛЖВ
Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, з невідомим або позитивним результатом шкірного туберкулінового тесту (ШТТ), які навряд чи мають активну форму ТБ, повинні проходити ПЛТ у межах комплексного пакета допомоги з ВІЛ. Лікування слід надавати цим людям незалежно від ступеня імуносупресії, а також ЛЖВ, що отримують АРТ, особам, що раніше проходили ПЛТ, та вагітним жінкам	1. Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ, повинні проходити ПЛТ у межах комплексного пакета допомоги з ВІЛ. Лікування також слід надавати особам, що отримують АРТ, вагітним жінкам та людям, що раніше проходили лікування ТБ, незалежно від ступеня імуносупресії та навіть за умови недоступності тестування на ЛТБІ. <i>(Стилістичне редагування)</i>
Немовлята віком до 12 міс, що живуть з ВІЛ, які контактують з особою, хворою на ТБ, і проходять обстеження щодо наявності ТБ, повинні отримувати ПЛІ протягом 6 міс, якщо при обстеженні не виявлено захворювання на ТБ	2. Немовлята віком до 12 міс, що живуть з ВІЛ, які контактують з особою із ТБ та навряд чи мають активну форму ТБ, за результатами відповідного клінічного оцінювання стану або згідно з національною настановою повинні отримувати ПЛТ. <i>(Стилістичне редагування)</i>
Дітям віком від 12 міс, що живуть з ВІЛ, які навряд чи мають захворювання на ТБ за результатами симптоматичного скринінгу та не мають контакту з особою із ТБ, слід запропонувати ПЛІ протягом 6 міс у складі комплексного пакета послуг з профілактики та допомоги при ВІЛ-інфекції, якщо вони проживають в умовах високої поширеності ТБ	3. Дітям віком від 12 міс, що живуть з ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ та проживають в умовах з високим рівнем передачі ТБ, за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно з національною настановою слід пропонувати ПЛТ у складі комплексного пакета послуг з профілактики та допомоги при ВІЛ-інфекції незалежно від наявності контакту з особою із ТБ. <i>(Стосується умов з високим рівнем передачі, а не поширеності ТБ)</i>
Усі діти, що живуть з ВІЛ, які успішно завершили лікування ТБ, можуть отримувати ПЛІ ще протягом 6 міс	4. Усі діти, що живуть з ВІЛ, які успішно пройшли курс лікування ТБ, можуть отримувати ПЛТ. <i>(Стилістичне редагування)</i>
ВІЛ-негативні побутові контакти	Побутові контакти (незалежно від ВІЛ-статусу)
Дітям віком до 5 років з негативним ВІЛ-статусом, що мають побутові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та в яких не виявлено активної форми ТБ за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно з національною настановою, слід проводити ПЛТ	5. У дітей віком до 5 років, що мають побутові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та в яких не виявлено активної форми ТБ за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно з національною настановою, слід проводити ПЛТ навіть в умовах недоступності тестування на ЛТБІ. <i>(Стилістичне редагування)</i>
У країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ діти, підлітки та дорослі, які мають побутові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень, повинні систематично проходити тестування та профілактичне лікування ЛТБІ	<i>Включено до наведеної нижче рекомендації та супроводжуючого коментаря</i>
У країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ діти віком від 5 років, підлітки та дорослі, які мають побутові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та в яких за результатами клінічного оцінювання або згідно з національною настановою не виявлено активної форми ТБ, можуть отримувати ПЛТ	6. У дітей віком від 5 років, підлітків та дорослих, що мають побутові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та в яких не виявлено активної форми ТБ за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно з національною настановою, можна проводити ПЛТ
В окремих побутових контактів, що мають високий ризик захворювання на МРТБ, можливим є призначення профілактичного лікування, виходячи з індивідуалізованого оцінювання ризиків та клінічного обстеження	7. В окремих побутових контактів, що мають високий ризик захворювання на МРТБ, можливим є призначення профілактичного лікування, виходячи з індивідуалізованого оцінювання ризиків та клінічного обстеження. <i>(Без змін)</i>

Рекомендації настанови 2018 р.	Рекомендації поточного оновлення
Інші групи ризику	Інші групи ризику
У пацієнтів, які починають анти-ФНП-терапію, перебувають на діалізі, готуються до трансплантації органів чи гематологічної трансплантації або мають силікоз, слід систематично проводити тестування та лікувати ЛТБІ	8. В осіб, які починають анти-ФНП-терапію, перебувають на діалізі, готуються до трансплантації органів чи гематологічної трансплантації або мають силікоз, слід систематично проводити тестування та лікування ЛТБІ. <i>(Стилістичне редагування)</i>
У країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ можна розглядати проведення систематичного тестування та лікування ЛТБІ в ув'язнених, медичних працівників, іммігрантів із країн з високими показниками поширеності ТБ, бездомних та осіб, що вживають наркотичні засоби	9. В ув'язнених, медичних працівників, іммігрантів із країн з високими показниками поширеності ТБ, бездомних та осіб, що вживають наркотичні засоби, можна розглядати проведення систематичного тестування та лікування ЛТБІ. <i>(Стилістичне редагування; зняття обмежень через встановлення рівня поширеності ТБ)</i>
Проведення систематичного тестування на ЛТБІ не рекомендовано в осіб з цукровим діабетом, осіб, що надмірно споживають алкоголь, курців та осіб з недостатньою масою тіла, якщо їх не включено до наведених вище рекомендацій	10. В осіб з цукровим діабетом, осіб, що надмірно споживають алкоголь, курців та осіб з недостатньою масою тіла, якщо вони також не належать до інших груп ризику, наведених у зазначених вище рекомендаціях, проведення систематичного тестування та лікування ЛТБІ не рекомендовано. <i>(Стилістичне редагування)</i>
В. Алгоритми виключення активної форми ТБ	1.2. Алгоритми виключення активної форми ТБ
У дорослих та підлітків, що живуть з ВІЛ, слід провести скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. Особи, в яких відсутні симптоми поточного кашлю, лихоманки, втрати маси тіла або нічної пітливості, навряд чи мають активну форму ТБ; їм слід запропонувати профілактичне лікування незалежно від отримання ними АРТ	11. У дорослих та підлітків, що живуть з ВІЛ, слід провести скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. Особи, в яких відсутні симптоми поточного кашлю, лихоманки, втрати маси тіла або нічної пітливості, навряд чи мають активну форму ТБ; їм слід запропонувати профілактичне лікування незалежно від отримання ними АРТ. <i>(Без змін)</i>
Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які проходять скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму та повідомляють про будь-який із симптомів — поточний кашель, лихоманку, втрату маси тіла або нічну пітливість, можуть мати активну форму ТБ, тому в них слід провести тестування щодо наявності ТБ та інших захворювань, які можуть викликати подібні симптоми	12. Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які проходять скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму та повідомляють про будь-який із симптомів — поточний кашель, лихоманку, втрату маси тіла або нічну пітливість, можуть мати активну форму ТБ; в них слід провести тестування щодо наявності ТБ та інших захворювань і запропонувати профілактичне лікування за умови виключення активної форми ТБ. <i>(Стилістичне редагування)</i>
ЛЖВ, що отримують АРТ, може бути запропоновано проведення рентгенографії органів грудної клітки та профілактичне лікування за відсутності в них патології у результатах рентгенографії	13. ЛЖВ, що отримують АРТ, може бути запропоновано проведення рентгенографії органів грудної клітки та профілактичне лікування за відсутності в них патології у результатах рентгенографії. <i>(Без змін)</i>
Немовлята та діти, що живуть з ВІЛ, які мають низький показник набору маси тіла, лихоманку чи поточний кашель або мають контакт з випадком ТБ в анамнезі, повинні пройти перевірку щодо наявності ТБ та інших захворювань, що викликають такі симптоми. Якщо захворювання на ТБ виключено після проведення відповідного клінічного оцінювання, цим дітям слід запропонувати профілактичне лікування незалежно від віку	14. Немовлята та діти, що живуть з ВІЛ, які мають низький показник набору маси тіла, лихоманку чи поточний кашель або мають контакт із хворим на ТБ в анамнезі, повинні пройти перевірку щодо наявності ТБ та інших захворювань, що спричиняють виникнення зазначених симптомів. Якщо захворювання на ТБ виключено після проведення відповідного клінічного оцінювання згідно з національною настановою, цим дітям слід запропонувати ПЛТ незалежно від віку. <i>(Стилістичне редагування)</i>
Відсутність будь-яких симптомів ТБ та патології за результатами рентгенографії органів грудної клітки можуть бути використані для виключення активної форми ТБ у побутових контактів з негативним ВІЛ-статусом віком від 5 років та інших груп ризику до проведення профілактичного лікування	15. Відсутність будь-яких симптомів ТБ та патології за результатами рентгенографії органів грудної клітки можуть бути використані для виключення активної форми ТБ у побутових контактів з негативним ВІЛ-статусом віком від 5 років та інших груп ризику до проведення профілактичного лікування. <i>(Без змін)</i>
С. Тестування для виявлення ЛТБІ	1.3. Тестування для виявлення ЛТБІ
При тестуванні для виявлення ЛТБІ можна використовувати ШТТ або IGRA	16. При тестуванні для виявлення ЛТБІ можна використовувати ШТТ або IGRA. <i>(Без змін)</i>
ЛЖВ, що мають позитивний результат тестування на ЛТБІ, отримують більше користі від профілактичного лікування порівняно до пацієнтів з негативним результатом; тестування на ЛТБІ може бути використано для виявлення таких осіб	<i>Включено до зауважень щодо впровадження</i>
Проведення тестування на ЛТБІ за допомогою ШТТ або IGRA не є обов'язковою умовою для початку профілактичного лікування у ЛЖВ або у дітей віком до 5 років, що є побутовими контактами	

Рекомендації настанови 2018 р.	Рекомендації поточного оновлення
D. Варіанти профілактичного лікування ЛТБІ	1.4. Варіанти ПЛТ
Для лікування ЛТБІ рекомендовано проведення монотерапії ізоніазидом протягом 6 міс як у дорослих, так і у дітей у країнах з високими та низькими показниками захворюваності на ТБ	<i>Об'єднано в одну рекомендацію, що стосується будь-яких умов</i>
Застосування схеми «рифампіцин плюс ізоніазид» щодня протягом 3 міс слід пропонувати як альтернативу проведенню монотерапії ізоніазидом протягом 6 міс для профілактичного лікування у дітей та підлітків віком до 15 років у країнах з високими показниками захворюваності на ТБ	17. Для лікування ЛТБІ незалежно від ВІЛ-статусу рекомендовано такі варіанти: прийом ізоніазиду щодня протягом 6 або 9 міс, застосування схеми «рифапентин плюс ізоніазид» щотижня протягом 3 міс або призначення схеми «ізоніазид плюс рифампіцин» щодня протягом 3 міс. Також можливим є призначення альтернативних варіантів: застосування схеми «рифапентин плюс ізоніазид» щодня протягом 1 міс або прийом рифампіцину щодня протягом 4 міс
Застосування схеми «рифапентин плюс ізоніазид» щотижня протягом 3 міс слід пропонувати як альтернативу монотерапії ізоніазидом протягом 6 міс для профілактичного лікування у дітей та дорослих у країнах з високими показниками захворюваності на ТБ	
Застосування наступних варіантів рекомендовано як альтернатива монотерапії ізоніазидом протягом 6 міс для лікування ЛТБІ у країнах з низькими показниками захворюваності на ТБ: щоденний прийом ізоніазиду протягом 9 міс, застосування схеми «рифапентин плюс ізоніазид» щотижня протягом 3 міс, застосування схеми «рифапентин плюс ізоніазид» щодня протягом одного місяця, застосування схеми «ізоніазид плюс рифампіцин» щодня протягом 3–4 міс або прийом рифампіцину окремо протягом 3–4 міс	
В умовах високої поширеності ТБ та високого рівня передачі ТБ дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які мають невизначений або позитивний результат ШТТ і навряд чи мають активну форму ТБ, повинні отримати ПЛІ принаймні протягом 36 міс незалежно від отримання ними АРТ. ПЛІ також слід призначати незалежно від ступеня імуносупресії, анамнезу попереднього лікування ТБ та вагітності	18. В умовах високого рівня передачі ТБ дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які мають невизначений або позитивний результат тестування щодо наявності ЛТБІ і навряд чи мають активну форму ТБ, повинні отримати ПЛІ з прийомом щодня принаймні протягом 36 міс. В умовах з високими показниками передачі ТБ ПЛІ з прийомом щодня протягом 36 міс слід призначати незалежно від отримання ними АРТ, ступеня імуносупресії, анамнезу попереднього лікування ТБ та вагітності згідно з національним протоколом. <i>(Стосується високого рівня передачі ТБ)</i>

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: vitalopol3@gmail.com

Ліцензійні умови використання наукової статті в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»

Ліцензіар _____

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю журналу «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» ПП «ІНПОЛ ЛТМ», безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову статтю, і передає йому такі права:

- 1) на опублікування статті в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково в мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) на перевірку тексту рукопису на плагіат;
- 5) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- 6) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 7) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар _____

(МП наукової установи,
що засвідчує підпис Ліцензіара)