

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І
ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СТАРІЧЕК ГАЛИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.24-002.5-085.2/3:616-073.75.001.5

**ДЕНСИТОМЕТРІЯ ВОГНИЩЕВИХ ЗМІН ЛЕГЕНЬ В ОЦІНЦІ
АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ**

14.01.26 – фтизіатрія

222- медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.



Г.В.Старічек

Науковий керівник: Линник Микола Іванович, доктор медичних наук.

Київ – 2018

АНОТАЦІЯ

Старічек Г. В. Денситометрія вогнищевих змін легень в оцінці антимікобактеріальної терапії хворих на туберкульоз. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.02.26 – Фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2018.

Дисертацію присвячено вирішенню актуальної задачі фтизіатрії - удосконаленню діагностики, оцінці ефективності лікування та прогнозуванню ризику розвитку рецидивів у хворих на туберкульоз легень шляхом використання денситометричних показників комп'ютерної томографії (КТ).

Для встановлення рівнів денситометричних показників комп'ютерної томографії при різних ступенях активності специфічного запального процесу за даними патогістологічного дослідження резектованого матеріалу було проведено аналіз патологістологічних заключень 32 хворих, оперованих з приводу легеневого туберкулозу із вимірюванням денситометричних показників на передопераційних КТ.

При патогістологічному дослідженні резекційного матеріалу було встановлено ступінь активності специфічного запального процесу за морфологічними ознаками.

У цих хворих до оперативного втручання робили комп'ютерну томографію із записом дослідження на цифровий носій. За допомогою дайком-вьюера на персональному комп'ютері проводилося опрацювання результатів дослідження, а саме вимірювання середнього значення щільності туберкульозом на заданій площі.

Для опрацювання КТ-даних застосовували безкоштовну робочу станцію K-Racs, за допомогою якої вимірювалася щільність уражень легеневої тканини на виділеній ділянці аксіального зрізу, та безкоштовну програму DICOM VIEWER PHILIPS, яка дозволяє проводити вимірювання денситометричних показників туберкульозом на багатьох зрізах зі збереженням результатів у вигляді таблиці.

Встановлено, що при середньому значенні щільності ($87,8 \pm 24,6$) HU та

вище визначають низьку активність туберкульозного процесу, що відповідає фазі регресу захворювання, при значенні в межах $(38,9 \pm 15,9)$ НУ – помірну активність туберкульозного процесу, що відповідає фазі стабілізації процесу, а при середньому значенні щільності $(28,9 \pm 2,8)$ НУ та нижче – високу активність процесу, що відповідає фазі прогресування захворювання.

Для визначення закономірностей динаміки денситометричних показників у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТЛ) був проведений аналіз результатів обстеження в динаміці групи хворих на ВДТБ. В 41 хворого застосовували стандартний режим антимікобактеріальної терапії. В кожного хворого цієї групи було відібрано по одному інформативному вогнищу без деструкції, розміри якого дозволяли проводити вимірювання денситометричних показників на фіксованій площі. Всім хворим проводилась вихідна КТ і контрольні після завершення інтенсивної фази (ІФ) хіміотерапії та основного курсу лікування.

Встановлено, що при проведенні антимікобактеріальної терапії хворим з ВДТЛ після завершення ІФ лікування середнє значення щільності вогнищ знизилось з $(18,8 \pm 16,9)$ НУ до $(-9,3 \pm 37,2)$ НУ, що вказує на превалювання процесів розсмоктування. У 51,2 % хворих мінімальні значення щільності продовжували знижуватись, що вказує на тенденцію до їх розсмоктування, у 24,4 % хворих мінімальна щільність зростала, що вказує на ущільнення вогнищ, у 17,1 % хворих динаміка мінімальної щільності відсутня, що вказує на стабілізацію процесу.

Для моніторингу результатів лікування хворих на монорезистентний туберкульоз легень з термінами ІФ лікування 2 місяці, був проведений аналіз даних КТ 24 хворих. Хворим проводилась вихідна КТ і контрольні, після завершення ІФ антимікобактеріальної терапії та основного курсу лікування. Отримані результати динаміки денситометричних показників хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень порівнювали з їх динамікою у хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень.

Після завершення інтенсивної фази лікування групи хворих на

хіміорезистентний туберкульоз легень значної динаміки середніх значень денситометричних показників не спостерігалось. Це може бути пов'язано з тим, що вогнища можуть збільшувати або зменшувати свою щільність, що може нівелювати різницю в щільності.

В зв'язку з тим, що динаміка щільності вогнищ є різнонаправленою, для оцінки результатів лікування аналізували окремо динаміку вогнищ високої щільності (вище $0,0 \pm 5$ НУ), та вогнищ низької щільності у хворих на туберкульоз легень після завершення інтенсивної фази лікування окремо.

Встановлено, що у 5 (27,8 %) вогнищ відбулося зниження щільності, а у 2 вогнищах середнє значення щільності навіть знизилось нижче (0,0 НУ), що вказує на неефективність антимікобактеріальної терапії, та потребує її корекції.

Дослідження динаміки денситометричних показників вогнищ низької щільності у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень після завершення ІФ лікування показало, жодне з вогнищ низької щільності не розсмокталось. Лише половина вогнищ (3) мають тенденцію до розсмоктування, на що вказує зниження їх щільності, а решта вогнищ ущільнилась.

При порівнянні динаміки вогнищ хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень та на чутливий ВДТЛ встановлено, що є достовірна різниця в результатах інтенсивної фази лікування в порівнюваних групах. Так, у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень більшість вогнищ (62,2 %) ($p < 0,01$) мали тенденцію до ущільнення, а у хворих з чутливим ВДТЛ більшість вогнищ (63,4 %) ($p < 0,01$) мали тенденцію до розсмоктування.

Порівняння середніх значень денситометричних показників вогнищ у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень та ВДТБ після ІФ хіміотерапії показало, що після завершення ІФ хіміотерапії середні значення денситометричних показників відрізняються в порівнюваних групах хворих - ($24,5 \pm 43,7$) НУ у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень проти ($1,0 \pm 40,5$) НУ у хворих на ВДТБ ($p < 0,01$). Отже, є значна різниця денситометричних показників після завершення ІФ лікування у хворих на хіміорезистентний

туберкульоз легень та чутливий ВДТБ, що необхідно враховувати при оцінці результатів лікування.

Після завершення основного курсу лікування у 26,0 % хворих залишалися вогнища з низькими показниками щільності (від – 2 НУ до – 72 НУ). Така щільність вогнищ вказує на наявність активного запального процесу. Ці хворі потребують подальшого спостереження.

При використанні комп'ютерної денситометрії для оцінки результатів лікування оцінювали також динаміку значень мінімальної, максимальної щільності вогнищевих змін та динаміку стандартного відхилення щільності вогнищ. Їх динаміка відображає по суті гістологічні зміни, які відбулися за період спостереження.

При сприятливому перебігу туберкульозного процесу проведення денситометрії через рік після завершення основного лікування середні значення щільності зростають, мінімальні значення щільності зменшуються, стандартне відхилення та розміри вогнища зменшуються, що вказує на подальше його ущільнення.

Таким чином, при проведенні антимікобактеріальної терапії (АМБТ) хворим на хіміорезистентний туберкульоз легень після завершення ІФ та основного курсу необхідно проведення КТ з проведенням денситометрії вогнищевих змін з метою оцінки ефективності АМБТ.

З метою встановлення ризику розвитку рецидиву захворювання, через рік після завершення лікування необхідно проводити контрольну КТ ОГП. При виявленні вогнищ з низькими показниками щільності (від – 2 НУ до – 72 НУ) слід вирішувати питання тактики подальшого ведення хворого.

Ключові слова: хіміорезистентність, антимікобактеріальна терапія, хіміорезистентний туберкульоз легень, вперше діагностований туберкульоз, закриття порожнин деструкції, припинення бактеріовиділення, розсмоктування інфільтрації, комп'ютерна томографія, денситометрія, ступінь активності специфічного запального процесу, прогнозування ризику розвитку рецидивів.

SUMMARY

Starichek H.V. Densitometry of focal lung changes in the evaluation of antimycobacterial therapy in patients with tuberculosis. – Manuscript.

The dissertation for obtaining the degree of the candidate of medical sciences in specialty 14.02.26 – Phthiology. - State organization “Yanovsky National Institute of Phthiology and Pulmonology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2018

The dissertation is devoted to solving the actual problem of phthiology - improving diagnostics, the assessment of the treatment effectiveness and prognostication of the relapses risk in patients with pulmonary tuberculosis using densitometric parameters of computed tomography.

For determination of computed tomography densitometric parameters levels at various degrees of the specific inflammatory process activity, according to the data of the pathohistological study in the resected material, an analysis of the pathohistological conclusions in 32 patients, operated on pulmonary tuberculosis with measurements of densitometric parameters on preoperative CT, was performed.

In the pathohistological study of resection material, the degree of a specific inflammatory process activity has been determined by morphological signs.

In these patients, a computer tomography with a record of examination on a digital media was performed before surgical intervention. Using a DICOM VIEVER on a personal computer, the processing of the examination results was carried out, namely the measurement of the average density of tuberculoma at a given area.

For the processing of CT data, a free K-Pacs workstation was used to measure the density of lung tissue damages in the selected area of the axial section, and the free DICOM VIEVER PHILIPS program, which allows the measuring densitometric parameters of tuberculoma in many sections with preservation of results in the form of a table.

It has been found that at an average value of density (87.8 ± 24.6) HU and above, there is determined the low activity of the tuberculous process, corresponding to the phase of the disease regression, at a value within ($38,9 \pm 15,9$) HU - the moderate

activity of the tuberculous process, which corresponds to the phase of the process stabilization, and at an average value of density ($28,9 \pm 2,8$) HU and below - high activity of the process, corresponding to the phase of diseases progression.

To determine the patterns of densitometric parameters dynamics in patients with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis, an analysis of the examination results was conducted in the dynamics in the group of patients with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis. In 41 patients, the standard mode of antimycobacterial therapy was used. In each patient of this group, there was selected one informative focus without destruction, whose dimensions allowed to measure densitometric parameters on a fixed area. For all patients, there were conducted the primary CT and control CT after the completion of the immunoenzymometric chemotherapy and the main course of treatment.

It has been found that during antimycobacterial therapy for patients with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis after the completion of treatment intensive phase, the average value of focal density is decreased from (18.8 ± 16.9) HU to (-9.3 ± 37.2) HU that indicates a prevalence of resorption processes. In 51.2 % of patients, the minimum values of density continued to decrease, indicating the tendency for their resorption, in 24.4 % of patients, the minimum density was increased, indicating the densification of foci, in 17.1% of patients, the dynamics of the minimum density was absent, indicating stabilization of the process.

For monitoring the results of treatment of the patients with chemo-resistant (mono-resistant) pulmonary tuberculosis with the terms of the treatment intensive phase for 2 months, an analysis of CT data was performed for 24 patients. For the patients, there were conducted the primary CT and control CT after the completion of the immunoenzymometric chemotherapy and the main course of treatment. The obtained results of the densitometric parameters dynamics in patients with chemo-resistant pulmonary tuberculosis were compared with their dynamics in patients with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis.

After the completion of the treatment intensive phase in the group of patients with chemo-resistant pulmonary tuberculosis, no significant dynamics of mean values of

densitometric parameters was observed. This may be due to the fact that the foci can increase or decrease their density, which can level the difference in density.

Due to the fact that the dynamics of the focal density is multi-directional, for assessing the results of the treatment, there is separately analyzed the dynamics of high density foci (higher than $0,0 \pm 5$ HU), and low density foci in patients with chemo-resistant pulmonary tuberculosis after the completion of the treatment intensive phase separately.

It has been found that in 5 (27.8 %) foci, there was a decrease of density, and in 2 foci, the average value of density was even decreased below (0,0 HU), which indicates the ineffectiveness of antimycobacterial therapy and needs a correction.

The study of the densitometric parameters dynamics of low density foci in patients with chemo-resistant pulmonary tuberculosis after the completion of a treatment intensive phase showed that none of the foci of the low density had dissolved. Only half of the foci (3) have a tendency to resorption, as indicated by a decrease in their density, and the remaining foci are compacted.

When comparing the dynamics of foci in the patients with chemo-resistant pulmonary tuberculosis and with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis, it has been found that there is a significant difference in the results of the treatment intensive phase in the comparable groups. Thus, in the patients with chemo-resistant pulmonary tuberculosis, the most foci (62,2 %) ($p < 0,01$) had a tendency to densification, and in the patients with sensitive firstly diagnosed pulmonary tuberculosis, the most foci (63,4 %) ($p < 0,01$) had a tendency to resorption.

Comparison of the mean values of densitometric parameters of the foci in the patients with chemo-resistant pulmonary tuberculosis and the firstly diagnosed pulmonary tuberculosis after immunoenzymometric chemotherapy has shown that after the completion of immunoenzymometric chemotherapy, the mean values of densitometric parameters were different in the comparable groups of patients - (24.5 ± 43.7) HU in patients with chemo-resistant pulmonary tuberculosis against ($1,0 \pm 40.5$) HU in patients with the firstly diagnosed pulmonary tuberculosis ($p < 0.01$). Consequently, there is a significant difference in densitometric parameters after the

completion of an immunoenzymometric treatment in patients with chemo-resistant pulmonary tuberculosis and with the sensitive firstly diagnosed pulmonary tuberculosis, which should be taken into account in the evaluation of treatment results.

After the completion of the main course of treatment, in 26.0 % of the patients, the foci remained with low density (from -2 HU to -72 HU). Such density of foci indicates an active inflammatory process. These patients need further examination.

Using computed densitometry, for assessing the treatment results, the dynamics in the values of the minimum and maximum density of focal changes and the dynamics in the standard deviation of the density of foci were also evaluated. Their dynamics reflects essentially the histological changes, occurred during the observation period.

At the favorable course of the tuberculosis process, the conduction of densitometry in one year after the completion of the main treatment, the average density values increase, the minimum values of density decrease, the standard deviation and the size of the focus decrease, indicating further densification.

Thus, at conducting antimycobacterial therapy in patients with chemo-resistant pulmonary tuberculosis after the completion of the immunoenzymometric therapy and the main course, it is necessary to carry out the CT of the chest cavity organs with the densitometry of the focal changes in order to assess the effectiveness of AMBT.

In order to determine the risk of developing disease relapse, one year after the completion of the treatment, it is necessary to carry out a control CT of the chest cavity organs. In detecting foci with low density (from -2 HU to -72 HU), it is necessary to solve the issues of further patient treatment tactics.

Key words: chemoresistance, antimycobacterial therapy, chemo-resistant pulmonary tuberculosis, firstly diagnosed tuberculosis, the closure of destruction cavities, the termination of bacterial separation, the resorption of infiltration, computed tomography, densitometry, the degree of the specific inflammatory process activity, the prognosis of the relapse risk.

АННОТАЦИЯ

Г. В. Старичек. Денситометрия очаговых изменений легких в оценке антимикобактериальной терапии больных на туберкулез. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.26 – Фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2018.

Диссертация посвящена решению актуальной задачи фтизиатрии – совершенствованию диагностики, оценке эффективности лечения и прогнозированию риска развития рецидивов у больных туберкулезом легких путем использования денситометрических показателей компьютерной томографии.

Для установления уровней денситометричных показателей компьютерной томографии при различных степенях активности специфического воспалительного процесса по данным патогистологического исследования резецированного материала был проведен анализ патологистологических заключений 32 больных, оперированных по поводу легочных туберкулем с измерений денситометрических показателей на предоперационных КТ.

При патогистологическом исследовании резецированного материала было установлено степень активности специфического воспалительного процесса по морфологическим признакам.

Этим больным до оперативного лечения делали компьютерную томографию с записью исследования на цифровые носители. С помощью дайком-вьювера на персональном компьютере проводилась обработка результатов исследования, а именно измерение среднего значения плотности туберкулом на заданной площади.

Для обработки КТ-данных использовали бесплатную рабочую станцию K-Racs, с помощью которой измеряли плотность пораженной легочной ткани на определенном участке аксиального среза и бесплатную программу DICOM VIEVER PHILIPS, которая позволяет проводить измерение денситометрических

показателей туберкулем на многих срезах с сохранением результатов в виде таблиц.

Установлено, что при низкой активности специфического воспалительного процесса средние значения плотности туберкулем находятся в пределах $(+87,8 \pm 24,6)$ НУ, при умеренной активности $(+38,9 \pm 15,9)$ НУ и при высокой активности $(+28,9 \pm 2,8)$ НУ.

Для определения закономерностей динамики денситометрических показателей у больных с чувствительным впервые диагностированным туберкулезом (ВДТБ) легких был проведен анализ результатов обследования в динамике группы больных с чувствительным ВДТБ. У 41 больного применяли стандартный режим антимикобактериальной терапии. У каждого больного этой группы были отобраны по одному информативному очагу без деструкции, размеры которого позволяли проводить измерения денситометрических показателей на фиксированной площади. Всем больным проводилась исходная КТ и контрольные после завершения интенсивной фазы (ИФ) химиотерапии и основного курса лечения.

Установлено, что при проведении антимикобактериальной терапии (АМБТ) больным с чувствительным ВДТЛ после завершения ИФ лечения среднее значение плотности очагов снизилось с $(18,8 \pm 16,9)$ НУ до $(-9,3 \pm 37,2)$ НУ, что указывает на преобладание процессов рассасывания. У 51,2 % больных минимальные значения плотности продолжали снижаться, что указывает на тенденцию к рассасыванию, у 24,4 % больных минимальная плотность возрастала, что указывает на уплотнение очагов, у 17,1 % больных динамика минимальной плотности отсутствует, что указывает на стабилизацию процесса.

Для мониторинга результатов лечения больных химиорезистентным туберкулезом легких был проведен анализ данных КТ 24 больных. Больным проводилась исходная КТ и контрольные после завершения ИФ АМБТ и основного курса лечения. Полученные результаты динамики денситометрических показателей больных химиорезистентным туберкулезом легких сравнивали с их динамикой у больных с чувствительным ВДТБ легких.

После завершения интенсивной фазы лечения группы больных химиорезистентным туберкулезом легких значительной динамики средних значений денситометрических показателей не наблюдалось. Это может быть связано с тем, что очаги могут увеличивать или уменьшать свою плотность, что может нивелировать разницу в плотности.

В связи с тем, что динамика плотности очагов разнонаправленная, то для оценки результатов лечения анализировали отдельно динамику очагов высокой плотности (выше $0,0 \pm 5$ НУ) и очагов низкой плотности у больных на химиорезистентный туберкулез легких после завершения ИФ лечения отдельно.

Установлено, что у 5 (27,8 %) очагов было снижение плотности, а в 2 очагах среднее значение плотности снизилось ниже (0,0 НУ), что указывает на неэффективность АМБТ.

Исследование динамики денситометрических показателей очагов низкой плотности у больных на химиорезистентный туберкулез легких после завершения интенсивной фазы лечения показало, что ни один из очагов низкой плотности не рассосался. Только половина очагов (3) имели тенденцию к рассасыванию, на что указывало снижение их плотности, а остальные очаги уплотнились.

При сравнении динамики очагов больных химиорезистентным туберкулезом легких и с ВДТЛ установлено, что есть достоверная разница в результатах интенсивной фазы лечения в сравниваемых группах. Так, у больных химиорезистентным туберкулезом легких большинство очагов (62,2 %) ($p < 0,01$) имели тенденцию к уплотнению, а у больных с чувствительным ВДТЛ большинство очагов (63,4 %) ($p < 0,01$) имели тенденцию к рассасыванию.

Сравнение средних значений денситометрических показателей очагов у больных химиорезистентным туберкулезом легких и ВДТБ после ИФ химиотерапии показало, что после завершения ИФ химиотерапии средние значения денситометрических показателей отличаются в сравниваемых группах больных - ($24,5 \pm 43,7$) НУ у больных химиорезистентным туберкулезом легких против ($1,0 \pm 40,5$) НУ у больных ВДТБ ($p < 0,01$). Следовательно есть

существенная разница денситометрических показателей после завершения ИФ лечения у больных химиорезистентным туберкулезом легких и чувствительным ВДТБ, что необходимо учитывать при оценке результатов лечения.

После завершения основного курса лечения у 26,0 % больных остаются очаги с низкими показателями плотности (от - 2 HU до - 72 HU). Такая плотность очагов указывает на наличие активного воспалительного процесса. Эти больные нуждаются в дальнейшем наблюдении.

При использовании компьютерной денситометрии для оценки результатов лечения оценивали также динамику значений минимальной, максимальной плотности очаговых изменений и динамику стандартного отклонения плотности очагов. Их динамика отражает по сути гистологические изменения, которые произошли за период наблюдения.

При благоприятном течении туберкулезного процесса проведение денситометрии через год после завершения основного лечения показывает, что средние значения плотности растут, минимальные значения плотности уменьшаются, стандартное отклонение и размеры очага уменьшаются, что указывает на дальнейшее его уплотнение.

Таким образом, при проведении АМБТ больным химиорезистентным туберкулезом легких после завершения ИФ и основного курса необходимо проведение КТ с проведением денситометрии очаговых изменений с целью оценки эффективности АМБТ.

С целью установления риска развития рецидива заболевания через год после завершения лечения необходимо проводить контрольную КТ. При обнаружении очагов с низкими показателями плотности (от - 2 HU до - 72 HU) следует решать вопрос о тактике дальнейшего ведения больного.

Ключевые слова: химиорезистентность, антимикобактериальная терапия, химиорезистентный туберкулез легких, впервые диагностированный туберкулез, закрытие полостей деструкции, прекращение бактериовыделения, рассасывание инфильтрации, компьютерная томография, денситометрия, степень активности

специфического воспалительного процесса, прогнозирование риска развития рецидивов.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ільницький І. Г. Комп'ютерно-інформаційний моніторинг захворюваності на туберкульоз при відносній стабілізації епідемії / І. Г. Ільницький та ін. Вісник наукових досліджень. 2015. № 3. С. 45-48. *(Дисертанткою здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)*. Журнал зареєстровано в наукометричних системах *Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Google Scholar, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory*.

2. Барбова А. І. Варіанти моно- і полірезистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду з новими і повторними випадками туберкульозу / А. І. Барбова та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016. № 1 (24). С. 23–26. *(Дисертанткою здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)* Журнал включений до міжнародних наукометричних систем *Google Scholar, Science Index*.

3. Линник М. І., Аврамчук О. В., Старічек Г. В. Застосування комп'ютерної денситометрії для моніторингу результатів лікування хворих на моно-полірезистентний туберкульоз легень. Український пульмонологічний журнал 2018. №1. С. 54-58. *(Дисертанткою здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)*) Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі *Index Copernicus*.

4. Линник М. І., Аврамчук О. В., Старічек Г. В. Комп'ютерна денситометрія в оцінці основного курсу антимікобактеріальної терапії у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018. №1. С. 58-63 *(Дисертанткою здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)*. Журнал включений до міжнародних наукометричних систем *Google Scholar, Science Index*.

5. Линник М. І., Старічек Г. В. Результати лікування хворих на моно-полірезистентний туберкульоз легень та прогнозування рецидивів на основі комп'ютерної денситометрії. Український пульмонологічний журнал. 2018. №2.

С. 15-18. (Дисертанткою здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі *Index Copernicus*.

6. Клінічна ефективність стандартизованих режимів хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. / О. А. Ткач та ін. Матеріали науково-практичної щорічної 9-ої конференції приуроченої до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». Львів. Випуск 9. 2012. С. 76-79.

7. Віддалені результати лікування вперше діагностованого туберкульозу в умовах епідемії та особливості розвитку рецидиву туберкульозу легень. / О.А. Ткач та ін. Наукові праці щорічної 10-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю приурочені до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». Львів. 2013. Випуск 10. С. 284-287.

8. Удосконалення навчальної програми з фтизіатрії та пульмонології в контексті євроінтеграційних процесів. / Л. І. Білозір та ін. Матеріали 5-го з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. Український пульмонологічний журнал. 2013 . №3 (81) додаток. С. 85-86.

9. Рецидив туберкульозу легень після перенесеного туберкульозного плевриту / О. А. Ткач та ін. Наукові праці щорічної 10-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю приурочені до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» Львів. 2013. Випуск 10. С. 266-268.

10. Хіміоозонотерапія резистентного туберкульозу легень на етапі інтенсивної фази лікування / І. Г. Ільницький та ін. « Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». Збірник наукових праць щорічної науково-практичної конференції з міжнародною участю, приуроченої до Дня науки, 75-річчя інституту, 105-річчя Г.С. Мосінга. Львів. 2015 . Випуск 12. С. 264-267.

11. Особливості порушень системи імунітету у хворих на мультирезистентний вперше діагностований та рецидив туберкульозу легень. / І.

Л. Платонова та ін. Збірник наукових праць щорічної 12 науково - практичної конференції з міжнародною участю, приуроченої до Дня науки, 75-річчя інституту, 105-річчя Г. С. Мосінга « Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». Львів. 2015. Випуск 12. С.190-191.

12. Елементи інформаційних технологій у викладанні фтизіатрії і пульмонології студентам медичного університету. / І. Г Ільницький. та ін. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої 60-річчю ТДМУ «Сучасні підходи до вищої медичної освіти в Україні». Тернопіль. 2017. С.113.

З М І С Т

| | |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ | 17 |
| ВСТУП | 20 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ | |
| 1.1. Розповсюдженість туберкульозу в Україні та світі..... | 27 |
| 1.2. Проблема хіміорезистентності. | 33 |
| 1.3. Клінічна ефективність лікування хворих на чутливий вперше діагностований туберкульоз та хіміорезистентний туберкульоз легень..... | 36 |
| 1.4. Застосування комп'ютерної денситометрії у фтизіопульмонології..... | 39 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | |
| 2.1. Клінічна характеристика дослідження та хворих груп | 48 |
| 2.2. Методи обстеження | 51 |
| 2.3. Технологія проведення комп'ютерної денситометрії..... | 53 |
| 2.4. Статистична обробка результатів дослідження | 56 |
| 2.5. Вимоги біоетики..... | 56 |
| РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕНСИТОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ ПРИ РІЗНИХ СТУПЕНЯХ АКТИВНОСТІ СПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ЗА ДАНИМИ ПАТГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЗЕКТОВАНОГО МАТЕРІАЛУ | |
| | 57 |
| РОЗДІЛ 4. ДИНАМІКА ДЕНСИТОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ ПІСЛЯ ЗАВЕРШЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ФАЗИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЧУТЛИВИЙ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ | |
| | 66 |
| РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ДЕНСИТОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ ПІСЛЯ ЗАВЕРШЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ФАЗИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ПОРІВНЯННІ З ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ | |

| | |
|---|-----|
| 5.1. Оцінка результатів інтенсивної фази лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень на основі комп'ютерної денситометрії..... | 77 |
| 5.2. Порівняння результатів інтенсивної фази лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень та ВДТЛ на основі комп'ютерної денситометрії. | 80 |
| РОЗДІЛ 6. ІНФОРМАТИВНІСТЬ ДЕНСИТОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ДЛЯ УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ, ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ОСНОВНОГО КУРСУ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ, ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА РИЗИКУ РОЗВИТКУ РЕЦИДИВІВ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ. | |
| 6.1. Інформативність денситометричних показників для удосконалення діагностики та встановлення активності специфічного запального процесу при вихідному обстеженні хворих | 89 |
| 6.2. Інформативність денситометричних показників для оцінки основного курсу антимікобактеріальної терапії, віддалених результатів та ризику розвитку рецидивів у хворих на туберкульоз легень..... | 92 |
| АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ | 101 |
| ВИСНОВКИ | 127 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 129 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 130 |
| Додаток А | |
| Додаток В... | |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

| | |
|-------|--|
| ТБ | - туберкульоз |
| ВДТБ | - вперше діагностований туберкульоз |
| ХРТБ | - хіміорезистентний туберкульоз |
| ЗЗТБ | - залишкові зміни туберкульозу, |
| ІФ | - інтенсивна фаза, |
| КСП | - кислотостійкі палички, |
| КТ | - комп'ютерна томографія, |
| М + | - позитивний результат дослідження мазка на кислотостійкі палички, |
| М – | - негативний результат дослідження мазка на кислотостійкі палички, |
| МБТ | - мікобактерії туберкульозу, |
| МРТБ | - мультирезистентний туберкульоз, |
| НІФП | - ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України” |
| ОГП | - органи грудної порожнини, |
| АМБП | - антимікобактеріальні препарати, |
| ПФ | - підтримуюча фаза, |
| РТБ | - рецидив туберкульозу, |
| СНІД | - синдром набутого імунодефіциту людини, |
| ТМЧ | - тест медикаментозної чутливості, |
| тижд. | - тиждень, |
| АМБТ | - антимікобактеріальна терапія, |
| НУ | - одиниці Хаунсфілда |
| МСКТ | - мультиспіральна комп'ютерна томографія, |
| ПТЗ | - протитуберкульозні заклади, |
| ВООЗ | - Всесвітня організація охорони здоров'я |

ВСТУП

Актуальність теми. В Україні кількість хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) та на хіміорезистентний ТБ залишається практично стабільною. ВДТЛ в 87,7 % випадків охоплює переважно людей працездатного та репродуктивного віку [1,2]. Тактика лікування хворих на ВДТБ визначена в національному протоколі та полягає у застосуванні основних протитуберкульозних препаратів (ПТП) I ряду (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол) з тривалістю інтенсивної фази (ІФ) не менше 2 міс. Але, незважаючи на терапію, лікування хворих на ВДТБ в нашій країні на даному етапі не дозволяє досягти критеріїв ВООЗ щодовилікування 85,0 % хворих та характеризується низькою (до 70,0 %) ефективністю [3,4]. Причини невдалого лікування полягають у виявленні розповсюджених занедбаних форм туберкульозу легень з наявністю множинних порожнин розпаду, поєднанні легеневого туберкульозу з ураженням трахеобронхіального дерева та іншою супутньою патологією, поганою переносимістю ПТП, низькою прихильністю до лікування тощо [5,6,7]. Не враховується ряд факторів, які знижують дозу введених препаратів, їх біодоступність та функціонально-морфологічний стан шлунково-кишкового тракту [8,9,10].

Відмічається збільшення кількості рецидивів ТБ легень, яка коливалася від 6,4-10,3 на 100 тис. населення у 2001-2009 рр. та склала 10,9-11,7 на 100 тис. населення у 2009-2014 рр. Захворюваність у 2016 році (нові випадки та рецидиви) становила 67,6 на 100 тисяч населення. При цьому 50,0 % хворих на ТБ – це непрацюючі особи працездатного віку, а 13,4 – особи, які зловживають алкогольними напоями.

Важливим критерієм діагностики та оцінки ефективності лікування хворих фтизіопульмонологічного профілю є рентгенологічні методи. У 15,6 % пацієнтів додаткове застосування комп'ютерної томографії (КТ) на початку лікування дозволяє уточнити поширеність процесу та вибрати оптимальний режим

антимікобактеріальної терапії (АМБТ). За літературними даними чутливість сучасної КТ становить $95,0 \pm 4,5 \%$, а специфічність - $89,0 \pm 6,7 \%$ [11,12,13,14].

Прогнозувати динаміку лікування та вчасно скорегувати терапію при необхідності дозволяє метод визначення щільності тканин (денситометрія), який був апробований при багатьох захворюваннях, включаючи округлі утворення [15]. Але, оцінка активності специфічного запального процесу у хворих на туберкульоз легень та прогнозування ризику розвитку рецидивів за допомогою даного методу не проводились.

В зв'язку з цим розробка сучасних методів діагностики, оцінки ефективності лікування та прогнозування ризику розвитку рецидивів у хворих на чутливий ВДТЛ та хіміорезистентний ТБ з використанням можливостей сучасної КТ є актуальним завданням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» «Розробити нові інтенсивні короткострокові режими антимікобактеріальної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень» (№ держ. реєстрації 0113U000266).

Мета дослідження: удосконалити діагностику, оцінку ефективності лікування та прогнозування ризику розвитку рецидивів у хворих на туберкульоз легень шляхом використання денситометричних показників комп'ютерної томографії.

Завдання дослідження:

1. Встановити денситометричні показники комп'ютерної томографії при різних ступенях активності специфічного запального процесу за даними патгістологічного дослідження резектованого матеріалу.

2. Встановити динаміку денситометричних показників комп'ютерної томографії після завершення інтенсивної фази лікування хворих на чутливий ВДТБ легень.

3. Виявити особливості динаміки денситометричних показників комп'ютерної томографії після завершення інтенсивної фази лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень в порівнянні з чутливим ВДТЛ.

4. Дослідити інформативність денситометричних показників для удосконалення діагностики, оцінки ефективності основного курсу антимікобактеріальної терапії.

5. Дослідити можливість використання денситометричних показників для оцінки віддалених результатів та ризику розвитку рецидивів у хворих на туберкульоз легень.

Об'єкт дослідження: вперше діагностований туберкульоз легень, хіміорезистентний туберкульоз легень.

Предмет дослідження: дані патогістологічного дослідження резектованого матеріалу, дані комп'ютерної денситометрії хворих на ВДТЛ, дані комп'ютерної денситометрії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень.

Методи дослідження:

1. Клінічні: вивчення скарг, температури; анамнестичних даних і попереднього лікування; огляд хворих, їх фізикальне обстеження.

2. Лабораторні методи: загальний аналіз крові методом проточної цитофлуометрії; ШОЕ методом Панченкова; активність амінотрансферази в крові методом Райтмана-Френкеля, рівень білірубіну крові по Ван ден Бергу, загального білку крові методом рефрактометрії, гамаглутамілтранспептидази, лужної фосфатази та креатиніну фотометричним методом, рівень сечовини крові методом титрування, електроліти крові колориметричним методом, загального білку в сечі сульфо-саліциловим методом.

3. Мікробіологічні: виявлення КСБ у мокротинні бактеріоскопічно методом флотації (при фарбуванні за Цилем-Нільсеном); виділення МБТ бактеріологічними методами (засів на щільне середовище Левенштейна-Йенсена та рідке живильне середовище за допомогою автоматизованої системи ВАСТЕС 960; тест медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів I ряду на рідкому живильному середовищі за допомогою автоматизованої системи

ВАСТЕС 960; тест медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів II ряду і методом пропорцій на щільному живильному середовищі з використанням чистих субстацій протитуберкульозних препаратів II ряду. Посів мокротиння хворих на туберкульоз із метою виділення резистентних штамів МБТ проводився на рідкі живильні середовища в автоматизованій мікробіологічній системі ВАСТЕК-960.

4. Променеві методи діагностики: рентгенографія легень в прямій (за показаннями в боковій) проекціях; комп'ютерна томографія ОГП.

5. Статистичні: результати лікування пацієнтів оброблялись за параметричними й непараметричними методами статистики.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше для оцінки вихідного та контрольних обстежень при лікуванні хворих на туберкульоз легень застосований об'єктивний стандартизований показник щільності тканин - комп'ютерна денситометрія.

Отримано нові наукові дані, що при середньому значенні щільності ($87,9 \pm 24,6$) НУ та вище визначається низька активність туберкульозного процесу, що відповідає фазі регресу захворювання, при значенні в межах ($38,9 \pm 15,9$) НУ – помірна активність туберкульозного процесу, що відповідає фазі стабілізації процесу, а при середньому значенні щільності ($28,9 \pm 2,8$) НУ та нижче – висока активність процесу, що відповідає фазі прогресування захворювання.

Вперше встановлена значна різниця динаміки денситометричних показників КТ після завершення інтенсивної фази лікування у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень у порівнянні з хворими на ВДТЛ. У хворих з ВДТЛ середнє значення щільності вогнищ знизилось з ($18,8 \pm 16,9$) НУ до ($-9,3 \pm 37,2$) НУ, що вказує на превалювання процесів розсмоктування. У 51,2 % хворих мінімальні значення щільності продовжують знижуватись, що вказує на розсмоктування, у 24,4 % хворих мінімальна щільність зростає, що вказує на ущільнення вогнищ, у 17,1 % хворих динаміка мінімальної щільності відсутня, що вказує на стабілізацію процесу. У хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень значної динаміки середніх значень денситометричних показників не спостерігається.

Більшість вогнищ у них (62,2 %) мають тенденцію до ущільнення, а у хворих з чутливим ВДТЛ більшість вогнищ (63,4 %) мають тенденцію до розсмоктування ($p < 0,01$).

Вперше доведено, що у 26,0 % хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень після завершення основного курсу лікування залишаються вогнища з низькими показниками щільності (від – 2 HU до – 72 HU), що вказує на наявність активного запального процесу. Наявність таких вогнищ може призвести до розвитку рецидиву захворювання, що потребує подальшого спостереження за пацієнтами та вирішення питання проведення курсу протирецивного лікування.

Практичне значення отриманих результатів.

Встановлення відповідності денситометричних показників КТ патогістологічному дослідженню активності запального процесу резектованих препаратів, вже при вихідному обстеженні хворих на ТБ легень дозволяє встановити активність запального процесу та обґрунтувати необхідність проведення антимікобактеріальної терапії.

Проведення денситометрії дозволяє проводити оцінку ефективності лікування хворих на чутливий ВДТБ та хіміорезистентний туберкульоз легень, а при її неефективності вчасно проводити корекцію, порівнювати різні методи і схеми лікування, прогнозувати ризик розвитку рецидиву захворювання у віддаленому періоді спостереження та підвищити ефективність лікування даної категорії пацієнтів.

Впровадження результатів дослідження в практику.

Основні результати роботи впроваджені в практичну діяльність Львівського обласного протитуберкульозного диспансеру, Львівського регіонального фтизіопульмонологічного лікувально-діагностичного центру, спеціалізованої консультативної поліклініки фтизіопульмонологічного профілю науково-дослідного інституту епідеміології та гігієни Національного медичного університету ім. Данила Галицького, у навчальний процес кафедри клінічної лабораторної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою особисто проведено інформаційно-патентний пошук та проаналізовано наукову літературу за темою дисертації. Разом із науковим керівником визначені актуальні напрямки досліджень, сформульовано мету та завдання наукової роботи. Автор самостійно розробила всі положення дисертаційної роботи. Автором створені комп'ютерні бази клінічного матеріалу та даних КТ хворих, проведене статистичне опрацювання, інтерпретація одержаних результатів, зіставлення з літературними даними. Усі наукові результати проведених досліджень, що виносяться на захист, висновки і практичні рекомендації на основі виконаних досліджень отримані та сформульовані автором самостійно. Наукові публікації виконувались у співавторстві з науковим керівником та співробітниками Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на науково-практичній щорічній 9-й конференції приуроченій до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» (м. Львів, 2012), 5-му з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (м. Київ, 2013), щорічній 10-й науково-практичній конференції з міжнародною участю приуроченої до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» (м. Львів, 2013), на конференції «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни» (м. Львів, 2014), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю присвяченій 60-річчю ТДМУ «Сучасні підходи до вищої медичної освіти в Україні» (м. Тернопіль, 2017), щорічній науково-практичній конференції з міжнародною участю, приуроченій до Дня науки, 75-річчя інституту, 105-річчя Г.С. Мосінга «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». (м. Львів, 2015), науково - практичній конференції «Медикаментозна алергія: мультидисциплінарний підхід»(м. Львів, 2017), щорічній 9 конференції приуроченій до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та

туберкульозу» (м. Львів. 2012), щорічній 9 конференції приуроченій до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» (м. Львів. 2012), підсумковій LX науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 2017 р).

Структура дисертації. Дисертація обсягом 139 сторінок, ілюстрована 17 таблицями та 31 рисунком. Складається із вступу, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 89 вітчизняних та іноземних найменувань.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 наукових робіт: 5 статей у наукових фахових виданнях та зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах, 7 – у вигляді тез доповідей на науково-практичних конференціях та міжнародних конгресах.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

1.1. Розповсюдженість туберкульозу в Україні та світі.

Однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем в Україні у 21ст. продовжує залишатись туберкульоз (ТБ) [16]. Незважаючи на деякий прогрес, який був досягнутий за останні роки в боротьбі з ТБ в світі, ця хвороба залишається постійною проблемою в країнах Східної Європи, в Африці, Азії та Південній Америці [17,18]. Відповідно до визначення Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ТБ – це специфічне інфекційне захворювання, яке вражає різні органи та системи організму людини, збудником якого є мікобактерії туберкульозу (МБТ). ТБ легень є найбільш небезпечною локалізацією в епідеміологічному контексті захворювання, тому що передається переважно повітряно-крапельним шляхом від хворої людини до здорової. Питома вага його серед вперше виявлених хворих складає 90,7 % [19]. Можливість зараження залежить від тривалості контакту з інфекцією, стану імунної системи людини, вірулентності та концентрації МБТ, що надійшли в організм.

ТБ є провідною причиною захворюваності населення і входить в 10 найбільш поширених причин смерті в усьому світі. Застосування антибіотиків для лікування інфекційних захворювань сформувало думку про подолання туберкульозу, і на тривалий час частково вирішило проблему боротьби з ТБ. Проте, як показує досвід, в процесі довготривалого неконтрольованого лікування препаратами, виникла резистентність МБТ до антимікобактеріальних препаратів (АМБП), що негативно впливає на ефективність лікування.

У нашій державі у зв'язку із соціально-економічними перетвореннями епідеміологічна ситуація з туберкульозу в 1995 р. вийшла з під контролю і була зареєстрована епідемія туберкульозу. У 2005 р. зафіксовано найбільший показник захворюваності на туберкульоз, який збільшився втричі порівняно з доепідемічним періодом (84,1 на 100 тис. населення). У 2012 році рівень

захворюваності на туберкульоз був на 19,0 % нижчий, ніж у 2005 році і становив 68,1 випадки на 100 тис. населення. Згідно літературних даних за 2005-2012 роки захворюваність на всі форми туберкульозу (ТБ) в Україні знизилась з 84,1 до 68,1 на 100 тис. населення, водночас у 2012 році цей показник збільшився на 1,3% порівняно з 2011 роком (68,1 проти 67,2 на 100 тис. населення) [20].

З аналізу літератури видно, що в теперішній час проблема ТБ в Україні, де щодня реєструється 102 нових випадки захворювання, все ще залишається актуальною. Незважаючи на зменшення загальної захворюваності і смертності від ТБ за останні 5 років, статистичні показники залишаються високими, перевищуючи епідемічний поріг в 2 рази (у 2015 р. захворюваність склала – 55,9, смертність – 10,8 на 100 тис. населення) [21, 22]. Відмічається також і збільшення захворюваності на рецидиви туберкульозу легень – від 6,4 – 10,3 на 100 тис. населення у 2001 – 2009 рр. та 10,9 – 11,7 на 100 тис. населення у 2009 – 2014 рр. [22]. Захворюваність у 2016 році – і нові випадки, і рецидиви – становили 67,6 на 100 тис. населення. Станом на 2017 рік 50,0 % хворих на ТБ - це непрацюючі працездатного віку, 13,4 – особи, які зловживають алкогольними напоями.

На теперішній час ТБ залишається найбільш частою причиною смерті від інфекційних хвороб в Україні. За 2014-2015 роки смертність від ТБ в Україні хоч і зменшилась на 11,4 % (з 12,2 до 10,8 на 100 тис. населення), проте у 7 адміністративних територіях смертність збільшилась, а у 5 – залишається на рівні попереднього року [20].

Серед особливостей туберкульозного процесу в пострадянських країнах є невинне поширення хіміорезистентного ТБ, асоціація з ВІЛ-інфекцією, які суттєво погіршують епідемічну ситуацію. Ця серйозна медико - біологічна та соціальна хвороба є частою причиною інвалідності та смертності, не ліквідована в жодній країні світу та залишається однією з найважливіших проблем сьогодення [23].

Причиною захворюваності на ТБ є несвоєчасне та пізніє виявлення хворих на активний специфічний процес, що призводить до пізнього початку лікування, та інфікування наступних осіб [24,25].

В ході історії туберкульоз був однією з найбільших проблем суспільства, епідемії та пандемії уражали цілі континенти. Це підштовхнуло науковців до нових пошуків. У кінці 19 ст., на початку 20 ст. зроблено цілий ряд наукових відкриттів, які на даний час використовуються сучасною фтизіатрією для діагностики даної патології. Німецький вчений Роберт Кох, виявив збудник туберкульозу, та впровадив в бактеріологічну практику тверді живильні середовища (желатин, агар) для вирощування мікроорганізмів, та запропонував фарбувати їх аніліновими барвниками. У 1890р. Р. Кох виділив туберкулін. На основі цих двох винаходів на сьогоднішній день використовуються два методи дослідження бактеріологічний та туберкулінодіагностика. У 1895 році німецький вчений Вільгем Кондрат Рентген відкрив X – промені, а у 1896 році продемонстрував рентгенівські знімки. Ці методи і на сьогодні складають основу фтизіатрії.

Оскільки туберкульоз, вважається інфекційним захворюванням, то попередженням передачі інфекції, є в першу чергу раннє виявлення процесу, що є основою боротьби з туберкульозом. Дана патологія на ранніх стадіях протікає безсимптомно, тому специфічні процеси найчастіше виявляються при самозверненні, у вже запущених випадках. Тому одним із важливих етапів боротьби з туберкульозом легень є своєчасна діагностика процесу. Несвоєчасна діагностика призводить до занедбаних форм туберкульозу, що в свою чергу приводить до збільшення витрат на лікування, погіршенням реабілітаційних показників, інваділізації, та збільшення показників смертності..

Щодо обстеження пацієнтів при підозрі на специфічне ураження, на сьогоднішній день, дотримуються чітких правил обстеження встановлених законодавчою базою, яка базується на наказі МОЗ України №620 від 04.09.2014 року « Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі».

Основними методами дослідження є туберкулінодіагностика, мікроскопічний та бактеріологічний метод, рентгенологічні методи діагностики, та патоморфологічне дослідження, у важких діагностичних випадках. У сучасній

практичній фтизіатрії туберкулінодіагностика відходить на задній план, та використовується в основному у педіатричній практиці. Основним методом діагностики туберкульозу є дослідження мокротиння на виявлення МБТ. Основними методами виявлення МБТ є: бактеріоскопічний, культуральний, біологічний, імуноферментний, молекулярно-генетичний. Щоб виявити *Micobacterium tuberculosis* найбільш поширеним є метод мікроскопії мазка за Цілем-Нільсеном. Метод мікроскопії є швидким та доступним у виконанні. Цей метод не володіє високою чутливістю (не більше 50,0 %) та виявляє переважно хворих із масивним бактеріовиділенням [43]. Тому можливості його обмежені: при прямій бактеріоскопії мазка, забарвленого за Цілем-Нільсеном, мікобактерії туберкульозу можуть бути виявлені тільки при дуже великій їх кількості - 5 000 - 10 000 бактеріальних клітин і більше в 1,0 мл патологічного матеріалу. Хворі, особливо в процесі антибактеріальної терапії, часто виділяють мікобактерії в значно меншій кількості, тоді цей метод може виявитися недостатньо чутливим для їхнього виявлення.

При невеликих формах туберкульозу легень даного методу діагностики не достатньо. Автор дослідження дійшов висновку, що серед хворих, що мають помірно поширений процес з розпадом легеневої тканини, бактеріовиділення, яке визначається методом мікроскопії мокротиння, зустрічається у 68,0 %, а при наявності поширеного деструктивного процесу – у 92,0 %. Бактеріоскопічний метод простий, економічний і дозволяє при позитивному результаті дослідження мазка мокротиння встановити діагноз туберкульозу органів дихання.

Як зазначають сучасні наукові джерела, культуральна діагностика дозволяє додатково до застосованого методу мікроскопії виявити бактеріовиділення у 17,3 % хворих на туберкульоз. Проте, при посіві на живильні середовища результати аналізу отримують через тривалий час, так як більшість мікобактерій ростуть повільно [43].

У порівнянні з методом мікроскопії, культуральний метод дослідження має низку переваг. За допомогою культурального методу вдається виявити на 20,0 – 40,0 % більше випадків туберкульозу з бактеріовиділенням. Найбільш швидким

культуральним методом є ВАСТЕС — рідинно-культуральна система, яка дозволяє одержати ріст мікобактерій через 10-18 днів. Вона заснована на виявленні МБТ, ріст яких ще невидимий оком, по забарвленню або флюоресценції внаслідок утворення CO₂ або споживання O₂ у процесі життєдіяльності мікобактерій — Micobacteria Growth Indicator Tube (MGIT). Цей метод культивування МБТ менш чутливий, ніж на твердих поживних середовищах, тому він використовується паралельно з посівом харкотиння на тверде середовище Левештейна-Йенсена для досягнення оптимальної чутливості. Головним недоліком методу Vastec, який дозволяє протягом 10 – 25 днів виявити чутливість МБТ до основних ПТП є висока собівартість. У діагностиці хіміорезистентного туберкульозу особливу увагу заслуговують бактеріологічні дослідження, які дозволяють своєчасно виділити, ідентифікувати та визначити чутливість мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів. Виявлено, що серед методів бактеріологічної діагностики туберкульозу, які застосовують на сьогоднішній день в практичних лабораторіях, метод посіву являється найбільш інформативним. Діагностична цінність його складає 80% при всіх формах туберкульозу.

В 2013 році в Україні завершено переоснащення лабораторій III рівня. Наразі всі регіони забезпечені автоматичними аналізаторами ВАСТЕК та системами для експрес-діагностики туберкульозу методом ПЛР GeneXpert.

У процесі антимікобактеріальної терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз повинні бути організовані моніторинг і контроль за ефективністю лікування у кожній його фазі, зовнішній та внутрішній контроль за правильністю призначення препаратів та за контрольованістю лікування, ефективністю лікування за когортним аналізом.

Тест- система Gene Xpert MBT/RIF (компанії Cepheid), якою користуються протитуберкульозні заклади III рівня. Це тест напівкількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі, що застосовується з метою виявлення ДНК *Mycobacterium tuberculosis* у зразках харкотиння, а також мутацій генів *groV*, пов'язаних із стійкістю до рифампіцину. Результати тестування отримують через

1 год 45 хв. Стійкість до рифампіцину зазвичай супроводжується стійкістю до інших препаратів, найчастіше до ізоніазиду, що є ознакою мультирезистентного туберкульозу (МРТБ), результати лікування якого залежать від своєчасного призначення адекватної хіміотерапії. Тест характеризується високою чутливістю стосовно виявлення МБТ у хворих (від 73,1 до 97,8 %) і специфічністю в осіб без туберкульозу (99,0 %). За встановленням стійкості до рифампіцину чутливість становить 97,2 % в осіб, що виділяють стійкі МБТ; специфічність при чутливості до рифампіцину сягає 98,3 %.

Молекулярно-генетичний метод GeneXpert MTB/RIF, являється ефективним і швидко доступним методом діагностики туберкульозу. У порівнянні з бактеріологічними і мікроскопічними дослідженнями ефективність GeneXpert складає 97,5% і 100% відповідно. Являється повністю автоматизованим методом, він допомагає забезпечити відповідний рівень біологічного захисту персоналу, які проводять дослідження на туберкульоз. За допомогою цього методу можливо провести своєчасну корекцію схеми антимікобактеріальної терапії.

Часто через порушення процесу збору мокротиння, або порушення методики дослідження може бути невідповідним результат отриманих даних. Вперше діагностований хворий може мати як негативні, так і позитивні результати мікроскопії мокротиння та культуральних досліджень. Тому при негативних бактеріологічних дослідженнях, при діагностиці туберкульозу, використовують також рентгенологічні методи дослідження, які на сьогоднішній день є доступними, високо інформативними, здатними надати об'єктивні дані про зміни на ранніх стадіях виявлення та у процесі розвитку захворювання. Рентгенологічні методи дослідження з моменту їх винаходу зайняли ведучі позиції в діагностиці патології органів грудної порожнини, в тому числі у фтизіопульмонології. Рентгенограми в прямій і бічній проекціях дають важливу діагностичну інформацію.

Рентгенографія та томографія входить в перелік основних методів діагностики туберкульозу. Проте, на сьогоднішній день, рентгенографічні методи діагностики поступаються цифровим технологіям. Рентгентомографічне

дослідження дозволяє правильно встановити природу дисемінації в легенях лише у 50,0 – 70,0 % хворих, в той час коли точність КТ високої роздільної здатності становить 95,0 % .

Мета обстеження пацієнтів з захворюваннями на легеневі захворювання полягає у ранньому виявленні змін у бронхолегеневому апараті, що можливо за допомогою комп'ютерної томографії, яка сприяє максимально точній діагностиці патології легень з мінімальним коефіцієнтом похибки.

1.2. Проблема хіміорезистентності.

Хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) є однією з важливих проблем сучасної фтизіатрії. Підвищення ефективності лікування хворих на ХРТБ легень має не тільки клінічне, але й епідемічне значення, оскільки запобігає поширенню туберкульозної інфекції. Для досягнення цієї мети необхідно вести пошуки й розробки нових методів лікування та режимів АМБТ. Адже правильно проведена АМБТ у хворих з ХРТБ є найбільш вірним способом профілактики розвитку медикаментозної резистентності й попередження первинної передачі інфекції. В 2012 році, за оцінкою ВООЗ, на ТБ захворіло 8,6 млн. осіб, і 1.3 млн. із них померли. Сьогодні проблема ТБ повернулася до суспільства новим обличчям - глобальне розповсюдження ТБ з множинною медикаментозною стійкістю і розширеною медикаментозною стійкістю набуває проблеми епідемії в багатьох країнах світу. В 2012 році кількість офіційно зареєстрованих хворих, у яких був зареєстрований мультирезистентний ТБ, досягло 94000, при цьому у звіті ВООЗ за 2012 рік відзначається, що зареєстровані випадки відображають лише 25,0 % від усіх хворих з множинною медикаментозною стійкістю [26].

В усіх країнах світу виявляють випадки ХРТБ, що стало підставою для визнання проблеми резистентності міжнародною. За даними ВООЗ, у світі близько 50 млн. людей інфіковано резистентними до АМБП штамами МБТ. Щороку збільшується кількість нових випадків ТБ з первинною медикаментозною стійкістю [27].

В сучасних умовах багато уваги надається хіміорезистентному туберкульозу, проте у медичній літературі недостатньо публікацій, які

висвітлюють особливості епідеміології, клініки, діагностики і лікування хіміорезистентного туберкульозу легень та заходи щодо підвищення ефективності діагностики і комплексної терапії цієї недуги, особливо у дітей і підлітків [28].

За результатами досліджень І.М. Горбатюка та співавторів (2007), в Україні відзначається висока частота первинної (23,0–25,0%) та вторинної (55,0–56,0%) резистентності МБТ до АМБП I ряду, що відповідно у 2,0 та 1,5 раза перевищує середні показники, оприлюднені ВООЗ. У нашій країні також надзвичайно висока частота вторинної мультирезистентності (45,0–46,0 %), яка в 3,6 раза перевищує середній показник ВООЗ. У зв'язку з надзвичайно вагомою проблемністю ХРТБ виникають питання певних організаційних підходів до лікування таких хворих, пов'язані з умовами їх перебування у спеціалізованих протитуберкульозних лікувальних закладах (ПТЗ) [29]. Однією з головних причин розвитку медикаментозної резистентності МБТ до відомих АМБП є низька прихильність до лікування з боку хворих. Тривале лікування супроводжується достроковим його припиненням через небажання приймати велику кількість ліків тривалий час (20 міс) і побічні реакції. Зазвичай для лікування МРТБ пацієнт повинен приймати як мінімум 11 таблеток і 1 внутрішньом'язову ін'єкцію щоденно. Препарати мають побічні реакції, які тяжко переносяться пацієнтами, що призводить до пропуску добових доз і переривання лікування [30]. У структурі моно- і полірезистентного вперше діагностованого туберкульозу переважає (43,2 %) резистентність до ізоніазиду в комбінації зі стрептоміцином, який не застосовують у сучасних схемах лікування. У 22,2 % випадків спостерігається полірезистентність з резистентністю МБТ до ізоніазиду в комбінації з етамбутолом або піразинамідом [31]. Автор стверджує, що у структурі медикаментозної резистентності МБТ в роки спостереження переважали мультирезистентні штами (63,7 %), а монорезистентні штами становили найменшу частку (18,8 %). Частота виявлення полірезистентних штамів складала 17,5 %. Зростання мультирезистентних штамів вказує на несприятливий перерозподіл в структурі резистентності. Досліджено профіль моно-, мульти- та полірезистентності мікобактерій. У профілі

монорезистентності найменшою серед кількості стійких штамів МБТ до ПТП I ряду виявилась частота етамбутол- та рифампіцинрезистентних штамів і була достовірно низькою (11,6 % і 15,4 % відповідно). Найчастіше в профілі монорезистентності зустрічалися стрептоміцинрезистентні штами – 47,3 %. Питома вага монорезистентних штамів була найбільшою у вперше діагностованих бактеріовиділювачів (57,7 %). Зменшення монорезистентності серед інших категорій хворих пояснюється збільшенням полірезистентних штамів [32]. ХРТБ є дуже поганою прогностичною ознакою щодо взяття під контроль епідемії ТБ [25]. З появою і поширенням резистентних штамів МБТ, ведуться дискусії, щодо невиліковності ТБ. Ефективність лікування знижується із збільшенням резистентності. Статті, які опубліковані в найвідоміших медичних журналах світу, піднімають питання проблеми хіміорезистентності, яка потребує термінових заходів, досліджень, та дій, які покращать ефективність лікування та забезпечать скорочення поширення хіміорезистентної інфекції [33, 34, 35].

Основними причинами, що призводять до розвитку ХРТБ є неоднорідність мікобактеріальної популяції, варіабельність її складу і ступеня вірулентності МБТ, мінливість біологічних властивостей збудника з одночасною селекцією резистентних особин у результаті неадекватної АМБТ [36].

Питання чутливості та резистентності до хіміопрепаратів завжди супроводжує будь-яке інфекційне захворювання. Відомо, що при застосуванні антибіотиків, відбувається селекція саме резистентних штамів, особливо при поширених деструктивних процесах, з дуже великою кількістю мікроорганізмів. За неефективного лікування мікроорганізми продовжують розмножуватись з появою нових резистентних мутантів. При туберкульозі резистентність МБТ до АМБП є особливо несприятливим явищем через обмежену кількість існуючих АМБП. За даними літератури, у хворих, які раніше отримували АМБТ, ймовірність наявності хіміорезистентності в 4 рази вище, а розширеної медикаментозної резистентності МБТ - в 10 разів вище, ніж у пацієнтів, які утримують лікування вперше [32, 37].

Всесвітній прогресуючий ріст лікарської стійкості *M. tuberculosis*, поважчання її структури за рахунок підвищення частоти багатогранної та широкої лікарської чутливості, обмежений набір АМБП, потребують нового підходу до етіотропної терапії туберкульозу [38]. Можливо, що створення нових протитуберкульозних препаратів – це один із перспективних шляхів вирішення множинної резистентності мікобактерій туберкульозу. Проте, враховуючи, що за останні десятиліття не було створено жодного ефективного протитуберкульозного препарату, основні зусилля спеціалістів повинні бути направлені на використання тих засобів, які є в наявності. Отже, покращивши ефективність лікування та зменшення кількості випадків неефективно пролікованого ТБ є найважливішою задачею фтизіатрії [39].

1.3. Клінічна ефективність лікування хворих на чутливий ВДТЛ та хіміорезистентний туберкульоз легень.

На показники ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) впливають затвердженим наказом МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі» [40].

Зустрічаються поодинокі публікації, що окреслюють проблемні питання щодо організації лікування хворих на ХРТБ, однак лише в окремих статтях містяться певні пропозиції щодо їх часткового вирішення. Важливими заходами контролю за ТБ є рання діагностика, ізолювання джерела збудника (госпіталізація хворого) та ефективне лікування, яке має епідеміологічне значення, оскільки запобігає формуванню резервуара інфекції та поширенню нових випадків захворювання. Встановлено, що ефективність лікування хворих на ХРТБ є незадовільною, як після інтенсивної (бактеріовиділення залишилося більш, ніж у $\frac{1}{4}$ хворих, припинили лікування – 9,6 - 8,1 %, померли – 13,4-14,1 %), так і підтримуючої фази (вилікувані, завершили лікування, померли, невдало ліковані, перервали лікування відповідно 19,8 - 22,6; 7,5 - 6,7; 31,7 - 33,1; 9,0 - 9,5; 13,8 - 13,3 %). Доведено, що результати лікування хворих на ХРТБ за більшістю показників гірші, ніж хворих на туберкульоз із збереженою чутливістю МБТ до

АМБП. Найнижча ефективність лікування відмічається у таких типах випадків ХРТБ, як лікування після перерви, після невдачі першого курсу та після невдачі повторного курсу. Аналіз статистичних даних щодо ХРТБ показав, що офіційні статистичні дані щодо поширеності ХРТБ та ефективності лікування таких хворих через технічні труднощі, неналежну реєстрацію та оцінку показників мають суттєву похибку [41]. Вивчення структури, частоти та профілю медикаментозної резистентності дає можливість своєчасно корегувати схеми лікування бактеріовиділювачів і прогнозувати ефективність їх лікування в стаціонарних умовах. Зростання кількості хіміорезистентних форм бактеріального ТБ в сучасних умовах є несприятливим фактором, який суттєво впливає на перебіг епідемії ТБ. Профілактика медикаментозної резистентності збудника ТБ до АМБП полягає у дотриманні найважливіших принципів АМБТ туберкульозу - застосуванні комбінації принаймні чотирьох АМБП з тривалістю лікування не менше семи місяців [42]. При аналізі вітчизняних і зарубіжних досліджень щодо факторів ризику невдачі лікування хворих на ВДТБ встановлено, що ефективність лікування ВДТБ залежить від поширеності процесу, кількості та розмірів деструкцій у легенях (множинні деструкції та деструкції із розмірами 4 см і більше), резистентності до АМБП і інтенсивності протитуберкульозної терапії [43].

Пацієнти з полі- та мультирезистентністю, яким несвоєчасно проведена корекція лікування, мають більш тривалий термін загоєння порожнин розпаду, що сприяє виникненню рецидивів захворювання при подальшому спостереженні. Наявність первинної резистентності та формування великих залишкових змін у хворих на ТБ легень підвищує ризик виникнення рецидиву захворювання майже у 1,5 рази [44].

Лікування хворих на ТБ проводиться за існуючим стандартом. Своєчасна ідентифікація хіміорезистентності й негайний початок лікування цих хворих попереджають поширення резистентної туберкульозної інфекції серед оточуючих, призупинення подальшого наростання ступеня лікарської стійкості й прогресування процесу в легенях [45]. Стратегія виявлення хворих на

хіміорезистентний ТБ може варіювати від тестування всіх хворих на ТБ до обстеження тільки вибіркових груп пацієнтів. Виявлення будь-яким з цих варіантів хворих на хіміорезистентний ТБ потрібно для ідентифікації резистентності (моно-, полі-, мульти-, розширена резистентність) і для призначення цим хворим адекватної АМБТ. Стійкість МБТ, недоліки організації лікування, пізнє виявлення туберкульозу, безробіття, погані матеріально-побутові умови проживання, алкоголізм, безпритульність, перебування хворих у місцях позбавлення волі в анамнезі, наявність тяжкої супутньої патології, погана переносимість протитуберкульозних засобів, медикаментозна алергія [46, 47, 48, 49].

За поширеністю хіміорезистентних штамів в Україні частота первинної мультирезистентності МБТ становить 23,3 %, вторинної — 58,7 % [40, 50]. В структурі хіміорезистентних штамів значно переважає мультирезистентність як серед нових, так і повторних випадків захворювання, тоді як моно- і полірезистентність бувають значно рідше. За даними епідеміологічного нагляду, серед нових випадків туберкульозу монорезистентність визначають у 10,7 % хворих, полірезистентність — у 10,8 %. Серед повторних випадків частота моно- і полірезистентності зменшується відповідно до 6,2 і 8,4 % за рахунок збільшення питомої ваги мультирезистентності - 58,7 % [51].

У структурі моно- і полірезистентного вперше діагностованого туберкульозу переважає (43,2 %) резистентність до ізоніазиду в комбінації зі стрептоміцином, який не застосовують у сучасних схемах лікування. У 22, 2 % випадків спостерігається полірезистентність з резистентністю МБТ до ізоніазиду в комбінації з етамбутолом або піразинамідом [10]. На даний час, немає якісних доказів того, що один діагностичний або терапевтичний підхід кращий, ніж інший. Існують дискусії щодо кращого підходу до вирішення проблеми резистентності у пацієнтів, ідентифікації кращих комбінацій лікарських засобів, тривалості періоду інтенсивного лікування. Нинішні міжнародні рекомендації засновуються на думках експертів, спираючись на слабкі наявні докази.

За експертною оцінкою стану організації лікування хворих на ХРТБ, доведена необхідність її удосконалення, у тому числі розробка методичних документів по хірургічному втручанні хворих на ХРТБ, по використанню санаторної бази для лікуванні цих хворих, забезпечення соціального супроводу їх амбулаторного лікування та ін. Проте цьому повинні передувати розрахунки територіальних потреб для забезпечення організації лікування хворих на ХРТ виходячи з базових чи індикаторних показників, аналізу досвіду кращих закладів та економічного обґрунтування. [52].

Низька ефективність лікування протитуберкульозними препаратами першого ряду обумовлена поширенням хіміорезистентних штамів МБТ, а другого ряду - їх недостатньою активністю щодо збудника ТБ, а також поширенням резистентності до них. За даними ВООЗ, на сьогодні ефективність лікування МРТБ у світовій когорті дуже низька і становить 46,0 % за показником «ефективне лікування». У решти пацієнтів лікування невдале, і вони поповнюють джерела інфекції, що сприяє передачі МРТБ у популяції. Більшість цих пацієнтів помирають протягом 1-5 років [53]. До переліку завдань, які потребують першочергового вирішення, входить одержання достовірних даних щодо частоти та спектру резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів. Є необхідність запровадження суворого контролю стану і недоліків організації виявлення хворих на ХРТБ, а також ефективності організації їх лікування. Забезпечення лабораторій сучасною апаратурою та швидкими методами виявлення стійкості до АМБП. Важливо, щоб виявлення чутливості займало не більше доби. Це необхідно для того, щоб назначити пацієнту коректну схему лікування [54].

1.4. Застосування комп'ютерної денситометрії у фтизіопульмонології.

Метод комп'ютерної томографії заснований на вимірі і складній комп'ютерній обробці, різниці поглинання рентгенівського променя різними за щільністю тканинами людського організму. На його формування не впливають число, обсяг, форма і взаємне розташування тканин, через які проходять рентгенівські промені, що дає можливість чітко відрізнити м'які тканини від тих,

що їх оточують [55, 56]. Розвиток комп'ютерної томографії дозволяє говорити про новий етап рентгенологічної діагностики туберкульозу всіх локалізацій [57, 58]. Апарат працює за принципом сканування як аксіальний томограф і виконує поперечні зрізи. Цей метод дозволяє без збільшення променевого навантаження встановити локалізацію, поширеність та ускладнення туберкульозного процесу. Технологія спірального сканування дозволяє будувати принципово нові тримірні зображення структур, які досліджуються, їх щільність і уникнути ефекту сумачії. Основою для формування зображення поперечного зрізу об'єкта є електронна матриця. Комп'ютерна томограма - це, по суті, рисунок, виконаний комп'ютером на основі математичного аналізу інтенсивності поглинання рентгенівських променів тканинами різної щільності. За допомогою цього методу вдається відрізнити тканини та утвори з незначною різницею щільності. Щільність об'єкту обраховується за допомогою коефіцієнта ослаблення рентгенівського випромінювання і виражається в одиницях Хаунсфілда, які утворюють шкалу. За «0» у шкалі прийнятий коефіцієнт ослаблення (густина) води. Щільність саме легеневої тканини становить від - 850 до - 750 HU (одиниць Хаунсфілда), повітря в просвітах великих бронхів дорівнює - 1000 HU, а кров у судинах має значно більшу щільність + 40 HU. Мінімальна товщина шару при комп'ютерній томограмі становить менше 1 мм, при дослідженні легень товщина шару, зазвичай, 0,8-1,0 мм. Крім стандартного комп'ютерного дослідження, при якому виконується серія томографічних зрізів, які слідують один за одним, від верхівок легень до задніх відділів реберно-діафрагмальних синусів, можливе використання спеціальних методик. До них належать прицільна реконструкція томограми з використанням спеціальних алгоритмів і зміною товщини томографічного шару; посилення зображення при внутрішньовенному уведенні контрастної речовини; комп'ютерна томоангіографія; поліпозиційні дослідження; функціональні дослідження. Комп'ютерні томографічні дослідження хворого з підозрою на туберкульозний процес включають вирішення таких основних завдань: 1) виявлення патологічних змін у легенях, середостінні, плеврі, грудній стінці або діафрагмі, у тому числі невидимі при звичайному рентгенотомографічному

дослідженні; 2) детальна анатомічна денситометрична (за густиною) характеристика змін; 3) диференційна діагностика туберкульозних і нетуберкульозних уражень органів дихання; 4) визначення клінічної форми туберкульозу, фази і, по можливості, активності запального процесу [59].

Розробка та впровадження мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) значно розширили можливості променевої діагностики. Основними перевагами обчислювальної томографії перед плівковою є – висока інформативність зображення, мінімальна доза ефективного опромінення пацієнта, зручність архівування й витягу даних, відсутність рентгенівської плівки й хімікатів, висока пропускна здатність апаратури, низька вартість розхідних матеріалів [60]. Для достовірної оцінки структури досліджуваної тканини при багатошаровій комп'ютерній томографії щільність має бути оцінена на фіксованій площі з визначенням середнього, мінімального, максимального і стандартного відхилення значення щільності. Це дозволяє проводити диференційну діагностику та детально оцінити зміни структури в процесі лікування. Точна оцінка динаміки процесу в ході лікування потребує одночасного аналізу двох серій зображень, отриманих у вихідному стані й після проведеної терапії. При цьому об'єктом порівняльного аналізу мають бути ідентичні зрізи. На жаль, далеко не всі сучасні робочі станції мають функції виводу двох досліджень на одному екрані. У зв'язку з цим рентгенолог мусить проводити аналіз в послідовному режимі - спочатку продивлятися вихідне зображення на диску, а потім зображення, отримане після проведеного лікування. Все це, безсумнівно, утруднює достовірну оцінку динаміки процесу [61, 62]. Однією з повноцінних робочих систем, які дозволяють легко й зручно виводити на екран монітора персонального комп'ютера два дослідження одного хворого в динаміці лікування з підбором ідентичних зрізів для аналізу, є програма K-Pacs. Окрім того, K-Pacs автоматично створює базу даних, в якій містяться комп'ютерні томограми, отримані на всіх попередніх візитах пацієнта [61]. Можливості програм K-Pacs описані в статті М. І. Линника і Н. Н. Мусієнко [63].

Програма K-Ras передбачає функцію визначення щільності паренхіми легень, а також різноманітних структур і утворень, представлених в досліджуваних зрізах. Методика визначення щільності паренхіми надзвичайно проста: необхідно вибрати відповідну опцію в меню на нижній панелі, виділити досліджувану ділянку і рядом з нею появляться цифри щільності в одиницях Хаунсфілда (HU) – середня величина у виділеній ділянці, діапазон від мінімальної до максимальної величини і стандартне відхилення. Таке просте дослідження, займає декілька секунд, та називається в літературі методом комп'ютерної томографічної денситометрії легень, який був успішно апробований при хронічному обструктивному захворюванні легень [39], емфіземі [64], округлих утвореннях легень [43]. Так, необхідно враховувати, що щільність паренхіми залежить від товщини зрізу, тому порівняльний аналіз денситометричних показників можливий, якщо дослідження проводилось в однакових режимах [62].

Важливим є те, що дані комп'ютерної томографії дозволяють уникнути необґрунтованого застосування інвазивних методів дослідження чи визначити саме той метод верифікації діагнозу, який в даній конкретній клінічній ситуації виявиться найбільш інформативним [65]. З метою виявлення ефективності застосування КТ для своєчасного виявлення та запобігання гіпердіагностики туберкульозу легень, Линник М. І. із співавт., проаналізували низку проведених КТ хворих, які знаходились на стаціонарному та амбулаторному лікуванні. При чому 20,0 % амбулаторних хворих мали мінімальні зміни в легенях за даними звичайних рентгенограм та клінічні прояви захворювання грудної порожнини, що все ж таки дозволило в середньому у 60,0 % випадків виключити туберкульозний характер процесу. У стаціонарних хворих, які були направлені на дообстеження із різними клінічними формами туберкульозу легень, підтвердився діагноз лише у 72,0 % хворих, а у 28,0 % вдалося виключити специфічні туберкульозні зміни [63]. Своєчасна клініко-променева діагностика туберкульозу сприяє не лише ранньому встановленню діагнозу, але й корекції консервативної терапії, а також вибору методів оперативного втручання [66,67].

Садиков А. С. із співавторами [68] додатково виявили зміни, які не можна було виявити традиційними методами: збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – у 63,4 % хворих, ділянки деструкції легень – у 12,7 %, вогнищеві зміни – у 13,8 %. У 23,1 % хворих діагноз туберкульозу на основі комплексного обстеження було виключено. За допомогою КТ можливо не тільки уточнити характер легеневої патології, а також скоротити строки комплексного обстеження в середньому на 10 – 15 днів.

Поява мультиспіральної КТ дала нові можливості в діагностиці легневих захворювань та значно підвищила значимість та достовірність денситометричних показників [69]. Прогнозувати динаміку лікування та вчасно скорегувати терапію при необхідності дозволяє метод визначення щільності тканин (денситометрія), який був запропонований при багатьох захворюваннях [70,71,72,73].

Комп'ютерна денситометрія є єдиним об'єктивним критерієм оцінки динаміки патологічних змін, який дозволяє більш точно визначити всі можливі етапи перебігу захворювання, такі як регресія, стабілізація або ж прогресування для правильного вибору тактики на різних етапах лікування хворих [61]. Можна сказати, що денситометрія дає можливість відображати свого роду патоморфологічні зміни тканин, що в свою чергу дозволяє застосовувати найбільш адекватну терапію, відповідно до стадії процесу, та дозволяє визначити своєчасність завершення АМБТ. На підставі спостережень деякі автори зазначають [74], що комп'ютерна денситометрія вогнищевих змін у хворих без бактеріовиділення є інформативним об'єктивним показником оцінки ефективності проведених лікувальних заходів. На основі проведеного аналізу денситометричних показників при проведенні інтенсивної фази лікування туберкульозу із застосуванням внутрішньовенних протитуберкульозних препаратів більшість вогнищ розсмоктуються (12,5 %) або мають тенденцію до розсмоктування (77,1 %). З огляду на високу інформативність цього методу потрібно проводити подальші дослідження для встановлення відповідності між денситометричними показниками та гістологічними ознаками активності туберкульозного процесу при різних формах туберкульозних уражень легень. При

застосуванні стандартної пероральної терапії протягом інтенсивної фази лікування, характерна тенденція до ущільнення вогнищ у 26,8 % із розсмоктуванням більш м'яких ($-26 \pm 29,1$) НУ.

Комп'ютерна денситометрія вогнищевих змін при туберкульозі легень є інформативним методом оцінки ефективності лікування і дозволяє об'єктивно оцінювати і порівнювати різні методи і схеми антимікобактеріальної хіміотерапії ВДТБ [75]. У 15,6 % пацієнтів додаткове застосування КТ на початку лікування дозволяє уточнити поширеність процесу та вибрати оптимальний режим хіміотерапії [40,65,66,76,77]. За літературними даними чутливість сучасної КТ становить $95,0 \pm 4,5$ %, а специфічність - $89,0 \pm 6,7$ % [63,70,72]. Сучасні програми, дозволяють проводити денситометричну оцінку щільності легеневої тканини у пацієнтів з КТ-картиною емфіземи, точно оцінюють в процентному відношенні кількість зміненої легеневої тканини, що наглядно демонструє масштаб ураження. Денситометричні параметри можливо оцінювати у структурі вузликового утворення, яке може включати жирову тканину або кальцій, мати ознаки порожнин розпаду або повітряних просвітів бронхів [72,75].

Проте, за даними деяких авторів, навіть при позитивній рентгенологічній динаміці процесу, відсутності клінічних симптомів захворювання і бактеріовиділення, при морфологічному дослідженні резектатів отриманих під час операцій з приводу видалення туберкульом, у 80,0 % хворих знаходять гістологічні ознаки активності специфічного процесу, що в подальшому могло б призвести до його прогресування та рецидиву захворювання [76]. Одним із гістологічних критеріїв активності туберкульозом є стан її внутрішнього некротичного вмісту: при високій активності туберкульозного процесу він пухкий або з рисами розплавлення; при помірній активності - у стані ущільнення та фрагментації, можливе виявлення дрібних вогнищ гіалінозу, досить характерною ознакою є присутність у ньому петрифікатів; при низькій активності – ті ж зміни, що й при помірній ступені, проте більш часто можна спостерігати явища вогнищевого вrostання молоді сполучної тканини [77,78]. Згідно літературних джерел, помірний ступінь активності специфічного процесу відповідає фазі

стабілізації захворювання, високий – його прогресуванню, а низький – фазі регресії туберкульозу [79]. На тепер морфологічна оцінка активності специфічного процесу в туберкульозі є найбільш точною в діагностиці перебігу захворювання [76], проте застосовується тільки ретроспективно, тобто вже після проведення хірургічного етапу лікування. Для лікуючого лікаря ж значно важливішою є можливість оцінити ступінь активності туберкульозного процесу в легенях та спрогнозувати його подальший перебіг, ще до проведення оперативного втручання. Сучасні методи променевої діагностики дають таку можливість.

Своєчасне використання КТ у фтизіатричних хворих дозволяє проводити корекцію консервативної терапії, а також вибрати методи оперативного лікування [80]. Використання КТ дозволяє уточнити характер нетипових уражень та оцінити активність патологічного процесу [81]. Чутливість сучасної КТ становить $(95,0 \pm 4,5) \%$, а специфічність - $(89,0 \pm 6,7) \%$ [82]. Завдяки визначенню щільності тканин методом комп'ютерної томографічної денситометрії, з'явилася можливість об'єктивно оцінити динаміку патологічних змін та більш точно виявити всі можливі етапи перебігу захворювання, такі як регресія, стабілізація або ж прогресування для правильного вибору тактики лікування [83].

Згідно досліджень вітчизняних авторів, денситометрія вогнищевих змін при туберкульозі легень служить додатковим методом об'єктивної оцінки ефективності протитуберкульозної терапії [84]. За літературними даними, при порівнянні патоморфологічних заключень резектованих матеріалів, отриманих під час операції, із даними доопераційного КТ-обстеження, останнє повністю відображало патоморфологічні зміни в органах виявлені при гістологічному дослідженні [85]. Сучасні КТ дозволяють отримувати істинне морфологічне зображення тканин і органів і, таким чином, виявляти практично всі патологічні зміни в них. Тому сьогодні основне завдання полягає не у виявленні змін, а в правильній клінічній інтерпретації даних, отриманих за допомогою КТ [86].

З огляду на високу інформативність методу комп'ютерної денситометрії потрібно проводити подальші дослідження для встановлення відповідності між

денситометричними показниками та гістологічними ознаками активності туберкульозного процесу при різних формах туберкульозних уражень легень [87].

На основі проведеного аналізу денситометричних показників можна стверджувати, що при проведенні інтенсивної фази хіміотерапії туберкульозу легень із застосуванням внутрішньовенних форм ПТП більшість вогнищ розсмокталися (12,5 %) або мали тенденцію до розсмоктування (77,1 %), при чому розсмоктування характерне для більш щільних вогнищ ($26 \pm 17,3$) НУ. При застосуванні стандартної пероральної антимикобактеріальної терапії протягом даного періоду лікування, навпаки, характерна тенденція до ущільнення вогнищ у 26,8 % із розсмоктуванням більш м'яких ($- 26 \pm 29,1$) НУ. Вогнища у хворих основної групи на кінець інтенсивної фази антимикобактеріальної терапії за розмірами були менші на 10,2 % ніж вогнища у осіб контрольної групи.

Після завершення основного курсу лікування внутрішньовенне застосування ПТП у хворих на ВДТБ достовірно призвело до подальшого розсмоктування 91,9 % вогнищ, у яких після інтенсивної фази хіміотерапії передбачалась відповідна тенденція.

Таким чином, комп'ютерна денситометрія вогнищевих змін при туберкульозі легень є інформативним методом оцінки ефективності лікування і дозволяє об'єктивно оцінювати і порівнювати різні методи і схеми АМБТ хворих на ВДТБ [88].

Проведене дослідження динаміки денситометричних показників при лікуванні хворих з ВДТЛ та хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень показало, що вона значно відрізняється та дозволяє після закінчення ІФ лікування достовірно та об'єктивно оцінювати результати лікування, виявляти хворих з прогресуванням специфічного запального процесу. Проведення комп'ютерної денситометрії після завершення основного курсу лікування дозволяє виявити хворих з наявністю активного запального процесу в легенях та ризиком розвитку рецидиву у віддаленому періоді спостереження. Детальний аналіз денситометричних показників (середніх, мінімальних значень щільності,

стандартних відхилень щільності та розмірів) дозволяє об'єктивно оцінювати стан залишкових змін у віддаленому періоді спостереження [89].

Таким чином, використання денситометрії у хворих та туберкульоз легень є об'єктивним та високоінформативним показником, який дозволяє значно підвищити ефективність діагностики, оцінки результатів лікування та прогнозування ризику розвитку рецидивів захворювання, значно підвищити ефективність лікування.

На основі проведеного аналізу літератури можна зробити висновок, що розробка сучасних методів діагностики, оцінки ефективності лікування та прогнозування ризику розвитку рецидивів у хворих на чутливий ВДТЛ та ХРТБ з використанням можливостей сучасної КТ є актуальним завданням, вирішення якого дозволить покращити результати лікування хворих на ТБ та привести до поліпшення епідеміологічної ситуації в Україні без додаткових фінансових витрат, використовуючи лише наявні технічні можливості протитуберкульозної та загальнолікарняної служб. Все це обумовлює актуальність дисертаційного дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика дослідження та хворих

Для дослідження рівнів денситометричних показників комп'ютерної томографії при різних ступенях активності специфічного запального процесу за даними патгістологічного дослідження резектованого матеріалу було проведено аналіз патологогістологічних заключень резектованого матеріалу 32 хворих оперованих з приводу легневих туберкулом із вимірюванням їх денситометричних показників на передопераційних КТ. Хворі знаходились на лікуванні у ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

З метою встановлення закономірностей динаміки денситометричних показників було обстежено 41 хворого на чутливий ВДТЛ. Антимікобактеріальну терапію та моніторинг за хворими в процесі лікування проводили відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз» затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1091 від 21.12.2012 р. та № 620 від 04.09.2014 р.

Лікування вперше діагностованих хворих на туберкульоз проводили за стандартною схемою, яка передбачає дві фази лікування. В інтенсивну фазу протягом 2-х місяців застосовували протитуберкульозні препарати ізоніазид + рифампіцин + піразинамід та етамбутол у середніх добових дозах перорально, у підтримуючу фазу – ізоніазид + рифампіцин у середніх добових дозах перорально протягом 4-х місяців.

ІФ продовжується не менше 2 місяців, і за цей період пацієнт приймав не менше 60 добових доз антимікобактеріальних препаратів.

Якщо по завершенні ІФ мазок мокротиння ставав негативним, приступали до підтримуючої фази лікування.

Протитуберкульозні препарати та їх дозування, які використовувалися у стандартному режимі хіміотерапії, представлені у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Дози протитуберкульозних препаратів I ряду, які застосовували в режимах хіміотерапії хворих на вперше діагностований туберкульоз легень

| Протитуберкульозні препарати | Рекомендовані дози | | | |
|------------------------------|--------------------|----------|----------------------------------|---------|
| | Щоденний | | Через день або 3 рази на тиждень | |
| | мг/кг | г | мг/кг | г |
| Ізоніазид | 5 (4–6) | 0,3–0,45 | 10 (8–12) | 0,6 |
| Рифампіцин | 10 (8–12) | 0,6 | 10 (8–12) | 0,6 |
| Піразинамід | 25 (20–30) | 1,5–2,0 | 35 (30–40) | 2,5–3,0 |
| Етамбутол | 15 (15–20) | 1,2–1,6 | 30 (25–35) | 1,6–2,0 |

Більше 90 доз в ІФ у пацієнтів із збереженою чутливістю МБТ до протитуберкульозних препаратів не продовжували. У декількох випадках, коли були наявні ознаки позитивної динаміки (значне зменшення вогнищево-інфільтративних змін у легенях та масивності бактеріовиділення) продовжували ІФ до 120 доз.

Переважає більшість пацієнтів отримувала протитуберкульозну терапію щоденно, і тільки 2 пацієнтів через день у підтримуючій фазі, що було обумовлено важкою супутньою патологією.

Дозування протитуберкульозних препаратів відповідно до маси тіла, які використовувалися для лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень наведені у табл. 2.2.

**Препарати, які застосовували в режимах хіміотерапії та їх дозування
відповідно до маси тіла**

| Препарат | Маса тіла, кг | | | |
|-------------|------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| | < 33 | 33–50 | 51–70 | >70 |
| Ізоніазид | 4–6 мг/кг | 200–300 мг | 300 мг | 300 мг |
| Рифампіцин | 10–20 мг/кг о | 450–600 мг | 600 мг | 600 мг |
| Етамбутол | 25 мг/кг | 800–1200 мг | 1200–1600 мг | 1600–2000 мг |
| Піразинамід | 30–40 мг/кг | 1000–1750 мг | 1750–2000 мг | 2000–2500 мг |

В кожного хворого групи було відібрано по одному інформативному вогнищу без деструкції, розміри якого дозволяли проводити вимірювання денситометричних показників на фіксованій площі. Всім хворим проводилась вихідна і контрольні КТ після завершення ІФ хіміотерапії та основного курсу лікування. Для подальшого аналізу створений електронний архів даних КТ хворих на основі безкоштовної, вільно розповсюдженої програми К-Рас. Вимірювання денситометричних показників проводилося із застосуванням програм К-Рас і DICOM VIEWER PHILIPS.

Для моніторингу результатів лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень був проведений аналіз даних КТ 22 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в НІФП НАМНУ. Дослідження проводились на КТ-сканері Aquilion TSX – 101A виробництва фірми Toshiba (Японія) з записом результатів дослідження на цифрові носії. У хворих були відібрані вогнища без деструкції, розміри яких дозволяли проводити вимірювання денситометричних показників на фіксованій площі. Хворим проводилась вихідна КТ і контрольні, після завершення ІФ хіміотерапії та основного курсу лікування. Отримані

результати динаміки денситометричних показників хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень порівнювали з їх динамікою у хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТЛ). Для подальшого аналізу створений електронний архів даних КТ хворих на основі безкоштовної, вільно розповсюджуваної програми K-Pacs. Вимірювання денситометричних показників проводилося із застосуванням програм K-Pacs і DICOM VIEVER PHILIPS.

Групи порівняння кожного із досліджень були ідентичні між собою за віком, статтю та характеристикою туберкульозного процесу. В усіх групах переважали чоловіки (52,3 – 68,8) %, молодого віку (20 – 40 років).

Для порівняння результатів інтенсивної фази лікування хворих на хіміорезистентний та чутливий вперше діагностований туберкульоз основним критерієм включення був термін проведення інтенсивної фази лікування. Постільки термін інтенсивної фази лікування чутливого ВДТБ становить 2 місяці, то в групу порівняння хворих на хіміорезистентний туберкульоз були відібрані пацієнти з монорезистентністю – резистентністю до стрептоміцину, або ізоніазиду, або етамбутолу, або піразінамиду. Критерієм виключення була резистентність до рифампіцину.

2.2. Методи обстеження

При госпіталізації хворим проводились наступні методи дослідження: клінічні методи (визначення скарг, збір анамнезу, фізикальні обстеження); променева діагностика (оглядова та бокова рентгенографія, томографія легень, комп'ютерна томографія органів грудної порожнини), дворазове дослідження мокротиння на кислотостійкі бактерії методом мікроскопії мазка, зафарбованого за методом Ціля – Нільсена; бактеріологічне дослідження мокротиння на рідкому середовищі (ВАСТЕС) – 1 зразок і на щільному середовищі (Левенштейна-Йєнсена) - 1 зразок з проведенням тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) на рідкому середовищі до ПТП першого ряду; однократне дослідження мокротиння молекулярно –генетичним діагностичним тестом GeneXpert МТВ/ Rif для визначення наявності комплексу *M. tuberculosis* та стійкості до рифампіцину; тестування на ВІЛ.

Усім пацієнтам проводились такі загально – клінічні обстеження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (загальний білок та фракції, загальний білірубін, рівень аланінової та аспарагінової трансаміназ, тимолова проба, сулемова проба, креатинін, сечовина). Додатково за показаннями проводилась фібробронхоскопія. Інструментальне обстеження хворих включали також ультразвукове дослідження внутрішніх органів при показаннях.

Для оцінки інтоксикаційного синдрому враховували такі симптоми, як фебрильна або субфебрильна температура тіла, схуднення, підвищена пітливість та загальна слабкість. Для оцінки бронхолегеневого синдрому, враховували наявність кашлю, задишки, болю в грудній клітці, пов'язаного з диханням, кровохаркання, легеневої кровотечі.

Лабораторні та інструментальні дослідження виконувались за наступними методиками:

- біохімічний аналізи крові (в/в забір крові (10 мл) з метою вивчення рівня загального білірубину і його фракцій, АлАТ, АсАТ, ГГТП, глюкози крові, сечовини, креатиніну, залишкового азоту, рівня загального білка крові) для контролю за станом хворих та переносимістю хіміотерапії. Біохімічні вимірювання проводились на біохімічному автоматизованому аналізаторі “Vitalab Selectra E”, № 8–7008, 2007 р. Дослідження показників крові проводились в клініко-біохімічній лабораторії НІФП НАМНУ – Свідоцтво про атестацію № ПТ–473/13, видане ДП «Укрметртестстандарт» 30.12.2013 р., чинне до 29.12.2018 р.

- дослідження мокротиння, промивних вод бронхів на предмет виявлення КСП методом мікроскопії мазка за Цілем-Нільсеном і шляхом посіву на щільне живильне середовище Левенштейна-Йенсена та на рідке середовище за автоматизованою системою ВАСТЕК з подальшим визначенням медикаментозної чутливості до ПТП за методикою, регламентованою Наказом МОЗ України від 06.02.2002 р. № 45 "Про затвердження інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції" та за допомогою аналізатора «GeneXpert» GX-XVI;

- променеві методи діагностики (динамічне спостереження за характером рентгенологічних змін проводилось, як за даними оглядових знімків, так і доповнювалось КТ із додатковим записом на CD-носій. КТ проводили з використанням комп'ютерного томографу "Aquilion TSX-101A" фірми "TOSHIBA", Японія). Для аналізу результатів створений електронний архів даних КТ хворих на основі безкоштовної, вільно розповсюдженої програми K-Pacs.

2.3. Технологія проведення комп'ютерної денситометрії

Дослідження проводились на КТ-сканері Aquilion TSX - 101A виробництва фірми Toshiba (Японія), із записом результатів дослідження на цифрові носії. Для опрацювання КТ-даних застосовувалася безкоштовна робоча станція K-Pacs, за допомогою якої вимірювалася щільність уражень легеневої тканини на виділеній ділянці аксіального зрізу, а також безкоштовна програма DICOM VIEVER PHILIPS серед можливостей якої є визначення денситометричних показників вогнища на багатьох зрізах зі збереженням результатів у вигляді таблиці.

Програмне опрацювання зображення за допомогою робочої станції K-Pacs дозволяє вивести на монітор два ідентичні зрізи обстеження хворого в динаміці лікування та дослідити динаміку денситометричних показників (щільності паренхіми легень). Порівнювались лише виведені на монітор абсолютно ідентичні зрізи для оцінки змін щільності та динаміки розмірів вогнищ.

Для визначення денситометричних показників вогнищ використовувались безкоштовні програми K-Pacs і DICOM VIEVER PHILIPS. Методика визначення денситометричних вимірів за допомогою програми K-Pacs: після вибору необхідної опції меню на нижній панелі потрібно виділити досліджувану ділянку легень, поряд з нею одразу з'являться цифри щільності в одиницях Хаунсфілда (HU) – середня щільність у виділеній ділянці з діапазоном від мінімальної до максимальної величини та стандартне відхилення, які одразу фіксуються та відображаються на екрані. За допомогою DICOM VIEVER PHILIPS склали таблиці вимірів багатьох зрізів досліджуваних вогнищевих змін з денситометричними показниками та документували.

Технологію проведення оцінки результатів дослідження із застосуванням даних програм можна продемонструвати на конкретних прикладах обстеження хворих (рис. 2.1 та 2.2).

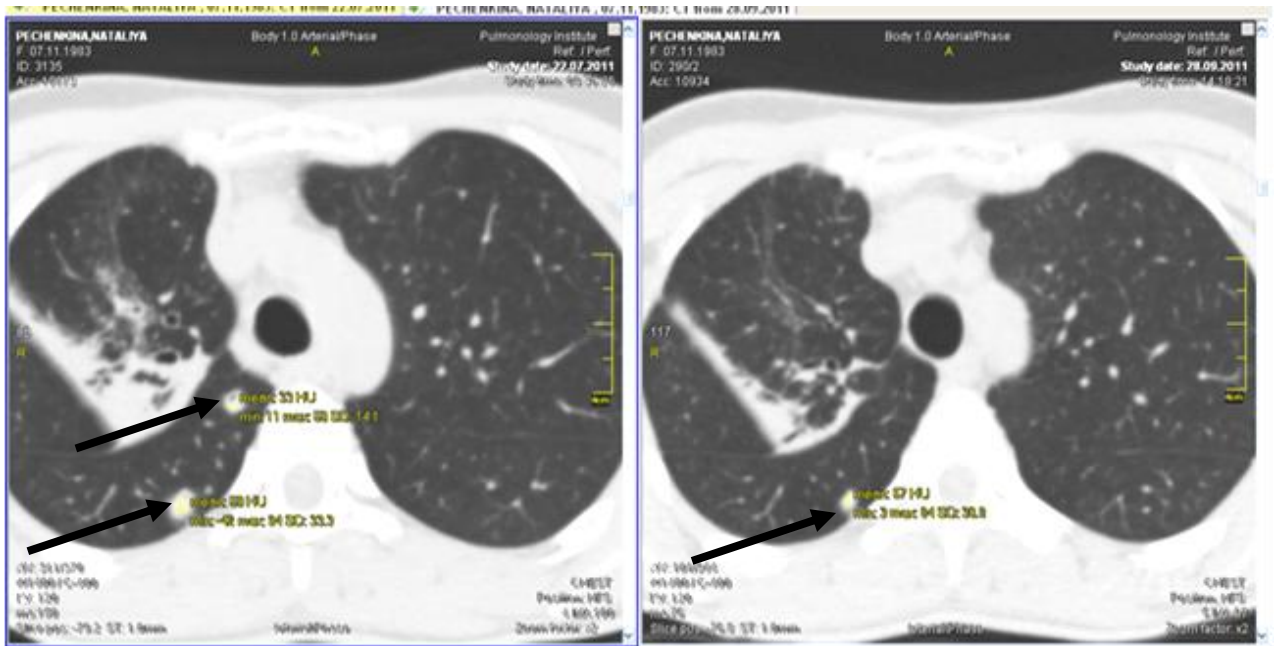


Рис. 2. 1. Аксіальні зрізи КТ хворого Р. до початку лікування (зліва) та після ІФ хіміотерапії з даними денситометричних показників (стрілками вказані вогнища).

На рис. 2.1 зліва на вихідному обстеженні відзначено два вогнища, з різною щільністю на вимірюваній площі. Більше вогнище має середню щільність 50 HU, мінімальну щільність $-(- 42)$ HU, максимальну $- 84$ HU, та стандартне відхилення щільності $- (- 33,3)$ HU. Менше вогнище має середню щільність 30 HU, мінімальну щільність $- 11$ HU, максимальну $- 50$ HU, та стандартне відхилення щільності $- 14,1$ HU. Таким чином, ці два вогнища значно відрізняються за своєю морфологічною структурою, що знаходить своє відображення в різниці щільності. Більше вогнище по своїй структурі значно щільніше, але його структура неоднорідна та включає ділянки з низькою та високою щільністю. Менше вогнище має середню щільність нижчу, але більш однорідне за щільністю. В ньому відсутні ділянки з високою щільністю, тобто вогнища знаходяться на різних фазах розвитку, і в меншому вогнищі ще не

розпочалося відкладення кальцію. При контрольному обстеженні через 2 міс., яке представлено справа, видно, що верхнє менше вогнище розсмокталось повністю, а більше нижнє вогнище лише незначно зменшилось в розмірах та зросла його середня щільність до 57 HU, мінімальна щільність зросла до 3 HU, максимальна до 94 HU, стандартне відхилення щільності зменшилось до 30,8 HU, тобто вогнище стало щільнішим та одноріднішим за морфологічною структурою.

Використання програми DICOM VIEVER PHILIPS дозволяє створювати таблиці щільності одного вогнища та їх документувати. Проведені денситометричні виміри, які представлені на рис. 2.2, дозволяють об'єктивізувати отримані результати досліджень.

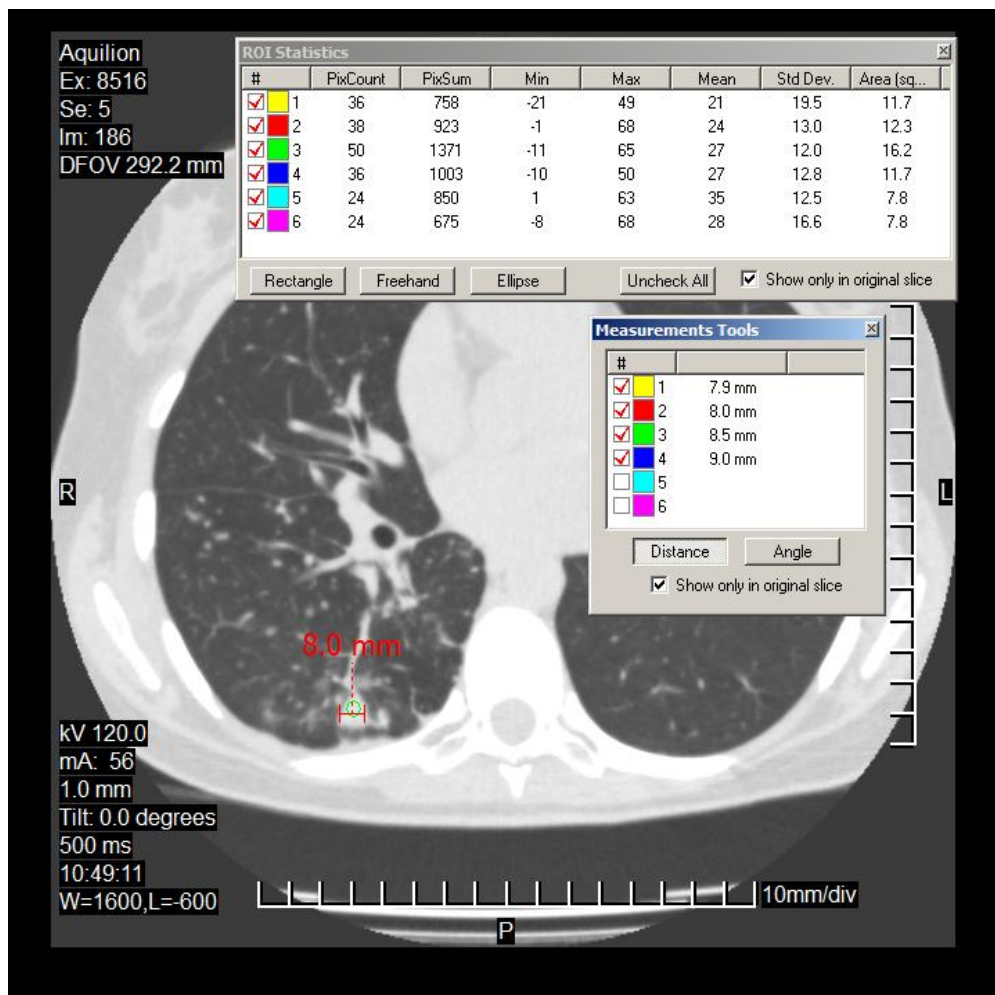


Рис. 2.2. Аксіальний зріз КТ хворого С. з дайком-в'ювером DICOM VIEVER PHILIPS та таблицями денситометричних показників вогнища нижньої частки правої легені та розмірами.

Проведені денситометричні виміри, які представлені на рис. 2.2. дозволяють об'єктивізувати результати досліджень, проводити їх аналіз, оцінювати динаміку вогнищ в процесі лікування.

2.4. Статистична обробка результатів дослідження

Результати клінічного, рентгенологічного та лабораторних досліджень хворих обробляли та обчислювали за параметричними та непараметричними методами статистики за допомогою інтегрованого пакета для статистичного аналізу «Excel». В ході обробки результатів досліджень для кожного показника обчислювали середнє квадратичне відхилення, середнє арифметичне (M) та середню помилку середнього арифметичного (m). Вірогідність різниці між групами, в яких дані розподілялись за законом нормального розподілення Гауса, оцінювали за допомогою t критерію за таблицею Стюдента. Якщо закон розподілу відрізнявся від нормального за U -критерієм – по парному критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. За статистично достовірні приймали такі дані, для яких $p < 0,05$. Зміни для яких $p > 0,05$ оцінювалися як тенденція. Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігались, оброблювалися та обчислювалися за допомогою ліцензійного програмного продукту пакету Microsoft Office Professional 2007, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596.

2.5. Вимоги біоетики

Дослідження проведені з урахуванням основних положень GCP ICH та Хельсинської декларації, щодо біомедичних досліджень (1974р.) , у яких людина виступає їх об'єктом та наступних її переглядів (Сеул, 2008р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.) і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України (2002р.). Це передбачало дотримання концепції інформованої згоди пацієнта, оцінки ризику шкоди та користі, принцип конфіденційності та поваги до особистості пацієнта.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕНСИТОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ ПРИ РІЗНИХ СТУПЕНЯХ АКТИВНОСТІ СПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ЗА ДАНИМИ ПАТГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЗЕКТОВАНОГО МАТЕРІАЛУ

З метою виконання завдання 1 «Встановити денситометричні показники комп'ютерної томографії при різних ступенях активності специфічного запального процесу за даними патгістологічного дослідження резектованого матеріалу» було проведено аналіз патологістологічних заключень резектованого матеріалу 32 хворих, оперованих з приводу легеневих туберкульозом, із вимірюванням їх денситометричних показників на передопераційних КТ. Хворі знаходились на лікуванні у ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

Дослідження проводились на КТ-сканері Aquilion TSX - 101A виробництва фірми Toshiba (Японія), із записом результатів дослідження на цифрові носії. Для опрацювання КТ-даних застосовувалася безкоштовна робоча станція K-Pacs, за допомогою якої вимірювалася щільність уражень легеневої тканини на виділеній ділянці аксіального зрізу, та безкоштовна програма DICOM VIEWER PHILIPS серед можливостей якої є визначення денситометричних показників туберкульозом на багатьох зрізах зі збереженням результатів у вигляді таблиці.

При патгістологічному дослідженні резекційного матеріалу було встановлено ступінь активності специфічного запального процесу за морфологічними ознаками. У цих хворих не пізніше як за місяць до оперативного втручання виконувалася комп'ютерна томографія із записом дослідження на цифровий носій. За допомогою дайком-вьювера на персональному комп'ютері проводилося опрацювання результатів дослідження, а саме вимірювання

середнього значення щільності туберкульоми на заданій площі . Денситометричні показники туберкульом наведено в табл. 3.1, де вони згруповані відповідно до патогістологічних заключень у групи з низькою, помірною та високою активністю туберкульозного процесу.

Таблиця 3.1

Середні значення щільності туберкульом залежно від активності специфічного туберкульозного процесу (n=32)

| Активність специфічного туберкульозного процесу за морфологічними ознаками | Середні значення щільності (HU) |
|--|----------------------------------|
| Низька (30,4 %) | $87,8 \pm 24,6$ |
| Помірна (34,8 %) | $38,9 \pm 15,9$ |
| Висока (34,8%) | $28,9 \pm 2,8$ |

Як видно з даних табл. 3.1, при низькій активності специфічного запального процесу середні значення щільності туберкульом знаходяться в межах ($+87,8 \pm 24,6$) HU, при помірній активності ($+38,9 \pm 15,9$) HU і при високій активності ($+28,9 \pm 2,8$) HU.

Отримані результати можна продемонструвати на наступних прикладах.

На рис. 3. 1. наведено приклад хворої З. з діагнозом: ВДТБ, туберкульома нижньої частки правої легені. Показники щільності, що вказані в таблиці, виміряні на шести послідовних зрізах за допомогою програми DICOM VIEVER PHILIPS

Вказані значення щільності відповідають гістологічним ознакам помірно-високої активності специфічного запального процесу.

Далі наведено приклади туберкульом з різними ступенями активності з їх денситометричними показниками.

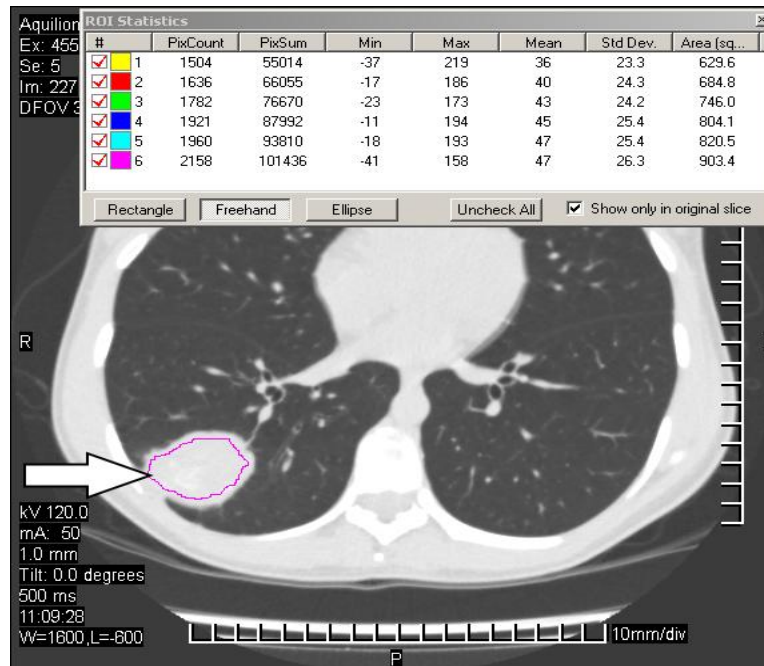


Рис. 3.1. Аксіальний КТ-зріз хворої З. з діагнозом туберкульома нижньої долі правої легені в програмі DICOM VIEVER PHILIPS з таблицею денситометричних показників туберкульоми (остання вказана стрілкою).

На рис. 3. 2. наведено приклад хворого Б. з діагнозом ВДТБ верхньої долі правої легені (туберкульома).

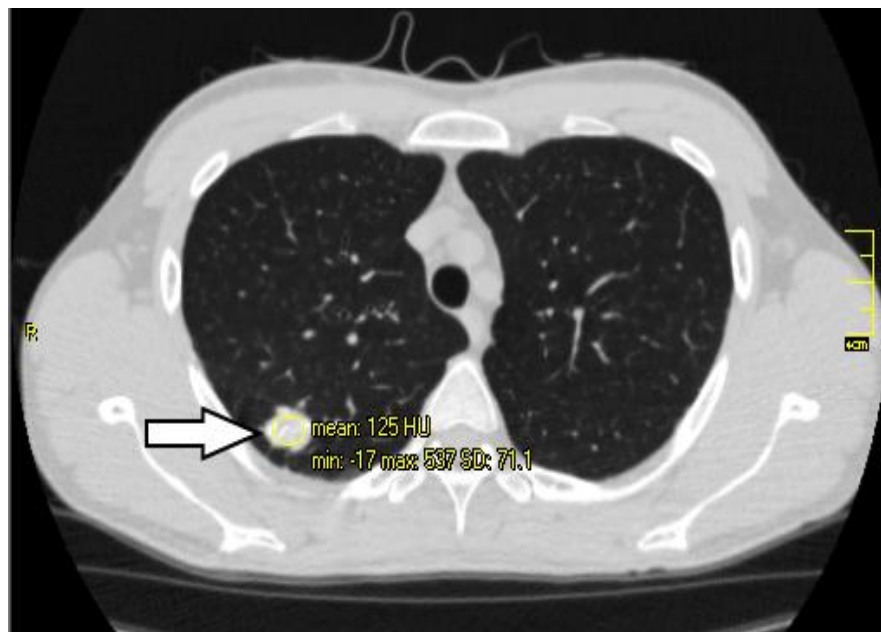


Рис. 3.2. Аксіальні зрізи КТ хворого Б. з діагнозом ВДТБ верхньої долі правої легені (туберкульома) з вказаними денситометричними показниками.

Як видно з даних рис. 3.2, мінімальна щільність виділеної ділянки туберкульоми (-17 HU), максимальна – 537 HU, середня щільність 125 HU, що

відповідає гістологічним ознакам низької активності специфічного запального процесу. Вимірювання щільності проведено з використанням програми K-Rads.

На рис. 3. 3 наведено приклад хворого А. з діагнозом ВДТБ S1-2 правої легені (туберкульоз).



Рис. 3. 3. Аксіальні зрізи КТ хворого А. з діагнозом ВДТБ S1-2 правої легені (туберкульоз) з вказаними денситометричними показниками.

Як видно з даних рис. 3.3, мінімальна щільність виділеної ділянки туберкульозу (-28) HU, максимальна – 103 HU, середня щільність 41HU, що відповідає гістологічним ознакам помірної активності специфічного процесу.

На рис.3.4. наведено приклад хворого К. з діагнозом РРТБ нижньої долі правої легені (туберкульоз).

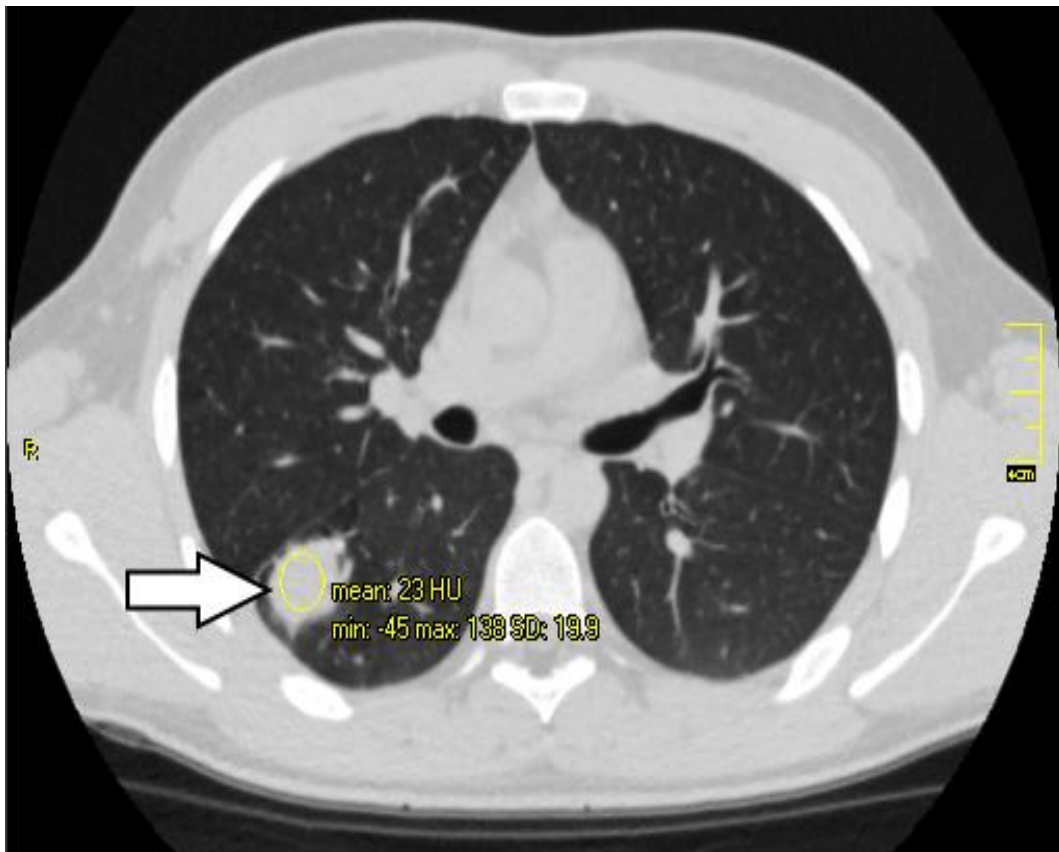


Рис. 3. 4. Аксиальні зрізи КТ хворого К. з діагнозом РРТБ нижньої долі правої легені (туберкулома) з вказаними денситометричними показниками.

Як видно з даних рис. 3.4, мінімальна щільність виділеної ділянки туберкульоми (-45) HU, максимальна – 138HU, середня щільність 23HU, що відповідає гістологічним ознакам високої активності специфічного процесу.

Таким чином при патогістологічному дослідженні резекційного матеріалу було встановлено ступінь активності специфічного запального процесу за морфологічними ознаками. При співставленні патоморфологічних заключень з даними денситометрії туберкульом було встановлено, що при середньому значенні щільності ($87,8 \pm 24,6$) HU та вище, визначають низьку активність туберкульозного процесу, що відповідає фазі регресу захворювання, при значенні в межах ($38,9 \pm 15,9$) HU – помірну активність туберкульозного процесу, що відповідає фазі стабілізації процесу, а при середньому значенні щільності ($28,9 \pm 2,8$) HU та нижче – високу активність процесу, що відповідає фазі прогресування захворювання.

Враховуючи те, що комп'ютерна томографія робить аксіальні зрізи товщиною менше 1,0 мм, вона здатна виявляти будь які зміни легеневої паренхіми. В зв'язку з цим, при аналізі комп'ютерних томограм записаних на цифрові носії можна проводити денситометрію вогнищевих змін будь яких розмірів та локалізації. При проведенні патологогістологічного дослідження неможливо приготувати патогістологічні препарати всіх вогнищевих змін у резектованому матеріалі, що може привести до помилкових заключень по дослідженню активності специфічного запального процесу.

Прикладом такої помилкової діагностики може бути патогістологічне дослідження хворого С. 21 року з діагнозом: вперше діагностований туберкульоз верхньої частки правої легені. Хворому виконана операція часткова резекція верхньої частки правої легені. Патогістологічне заключення № 773: туберкулома S 2-3 правої легені без очевидних ознак активності специфічного запального процесу.

На рис.3.5 представлено аксіальний зріз даного хворого з денситометричними показниками туберкуломи.



Рис. 3.5 Аксіальний зріз КТ хворого С з денситометричними показниками туберкуломи.

Як видно з рис. 3.5 середнє значення щільності туберкуломи становить 117 HU, що на основі проведеного дослідження відповідає показникові низької

активності специфічного запального процесу та відповідає заключенню патогістологічного дослідження.

На рис. 3. 6 представлено аксіальний зріз тогож хворого з денситометричними показниками вогнища, яке знаходилось поряд з досліденою туберкуломою.

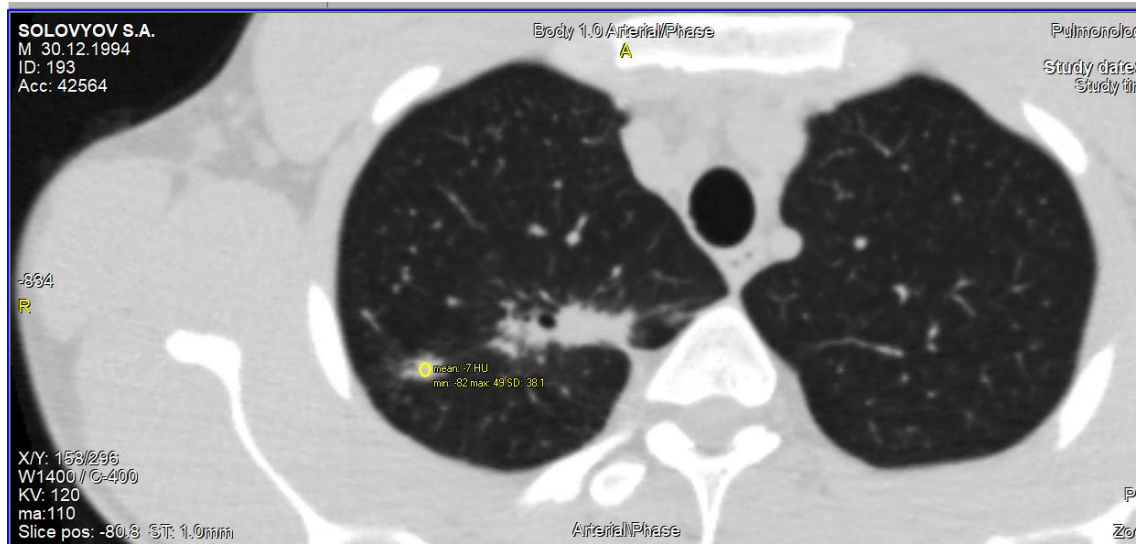


Рис. 3.6. Аксіальний зріз комп'ютерної томографії хворого С з денситометричними показниками вогнища.

Як видно з даних рис. 3.6, середнє значення щільності вогнища становить (-7)HU, що на основі проведеного дослідження відповідає показникові високої активності специфічного запального процесу та не відповідає заключенню патогістологічного дослідження.

Тобто на основі патогістологічного дослідження було доведено що у хворого була низька активність специфічного запального процесу, що не відповідає дійсності. Таким чином, проведення комп'ютерної денситометрії дозволяє точніше дослідити активність специфічного запального процесу ще до оперативного лікування.

Прикладом діагностики туберкуломи без очевидних ознак активності специфічного запального процесу може бути патогістологічне дослідження хворого М. 37 років з діагнозом: вперше діагностований туберкульоз верхньої частки правої легені. Хворому виконана операція: крайова резекція верхньої частки правої легені, плеврэктомія, декортикація правої легені.

На рис. 3.7 представлено аксіальний зріз даного хворого з денситометричними показниками туберкуломи.

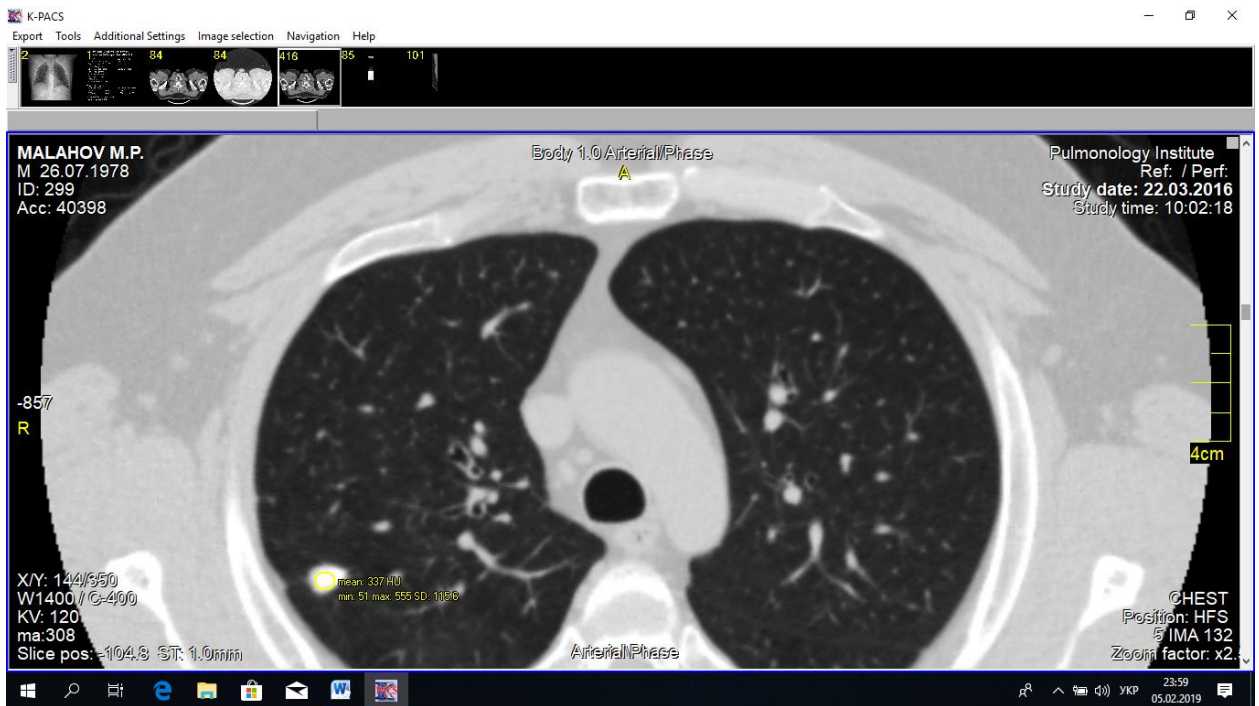


Рис. 3.7 Аксіальний зріз КТ даного хворого М з денситометричними показниками туберкуломи.

Як видно з даних рис. 3.7 середня щільність туберкуломи становить 337 HU, мінімальне значення щільності - + 51 HU, максимальне - +555 HU. Такі високі показники вказують на відсутність активності специфічного запального процесу та кальцинацію туберкуломи.

Патогістологічний висновок №368 - 2016 :гомогенна туберкулома-казеома верхньої частки правої легені без ознак активності специфічного запального процесу.

Отже, на основі проведеного дослідження можна стверджувати, що комп'ютерна денситометрія є інформативним та об'єктивним методом діагностики і оцінки туберкульозних уражень легень, який чітко відображає морфологічні зміни при туберкульозних ураженнях.

Матеріали цього розділу відображені в наступних публікаціях:

1. Ільницький І. Г. Комп'ютерно-інформаційний моніторинг захворюваності на туберкульоз при відносній стабілізації епідемії /І. Г.Ільницький та ін. Вісник

наукових досліджень. 2015. № 3. С. 45-48. (Дисертанткою здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів). Журнал зареєстровано в наукометричних системах *Bielefeld Academic Search Engine (BASE)*, *Google Scholar*, *Index Copernicus*, *Ulrich's Periodicals Directory*.

2. Линник М. І., Аврамчук О. В., Старічек Г. В. Комп'ютерна денситометрія в оцінці основного курсу антимікобактеріальної терапії у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018. №1. С. 58-63 (Дисертанткою здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем *Google Scholar*, *Science Index*.

3. Линник М. І., Старічек Г. В. Результати лікування хворих на монополірезистентний туберкульоз легень та прогнозування рецидивів на основі комп'ютерної денситометрії. Український пульмонологічний журнал. 2018. №2. С. 15-18. (Дисертанткою здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі *Index Copernicus*.

РОЗДІЛ 4

ДИНАМІКА ДЕНСИТОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ ПІСЛЯ ЗАВЕРШЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ФАЗИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЧУТЛИВИЙ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

З метою виконання завдання 2 «Встановити динаміку денситометричних показників комп'ютерної томографії після завершення інтенсивної фази лікування у хворих на чутливий вперше діагностований туберкульоз легень» був проведений аналіз результатів обстеження в динаміці 41 хворого з ВДТБ, які перебували на стаціонарному лікуванні в НІФП НАМНУ. У хворих застосовували стандартний режим антимікобактеріальної терапії. Всім хворим проводилась вихідна КТ і контрольні, після завершення ІФ хіміотерапії та основного курсу лікування.

Динаміка середніх значень щільності вогнищ після завершення інтенсивної фази лікування у хворих з ВДТЛ, які отримували стандартну АМБТ, представлена на рис. 4.1.

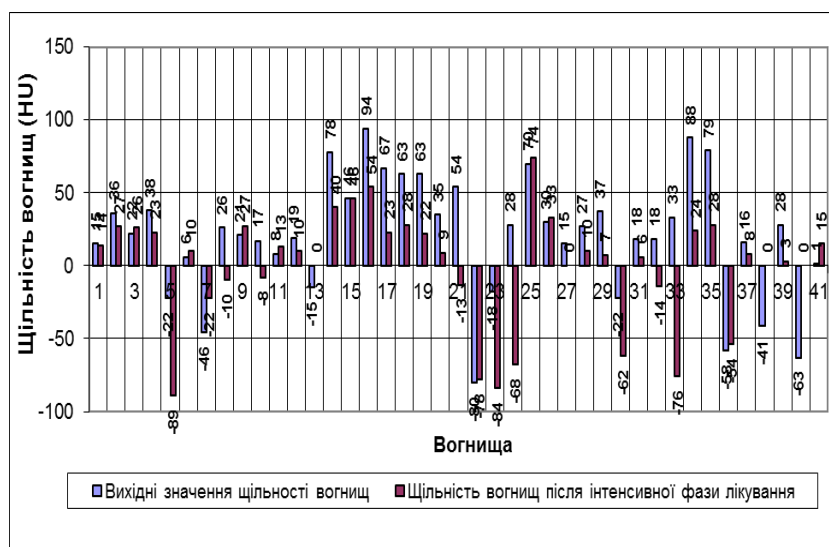


Рис. 4.1. Динаміка середніх значень щільності вогнищ хворих з ВДТЛ після завершення інтенсивної фази лікування.

На представленій гістограмі видно, як змінюється щільність вогнищ в динаміці лікування, тобто після завершення ІФ в порівнянні з вихідним обстеженням у хворих з ВДТЛ. В одних вогнищ щільність зростає, в інших зменшується, а деякі вогнища розмоктались. Цим вогнищам відповідає (0 НУ).

Результат динаміки вогнищевих змін представлено в табл. 4.1

Таблиця 4.1

Результат динаміки вогнищевих змін у хворих з ВДТБ після завершення ІФ лікування (n=41).

| Результат після завершення ІФ | Кількість вогнищ (n) | Відсоток (%) |
|-------------------------------|----------------------|--------------|
| Розмокталось | 4 | 9,7 |
| Тенденція до розсмоктування | 26 | 63,4 |
| Ущільнились | 11 | 26,8 |

Як видно з даних табл. 4. 2, у хворих на ВДТБ після завершення ІФ лікування із 41 вогнища 4 (9,7%) вогнища розмокталось, 11 (26,8 %) мали тенденцію до ущільнення, а 26 (63,4 %) мали тенденцію до розсмоктування. Таким чином, більше половини вогнищ мали тенденцію до розсмоктування.

Динаміка середніх значень щільності вогнищ хвори х групи з чутливим ВДТЛ після завершення інтенсивної фази лікування представлена в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Динаміка середніх значень щільності вогнищ хворих групи з ВДТЛ після завершення інтенсивної фази лікування

| Показник | Вихідне значення | Після завершення ІФ |
|----------------|------------------|---------------------|
| Щільність (НУ) | 18,8±16,9 | -9,3±37,2 |

Як видно з даних табл. 4.2, середнє значення щільності вогнищ у хворих групи знизилось з $(18,8 \pm 16,9)$ НУ до $(-9,3 \pm 37,2)$ НУ, що вказує на переважання процесів розсмоктування вогнищ у хворих з ВДТЛ після завершення ІФ лікування. Не дивлячись на те, що динаміка середніх значень щільності була значною, різниця була недостовірною в зв'язку з тим, що значення щільності було як позитивним, так і негативним (вище та нижче 0 НУ), що нівелює статистичну достовірність.

Динаміка мінімальних значень щільності вогнищ хворих з ВДТЛ після завершення ІФ лікування представлена на рис. 4. 2.

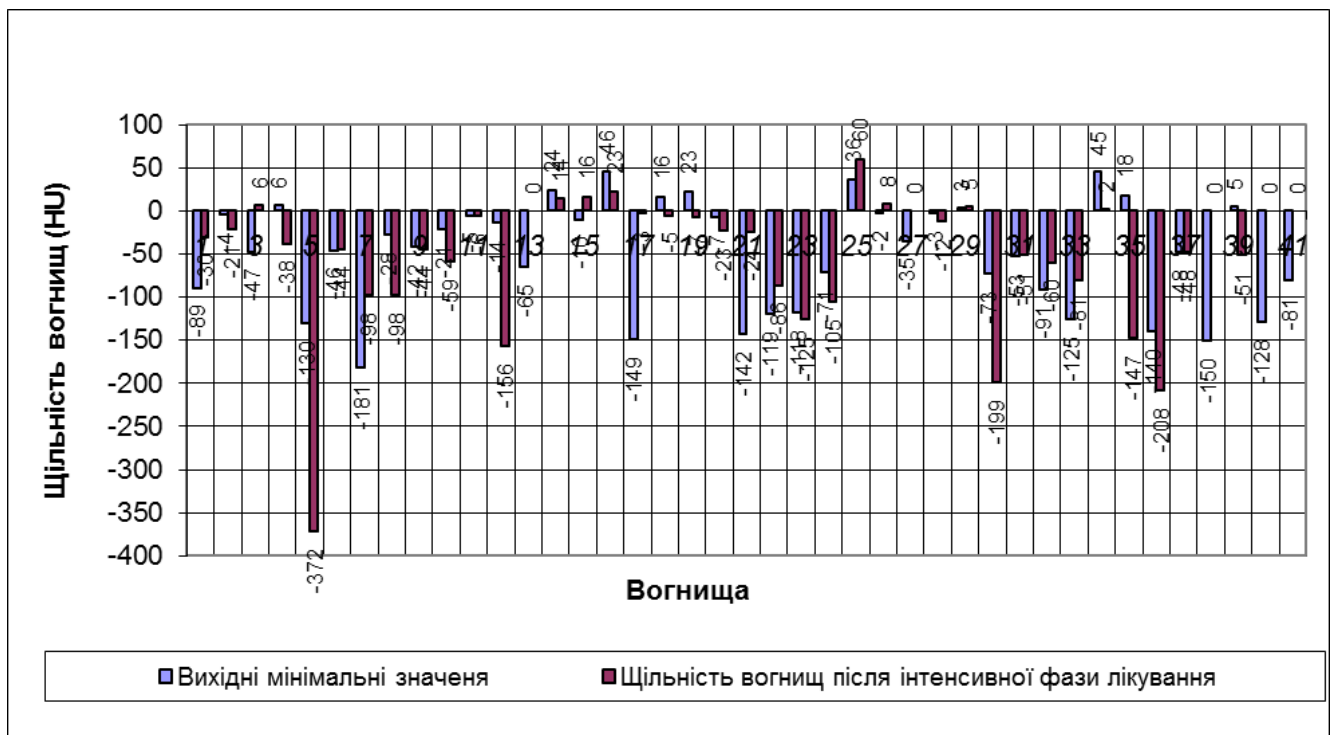


Рис. 4. 2 Динаміка мінімальних значень щільності вогнищ хворих з ВДТЛ після завершення ІФ лікування

З даних рис. 4. 2, видно, що у частини хворих з ВДТЛ після завершення ІФ лікування мінімальні значення щільності продовжують знижуватись, у іншій частини хворих мінімальна щільність зростає, а у частини хворих динаміка мінімальної щільності відсутня.

Динаміка мінімальних значень щільності вогнищ хворих групи з ВДТЛ після завершення інтенсивної фази лікування (n=38)

| Результат після ІФ | Кількість вогнищ (n) | Відсоток (%) |
|---------------------|----------------------|--------------|
| Зростання щільності | 10 | 24,4 |
| Зниження щільності | 21 | 51,2 |
| Динаміка відсутня | 7 | 17,1 |

З даних табл. 4.3, видно, що у 21 (51,2 %) хворого з ВДТЛ мінімальні значення щільності після завершення ІФ лікування продовжують знижуватись, що вказує на продовження процесу розсмоктування. У 10 (24,4 %) хворих мінімальна щільність зросла, що вказує на продовження процесу ущільнення вогнищ, а у 7 (17,1 %) хворих динаміка мінімальної щільності відсутня, що вказує на стабілізацію процесу.

Динаміка розмірів вогнищ у хворих з ВДТЛ після завершення інтенсивної фази лікування представлена на рис. 4.3.

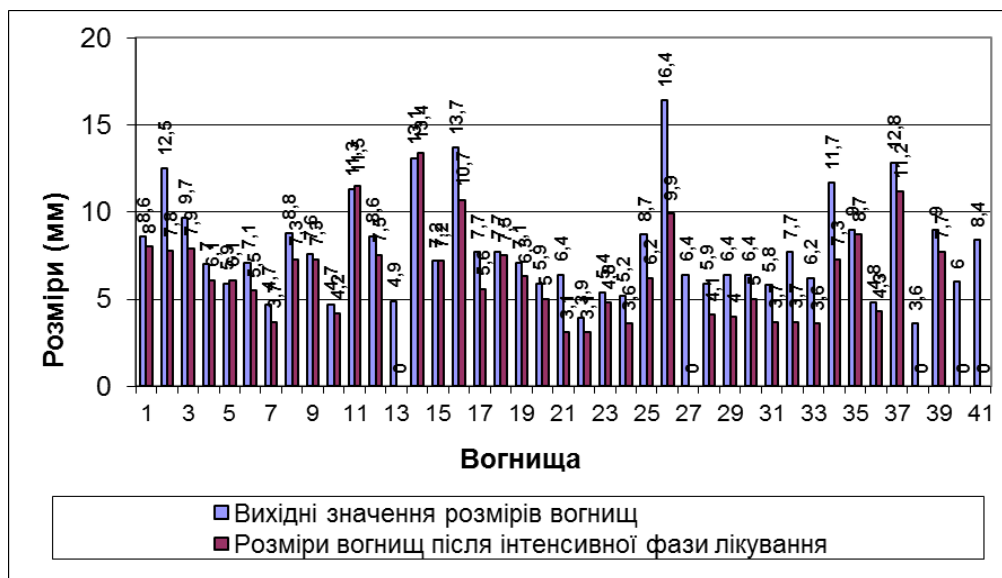


Рис. 4. 3. Динаміка розмірів вогнищ у хворих з ВДТЛ після завершення інтенсивної фази лікування

З даних рис. 4.3 видно, що практично всі вогнища у хворих з ВДТЛ після завершення інтенсивної фази лікування зменшились в розмірах.

Динаміка середніх значень розмірів вогнищ у хворих з ВДТЛ після завершення інтенсивної фази лікування представлена в табл. 4.4

Таблиця 4.4

Динаміка середніх розмірів вогнищ у хворих з ВДТЛ після завершення інтенсивної фази лікування (n=41)

| Показник | Вихідне значення | Після завершення ІФ |
|---------------------|------------------|---------------------|
| Розміри вогнищ (мм) | 9,8±2,1 | 4,5±2,3* |

Примітка. * - різниця показників статистично значима ($p < 0,05$)

З даних табл. 4.4 видно, що впродовж ІФ АМБТ хворих на ВДТБ розміри вогнищевих змін статистично достовірно зменшились з (8,8±4,1) до (6,5 ± 3,2) мм, ($p < 0,05$).

Динаміка вогнищ, з тенденцією до розсмоктування після закінчення основного курсу лікування представлена на рис. 4.4.

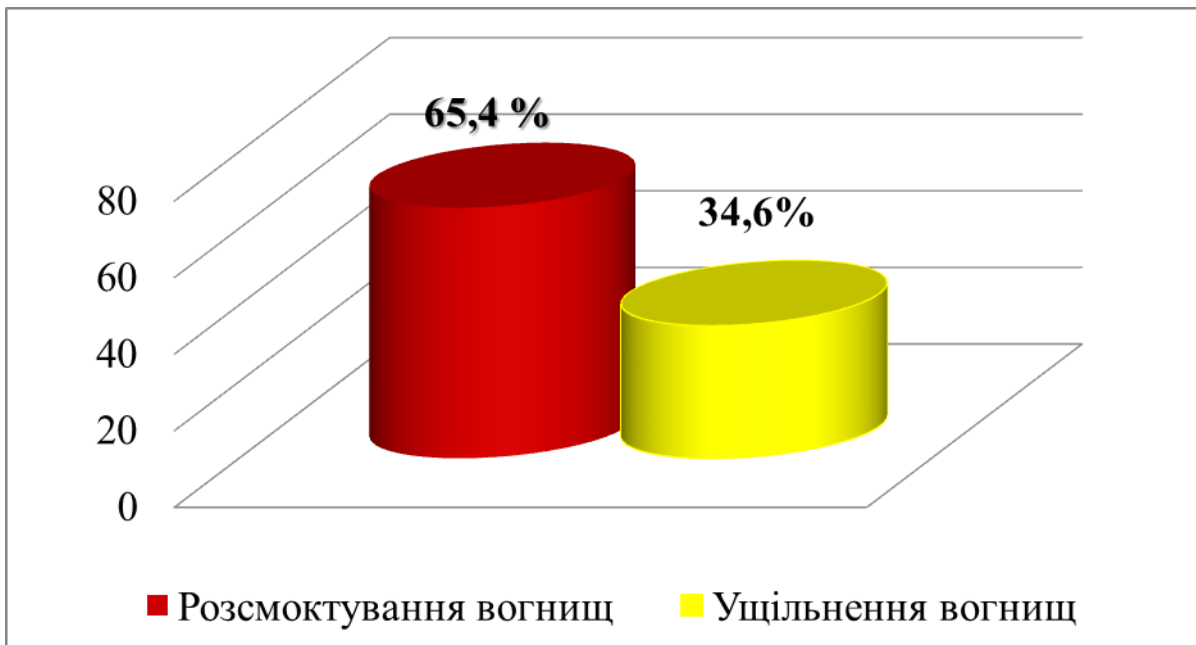


Рис. 4. 4. Динаміка вогнищ, з тенденцією до розсмоктування після закінчення основного курсу лікування

З даних рис. 4. 4. видно, що після закінчення основного курсу лікування 65,4 % вогнищ, які мали тенденцію до розсмоктування після завершення ІФ лікування розсмоктались, а 34,6 % - ущільнились.

Вогнища з тенденцією до ущільнення після ІФ лікування по закінченні основного курсу лікування кальцинувались.

Технологію проведення оцінки результатів дослідження можна продемонструвати на конкретних прикладах обстеження хворих.

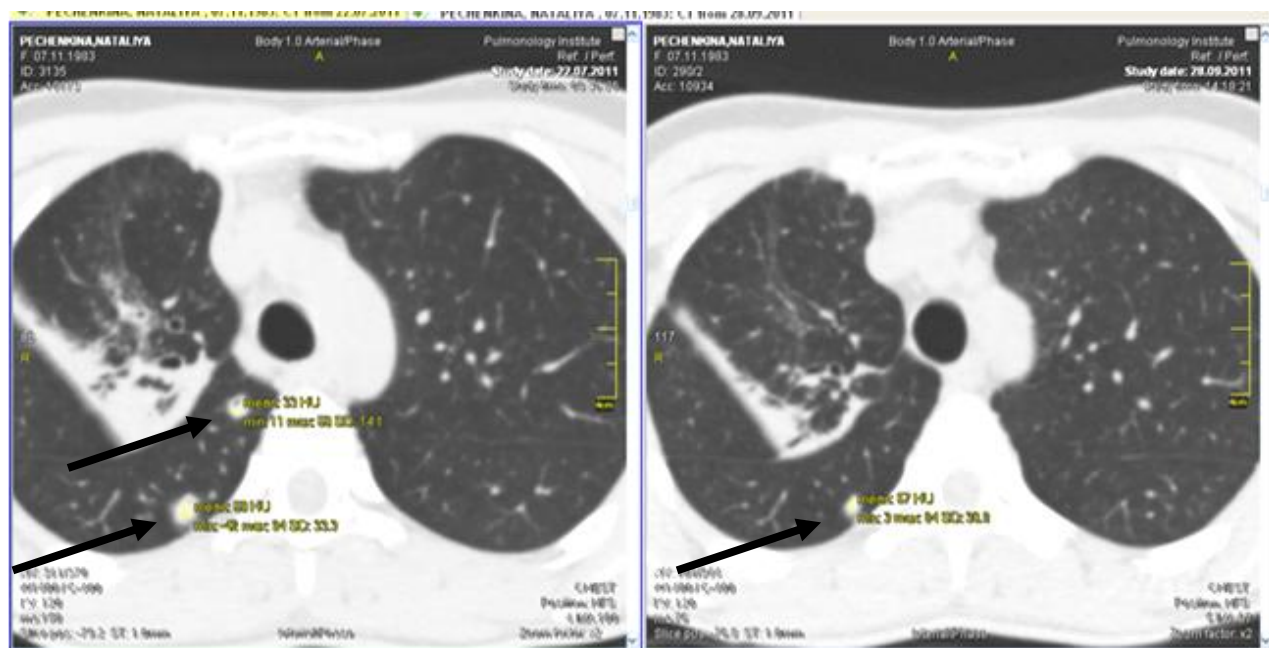


Рис. 4.5. Аксиальні зрізи КТ хворого Р. до початку лікування (зліва) та після ІФ АМБТ (зправа) з даними денситометричних показників (стрілками вказані вогнища)

На рис. 4.5 зліва на вихідному обстеженні відзначено два вогнища, з різною щільністю на вимірюваній площі. Більше вогнище має середню щільність 50 HU, мінімальну щільність – (- 42) HU, максимальну – 84 HU, стандартне відхилення щільності – (- 33,3) HU. Менше вогнище має середню щільність 30 HU, мінімальну щільність – 11 HU, максимальну – 50 HU, стандартне відхилення щільності – 14,1 HU. Таким чином, ці два вогнища значно відрізняються за своєю морфологічною структурою, що знаходить своє відображення в різниці щільності. Більше вогнище за своєю структурою значно щільніше, але його структура неоднорідна, включає ділянки з низькою та високою щільністю. Менше вогнище

має середню щільність нижчу та більш однорідне за щільністю. В ньому відсутні ділянки з високою щільністю, тобто вогнища знаходяться на різних фазах розвитку, і в меншому вогнищі ще не розпочалося відкладення кальцію. При контрольному обстеженні через 2 міс., яке представлено зправа, видно, що верхнє менше вогнище розсмокталось повністю, а більше нижнє вогнище лише незначно зменшилось в розмірах та зростає його середня щільність до 57 HU, мінімальна щільність зростає до 3 HU, максимальна до 94 HU, стандартне відхилення щільності зменшилось до 30,8 HU, тобто вогнище стало щільнішим та одноріднішим по морфологічній структурі.

Використання програми DICOM VIEVER PHILIPS дозволяє створювати таблиці щільності одного вогнища та їх документувати. Проведені денситометричні виміри, які представлені на рис. 4.5, дозволяють об'єктивізувати отримані результати досліджень, проводити їх аналіз, оцінювати динаміку вогнищ в процесі лікування.

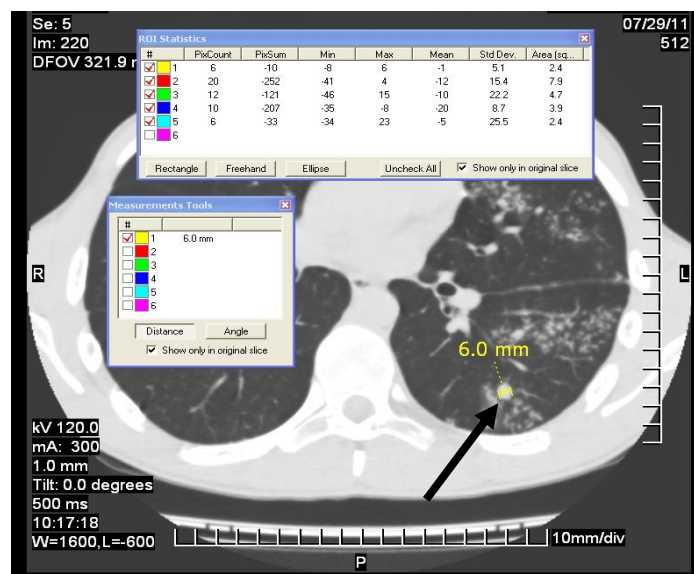


Рис. 4.6. Аксиальний зріз КТ хворого С. з дайком-в'ювером DICOM VIEVER PHILIPS та таблицями денситометричних показників вогнища нижньої частки лівої легені хворого (вогнище вказано стрілкою).

На рис 4.7. представлена динаміка вогнищевих змін хворого С.

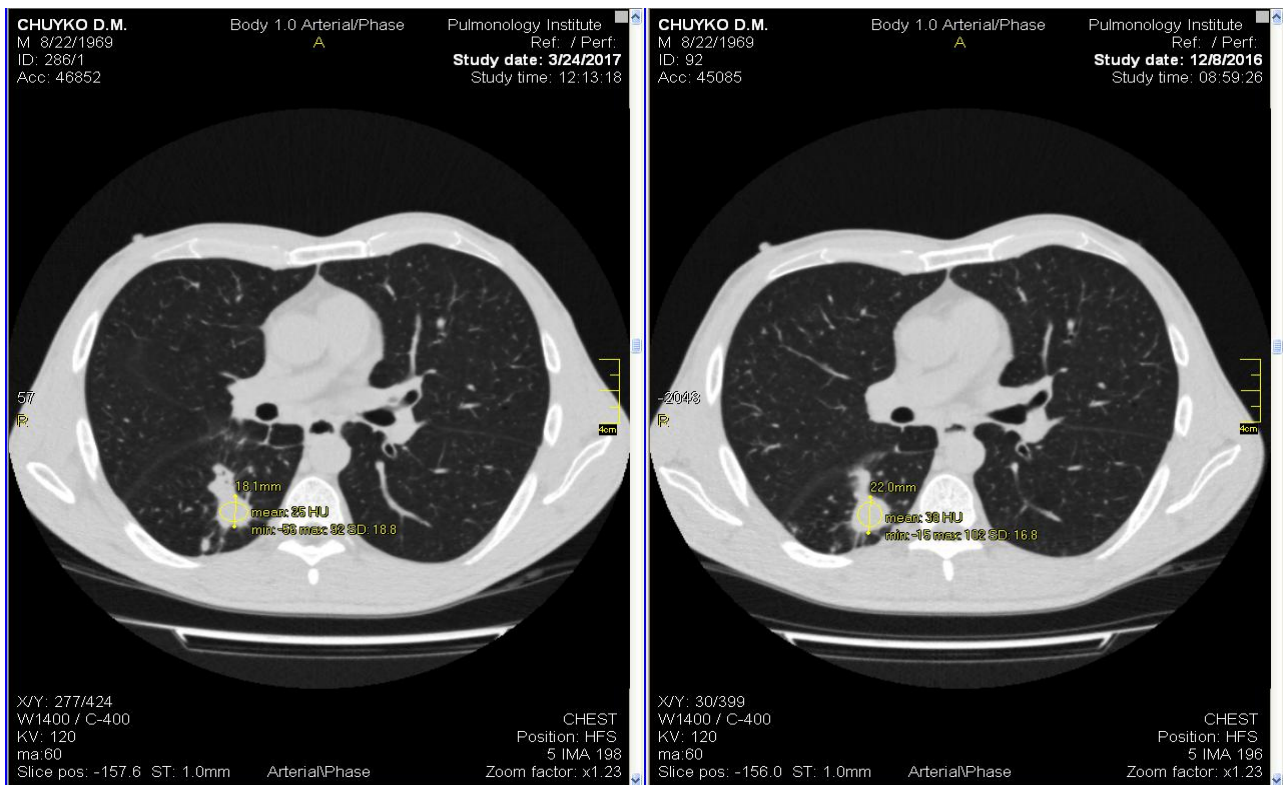


Рис. 4.7. Аксіальні зрізи КТ ОГП хворого С. Зліва – вихідне обстеження, справа – контроль після завершення інтенсивної фази лікування

Як видно з даних рис. 4.7, розміри утворення зменшились з 22,0 мм до 18,1 мм, а середнє значення щільності зменшилось з 38 HU до 25 HU, зросло мінімальне значення щільності та зменшилось максимальне, що вказує на процеси розсмоктування патологічного утворення.

На рис. 4. 8. представлено аксіальні зрізи КТ ОГП хворої Г. Як видно з даного рисунка, розміри утворення залишаються без змін, середнє значення щільності зросло з 34 HU до 63 HU, зменшилось мінімальне значення щільності та зросло максимальне значення щільності. Така динаміка показників вказує на ущільнення та кальцинацію утворення.

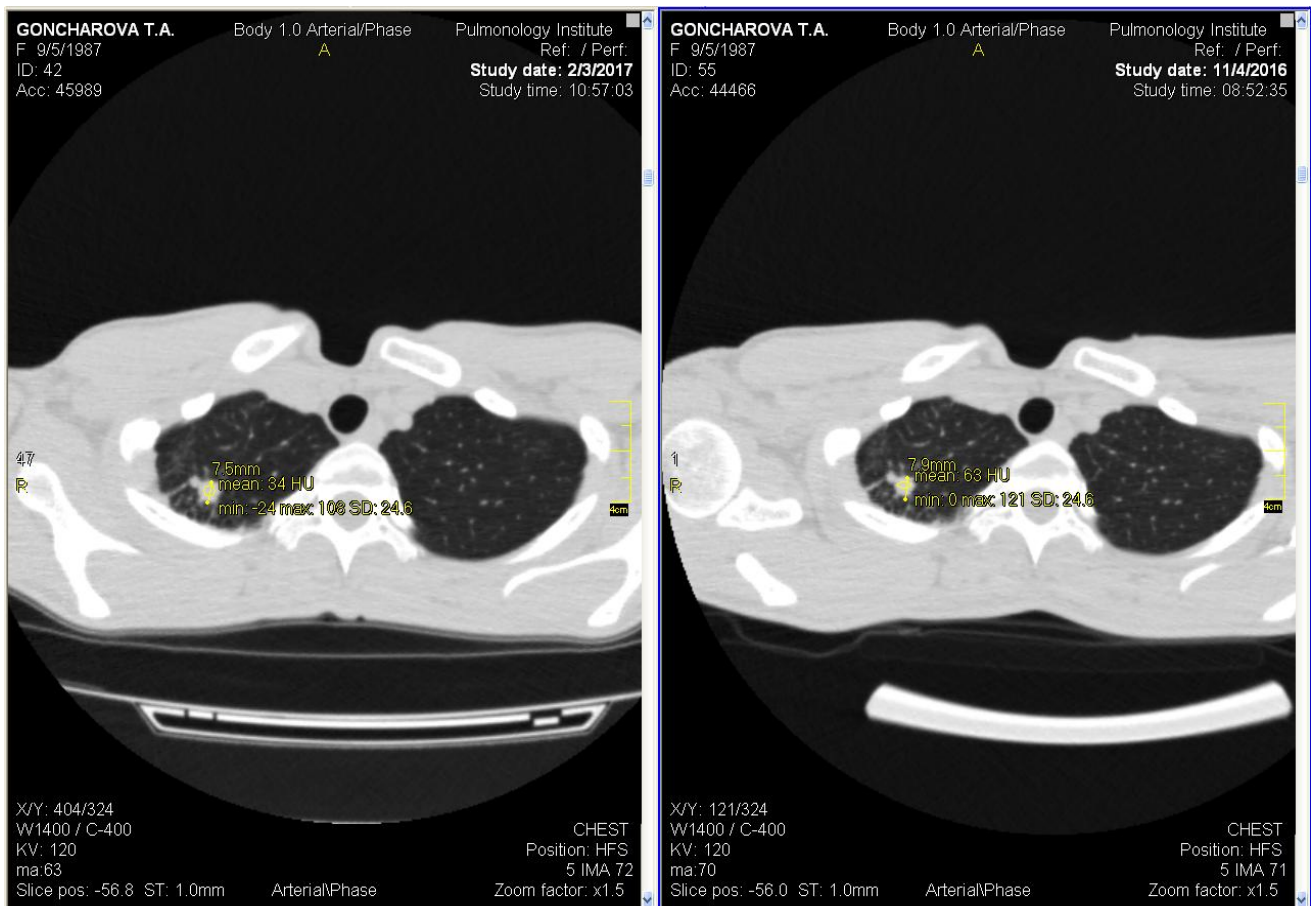


Рис. 4. 8. Аксіальні зрізи КТ ОГП хворої Г. Зправа – вихідне обстеження, зліва – контроль після завершення інтенсивної фази лікування.

Прикладом динаміки денситометричних показників вогнищевих змін у віддаленому періоді після завершення інтенсивної фази лікування хворих на чутливий ВДТЛ може бути приклад хворої М. аксіальні зрізи КТ з денситометричними показниками якої представлено на рис. 4.9.

Як видно з даних рис. 4.9, вихідне середнє значення щільності вогнища становило 117, що відповідає щільності губчатої частини кістки та вказує на кальцинацію. Майже через рік розміри вогнища зросли з 15,3 мм до 16,3 мм а середнє значення щільності знизилось з 117 HU до 113 HU , а максимальнє значення щільності зросло з 334 до 447 HU, стандартнє відхилення щільності знизилось з 65,1 до 33,4. Не дивлячись на те, що дещо збільшились розміри вогнища, значнє зростання максимального значення щільності та зниження стандартного відхилення вказує на подальше кальцинування вогнища, та що його структура стає одноріднішою.

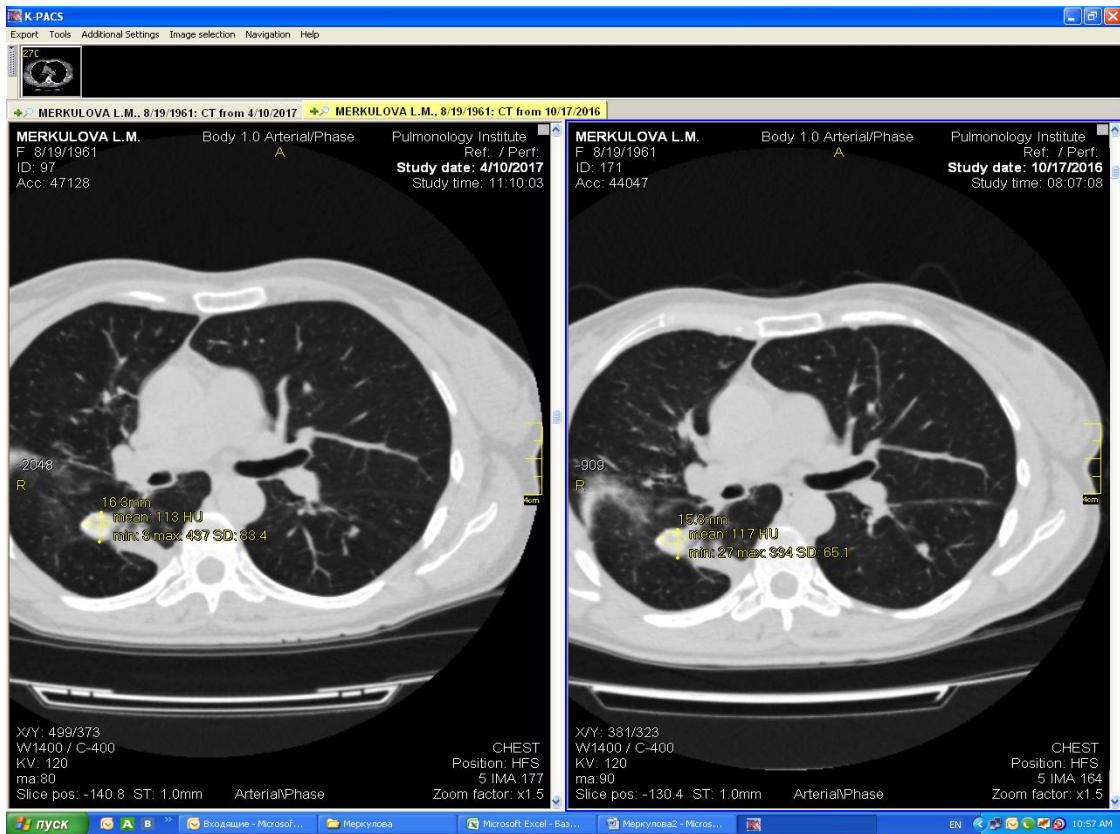


Рис. 4.9. Аксіальні зрізи КТ хворої М. через рік після завершення інтенсивної фази лікування з денситометричними показниками та розмірами (зправа-вихідне обстеження, зліва-контрольне)

Таким чином встановлено наступне.

1. Після ІФ антимікобактеріальної терапії у хворих на чутливий ВДТЛ розсмокталися 4 (9,7 %) вогнища, 11 (26,8 %) розпочали ущільнюватись, а 26 (63,4 %) вогнищ мали тенденцію до розсмоктування.

2. У хворих з групи ВДТЛ після завершення інтенсивної фази лікування середнє значення щільності знизилось з $(18,8 \pm 16,9)$ HU до $(-9,3 \pm 37,2)$ HU, що вказує на переважання процесів розсмоктування вогнищ у хворих на ВДТЛ.

3. Після закінчення основного курсу лікування 65,4 % вогнищ, які мали тенденцію до розсмоктування, після завершення ІФ лікування розсмоктались, а 34,6 % - ущільнились. Вогнища з тенденцією до ущільнення після ІФ лікування по закінченні основного курсу лікування кальцинувались.

4. Комп'ютерна денситометрія вогнищевих змін при туберкульозі легень є інформативним методом оцінки ефективності лікування і дозволяє об'єктивно оцінювати та порівнювати різні методи і схеми антимікобактеріальної терапії.

5. Для правильної оцінки динаміки вогнищевих змін необхідно враховувати не лише динаміку розмірів утворень легень, а оцінювати також і динаміку сенситометричних показників (середнього, максимального, мінімального значень та стандартного відхилення)

Матеріали цього розділу відображені в наступних публікаціях:

1. Линник М. І., Аврамчук О. В., Старічек Г. В. Комп'ютерна денситометрія в оцінці основного курсу антимікобактеріальної терапії у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018. №1. С. 58-63 (*Дисертанткою здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів*). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем *Google Scholar, Science Index*.

2. Клінічна ефективність стандартизованих режимів хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. / О. А. Ткач та ін. Матеріали науково-практичної щорічної 9-ої конференції приуроченої до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». Львів. Випуск 9. 2012. С. 76-79.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ДЕНСИТОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ ПІСЛЯ ЗАВЕРШЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ФАЗИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ПОРІВНЯННІ З ЧУТЛИВИМ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ

5.1. Оцінка результатів інтенсивної фази лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень на основі комп'ютерної денситометрії

З метою виконання завдання 3 «Виявити особливості динаміки денситометричних показників комп'ютерної томографії після завершення інтенсивної фази лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень в порівнянні з чутливим ВДТЛ» був проведений аналіз даних комп'ютерної томографії 22 хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень в терміні інтенсивної фази лікування 2 місяці, які перебували на стаціонарному лікуванні в НІФП НАМНУ. Хворим проводилась вихідна і контрольні КТ після завершення ІФ хіміотерапії та основного курсу лікування. Отримані результати динаміки денситометричних показників хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень порівнювали з відповідними для групи хворими на чутливий ВДТБ легень.

Вихідні значення денситометричних показників вогнищ хворих на чутливий ВДТЛ та хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень представлено в табл. 5.1.

Як видно з даних табл. 5.1, вихідні середні рівні денситометричних показників вогнищ хворих обох груп статистично достовірно не відрізнялись, та становили $(18,8 \pm 16,9)$ і $(24,4 \pm 22,9)$ HU відповідно, що дозволило порівняти дані групи хворих ($p > 0,05$).

Таблиця 5.1

Вихідні рівні значень денситометричних показників вогнищ хворих на чутливий ВДТЛ та хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень

| Показник | Хворі на чутливий ВДТЛ (n = 41) | Хворі на хіміорезистентний ТБ (n = 22) |
|-----------------------|------------------------------------|---|
| | М ± m | М ± m |
| Щільність вогнищ (НУ) | 18,8 ± 16,9 | 24,4 ± 22,9 |

Динаміка середніх значень денситометричних показників вогнищ у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень після завершення інтенсивної фази лікування представлена на рис. 5.1.

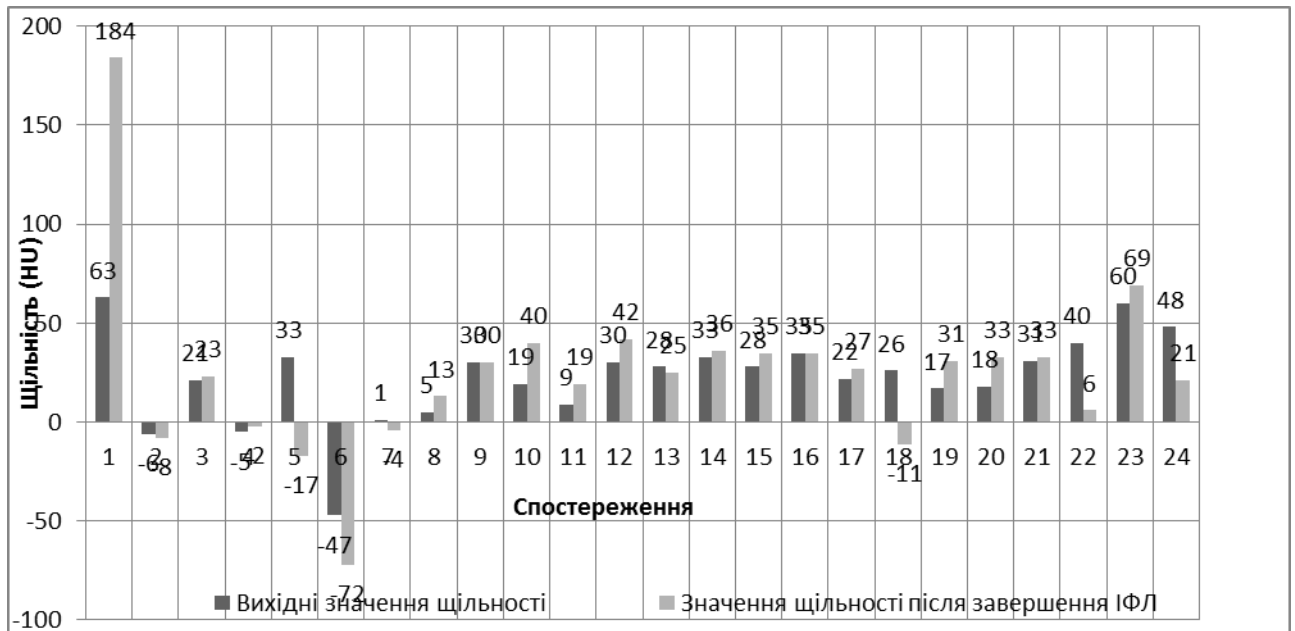


Рис. 5.1. Динаміка денситометричних показників вогнищ у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень після завершення інтенсивної фази лікування

З даних рис. 5.1, видно, що динаміка рівнів денситометричних показників досліджуваних вогнищевих змін у хворих на хіміорезистентний туберкульоз

легень після завершення інтенсивної фази лікування була різнонаправленою. У деяких вогнищ щільність зросла. Така динаміка вказує на ущільнення вогнищ. Рівні денситометричних показників інших вогнищ залишилось без змін, у деяких вогнищ щільність знизилась. Якщо така динаміка щільності вогнищ спостерігається на тлі зменшення їх розмірів, то це вказує на їх тенденцію до розсмоктування. Така ж тенденція може спостерігатись та тлі збільшення розмірів вогнищ, що вказує на прогресування специфічного запального процесу та неефективність антимікобактеріальної терапії.

Динаміка вогнищ хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень після закінчення ІФ хіміотерапії представлена на табл.5.2

Таблиця 5.2

Динаміка вогнищ хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень після закінчення ІФ хіміотерапії

| Результат | Хворі на хіміорезистентний туберкульоз легень (n=22) | |
|------------------------------------|---|------|
| | абс. | % |
| Відсутність динаміки вогнищ | 2 | 8,3 |
| Тенденція до ущільнення вогнищ | 14 | 62,2 |
| Тенденція до розсмоктування вогнищ | 6 | 29,2 |

З даних табл. 5.2 видно, що більшість вогнищ у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень (62,2 %) мали тенденцію до ущільнення, 29,2 % вогнищ мали тенденцію до розсмоктування і лише у 8,3 % вогнищ динаміка щільності була відсутня.

Динаміка середніх значень щільності вогнищ хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень після завершення інтенсивної фази лікування представлена в табл. 5.3.

Динаміка середніх значень щільності вогнищ хворих групи на хіміорезистентний туберкульоз легень після завершення інтенсивної фази лікування (n=22)

| Показник | Вихідне значення | Після завершення ІФ |
|----------------|------------------|---------------------|
| Щільність (НУ) | (24,4 ± 22,9) | (24,5 ± 43,7) |

З даних табл. 5.3, видно, що після завершення інтенсивної фази лікування в групі хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень середнє значення щільності практично не змінилось, але значно зросло стандартне відхилення щільності, що вказує на значну неоднорідність денситометричних показників досліджуваних вогнищ. Це пов'язано з тим, що вогнища збільшують або зменшують свою щільність від позитивних значень до негативних, залежно від динаміки специфічного запального процесу і це нівелює різницю в середньому значенні щільності.

5.2. Порівняння результатів інтенсивної фази лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень та чутливий ВДТЛ на основі комп'ютерної денситометрії

В табл. 5.4 представлено вихідні значення денситометричних показників вогнищ хворих на чутливий ВДТЛ та хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень.

Як видно з даних табл. 5.4, вихідні рівні денситометричних показників вогнищ хворих обох груп достовірно не відрізнялись та становили (18,8 ± 16,9) і (24,4 ± 22,9) НУ відповідно, що дозволило порівняти дані групи хворих.

Таблиця 5.4.

Вихідні значення денситометричних показників вогнищ хворих на ВДТЛ та хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень

| Показник | Хворі на ВДТЛ (n = 41) | Хворі на хіміорезистентний ТБ (n = 23) |
|-----------------------|------------------------|--|
| | M ± m | M ± m |
| Щільність вогнищ (НУ) | 18,8 ± 16,9 | 24,4 ± 22,9 |

Динаміка середніх значень щільності вогнищ хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень після завершення інтенсивної фази лікування представлена в табл. 5.5.

Таблиця 5.5.

Динаміка середніх значень щільності вогнищ хворих групи на хіміорезистентний туберкульоз легень після завершення інтенсивної фази лікування

| Показник | Вихідне значення | Після завершення ІФ |
|----------------|------------------|---------------------|
| Щільність (НУ) | (24,4 ± 22,9) | (24,5 ± 43,7) |

З даних табл. 5.5, видно, що після завершення інтенсивної фази лікування групи хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень значної динаміки середніх значень денситометричних показників не спостерігалось.

В зв'язку з тим, що динаміка щільності вогнищ є різнонаправленою, то для правильної оцінки результатів лікування необхідно аналізувати окремо динаміку вогнищ високої щільності (вище 0,0±5,0 НУ) та вогнищ низької щільності (нижче 0,0±5,0 НУ) у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень після завершення інтенсивної фази лікування.

Динаміка рівнів денситометричних показників вогнищ високої щільності хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень представлена на рис. 5.2.

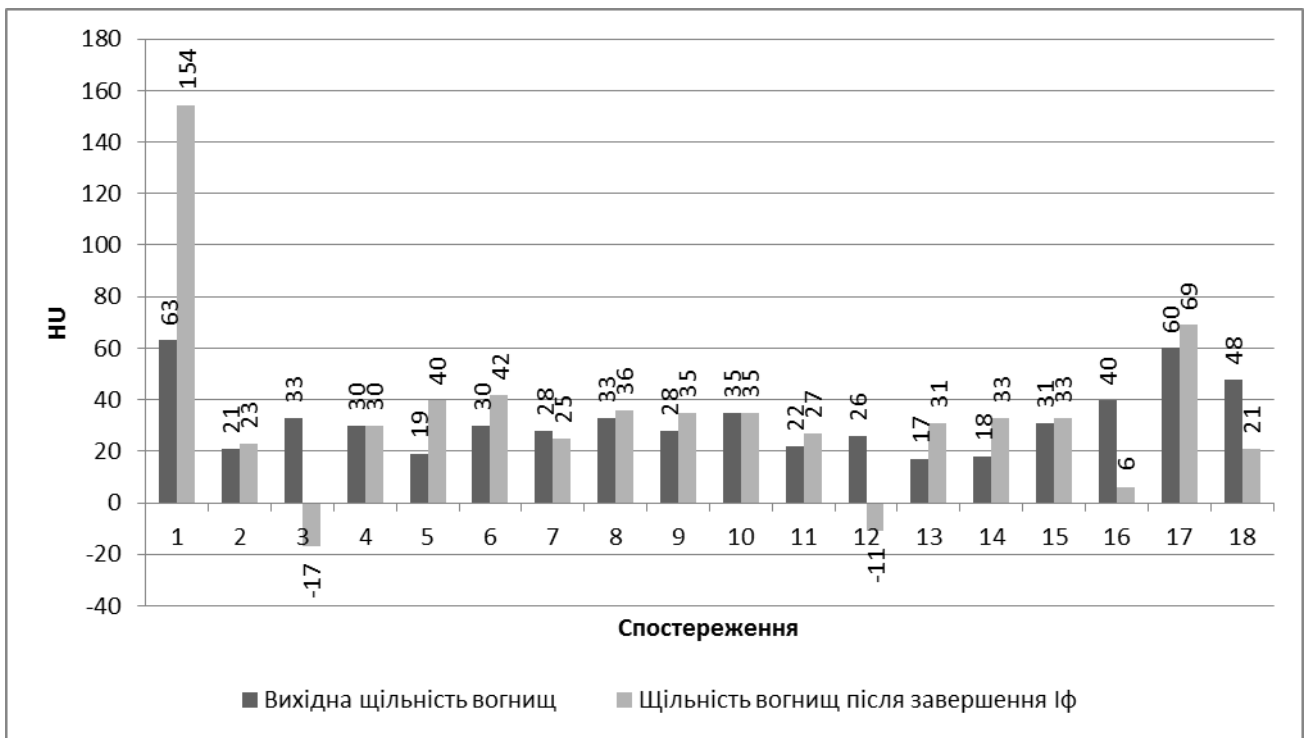


Рис. 5.2. Динаміка рівнів денситометричних показників вогнищ високої щільності у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень

З даних рис. 5.2, видно, що у більшості вогнищ спостерігалось зростання рівня показника щільності вогнищ. У декількох вогнищах відбулося зниження щільності нижче 0,0 HU, що вказує на неефективність антимікобактеріальної терапії та потребує її корекції, або вони розсмоктуються, на що може вказувати зменшення їх розмірів.

Таблиця 5.6

Динаміка вогнищ високої щільності у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень (n=18)

| Динаміка вогнищ | Кількість вогнищ |
|--------------------------------|------------------|
| Зростання щільності | 11(61,1 %) |
| Зниження щільності | 5 (27,8 %) |
| Відсутність динаміки щільності | 2 (11,1 %) |

З даних табл. 5.6, видно, що після завершення інтенсивної фази лікування групи хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень у 61,1 % вогнищ високої щільності відбулося зростання рівнів показників щільності, у 27,8 % - зниження щільності, у 11,1 % - динаміка щільності була відсутня.

Динаміка денситометричних показників вогнищ низької щільності у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень після завершення інтенсивної фази лікування представлена на рис. 5.3.

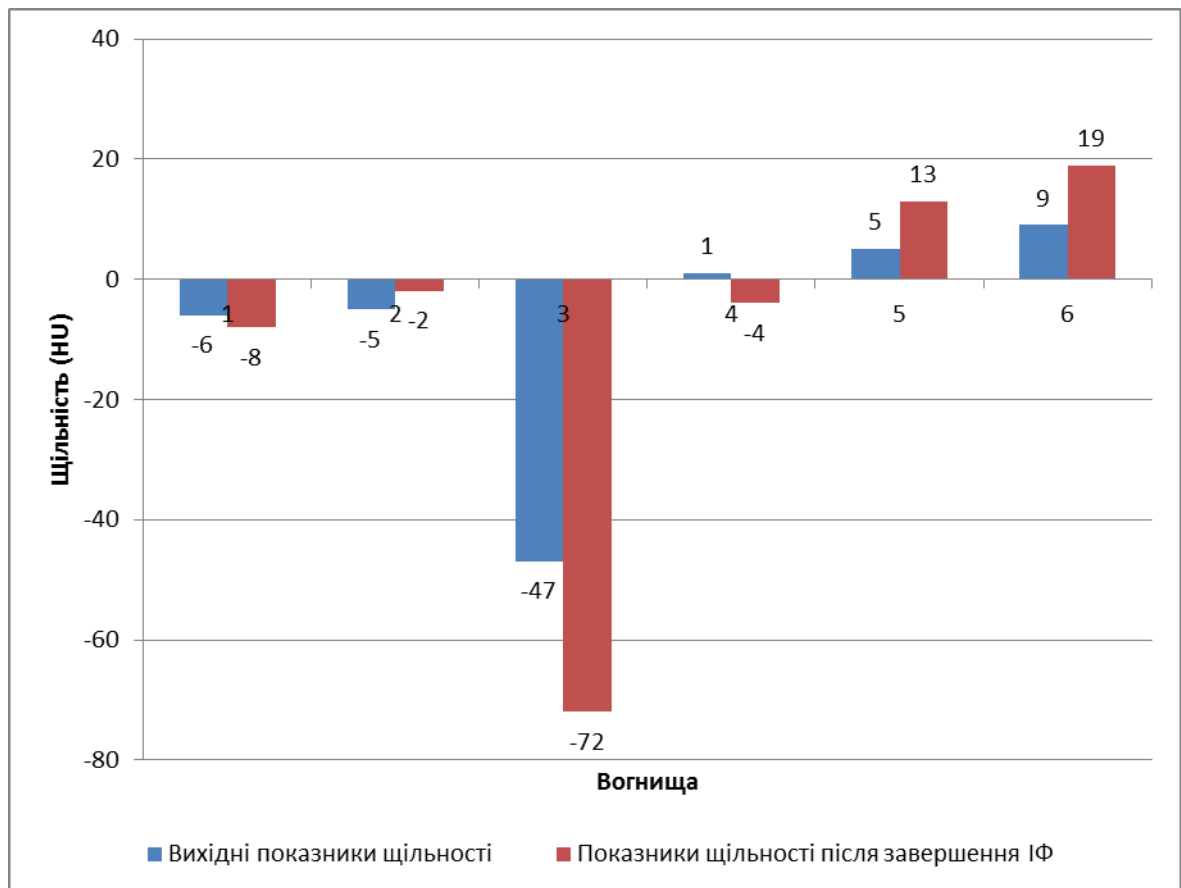


Рис. 5.4. Динаміка рівнів щільності вогнищ низької щільності у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень після завершення ІФ лікування

З даних рис. 5.4, видно, що у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень після завершення ІФ лікування жодне з вогнищ низької щільності не розсмокталось. Лише половина вогнищ (3) мають тенденцію до розсмоктування, на що вказує зниження їх щільності, а решта вогнищ ущільнилась.

Порівняння динаміки вогнищ хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень та на чутливий ВДТЛ представлено в табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Динаміка вогнищ у хворих на чутливий ВДТБ та хіміорезистентний туберкульоз легень після закінчення ІФ хіміотерапії

| Показники | Хворі на хіміорезистентний туберкульоз легень (n=24) | Хворі на ВДТЛ (n=41) |
|------------------------------------|--|----------------------|
| | % | % |
| Розсмоктування вогнищ | 0 | 9,7 |
| Тенденція до ущільнення вогнищ | 62,2 | 26,8* |
| Тенденція до розсмоктування вогнищ | 29,2 | 63,4* |
| Відсутність динаміки | 8,3 | 0 |

Примітка: * - статистично підтвержені відмінності між показниками груп порівняння ($p < 0,01$).

З даних табл. 5.6, видно, що є достовірна різниця в результатах інтенсивної фази лікування в порівнюваних групах. Так, у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень більшість вогнищ (62,2 %) ($p < 0,01$) мають тенденцію до ущільнення, а у хворих з чутливим ВДТЛ більшість вогнищ (63,4 %) ($p < 0,01$) мають тенденцію до розсмоктування.

Порівняння денситометричних показників вогнищ у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень та ВДТБ після ІФ хіміотерапії представлено в табл. 5.7.

З даних табл. 5.7, видно, що після завершення ІФ АМБТ значення денситометричних показників достовірно відрізняються в порівнюваних групах хворих - $(24,5 \pm 43,7)$ НУ у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень проти $(1 \pm 40,5)$ НУ у хворих на чутливий ВДТБ ($p < 0,01$).

Таблиця 5.7

Денситометричні показники вогнищ хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень та чутливий ВДТБ після ІФ хіміотерапії

| Показник | Групи хворих | |
|-----------------------|---|----------------------|
| | Хворі на хіміорезистентний туберкульоз (n=24) | Хворі на ВДТЛ (n=41) |
| | M ± m | M ± m |
| Щільність вогнищ (НУ) | 24,5 ± 43,7 | 1,0 ± 40,5* |

Примітка: * - статистично підтвержені відмінності між показниками груп порівняння ($p < 0,01$).

Таким чином, можна стверджувати, що є значна різниця денситометричних показників після завершення інтенсивної фази лікування у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень та чутливий ВДТБ, що необхідно враховувати при оцінці результатів лікування.

Проведення оцінки динаміки результатів лікування хворих на чутливий ВДТЛ можна продемонструвати на конкретних прикладах обстеження хворих (рис. 5.5)

На рис. 5.5 зліва на вихідному обстеженні відзначено два вогнища, з різною щільністю на вимірюваній площі. Більше вогнище має середню щільність 50 од. НУ, мінімальну щільність – 42 НУ, максимальну – 84 НУ, та стандартне відхилення щільності – 33,3. Менше вогнище має середню щільність 30 од. НУ, мінімальну щільність – 11 НУ, максимальну – 50 НУ, та стандартне відхилення щільності – 14,1. Таким чином, ці два вогнища значно відрізняються по своїй морфологічній структурі, що знаходить своє відображення в різниці щільності. Більше вогнище по своїй структурі значно щільніше, але його структура неоднорідна включає ділянки з низькою та високою щільністю. Менше вогнище має середню щільність нижчу, та більш однорідне по щільності. В ньому відсутні ділянки з високою щільністю, тобто вогнища знаходяться на різних фазах розвитку, і в меншому вогнищі ще не розпочалося відкладення кальцію. При контрольному обстеженні через 2 місяці, яке представлено справа, видно, що

верхнє менше вогнище розсмокталось повністю, а більше нижнє вогнище лише незначно зменшилось в розмірах та зросла середня щільність до 57 од. НУ, мінімальну щільність зросла до 3 НУ, максимальна до 94 НУ, та стандартне відхилення щільності зменшилось до 30,8 од. НУ, тобто вогнище стало щільнішим та однороднішим по морфологічній структурі.

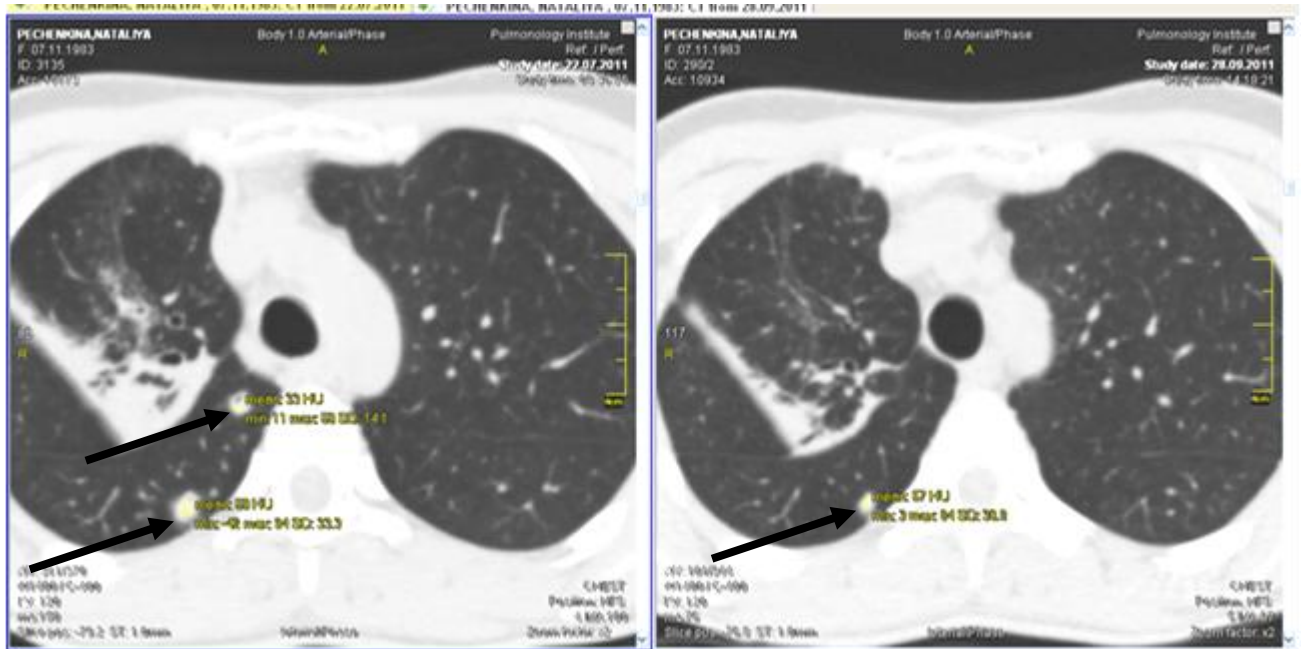


Рис. 5.5. Аксіальні зрізи КТ хворого Р. до початку лікування (зліва) та після інтенсивної фази хіміотерапії з даними денситометричних показників (стрілками вказані вогнища).

Іншим варіантом перебігу запального процесу яким необхідно керуватись для оцінки ефективності лікування, може бути приклад хворого С. який приведено на рис. 5.6.

З рис. 5.6 зліва на вихідному вихідному зрізі КТ відзначено вогнище що має середню щільність -20 од. НУ, мінімальну щільність - -77, максимальну – -5 НУ, та стандартне відхилення щільності -5 НУ. Такі показники відповідають високій активності специфічного запального процесу. При контрольному обстеженні через 2 місяці, яке представлено зправа, видно, що м'які вогнищеві зміни білатерально незначно розсмоктались, а вогнище своїх розмірів не змінило.

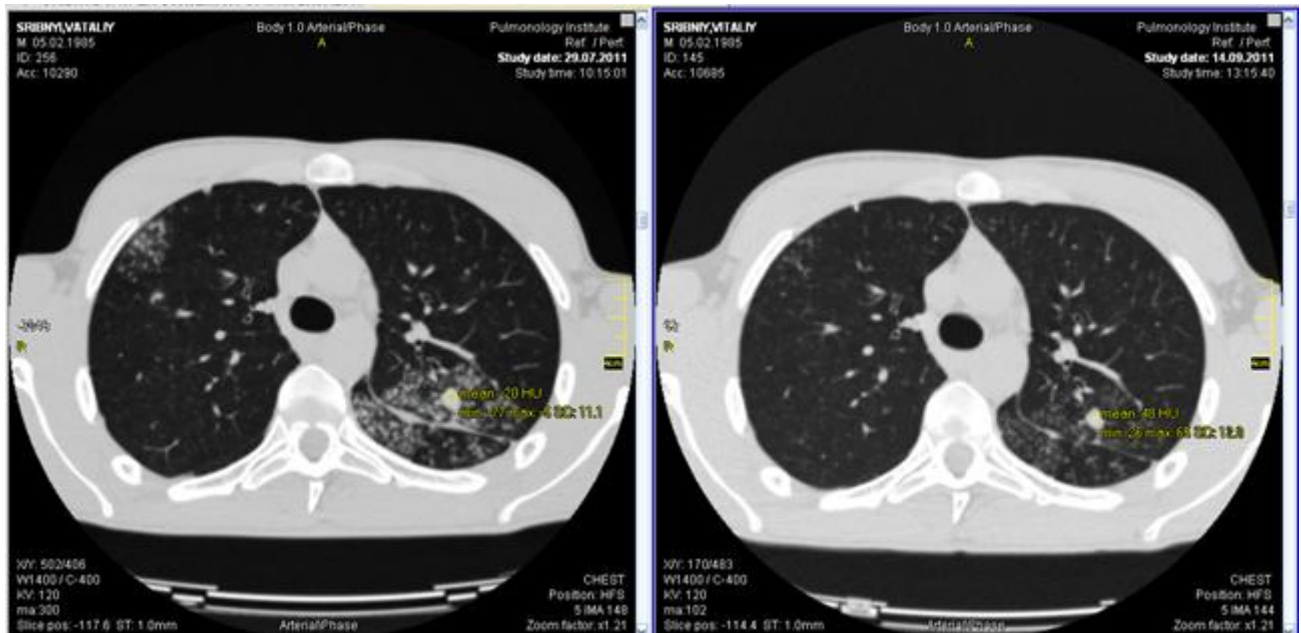


Рис. 5.6 Аксіальні зрізи КТ хворого С. Зліва – вихідне обстеження, зправа – контроль після завершення інтенсивної фази лікування.

Необхідно відзначити, що при звичайному рентгенологічному дослідженні м'які дрібновогнищеві зміни не виявляються, а при контрольному обстеженні розміри виділеного вогнища не змінилися. При аналізі оглядових рентгенограм це може привести до неправильної інтерпретації отриманого результату лікування. Проведений аналіз денситометричних показників показав, що вогнище має середню щільність 48 HU, мінімальну щільність 26 HU, максимальну – 65 HU, та стандартне відхилення щільності 12,8, тобто у вогнищі відбулися значні морфологічні зміни, що привели до значного його ущільнення, зникнення інфільтративних змін, та розпочалась кальцинація вогнища, на що вказує поява ділянок зі щільністю понад 60 HU. Такі денситометричні показники відповідають низькій активності специфічного запального процесу, та початку процесу кальцинації вогнища.

Таким чином проведення денситометрії дозволило в даному випадку довести високу ефективність інтенсивної фази лікування. При проведенні контрольної КТ після завершення основного курсу лікування встановлено що вогнище кальцинувалось.

Отже, на основі проведеного дослідження встановлено, що є достовірна різниця в результатах інтенсивної фази лікування в порівнюваних групах. Так, у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень більшість вогнищ (62,2 %) ($p < 0,01$) мають тенденцію до ущільнення, а у хворих з чутливим ВДТЛ більшість вогнищ (63,4 %) ($p < 0,01$) мають тенденцію до розсмоктування.

Доведено, що денситометричні показники після завершення інтенсивної фази лікування у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень значно відрізняються від показників при чутливому ВДТБ, що необхідно враховувати при оцінці результатів лікування.

Зниження щільності вогнищ, які не розсмоктовуються, вказує на неефективність антимікобактеріальної терапії та потребує її корекції

Матеріали цього розділу відображені в наступних публікаціях:

1. Линник М. І., Старічек Г. В. Результати лікування хворих на монополірезистентний туберкульоз легень та прогнозування рецидивів на основі комп'ютерної денситометрії. Український пульмонологічний журнал. 2018. №2. С. 15-18. *(Дисертанткою здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

2. Линник М. І., Аврамчук О. В., Старічек Г. В. Застосування комп'ютерної денситометрії для моніторингу результатів лікування хворих на монополірезистентний туберкульоз легень. Український пульмонологічний журнал 2018. №1. С. 54-58. *(Дисертанткою здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)) Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

3. Удосконалення навчальної програми з фтизіатрії та пульмонології в контексті євроінтеграційних процесів. / Л. І. Білозір та ін. Матеріали 5-го з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. Український пульмонологічний журнал. 2013 . №3 (81) додаток. С. 85-86.

РОЗДІЛ 6

ІНФОРМАТИВНІСТЬ ДЕНСИТОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ДЛЯ УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ, ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ОСНОВНОГО КУРСУ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ, ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА РИЗИКУ РОЗВИТКУ РЕЦИДИВІВ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

6.1. Інформативність денситометричних показників для удосконалення діагностики та встановлення активності специфічного запального процесу при вихідному обстеженні хворих

З метою виконання завдання 4 «Дослідити інформативність денситометричних показників для удосконалення діагностики, оцінки ефективності основного курсу антимікобактеріальної терапії» та завдання 5 «Розробити рекомендації щодо використання денситометричних показників для оцінки віддалених результатів та ризику розвитку рецидивів у хворих на туберкульоз легень» проведений аналіз даних денситометричних показників комп'ютерної томографії групи хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень та групи хворих на чутливий ВДТЛ, які перебували на стаціонарному лікуванні в НІФП НАМНУ та аналізувались в попередніх розділах.

На рис. 6.1 представлено вихідні значення щільності вогнищ хворих з чутливим ВДТЛ та рівні денситометричних показників, які відповідають низькій, помірній та високій активності специфічного запального процесу в легенях.

Як видно з даних рис. 6.1, вихідні рівні щільності вогнищ у хворих на чутливий ВДТБ відображають різні фази перебігу специфічного запального процесу. Деякі вогнища мали щільності, які відповідають регресу захворювання, інші вогнища мали помірну або високу активність специфічного запального процесу.

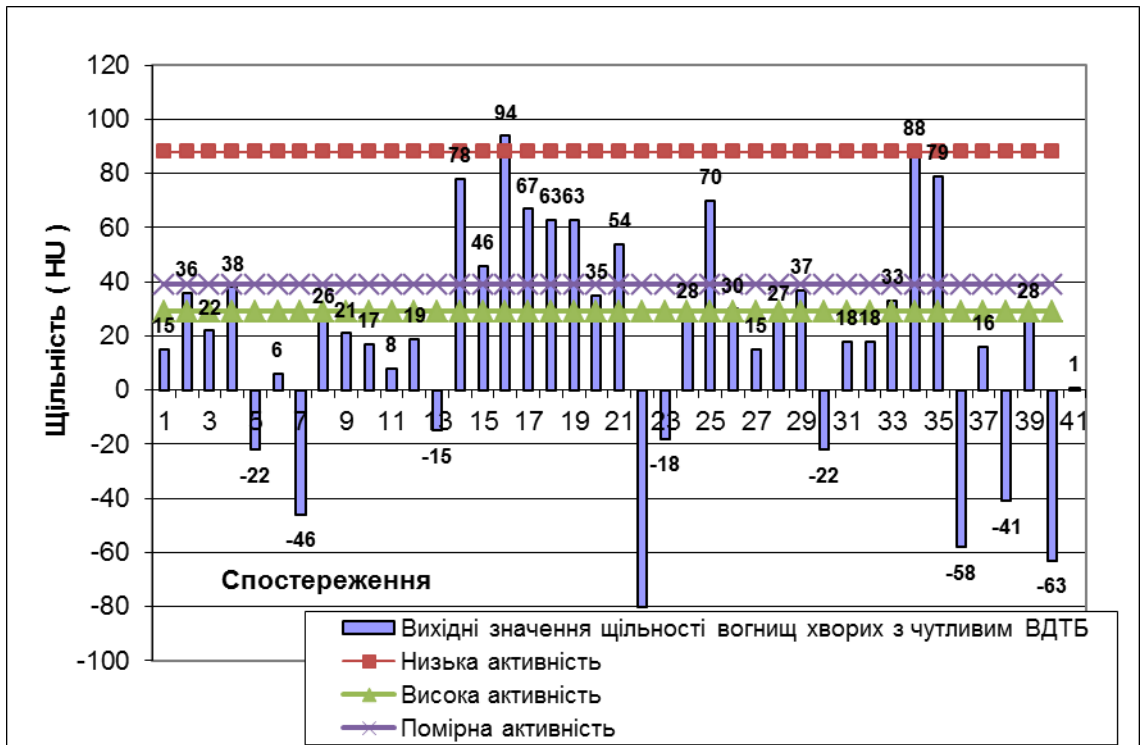


Рис. 6.1. Вихідні значення щільності вогнищ у хворих на чутливий ВДТЛ та рівні денситометричних показників при низькій, помірній та високій активності специфічного запального процесу

Таким чином, вже при первинному обстеженні хворих денситометрія вогнищ дозволяла уточнити діагноз та встановити активність специфічного запального процесу.

Кількість хворих на чутливий ВДТЛ залежно від активності специфічного запального процесу представлено в табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Кількість хворих на чутливий ВДТЛ залежно від активності специфічного запального процесу (n=41)

| Активність запального процесу | Кількість хворих |
|-------------------------------|------------------|
| Низька активність | 8 (19,5 %) |
| Помірна активність | 11 (26,8 %) |
| Висока активність | 22 (53,7 %) |

Як видно з даних табл. 6.1, у 8 (19,5 %) хворих із 41, щільність вогнищ відповідала низькій активності специфічного запального процесу, що відповідає фазі регресу захворювання. Решта 33 (80,5 %) хворих мали вогнища з помірною або високою активністю процесу.

На рис. 6.2 представлено вихідні значення щільності вогнищ у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень та рівні денситометричних показників, які відповідають низькій, помірній та високій активності специфічного запального процесу в легенях.

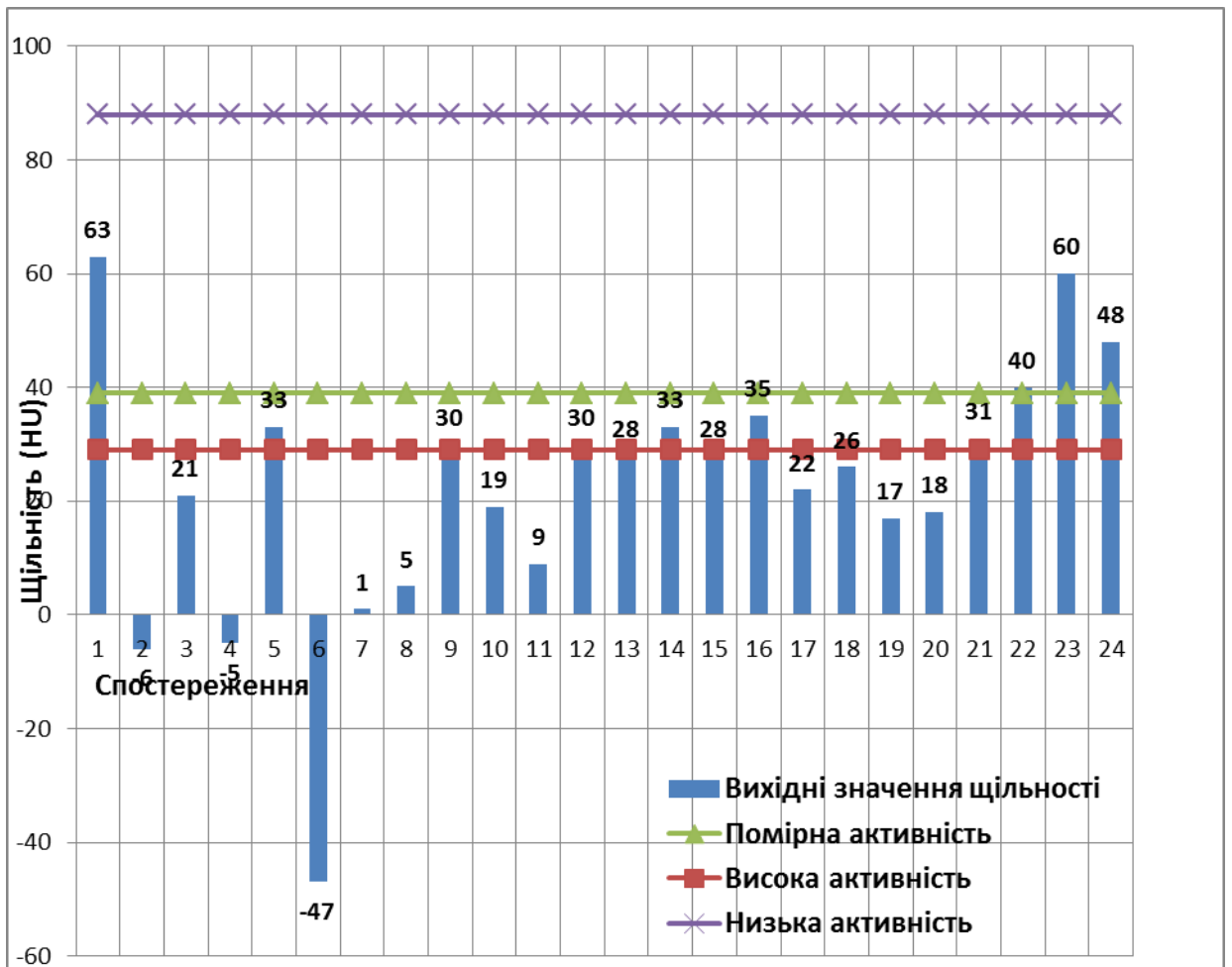


Рис. 6.2 Вихідні значення щільності вогнищ хворих на хіміорезистентним туберкульозом легень та рівні денситометричних показників, які відповідають низькій, помірній та високій активності специфічного запального процесу в легенях.

Як видно з даних рис. 6.2, вихідні рівні щільності вогнищ у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень відображають різні фази перебігу специфічного запального процесу. Практично відсутні вогнища з щільністю, яка відповідає регресу захворювання. Більшість вогнищ має щільності які відповідають високій активності специфічного запального процесу.

Кількість хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень залежно від активності специфічного запального процесу представлено в табл. 6.2.

Таблиця 6.2

Кількість хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень залежно від активності специфічного запального процесу (n=24)

| Активність запального процесу | Кількість хворих n/% |
|-------------------------------|-------------------------|
| Низька активність | 2 (8,3 %) |
| Помірна активність | 4 (16,7 %) |
| Висока активність | 18 (75,0 %) |

Як видно з даних табл. 6.2, у 2 (8,3 %) хворих з 24, щільність вогнищ відповідала низькій активності специфічного запального процесу, що відповідає фазі регресу захворювання. У 4 (16,7 %) хворих були вогнища з помірною активністю, а у 18 (75,0 %) з високою активністю специфічного запального процесу. Таким чином, встановлено що переважна більшість хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень при вихідному обстеженні мала високу активність специфічного запального процесу.

6.2. Інформативність денситометричних показників для оцінки ефективності основного курсу антимікобактеріальної терапії, віддалених результатів та ризику розвитку рецидивів у хворих на туберкульоз легень.

Аналіз лише середніх значень щільності не дає інформації по детальній структурі вогнищ та процесів, які проходять в структурі вогнищ, тому при використанні комп'ютерної денситометрії для оцінки результатів лікування оцінювали динаміку значень мінімальної, максимальної щільності вогнищевих змін та динаміку стандартного відхилення щільності вогнищ. Їх динаміка відображає більш детально гістологічні зміни, які відбулися за період спостереження.

Результати комп'ютерної денситометрії вогнища хворого К у віддаленому періоді спостереження (через 1 рік після завершення основного курсу лікування) з оцінкою динаміки значень мінімальної, максимальної щільності вогнищевих змін та динаміки стандартного відхилення щільності представлені на рис. 6.3.

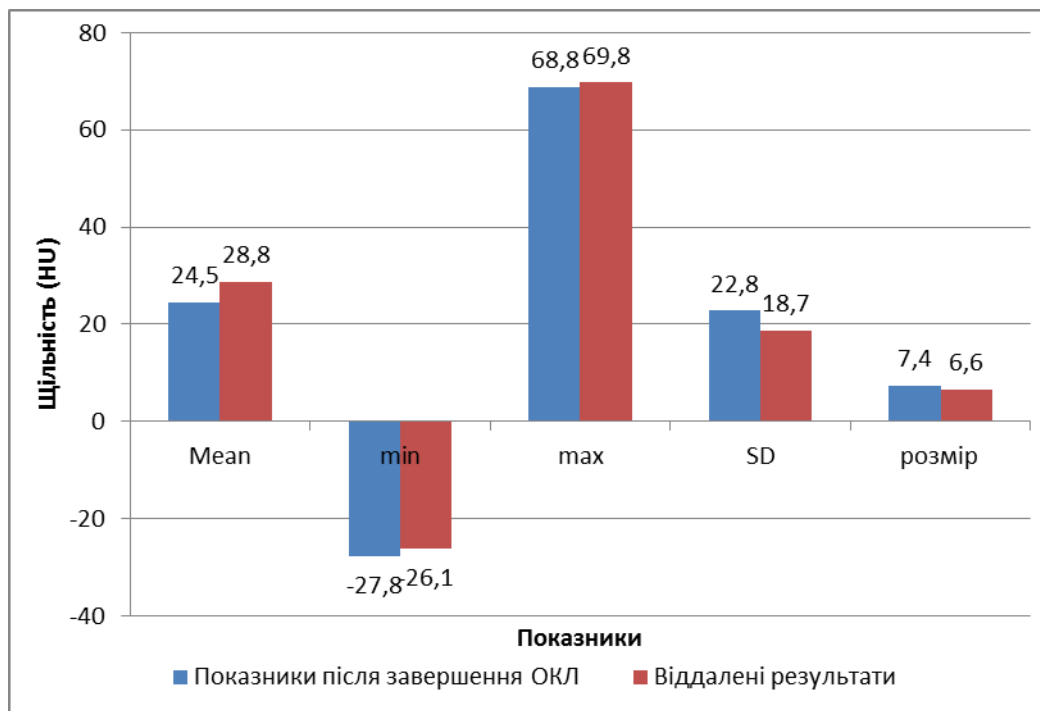


Рис. 6. 3. Результати комп'ютерної денситометрії вогнища хворого К. з хіміорезистентним ТБ через 1 рік після завершення основного курсу антимікобактеріальної терапії

Як видно з даних рис. 6.3, проведення денситометрії через рік після завершення лікування зафіксувало той факт, що середні значення щільності зросли, мінімальні значення щільності зменшились, стандартне відхилення та розміри зменшились.

Така динаміка денситометричних показників вказує на подальше ущільнення вогнища та спостерігається при сприятливому перебігу віддаленого періоду після завершення основного курсу лікування.

На рис. 6.4. представлено динаміку рівнів денситометричних показників у хворих з хіміорезистентним туберкульозом після завершення основного курсу лікування.

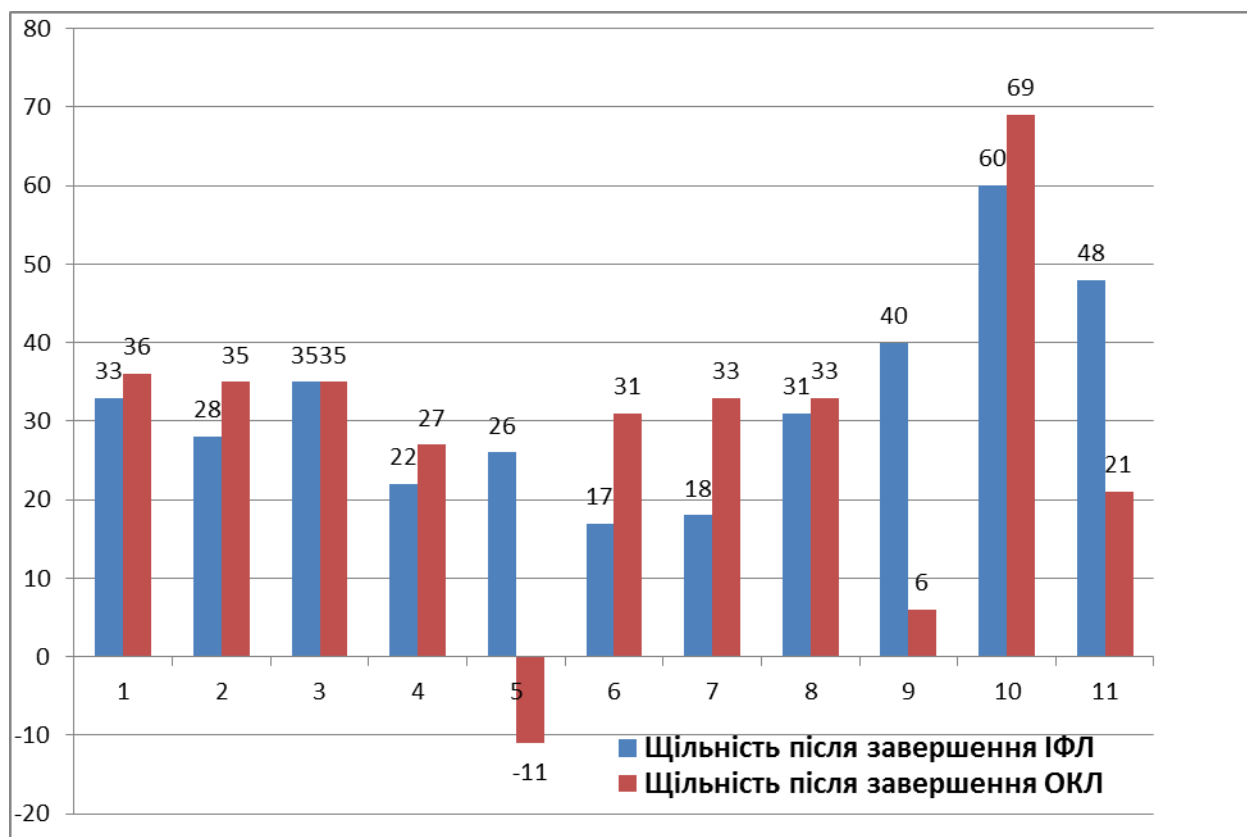


Рис. 6.4. Динаміка рівнів денситометричних показників у хворих на хіміорезистентний туберкульоз після завершення основного курсу лікування.

Як видно з даних рис. 6.4, у хворих на хіміорезистентний туберкульоз після завершення основного курсу лікування більшість вогнищ продовжувала ущільнюватись, на що вказує зростання середнього значення їх щільності. Однак у 3 вогнищах спостерігалось зниження середнього значення щільності, що

відповідає зростанню рівня активності специфічного запального процесу, або процесу розсмоктування вогнищ. Для детальної оцінки у таких хворих необхідно оцінювати динаміку розмірів вогнищ та показники мінімальної, максимальної щільності та стандартного відхилення.

Приклад ефективного лікування наведено на рис. 6.5, де представлені аксіальні зрізи КТ хворої К. після завершення інтенсивної фази та основного курсу лікування.

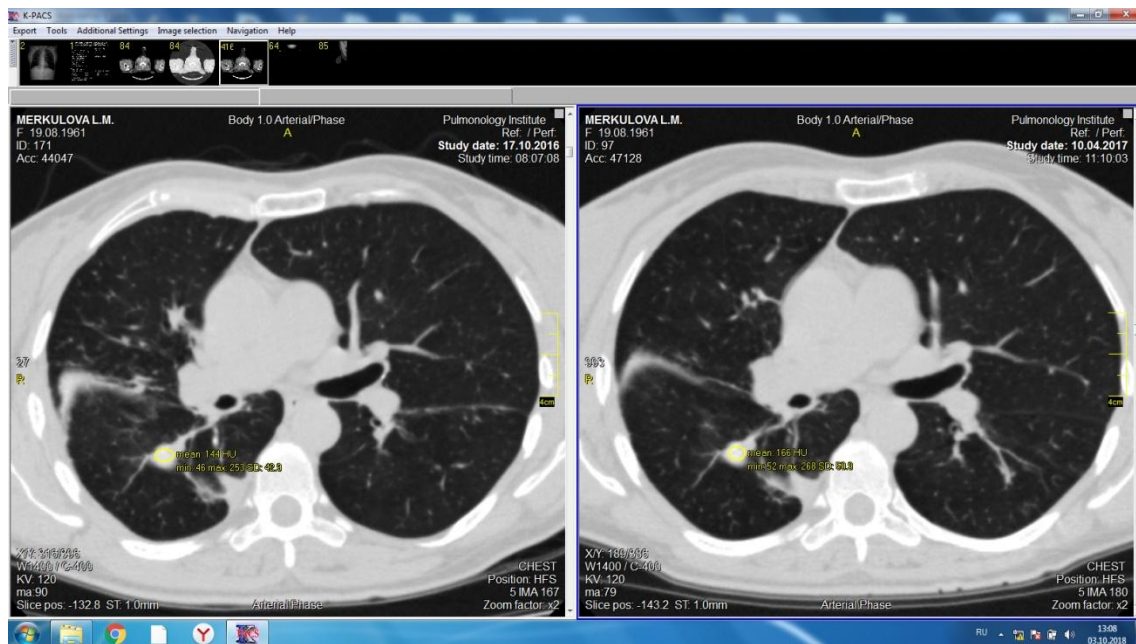


Рис. 6. 5. Аксіальні зрізи КТ хворої К. після завершення інтенсивної фази лікування (зліва) та основного курсу (зправа).

Як видно з даних рис. 6.5, після завершення інтенсивної фази лікування щільність вогнища була 144 HU, а після завершення основного курсу лікування зросла до 166 HU, також зросли мінімальне та максимальне значення щільності. Такі високі показники щільності вогнищ відповідають низькій активності специфічного запального процесу і фазі регресу захворювання.

На рис. 6.6. представлені аксіальні зрізи КТ хворої Д. через рік після завершення лікування. Патологічний процес локалізований в верхній частці лівої легені.

Як видно з даних рис. 6.6, через рік після завершення лікування у верхній частці лівої легені зберігається порожнина деструкції з товстими стінками.

Враховуючи наявність деструкції, локалізований процес, обмежений верхньою часткою, хворій можливо виконання хірургічного втручання. Проведення денситометрії показало, що щільність стінок порожнини деструкції на багатьох ділянках становить 58 HU, що відповідає низькій активності специфічного запального процесу і фазі регресу захворювання, тобто хворі можна застосувати оперативне лікування та досягти ефективних результатів лікування з ліквідацією патологічного процесу.

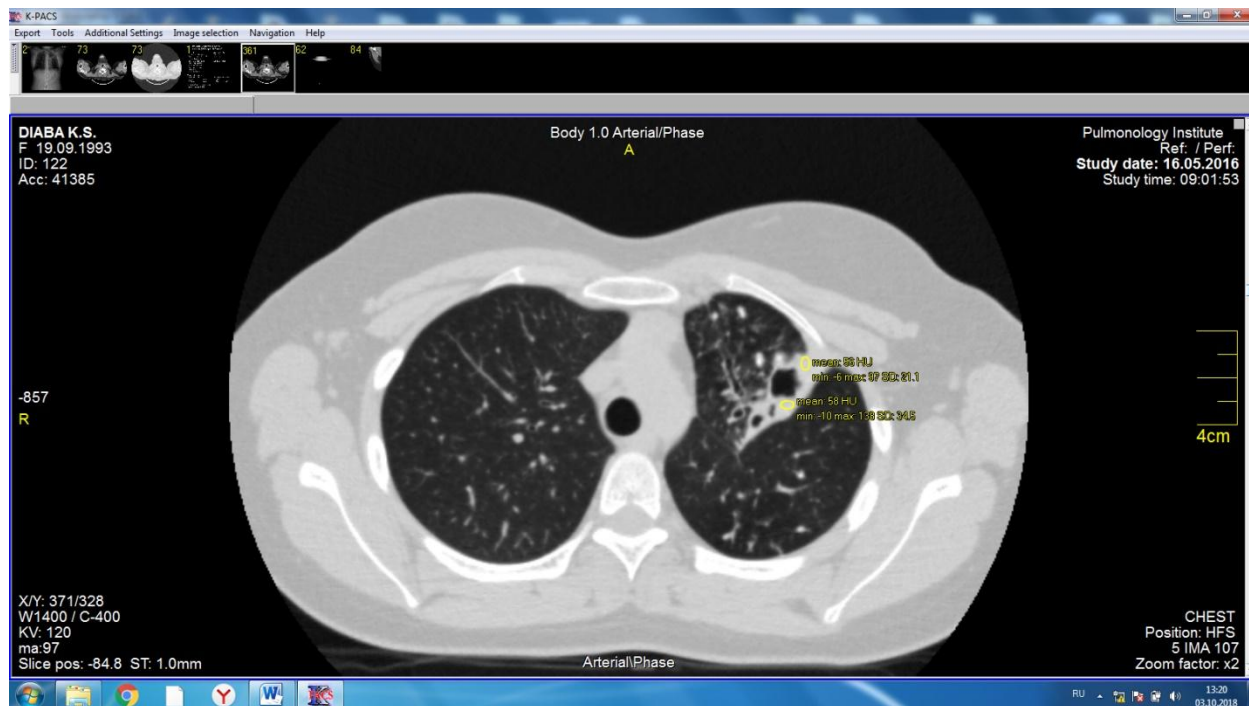


Рис. 6.6. Аксіальні зрізи КТ хворої Д. через рік після завершення лікування.

Для оцінки результатів основного курсу антимікобактеріальної терапії у кожного хворого оцінювали всі залишкові зміни та вогнища в зв'язку з тим, що незважаючи на позитивну динаміку основного процесу у хворого, можуть залишатися вогнища з негативною динамікою, тобто з прогресуванням специфічного запального процесу.

Прикладом може бути хворий К., історія хвороби № 634, з хіміорезистентним ТБ після завершення курсу АМБТ, результат лікування якого було оцінено як ефективний.

Як видно з даних рис. 6.7, не дивлячись на загальну позитивну динаміку (розсмоктування дрібних вогнищ, зменшення розмірів вогнищ та ін.), інфільтрат в нижній частці правої легені збільшився в розмірах з 8,5 мм до 11,7 мм.

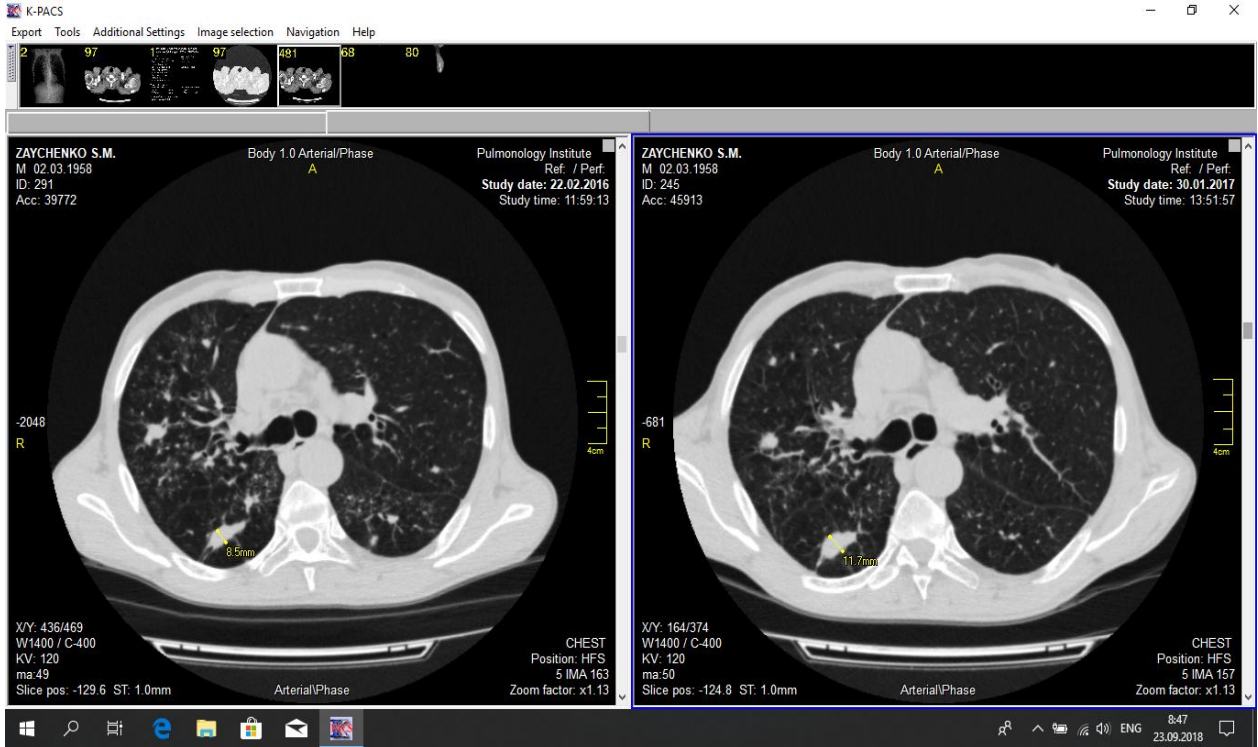


Рис. 6. 7. Аксіальні зрізи КТ хворого К. Зліва – КТ після завершення інтенсивної фази лікування, зправа – КТ після завершення основного курсу лікування

Денситометричні показники вогнищ хворого представлені на рис. 6.8.

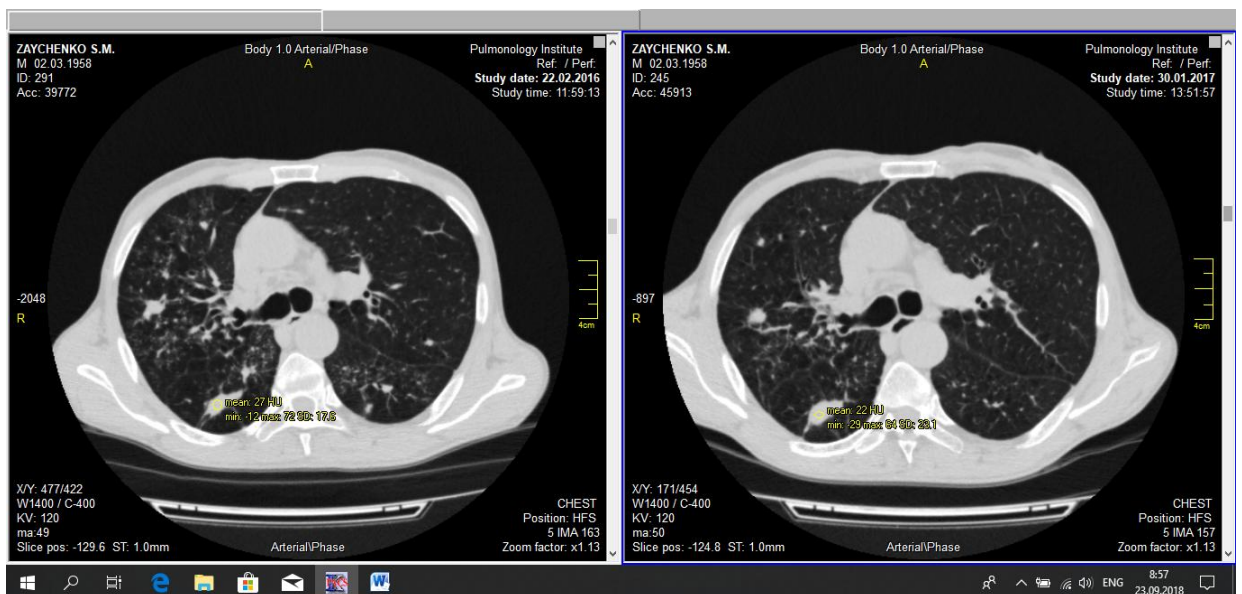


Рис. 6. 8. Аксіальні зрізи КТ хворого К. Зліва – КТ після завершення інтенсивної фази лікування, справа – КТ після завершення основного курсу лікування з денситометричними показниками

Як видно з даних рис. 6.8, після завершення інтенсивної фази лікування середня щільність утворення була 27 НУ, мінімальна – (-12 НУ) максимальна – (72) НУ, стандартне відхилення – 17,5. Після завершення АМБТ середня щільність утворення знизилась до 22 НУ, мінімальна знизилась до (-29 НУ), максимальна знизилась до 64 НУ, стандартне відхилення зросло до 23,1. Таким чином, можна стверджувати що у вогнищі продовжується активний запальний процес. Щільність вогнища відповідає високій активності процесу та подальшому прогресуванню захворювання. При наявності у хворого утворення з прогресуванням процесу вважати результат лікування ефективним неможливо. Наявність вогнища з високою активністю запального специфічного процесу з великою імовірністю може призвести до рецидиву захворювання.

Таким чином, проведення денситометрії дозволяє прогнозувати ризик розвитку рецидиву специфічного запального процесу.

При первинному обстеженні хворих на туберкульоз легень денситометрія вогнищ дозволяє уточнити діагноз та встановити активність специфічного запального процесу.

При аналізі групи хворих з чутливим ВДТЛ встановлено при вихідному обстеженні, що у 8 (19,5 %) хворих із 41, щільність вогнищ відповідає низькій активності специфічного запального процесу, що відповідає фазі регресу захворювання. Решта 33 (80,5 %) хворих мали вогнища з помірною або високою активністю процесу.

При аналізі групи хворих хіміорезистентним туберкульозом встановлено, що у 2 (8,3 %) хворих з 24, щільність вогнищ відповідала низькій активності специфічного запального процесу, що відповідає фазі регресу захворювання. У 4 (16,7%) хворих були вогнища з помірною активністю, а у 18 (75,0 %) з високою активністю специфічного запального процесу. Таким чином, встановлено що

переважна більшість хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень при вихідному обстеженні мала високу активність специфічного запального процесу.

Аналіз лише середніх значень щільності не дає інформації по детальній структурі вогнищ та процесів, які проходять в структурі вогнищ, тому при використанні комп'ютерної денситометрії для оцінки результатів лікування слід оцінювати динаміку значень мінімальної, максимальної щільності вогнищевих змін та динаміку стандартного відхилення щільності вогнищ. Їх динаміка відображає більш детально гістологічні зміни, які відбулися за період спостереження.

Проведення денситометрії через рік, при сприятливому перебігу віддаленого періоду, середні значення щільності зростають, мінімальні значення щільності зменшуються, стандартне відхилення та розміри вогнищ зменшуються. Така динаміка денситометричних показників вказує на подальше їх ущільнення.

При несприятливому перебігу віддаленого періоду після завершення основного курсу лікування середні значення щільності знижуються, мінімальні її значення зростають, стандартне відхилення щільності також зростає. Така динаміка денситометричних показників вказує на зміну структури вогнища. Вона стає різномірною, що вказує на подальше прогресування специфічного запального процесу.

При використанні комп'ютерної денситометрії для оцінки результатів лікування необхідно оцінювали динаміку значень мінімальної, максимальної щільності вогнищевих змін та стандартного відхилення щільності вогнищ. Їх динаміка відображає по суті гістологічні зміни, які відбулися за період спостереження.

При наявності у хворого вогнища з прогресуванням процесу вважати результат лікування ефективним неможливо. Наявність вогнища з високою активністю запального специфічного процесу з великою імовірністю може призвести до рецидиву захворювання.

Таким чином, проведення денситометрії дозволяє прогнозувати ризик розвитку рецидиву специфічного запального процесу.

Матеріали цього розділу відображені в наступних публікаціях:

1. Линник М. І., Старічек Г. В. Результати лікування хворих на монополірезистентний туберкульоз легень та прогнозування рецидивів на основі комп'ютерної денситометрії. Український пульмонологічний журнал. 2018. №2. С. 15-18. *(Дисертанткою здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

2. Линник М. І., Аврамчук О. В., Старічек Г. В. Комп'ютерна денситометрія в оцінці основного курсу антимікобактеріальної терапії у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018. №1. С. 58-63 *(Дисертанткою здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.*

3. Віддалені результати лікування вперше діагностованого туберкульозу в умовах епідемії та особливості розвитку рецидиву туберкульозу легень. / Ткач О.А. та ін. Наукові праці щорічної 10-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю приурочені до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». Львів. 2013. Випуск 10. С. 284-287.

4. Рецидив туберкульозу легень після перенесеного туберкульозного плевриту / О. А. Ткач та ін. Наукові праці щорічної 10-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю приурочені до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» Львів. 2013. Випуск 10. С. 266-268.

5. Елементи інформаційних технологій у викладанні фтизіатрії і пульмонології студентам медичного університету. / І. Г. Ільницький та ін. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої 60-річчю ТДМУ «Сучасні підходи до вищої медичної освіти в Україні». Тернопіль. 2017. С.113.

6. Особливості порушень системи імунітету у хворих на мультирезистентний вперше діагностований та рецидив туберкульозу легень. / І.

Л. Платонова та ін. Збірник наукових праць щорічної 12 науково - практичної конференції з міжнародною участю, приуроченої до Дня науки, 75-річчя інституту, 105-річчя Г. С. Мосінга «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». Львів. 2015. Випуск 12. С.190-191.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем в Україні у 21 ст. продовжує залишатись туберкульоз (ТБ).

Незважаючи на деякий прогрес, який був досягнутий за останні роки в боротьбі з ТБ в світі, ця хвороба залишається постійною проблемою в країнах Східної Європи, в Африці, Азії та Південній Америці. Відповідно до визначення ВООЗ, туберкульоз – це специфічне інфекційне захворювання, яке вражає різні органи та системи організму людини, збудником якого є мікобактерії туберкульозу. ТБ легень є найбільш небезпечною локалізацією в епідеміологічному контексті захворювання, тому що передається переважно повітряно-крапельним шляхом від хворої людини до здорової. Доля його серед вперше виявлених хворих складає 90,7 % . Можливість зараження залежить від тривалості контакту з інфекцією, активності імунної системи людини, вірулентності та концентрації мікобактерій туберкульозу, що надійшли в організм.

ТБ є провідною причиною захворюваності населення і входить в 10 найбільш поширених причин смерті в усьому світі. Винайдення антибіотиків для лікування інфекційних захворювань сформувало думку про подолання туберкульозу, і на тривалий час частково вирішило проблему боротьби з туберкульозом. Проте, як показує досвід, в процесі довготривалого неконтрольованого лікування препаратами, виникла резистентність мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів, що впливає на якість лікування.

Згідно Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги

"Туберкульоз", затвердженим наказом МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі", ВДТБ – це активний туберкульозний процес у легенях в осіб, які раніше не хворіли на туберкульоз, або лікувалися ПТП менше 1 міс. Випадки також класифікують за категоріями відповідно до тестів медикаментозної чутливості (ТМЧ) штамів, на: монорезистентний, полірезистентний, мультирезистентний, туберкульоз із розширеною резистентністю, та резистентний до рифампіцину туберкульоз.

В 1993 році ВООЗ оголосила туберкульоз глобальною проблемою. Щороку це захворювання забирає життя в майже півмільйона людей, абсолютна більшість з них жителі країн, що розвиваються.

У нашій державі у зв'язку з соціально-економічними перетвореннями епідеміологічна ситуація з туберкульозу в 1995 р. вийшла з під контролю і була зареєстрована епідемія туберкульозу. У 2005 р. зафіксовано найбільший показник захворюваності на туберкульоз, який збільшився втричі порівняно з доепідемічним періодом (84,1 на 100 тис. населення). У 2012 році рівень захворюваності на туберкульоз був на 19,0 % нижчий, ніж у 2005 році і становив 68,1 випадки на 100 тис. населення [150]. Згідно літературних даних за 2005-2012 роки захворюваність на всі форми туберкульозу (ТБ) в Україні знизилась з 84,1 до 68,1 на 100 тис. населення, водночас у 2012 році цей показник збільшився на 1,3 % порівняно з 2011 роком (68,1 проти 67,2 на 100 тис. населення) [6].

З аналізу літератури видно, що в теперішній час проблема туберкульозу в Україні, де щодня реєструється 102 нових випадки захворювання, все ще залишається актуальною. Незважаючи на зменшення загальної захворюваності і смертності від туберкульозу за останні 5 років, статистичні показники залишаються високими, перевищуючи епідемічний поріг в 2 рази (у 2015 р. захворюваність склала – 55,9, смертність – 10,8 на 100 тис. населення) Відмічається також і збільшення захворюваності на рецидиви туберкульозу легень – від 6,4 – 10,3 на 100 тис. населення у 2001 – 2009 рр. та 10,9 – 11,7 на 100 тис. населення у 2009 – 2014 рр. Захворюваність у 2016 році – і нові випадки, і

рецидиви – становили 67,6 на 100 тисяч населення. Станом на 2017 рік: 50,0 % хворих на туберкульоз - це непрацюючі працездатного віку, 13,4 – особи, які зловживають алкогольними напоями.

На теперішній час ТБ залишається найбільш частою причиною смерті від інфекційних хвороб в Україні. За 2014-2015 роки смертність від туберкульозу в Україні хоч і зменшилась на 11,4 % (з 12,2 до 10,8 на 100 тис. населення), проте у 7 адміністративних територіях смертність збільшилась, а у 5 – залишається на рівні попереднього року .

Серед особливостей туберкульозного процесу в пострадянських країнах є невинне поширення хіміорезистентного ТБ, асоціація з ВІЛ-інфекцією, які суттєво погіршують епідемічну ситуацію. Ця серйозна медико - біологічна та соціальна хвороба є частою причиною інвалідності та смертності, не ліквідована в жодній країні світу та залишається однією з найважливіших проблем сьогодення.

Причиною захворюваності на туберкульоз, є несвоєчасне та пізнє виявлення хворих на активний специфічний процес, що призводить до пізнього початку лікування, та інфікування наступних осіб.

Хіміорезистентний туберкульоз є однією з важливих проблем сучасної фтизіатрії. Підвищення ефективності лікування хворих на ХРТБ легень має не тільки клінічне, але й епідемічне значення, оскільки запобігає поширенню туберкульозної інфекції. Для досягнення цієї мети необхідно вести пошуки й розробки нових методів лікування та режимів АМБТ. Адже правильно проведена АМБТ у хворих з ХРТБ є найбільш вірним способом профілактики розвитку медикаментозної резистентності й попередження первинної передачі інфекції. В 2012 році, за оцінкою ВООЗ, на ТБ захворіло 8,6 млн. осіб, і 1.3 млн. із них померли. Сьогодні проблема ТБ повернулася до суспільства новим обличчям - глобальне розповсюдження ТБ з множинною медикаментозною стійкістю і розширеною медикаментозною стійкістю набуває проблеми епідемії в багатьох країнах світу. В 2012 році кількість офіційно зареєстрованих хворих, у яких був зареєстрований мультирезистентний ТБ, досягло 94000, при цьому у звіті ВООЗ

за 2012 рік відзначається, що зареєстровані випадки відображають лише 25,0 % від усіх хворих з множинною медикаментозно стійкістю [26].

В усіх країнах світу виявляють випадки ХРТБ, що стало підставою для визнання проблеми резистентності міжнародною. За даними ВООЗ, у світі близько 50 млн. людей інфіковано резистентними до АМБП штамми МБТ. Щороку збільшується кількість нових випадків ТБ з первинною медикаментозною стійкістю [27].

В сучасних умовах багато уваги надається хіміорезистентному туберкульозу, проте у медичній літературі недостатньо публікацій, які висвітлюють особливості епідеміології, клініки, діагностики і лікування хіміорезистентного туберкульозу легень та заходи щодо підвищення ефективності діагностики і комплексної терапії цієї недуги, особливо у дітей і підлітків [28].

Всесвітній прогресуючий ріст лікарської стійкості *M. tuberculosis*, поважання її структури за рахунок підвищення частоти багатогранної та широкої лікарської чутливості, обмежений набір АМБП, потребують нового підходу до етіотропної терапії туберкульозу [38]. Можливо, що створення нових протитуберкульозних препаратів – це один із перспективних шляхів вирішення множинної резистентності мікобактерій туберкульозу. Проте, враховуючи, що за останні десятиліття не було створено жодного ефективного протитуберкульозного препарату, основні зусилля спеціалістів повинні бути направлені на використання тих засобів, які є в наявності. Отже, покращивши ефективність лікування та зменшення кількості випадків неефективно пролікованого ТБ є найважливішою задачею фтизіатрії [39].

Вивчення структури, частоти та профілю медикаментозної резистентності дає можливість своєчасно корегувати схеми лікування бактеріовиділювачів і прогнозувати ефективність їх лікування в стаціонарних умовах. Зростання кількості хіміорезистентних форм бактеріального ТБ в сучасних умовах є несприятливим фактором, який суттєво впливає на перебіг епідемії ТБ. Профілактика медикаментозної резистентності збудника ТБ до АМБП полягає у

дотриманні найважливіших принципів АМБТ туберкульозу - застосуванні комбінації принаймні чотирьох АМБП з тривалістю лікування не менше семи місяців [42]. При аналізі вітчизняних і зарубіжних досліджень щодо факторів ризику невдачі лікування хворих на ВДТБ встановлено, що ефективність лікування ВДТБ залежить від поширеності процесу, кількості та розмірів деструкцій у легенях (множинні деструкції та деструкції із розмірами 4 см і більше), резистентності до АМБП і інтенсивності протитуберкульозної терапії [43].

Пацієнти з полі- та мультирезистентністю, яким несвоєчасно проведена корекція лікування, мають більш тривалий термін загоєння порожнин розпаду, що сприяє виникненню рецидивів захворювання при подальшому спостереженні. Наявність первинної резистентності та формування великих залишкових змін у хворих на ТБ легень підвищує ризик виникнення рецидиву захворювання майже у 1,5 рази [44].

На даний час, немає якісних доказів того, що один діагностичний або терапевтичний підхід кращий, ніж інший. Існують дискусії щодо кращого підходу до вирішення проблеми резистентності у пацієнтів, ідентифікації кращих комбінацій лікарських засобів, тривалості періоду інтенсивного лікування. Нинішні міжнародні рекомендації засновуються на думках експертів, спираючись на слабкі наявні докази.

За експертною оцінкою стану організації лікування хворих на ХРТБ, доведена необхідність її удосконалення, у тому числі розробка методичних документів по хірургічному втручанні хворих на ХРТБ, по використанню санаторної бази для лікуванні цих хворих, забезпечення соціального супроводу їх амбулаторного лікування та ін. Проте цьому повинні передувати розрахунки територіальних потреб для забезпечення організації лікування хворих на ХРТ виходячи з базових чи індикаторних показників, аналізу досвіду кращих закладів та економічного обґрунтування. [52].

На теперішній час основним критерієм оцінки ефективності курсу АМБТ вважається припинення бактеріовиділення та рентгенологічна динаміка, для

оцінки якої застосовується оглядова рентгенографія. Такий високоінформативний метод дослідження як КТ не входить до стандартних методів обстеження хворих на ТБ. Як відомо з даних літератури, інформативність його наближається до інформативності патгістологічного методу. КТ широко використовується в пульмонології, наприклад для обґрунтування термінів лікування саркоїдозу. Це широко висвітлено в наукових працях проф. Гаврисюка В.К. та його співробітників. Основним критерієм діагностики та обґрунтування термінів лікування використовується денситометрія.

В доступній науковій літературі немає жодної публікації по застосуванню денситометрії для оцінки ефективності АМБТ.

Для обґрунтування термінів лікування хворих на ХРТБ не існує жодного об'єктивного критерію. Одним з основних критеріїв обґрунтування короткострокових режимів АМБТ ХРТБ є показник «відриву» від прийому АМБП. Такий підхід до обґрунтування, з нашої точки зору, на теперішній час недопустимий при наявності об'єктивних показників.

Високий відсоток рецидивів захворювання, виходячи з результатів нашого дослідження, може бути обумовлений наявністю вогнищ з високою активністю специфічного запального процесу після закінчення основного курсу АМБТ, обумовлений відсутністю об'єктивних критеріїв оцінки її ефективності.

На основі вищесказано прийшли до висновку, що необхідний пошук об'єктивних критеріїв оцінки активності специфічного запального процесу.

Враховуючи те, що метод комп'ютерної томографії заснований на вимірі і складній комп'ютерній обробці різниці поглинання рентгенівського променя різними за щільністю тканинами людського організму він може стати об'єктивним критерієм оцінки активності специфічного запального процесу. Це обумовлено тим, що на його формування не впливають число, обсяг, форма і взаємне розташування тканин, через які проходять рентгенівські промені, що дає можливість чітко відрізнити м'які тканини від тих, що їх оточують [55, 56]. Розвиток комп'ютерної томографії дозволяє говорити про новий етап рентгенологічної діагностики туберкульозу всіх локалізацій [57, 58]. Апарат

працює за принципом сканування як аксіальний томограф і виконує поперечні зрізи. Цей метод дозволяє без збільшення променевого навантаження встановити локалізацію, поширеність та ускладнення туберкульозного процесу. Технологія сканування дозволяє будувати принципово нові тримірні зображення структур, які досліджуються, їх щільність і уникнути ефекту сумачії. Основою для формування зображення поперечного зрізу об'єкта є електронна матриця. Комп'ютерна томограма - це, по суті, рисунок, виконаний комп'ютером на основі математичного аналізу інтенсивності поглинання рентгенівських променів тканинами різної щільності. За допомогою цього методу вдається відрізнити тканини та утвори з незначною різницею щільності. Щільність об'єкту обраховується за допомогою коефіцієнта ослаблення рентгенівського випромінювання і виражається в одиницях Хаунсфілда, які утворюють шкалу. За «0» у шкалі прийнятий коефіцієнт ослаблення (густина) води. Щільність саме легеневої тканини становить від - 850 до - 750 HU (одиниць Хаунсфілда), повітря в просвітах великих бронхів дорівнює - 1000 HU, а кров у судинах має значно більшу щільність + 40 HU.

Мінімальна товщина шару при комп'ютерній томограмі становить менше 1 мм. Крім стандартного комп'ютерного дослідження, при якому виконується серія томографічних зрізів, які слідуєть один за одним, від верхівок легень до задніх відділів реберно-діафрагмальних синусів, можливе використання спеціальних методик. До них належать прицільна реконструкція томограми з використанням спеціальних алгоритмів і зміною товщини томографічного шару; посилення зображення при внутрішньовенному введенні контрастної речовини; комп'ютерна томоангіографія; поліпозиційні дослідження; функціональні дослідження. Комп'ютерні томографічні дослідження хворого з підозрою на туберкульозний процес включають вирішення таких основних завдань: 1) виявлення патологічних змін у легенях, середостінні, плеврі, грудній стінці або діафрагмі, у тому числі невидимі при звичайному рентгенотомографічному дослідженні; 2) детальна анатомічна денситометрична (за густиною) характеристика змін; 3) диференційна діагностика туберкульозних і нетуберкульозних уражень органів дихання; 4)

визначення клінічної форми туберкульозу, фази і, по можливості, активності запального процесу [59].

Розробка та впровадження мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) значно розширили можливості променевої діагностики. Основними перевагами обчислювальної томографії перед плівковою є – висока інформативність зображення, мінімальна доза ефективного опромінення пацієнта, зручність архівування й витягу даних, відсутність рентгенівської плівки й хімікатів, висока пропускна здатність апаратури, низька вартість розхідних матеріалів [60]. Для достовірної оцінки структури досліджуваної тканини при багатошаровій комп'ютерній томографії щільність має бути оцінена на фіксованій площі з визначенням середнього, мінімального, максимального і стандартного відхилення значення щільності. Це дозволяє проводити диференційну діагностику та детально оцінити зміни структури в процесі лікування. Точна оцінка динаміки процесу в ході лікування потребує одночасного аналізу двох серій зображень, отриманих у вихідному стані й після проведеної терапії. При цьому об'єктом порівняльного аналізу мають бути ідентичні зрізи. На жаль, далеко не всі сучасні робочі станції мають функції виводу двох досліджень на одному екрані. У зв'язку з цим рентгенолог мусить проводити аналіз в послідовному режимі - спочатку продивляться вихідне зображення на диску, а потім зображення, отримане після проведеного лікування. Все це, безсумнівно, утруднює достовірну оцінку динаміки процесу [61, 62]. Однією з повноцінних робочих систем, які дозволяють легко й зручно виводити на екран монітора персонального комп'ютера два дослідження одного хворого в динаміці лікування з підбором ідентичних зрізів для аналізу, є програма K-Pacs. Окрім того, K-Pacs автоматично створює базу даних, в якій містяться комп'ютерні томограми, отримані на всіх попередніх візитах пацієнта [61]. Можливості програм K-Pacs описані в статті М. І. Линника і Н. Н. Мусієнко [63].

Програма K-Pacs передбачає функцію визначення щільності паренхіми легень, а також різноманітних структур і утворень, представлених в досліджуваних зрізах. Методика визначення щільності паренхіми надзвичайно

проста: необхідно вибрати відповідну опцію в меню на нижній панелі, виділити досліджувану ділянку і рядом з нею появляться цифри щільності в одиницях Хаунсфілда (HU) – середня величина у виділеній ділянці, діапазон від мінімальної до максимальної величини і стандартне відхилення. Таке просте дослідження, займає декілька секунд, та називається в літературі методом комп'ютерної томографічної денситометрії легень, який був успішно апробований при хронічному обструктивному захворюванні легень [39], емфіземі [64], округлих утвореннях легень [43].

Важливим є те, що дані комп'ютерної томографії дозволяють уникнути необґрунтованого застосування інвазивних методів дослідження чи визначити саме той метод верифікації діагнозу, який в даній конкретній клінічній ситуації виявиться найбільш інформативним [65]. З метою виявлення ефективності застосування КТ для своєчасного виявлення та запобігання гіпердіагностики туберкульозу легень, Линник М. І. із співавт., проаналізували низку проведених КТ хворих, які знаходились на стаціонарному та амбулаторному лікуванні. При чому 20 % амбулаторних хворих мали мінімальні зміни в легенях за даними звичайних рентгенограм та клінічні прояви захворювання грудної порожнини, що все ж таки дозволило в середньому у 60 % випадків виключити туберкульозний характер процесу. У стаціонарних хворих, які були направлені на дообстеження із різними клінічними формами туберкульозу легень, підтвердився діагноз лише у 72,0 % хворих, а у 28,0 % вдалося виключити специфічні туберкульозні зміни [63]. Своєчасна клініко-променева діагностика туберкульозу сприяє не лише ранньому встановленню діагнозу, але й корекції консервативної терапії, а також вибору методів оперативного втручання [66,67].

Садиков А. С. із співавторами [68] додатково виявили зміни, які не можна було виявити традиційними методами: збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – у 63,4 % хворих, ділянки деструкції легень – у 12,7 %, вогнищеві зміни – у 13,8 %. У 23,1 % хворих діагноз туберкульозу на основі комплексного обстеження було виключено. За допомогою КТ можливо не тільки

уточнити характер легеневої патології, а також скоротити строки комплексного обстеження в середньому на 10 – 15 днів.

Поява мультиспіральної КТ дала нові можливості в діагностиці легневих захворювань та значно підвищила значимість та достовірність денситометричних показників [69]. Прогнозувати динаміку лікування та вчасно скорегувати терапію при необхідності дозволяє метод визначення щільності тканин (денситометрія), який був запропонований при багатьох захворюваннях [70,71,72,73].

Комп'ютерна денситометрія є єдиним об'єктивним критерієм оцінки динаміки патологічних змін, який дозволяє більш точно визначити всі можливі етапи перебігу захворювання, такі як регресія, стабілізація або ж прогресування для правильного вибору тактики на різних етапах лікування хворих [61]. Можна сказати, що денситометрія дає можливість відображати свого роду патоморфологічні зміни тканин, що в свою чергу дозволяє застосовувати найбільш адекватну терапію, відповідно до стадії процесу, та дозволяє визначити своєчасність завершення АМБТ. На підставі спостережень деякі автори зазначають [74], що комп'ютерна денситометрія вогнищевих змін у хворих без бактеріовиділення є інформативним об'єктивним показником оцінки ефективності проведених лікувальних заходів. На основі проведеного аналізу денситометричних показників при проведенні інтенсивної фази лікування туберкульозу із застосуванням внутрішньовенних протитуберкульозних препаратів більшість вогнищ розсмоктуються (12,5 %) або мають тенденцію до розсмоктування (77,1 %). З огляду на високу інформативність цього методу потрібно проводити подальші дослідження для встановлення відповідності між денситометричними показниками та гістологічними ознаками активності туберкульозного процесу при різних формах туберкульозних уражень легень. При застосуванні стандартної пероральної терапії протягом інтенсивної фази лікування, характерна тенденція до ущільнення вогнищ у 26,8 % із розсмоктуванням більш м'яких ($-26 \pm 29,1$) НУ.

Комп'ютерна денситометрія вогнищевих змін при туберкульозі легень є інформативним методом оцінки ефективності лікування і дозволяє об'єктивно

оцінювати і порівнювати різні методи і схеми антимікобактеріальної хіміотерапії ВДТБ [75]. У 15,6 % пацієнтів додаткове застосування КТ на початку лікування дозволяє уточнити поширеність процесу та вибрати оптимальний режим хіміотерапії [40,65,66,76,77]. За літературними даними чутливість сучасної КТ становить $95,0 \pm 4,5$ %, а специфічність - $89,0 \pm 6,7$ % [63,70,72]. Сучасні програми, дозволяють проводити денситометричну оцінку щільності легеневої тканини у пацієнтів з КТ-картиною емфіземи, точно оцінюють в процентному відношенні кількість зміненої легеневої тканини, що наглядно демонструє масштаб ураження. Денситометричні параметри можливо оцінювати у структурі вузликового утворення, яке може включати жирову тканину або кальцій, мати ознаки порожнин розпаду або повітряних просвітів бронхів [72,75].

Проте, за даними деяких авторів, навіть при позитивній рентгенологічній динаміці процесу, відсутності клінічних симптомів захворювання і бактеріовиділення, при морфологічному дослідженні резектатів отриманих під час операцій з приводу видалення туберкульозом, у 80,0 % хворих знаходять гістологічні ознаки активності специфічного процесу, що в подальшому могло б призвести до його прогресування та рецидиву захворювання [76]. Одним із гістологічних критеріїв активності туберкульозом є стан її внутрішнього некротичного вмісту: при високій активності туберкульозного процесу він пухкий або з рисами розплавлення; при помірній активності - у стані ущільнення та фрагментації, можливе виявлення дрібних вогнищ гіалінозу, досить характерною ознакою є присутність у ньому петрифікатів; при низькій активності – ті ж зміни, що й при помірній ступені, проте більш часто можна спостерігати явища вогнищового вrostання молоді сполучної тканини [77,78]. Згідно літературних джерел, помірний ступінь активності специфічного процесу відповідає фазі стабілізації захворювання, високий – його прогресуванню, а низький – фазі регресії туберкульозу [79]. На тепер морфологічна оцінка активності специфічного процесу в туберкульозі є найбільш точною в діагностиці перебігу захворювання [76], проте застосовується тільки ретроспективно, тобто вже після проведення хірургічного етапу лікування. Для лікуючого лікаря ж значно

важливішою є можливість оцінити ступінь активності туберкульозного процесу в легенях та спрогнозувати його подальший перебіг, ще до проведення оперативного втручання.

Своєчасне використання КТ у фтизіатричних хворих дозволяє проводити корекцію консервативної терапії, а також вибрати методи оперативного лікування [80]. Використання КТ дозволяє уточнити характер нетипових уражень та оцінити активність патологічного процесу [81]. Завдяки визначенню щільності тканин методом комп'ютерної томографічної денситометрії, з'явилася можливість об'єктивно оцінити динаміку патологічних змін та більш точно виявити всі можливі етапи перебігу захворювання, такі як регресія, стабілізація або ж прогресування для правильного вибору тактики лікування [83].

Згідно досліджень вітчизняних авторів, денситометрія вогнищевих змін при туберкульозі легень служить додатковим методом об'єктивної оцінки ефективності протитуберкульозної терапії [84]. За літературними даними, при порівнянні патоморфологічних заключень резектованих матеріалів, отриманих під час операції, із даними доопераційного КТ-обстеження, останнє повністю відображало патоморфологічні зміни в органах виявлені при гістологічному дослідженні [85]. Сучасні КТ дозволяють отримувати істинне морфологічне зображення тканин і органів і, таким чином, виявляти практично всі патологічні зміни в них. Тому сьогодні основне завдання полягає не у виявленні змін, а в правильній клінічній інтерпретації даних, отриманих за допомогою КТ [86].

З огляду на високу інформативність методу комп'ютерної денситометрії потрібно проводити подальші дослідження для встановлення відповідності між денситометричними показниками та гістологічними ознаками активності туберкульозного процесу при різних формах туберкульозних уражень легень [87].

Враховуючи те, що в 3 розділі дисертаційного дослідження проводиться співставлення результатів комп'ютерної денситометрії з патогістологічними заключеннями, важливо притримуватись загальноприйнятої патогістологічної класифікації активності специфічного запального процесу у оперованих хворих.

Вибір консервативної чи оперативної тактики лікування хворих з туберкуломами залежить від їх розмірів, наявності розпаду, вогнищ відсіву та бактеріовиділення. Хірургічний етап лікування є рекомендованим при прогресуючому перебігу туберкуломи, відсутності ефекту від застосування консервативної терапії. Проте, за даними деяких авторів, навіть при позитивній рентгенологічній динаміці процесу, відсутності клінічних симптомів захворювання і бактеріовиділення, при морфологічному дослідженні резектатів отриманих під час операцій з приводу видалення туберкулом, у 80,0 % хворих знаходять гістологічні ознаки активності специфічного процесу, що в подальшому могло б призвести до його прогресування та рецидиву захворювання. Одним із гістологічних критеріїв активності туберкуломи є стан її внутрішнього некротичного вмісту: при високій активності туберкульозного процесу він пухкий або з рисами розплавлення; при помірній активності – у стані ущільнення та фрагментації, можливе виявлення дрібних вогнищ гіалінозу, досить характерною ознакою є присутність у ньому петрифікатів; при низькій активності – ті ж зміни, що й при помірній ступені, проте більш часто можна спостерігати явища вогнищового вrostання молоді сполучної тканини. Згідно літературних джерел помірний ступінь активності специфічного процесу відповідає фазі стабілізації захворювання, високий – його прогресуванню, а низький – фазі регресії туберкуломи. На сьогоднішній день морфологічна оцінка активності специфічного процесу в туберкуломі є найбільш точною в діагностиці перебігу захворювання [85], проте застосовується тільки ретроспективно, тобто вже після проведення хірургічного етапу лікування. Для лікуючого лікаря ж значно важливішою є можливість оцінити ступінь активності туберкульозного процесу в легенях та спрогнозувати його подальший перебіг, ще до проведення оперативного втручання.

Одним з найсучасніших та високовартісних методів променевої діагностики який дозволяє встановити активність процесу є позитронно-емісійна томографія (ПЕТ). В доступних наукових джерелах є лише одинокі роботи по дослідженню активності специфічного туберкульозного запалення. Автори вивчали

інформативність ПЕТ з використанням ^{18}F -фтордезоксиглюкози (ФДГ) та ^{11}C -метіонину в дослідженні активності запального процесу при туберкуломах легень. Встановлено що рівні накопичення ^{18}F -ФДГ і, в меншій мірі, ^{11}C -метіоніна відображають морфологічну активність туберкульозу. Так як ^{11}C -метіонін не накопичується або акумулюється в незначних кількостях в туберкуломах, його краще використовувати для диференційної діагностики туберкульозу та раку легень. Активність туберкульозного процесу оцінювали за допомогою класифікації Б. М. Аріель . Відповідно до вказаної класифікації виділяли 5 ступенів активності туберкульозу. Затихлий запальний процес відносили до I ступеня активності, обмежений активний туберкульоз – до II ступеня, стабільний запальний процес – до III ступеня, запальні зміни з розпочинаючим прогресуванням – IV ступеня, гостро прогресуючий туберкульоз – до V ступеня.

На нашу думку, така класифікація є не досить інформативною, тому що не відображає всі ступені активності запального процесу. Ми використовували класифікацію, запропоновану патогістологами І.В. Лискіною та співав.

Одним із гістологічних критеріїв активності туберкуломи є стан її внутрішнього некротичного вмісту: при високій активності туберкульозного процесу він пухкий або з рисами розплавлення; при помірній активності – у стані ущільнення та фрагментації, можливе виявлення дрібних вогнищ гіалінозу, досить характерною ознакою є присутність у ньому петрифікатів; при низькій активності – ті ж зміни, що й при помірній ступені, проте більш часто можна спостерігати явища вогнищевого вrostання молодій сполучної тканини. Згідно літературних джерел помірний ступінь активності специфічного процесу відповідає фазі стабілізації захворювання, високий – його прогресуванню, а низький – фазі регресії туберкуломи.

Згідно досліджень вітчизняних авторів, денситометрія вогнищевих змін при туберкульозі легень служить додатковим методом об'єктивної оцінки ефективності протитуберкульозної терапії [84]. За літературними даними, при порівнянні патоморфологічних заключень резектованих матеріалів, отриманих під час операції, із даними доопераційного КТ-обстеження, останнє повністю

відображало патоморфологічні зміни в органах виявлені при гістологічному дослідженні. Сучасні КТ дозволяють отримувати істинне морфологічне зображення тканин і органів і, таким чином, виявляти практично всі патологічні зміни в них. Тому сьогодні основне завдання полягає не у виявленні змін, а в правильній клінічній інтерпретації даних, отриманих за допомогою КТ.

З огляду на високу інформативність методу комп'ютерної денситометрії потрібно проводити подальші дослідження для встановлення відповідності між денситометричними показниками та гістологічними ознаками активності туберкульозного процесу при різних формах туберкульозних уражень легень.

На основі проведеного аналізу денситометричних показників можна стверджувати, що при проведенні інтенсивної фази хіміотерапії туберкульозу легень із застосуванням внутрішньовенних форм ПТП більшість вогнищ розсмокталися (12,5 %) або мали тенденцію до розсмоктування (77,1 %), при чому розсмоктування характерне для більш щільних вогнищ ($26 \pm 17,3$) НУ. При застосуванні стандартної пероральної антимікобактеріальної терапії протягом даного періоду лікування, навпаки, характерна тенденція до ущільнення вогнищ у 26,8 % із розсмоктуванням більш м'яких ($- 26 \pm 29,1$) НУ. Вогнища у хворих основної групи на кінець інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії за розмірами були менші на 10,2 % ніж вогнища у осіб контрольної групи.

Після завершення основного курсу лікування внутрішньовенне застосування ПТП у хворих на ВДТБ достовірно призвело до подальшого розсмоктування 91,9 % вогнищ, у яких після інтенсивної фази хіміотерапії передбачалась відповідна тенденція.

Проведене нами дослідження динаміки денситометричних показників при лікуванні хворих з ВДТЛ та хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень показало, що вона значно відрізняється та дозволяє після закінчення ІФЛ достовірно та об'єктивно оцінювати результати лікування, виявляти хворих з прогресуванням специфічного запального процесу. Проведення комп'ютерної денситометрії після завершення основного курсу лікування дозволяє виявити хворих з наявністю активного запального процесу в легенях та ризиком розвитку

рецидиву у віддаленому періоді спостереження. Детальний аналіз денситометричних показників (середніх, мінімальних значень щільності, стандартних відхилень щільності та розмірів) дозволяє об'єктивно оцінювати стан залишкових змін у віддаленому періоді спостереження [89].

Таким чином, використання денситометрії у хворих та туберкульоз легень є об'єктивним та високоінформативним показником, який дозволяє значно підвищити ефективність діагностики, оцінки результатів лікування та прогнозування ризику розвитку рецидивів захворювання, значно підвищити ефективність лікування.

На основі проведеного аналізу літератури можна зробити висновок, що розробка сучасних методів діагностики, оцінки ефективності лікування та прогнозування ризику розвитку рецидивів у хворих на чутливий ВДТЛ та ХРТБ з використанням можливостей сучасної КТ є актуальним завданням, вирішення якого дозволить покращити результати лікування хворих на ТБ та привести до поліпшення епідеміологічної ситуації в Україні без додаткових фінансових витрат, використовуючи лише наявні технічні можливості протитуберкульозної та загальнолікарняної служб. Все це обумовлює актуальність дисертаційного дослідження.

В зв'язку з цим вважаємо, що впровадження в практичну діяльність фтизіатрів методу комп'ютерної денситометрії повинно значно покращити якість діагностики ТБ та покращити результати лікування.

Надзвичайно важливим є те, що впровадження методу комп'ютерної денситометрії не потребує додаткових матеріальних затрат в зв'язку з тим, що результати комп'ютерної томографії записуються в основному на цифрові носії а велика кількість програм для проведення денситометрії та створення комп'ютерних баз даних розміщена на сайті вільно розповсюджуваних програм. Кожен спеціаліст має можливість вибрати програму, яка найбільше підходить для його потреб.

Для досягнення мети дослідження: удосконалити діагностику та оцінку ефективності лікування хворих на вперше діагностований чутливий та

хіміорезистентний туберкульоз шляхом використання денситометричних показників комп'ютерної томографії органів грудної порожнини було поставлено ряд завдань.

Завдання дослідження:

1. Встановити денситометричні показники комп'ютерної томографії при різних ступенях активності специфічного запального процесу за даними патгістологічного дослідження резектованого матеріалу.

2. Встановити динаміку денситометричних показників комп'ютерної томографії після завершення інтенсивної фази лікування хворих на чутливий вперше діагностований туберкульоз легень.

3. Виявити особливості динаміки денситометричних показників комп'ютерної томографії після завершення інтенсивної фази лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень в порівнянні з чутливим ВДТЛ.

4. Дослідити інформативність денситометричних показників для удосконалення діагностики, оцінки ефективності основного курсу антимікобактеріальної терапії.

5. Дослідити можливість використання денситометричних показників для оцінки віддалених результатів лікування та ризику розвитку рецидивів у хворих на туберкульоз легень.

З метою виконання завдання 1 «Встановити денситометричні показники комп'ютерної томографії при різних ступенях активності специфічного запального процесу за даними патгістологічного дослідження резектованого матеріалу» було проведено аналіз патологогістологічних заключень резектованого матеріалу 32 хворих оперованих з приводу легеневих туберкульом із вимірюванням їх денситометричних показників на передопераційних КТ. Хворі знаходились на лікуванні у ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

Дослідження проводились на КТ-сканері Aquilion TSX - 101A виробництва фірми Toshiba (Японія), із записом результатів дослідження на цифрові носії. Для опрацювання КТ-даних застосовувалася безкоштовна робоча станція K-Pacs, за

допомогою якої вимірювалася щільність уражень легеневої тканини на виділеній ділянці аксіального зрізу, та безкоштовна програма DICOM VIEWER PHILIPS серед можливостей якої є визначення денситометричних показників туберкульозами на багатьох зрізах зі збереженням результатів у вигляді таблиці.

При патогістологічному дослідженні резекційного матеріалу було встановлено ступінь активності специфічного запального процесу за морфологічними ознаками. У цих хворих не пізніше як за місяць до оперативного втручання виконувалася комп'ютерна томографія із записом дослідження на цифровий носій. За допомогою дайком-вьювера на персональному комп'ютері проводилося опрацювання результатів дослідження, а саме вимірювання середнього значення щільності туберкульозами на заданій площі .

Встановлено, що при середньому значенні щільності ($87,8 \pm 24,6$) HU та вище визначають низьку активність туберкульозного процесу, що відповідає фазі регресу захворювання, при значенні в межах ($38,9 \pm 15,9$) HU – помірну активність туберкульозного процесу, що відповідає фазі стабілізації процесу, а при середньому значенні щільності ($28,9 \pm 2,8$) HU та нижче – високу активність процесу, що відповідає фазі прогресування захворювання.

Враховуючи те, що комп'ютерна томографія робить аксіальні зрізи товщиною менше 1,0 мм, вона здатна виявляти будь які зміни легеневої паренхіми. В зв'язку з цим, при аналізі комп'ютерних томограм записаних на цифрові носії можна проводити денситометрію вогнищевих змін будь яких розмірів та локалізації. При проведенні патологістологічного дослідження неможливо приготувати патогістологічні препарати всіх вогнищевих змін у резектованому матеріалі, що може привести до помилкових заключень по дослідженню активності специфічного запального процесу.

Доведено, що різні щільності вогнищевих змін відповідають різному ступеню активності специфічного запального процесу, встановленого на основі дослідження резектованих препаратів, що дозволяє вже при первинному обстеженні встановлювати активність процесу у хворого та обґрунтовувати необхідність проведення АМБТ. В доступних наукових публікаціях аналогічних

досліджень не проводилось, що послугувало основою для оформлення заявки на винахід № а 2018 00428 «Спосіб визначення активності специфічного запального процесу при лікуванні хворих з туберкулозою легень», на яку отримано повідомлення про завершення формальної експертизи.

На основі проведеного дослідження можна стверджувати, що комп'ютерна денситометрія є інформативним та об'єктивним методом діагностики і оцінки туберкульозних уражень легень.

Враховуючи отримані результати, для визначення закономірностей динаміки денситометричних показників у хворих на чутливий ВДТЛ був проведений аналіз результатів обстеження в динаміці групи хворих на чутливий ВДТБ, які перебували на стаціонарному лікуванні в НІФП НАМНУ. У 41 хворого застосовували стандартний режим хіміотерапії. В кожного хворого групи було відібрано по одному інформативному вогнищу без деструкції, розміри якого дозволяли проводити вимірювання денситометричних показників на фіксованій площі. Всім хворим проводилась вихідна КТ і контрольні після завершення ІФ хіміотерапії та основного курсу лікування. Для подальшого аналізу створений електронний архів даних КТ хворих на основі безкоштовної, вільно розповсюдженої програми К-Pacs. Вимірювання денситометричних показників проводилося із застосуванням програм К-Pacs і DICOM VIEVER PHILIPS.

Проведений аналіз показав, що після ІФ антимикобактеріальної терапії у хворих на чутливий ВДТЛ розсмокталися 4 (9,7 %) вогнища, 11 (26,8 %) почали ущільнюватись, і 26 (63,4 %) вогнищ мали тенденцію до розсмоктування.

Середнє значення щільності у групі хворих знизилось з $(18,8 \pm 16,9)$ HU до $(-9,3 \pm 37,2)$ HU, що вказує на превалювання процесів розсмоктування вогнищ у хворих на чутливий ВДТЛ після завершення ІФ лікування.

У 21 (51,2 %) хворого на чутливий ВДТБ мінімальні значення щільності після завершення ІФ лікування продовжували знижуватись, що вказувало на продовження процесу розсмоктування. У 10 (24,4 %) хворих мінімальна щільність зростає, що вказує на продовження процесу ущільнення вогнищ, а у 7

(17,1 %) хворих динаміка мінімальної щільності відсутня, що вказувало на стабілізацію процесу.

У хворих на ВДТБ після завершення ІФ лікування 4 (9,7%) вогнища розсмокталось, 11 (26,8 %) мали тенденцію до ущільнення, а 26 (63,4 %) мали тенденцію до розсмоктування. Таким чином, більше половини вогнищ мали тенденцію до розсмоктування. Впродовж ІФ АМБТ хворих на ВДТБ розміри вогнищевих змін поступово зменшувались та на кінець цієї фази склали в середньому $(6,5 \pm 3,2)$ мм, що менше порівняно з початком лікування на 25,0 %.

При подальшому спостереженні встановлено, що після закінчення основного курсу лікування 65,4 % вогнищ, які мали тенденцію до розсмоктування після завершення ІФ лікування розсмоктались, а 34,6 % - ущільнились.

Вогнища з тенденцією до ущільнення після ІФ лікування по закінченні основного курсу лікування кальцинувались.

При проведенні дослідження було виявлено, що динаміка денситометричних показників вогнищевих змін у хворих на ХРТБ не співпадає з динамікою їх у хворих на ВДТБ легень.

Тому для встановлення закономірностей динаміки денситометричних показників та результатів лікування був проведений аналіз даних КТ 22 хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень з терміном ІФ лікування 2 місяці, які перебували на стаціонарному лікуванні в НІФП НАМНУ. Дослідження проводились на КТ-сканері Aquilion TSX – 101A виробництва фірми Toshiba (Японія) з записом результатів дослідження на цифрові носії. У хворих були відібрані вогнища без деструкції, розміри яких дозволяли проводити вимірювання денситометричних показників на фіксованій площі. Хворим проводилась вихідна КТ і контрольні, після завершення ІФ хіміотерапії та основного курсу лікування. Отримані результати динаміки денситометричних показників хворих на ХРТБ легень порівнювали з їх динамікою у хворих з ВДТБ. Для подальшого аналізу створений електронний архів даних КТ хворих на основі безкоштовної, вільно розповсюджуваної програми K-Pacs. Вимірювання

денситометричних показників проводилося із застосуванням програм K-Pacs і DICOM VIEVER PHILIPS.

Вихідні середні денситометричні показники вогнищ хворих обох груп достовірно не відрізнялись та становили $(18,8 \pm 16,9)$ і $(24,4 \pm 22,9)$ HU відповідно ($p > 0,05$), що дозволило порівняти дані групи хворих.

Встановлено, що вихідні рівні щільності вогнищ у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень відображають різні фази перебігу специфічного запального процесу. Практично відсутні вогнища з щільністю, яка відповідає регресу захворювання. Більшість вогнищ має щільності які відповідають високій активності специфічного запального процесу.

У 2 (8,3 %) хворих щільність вогнищ відповідала низькій активності специфічного запального процесу, що відповідає фазі регресу захворювання. У 4 (16,7%) хворих були вогнища з помірною активністю, а у 18 (75,0 %) з високою активністю специфічного запального процесу. Таким чином, встановлено що переважна більшість хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень при вихідному обстеженні мала високу активність специфічного запального процесу.

У 15 (62,2 %) після завершення ІФ лікування щільність вогнищ зросла, що вказує на ущільнення вогнищ, 2 (8,3 %) вогнища залишилось без змін і лише у 7 (29,2 %) щільність вогнищ знизилась, тобто вони мали тенденцію до розсмоктування.

Після завершення інтенсивної фази лікування групи хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень значної динаміки середніх значень денситометричних показників не спостерігалось, але значно зросло стандартне відхилення щільності. Це може бути пов'язано з тим, що вогнища можуть збільшувати або зменшувати свою щільність, і це може нівелювати різницю в середньому значенні щільності.

В зв'язку з тим, що динаміка щільності вогнищ є різнонаправленою, для оцінки результатів лікування було проаналізовано окремо динаміку вогнищ високої щільності (вище $0,0 \pm 5$ HU), та вогнищ низької щільності у хворих на

хіміорезистентний туберкульоз легень після завершення інтенсивної фази лікування окремо.

При аналізі динаміки вогнищ високої щільності у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень встановлено, що у 5 (27,8 %) вогнищ відбулося зниження щільності, а у 2 вогнищах середнє значення щільності навіть знизилось нижче (0,0 НУ), що вказує на неефективність антимікобактеріальної терапії та потребує її корекції.

При аналізі динаміки денситометричних показників вогнищ низької щільності у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень після завершення інтенсивної фази лікування встановлено, що у жодне з вогнищ низької щільності не розсмокталось. Лише половина вогнищ (3) мають тенденцію до розсмоктування, на що вказує зниження їх щільності, а решта вогнищ ущільнилась.

Порівняння динаміки вогнищ хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень та на чутливий ВДТЛ дозволило встановити, що є достовірна різниця в результатах інтенсивної фази лікування в порівнюваних групах. Так, у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень більшість вогнищ (62,2 %) ($p < 0,01$) мають тенденцію до ущільнення, а у хворих з чутливим ВДТЛ більшість вогнищ (63,4 %) ($p < 0,01$) мають тенденцію до розсмоктування.

Порівняння денситометричних показників вогнищ у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень та чутливий ВДТБ після ІФ хіміотерапії також дозволило встановити, що після завершення ІФ АМБТ значення денситометричних показників достовірно відрізняються в порівнюваних групах хворих - $(24,5 \pm 43,7)$ НУ у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень проти $(1,0 \pm 40,5)$ НУ у хворих на ВДТБ ($p < 0,01$).

Таким чином, можна стверджувати, що є значна різниця денситометричних показників після завершення інтенсивної фази лікування у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень та чутливий ВДТБ, що необхідно враховувати при оцінці результатів лікування.

Доведено, що денситометричні показники після завершення інтенсивної фази лікування у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень значно відрізняються від показників при чутливому ВДТБ, що необхідно враховувати при оцінці результатів лікування.

Зниження щільності вогнищ, які не розсмоктуються, вказує на неефективність антимікобактеріальної терапії та потребує її корекції

З метою виконання завдання 4 «Дослідити інформативність денситометричних показників для удосконалення діагностики, оцінки ефективності основного курсу антимікобактеріальної терапії» та завдання 5 «Дослідити можливість використання денситометричних показників для оцінки віддалених результатів лікування та ризику розвитку рецидивів у хворих на туберкульоз легень» проведений аналіз даних комп'ютерної томографії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень та хворих на чутливий ВДТЛ, які перебували на стаціонарному лікуванні в НІФП НАМНУ та аналізувались в попередніх розділах.

Враховуючи те, що в доступній науковій літературі відсутні дані про можливість використання денситометричних показників для оцінки основного курсу АМБТ, прогнозування ризику розвитку рецидивів, нами було проведено дослідження їх динаміки в ці періоди та виявлення показників денситометрії, які мають високу інформативність та дають можливість аналізувати динаміку змін в вогнищах при відсутності динаміки їх розмірів.

Для проведення детального аналізу денситометричних показників необхідно використовувати лише такі програми-переглядачі, які вираховують не лише середнє значення щільності на фіксованій площі, але й значення мінімальної, максимальної щільності, її стандартне відхилення.

Встановлено, що аналіз лише середніх значень щільності не дає інформації по детальній структурі вогнищ та процесів, які проходять в структурі вогнищ, тому при використанні комп'ютерної денситометрії для оцінки результатів лікування оцінювали динаміку значень мінімальної, максимальної щільності вогнищевих змін та динаміку стандартного відхилення щільності вогнищ. Їх

динаміка відображає більш детально гістологічні зміни, які відбулися за період спостереження.

Вже при первинному обстеженні хворих денситометрія вогнищ дозволяла уточнити діагноз та встановити активність специфічного запального процесу.

У хворих з чутливим ВДТБ у 8 (19,5 %) хворих із 41, щільність вогнищ відповідала низькій активності специфічного запального процесу, що відповідає фазі регресу захворювання. Решта 33 (80,5 %) хворих мали вогнища з помірною або високою активністю процесу.

Вихідні рівні щільності вогнищ у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень відображають різні фази перебігу специфічного запального процесу. Практично відсутні вогнища з щільністю, яка відповідає регресу захворювання. Більшість вогнищ має щільності які відповідають високій активності специфічного запального процесу. У 2 (8,3 %) хворих з 24, щільність вогнищ відповідала низькій активності специфічного запального процесу, що відповідає фазі регресу захворювання. У 4 (16,7 %) хворих були вогнища з помірною активністю, а у 18 (75,0 %) з високою активністю специфічного запального процесу. Таким чином, встановлено що переважна більшість хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень при вихідному обстеженні мала високу активність специфічного запального процесу.

Аналіз лише середніх значень щільності не дає інформації по детальній структурі вогнищ та процесів, які проходять в структурі вогнищ, тому при використанні комп'ютерної денситометрії для оцінки результатів лікування слід оцінювати динаміку значень мінімальної, максимальної щільності вогнищевих змін та динаміку стандартного відхилення щільності вогнищ. Їх динаміка відображає більш детально гістологічні зміни, які відбулися за період спостереження.

Проведення денситометрії через рік, при сприятливому перебігу віддаленого періоду, середні значення щільності зростають, мінімальні значення щільності зменшуються, стандартне відхилення та розміри вогнищ зменшуються. Така динаміка денситометричних показників вказує на подальше їх ущільнення.

При несприятливому перебігу віддаленого періоду після завершення основного курсу лікування середні значення щільності знижуються, мінімальні її значення зростають, стандартне відхилення щільності також зростає. Така динаміка денситометричних показників вказує на зміну структури вогнища. Вона стає різномірною, що вказує на подальше прогресування специфічного запального процесу.

При наявності у хворого вогнища з прогресуванням процесу вважати результат лікування ефективним неможливо. Наявність вогнища з високою активністю запального специфічного процесу з великою імовірністю може призвести до рецидиву захворювання.

Для оцінки результатів основного курсу антимікобактеріальної терапії у кожного хворого оцінювали всі залишкові зміни та вогнища в зв'язку з тим, що незважаючи на позитивну динаміку основного процесу у хворого, можуть залишатися вогнища з негативною динамікою, тобто з прогресуванням специфічного запального процесу.

Встановлено, що проведення денситометрії через рік після завершення при сприятливому перебігу віддаленого періоду після завершення основного курсу лікування середні значення щільності зростають, мінімальні значення щільності зменшуються, стандартне відхилення та розміри зменшуються. Така динаміка денситометричних показників вказує на подальше ущільнення вогнища.

Таким чином, встановлено, що комп'ютерна денситометрія при туберкульозі легень є інформативним методом оцінки ефективності лікування і дозволяє об'єктивно оцінювати і порівнювати різні методи і схеми антимікобактеріальної хіміотерапії ВДТБ.

При використанні комп'ютерної денситометрії для оцінки результатів лікування необхідно оцінювали динаміку значень мінімальної, максимальної щільності вогнищевих змін та динаміку стандартного відхилення щільності вогнищ. Їх динаміка відображає по суті гістологічні зміни, які відбулися за період спостереження.

Впровадження в практику методу комп'ютерної денситометрії не потребує додаткових матеріальних затрат, тому що можливо використовувати уже наявні матеріально-технічні ресурси та безкоштовне програмне забезпечення. Це значно може покращити якість діагностики та ефективність лікування хворих як на ВДТБ так і на ХРТБ легень.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального завдання сучасної фтизіатрії – удосконалення діагностики, оцінки ефективності антимікобактеріальної терапії, прогнозування ризику розвитку рецидивів у хворих на чутливий ВДТБ легень та хіміорезистентний ТБ легень шляхом використання денситометричних показників комп'ютерної томографії.

1. Встановлено, що при середньому значенні щільності ($87,8 \pm 24,6$) НУ та вище визначають низьку активність туберкульозного процесу, що відповідає фазі регресу захворювання, при значенні в межах ($38,9 \pm 15,9$) НУ – помірну активність туберкульозного процесу, що відповідає фазі стабілізації процесу, а при середньому значенні щільності ($28,9 \pm 2,8$) НУ та нижче – високу активність процесу, що відповідає фазі прогресування захворювання.

2. У хворих на чутливий ВДТБ легень після завершення інтенсивної фази лікування середнє значення показника щільності вогнищ знижується з ($18,8 \pm 16,9$) НУ до ($-9,3 \pm 37,2$) НУ, що вказує на превалювання процесів розсмоктування. У 51,2 % хворих значення показника щільності знижується, що вказує на подальше розсмоктування вогнищ, у 24,4 % хворих показник щільності зростає, що вказує на ущільнення вогнищ, у 17,1 % хворих динаміка показника щільності відсутня, що вказує на стабілізацію процесу.

3. У хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень після завершення інтенсивної фази лікування достовірної динаміки середніх значень денситометричних показників не спостерігається. Більшість вогнищ (62,2 %) мають тенденцію до ущільнення, а у хворих з чутливим ВДТЛ більшість вогнищ (63,4 %) ($p < 0,01$) мають тенденцію до розсмоктування.

4. У 19,5 % хворих на чутливий ВДТБ легень при вихідному обстеженні показники щільності вогнищ відповідають низькій активності запального

процесу, що вказує на фазу регресу захворювання. У решти 80,5 % хворих щільність вогнищ відповідає помірній та високій активності процесу.

5. У 26,0 % хворих на хіміорезистентний ТБ легень після завершення основного курсу лікування залишаються вогнища з низькими показниками щільності (від – 2 НУ до – 72 НУ), що вказує на наявність активного запального процесу і ризик розвитку рецидиву захворювання. При сприятливому перебігу віддаленого періоду відбувається зростання середніх значень показника щільності, зменшення мінімальних значень щільності, стандартного відхилення та розмірів вогнищ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При вихідному обстеженні хворих на ТБ легень необхідно проведення КТ з записом дослідження на цифрові носії для проведення денситометрії вогнищевих змін з метою встановлення активності запального процесу. При середньому значенні показника щільності ($87,8 \pm 24,6$) НУ та вище, визначають низьку активність туберкульозного процесу, що відповідає фазі регресу захворювання.

2. При використанні комп'ютерної денситометрії для оцінки результатів лікування необхідно оцінювали динаміку значень мінімальної, максимальної щільності вогнищевих змін та динаміку стандартного відхилення. При несприятливому перебігу лікування середні значення щільності знижуються, мінімальні значення щільності зростають, стандартне відхилення щільності зростає, що вказує на прогресування специфічного запального процесу.

3. Для встановлення ризику розвитку рецидиву захворювання, через рік після завершення лікування необхідно проводити контрольну КТ. При виявленні вогнищ з показниками щільності ($28,9 \pm 2,8$) НУ та нижче, що вказує на високу активність процесу, слід вирішувати питання щодо подальшої тактики лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Актуальні питання щодо хіміорезистентного туберкульозу в Україні / В. М. Мельник, В. Г. Матусевич, І. О. Новожилова, І. В. Бушура. Укр. пульмонол. журн. 2017. № 2. С. 43–55.
2. Фещенко, Ю. І. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, Л. В. Турченко. Укр. пульмонол. журнал. 2016. № 3. С. 5–10.
3. WHO. WHO report 2012: global tuberculosis control, surveillance, planning, financing / WHO. Geneva, 2012. 362 p.
4. Мельник, В. М. Стан фтизіохірургічної допомоги населенню в Україні та підходи до її реформування / В. М. Мельник, В. Г. Матусевич, І. О. Новожилова. Укр. пульмонол. журн. 2015. № 2. С. 5.
5. Петренко В.І., Процюк Р.Г. Проблеми туберкульозу в Україні. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2015. № 2(21). С.16-29.
6. Фещенко, Ю.І., Мельник В. М., Зайков С. В. та ін. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні . Укр. пульмонол. журн. 2016. № 1.С. 5-9.
7. Impact of drug resistance on the tuberculosis treatment outcome / E. Lesnic et al. Aktual'naya Infektologiya. 2017.– № 5. P. 78–84.
8. Кужко М. М. Хіміорезистентний туберкульоз: перспективи попередження та лікування / М. М. Кужко, Н. М. Гульчук, М. І. Линник. Укр. пульмонол. журн. 2014. № 3. С. 12–17.
9. Тодоріко, Л. Д. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень із застосуванням ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину в інтенсивну фазу лікування / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів . Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція. 2015. № 3 (22). С. 112–113.
10. Trauner A. Evolution of Drug Resistance in Tuberculosis Recent Progress and Implications for Diagnosis and Therapy . Drugs.2014. Vol. 74. P. 1063-1072.

11. Линник, Н. И. Информативность современной многосрезовой компьютерной томографии и основные причины ошибочной интерпретации получаемых данных при обследовании фтизиопульмонологических больных / Н. И. Линник, Г. Л. Гуменюк, Н. Н. Мусиенко. Астма та алергія. 2012. № 3. С. 65–71.
12. Линник, М. І. Можливості застосування мультиспіральної комп'ютерної томографії в обстеженні хворих з хворічним обструктивним захворюванням легень та бронхіальною астмою / М. І. Линник, Г. Л. Гуменюк, Н. М. Мусієнко. Астма та алергія. 2010. № 3–4. С. 55–61.
13. Линник, Н. И. Роль многосрезовой компьютерной томографии в решении проблемы своевременного выявления и предупреждения гипердиагностики туберкулеза / Н. И. Линник, Н. Н. Мусиенко. Укр. пульмонол. журн. 2011. № 4. С. 28–32.
14. Линник М. І. Можливості комп'ютерної денситометрії для встановлення активності специфічного запального процесу при туберкуломах легень / М. І. Линник, І. В. Ліскіна, В. М. Томин. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. 2017. № 2. С. 66–70.
15. Аксенова, В. А. Компьютерная томография в диагностике единичных очагов в легких детей и подростков, инфицированных микобактериями туберкулеза / В. А. Аксенова, Л. П. Шепелева. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Под ред. Ю. Л. Мизерницкого, А. Д. Царегородцева. 2013. Вып. 13. С. 27–34.
16. Динаміка захворюваності на туберкульоз легень. Сучасні аспекти / Л. А. Гришук, В. Д. Рудик, Л. А. Сарафинюк та ін. Інфекційні хвороби. 2015. № 3. С. 53–56.
17. Фещенко, Ю. І. Нові перспективи подолання туберкульозу: Україна приєдналась до клінічних випробувань нової схеми лікування хворих на чутливий та хіміорезистентний туберкульоз / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько. Здоров'я України. 2015. № 3(31). С. 36–37.

18. Jordao, L. Tuberculosis: New Aspects of an Old Disease / L. Jordao, O.V. Vieira .Int J Cell Biol. 2011. Режим доступу до документу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3132536/?repor>.
19. Манаков, Л. Г. Мониторинг заболеваемости туберкулезом и неспецифическими заболеваниями легких в Амурской области / Л. Г. Манаков, В. В. Ильин . Бюлетень. Оригинальные исследования. 2013. № 48. С. 81–15.
20. Фещенко, Ю. І. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, Л. В. Турченко. Укр. пульмонол. журнал. 2016. № 3. С. 5–10.
21. Кужко, М. М. Вплив стандартної протитуберкульозної терапії на імунологічні показники хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / М. М. Кужко, Д. О. Бутов. Інфекційні хвороби. 2013. № 3 (73). С. 87–90.
22. Туберкульоз в Україні : Аналітично-статистичний довідник / під ред. Н. М. Нізової, М. В. Голубчикова. К., 2015. 115 с.
23. Мельник, В. М. Історія виникнення і розвитку хіміорезистентного туберкульозу / В. М. Мельник, А. М. Приходько, Л. В. Ареф'єва. Укр. пульмонол. журн. 2012. № 2. С. 59–61.
24. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, С. В. Зайков та ін. Укр. пульмонол. журн. 2016. № 1. С. 5–9.
25. Туберкульоз: організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смертністю / Ю. І. Фещенко та ін. Київ: Здоров'. 2010. 447 с.
26. Кужко, М. М. Хіміорезистентний туберкульоз: перспективи попередження та лікування. / М. М. Кужко, Н. М. Гульчук, М. І. Линник. Укр. пульмонол. журн. 2014. № 3. С. 12–16.
27. Старкова, О. М. Ефективність і наслідки лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, в яких розвинувся рецидив захворювання / О. М. Старкова . Інфекційні хвороби. 2012. № 4. С. 68–71.
28. Сахелашвілі, М. І. Хіміорезистентний туберкульоз у дітей із контакту: особливості епідеміології та перебігу процесу / Сахелашвілі М. І., Платонова І. Л., Балита Т. М. «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» : наукові праці щорічної 10-ї науково-практичної конференції,

- Львів, травень 2013 р. / ДУ «Львівський НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України» та ін.. Вип. 10. Львів : ТзОВ «Графік Стар». 2013. С. 356–358.
29. Проблеми організаційного забезпечення лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз. / І. М. Горбатюк, С. В. Зайков, С. М. Цвігун, Н. М. Гончар. Укр. пульмон. журн. 2007. № 4. С. 21–23.
30. Фещенко, Ю. І. Нові перспективи подолання туберкульозу: Україна приєдналась до клінічних випробувань нової схеми лікування хворих на чутливий та хіміорезистентний туберкульоз / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько. Здоров'я України. 2015. № 3(31). С. 36–37.
31. Варіанти моно- і полірезистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів І ряду у хворих з новими і повторними випадками туберкульозу / А. І. Барбова, С. О. Черенько, Г. В. Старичек, О. В. Аврамчук та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016. № 1. С. 23–26.
32. Ковальова, Г. О. Сучасний стан проблеми хіміорезистентного туберкульозу / Ковальова Г. О. Ветеринарна медицина. 2013 . Вип. 97. – С. 32.
33. Актуальні питання щодо хіміорезистентного туберкульозу в Україні / В. М. Мельник, В. Г. Матусевич, І. О. Новожилова, І. В. Бушура .Укр. пульмонол. журн. 2017. № 2. С. 43–55.
34. Аналіз недоліків організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич, Т. М. Марцинюк. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2014. № 3 (18). С. 7–12.
35. Chiang, C. Y. Drug-resistant tuberculosis : past, present, future / C. Y. Chiang, R. Centis, G. B. Migliori . *Respirology*. 2010. 15. P. 413–432.
36. Журило, О. А. Порівняльний аналіз показників медикаментозної резистентності штамів *Mycobacterium Tuberculosis*, що циркулювали серед хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень /О.А.Журило, А. І. Барбова, С. В. Миронченко. Профілактична медицина. 2011. № 3. С. 16–21.
37. Разнатовська, О. М. Хіміорезистентний туберкульоз легень - актуальна проблема фтизіатрії / О. М. Разнатовська. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2010. Вип. 23, № 4. С. 116–118.

38. Вишневецький, Б. И. *Mycobacterium tuberculosis* / Б. И. Вишневецький, О. А. Маничева, П. К. Яблонский. *Инфекция и иммунитет*. 2014. № 4(4). С. 319–330.
39. Винничук, М. О. Аналіз резистентності штамів МБТ в Тернопільській області / М.О. Винничук, С. І. Климнюк, Н. Я. Кравець. *Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями наук.-практ. конф. За участю міжнародних спеціалістів присвячена 170-й річниці з дня народження І. І. Мечникова*, ТОВ «Центр мікробіології та імунології». Харків, 2015. С. 112.
40. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі : Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги : Туберкульоз : наказ МОЗ України № 620 від 04 вересня 2014 року, МОЗ України. К., 2014. 167 с.
41. Аналіз недоліків організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкуль / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич, Т. М. Марцинюк. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2014. № 3 (18). С. 7–12.
42. Ковальова, Г. О. Сучасний стан проблеми хіміорезистентного туберкульозу *Ветеринарна медицина*. 2013 . Вип. 97. С. 32.
43. Литвиненко, Н. А. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів залежно від анамнезу попереднього лікування. *Укр. пульмонол. журн*. 2015. № 1. С. 10–14.
44. Кужко, М. М. Хіміорезистентний туберкульоз: перспективи попередження та лікування. / М. М. Кужко, Н. М. Гульчук, М. І. Линник. *Укр. пульмонол. журн*. 2014. № 3. С. 12–16.
45. Линник, М. І. Організація виявлення та лікування хворих на туберкульоз легень і заходи щодо їх поліпшення : автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.01.26 / Линник Микола Іванович; НАМН України, ДУ «Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського». Київ, 2015. 28 с.

46. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз та чинники, які погіршують її в сучасних умовах / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич, Л. В. Ареф'єва. Укр. пульмонол. журн. 2008. № 2. С. 55–59.
47. Тарасенко, О. Р. Удосконалення лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та рецидиви захворювання, які виділяють мультирезистентні МБТ : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.25 / Тарасенко Олена Ростиславівна ; ДУ «Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України». К., 2007. 21 с.
48. Ясінський, Р.М. Визначення ризику невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень/ Р .М. Ясінський, Д. О. Васильков, А. В. Поволоцька. Буковинський медичний вісник. 2016. Том 20, № 2 (78). С. 178–182.
49. Сучасні методи виявлення збудника туберкульозу та його медикаментозної чутливості при туберкульозі органів дихання / М. М. Савула, Н. М. Лопушанська, Л. Р. Проць, Н. В. Медецька. Інфекційні хвороби. 2016. № 1. С. 49–51.
50. Барбова, А. И. Современные подходы к диагностике мультирезистентного туберкулеза. Укр. пульмонол. журн. 2016 № 2. С. 28–29.
51. Туберкульоз в Україні : Аналітично-статистичний довідник / під ред. Н. М. Нізової, М. В. Голубчикова. К., 2015. 115 с.
52. Мельник, В. М. Експертна оцінка організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич. Укр. пульмонол. журн. 2014. № 3. С. 8–11.
54. Філатова, О. В. Особливості захисних сил організму при хіміорезистентному туберкульозі / О. В. Філатова, М. Г. Бойко. Вісник проблем біології і медицини. 2013. Вип.1, т.1 (98). С. 160–162.
55. Efficacy of moxifloxacin in TB resistant to isoniazid / М. М. Kuzhko L. Procyk, L. Grechanyk, N. Gulchuk et al. // ERS : annual Congress. Amsterdam. 2015. P. 174.
56. Satish, K. Role of multi slice CT in abdominal tuberculosis / K. Satish, K. Pardeep, B. Summeet. JIMSA. 2013. Vol. 26, № 1 P. 47–50.

57. Компьютерная томография в диагностике первичного туберкулеза органов дыхания у детей и подростков : автореф. дис. д-р мед. наук: 14.01.16; 14.01.13 Шепелява Лариса Петровна; ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза». Москва, 2014. 48 с.
58. Heysell, SK. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for tuberculosis diagnosis and management: a case series / SK Heysell et al. BMC pulmonary medicine. 2013. № 13 P. 14.
59. Хофер, М. Компьютерная томография. Базовое руководство. М. : Медицинская литература. 2008. 228 с.
60. Линник, М. І. Можливості застосування мультиспіральної комп'ютерної томографії в обстеженні хворих з хворічним обструктивним захворюванням легень та бронхіальною астмою / М. І. Линник, Г. Л. Гуменюк, Н. М. Мусієнко Астма та алергія. 2010. № 3–4. С. 55–61.
61. Гуменюк, Г. Л. Метод комп'ютерної томографічної денситометрії легень в алгоритмі лікування хворих на саркоїдоз / Г. Л. Гуменюк . Журнал Національної академії медичних наук України. 2015. Т. 21, № 1. С. 103–107.
62. Компьютерная томографическая денситометрия легких в алгоритме лечения больных саркоидозом / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова та ін. Укр. пульмонол. журн. 2015. № 1. С. 27–31.
63. Линник, Н. И. Роль многосрезовой компьютерной томографии в решении проблемы своевременного выявления и предупреждения гипердиагностики туберкулеза / Н. И. Линник, Н. Н. Мусиенко. Укр. пульмонол. журн. 2011. № 4. С. 28–32.
64. Мухтаров, Д. З. Причины нарушения режима на амбулаторном этапе лечения больных множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом / Д. З. Мухтаров, Ш. М. Саидова. Укр. пульмонол. журн. 2013. № 4. С. 63–64.
65. Льянова, З. А. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике туберкулёза лёгких: автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.19 / Льянова Зарема Асламбековна; Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова. М., 2006. – 20 с.

66. Линник, Н. И. Многосрезовая компьютерная томография во фтизиопульмонологии: стандартизация исследования и программное обеспечение / Н. И. Линник, Н. Н. Мусиенко. Укр. пульмонол. журн. 2012. № 3 С. 65–69.
67. Роль компьютерной томографии легких при организации направления больных туберкулезом легких в федеральные центры для хирургического лечения / А. Г. Шалаев и др. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015. № 3 (22). С. 116.
68. Садилов, А. С. Эффективность мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике туберкулеза органов дыхания / А. С. Садилов, Г. К. Ташпулатова./ Материалы VIII Съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. Ташкент. 2015. С. 252.
69. Линник, Н. И. Возможности компьютерной томографии в диагностике туберкулеза и саркоидоза / Н. И. Линник, Г. Л. Гуменюк. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2014. № 2 (17). С. 88–93.
70. Линник, Н. И. Информативность современной многосрезовой компьютерной томографии и основные причины ошибочной интерпретации получаемых данных при обследовании фтизиопульмонологических больных / Н. И. Линник, Г. Л. Гуменюк, Н. Н. Мусиенко. Астма та алергія. 2012. № 3. С. 65–71.
71. Лобанов, М. Н. Дифференциальная диагностика шаровидных образований легких при мультиспиральной компьютерной томографии на основе многомерной обработки денситометрических показателей : автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.25 / Лобанов Михаил Николаевич; Алтайский Государственный медицинский университет. Барнаул. 2013. 22 с.
72. Марченко, Я. В. Многослойная спиральная компьютерная томография в диагностике заболеваний органов дыхания на догоспитальном этапе. Вестник современной клинической медицины. 2012. Т. 5, № 1. С. 26–36.
73. Фещенко, Ю. И. Многосрезовая компьютерная томография во фтизиатрии и пульмонологии: программное обеспечение / Ю. И. Фещенко, Н. И. Линник. Журнал Національної академії медичних наук України. 2014. № 4. С. 68–72.

74. Барбова, А. І. Порівняльний аналіз сучасних бактеріологічних і деяких генетичних методів діагностики туберкульозу. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2010 № 2. С. 24–28.
75. Комп'ютерна денситометрія в оцінці інтенсивної фази хіміотерапії при різних способах введення протитуберкульозних препаратів у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / М.І. Линник М.М., Кужко, О.В., Аврамчук та ін./ Укр. пульмонол. журн.2016. № 3. С. 44 – 48.
76. Холодок, О.А.Клиническое наблюдение течения туберкулом легкого с морфологической интерпритацией их активности. / О.А.Холодок, А.А. Григоренко, М.И.Черёмкин. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. № 51. С. 137-140.
77. Сучасні гістологічні особливості туберкульом легень при різному ступені активності специфічного запального процесу / І.В. Ліскіна, С.Д. Кузовкова, Л.М. Загаба, В.Г. Лук'янчук. Сучасні інфекції. 2010. №1- С. 65-72.
78. Гістологічна діагностика ступеня активності туберкульозного запального процесу при туберкульомах легень: інформаційний лист / І, В. Ліскіна та ін.; Нац. ін.-т фтизіатрії і пульмонології. К.: ДУ НІФП НАМНУ, 2010. 4 с.
79. Сучасні клініко-анатомічні особливості туберкульом легень / Л. М. Загаба, І. В. Ліскіна, С. Д. Кузовкова, О. О. Мельник. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2016. том 16, №3 (55). С. 61-66.
80. Линник, М. І. Роль багатозрізової комп'ютерної томографії у вирішенні проблеми своєчасного виявлення та попередження гіпердіагностики туберкульозу /М. І. Линник, Н. М. Мусієнко. Український пульмонологічний журнал. 2011. №4. С. 28 – 32.
81. Goo JM, Im JG. CT of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections – Режим доступу:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11813821>
82. Flohr, T. G. Multi-detector row CT system and imagereconstruction techniques / T. G. Flohr, S. Schaller, K. Steirstorfer et al. Radiology. 2005. Vol. 235. P. 756-773
83. Комп'ютерна денситометрія в оцінці інтенсивної фази хіміотерапії при різних способах введення протитуберкульозних препаратів у хворих на вперше

- діагностований туберкульоз легень. / М.І. Линник, М. М. Кужко, О.В. Аврамчук, Л. М. Процик. Український пульмонологічний журнал. 2016. №3. С.44 – 48.
84. Линник, Н. И. Возможности компьютерной денситометрии в оценке эффективности антибактериальной терапии больных туберкулезом легких. / Н. И. Линник, О. В. Аврамчук. Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. №2(25). 2016. С. 113 – 119.
85. Глеубаева, Ж. О. Роль цифровых лучевых методов в исследовании и дооперационной диагностике патологии органов грудной клетки. Материалы III Всероссийского Национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов. – Москва. 2009. 528 с.
86. Льянова, З. А. Различные формы туберкулеза на КТ высокого разрешения. Сборник научных трудов Ингушского Государственного университета. Выпуск 3. Магас. 2004. С. 78–94.
87. Линник М. І. Можливості комп'ютерної денситометрії для встановлення активності специфічного запального процесу при туберкуломах легень / М. І. Линник, І. В. Ліскіна, В. М. Томин. Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017. № 2. С. 66–70.
88. Линник М.І. Комп'ютерна денситометрія в оцінці основного курсу антимікобактеріальної терапії у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень / М. І. Линник, О. В. Аврамчук, Г. В. Старічек. Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018. №1. С. 58-63
89. Линник М. І. Результати лікування хворих на моно-полірезистентний туберкульоз легень та прогнозування рецидивів на основі комп'ютерної денситометрії / М. І. Линник, Г. В. Старічек. Український пульмонологічний журнал. 2018. № 2. С.15-18.

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Ільницький І. Г. Комп'ютерно-інформаційний моніторинг захворюваності на туберкульоз при відносній стабілізації епідемії / І. Г. Ільницький та ін. Вісник наукових досліджень. 2015. № 3. С. 45-48. *(Дисертанткою здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)*. Журнал зареєстровано в наукометричних системах *Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Google Scholar, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory*.

2. Барбова А. І. Варіанти моно- і полірезистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду з новими і повторними випадками туберкульозу / А. І. Барбова та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016. № 1 (24). С. 23–26. *(Дисертанткою здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)* Журнал включений до міжнародних наукометричних систем *Google Scholar, Science Index*.

3. Линник М. І., Аврамчук О. В., Старічек Г. В. Застосування комп'ютерної денситометрії для моніторингу результатів лікування хворих на моно-полірезистентний туберкульоз легень. Український пульмонологічний журнал 2018. №1. С. 54-58. *(Дисертанткою здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)*) Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі *IndexCopernicus*.

4. Линник М. І., Аврамчук О. В., Старічек Г. В. Комп'ютерна денситометрія в оцінці основного курсу антимікобактеріальної терапії у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018. №1. С. 58-63 *(Дисертанткою здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)*. Журнал включений до міжнародних наукометричних систем *Google Scholar, Science Index*.

5. Линник М. І., Старічек Г. В. Результати лікування хворих на моно-

полірезистентний туберкульоз легень та прогнозування рецидивів на основі комп'ютерної денситометрії. Український пульмонологічний журнал. 2018. №2. С. 15-18. *(Дисертанткою здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

6. Клінічна ефективність стандартизованих режимів хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. / О. А. Ткач та ін. Матеріали науково-практичної щорічної 9-ої конференції приуроченої до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». Львів. Випуск 9. 2012. С. 76-79.

7. Віддалені результати лікування вперше діагностованого туберкульозу в умовах епідемії та особливості розвитку рецидиву туберкульозу легень. / О.А. Ткач та ін. Наукові праці щорічної 10-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю приурочені до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». Львів. 2013. Випуск 10. С. 284-287.

8. Удосконалення навчальної програми з фтизіатрії та пульмонології в контексті євроінтеграційних процесів. / Л. І. Білозір та ін. Матеріали 5-го з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. Український пульмонологічний журнал. 2013 . №3 (81) додаток. С. 85-86.

9. Рецидив туберкульозу легень після перенесеного туберкульозного плевриту / О. А. Ткач та ін. Наукові праці щорічної 10-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю приурочені до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» Львів. 2013. Випуск 10. С. 266-268.

10. Хіміоозонотерапія резистентного туберкульозу легень на етапі інтенсивної фази лікування / І. Г. Ільницький та ін. «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». Збірник наукових праць щорічної науково-практичної конференції з міжнародною участю, приуроченої до Дня науки, 75-річчя інституту, 105-річчя Г.С. Мосінга. Львів. 2015 . Випуск 12. С. 264-267.

11. Особливості порушень системи імунітету у хворих на мультирезистентний вперше діагностований та рецидив туберкульозу легень. / І. Л. Платонова та ін. Збірник наукових праць щорічної 12 науково - практичної конференції з міжнародною участю, приуроченої до Дня науки, 75-річчя інституту, 105-річчя Г. С. Мосінга « Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». Львів. 2015. Випуск 12. С.190-191.

12. Елементи інформаційних технологій у викладанні фтизіатрії і пульмонології студентам медичного університету. / І. Г. Ільницький та ін. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої 60-річчю ТДМУ «Сучасні підходи до вищої медичної освіти в Україні». Тернопіль. 2017. С.113.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково практичних конференціях різного рівня.

1. Щорічна 9 науково-практична конференція приурочена до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». Львів. 2012 рік (публікація тез)

2. Щорічна 10 науково-практична конференція з міжнародною участю приурочена до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». Львів. 2013. (публікація тез)

3. 5 з'їзд фтизіатрів і пульмонологів України. Київ. 2013. (публікація тез)

4. Щорічна 10 науково-практична конференція з міжнародною участю приурочена до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» Львів. 2013. (публікація тез)

5. Щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю приурочена до Дня науки 75-річчя інституту, 105-річчя Г.С. Мосінга. «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» Львів. 2015 . (публікація тез)

6. Щорічна 12 науково - практична конференція з міжнародною участю, приурочена до Дня науки, 75-річчя інституту, 105-річчя Г. С. Мосінга « Сучасні

проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». Львів. 2015. (публікація тез)

7. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена 60-річчю ТДМУ «Сучасні підходи до вищої медичної освіти в Україні». Тернопіль. 2017. (публікація тез)

Додаток В