



О.Б. Пікас, М.А. Семенюк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Міжінтегральний підхід до діагностики туберкульозу в умовах сьогодення (огляд літератури)

Проведено аналіз зарубіжних та вітчизняних фахових публікацій щодо діагностики хворих на туберкульоз. Аналіз літературних джерел останніх років свідчить про те, що туберкульоз залишається актуальною проблемою в Україні. Нинішня ситуація в країні призведе до зростання показників захворюваності й смертності від туберкульозу та прогресування цього захворювання.

Рекомендовано проводити ретельне обстеження всіх контактних дітей і підлітків в осередках туберкульозної інфекції: вивчення анамнезу, проведення туберкулінодіагностики (квантиферонового тесту), клініко-рентгенологічного та мікробіологічного обстеження для своєчасного виявлення туберкульозу (або інфікованості). Туберкулінова проба Манту і тести вивільнення інтерферону- $\gamma$  корисні для виявлення латентної туберкульозної інфекції.

Мультидисциплінарний підхід і проведення комплексу клінічних, лабораторних, патогістологічних та новітніх діагностичних інструментальних досліджень дають змогу виконати диференціальну діагностику. Пацієнти, в яких туберкульоз діагностують за допомогою мікробіологічних методів, частіше проживають у сільській місцевості з низькою доступністю медичних послуг. Пацієнти, в яких туберкульоз діагностують за допомогою радіологічного методу, частіше мешкають у місті та залучені в активну скринінгову програму.

Окремим напрямом досліджень є аналіз сучасних малоінвазивних методів отримання біоптатів. Своєчасне отримання біопсійного матеріалу легені для морфологічного дослідження дає змогу встановити правильний діагноз при її дисемінації. Комплексний підхід до діагностики гранулематозних уражень легень у пацієнтів з інфекцією, спричиненою вірусом імунодефіциту людини, та синдромом набутого імунодефіциту поліпшує верифікацію етіологічного чинника. Вивчення інформативності методів діагностики туберкульозу в інфікованих вірусом імунодефіциту людини осіб виявило, що найінформативніший метод – культуральний (54 % випадків), тоді як рентгенологічний був інформативним у 27 % випадків.

Для остаточної ідентифікації мікобактерій (видової належності) застосовують генетичну тест-систему GenoType MTB DR (Hain, Laifsaing), що дає змогу провести диференціацію мікобактерій туберкульозного і нетуберкульозного комплексу в мокротинні хворих. За допомогою математичного моделювання розраховано приблизну кількість невиявлених хворих на туберкульоз за період дії карантинних заходів. За прогнозом, у наступних кілька років значно зросте захворюваність на туберкульоз, що призведе до збільшення кількості занедбаних форм туберкульозу (зокрема позалегеневих).

### Ключові слова

Туберкульоз, туберкульозні і нетуберкульозні мікобактерії, рентгенологічна, мікробіологічна і молекулярно-генетична діагностика.

Збільшення поширеності хвороб органів дихання є актуальною проблемою сучасної медицини. Ріст цих захворювань спричинює зростання інвалідності та смертності хворих із

захворюваннями органів дихання. Туберкульозна інфекція належить до найнебезпечніших хвороб. Відома з давніх часів. Від туберкульозу нині помирає більше пацієнтів, ніж від усіх інфекційних

захворювань разом. Щорічно на туберкульоз захворює 1,1 млн дітей віком до 15 років, із них помирають понад 225 тис. [4].

Ризик прогресування латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ) до активного туберкульозу становить близько 5–10 % і є найвищим у перших 1–2 роки після конверсії туберкулінового шкірного тесту (ТШТ)/IGRA-тесту [46–48]. Дуже високі та дуже низькі відповіді на IGRA-тест можуть диференціювати ризик прогресування до туберкульозу у дітей [46–48].

Більшість контактних дітей та підлітків, хворих на туберкульоз легень, виявляють під час звернення до лікаря загальної мережі або педіатра (62,0 % дітей і 70,5 % підлітків), що є основною причиною недовиявлення туберкульозу в них. Тому необхідне ретельне обстеження всіх контактних дітей і підлітків в осередках туберкульозної інфекції: вивчення анамнезу, проведення туберкулінодіагностики (квантиферонового тесту), клініко-рентгенологічного та мікробіологічного обстеження для своєчасного виявлення туберкульозу (або інфікованості) і призначення відповідної хіміотерапії чи профілактичного лікування.

Після проведення туберкулінодіагностики в групах ризику зміни в легенях зареєстровано в близько 50 % хворих дітей та 6,4 % підлітків. Порушення планової постановки проби Манту з 2 туберкуліновими одиницями (ТО) ППД-Л до виникнення мультirezистентного туберкульозу (МРТБ) легень встановлено в 22,4 % дітей та 28,2 % підлітків із осередків МРТБ [19]. Туберкулінова шкірна проба Манту і тести вивільнення інтерферону- $\gamma$  корисні для виявлення ЛТБІ, але є поганими предикторами її трансформації в активний туберкульоз. Моделі на мишах не відтворюють стану ЛТБІ, моделі на морських свинках та кроликах виявили гранульоми, подібні до людських [30, 44]. Тому потрібні нові методи діагностики туберкульозу, що ґрунтуються на біомаркерах, асоційованих із туберкульозом.

Лікування супутніх захворювань протягом багатьох років затримує діагностику легеневого туберкульозу більше ніж на 20 днів. Пацієнтів виявляють при зверненні до лікаря з повідомленням про контакт із хворими на туберкульоз, наслідком чого є верифікація легневих форм (швидше в 9,9 разу) [5].

Рання діагностика туберкульозу з високою точністю і чутливістю має життєво важливе значення для результатів лікування та профілактики. Традиційні методи діагностики (мікроскопія мазка мокротиння й посів на живильні середовища) для виявлення мікобактерій туберкульозу (МБТ) потребують багато часу та не завжди задовільно чутливі. Пацієнти, в яких туберкульоз

діагностують за допомогою мікробіологічних методів, частіше проживають у сільській місцевості з низькою доступністю медичних послуг, не ідентифіковані своєчасно через тривалу еволюцію симптоматики, пізнє виявлення та велику частоту поганого результату лікування. Негативний результат мікробіологічних досліджень може бути наслідком односторонніх та обмежених форм легеневого туберкульозу [40].

Пацієнти, в яких туберкульоз діагностують за допомогою радіологічного методу, частіше мешкають у місті, мають супутні захворювання з високим ризиком захворювання на туберкульоз (вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), цукровий діабет) та залучені в активну скринінгову програму [40].

Вогнищеві ураження легень найчастіше бувають випадковою знахідкою під час рентгенологічного обстеження пацієнтів (профілактичний огляд, скринінгові дослідження, доопераційні обстеження). Часто з цією проблемою стикаються радіологи, терапевти, пульмонологи [42]. Для вивчення рентгенологічних особливостей туберкульозу та інших захворювань дихальної системи проводять оглядову рентгенографію органів грудної клітки у прямій і бічній проєкціях та комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної порожнини (ОГП).

У хворих із постковідним синдромом слід проводити моніторинг даних КТ ОГП. Періодичність дослідження визначають індивідуально з урахуванням клінічного перебігу хвороби [28]. Диференційну діагностику проводять при бактеріальних і вірусних інфекціях, для визначення фіброзних та «фіброзоподібних» змін у легенях при коронавірусній хворобі-2019 (COVID-19), які поступово зникають протягом 6–12 міс [29, 37]. Серологічне тестування на специфічні антитіла до вірусу SARS-CoV-2 можна використовувати як еталон для визначення тривалості ізоляції [51]. Під час пандемії COVID-19 зареєстровано гірші показники з туберкульозу, які свідчать про низьке виявлення туберкульозу через ускладнення доступу пацієнтів до медичних закладів, спричинені карантинними обмеженнями та перенаправленням медичних ресурсів на боротьбу з коронавірусною інфекцією.

Клінічний перебіг хвороб органів дихання супроводжується порушенням загальних і локальних адаптаційно-захисних механізмів. Вивчення особливостей інтерлейкінового профілю сироватки крові та бронхоальвеолярного лаважу при верифікації хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) чи бронхіальної астми (БА) у хворих на туберкульоз легень або пневмонію з наявністю синдрому бронхіальної обструкції виявило дисбаланс цитокінів у хворих

на ХОЗЛ (зниження рівня інтерлейкіну (ІЛ)-1 $\beta$  та ІЛ-2, збільшення вмісту ІЛ-6 і фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), що в 4,5 рази перевищує дані в здорових осіб). Значно знижений рівень ІЛ-4 свідчить про високу ймовірність несприятливого перебігу та пролонгації перебігу ХОЗЛ, є передумовою його частих загострень і формування ускладнень. У хворих на БА рівень ІЛ-4, ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2 перевищує показники здорових осіб [8].

Мультидисциплінарний підхід та проведення комплексу клінічних, лабораторних, патогістологічних і новітніх діагностичних інструментальних досліджень дають змогу виконати диференційну діагностику туберкульозних уражень шкіри й призначити комплексну раціональну терапію [16]. Окремим напрямом науково-практичних досліджень є аналіз сучасних малоінвазивних методів отримання біопатів [12] при різних варіантах локалізації утворень (зокрема при туберкульозних ураженнях шкіри). Морфологічне дослідження дає змогу встановити природу вузлів [12].

Аналіз наукових публікацій останніх років з проблеми туберкульозу шкіри свідчить, що це захворювання є інфекцією цілого організму, при якому легеневі та позалегевеві (шкірні) ураження патогенетично пов'язані. Це потребує міждисциплінарного підходу та співпраці фтизіатрів, дерматовенерологів і сімейних лікарів для вчасної діагностики та комплексної терапії інфекції [16].

Тонкогolgкова біопсія може допомогти підтвердити діагноз туберкульозу щитоподібної залози, але остаточний діагноз можливий лише при гістологічному або цитологічному дослідженні. Діагноз «туберкульоз щитоподібної залози» підтверджують багатьма методами: від найпростіших (рентгенологічних чи проби Манту з 2 ТО) до сучасних експрес-молекулярно-генетичних тестів XpertMTB/Rif, які виявляють специфічні фрагменти ДНК МБТ у сироватці або плазмі. Ультразвукова діагностика та КТ також допомагають уточнити діагноз [14]. Необхідно провести додаткові дослідження для розробки методів диференційної діагностики туберкульозу від захворювань щитоподібної залози та його лікування.

Своєчасне отримання біопсійного матеріалу легені для морфологічного дослідження дає змогу встановити правильний діагноз при її дисемінації [18].

Застосування комплексного підходу (гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні дослідження та поляризаційна мікроскопія) до діагностики гранулематозних уражень легень у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією/синдромом набутого імунodefіциту (СНІД) поліпшує верифікацію етіологіч-

ного чинника. Морфологічні зміни у пацієнтів із гранулематозним ураженням легень поліморфні (альтеративно-некротичні та фіброзні). Спостерігаються значні відмінності імунних реакцій, що обґрунтовує необхідність застосування індивідуального підходу в діагностичному та лікувальному процесі [1]. Зміни показників крові (загальний лейкоцитоз, лімфоцитопенія, еозинофілія, анемія, інколи — тромбоцитопенія) характеризують туберкульоз при СНІД [10].

Вивчення інформативності методів діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб виявило, що найінформативнішим є культуральний метод (54 % випадків), тоді як рентгенологічний метод інформативний у 27 % випадків [25]. Низька інформативність стандартних методів діагностики мікобактеріальної інфекції у ВІЛ-інфікованих спонукає до пошуку нових або вдосконалення наявних методик. На тлі зниженої диференціації макрофагів у ВІЛ-інфікованих формується неповноцінна гранулематозна реакція. За даними гістологічних досліджень, відбувається типовий гранулематозний тип розвитку туберкульозу — продуктивне запалення [25]. На початкових стадіях ВІЛ-інфекції клінічні вияви туберкульозу не відрізняються від клініки туберкульозу у ВІЛ-негативних осіб [24], частота бактеріовиділення варіює від мізерного до рясного незалежно від ступеня імуносупресії.

Специфічна діагностика є складною. Подібність клініки туберкульозу легень і позагоспітальної пневмонії при ВІЛ-інфекції, різноманітність рентгенологічних ознак при різному ступені імуносупресії та недостатня інформативність стандартної методики діагностики туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб (особливо при позалегевевих формах) призводять до затримки зі встановленням причин захворювання. Не завжди вдається виявити МБТ на ранньому етапі розвитку ВІЛ-інфекції. Тому актуальним є пошук додаткових маркерів туберкульозної інфекції при ВІЛ [25].

Для досягнення кращих результатів діагностики та лікування туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та ВІЛ-негативних пацієнтів рекомендують використовувати молекулярно-генетичні методи. Застосування молекулярно-генетичних та додаткових інструментальних методів підвищує ймовірність своєчасної діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих. У 2017 р. використання нових протитуберкульозних препаратів (бедаквілін, даламаніл) в Україні не було можливим через відсутність широкого доступу хворих до цих препаратів та ранньої діагностики розширеної резистентності молекулярно-генетичними методами (ДНК-стрип-технології або лінійний зонд-аналіз)

[11]. Вивчення генетичних аспектів формування лікарської стійкості МБТ є актуальним напрямом досліджень [19]. Виявлено, що МБТ набули здатність уникати вродженого й адаптивного імунного захисту, що призводить до їхнього успішного виживання всередині клітини [30, 31].

Для встановлення діагнозу МРТБ використовували молекулярно-генетичні методи: GeneXpert MTB/RIF (ідентифікує комплекс МБТ та визначає стійкість до рифампіцину), а також лінійний зонд-аналіз (визначає чутливість МБТ до ізоніазиду, рифампіцину, фторхінолонів і аміноглікозидів [11]. Розробляються діагностичні платформи (лінійний зонд-аналіз), які можуть одночасно виявляти туберкульоз і стійкість до рифампіцину та ізоніазиду. Швидкі молекулярні тести (Xpert MTB/RIF, LPA) бажані для відбору пацієнтів для лікування [24]. Позитивний результат тесту GeneXpert MTB/RIF можна отримати протягом 1–2 днів, а лінійно-зондового тесту — через 2–3 дні. При отриманні Rif+ у тесті GeneXpert MTB/RIF проводять тестування GenoTypeMTBDRplus та GenoTypeMTBDRsl [1].

Вплив туберкульозу на функцію дихання та зв'язок цих показників з біохімічними маркерами перебігу й ефективності лікування має важливе значення. Показано статистично значуще нижчі параметри функції зовнішнього дихання в пацієнтів із двобічним туберкульозним ураженням порівняно з особами з однібічним ураженням. Збільшення об'єму туберкульозного ураження легень призводить до виразнішого порушення функції зовнішнього дихання, що супроводжується підвищенням рівня  $\beta$ -дефензину-1, феритину та ІЛ-6. Зазначені біомаркери є перспективними предикторами погіршення функції зовнішнього дихання та якості життя,  $\beta$ -дефензин-1 і феритин мають обернено пропорційні зв'язки із показниками рестриктивних та обструктивних вентиляційних порушень [27].

Тести на пригнічення росту МБТ (MGIs) є ще одним інструментом для оцінки імунних відповідей *in vitro/ex vivo* на МБТ у людей [38, 50]. Імунологічні особливості алергійних і токсико-алергійних реакцій на лікарські препарати у хворих на туберкульоз легень дають змогу розробити нові методи їхньої діагностики з визначенням лабораторних маркерів. Розраховано співвідношення імунологічних показників як маркерів активності реакцій гіперчутливості організму до протитуберкульозних препаратів: «лімфоцитарно-алергійні» (коефіцієнт гіперчутливості (КГ), лімфоцитарно-алергійний коефіцієнт) і «токсико-алергійні» (коефіцієнт з використанням реакції седиментації еритроцитів до протитуберкульозних препаратів (ТАКРСЕ)) [15].

Підвищення рівня нейтрофільної еластази при туберкульозному плевриті — вияв стимуляції захисних сил організму хворого та продуктивно-проліферативних процесів (специфічний маркер туберкульозного плевриту, ознака його хронізації та пряме показання до оперативного втручання) [6]. Відеоторакоскопія є високоінформативним методом виявлення туберкульозної емпієми плеври [9]. Пропонується моніторинг функції щитоподібні залози за допомогою визначення тиреотропного гормона (ТТГ) для її корекції під час хіміотерапії туберкульозу [13].

Дослідження ефективності лікування туберкульозу передбачає збір анамнезу, клінічне обстеження, рентгенологічні та мікробіологічні дослідження. На тлі лікування протитуберкульозними препаратами (ПТП) другого ряду отримано статистично значуще зниження рівня глюкози з навантаженням та інсуліну натще, що свідчить про моделювальний ефект ПТП на вуглеводний обмін. ПТП першого ряду позитивно впливали на динаміку показників ліпідного обміну (зниження рівня ліпопротеїнів дуже низької густини) [26]. Багато дослідників указують на важливість вивчення механізмів клітинної смерті у хворих на туберкульоз для підвищення ефективності та безпечності антимікобактеріальної терапії (АМБТ) [32, 35]. Порушення регуляції процесів апоптозу є чинником ризику розвитку та прогресування туберкульозу [32].

У нинішніх умовах збільшується кількість осіб із нетуберкульозними МБТ (збудники мікобактеріозів), що можна пояснити розширенням діагностичних можливостей та впровадженням нових технологій фенотипових і генотипових методів ідентифікації. Існує закономірність: при зниженні захворюваності на туберкульоз зростає кількість хворих на мікобактеріози [36, 39, 41].

Мазки мокротиння на наявність кислотостійких бактерій досліджують шляхом прямої бактеріоскопії (після забарвлення за методом Ціля—Нільсена). Для зразків із позитивними результатами мікроскопії виконують увесь спектр бактеріологічних досліджень із діагностики туберкульозу (згідно з наказом МОЗ України). Проводять бактеріологічні дослідження для ідентифікації клінічних зразків за стандартними методиками. Видову ідентифікацію культур проводять у два етапи (первинна та остаточна) [3]. Для посіву використовують такі середовища: рідке (бульйон Middlebrook 7H9 (ВАСТЕС MGIT960)) і щільне (яєчне Левенштейна—Єнсена) [2, 17, 22]. Для пригнічення росту супутньої мікрофлори в бульйоні використовують суміш антибіотиків PANTA (поліміксин В, амфотерицин В, налідиксова кислота, триметоприм, азлоцилін). Для

визначення належності виділених мікобактерій до туберкульозного комплексу застосовують ідентифікаційний імунохроматографічний тест (ID MTB MGIT) і культуральні тести щодо спроможності росту клінічних ізолятів мікобактерій на середовищі із саліциловокислим натрієм та паранітробензойною кислотою [21].

Методи молекулярно-генетичної діагностики є швидкими та високоточними, але недоступні для більшості населення в країнах, що розвиваються [33]. Для остаточної ідентифікації мікобактерій (видової належності) застосовують генетичну тест-систему GenoType MTB DR (Hain, Lainsains), що дає змогу провести диференціацію мікобактерій туберкульозного і нетуберкульозного комплексу [21]. Для біохімічної ідентифікації мікобактерій використовують тести (наявність термостабільної каталази (68 °С), гідроліз твіну-80, ріст на середовищі з тибонном).

Виявити позалегеневі форми значно складніше. Діагностика може тривати від кількох місяців до кількох років. Карантин щодо COVID-19 ще більше подовжує цей процес, що призводить до появи ускладнень [7, 34].

За допомогою математичного моделювання розраховано приблизну кількість невиявлених хворих на туберкульоз за період дії карантинних заходів. Прогнозують значне зростання захворюваності на туберкульоз у наступних кілька років [45, 49], що призведе до збільшення кількості занедбаних форм туберкульозу (зокрема позалегеневих). Нині співвідношення легеневих і позалегеневих форм туберкульозу в Україні становить 1 : 8–1 : 9 [7, 34]. Несвоєчасне виявлення позалегеневого туберкульозу в дитячому та підлітковому віці викликає занепокоєння (у дітей – 68 % випадків) [49]. Низький рівень виявлення позалегеневого туберкульозу (особ-

ливо кісткової системи) можна пояснити погіршенням надання медичних послуг (через зменшення кількості фтизіатрів і відсутність вузьких спеціалістів із позалегеневого туберкульозу). Для ранньої діагностики позалегеневих форм туберкульозу й зменшення невиявлених хворих на різні форми туберкульозу (зокрема позалегеневого) потрібні додаткові ресурси [45, 49].

Денситометричні показники, отримані за допомогою DICOM-viewers та програм цифрової обробки даних, дають змогу провести планування хірургічного лікування пацієнтів із туберкульозом легень і обґрунтовано застосовувати способи профілактики легенево-плевральних ускладнень [43]. Нині набуває поширення відеоасистована торакальна хірургія (ВАТС), зокрема методика відеоторакоскопічного (ВТС) втручання шляхом установа торакопортів. Установлено, що ВТС-втручання відіграє важливу роль у діагностиці та лікуванні різних патологічних змін в ОГП після проведення біопсії з гістологічним дослідженням. Втручання є малотравматичним і перспективним методом діагностики та хірургічного лікування захворювань ОГП [23].

За даними ВООЗ, 98 % випадків туберкульозу припадає на країни з низьким і середнім рівнем доходу з недостатнім фінансуванням програм із профілактики та лікування цього захворювання. Без належної підтримки цих програм пацієнтам часто недоступна своєчасна діагностика. Брак коштів також ускладнює розробку нових технологій, необхідних для поліпшення діагностики, а також інноваційних препаратів і вакцин проти туберкульозу. Також потрібні інвестиції з боку як держави, так і громадських організацій у дослідження для розробки нових методів діагностики, препаратів і вакцин, які допоможуть ефективніше боротися з інфекцією.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** збір матеріалу – М.А. Семенюк; опрацювання матеріалу і написання статті – О.Б. Пікас.

## Список літератури

1. Баран СЗ, Дядик ОО, Заріцька ВІ. Порівняльна характеристика гранулематозних уражень легень при туберкульозі, талькозі та криптококозі у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІДом. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;4:31-8. doi: 10.30978/ТВ-2023-4-31.
2. Барбова АІ, Журило ОА, Жемкова ЖА. Застосування автоматизованої системи MGIT для діагностики туберкульозу легень і визначення медикаментозної стійкості мікобактерії: метод. реком. К.; 2007. 24 с.
3. Барбова АІ, Журило ОА, Трофімова ПС, Миронченко СВ. Досвід виділення, індикації і ідентифікації нетуберкульозних мікобактерій, отриманий під час I Національного дослідження поширення хіміорезистентного туберкульозу в Україні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;2:63-71. doi: 10.30978/ТВ2019-2-63.
4. Веселовський ЛВ. Смертність хворих на туберкульоз легень, її структура, причини та організаційні заходи щодо зниження: автореф. дис. ...канд. мед. наук. К.: Нац. Ін.-т фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України; 2018. 18 с. <http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/svr/2018/14-05-2018-diss-2.pdf>.
5. Дужий ІД, Кириченко НМ, Глиненко ВВ. Порівняння особливостей діагностики сімейного туберкульозу. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;4:49-53. doi: 10.30978/ТВ-2023-4-49.
6. Дужий ІД, Олещенко ГП, Гнатенко ІА, Олещенко ВО. Стан протеолітичної системи у хворих на туберкульозний плеврит. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;2:41-4. doi: 10.30978/ТВ2018-2-41.
7. Дужий ІД, Олещенко ГП, Сердюк КЛ. Захворюваність на туберкульоз кісток і суглобів у Сумській області. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;1:95-9. doi: 10.30978/ТВ2021-1-95.
8. Костик ОП, Вольницька ХІ, Рудницька НД та ін. Інтерлейкіни сироватки крові та бронхоальвеолярного лаважу

- при хронічному обструктивному захворюванні легень або бронхіальній астмі у хворих після перенесеного туберкульозу легень або пневмонії. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;1:11-15. doi: 10.30978/TB-2023-1-11.
9. Кошак ЮФ. Відео-хірургічне лікування туберкульозних емпіє при плевролегеневому туберкульозі. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;4:24-9. doi: 10.30978/TB2023-4-24.
  10. Леснік Е, Тодоріко Л, Сем'янів І, Гінда С. Роль дефіциту клітинного імунітету в клінічній еволюції пацієнтів з туберкульозом, асоційованим з ВІЛ-інфекцією. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;4:16-23. doi: 10.30978/TB2023-4-16.
  11. Литвиненко НА, Павлова ОВ, Гамазіна КО, Вайтек Е, Барбова АІ. Впровадження бедаквіліну в Україні: нова надія для пацієнтів зі стійкими формами туберкульозу. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;3:13-22.
  12. Ліскіна ІВ. Солітарні вогнищеві ураження легень: сучасні погляди на діагностику та медичну тактику їхнього ведення. Огляд літератури. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;3:68-77. doi: 10.30978/TB2022-3-68.
  13. Матвєєва СЛ, Шевченко ОС. Вплив індивідуальних режимів хіміотерапії на тиреоїдний гомеостаз у хворих на мультирезистентний туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;2:45-49. doi: 10.30978/TB2019-2-45.
  14. Матвєєва СЛ, Шевченко ОС. Туберкульоз щитоподібної залози: рідкісна локалізація чи рідкісна діагностика? Огляд літератури. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;3:78-84. doi: 10.30978/TB-2022-3-78.
  15. Матвієнко ЮО, Рекалова ОМ, Панасюкова ОР, Жадан ВМ, Ясирь СГ. Диференційований підхід до лабораторної діагностики алергійних і токсико-алергійних реакцій на лікарські препарати у хворих на туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;3:38-43. doi: 10.30978/TB-2023-3-38.
  16. Менвелова КА. Коморбідний стан, зумовлений ліхеноїдним туберкульозом шкіри та червоним плескатим лишаем. Значення мультидисциплінарного підходу до своєчасної діагностики і лікування. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:44-9. doi: 10.30978/TB2024-2-44.
  17. Наказ МОЗ України. Інструкція з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції № 45 від 06.02.2002 р.
  18. Ніколаєва ОД. Дисеміноване гранулематозне ураження легень у пацієнтів із внутрішньовенним введенням наркотиків: клініко-морфологічні особливості. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:59-67. doi: 10.30978/TB2024-2-59.
  19. Сахелашвілі-Біль ОІ. Особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень у дітей та підлітків із осередків хіміорезистентної туберкульозної інфекції. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;3:27-33. doi: 10.30978/TB-2022-3-27.
  20. Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Шевченко ОС, Норейко СБ, Сем'янів ІО, Леснік Е. Резистентність мікобактерій туберкульозу – етапи формування лікарської стійкості (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:68-7. doi: 10.30978/TB2024-2-68.
  21. Феценко ЮІ, Журило ОА, Барбова АІ. Диференціація мікобактерій комплексу *Mycobacterium tuberculosis*: метод. реком. К.; 2006. 19 с.
  22. Феценко ЮІ, Журило ОА, Барбова АІ. Мікробіологічні основи проведення моніторингу за медикаментозною стійкістю штамів *M. tuberculosis* в Україні: метод. реком. К.; 2004. 24 с.
  23. Феценко ЮІ, Опанасенко МС, Конік БМ та ін. Діагностично-лікувальні властивості відеоторакокопії. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;2:16-23. doi: 10.30978/TB2019-2-16.
  24. Хоффмани К, Рокштро ЮК. ВІС 2014/2015. Гамбург, Бонн: Medizin Fokus; 2014. 924 с.
  25. Цико ОВ. Ко-інфекція ВІЛ/ТБ у структурі захворюваності на легеневу патологію у ВІЛ-позитивних осіб (за матеріалами медичного архіву Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова за період 2013–2017 рр.). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;2:78-84. doi: 10.30978/TB2019-2-78.
  26. Швець ОМ, Шевченко ОС. Вплив протитуберкульозної терапії на динаміку показників вуглеводного та ліпідного обміну. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;2:35-40. doi: 10.30978/TB2019-2-35.
  27. Шевченко ОС, Тодоріко ЛД, Матвєєва СЛ, Овчаренко ІА, Швець ОМ, Погорелова ОО. Функція зовнішнього дихання, маркери запалення та якість життя залежно від об'єму туберкульозного ураження легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;3:5-10. doi: 10.30978/TB-2023-3-5.
  28. Яковенко ОК, Линник МІ, Ігнат'єва ВІ, Святненко ВА, Поліщук ВВ. Особливості тривалого перебігу негоспітальної вірусної пневмонії COVID-19 за даними комп'ютерної томографії (клінічні випадки). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;3:52-9. doi: 10.30978/TB2022-3-52.
  29. Balbi M, Conti C, Imeri G, et al. Post-discharge chest CT findings and pulmonary function tests in severe COVID-19 patients. *Eur J Radiol*. 2021;38:109676. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X2100156X>.
  30. Boom WH, Schaible UE, Achkar JM. The knowns and unknowns of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Invest*. 2021;131(3):e136222. doi: 10.1172/JCI136222.
  31. Bucsan AN, Mehra S, Khader Sha, Kaushal D. The current state of animal models and genomic approaches towards identifying and validating molecular determinants of *Mycobacterium tuberculosis* infection and tuberculosis disease. *Pathog Dis*. 2019;77(4):ftz037. doi: 10.1093/femspd/ftz037.
  32. Chernushenko EF, Protsyuk RG. Antituberculosis immunity (Part 1). *Ukr Pulmonol J*. 2010;4:53-8. Russian.
  33. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, et al. Xpert MTB/RIF ultra for detection of *Mycobacterium Tuberculosis* and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:76-84. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30691-6.
  34. Duzhyi ID, Smiiianov VA, Shevchenko MІu, Shevchenko YuІu. Shtam vaktyny BTsZh yak chynnyk rozvytku pislivaktynalnykh uskladnen. *Likarska sprava*. 2016;(3-4):33-9.
  35. Elliott TO, Owolabi O, Donkor S, et al. Dysregulation of apoptosis is a risk factor for tuberculosis disease progression. *J Infect Dis*. 2015;212(9):1469-79. doi: 10.1093/infdis/jiv238.
  36. Euzebi J. List of bacterial names with standing in nomenclature: a folder available on the Internet. *Int J Syst Bacteriol*. 1997;47(2):590-2. doi: 10.1099/00207713-47-2-590.
  37. Froidure A, Mahsouli A, Liistro G, et al. Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae. *Respir Med*. 2021;181:106383. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106383.
  38. Jasenosky LD, Scriba ThJ, Hanekom WA, Goldfeld AE. T cells and adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *Immunol Rev*. 2015;264(1):74-87. doi: 10.1111/imr.12274.
  39. Katoch V. Infections due to nontuberculous mycobacteria (NTM). *Indian J Med Res*. 2004 Oct;120(4):290-304.
  40. Lesnic E, Todorico LD, Yeremenchuk IV, Shevchenko OS, Slyvka VI. The role of microbiological and H9 radiological test in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in the conditions of the pandemic COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:37-43. doi: 10.30978/TB2024-2-37.
  41. Litvinov VI, Makarova MV, Krasnova MA. Netuberculosisnє mycobacterii [Non-tuberculosis mycobacteria]. *M. MNPCBT*; 2008: 256 p.
  42. Loverdos K, Fotiadis A, Kontogianni C, et al. Lung nodules: a comprehensive review on current approach and management. *Ann Thorac Med*. 2019;14:226-38. doi: 10.4103/atm.ATM\_110\_19.
  43. Maietnyi IM. Use of densitometric indicators from free DICOM-Viewer and data processing programs in the surgical treatment of patients with pulmonary tuberculosis. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:27-36. doi: 10.30978/TB2024-2-27.
  44. Philana Ling Lin, Flynn JL. CD8 T cells and *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Semin Immunopathol*. 2015;37(3):239-349. doi:10.1007/s00281-015-0490-8.
  45. Ravelo JL. TB programs, trials pause as COVID-19 spreads. *Devex News*. <https://www.devex.com/news/tb-programs-trials-pause-as-covid-19-spreads-97049>.

46. Reichler MR, Khan A, Sterling TR, et al. Risk and timing of tuberculosis among close contacts of persons with infectious tuberculosis. *J Infect Dis.* 2018;218(6):1000-8. doi:10.1093/infdis/jiy265.
47. Reichler MR, Khan A, Sterling TR, et al. Risk factors for tuberculosis and effect of preventive therapy among close contacts of persons with infectious tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2020;70(8):1562-72. doi:10.1093/cid/ciz438.
48. Sloot R, Schim MF, van der Loeff, Kouw PM, et al. Risk of tuberculosis after recent exposure. A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(9):1044-52. doi:10.1164/rccm.201406-1159OC.
49. Stop TB Partnership. We did a rapid assessment: the TB response is heavily impacted by the COVID-19 pandemic. <https://www.stoptb.org/news/we-did-rapid-assessment-tb-response-heavily-impacted-covid-19-pandemic>.
50. Tanner R, O'Shea MK, Fletcher HA, McShane H. In vitro mycobacterial growth inhibition assays: A tool for the assessment of protective immunity and evaluation of tuberculosis vaccine efficacy. *Vaccine.* 2016;34(39):4656-65. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.07.058.
51. Zhou X, Zhou J, Zhao X. Recurrent pneumonia in a patient with new coronavirus infection after discharge from hospital for insufficient antibody production: a case report. *BMC Infect. Dis.* 2020;20(1):599. doi: 10.1186/s12879-020-05231-z.

O.B. Pikas, M.A. Semeniuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Integrated Approach to Diagnostic Tuberculosis in Today's Conditions (Review)

The analysis of professional publications of global and Ukrainian experience regarding the diagnosis of tuberculosis patients was carried out. The analysis of literary sources of recent years shows that tuberculosis remains an urgent problem in Ukraine. The situation in Ukraine today will contribute to the growth of morbidity and mortality rates from tuberculosis, the progression of this disease.

Thorough examination of all contact children and adolescents in centers of tuberculosis infection is recommended: history study, tuberculin diagnostics (quantiferon test), clinical, radiological and microbiological examination for timely detection of tuberculosis (or infection). The tuberculin Mantoux test and interferon-gamma release assays are useful for detecting latent tuberculosis infection.

A multidisciplinary approach and conducting a complex of clinical, laboratory, pathohistological and the latest diagnostic instrumental studies make it possible to carry out differential diagnosis. Patients in whom tuberculosis is diagnosed using microbiological methods more often live in rural areas with low availability of medical services. Patients in whom tuberculosis is diagnosed using a radiological method more often live in the city and are involved in an active screening program.

A separate direction is the analysis of modern minimally invasive methods of obtaining biopsies. Timely acquisition of lung biopsy material for morphological examination makes it possible to establish the correct diagnosis in case of its dissemination. A comprehensive approach in the diagnosis of granulomatous lesions of the lungs in patients with HIV infection/AIDS improves the verification of the etiological factor. The informativeness of the methods of diagnosing tuberculosis in HIV-infected persons was studied: the most informative method was culture (54 %), radiological was informative in 27 % of cases.

For the final identification of mycobacteria (specificity), the genetic test system GenoType MTB DR (Hain, Laifsains) is used, which makes it possible to differentiate mycobacteria of the tuberculous and non-tuberculous complex in sputum patients. With the help of mathematical modeling, the approximate number of undetected tuberculosis patients during the period of quarantine measures was calculated and a forecast of a significant increase in the incidence of tuberculosis in the next few years was given, which will lead to an increase in the number of neglected forms of tuberculosis (in particular, non-pulmonary).

**Keywords:** tuberculosis, tuberculous and non-tuberculous mycobacteria, radiological, microbiological and molecular genetic diagnostics.

---

### Контактна інформація / Corresponding author

Пікас Ольга Богданівна, д. мед. н., проф. кафедри фізйотрії та пульмонології  
<https://orcid.org/0000-0002-9525-7719>  
 E-mail: opikas@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 16.09.2024.  
 Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 21.10.2024.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Пікас ОБ, Семенюк МА. Міжінтегральний підхід до діагностики туберкульозу в умовах сьогодення (огляд літератури). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2024;4:85-91. doi: 10.30978/TB2024-4-85.
- Pikas OB, Semeniuk MA. Integrated Approach to Diagnostic Tuberculosis in Today's Conditions (Review). *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine).* 2024;4:85-91. <http://doi.org/10.30978/TB2024-4-85>. Ukrainian.