

# ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований  
науково-практичний спеціалізований медичний журнал

№ 4 (63) 2025

Наночастинки металів  
як нова антропогенна небезпека

Вибухове ураження легень

Штучний інтелект у медичній освіті

**Tuberculosis**

**Lung Diseases**

**HIV Infection**

ukrainian peer-reviewed  
scientific and practical  
specialized medical  
journal

[www.tubvil.com.ua](http://www.tubvil.com.ua)  
[www.vitapol.com.ua](http://www.vitapol.com.ua)

# ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний  
спеціалізований медичний журнал

№ 4(63)  
2025

**Головний редактор В.І. Петренко**

Журнал зареєстровано та індексується в міжнародних наукометричних системах і спеціалізованих каталогах Scopus, Index Copernicus, Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, CrossRef, 1findr, Dimensions, Scilit, Lens, Microsoft Academic, Naver, BASE, WorldCat, EuroPub, Sciencegate, OUCI, NLM Catalog, Research4Life, KOAR, Wizdom.ai, ReadCube, Semantic Scholar, LibKey

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

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

## **Подяка**

Журнал опубліковано завдяки щирій підтримці американського народу, наданій Урядом Сполучених Штатів Америки

Зміст журналу є відповідальністю авторів та не обов'язково відображає погляди Уряду США

**Tuberculosis  
Lung Diseases  
HIV Infection**

ЗАСНОВАНИЙ У ТРАВНІ 2010 РОКУ  
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ПП «ІНПОЛ ЛТМ» // 2025 р.

ukrainian peer-reviewed  
scientific and practical  
specialized medical  
journal

[www.tubvil.com.ua](http://www.tubvil.com.ua)

# ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний спеціалізований медичний журнал

## Державна реєстрація

Реєстр суб'єктів у сфері медіа  
Ідентифікатор медіа R30-03977  
Рішення Національної ради України  
з питань телебачення і радіомовлення  
№ 1241 від 11.04.2024 р.

## Засновники

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця  
Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»

## Рекомендовано Вченою радою

НМУ імені О.О. Богомольця  
Протокол № 3 від 20.10.2025 р.

## Журнал включено

до Переліку наукових фахових видань  
України з медичних наук, категорія «А»  
Додаток 10 до наказу МОН України від 26.06.2024  
№ 920. У виданні можуть публікуватися результати  
дисертаційних робіт на здобуття наукових  
ступенів доктора наук, кандидата наук  
та ступеня доктора філософії

## Видавець

Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»

## Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 5460 від 15.08.2017 р.

## Комп'ютерна верстка та дизайн

Корженівська А.В.

## Коректор

Теплюк В.М.

## Періодичність

4 рази на рік

## Друк

ТОВ «ПРО ФОРМАТ»  
02166, Київ, вул. Кубанської  
України, 456, оф. 16  
(код ЄДРПОУ 41438677)

## Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 5942 від 11.01.2018 р.

Підписано до друку 30.10.2025 р.

Замовлення № 0425ТЛ

Ум. друк. арк. 14,88

Формат 60 × 84/8

Папір офсет. Друк офсет.

Наклад — 480 прим.

## Адреса редакції та видавця

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

Телефон 096-702-11-52

E-mail: vitapol3@gmail.com



Надруковано на безкислотному папері

## ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Петренко Василь Іванович (Київ)

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

Верещако Р.І. (Київ)

Голубовська О.А. (Київ)

Гришук Л.А. (Тернопіль)

Дужий І.Д. (Суми)

Зайков С.В. (Київ)

Казаків Ю.М. (Полтава)

Коваль Г.Д. (Чернівці)

Кондратюк В.Є. (Київ)

Костик О.П. (Львів)

Кузик П.В. (Київ)

Литвиненко Н.А. (Київ)

Мацегора Н.А. (Одеса)

Норейко С.Б. (Київ)

Островський М.М.

(Івано-Франківськ)

Разнатовська О.М. (Запоріжжя)

Ракішева А.С. (Алмати, Казахстан)

Рибак Н.Р. (Rybak N.R.)

(Род Айленд, США)

Степаненко В.І. (Київ)

Тодоріко Л.Д. (Чернівці)

Фланіган Т.П.

(Flanigan Timothy P.)

(Провіденс, США)

Хоффнер С.

(Hoffner Sven)

(Стокгольм, Швеція)

Шевченко О.С. (Харків)

Яременко Л.М. (Київ)

## НАУКОВІ РЕДАКТОРИ

Науковий редактор за тематикою «Фтизіатрія»

Тодоріко Л.Д. (pulmonology@bsmu.edu.ua)

Науковий редактор за тематикою «ВІЛ-інфекція»

Голубовська О.А. (ogolubovska@gmail.com)

Науковий редактор за тематикою «Ппульмонологія»

Норейко С.Б. (normans@meta.ua)

Науковий редактор за тематикою «Внутрішні хвороби»

Кондратюк В.Є. (kondratiuk\_v@ukr.net)

Секретар Бондаренко Ярослава (bondarenko1yaroslava@gmail.com)

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я

Журнал опубліковано завдяки щирій підтримці американського народу,  
наданій Урядом Сполучених Штатів Америки

Зміст журналу є відповідальністю авторів та не обов'язково відображає  
погляди Уряду США

© 2025 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця  
<https://nmuoofficial.com>

© 2025 Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»  
[www.vitapol.com.ua](http://www.vitapol.com.ua)

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ / ORIGINAL RESEARCHES**

- 5 Наночастинки металів як нова антропогенна небезпека в гігієні довкілля, пульмонології та громадському здоров'ї  
**О.П. Яворовський, С.Т. Омельчук, Т.О. Зінченко, В.М. Рябовол, В.Д. Алексійчук**  
Metal Nanoparticles as a New Anthropogenic Hazard in Environmental Hygiene, Pulmonology and Public Health  
**O.P. Yavorovsky, S.T. Omelchuk, T.O. Zinchenko, V.M. Riabovol, V.D. Aleksiiichuk**
- 15 Значущість впливу супутніх захворювань або небажаних явищ на ефективність лікування та якість життя людей, що стикнулися з туберкульозом, під час війни в Україні  
**Н.А. Литвиненко, Л.М. Прощик, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько**  
Significance of the Impact of Comorbidities or Adverse Events on the Effectiveness of Treatment and Quality of Life in Patients with Tuberculosis During the War in Ukraine  
**N.A. Lytvynenko, L.M. Protsyk, M.V. Pohrebna, Yu.O. Senko**
- 25 Дапагліфлозин у стратегії вторинної профілактики ішемічної хвороби серця: клінічні результати у хворих із постінфарктним кардіосклерозом  
**Л.А. Кузьменко, Н.М. Кобиляк**  
Dapagliflozin in the Strategy of Secondary Prevention of Ischaemic Heart Disease: Clinical Results in Patients with Post-Myocardial Infarction Cardiosclerosis  
**L.A. Kuzmenko, N.M. Kobyliak**
- 35 Напрями оптимізації антибіотикотерапії пацієнтів похилого віку з коронавірусною хворобою  
**О.А. Голубовська, О.В. Безродна, Д.В. Турчак**  
Directions for Optimising Antibiotic Therapy in Elderly Patients with Coronavirus Disease  
**O.A. Golubovska, O.V. Bezrodna, D.V. Turchak**
- 41 Стратифікація груп пацієнтів залежно від перебігу COVID-19 з урахуванням рівня інтерлейкінів-10 і -6 та їхнього співвідношення  
**К.Ю. Литвин, О.О. Білоконь, О.А. Кушнерова, І.О. Губар, О.О. Волікова**  
Stratification of Patient Groups Depending on the Course of COVID-19 Taking into Account the Levels of Interleukins-10 and -6 and their Ratio  
**K.Yu. Lytvyn, O.O. Bilokon, O.A. Kushnierova, I.O. Gubar, O.O. Volicova**
- 51 Системна модуляція запалення та судинного ремоделювання у стабільній постінфарктній когорті під впливом лозартану  
**В.-С.М. Галіч, Н.М. Кобиляк**  
Systemic Modulation of Inflammation and Vascular Remodelling in a Stable Post-Infarction Cohort under the Influence of Losartan  
**V.-S.M. Halich, N.M. Kobyliak**
- 61 Шкала радіологічного скринінгу легеневого фіброзу як структурований діагностичний інструмент аналізу радіологічних патернів комп'ютерної томографії при пост-COVID-19 інтерстиційних захворюваннях легень  
**О.К. Яковенко, О.Я. Дзюблик, Я.О. Дзюблик, Е.М. Ходош**  
Radiological Screening Scale of Pulmonary Fibrosis as a Structured Diagnostic Tool for the Analysis of Radiological Patterns of Computed Tomography in Post-COVID-19 Interstitial Lung Diseases  
**O.K. Yakovenko, O.Ya. Dziublyk, Ya.O. Dziublyk, E.M. Khodosh**
- 68 Психоемоційний стан пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень з різною масою тіла  
**Л.І. Пилипів**  
Psycho-Emotional State of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Different Body Weight  
**L.I. Pylypiv**

- 74 Аналіз епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Дніпровському регіоні за 2018–2023 роки  
**В.М. Ратчик, Т.Г. Останіна**  
 Analysis of the Epidemiological Situation of Tuberculosis in the Dnipro Region for 2018–2023  
**V.M. Ratchyk, T.H. Ostanina**
- 82 Evaluation of Adipokine Levels (Betatrophin, Endotrophin and Meteorin-Like Protein) and their Relationship with Reproductive and Metabolic Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome According to Body Mass Index  
**N.S. Harbi**  
 Оцінка рівня адипокінів (бетатрофіну, ендотрофіну та білка, подібного до метеорину) та їхній взаємозв'язок із репродуктивними й метаболічними порушеннями в жінок із синдромом полікістозних яєчників залежно від індексу маси тіла [in English]  
**Н.С. Харбі**

### ОГЛЯДИ / *REVIEWS*

- 92 Сучасні підходи до класифікації туберкульозу легень — чи варто недооцінювати традиційну клініко-морфологічну класифікацію? (Огляд літератури)  
**І.В. Ліскіна**  
 Modern Approaches to the Classification of Pulmonary Tuberculosis — Is It Worth Underestimating the Traditional Clinical-Morphological Classification? (Review)  
**I.V. Liskina**
- 101 Вибухове ураження легень (огляд літератури)  
**О.С. Шевченко, Л.Д. Тодоріко, В.І. Петренко, Р.С. Шевченко, І.А. Овчаренко, О.О. Погорелова**  
 Explosive Lung Injury (Review)  
**O.S. Shevchenko, L.D. Todoriko, V.I. Petrenko, R.S. Shevchenko, I.A. Ovcharenko, O.O. Pohorielova**

### ШТУЧНИЙ ІНТЕЛЕКТ ТА ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я / *ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND HEALTHCARE*

- 114 Artificial Intelligence-Based Chatbots May Influence Decision-Making in Patients with Respiratory and Non-Respiratory Allergic Diseases  
**А.Є. Богомолов, О.В. Бондарчук, Л.М. Курыченко, І.В. Корицька, С.В. Зайков**  
 Чат-боти на основі штучного інтелекту можуть впливати на прийняття рішень у пацієнтів із респіраторними та нереспіраторними алергійними захворюваннями [in English]  
**А.Є. Богомолов, О.В. Бондарчук, Л.М. Кириченко, І.В. Корицька, С.В. Зайков**
- 120 Штучний інтелект у медичній освіті: застосування методів моделювання поширення туберкульозу при викладанні фтизіатрії  
**Л.Д. Тодоріко, І.О. Сем'янів, В.І. Петренко, Я.І. Вихлюк, В.І. Степаненко**  
 Artificial Intelligence in Medical Education: Modelling Tuberculosis Transmission as a Teaching Tool in Phthisiology  
**L.D. Todoriko, I.O. Semianiv, V.I. Petrenko, Ya.I. Vykhlyuk, V.I. Stepanenko**

### ДО УВАГИ АВТОРІВ / *INFORMATION FOR AUTHORS*

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



О.П. Яворовський, С.Т. Омельчук, Т.О. Зінченко,  
В.М. Рябовол, В.Д. Алексійчук

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Наночастинки металів як нова антропогенна небезпека в гігієні довкілля, пульмонології та громадському здоров'ї

**Мета роботи** — узагальнити власні натурні гігієнічні, клініко-статистичні й експериментально-токсикологічні дослідження новосинтезованих вітчизняних наночастинок металів (9 наноматеріалів) та експериментально вивчити гострі й хронічні зміни в ультраструктурі легень щурів після одноразового інтратрахеального введення нано-Ag.

**Матеріали та методи.** Матеріалами досліджень слугували 9 марок вітчизняних нанопорошків металів (нано-Ag, нано-BaTiO<sub>3</sub>, нано-CrSi<sub>2</sub>, нано-TiN, нано-CrSi, нано-MoSi, нано-TaSi, нано-TiO<sub>2</sub>, нано-TiO<sub>2</sub>-Ag). Результати й методи власних виробничо-гігієнічних, клініко-статистичних і експериментально-токсикологічних досліджень подразнювальних, загальнотоксичних, генотоксичних та імунотоксичних ефектів, які узагальнюються в статті, описані у відповідних джерелах. Умови постановки експерименту з вивчення ультраструктурних змін у легенях щурів при інтратрахеальному введенні 50 мг нано-Ag у матриці NaCl докладно описані в цій статті.

**Результати та обговорення.** Показано, що при синтезі наночастинок металів та їхніх сполук із використанням різних технологій повітря робочої зони забруднюється наночастинками в концентраціях від десятих частин до десятків мг на 1 м<sup>3</sup>. Значна частина наночастинок надходить із витяжними вентиляційними виходами в атмосферу.

Вивчення стану здоров'я операторів синтезу наноматеріалів за матеріалами періодичних медичних оглядів та в умовах поглибленого клінічного обстеження показало, що за рівнем захворюваності перше місце посідає патологія органів дихання, часто із симптоматикою хронічного обструктивного захворювання легень.

Експериментальні дослідження дали змогу встановити, що для наночастинок металів характерна загальнотоксична політропна дія (наночастинки потрапляють у печінку, селезінку, нирки, легені, головний мозок, серце) у поєднанні з легкою подразнювальною, генотоксичною та імунотоксичною дією. Наночастинки металів мають здатність потрапляти в легені та накопичуватися в них незалежно від шляху введення (у наших дослідженнях внутрішньоочеревинне введення).

Результати морфологічних досліджень свідчать, що одноразове інтратрахеальне введення наночастинок срібла, конденсованих у матрицю NaCl, у концентрації 0,5 мг/мл дистильованої води призводить до структурних змін у життєво важливих органах. У легенях інстальований матеріал накопичується в макрофагах інтерстицію міжальвеолярних перетинок уже в 1-шу добу після введення з поступовим зменшенням його кількості в динаміці експерименту. Інтратрахеальне введення наносрібла в соляній матриці спричинює розвиток у легенях гострого й хронічного пневмоніту, хронічного катарального бронхіту, вогнищ емфізематозних та склеротичних змін, що підсилюються з часом.

**Висновки.** Одержані результати свідчать про виразну біологічну активність металевих наночастинок і необхідність проведення досліджень для токсиколого-гігієнічного обґрунтування допустимого вмісту наночастинок металів в об'єктах довкілля.

### Ключові слова

Наночастинки, наноматеріали, гігієна довкілля, виробнича токсикологія, пульмонологія, громадське здоров'я, натурні гігієнічні, клініко-статистичні, експериментальні та електронно-мікроскопічні дослідження легень.

До наночастинок відносять матеріали з одним, двома або трьома зовнішніми вимірами від 1 до 100 нм. Нанонаука та нанотехнології з'явилися на межі другого й третього тисячоліть і розвиваються випереджальними темпами. Якщо у 2010 р. у міжнародній базі Nanowerk налічувалося близько 2000 найменувань наноматеріалів, то в 2025 р. — 5887, тобто кількість найменувань зросла майже втричі [13]. Тоннаж збільшився зі 100–150 тис. тонн у 2000 р. до 1,6 млн тонн у 2020 р., а за прогнозом у 2031 р. він становитиме 3,5 млн тонн [9].

Наночастинки й наноматеріали, зокрема метали та їхні сполуки, завдяки унікальним фізико-механічним властивостям застосовують у різних сферах людської діяльності — машинобудуванні, будівництві, енергетиці, електроніці, оптиці, хімічній промисловості, біології та медицині, що створює передумови для інтенсивнішого забруднення атмосферного повітря, води відкритих і підземних водойм, ґрунту, біосфери загалом [3].

Наші натурні гігієнічні дослідження показали, що синтез наночастинок срібла електронно-променевим методом супроводжується виділенням у повітря робочої зони оператора при ручних технологічних операціях нано-Ag розміром до 50 нм у концентрації від 0,018 до 0,62 мг/м<sup>3</sup> [8, 17]. Одержання нано-TiO<sub>2</sub> розкладанням метатитанової кислоти супроводжується надходженням у повітря робочої зони наночастинок розміром 20–30 нм при завантаженні установки синтезу сировиною 0,13 мкг/м<sup>3</sup>, а при її розвантаженні — до 3,3 мкг/м<sup>3</sup> [5, 18].

Із повітря робочої зони наночастинки металів можуть не лише потрапляти в органи дихання, а й забруднювати шкіру, слизову оболонку ока, спецодяг, поверхні технологічного обладнання та межових конструкцій, а звідти знову надходити в повітря. Робота установок із виготовлення металевих наночастинок супроводжується інтенсивним забруднюванням атмосферного повітря через витяжні вентиляційні канали [5, 6, 8, 17, 18].

M.R. Miller і співавт. (2017) [11] зазначають, що забруднення атмосферного повітря твердими пиловими частками (2,5–10,0 мкм) є серйозною проблемою для громадського здоров'я, оскільки воно спричинює близько 7 млн випадків передчасної смерті в світі внаслідок захворювань серцево-судинної та дихальної системи.

Аналіз стану здоров'я працівників, зайнятих синтезом нанопорошків, за матеріалами проведених нами медичних оглядів у 2005–2010 рр., показав, що серед операторів синтезу найпоширенішими були хвороби дихальної системи (8757,3 на 1000 працівників), системи кровообігу (6252,4 на 1000 працівників), сечостатевої

системи (4981,2 на 1000 працівників) та хвороби органів травлення (3757,2 на 1000 працівників). Проведене в 2011 р. у клініці професійних захворювань Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, яка на той час входила до складу кафедри гігієни праці та професійних хвороб (нині — кафедра гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я) медичне обстеження засвідчило, що найчастіше в операторів синтезу діагностували хвороби дихальної системи, опорно-рухового апарату, серцево-судинної системи. Патологічні зміни в органах дихання виявлялися клінічною симптоматикою хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), жорстким диханням у легенях під час аускультатції, вірогідним збільшенням розміру правого шлуночка за даними ехокардіографії [4, 7, 17].

Численні токсиколого-гігієнічні й токсикокінетичні дослідження вітчизняних і зарубіжних авторів дають підставу стверджувати про існування певних закономірностей біологічної дії наночастинок на організм людини та лабораторних тварин. Так, О.В. Демецька та співавт. [1, 2] стверджують, що потенційна небезпека наноматеріалів для здоров'я людини визначається їхніми фізико-хімічними характеристиками: розчинністю у воді та біологічних рідинах, зарядом частинки, адсорбційною здатністю, стійкістю до агрегації, гідрофобністю, адгезією до поверхонь, здатністю до генерації вільних радикалів. Z. Lin і співавт. [10], розширюючи коло причинних чинників, вважають, що фармакокінетика й токсикокінетика металевих наночастинок залежить насамперед від хімічної будови, розміру, питомої поверхні, заряду на поверхні хімічного покриття наночастинок, здатністю до зв'язування з білками, шляху та введеної дози наноматеріалу.

На думку вчених, у механізмі ушкоджувальної дії наночастинок, з огляду на фізико-хімічні особливості їхньої будови, провідну роль відіграє здатність до продукування вільних радикалів, активних форм кисню і, як наслідок, до ушкодження біологічних структур — ліпідів, білків, нуклеїнових кислот тощо. Наночастинки характеризуються більшою здатністю, ніж звичайні пилові частки, проникати в незміненому вигляді крізь біологічні бар'єри, зокрема крізь плацентарний та гематоенцефалічний, поширюватися по всіх внутрішніх органах і тканинах живого організму [3, 5].

Пилові частинки, зокрема нанометрового діапазону, надходять в організм людини переважно інгаляційним шляхом, який з урахуванням анатомії та фізіології є найменш захищеним і відкритим до дифузії (площа поверхні аерогематичного бар'єра становить 100–120 м<sup>2</sup>, товщина — 0,5 мкм).

Дослідивши токсикокінетичні особливості легеневої абсорбції радіоактивно мічених наночастинок золота розміром 22 нм в експерименті на білих мишах при 2-годинній інгаляції, Z. Lin і співавт. [10] установили, що лише 3,6 % із них мукоциліарним транспортом повертаються в гортань. Близько 12,4 і 29,9 % наночастинок виявлено в макрофагах альвеолярного лаважу й супернатанті, відповідно, 57,5 % наночастинок золота фіксувались легеневою тканиною і лише 1,2 % потрапляли в кров'яне русло.

M.R. Miller і співавт. [11] в експерименті на здорових особах-добровольцях, яких піддавали одноразовій гострій інгаляції наночастинок золота, дослідили часові показники токсикокінетики наночастинок, зокрема тривалість їхнього переміщення з легень в інші органи та системи й перебування в організмі. Так, наночастинок золота надходили в кров та сечу вже через 15 хв і виявлялися в них упродовж 24 год після одноразової інгаляції та навіть через 3 міс після експозиції. Концентрація наночастинок золота в крові та сечі добровольців залежала від розміру наночастинок: наночастинок розміром 5 нм виявляли в біосередовищах у вищих концентраціях порівняно з наночастинками розміром 30 нм.

Отже, наведені дані свідчать про те, що наночастинок металів можуть забруднювати довкілля, насамперед повітря робочої зони й атмосферне повітря, і, надходячи через органи дихання, становити потенційну загрозу для здоров'я людини.

**Мета роботи** — узагальнити власні натурні гігієнічні, клініко-статистичні й експериментально-токсикологічні дослідження новосинтезованих вітчизняних наночастинок металів (9 наноматеріалів) та експериментально вивчити гострі й хронічні зміни в ультраструктурі легень щурів після одноразового інтратрахеального введення нано-Ag.

### Матеріали та методи

У дослідженні використовували наночастинок срібла в матриці NaCl, одержані методом електронно-променевого випаровування у вакуумі в Міжнародному центрі електронно-променевих технологій Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона.

Також об'єктом дослідження були нанопорошкові тугоплавкі сполуки металів, одержані в Інституті проблем матеріалознавства імені І.М. Францевича: дисіліцид хрому, силіциди хрому, молібдену й танталу — методом високоенергетичної механоактивації, титанату барію і нітриду титану — методом безперервного термічного синтезу, діоксиду титану та діоксиду титану,

допованого сріблом, — синтезовані термічним розкладанням метатитанової кислоти.

Токсикологічні властивості зазначених нанопорошків вивчали загальноприйнятими методами в гострих, підгострих та хронічних експериментах на лабораторних тваринах (мишах, щурах, кролях, морських свинках) із уведенням їх внутрішньоочеревинно, внутрішньошлунково, інтратрахеально, нанесенням на шкіру та внесенням у кон'юнктивальний мішок ока кролика. Досліджували імунотоксичну дію нанопорошків на моделі *in vitro* моноклеарних клітин периферійної крові людини за продукцією цитокінів.

Вивчення загальнотоксичного впливу нанопорошків CrSi<sub>2</sub> і TiN проводили за зміною маси тіла, ваговими коефіцієнтами внутрішніх органів, вільнорадикальним окисненням ліпідів, активністю ферменту каталази, а також за експресією генів РНК, що кодують різні регуляторні ферменти, у субхронічному (протягом 2 міс) експерименті на 60 нелінійних мишах обох статей з масою тіла в середньому (20,0 ± 1,1) г.

Експериментальні дослідження інтратрахеального введення наносрібла проводили на щурах-самцях лінії Wistar вагою 230–240 г. Піддослідних тварин розподілили на дві групи: дослідну — 30 тварин і контрольну — 10 тварин. Наночастинок срібла вводили щурам одноразово, інтратрахеально в кількості 50 мг матеріалу на 0,5 мл дистильованої води. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації через 3 год, 3 та 7 діб, 6 міс після введення наночастинок.

Токсикологічні дослідження проводили на базі віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Експерименти виконували з дотриманням Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986). Методи знеболювання та позбавлення життя тварин відповідали «Порядку проведення науковими установами досліджень, експериментів на тваринах», затвердженому наказом МОН України № 249 від 01.03.2012 р.

Матеріал для трансмісійної електронної мікроскопії забирали з ділянок легень, вільних від великих судин і бронхів, фіксували у 2 % розчині осмію тетроксиду (OsO<sub>4</sub>) за Колфілдом. Зневоднення та заключення тканин легень у суміш епоксидних смол проводили за стандартною методикою. Ультратонкі зрізи (30–60 нм) виготовляли на ультратомі Reichert (Австрія) після орієнтовного визначення на напівтонких зрізах (1–2 мкм), забарвлених метиленовим синім. Частину ультратонких зрізів контрастували уранілацетатом і цитратом свинцю, решту переглядали неконтрастованими для підтвердження наявності чи відсутності наночастинок

у респіраторному відділі легень. Вивчення та фотографування матеріалу проводили на електронному мікроскопі «ПЕМ-125К» (JSC «SELMI», Україна). Консультантом з електронно-мікроскопічних досліджень була канд. біол. наук Т.П. Куфгарева.

### Результати та обговорення

Дослідження показали, що за одноразового внутрішньоочеревинного введення середньо-смертельна доза (LD50) для Ag, BaTiO<sub>3</sub>, CrSi<sub>2</sub>, TiN, CrSi, MoSi, TaSi перевищувала 5000 мг/кг, для nano-TiO<sub>2</sub> становила 4783 мг/кг, для TiO<sub>2</sub>-Ag — 724 мг/кг. Нанопорошки зазвичай не чинили подразнювальної дії на шкіру та слизову ока кроликів. Лише nano-TiO<sub>2</sub>-Ag спричиняв слабе скороминуче подразнення кон'юнктиви.

Повторне (28-разове) внутрішньошлункове введення щурам нанодіоксиду титану, починаючи з 1/10 LD50 із підвищенням у 1,5 разу на кожну 5-ту добу, з отриманням кожною твариною сумарної дози 15,9 LD50 (76040 мг/кг) не призвело до загибелі тварин, тобто кумулятивний ефект при пероральному введенні nano-TiO<sub>2</sub> не виявлявся [18].

Розподіл титану у внутрішніх органах мишей (печінці, селезінці, нирках, легенях, головному мозку й серці), досліджений методом оптико-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою на приладі Optima 2100DV (Perkin Elmer, США) [5, 16], показав, що при внутрішньоочеревинному введенні nano-TiO<sub>2</sub> у дозі 10000 мг/кг, вміст Ti в печінці, селезінці, нирках, легенях, головному мозку та серці становив відповідно 78,37; 555,0; 48,93; 50,86; 15,86 і 80,34 мкг/г. Отже, легені мишей за накопиченням nano-TiO<sub>2</sub> посідали 4-те місце після селезінки, серця та печінки.

Через 8 тиж після перорального введення nano-CrSi<sub>2</sub> і nano-TiN у дозі 1000 мг/кг у гомогенаті печінки мишей зростала інтенсивність вільнорадикальних процесів та відбувалось накопичення гідропероксидів [17].

Наночастинки TiN та CrSi<sub>2</sub> при пероральному 2-місячному введенні щурам у дозі 1000 мг/кг спричиняли зміну експресії ключових регуляторних генів *NAMPT*, *USP7*, *FAS*, *E2F8*, *TBX3*, *IL13RA2*, що свідчить про генотоксичність цих наночастинок [12].

У спеціальних дослідженнях нами доведена імунотоксична дія nano-TiO<sub>2</sub> і nano-TiO<sub>2</sub>-Ag [18].

### Ультраструктурні зміни в легенях щурів

Через 3 год після введення наночастинок Ag у матриці NaCl у респіраторному відділі легень щурів просвіт альвеол був подекуди розшире-

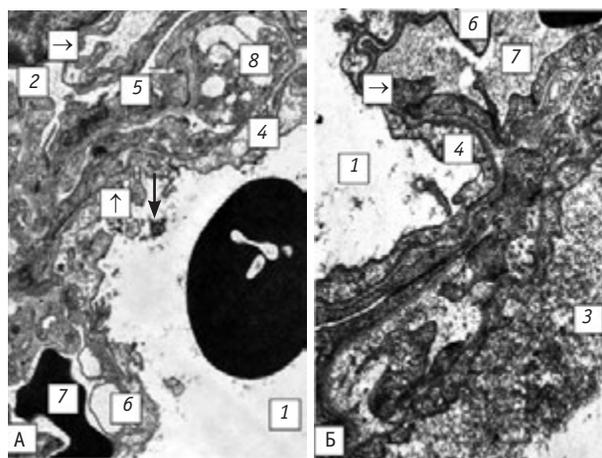


Рис. 1. Респіраторний відділ легень щурів через 3 год після введення наночастинок у матриці NaCl

Розширений (1) та звужений (2) просвіт альвеоли, скупчення інстільованого матеріалу (показано стрілкою) та дрібнодисперсний матеріал (3) у просвіті альвеоли, набряклі (4) та стоншені (5) ділянки альвеолоцитів I типу, мікроклазматозні вирости (↑), простір між базальними мембранами (→), стоншені (6) ділянки ендотеліоцитів, просвіт капілярів (7), альвеолоцит II типу з вакуолоподібними каналцями ендоплазматичної сітки (8).

Електронне мікрофото: А —  $\times 11000$ ; Б —  $\times 22500$ .

ним, подекуди — звуженим (рис. 1А). Біля плазматичних мембран альвеолоцитів I типу з боку альвеол спостерігали ділянки дрібнодисперсного матеріалу нерівномірної електронної щільності (рис. 1Б).

Люменальна поверхня альвеолоцитів була звивистою за рахунок значної кількості мікроворсинок, мікровиростів та мікроклазматозних виростів (див. рис. 1А). Ділянки набряку цитоплазми чергувалися зі стоншеними ділянками альвеолоцитів (див. рис. 1А). Базальні мембрани альвеолоцитів та ендотеліоцитів, які в нормі настільки зближені, що мають вигляд цілісної структури, часто відокремлювалися одна від одної. В ендотеліальних клітинах переважали ділянки виразного стоншення цитоплазми до товщини менше ніж одна мікропіноцитозна везикула, іноді мало місце злиття обох мембран. Звертали увагу також ділянки десквамації ендотелію з оголенням стінки аерогематичного бар'єра. Спостерігалася підвищена рухливість аерогематичного бар'єра, про що свідчили глибокі випинання його стінки в альвеолярний просвіт з утворенням складок й аркад (рис. 2).

Альвеолоцити II типу містили значно розширені каналці ендоплазматичного ретикулуму, що надавало їм вигляду вакуолей. Мітохондрії збільшувалися в розмірах, без ознак набряку або лізису. Осміофільні тільця були нерівномірно заповнені сурфактантом (див. рис. 2Б). У міжальвеолярному просторі виявляли скупчення плазматичних клітин і макрофагів, які містили дрібні електроннощільні частинки (рис. 3Б).

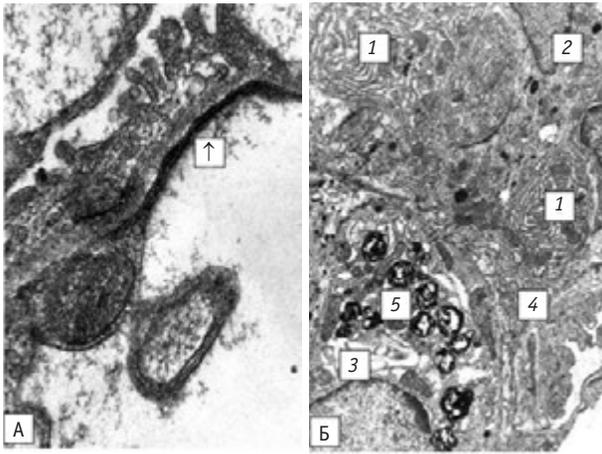


Рис. 2. Респіраторний відділ легень щурів через 3 год після введення наночастинок срібла в матриці NaCl

А — злиття плазматичних мембран ендотеліоцитів (↑); Б — плазматичні клітини (1), макрофаги (2), альвеолоцит II типу з розширеними канальцями ендоплазматичної сітки (3), мітохондріями (4) та осміофільними тільцями (5).

Електронне мікрофото: А —  $\times 64\,000$ ; Б —  $\times 8000$ .

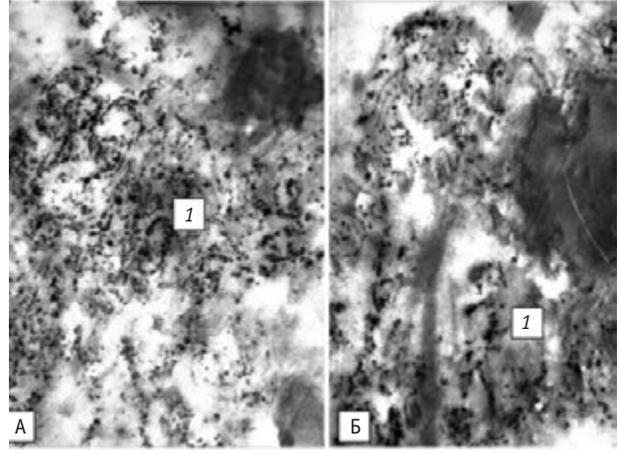


Рис. 3. Респіраторний відділ легень щурів через 3 год після введення наночастинок срібла в матриці NaCl

Електроннощільні часточки в макрофагах (1). Неконтрастований препарат.

Електронне мікрофото: А —  $\times 64\,000$ ; Б —  $\times 64\,000$ .

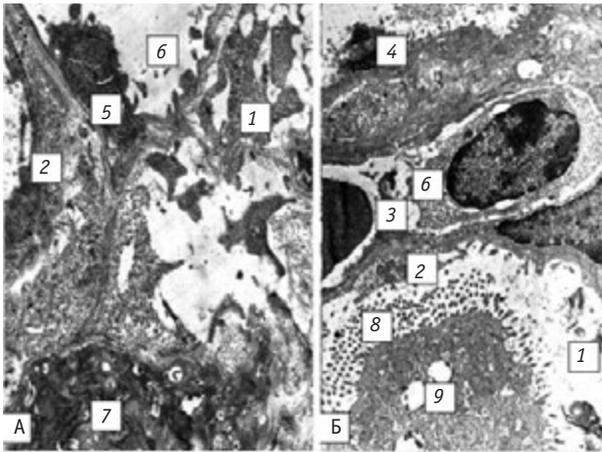


Рис. 4. Респіраторний відділ легень щурів через 3 доби після введення наночастинок срібла в матриці NaCl

Клітинний детрит у просвіті альвеоли (1), альвеолоцити I типу (2), ендотеліоцити (3), пікноморфні ядра в альвеолоциті (4) та ендотеліоциті (5), просвіт капілярів (6), електроннощільний альвеолоцит II типу (7), альвеолоцит II типу з фрагментованими мікрроворсинками (8) та спустошеними осміофільними тільцями (9).

Електронне мікрофото: А —  $\times 17\,000$ ; Б —  $\times 9600$ .

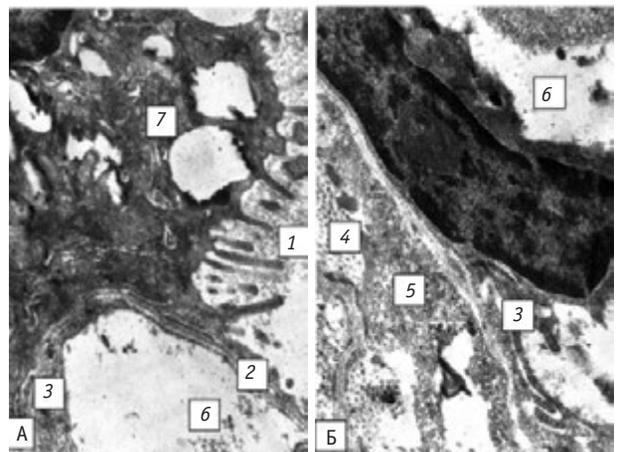


Рис. 5. Респіраторний відділ легень щурів через 3 доби після введення наночастинок срібла в матриці NaCl

Дрібнодисперсний матеріал у просвіті альвеоли (1), альвеолоцити I типу (2), ендотеліоцити (3), колагенові волокна (4) та дрібнодисперсний матеріал (5) у розширеному просторі між базальними мембранами, просвіт капілярів (6), електронно-ущільнений альвеолоцит II типу (7).

Електронне мікрофото: А —  $\times 32\,000$ ; Б —  $\times 32\,000$ .

Подібні частинки спостерігали в альвеолах біля плазматичних мембран альвеолоцитів.

Через 3 доби після введення матеріалу в респіраторному відділі легень відзначено морфологічні ознаки дистрофічно-деструктивних і запальних процесів. Просвіт альвеол заповнювався клітинним детритом (рис. 4Б). Набряк, притаманний альвеолоцитам I типу в попередній строк експерименту, не спостерігався. Периферійні ділянки альвеолоцитів I типу й ендотеліоцитів стоншувались, їхня цитоплазма заповнювалася дрібнодисперсним матеріалом, в якому важко було розрізнити окремі органели. Кількість

останніх, а також мікропіноцитозних везикул була значно меншою (рис. 4, рис. 5).

Часто в альвеолоцитах та ендотеліоцитах спостерігали пікноморфні ядра (див. рис. 4). Простір між базальними мембранами цих клітин був розширеним і заповненим колагеновими волокнами та дрібнодисперсним матеріалом середньої електронної щільності. У просвіті капілярів виявляли десквамовані мікроклазматозні ділянки ендотелію, формені елементи крові та скупчення дрібнодисперсного матеріалу (див. рис. 4, 5).

Зазнавали змін альвеолоцити II типу, які перебували на різних стадіях ушкоджень. Частина

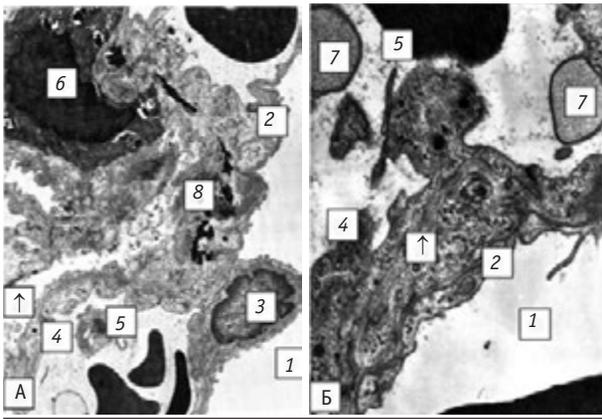


Рис. 6. Респіраторний відділ легень щурів через 7 днів після введення наночастинок срібла в матриці NaCl

Просвіт альвеол (1), альвеоцити I типу (2), їхнє ядро (3), ендотеліоцити (4), базальні мембрани (↑), просвіт капілярів (5), альвеоцити II типу (6), секвестри ендотелію (7), фібрин у міжальвеолярному просторі (8).

Електронне мікрофото: А —  $\times 8000$ ; Б —  $\times 24000$ .

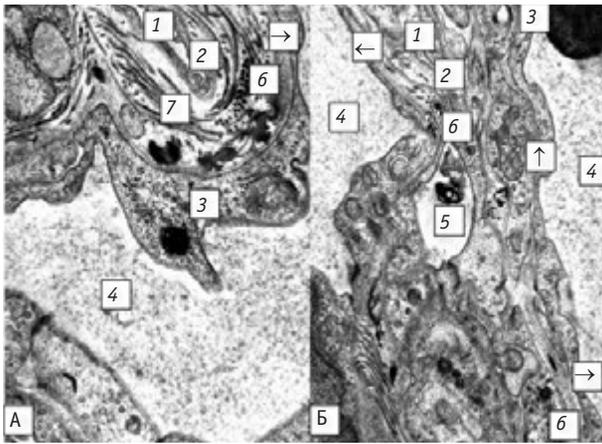


Рис. 7. Респіраторний відділ легень щурів через 6 міс після введення наночастинок срібла в матриці NaCl

Значно звужений (1) просвіт альвеол, альвеоцит I типу (2), базальна мембрана альвеоциту (↑), ендотеліоцит (3), його стоншена ділянка (←), базальна мембрана ендотеліоциту (→), просвіт капіляра (4), осміофільне тільце (5) у просвіті альвеоли, колагенові волокна (6) та фібрин (7) у розширеному просторі між базальними мембранами. Електронне мікрофото: А —  $\times 3000$ ; Б —  $\times 20000$ .

альвеоцитів II типу мали підвищену кількість мікроворсинок, які десквамувались у просвіт альвеол. Осміофільні тільця в цих клітинах мали вигляд вакуолей через відсутність у них сурфактанта (див. рис. 4Б, 5А).

Спостерігали також клітини, які містили пікноморфні ядра, цитоплазму, заповнену дрібнодисперсним електроннощільним матеріалом, спустошені осміофільні тільця (див. рис. 4А, 5А). З огляду на те, що подібна ультраструктурна організація притаманна як для альвеоцитів I типу, так і для ендотеліоцитів, можна вважати, що в респіраторному відділі легень щурів через 3 доби після введення наночастинок срібла мали

місце виразні процеси апоптозу. Значна кількість лейкоцитів в альвеолах свідчила про наявність запального процесу в легенях щурів у цей термін спостережень.

Через 7 днів після введення наночастинок срібла в матриці NaCl у респіраторному відділі легень відзначено певну нормалізацію клітинної ультраструктури. У просвітах альвеол та капілярів не виявлявся дрібнодисперсний матеріал, наявний у попередні терміни експерименту. Альвеоцити I типу мали функціонально активне ядро, про що свідчило переважання еухроматину, та органели біосинтетичного плану — мітохондрії, каналці ендоплазматичного ретикулуму, рибосоми, полісоми (рис. 6А). Периферійні ділянки варіювали за товщиною: ділянки помірної товщини чергувалися зі стоншеними (див. рис. 6). Ендотеліоцити також демонстрували цілісність будови.

Спостерігали ознаки дистрофічних процесів — наявність секвестрів як на поверхні ендотеліоцитів, так і в просвіті капілярів (див. рис. 6Б). Базальні мембрани альвеоцитів та ендотеліоцитів переважно щільно прилягали одна до одної (див. рис. 6).

У міжальвеолярному просторі, на місці локалізації в попередні терміни спостережень колагенових волокон та дрібнодисперсного матеріалу, спостерігали скупчення фібрину (див. рис. 6А).

Хоча альвеоцити II типу меншою мірою зазнавали відновлення, ніж описані вище клітини, вони мали ознаки компенсаторних процесів, про що свідчила гіперплазія мітохондрій і комплексу Гольджі. Їхні ядра містили рівномірно розподілений хроматин (див. рис. 6А).

Через 6 міс після інтратрахеального введення наносрібла окремі альвеоли були розширені, інші — звужені, іноді значно. Периферійні ділянки альвеоцитів I типу потовщувалися порівняно з віковим контролем. У них містилися поодинокі мітохондрії з добре збереженою ультраструктурою, ядра з рівномірно розподіленим хроматином, каналці ендоплазматичного ретикулуму, мікропіноцитозні везикули, спостерігалися набряклі ділянки цитоплазми цих клітин. Відрізнялися за товщиною периферійних ділянок ендотеліальні клітини, в яких іноді спостерігали стоншені ділянки (рис. 7Б), хоча переважали помірно потовщені (рис. 7А).

Ендотеліоцити мали ультраструктурні ознаки функціональної активності: ядро з переважанням еухроматину, мітохондрії з чітко виразними кристами, рибосоми та полісоми, каналці ендоплазматичного ретикулуму розташовувалися не лише в ядровмісній зоні, а й у периферійних ділянках (див. рис. 7А), що не характерно для ендотелію аерогематичного бар'єра.

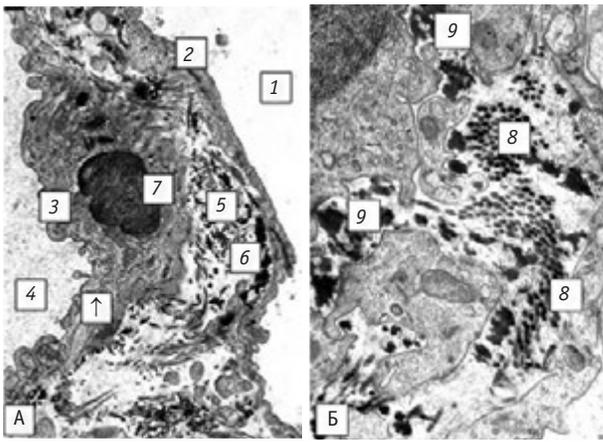


Рис. 8. Респіраторний відділ легень щурів через 6 міс після введення наночастинок срібла в матриці NaCl

А — розширений просвіт альвеол (1), альвеолоцит I типу (2), ендотеліоцит (3), просвіт капіляра (4), колагенові волокна (5), фібрин (6), макрофаг (7) у розширеному просторі між базальними мембранами; Б — колагенові волокна (8) та фібрин (9) у міжальвеолярному просторі. Електронне мікроскоп: А —  $\times 11000$ ; Б —  $\times 32000$ .

Суттєвою відмінністю будови аерогематичного бар'єра легень щурів через 6 міс після введення наночастинок від вікового контролю було розширення простору між базальними мембранами епітеліоцитів та ендотеліоцитів, в якому розташовуються колагенові волокна й фібрин (див. рис. 7А). Подібні відкладання пучків колагенових волокон і скупчень фібрину характерні для міжальвеолярного простору (див. рис. 6Б, 7А), що свідчило про погіршення газообміну в щурів.

Ультраструктура альвеолоцитів II типу свідчала про порушення синтезу та секреції сурфактанту в більшості клітин: осміофільні тільця набували неправильної форми, їхній вміст мав нерівномірну електронну щільність (рис. 8). Спостерігали значну кількість функціонально активних макрофагів як вільно розташованих в альвеолах, так і в септальному просторі (див. рис. 8А).

Через 12 міс після початку експерименту в респіраторному відділі легень щурів порівняно з попереднім терміном спостереження вияви мали більшу виразність і поширеність. Просвіт багатьох альвеол та кровоносних капілярів був звуженим, подекуди були розширені альвеоли. У міжальвеолярних та розширених септальних ділянках розташовувалися пучки колагенових волокон і фібринові депозити (рис. 9). Їхня поширеність свідчила про виразні процеси склерозування. Аерогематичний бар'єр складався переважно зі стоншених у периферійних ділянках альвеолоцитів I типу та ендотеліоцитів.

У цей термін спостереження серед ендотеліоцитів спостерігали багато клітин з електронно-щільною цитоплазмою та ядром, що свідчило про їхнє перебування на різних стадіях апоптозу.

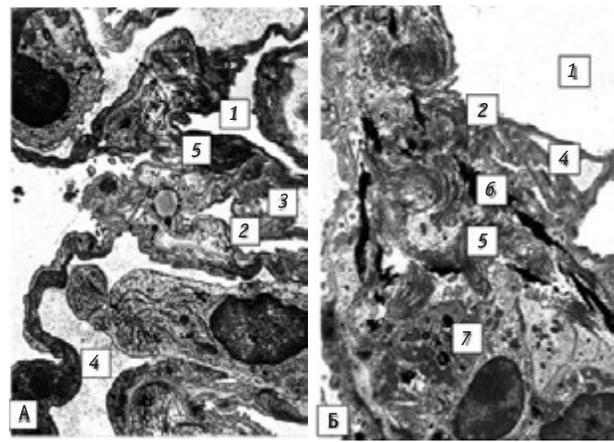


Рис. 9. Респіраторний відділ легень щурів через 12 міс після введення наночастинок срібла в матриці NaCl

Просвіт альвеол (1), альвеолоцит I типу (2), ендотеліоцит (3), просвіт капіляра (4), колагенові волокна (5) та фібрин (6), альвеолоцит II типу (7). Електронне мікроскоп: А —  $\times 14000$ ; Б —  $\times 14000$ .

Ознакою запальних процесів у легенях щурів через 12 міс від початку експерименту була наявність функціонально активних макрофагів та лейкоцитів (рис. 10).

Отже, одноразове інтратрахеальне введення наносрібла в матриці NaCl у дозі 50 мг Ag призводило до розвитку в легенях лабораторних щурів гострого, а в подальшому — хронічного пневмоніту, хронічного катарального бронхіту, вогнищ емфізематозних, склеротичних та фіброзних змін, що підсилювалися з часом.

Одержані нами дані щодо впливу наночастинок металів на органи дихання лабораторних тварин узгоджуються з результатами інших авторів. Так, R.M. Silva та співавт. [14], які вивчали

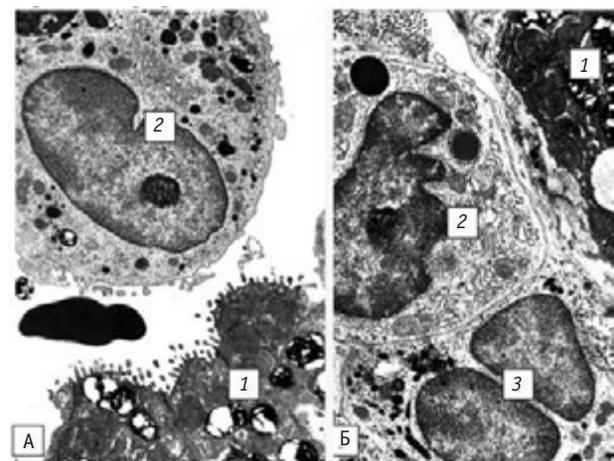


Рис. 10. Респіраторний відділ легень щурів через 12 міс після введення наночастинок срібла в матриці NaCl

Альвеолоцит II типу (1), макрофаг (2), лейкоцит (3) у просвіті альвеоли. Електронне мікроскоп: А —  $\times 16000$ ; Б —  $\times 16000$ .

дію Ag NPs розміром 20 (C20) і 110 (C110) нм, які вводили в організм щурів небулайзером у вигляді водного аерозолі 2 ммоль цитратного буфера (рН = 7,5) упродовж 6 год, установили, що вдихання наночастинок срібла призводить до значних запальних і цитотоксичних реакцій, які спостерігали в клітинах бронхолегеневого лаважу та супернатанті. Рівень клітин, білка й лактатдегідрогенази, а також гістопатологічні зміни були значно вищими після впливу C20.

S Yamano та Y. Umeda [15] вносять дані про пневмокніоз у щурів, спричинений нано-TiO<sub>2</sub> (анатаз) у 2-річному інгаляційному експерименті з розміром нано-TiO<sub>2</sub>, 30 нм і в концентраціях 0,5, 2,0 та 8,0 мг/м<sup>3</sup>. Гістологічно автори виявили два типи уражень: 1) фіброзні легеневі пилові вогнища, що характеризуються відкладанням колагену, запальною інфільтрацією та порушенням диференціації альвеолярного епітелію; 2) пилові плями, для яких характерне накопичення макрофагів без значного фіброзу або запалення порівняно з фіброзними легневими пиловими вогнищами. Гістопатологічний аналіз показав, що ураження пневмокніозу типу пилових плям були подібними до таких у людей.

Оцінюючи виробничу нанобезпеку, О.В. Демецька та співавт. [1, 2] вважають, що ступінь впливу наночастинок металів на організм операторів синтезу можна порівняти з професійними ризиками на робочому місці електрозварювальника.

## Висновки

1. Наночастинки металів набувають дедалі більшого еколого-гігієнічного значення, забруднюючи об'єкти біосфери, насамперед виробничі

й атмосферне повітря, що створює значний ризик для здоров'я населення.

2. У виробничих умовах наночастинки металів можуть не лише потрапляти в органи дихання, а й забруднювати шкіру працівників, слизову оболонку ока, спецодяг, поверхні технологічного обладнання та межових конструкцій. Робота виробничих установок із виготовлення металевих наночастинок супроводжується інтенсивним забрудненням атмосферного повітря через витяжні вентиляційні канали, що потребує розробки відповідних природоохоронних заходів — фільтрувальних або уловлюваних пристроїв.

3. Клініко-статистичні та епідеміологічні дослідження свідчать про те, що, впливаючи на організм працівників у виробничих умовах, наночастинки металів спричинюють патологічні зміни насамперед в органах дихальної, серцево-судинної, сечостатевої та травної систем.

4. Наночастинки металів, одержані різними технологіями, можуть чинити слабо виразну подразнювальну, загальнотоксичну, генотоксичну та імунотоксичну дію. Одноразове інтратрахеальне введення наносрібла в матриці NaCl призводить до розвитку в легенях лабораторних щурів гострого, а в подальшому — хронічного пневмоніту, хронічного катарального бронхіту, вогнищ емфізематозних, склеротичних і фіброзних змін, що підсилюються з часом.

5. Результати натурних й експериментальних досліджень свідчать про виразну біологічну активність наночастинок металів і необхідність проведення досліджень для наукового обґрунтування допустимого вмісту наночастинок металів в об'єктах довкілля.

## Конфлікту інтересів немає.

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — О.П. Яворовський, С.Т. Омельчук; збір та опрацювання матеріалу — Т.О. Зінченко, В.М. Рябовол, В.Д. Алексійчук; написання та редагування тексту — О.П. Яворовський, С.Т. Омельчук, Т.О. Зінченко, В.М. Рябовол.

## Список літератури

1. Демецька ОВ, Андрусишина ІМ, Ткаченко ТЮ. Порівняльна характеристика рівнів ризику для осіб, які мають професійний контакт із техногенними наночастинами. Український журнал з проблем медицини праці. 2013;4:47-53. doi: 10.33573/цjohn2013.04.047.
2. Демецька ОВ, Леоненко ОБ, Ткаченко ТЮ, Леоненко НС. До проблеми регламентації наноматеріалів. Сучасні проблеми токсикології. 2012;1:52-56.
3. Москаленко ВФ, Яворовський ОП. Екологічні і токсиколого-гігієнічні аспекти біологічних нанотехнологій, наночасток та наноматеріалів. Науковий вісник Національного медичного університету імені ОО Богомольця. 2009;3:25-35.
4. Солоха НВ. Фізіолого-гігієнічні особливості праці операторів при одержанні нанопорошків силіцидів і нітридів металів і стан їхньої гепатобіліарної системи та щитоподібної залози. Український журнал з проблем медицини праці. 2015;2:18-25.
5. Яворовський ОП. Наночастинки металів як глобальний антропогенний забруднювач довкілля: виробничо-гігієнічні, фізико-хімічні, експериментально-токсикологічні та клінічні аспекти безпеки. Вісник НАН України. 2025;3:3-22. doi: 10.15407/visn2025.04.003.
6. Яворовський ОП, Веремей МІ, Демецька ОВ, Зінченко ТО. До питання гігієнічного контролю у повітрі робочої зони аерозолів з нанорозмірною дисперсною фазою. Довкілля та здоров'я. 2013;1:56-58.
7. Яворовський ОП, Ткачипин ВС, Арустамян ОМ, Костюченко АМ, Солоха НВ. Наночастки і наноматеріали: будова, фізико-хімічні і токсикологічні властивості, вплив на організм працівників. Довкілля і здоров'я. 2016;3:29-36.
8. Яворовський ОП, Ширококов ВП, Шевцова ВМ та ін. Фізіолого-гігієнічна оцінка умов праці операторів при одержанні нанопорошків силіцидів і нітридів металів і стан їхньої гепатобіліарної системи та щитоподібної залози. Український журнал з проблем медицини праці. 2015;2:18-25.

- жанні наночасток срібла за допомогою електронно-променевої технології. Журнал Академії медичних наук України. 2009;3:543-554.
9. Keller AA, Ehrens A, Zheng Y, Nowack B. Developing trends in nanomaterials and their environmental implications. *Nat Nanotechnol.* 2023 Aug;18(8):834-7. doi: 10.1038/s41565-023-01409-z. PMID:37280284.
  10. Lin Z, Monteiro-Riviere NA, Riviere JE. Pharmacokinetics of metallic nanoparticles. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2015 Mar-Apr;7(2):189-217. doi: 10.1002/wnan.1304. PMID:25316649.
  11. Miller MR, Raftis JB, Langrish JP, et al. Inhaled nanoparticles accumulate at sites of vascular disease. *ACS Nano.* 2017 May 23;11(5):4542-52. doi: 10.1021/acsnano.6b08551. Erratum in: *ACS Nano.* 2017 Oct 24;11(10):10623-10624. PMID:28443337; PMCID:PMC5444047.
  12. Minchenko ON, Yavorovsky OP, Solokha NV, Minchenko ON. Effect of chromium disilicide and titanium nitride nanoparticles on the expression of NAMPT, E2F8, FAS, TBX3, IL13RA2, and UPS7 genes in mouse liver. *Ukr Biochem J.* 2017;89(2):31-42.
  13. Nanowerk Catalog – Nanotechnology Materials and Equipment. Nanowerk [Internet]. [cited 2025 Jul 28]. Available from: <https://nanowerk.com/nanocatalog/index.php>.
  14. Silva RM, Anderson DS, Peake J, et al. Aerosolized Silver Nanoparticles in the Rat Lung and Pulmonary Responses over Time. *Toxicol Pathol.* 2016 Jul;44(5):673-86. doi: 10.1177/0192623316629804. PMID: 27025955; PMCID: PMC4912458.
  15. Yamano S, Umeda Y. Fibrotic pulmonary dust foci is an advanced pneumoconiosis lesion in rats induced by titanium dioxide nanoparticles in a 2-year inhalation study. *Part Fibre Toxicol.* 2025;22:7. doi: 10.1186/s12989-025-00623-y.
  16. Yavorovsky OP, Andrusyshyna IM, Riabovol VM. Features of distribution of titanium and silver in the internal organs of laboratory rats and mice exposed to high doses of titanium dioxide nanoparticles and its composite with nanosilver. *Medicini Perspektivi.* 2023;28(1):173-8. doi: 10.26641/2307-0404.2023.1.276213.
  17. Yavorovskiy O, Omelchuk S, Sokurenko L, et al. Environmental and occupational hazards of metal nanocompounds production and application: hygienic, clinical and toxicological aspects. *Wiad Lek.* 2019;72(8):150411. PMID: 32012500.
  18. Yavorovsky O, Riabovol V, Zinchenko T, et al. Comparative toxicological-hygienic assessment, structural-morphological, physicochemical characteristics, and virucidal properties of new nanopowder materials TiO<sub>2</sub> and TiO<sub>2</sub>-Ag. *Med Perspekt.* 2024;29(1):180-92. doi: 10.26641/2307-0404.2024.1.301212.

O.P. Yavorovsky, S.T. Omelchuk, T.O. Zinchenko, V.M. Riabovol, V.D. Aleksiichuk  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Metal Nanoparticles as a New Anthropogenic Hazard in Environmental Hygiene, Pulmonology and Public Health

**Objective** – to summarise original field hygienic, clinical-statistical and experimental toxicological research on newly synthesised Ukrainian metal nanoparticles (9 nanomaterials) and to experimentally investigate acute and chronic alterations in the ultrastructure of rat lungs following a single intratracheal administration of nano-Ag.

**Materials and methods.** The study materials included nine types of domestically produced metal nanopowders (nano-Ag, nano-BaTiO<sub>3</sub>, nano-CrSi<sub>2</sub>, nano-TiN, nano-CrSi, nano-MoSi, nano-TaSi, nano-TiO<sub>2</sub> and nano-TiO<sub>2</sub>-Ag). The results and methodologies of the authors' occupational-hygienic, clinical-statistical and experimental toxicological studies on the irritating, systemic toxic, genotoxic and immunotoxic effects summarised in this article are described in detail in the referenced sources. The experimental conditions for assessing ultrastructural changes in rat lungs following intratracheal administration of 50 mg of nano-Ag in a NaCl matrix are described in detail in this paper.

**Results and discussion.** It was demonstrated that during the synthesis of metal nanoparticles and their compounds using various technologies, the air in the working zone becomes contaminated with nanoparticles at concentrations ranging from fractions of µg/m<sup>3</sup> to tens of mg/m<sup>3</sup>. A significant portion of these nanoparticles is released into the atmosphere through exhaust ventilation outlets.

An assessment of the health status of nanoparticle synthesis operators, based on routine periodic medical examinations and in-depth clinical evaluations, revealed that respiratory system disorders rank first in terms of morbidity, frequently presenting with symptoms characteristic of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Experimental studies demonstrated that metal nanoparticles exhibit a systemic polytoxic effect, as they accumulate in the liver, spleen, kidneys, lungs, brain and heart. Mild irritating, genotoxic and immunotoxic effects accompany this action. Metal nanoparticles show the ability to penetrate and accumulate in lung tissue regardless of the route of administration (in our studies, via intraperitoneal injection).

Morphological studies revealed that a single intratracheal administration of silver nanoparticles condensed in a NaCl matrix at a concentration of 0.5 mg/mL of distilled water induces structural alterations in vital organs. Specifically, in the lungs, the instilled material accumulates in the macrophages of the interstitium of interalveolar septa as early as one day after administration, with a gradual decrease in its amount throughout the experiment. Intratracheal administration of nanosilver in a saline matrix leads to the development of both acute and chronic pneumonitis, chronic catarrhal bronchitis and focal emphysematous and sclerotic changes, which become more pronounced with the duration of the experiment.

**Conclusions.** The obtained results indicate the pronounced biological activity of metal nanoparticles and highlight the need for further research aimed at toxicological and hygienic justification of permissible levels of metal nanoparticles in environmental objects.

**Keywords:** nanoparticles, nanomaterials, environmental hygiene, occupational toxicology, pulmonology, public health, field hygienic studies, clinical-statistical, experimental and electron-microscopic investigations of the lungs.

---

**Контактна інформація / Corresponding author**

**Яворовський Олександр Петрович**, д. мед. н., проф., академік НАМН України, зав. кафедри гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я  
<https://orcid.org/0000-0002-4573-8039>  
E-mail: [kgpnm@ukr.net](mailto:kgpnm@ukr.net)

Стаття надійшла до редакції / *Received* 28.07.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 02.09.2025.

Стаття опублікована / *Published* 30.10.2025.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Яворовський ОП, Омельчук СТ, Зінченко ТО, Рябовол ВМ, Алексійчук ВД. Наночастинки металів як нова антропогенна небезпека в гігієні довкілля, пульмонології та громадському здоров'ї. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;4:5-14. doi: 10.30978/TB2025-4-5.
- Yavorovsky OP, Omelchuk ST, Zinchenko TO, Riabovol VM, Aleksiiichuk VD. [Metal Nanoparticles as a New Anthropogenic Hazard in Environmental Hygiene, Pulmonology and Public Health]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;4:5-14. <http://doi.org/10.30978/TB2025-4-5>. Ukrainian.



Н.А. Литвиненко, Л.М. Процик, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

## Значущість впливу супутніх захворювань або небажаних явищ на ефективність лікування та якість життя людей, що стикнулися з туберкульозом, під час війни в Україні

**Мета роботи** — дослідити вплив супутніх захворювань і небажаних явищ (НЯ) на ефективність короткострокових режимів лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ) під час війни в Україні.

**Матеріали та методи.** У дослідження було залучено 337 пацієнтів із ЛС-ТБ (123 із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) та 214 з пре-широкою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ)), які отримували 6–9-місячні режими лікування (BdqLzdMfxhdCsDlm, ВPaLM, ВPaL, BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm) із січня 2022 р. до грудня 2024 р.

**Результати та обговорення.** У групі МЛС-ТБ режим ВPaLM продемонстрував значно кращий профіль безпеки порівняно з режимом BdqLzdMfxhdCsDlm: супутні захворювання та НЯ виявлено в 14,9 і 31,7 % пацієнтів відповідно, тяжкі НЯ ( $\geq 3$ -го ступеня виразності) — у 4,3 та 15,8 % ( $p < 0,05$ ). Найчастіше реєстрували неврологічні (10,5 %), гематологічні (9,2 %) та гепатотоксичні (7,9 %) реакції переважно на 2–3-й місяць лікування. У групі пре-ШЛС-ТБ при застосуванні ВPaL частота супутніх захворювань та НЯ становила 55,4 % порівняно з 28,3 % у групі BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm ( $p < 0,001$ ), тяжких НЯ — 48,2 і 17,4 % відповідно ( $p < 0,001$ ). Найчастішими ускладненнями на ВPaL були гематологічні (27,4 %), неврологічні (21,4 %) та гепатотоксичні (14,9 %) реакції, пов'язані з високою дозою лінезоліду (1200 мг/добу).

**Висновки.** Режим ВPaLM є кращим вибором для лікування МЛС-ТБ завдяки меншій частоті НЯ та кращому профілю безпеки порівняно з BdqLzdMfxhdCsDlm. Для пре-ШЛС-ТБ режим ВPaL асоціюється з вищою частотою НЯ через дозозалежну токсичність лінезоліду. Оптимізація дозування та ретельний моніторинг на ранніх етапах терапії є критично важливими для підвищення ефективності й безпеки лікування в умовах воєнного часу.

### Ключові слова

Лікарсько-стійкий туберкульоз, короткострокові режими, небажані явища, ВPaLM, ВPaL, воєнний час.

Лікарсько-стійкий туберкульоз (ЛС-ТБ) залишається серйозною проблемою охорони здоров'я, особливо в умовах воєнних конфліктів. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2023 р. зареєстровано понад 500 тис. нових випадків туберкульозу з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) [28].

Традиційні режими лікування ЛС-ТБ потребували тривалих (20–24 міс) режимів терапії з використанням токсичних, але недостатньо ефективних препаратів. Це призводило до високої частоти небажаних явищ (НЯ) або загострення супутніх захворювань, що спричиняло низьку прихильність пацієнтів до лікування [7].

Революційним кроком у боротьбі з ЛС-ТБ стало впровадження ВООЗ у 2019–2022 рр. короткострокових (6-місячних) режимів лікування з використанням бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (ВРaL), а також їхньої модифікації (ВРaLM) [29]. Ці режими продемонстрували ефективність у клінічних дослідженнях Nix-TB, ZeNix і TB-PRACTECAL із показниками успішного лікування 80–93 % [8, 9, 23], а також в операційних дослідженнях [2, 4, 19]. Однак, попри скорочення тривалості лікування, стан здоров'я та наявність супутніх захворювань до початку лікування, профіль безпечності цих режимів під час лікування залишаються предметом дискусій, особливо в контексті воєнних конфліктів. Переносність режимів лікування, які мають різну тривалість і склад, частково описані в літературі [1, 3], але комплексний аналіз впливу на результати лікування не лише НЯ, а й коморбідних станів пацієнтів до початку лікування у доступній літературі є недостатнім.

Умови воєнного часу є серйозним випробуванням для протитуберкульозної служби через порушення інфраструктури охорони здоров'я, обмежений доступ до діагностики й лікарських препаратів, вимушене переміщення населення та психологічний стрес [11, 15, 17]. З початку повномасштабного вторгнення Росії в Україну понад 14 млн осіб були змушені покинути домівки, що значно збільшило кількість випадків переривання лікування туберкульозу [26]. Ця ситуація може бути суттєвим чинником ризику загострення хронічних супутніх захворювань до та під час лікування туберкульозу, а також негативно вплинути на переносність лікування. Структура й частота НЯ, супутніх захворювань і станів до початку та під час протитуберкульозної терапії за таких умов можуть суттєво відрізнятися від мирного часу, що потребує додаткового наукового аналізу [18].

Питання безпечності короткострокових режимів є актуальним, оскільки стрес, недостатнє харчування, коморбідні стани та обмежені можливості моніторингу побічних ефектів можуть потенційно підвищувати ризик розвитку НЯ, що пов'язане з ризиком неефективності лікування [5]. Дослідження F. Congradie та співавт. (2022) показало, що у пацієнтів, які отримували режим ВРaL у рамках дослідження ZeNix, найчастішими побічними явищами були периферична нейропатія (38 %), шлунково-кишкові розлади (36 %) та мієлосупресія (22 %). Більшість цих НЯ виникали впродовж перших 8 тиж лікування, що свідчить про необхідність проведення ретельного клінічного моніторингу на початкових етапах терапії [9]. Однак ці дані отримані в контролю-

ваних умовах клінічних досліджень і можуть не відображувати реальної картини в умовах воєнного часу.

Незважаючи на накопичення даних, досі бракує систематичних досліджень частоти й видів супутніх захворювань і станів, а також частоти, видів та термінів виникнення НЯ при застосуванні різних видів 6-місячних режимів лікування ЛС-ТБ в умовах воєнного часу. Проведення таких досліджень актуальне, оскільки в 2023 р. понад 40 млн осіб у світі постраждали від збройних конфліктів, а рівень захворюваності на туберкульоз у цих популяціях у 3–5 разів вищий за середньосвітовий [10, 15, 20].

**Мета роботи** — дослідити вплив супутніх захворювань і небажаних явищ на ефективність короткострокових режимів лікування лікарсько-стійкого туберкульозу під час війни в Україні.

### Матеріали та методи

У дослідження було залучено 337 пацієнтів із ЛС-ТБ, з них 123 із МЛС-ТБ та 214 із туберкульозом із пре-широкою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ). Набір на лікування за різними варіантами 6–9-місячних режимів тривав із січня 2022 р. до грудня 2024 р. Нині триває збір віддалених результатів.

Пацієнтів із МЛС-ТБ розподілили на дві групи залежно від модифікованого короткострокового режиму лікування (мКРЛ):

- 1-ша група (76 хворих) отримувала мКРЛ-1 (6-9 BdqLzdMfxhdCsDlm);
- 2-га група (47 хворих) — мКРЛ-2 (6-9 ВРaLM).

Пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ також розподілили на дві групи залежно від мКРЛ:

- 3-тя група (168 хворих) отримувала мКРЛ-3 (6-9 ВРaL);
- 4-та група (46 хворих) — мКРЛ-4 (6-9BdqLzd Cfz(Mrp)CsDlm).

**Критерії залучення** в дослідження: підписання інформованої згоди на участь у дослідженні; вік понад 18 років; установлення МЛС-ТБ або пре-ШЛС-ТБ за даними фенотипового тесту медикаментозної чутливості (фТМЧ) та/або генотипового тесту медикаментозної чутливості (гТМЧ) не більше ніж за 3 міс до залучення в дослідження; за відсутності мікобактерії туберкульозу (МБТ) факт доведеного контакту з хворим на МЛС-ТБ/пре-ШЛС-ТБ; випадки попереднього лікування МЛС-ТБ, пре-ШЛС-ТБ або непереносність попередніх курсів лікування; відсутність декомпенсованої супутньої патології.

**Критерії вилучення** із проспективних досліджень: відмова від участі в дослідженні, порушення режиму на початку лікування (зазвичай через

низьку прихильність); діагностування туберкульозу із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ); використання в анамнезі антимікобактеріальних препаратів (АМБП), що входять до складу режиму, понад 4 тиж; виникнення НЯ 3–4-го ступеня виразності на бактерицидні препарати режиму (Vdq, Dlm, Pa), що потребувало їхньої відміни; позитивна культура на 90-й дозі від початку лікування; вагітність; вміст аланінамінотрансферази або аспаратамінотрансферази перевищує норму в 5 разів; інтервал QTcF > 500 мс; тяжка ниркова недостатність (підрахований за формулою Кокрофта—Голта кліренс креатиніну (CrCl) < 30 мл/хв); прийом будь-яких лікарських препаратів, які протипоказані для одночасного застосування з АМБП під час лікування МЛС-ТБ/пре-ШЛС-ТБ; неможливість або небажання проходити лікування або виконувати всі умови лікування, дотримуватися графіка моніторингу лікування; неможливість приймати лікарські препарати перорально.

#### **Алгоритм проведення скринінгу, призначення лікування та вибору режиму МКРЛ**

##### *Крок 1. Скринінг.*

Усім пацієнтам із підозрою на ТБ проводили гТМЧ. У разі МБТ+/Риф+ (за результатом GeneXpert МТБ/RIF) виконували дослідження GeneXpert XDR:

- за відсутності даних про резистентність до фторхінолонів розпочинали режим групи 1 або 2;
- за наявності резистентності до фторхінолонів хворих переводили на режим групи 3 або 4.

Усім пацієнтам проводили культуральне дослідження мокроти. За наявності росту культури проводили фТМЧ на всі АМБП. У разі отримання фТМЧ із резистентністю до Vdq та/або фторхінолонів, та/або Lnz, та/або Cfz, пацієнтів вилучали із дослідження та призначали індивідуальний режим лікування.

Усім пацієнтам до початку лікування проводили обстеження (збір скарг й анамнезу, лабораторні та інструментальні обстеження) на наявність супутніх захворювань і станів;

##### *Крок 2. Корекція лікування за потреби.*

- у разі виникнення НЯ 3–4-го ступеня виразності призупиняли прийом АМБП (або усього режиму), що призвів до виникнення НЯ, до зникнення симптомів НЯ, із поновленням стартового режиму в повному складі (перерва могла тривати не більше ніж 3 тиж);
- у разі необхідності повної відміни АМБП, що спричинив НЯ 3–4-го ступеня (крім циклосерину), пацієнта вилучали з дослідження та призначали індивідуальний режим лікування.

*Крок 3. Оцінка результатів на момент завершення лікування.*

*Крок 4. Оцінка результатів через 12 міс після завершення лікування.*

Безпечність і лікування побічних реакцій або супутніх захворювань:

- у разі виникнення НЯ 3–4-го ступеня виразності призупиняли прийом АМБП (або усього режиму), що призвів до виникнення НЯ, до ліквідації симптомів НЯ, але не більше ніж на 2 послідовних тижні відміни АМБП та не більше ніж на 28 днів сумарної відміни АМБП;
- усім пацієнтам, в яких діагностували супутні захворювання, пропонували лікування цих станів відповідно до політики та практики, застосовуваних в Україні. Усім особам із виявленим вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) пропонували антиретровірусну терапію, яку розпочинали впродовж 2–8 тиж після початку лікування;
- у разі виникнення НЯ на Lzd зменшення дози дозволялось після 9 тиж послідовного прийому режиму від його початку, відміна Lzd — упродовж останніх 8 тиж лікування.

Результати обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігали та опрацьовували за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять до складу пакета Microsoft Office Professional 2007 (Excel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Статистичне опрацювання проводили з використанням параметричних і непараметричних методів. У межах проспективних когортних та обсерваційних досліджень розраховували й визначали частоту наявності ознак і середньоквадратичне відхилення. Для порівняння відносних значень (частот наявності ознак) застосовували t-критерій Стьюдента—Фішера для відносних величин і критерій  $\chi^2$ . Ці методи статистичного опрацювання даних застосовували, коли змінні, що впливають, мають нечислову природу (шкала найменувань), а залежна змінна показує кількість спостережень (%), для яких фактор має чи не має місця. Установлення зв'язку проводили шляхом порівняння критеріїв  $\chi^2$  розрахункового (змінного) та  $\chi^2$  критичного (сталого), яке дорівнювало 3,84. Два порівнювані режими хіміотерапії вважали клінічно еквівалентними, якщо 95,0 % довірчий інтервал був у межах  $\pm 5,0$  % ( $p < 0,05$ ) різниці відношення ефективне лікування/невдача на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії.

Робота виконана за кошти державного бюджету.

#### **Результати та обговорення**

Оскільки МЛС-ТБ залишається однією з ключових проблем фтизіатрії, це потребує розробки

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів із МЛС-ТБ, які отримували різні варіанти мКРЛ

Показник		6-9 BdqLzdMfxhdCsDlm (n = 76)	6 ВPaLM (n = 47)
Стать	Чоловіки	39 (51,3 %)	24 (51,1 %)
	Жінки	37 (48,7 %)	23 (48,9 %)
Середній вік, років	< 40	51 (67,1 %)	36 (76,6 %)
	> 40	25 (32,9 %)	11 (23,4 %)
Рентгенологічна характеристика процесу в легенях	Двобічний деструктивний	26 (34,2 %)	17 (36,2 %)
	Двобічний без деструкції	12 (15,7 %)	8 (17,0 %)
	Однобічний поширений деструктивний	16 (21,1 %)	11 (23,4 %)
	Однобічний поширений без деструкції	12 (15,7 %)	7 (14,9 %)
	Обмежений	10 (13,2 %)	4 (8,5 %)
Випадок захворювання	Новий	59 (77,6 %)	34 (72,3 %)
	Рецидив	10 (13,2 %)	7 (14,9 %)
	Невдача лікування	5 (6,6 %)	6 (12,8 %)
	Лікування після перерви	2 (2,6 %)	0
Бактеріовиділення	МБТ ( + ) методом посіву	45 (59,2 %)	34 (72,3 %)
	МБТ ( + ) методом посіву/ мазка	31 (40,8 %)	13 (27,7 %)
ВІЛ-статус	Негативний	69 (90,8 %)	43 (91,5 %)
	Позитивний	7 (9,2 %)	4 (8,5 %)

ефективних і доступних стратегій лікування. Режими, які скорочують тривалість лікування порівняно з традиційними режимами, демонструють перспективні результати лікування МЛС-ТБ. Однак ефективність і безпечність мКРЛ залежать від клінічних, демографічних та бактеріологічних характеристик пацієнтів. У табл. 1 представлено порівняльний аналіз характеристик двох груп пацієнтів із МЛС-ТБ, які отримували різні варіанти мКРЛ.

У 2-й групі було дещо більше осіб віком до 40 років порівняно із 1-ю групою — 36 (76,6 %) і 51 (67,1 %), а також більше пацієнтів із невдачами лікування — 6 (12,8 %). У 1-й групі були випадки лікування після перерви (2,6 %;  $p > 0,05$ ). Бактеріовиділення методом мазка та посіву частіше визначали в 1-й групі (40,8 %) пацієнтів, а методом посіву — у 2-й (72,3 %;  $p > 0,05$ ). За рентгенологічними даними (однобічний чи двобічний деструктивний процес, однобічний поширений процес без деструкції, обмежений процес у легенях) досліджувані групи не відрізнялися.

Під час лікування МЛС-ТБ із застосуванням мКРЛ особливу увагу приділяли оцінці безпечності терапії, зокрема аналізу НЯ та серйозних небажаних явищ (СНЯ). Небажані явища можуть впливати на якість життя пацієнтів, ефективність терапії та дотримання режиму лікування. Загалом НЯ/СНЯ були діагностовані в 76 (85,4 %) пацієнтів 1-ї групи та 46 (75,4 %) пацієнтів 2-ї групи. У табл. 2 наведено узагальнені дані щодо кількості, видів і термінів виникнення НЯ/СНЯ в пацієнтів із МЛС-ТБ.

У пацієнтів із МЛС-ТБ, які отримували режим хіміотерапії BdqLzdMfxhdCsDlm супутні захворювання та стани або НЯ/СНЯ діагностували статистично значущо частіше ( $p = 0,041$ ) — у 24 (31,7 %) випадків порівняно з пацієнтами, які лікувалися за режимом ВPaLM, — 7 (14,9 %). Загальна кількість супутніх захворювань і станів або НЯ у 1-й групі (48,7 %) також значно перевищувала показник у 2-й групі (21,3 %;  $p = 0,004$ ). При застосуванні режиму ВPaLM відзначено зменшення частоти НЯ 3-го ступеня виразності (4,3 %) порівняно з режимом BdqLzdMfxhdCsDlm (15,8 %;  $p = 0,047$ ).

Із супутніх захворювань і станів та НЯ найчастіше реєстрували неврологічні: у 1-й групі у 10,5 % випадків, у 2-й групі — у 2,1 % ( $p > 0,05$ ). За іншими видами супутніх захворювань і станів або НЯ (гастроінтестинальні, гепатотоксичні, психоемоційні, алергічні, гематологічні, подовження інтервалу QT, нефротоксичні, інші) не виявлено статистично значущих відмінностей між групами ( $p > 0,05$ ).

При застосуванні режиму ВPaLM частіше супутні захворювання та стани або НЯ реєстрували впродовж 1-го місяця лікування (17,0 %;  $p > 0,05$ ), тоді як при використанні режиму BdqLzdMfxhdCsDlm — упродовж 2-го (11,8 %) та 3-го (7,9 %) місяця лікування.

За середнім терміном діагностування супутніх захворювань і станів або НЯ ((51 ± 2,1) доби у 1-й групі та (54,8 ± 14,6) доби в 2-й групі) групи статистично значущо не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 2. Узагальнена кількість супутніх захворювань і станів або НЯ/СНЯ і пацієнтів із МЛС-ТБ, які отримували МКРЛ

Показник		6-9 BdqLzdMfxhdCsDlm (n = 76)		6 ВPaLM (n = 47)	
		Абс.	%	Абс.	%
Загальні показники	Кількість пацієнтів із супутніми захворюваннями та станами або НЯ/СНЯ	24	31,7	7	14,9*
	Кількість супутніх захворювань і станів або НЯ загалом	37	48,7	10	21,3*
	НЯ $\geq$ 3-го ступеня виразності	12	15,8	2	4,3*
Види НЯ	Гастроінтестинальні	1	1,3	1	2,1
	Гепатотоксичні	6	7,9	4	8,5
	Психоемоційні	3	4,0	0	0,00
	Неврологічні	8	10,5	1	2,1
	Алергійні	1	1,3	0	0,00
	Гематологічні	7	9,2	2	4,3
	Подовження інтервалу QT	3	4,0	1	2,1
	Нефротоксичні	3	4,0	0	0,00
	Панкреатит	0	0,0	0	0,00
	Інші	5	6,6	1	2,1
Термін виникнення супутніх захворювань та станів або НЯ	На початку та протягом 1-го місяця лікування	5	6,6	8	17,0
	2-й міс	9	11,8	0	0,00
	3-й міс	6	7,9	0	0,00
	4-й міс	9	11,8	1	2,1
	5-й міс	3	4,0	0	0,00
	6-й міс	5	6,6	1	2,1
	Середній термін, доба	51 $\pm$ 2,1		54,8 $\pm$ 14,6	
Успішне лікування		64	84,2	47	100

Примітка. \* Різниця показників 1-ї та 2-ї груп статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

На початку та протягом 1-го міс лікування супутні захворювання та стани або НЯ діагностовано в невеликій кількості осіб — у 6,6 та 17,0 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Установлено чітку кореляцію між наявністю в пацієнтів супутніх захворювань і станів або НЯ та ефективністю лікування. У пацієнтів із МЛС-ТБ, що отримували режим BdqLzdMfxhdCsDlm порівняно з ВPaLM, супутні захворювання та стани або НЯ діагностовано в значно більшій кількості випадків (48,7 і 21,3 %), тоді як успішним лікуванням було в 84,2 та 100 % пацієнтів.

Лікування пре-ШЛС-ТБ потребує складніших підходів, оскільки ця форма туберкульозу характеризується стійкістю до фторхінолонів, що ускладнює терапію та підвищує ризик несприятливих результатів. У табл. 3 представлено порівняльний аналіз характеристик двох груп пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, які отримували різні варіанти МКРЛ.

За демографічними даними групи пацієнтів статистично значущо не відрізнялися, у 3-й групі була дещо більшою частка чоловіків (66,0 %) та осіб віком  $> 40$  років (39,3 %) ( $p > 0,05$ ). У 4-й гру-

пі за даним рентгенологічного дослідження зареєстровано більшу частоту двобічного процесу без деструкції (21,7 %), а невдач лікування (8,7 %). У 3-й групі відзначено більше випадків попереднього лікування препаратами II ряду ( $p > 0,05$ ) — у 20 (11,9 %) та 3 (6,5 %).

Загалом супутні захворювання та стани або НЯ/СНЯ були діагностовані в 106 пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ. У табл. 4 наведено узагальнені дані щодо кількості, видів і термінів діагностики супутніх захворювань та станів або НЯ/СНЯ.

Загальна кількість супутніх захворювань та станів або НЯ в пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, які отримували ВPaL, становила 158 (94,1 %), у групі, де отримували BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm, — 16 (34,8 %;  $p < 0,001$ ); тяжкі НЯ ( $\geq$  3-го ступеня) частіше реєстрували в групі ВPaL (48,2 і 17,4 %;  $p < 0,001$ ); у групі ВPaL значно частіше діагностували супутні захворювання та стани або НЯ/СНЯ — у 55,4 % пацієнтів порівняно із 28,3 % у групі BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm ( $p < 0,001$ ).

Більша частота супутніх захворювань і станів або НЯ/СНЯ в групі ВPaL зумовлена вищою

Таблиця 3. Характеристика пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, які отримували різні варіанти МКРЛ

Показник		6-9 ВРaL (n = 168)	6-9 BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm (n = 46)
		Абс. ( %)	Абс. ( %)
Стать	Чоловіки	111 (66,0)	28 (60,9)
	Жінки	57 (34,0)	18 (39,1)
Середній вік, років	< 40	102 (60,7)	33 (71,7)
	> 40	66 (39,3)	13 (28,3)
Рентгенологічна характеристика	Двобічний деструктивний	53 (31,5)	14 (30,4)
	Двобічний без деструкції	17 (10,1)	10 (21,7)
	Однобічний поширений деструктивний	54 (32,2)	12 (26,1)
	Однобічний поширений без деструкції	14 (8,3)	2 (4,3)
	Обмежений	30 (17,9)	8 (17,4)
Випадок захворювання	Новий	121 (72,0)	32 (69,6)
	Рецидив	21 (12,5)	7 (15,2)
	Невдача лікування	6 (3,6 %)	4 (8,7)
	Раніше лікований препаратами II ряду	20 (11,9)	3 (6,5)
Бактеріовиділення	МБТ(+) методом посіву	102 (60,7)	28 (60,9)
	МБТ(+) методом посіву/мазка	66 (39,3)	18 (39,1)
ВІЛ-статус	Негативний	144 (85,7)	40 (87,0)
	Позитивний	24 (14,3)	6 (13,0)

Таблиця 4. Узагальнена кількість супутніх захворювань та станів або НЯ/СНЯ в пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, які отримували МКРЛ

Показник		6-9 ВРaL (n = 168)		6-9 BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm (n = 46)	
		Абс.	%	Абс.	%
Загальні показники	Кількість пацієнтів із супутніми захворюваннями та станами або НЯ/СНЯ	93	55,4	13	28,3*
	Кількість супутніх захворювань та станів або НЯ загалом	158	94,1	16	34,8*
	НЯ $\geq$ 3-го ступеня виразності	81	48,2	8	17,4*
Види супутніх захворювань і станів або НЯ	Гастроінтестинальні	15	8,9	1	2,2
	Гепатотоксичні	25	14,9	4	8,7
	Психоемоційні	5	3,0	2	4,4
	Неврологічні	36	21,4	4	8,7
	Алергійні	2	1,2	1	2,2
	Гематологічні	46	27,4	4	8,7
	Подовження інтервалу QT	3	1,8	0	0,0
	Нефротоксичні	3	1,8	0	0,0
	Панкреатит	3	1,8	0	0,0
Інші	20	12,0	0	0,0	
Термін діагностування супутніх захворювань та станів або НЯ	На початку та протягом 1-го місяця лікування	52	31,0	10	21,7
	2-й міс	31	18,5	1	2,2
	3-й міс	23	13,7	0	0,0
	4-й міс	28	16,7	1	2,2
	5-й міс	21	12,5	3	6,5
	6-й міс	3	1,8	1	2,2
	Середній термін, доби	51 $\pm$ 2,1		54,8 $\pm$ 14,6	
Успішне лікування		154	91,7	42	91,3

Примітка. \* Різниця показників 3-ї та 4-ї груп статистично значуща (p &lt; 0,05).

дозою лінезоліду в режимі ВРaL (зазвичай 1200 мг/добу порівняно з 600 мг/добу в інших схемах). Лінезолід відомий дозозалежною токсичністю на нервову систему та кровотворення. Так, частота периферичної нейропатії в групі ВРaL (21,4 %) була вищою, ніж у 2-й групі (8,7 %;  $p < 0,05$ ). Гематологічні НЯ (анемія, тромбоцитопенія) частіше реєстрували також у групі ВРaL (27,4 та 8,7 %;  $p < 0,05$ ), оскільки лінезолід у високих дозах пригнічує мієлопоєз. Більша частота гепатотоксичних НЯ в групі ВРaL (14,9 і 8,7 %;  $p > 0,05$ ) зумовлена претоманідом, який має гепатотоксичну дію. Психоемоційні НЯ в обох групах траплялися не часто (3,0 та 4,4 %;  $p > 0,05$ ), незважаючи на застосування циклосерину, який може спричинити депресію та тривожність.

Терміни виникнення НЯ в групі ВРaL (на 2–4-й місяць) відповідають кумуляції лінезоліду та претоманіду, що спричиняють токсичність при тривалому застосуванні.

На початку та протягом 1-го місяця лікування супутні захворювання та стани або НЯ діагностовано у великій кількості осіб в обох групах (31,0 та 21,7 %;  $p < 0,05$ ), що свідчить про виразне коморбідне тло в пацієнтів зі пре-ШЛС-ТБ та є основним чинником ризику появи великої кількості НЯ під час лікування.

Незважаючи на те, що серед пацієнтів лікованих ВРaL порівняно з VdqLzdCfz(Mrp)CsDlm значно більша кількість осіб мали супутні захворювання та стани або НЯ/СНЯ на тлі терапії (55,4 і 28,3 %), лікування було успішним у понад 90 % випадків в обох групах, тобто гірший профіль безпечності ВРaL не вплинув на загальну ефективність лікування.

При лікуванні пацієнтів із МЛС-ТБ режим ВРaLM продемонстрував значно нижчу частоту НЯ порівняно з режимом VdqLzdMfxCsDlm. Подібні результати отримані в дослідженні ТВ-PRACTECAL [23], в якому частота НЯ при застосуванні ВРaLM становила 20 %, тоді як у групі стандартного лікування (разом із комбінаціями, подібними до Vdq-Lzd-Mfx-Cs-Dlm) – 59 % ( $p < 0,001$ ).

При використанні для лікування МЛС-ТБ режиму VdqLzdMfxCsDlm основними НЯ були нейротоксичність (45–65 %), гепатотоксичність (до 47 %) і подовження інтервалу QT (11–15 %), що пов'язано з комбінацією циклосерину, деламаніду та моксифлоксацину. Дослідження ZeNix показало, що при зниженні дози лінезоліду до 600 мг/добу частота НЯ зменшувалася до 22 % порівняно з 38 % при дозі 1200 мг/добу [8].

Менша частота НЯ при застосуванні ВРaLM також пояснюється застосуванням претоманіду, який має низький профіль токсичності порівня-

но з циклосерином і деламанідом. Відсутність деламаніду зменшує частоту подовження інтервалу QT, що підтверджено в дослідженні ТВ-PRACTECAL (зміни QT < 5 %) [23].

Таким чином, для лікування пацієнтів із МЛС-ТБ режим ВРaLM має кращий профіль безпечності завдяки оптимізованому складу, зниженій дозі лінезоліду, меншій тривалості лікування. Ці дані підтверджують перевагу ВРaLM як першого вибору для лікування МЛС-ТБ, що узгоджується з рекомендаціями ВООЗ 2022 р. [29]. Необхідно провести дослідження ефективності цього режиму в різних популяціях та за наявності супутніх захворювань до початку лікування.

Серед пацієнтів із МЛС-ТБ найчастіше успішним лікуванням було, якщо переносність і безпечність режиму були кращими. У нашому порівняльному аналізі двох короткострокових режимів доза лінезоліду була однаковою (600 мг/добу). Установлено цікаву тенденцію: у пацієнтів із МЛС-ТБ частота виявлення супутніх захворювань і станів або НЯ на початку та протягом першого місяця лікування була невисокою, тобто коморбідне тло пацієнтів до початку лікування був прийнятним, і на ефективність лікування більше вплинули НЯ, які виникли під час лікування.

У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ вища частота НЯ/СНЯ у групі ВРaL (55,4 та 28,3 %) і тяжких НЯ (48,2 та 17,4 %) узгоджується з даними дослідження Nix-ТВ, в якому режим ВРaL асоціювався з НЯ у 58 % пацієнтів переважно через високу дозу лінезоліду [9]. Вища доза лінезоліду в ВРaL (1200 мг/добу порівняно з 600 мг/добу в інших схемах) є ключовим чинником дозозалежної токсичності.

Частота периферичної нейропатії в групі ВРaL (21,4 %) узгоджується з даними, отриманими в дослідженні B. Singh і співавт. лінезолід у дозі 1200 мг/добу спричинив нейропатію в 20–30 % пацієнтів [26]. Вища частота анемії та тромбоцитопенії в групі ВРaL (27,4 %) підтверджується даними дослідження Nix-ТВ, в якому лінезолід асоціювався з гематологічними НЯ у 25–30 % пацієнтів [9].

Незначна різниця за гепатотоксичними НЯ (14,9 та 8,7 %) узгоджується з даними дослідження O. Putra та співавт., в якому найпоширенішими побічними реакціями претоманіду були порушення з боку шлунково-кишкового тракту (28,4 %) та печінки (25,5 %) [24].

Відсутність значущих відмінностей за гастроінтестинальними НЯ (8,9 і 2,2 %) підтверджується даними M. Gao та співавт.: у 177 пацієнтів, які отримували режими з бедаквіліном нудота була зареєстрована лише в 6,2 % випадків [14].

Найбільша частота НЯ в групі ВРaL на 2–4-й місяць узгоджується з результатами дослідження Ніх-ТВ, в якому неврологічні та гематологічні НЯ лінезоліду виявлялися через 60–120 днів [9].

У моделюванні, проведеному М. Imperial і співавт., продемонстровано, що зниження добової дози лінезоліду з 1200 мг до 600 мг асоціювалося зі значним зменшенням частоти тяжкої периферичної нейропатії (з 19 до 5 %) та тяжкої анемії (з 5 до 1 %) [16]. У дослідженні М. Imperial та співавт. підтвердили, що застосування лінезоліду в дозі 300 мг один раз на добу забезпечує ефективність, порівнянну із 600 мг, але супроводжується нижчим ризиком токсичності [21].

Серед пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, які отримували ВРaL, порівняно з коротким режимом на основі деляманіду частота успішного лікування була однаково високою, незважаючи на більшу кількість супутніх захворювань і станів або НЯ в групі ВРaL. Відсутність негативного впливу на ефективність значно більшої кількості НЯ серед осіб, що отримували ВРaL, можна пояснити тим, що підозрюваним препаратом у таких випадках зазвичай був лінезолід, дозу якого можна було знижувати або відмінити. Гнучкість реагування клініцистів на НЯ сприяло комплаєнсу пацієнтів до лікування, що, ймовірно, не вплинуло на ефективність терапії.

Установлена ще одна цікава тенденція: у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ порівняно з МЛС-ТБ частота виявлення супутніх захворювань і станів або НЯ на початку та протягом першого місяця лікування була високою (майже в кожного третього пацієнта), тобто коморбідне тло пацієнтів до початку лікування було обтяжене. Можливо, це було однією з причин гіршого профілю безпечності ВРaL. Таким чином, застосування в пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ режиму ВРaL потребує регулярного моніторингу неврологічного статусу й гематологічних показників на 2–4-й місяць лікування та зниження дози лінезоліду при ранніх ознаках токсичності.

Додатковим чинником ризику гіршого коморбідного тла пацієнтів із туберкульозом, а, відповідно, гіршої ефективності лікування, є складні життєві обставини, які неодмінно виникають на тлі воєнних конфліктів. Дослідження останніх років указують на те, що воєнні конфлікти можуть впливати не лише на частоту, а й на ефективність лікування та терміни виникнення

НЯ під час лікування туберкульозу [12, 22, 27]. Психологічний стрес може підвищувати ризик психіатричних побічних ефектів від циклосерину та бедаквіліну, а порушення харчування — підсилювати гепатотоксичність і нейротоксичність [6, 13].

Отримані результати потребують ретельнішого аналізу впливу на ефективність короткострокових курсів коморбідного тла пацієнтів як до початку, так і під час лікування, зокрема на стан ментального здоров'я.

## Висновки

1. Серед 6-місячних режимів для хворих на МЛС-ТБ найкращу переносність мав ВРaLM порівняно з режимом на основі деляманіду та моксифлоксацину: загальна кількість пацієнтів із супутніми захворюваннями та станами або НЯ становила 14,9 і 31,6 %, НЯ 3–4-го ступеня виразності виникали у 4,3 та 15,8 % пацієнтів ( $p < 0,05$ ).

Серед 6-місячних режимів для хворих на пре-ШЛС-ТБ найкращу переносність мав режим на основі деляманіду порівняно з ВРaL: загальна кількість хворих із НЯ становила 28,3 та 55,4 %, НЯ 3–4-го ступеня виразності виникали в 17,4 і 48,2 % хворих ( $p < 0,05$ ). Переважали неврологічні, гематологічні та гепатотоксичні НЯ (до 10 % у кожній із груп порівняння).

2. Середній термін виникнення НЯ — після 2-го місяця лікування. У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ порівняно з МЛС-ТБ значно більше НЯ було діагностовано на початку та протягом першого місяця лікування, що свідчить про гірше коморбідне тло осіб із пре-ШЛС-ТБ і потребує додаткового вивчення.

3. Установлений негативний вплив наявності супутніх захворювань та станів або НЯ на ефективність лікування пацієнтів із МЛС-ТБ. Серед осіб із пре-ШЛС-ТБ значно гірший профіль безпечності ВРaL порівняно з режимом на основі деляманіду не вплинув негативно на успіх лікування. Виявлені тенденції потребують детальнішого вивчення впливу коморбідного тла пацієнтів на ефективність різних коротких курсів лікування.

4. Переносність лікування кожного з режимів дає додаткову інформацію для вибору оптимального з них на основі не лише безпосередньої ефективності, а й профілю безпечності й оцінки користь/ризик.

**Джерело фінансування:** роботу виконано за кошти державного бюджету.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція та дизайн дослідження — Н.А. Литвиненко, Л.М. Процик; збір та опрацювання матеріалу — Л.М. Процик, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько; написання тексту — Н.А. Литвиненко, Л.М. Процик; статистичне опрацювання даних — Н.А. Литвиненко; редагування тексту — Н.А. Литвиненко, Ю.О. Сенько.

## Список літератури

- Литвиненко НА, Феценко ЮІ, Погребна МВ та ін. Перші результати щодо ефективності різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування для хворих на мультирезистентний туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;(1):5-14. doi: 10.30978/ТВ2021-1-5.
- Феценко ЮІ, Литвиненко НА, Погребна МВ та ін. ВРАЛ: перші програмні результати операційного дослідження в межах проєкту МБФ «Організація оптимальних технологій у сфері охорони здоров'я» та прокладання шляху до розширення в Україні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;(1):5-14. doi: 10.30978/ТВ-2023-1-5.
- Феценко ЮІ, Литвиненко НА, Погребна МВ та ін. Попередні результати різних за складом і тривалістю модифікованих короткострокових режимів антимікобактеріальної терапії для хворих на туберкульоз із множинною лікарською стійкістю. Тези конференції. Інфузія & Хіміотерапія. 2022;(4.1):12. [https://www.researchgate.net/publication/368579530\\_Poperedni\\_rezultati\\_riznih\\_zaslakdom\\_i\\_trivalistu\\_modifikovanih\\_korotkostrokovih\\_rezimiv\\_antimikobakterialnoi\\_terapii\\_dla\\_hvorih\\_na\\_tuberkuloz\\_iz\\_mnozinnou\\_likarskou\\_stijkistu](https://www.researchgate.net/publication/368579530_Poperedni_rezultati_riznih_zaslakdom_i_trivalistu_modifikovanih_korotkostrokovih_rezimiv_antimikobakterialnoi_terapii_dla_hvorih_na_tuberkuloz_iz_mnozinnou_likarskou_stijkistu).
- Феценко ЮІ, Литвиненко НА, Щербакова ЛВ. Проміжні результати лікування із бедаквіліном у хворих на туберкульоз із пре- та розширеною резистентністю МБТ залежно від анамнезу попереднього лікування. Укр пульмонол журн. 2019;1:7-10. [http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/19\\_dop/7.pdf](http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/19_dop/7.pdf).
- Abraham Y, Assefa DG, Hailemariam T, et al. Efficacy and safety of shorter multidrug-resistant or rifampicin-resistant tuberculosis regimens: a network meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2024 Oct 1;24(1):1087. doi: 10.1186/s12879-024-09960-3.
- Agbeko CK, Mallah MA, et al. Mental health status and its impact on TB treatment and its outcomes: a scoping literature review. *Front Public Health*. 2022 May 31;10:855515. doi: 10.3389/fpubh.2022.855515.
- Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018; 392(10150):821-34. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
- Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline—pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *Engl J Med*. 2022;387(9):810-23. doi: 10.1056/NEJMoa2119430.
- Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020;382(10):893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814.
- Dahl V, Migliori GB, Lange C, Wejse C. War in Ukraine: an immense threat to the fight against tuberculosis. *Eur Respir J*. 2022 Apr 21;59(4):2200493. doi: 10.1183/13993003.00493-2022.
- Dahl VN, Tiberi S, Goletti D, Wejse C. Armed conflict and human displacement may lead to an increase in the burden of tuberculosis in Europe. *Int J Infect Dis*. 2022 Nov;124 Suppl 1:S104-S106. doi: 10.1016/j.ijid.2022.03.040.
- de Vries G, Guthmann JP, Häcker B, et al. TB among refugees in Ukraine in European countries. *IJTLD Open*. 2024 Apr 1;1(4):166-73. doi: 10.5588/ijtldopen.24.0062.
- Fang XE, Chen DP, Tang LL, et al. Association between depression and malnutrition in pulmonary tuberculosis patients: A cross-sectional study. *World J Clin Cases*. 2022 May 16;10(14):4395-403. doi: 10.12998/wjcc.v10.i14.4395.
- Gao M, Gao J, Xie L, et al. Early outcome and safety of bedaquiline-containing regimens for treatment of MDR- and XDR-TB in China: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Apr;27(4):597-602. doi:10.1016/j.cmi.2020.06.004.
- Gebreyohannes EA, Wolde HF, Akalu TY, Clements ACA, Alene KA. Impacts of armed conflicts on tuberculosis burden and treatment outcomes: a systematic review. *BMJ Open*. 2024 Mar 7;14(3):e080978. doi: 10.1136/bmjopen-2023-080978.
- Imperial MZ, Nahid P, Phillips PPJ, et al. A patient-level pooled analysis of treatment-shortening populations for drug-susceptible pulmonary tuberculosis. *Nat Med*. 2021 Nov;27(11):1881-93. doi: 10.1038/s41591-018-0224-2. PMID: 30397355.
- Kimbrough W, Saliba V, Dahab M, et al. The burden of tuberculosis in crisis-affected populations: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2012;12(12):950-65. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70225-6.
- Krokva D, Mori H, Valenti S, et al. Analysis of the impact of crises tuberculosis incidence in Ukraine amid pandemics and war. *Sci Rep*. 2025 May 16;15(1):17045. doi: 10.1038/s41598-025-01723-7.
- Lytvynenko NA, Pogrebna MV, Senko YO, et al. First results at the 6-th month of the using conventional regimens with Bedaquiline for pre-/XDR-TB patients in Ukraine. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2019;23(10, Suppl. 1): 529.
- Marou V, Vardavas CI, Aslanoglou K, et al. The impact of conflict on infectious disease: a systematic literature review. *Confl Health*. 2024 Apr 8;18(1):27. doi: 10.1186/s13031-023-00568-z. PMID: 38584269. PMCID: PMC11000310.
- Marjorie Z Imperial, Jerry R Nedelman, Francesca Conradie, Savic RM. Proposed Linezolid Dosing Strategies to Minimize Adverse Events for Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2022 May 30;74(10):1736-1747. doi: 10.1093/cid/ciab699.
- Nowinski A, Augustynowicz-Kopec E, Garnczarek J, et al. The impact of the war in Ukraine on the prevalence of MDR/RR-TB in Poland. *IJTLD Open*. 2025 Jan 1;2(1):6-12. doi: 10.5588/ijtldopen.24.0357.
- Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, et al. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1491-502. doi: 10.1056/NEJMoa2117166.
- Putra ON, Faizah AK, Wijayanti DN. Six months of bedaquiline-pretomanid-linezolid (BPAL) regimen in patients with drug-resistant tuberculosis: a narrative review. *J Endocrinol Trop Med Infect Dis*. 2023;5(2):83-95. doi: 10.32734/jetromi.v5i2.12373.
- Singh B, Cocker D, Ryan H, Sloan DJ. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD012836. doi: 10.1002/14651858.CD012836.pub2.
- Thematic Report: War in Ukraine – Maintaining Lifesaving HIV and TB Services. Geneva: The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; 2024 Feb. 24 p. Available from: [https://www.theglobalfund.org/media/12028/thematic\\_ukraine\\_report\\_en.pdf](https://www.theglobalfund.org/media/12028/thematic_ukraine_report_en.pdf).
- Wilczek NA, Brzyska A, Bogucka J, et al. The impact of the war in Ukraine on the epidemiological situation of tuberculosis in Europe. *J Clin Med*. 2023 Oct 16;12(20):6554. doi: 10.3390/jcm12206554.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023. Geneva: WHO; 2023. <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.
- World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: WHO; 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240107243>.

N.A. Lytvynenko, L.M. Protsyk, M.V. Pohrebna, Yu.O. Senko  
SO «National Scientific Center of Phthisiology, Pulmonology, and Allergology  
named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

## Significance of the Impact of Comorbidities or Adverse Events on the Effectiveness of Treatment and Quality of Life in Patients with Tuberculosis During the War in Ukraine

**Objective** — to investigate the impact of comorbidities and adverse events (AEs) on the effectiveness of short-course treatment regimens for drug-resistant tuberculosis (DR-TB) and patients' quality of life during the war in Ukraine.

**Materials and methods.** The study included 337 patients with DR-TB (123 with multidrug-resistant TB (MDR-TB) and 214 with pre-extensively drug-resistant TB (pre-XDR-TB)) who received 6–9-month treatment regimens (BdqLzdMfxhdCsDlm, BPaLM, BPaL, BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm) from January 2022 to December 2024.

**Results and discussion.** In the MDR-TB group, the BPaLM regimen demonstrated a significantly better safety profile compared with BdqLzdMfxhdCsDlm: comorbidities and adverse events (AEs/serious AEs) were observed in 14.9 vs 31.7 % of cases, while severe AEs ( $\geq$  Grade 3) in 4.3 vs 15.8 %, respectively ( $p < 0.05$ ). The most frequently reported reactions were neurological (10.5 %), haematological (9.2 %) and hepatotoxic (7.9 %), predominantly occurring in the 2<sup>nd</sup>–3<sup>rd</sup> months of treatment. In the pre-XDR-TB group, the BPaL regimen was associated with a higher AE/serious AE incidence (55.4 vs 28.3 % for BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm,  $p < 0.001$ ) and severe AEs (48.2 vs 17.4 %,  $p < 0.001$ ). The most common complications with BPaL were haematological (27.4 %), neurological (21.4 %) and hepatotoxic (14.9 %) reactions, linked to high-dose linezolid (1200 mg/day).

**Conclusions.** The BPaLM regimen is the preferred option for MDR-TB treatment due to its lower AE incidence and better safety profile compared with BdqLzdMfxhdCsDlm. For pre-XDR-TB, the BPaL regimen is associated with a higher AE frequency due to dose-dependent linezolid toxicity. Dose optimisation and careful monitoring during the early stages of therapy are critical for improving treatment efficacy and safety in wartime conditions.

**Keywords:** drug-resistant tuberculosis, short-course regimens, adverse events, BPaLM, BPaL, wartime.

---

### Контактна інформація / Corresponding author

Сенько Юлія Олександрівна, лікар-фтизіатр, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу туберкульозу легень  
<https://orcid.org/0000-0001-5350-6249>  
E-mail: senko\_u@ukr.net

Стаття надійшла до редакції / Received 28.08.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 26.09.2025.

Стаття опублікована / Published 30.10.2025.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Литвиненко НА, Процик ЛМ, Погребна МВ, Сенько ЮО. Значимість впливу супутніх захворювань або небажаних явищ на ефективність лікування та якість життя людей, що стикнулися з туберкульозом, під час війни в Україні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;4:15-24. doi: 10.30978/TB2025-4-15.
- Lytvynenko NA, Protsyk LM, Pohrebna MV, Senko YuO. [Significance of the Impact of Comorbidities or Adverse Events on the Effectiveness of Treatment and Quality of Life in Patients with Tuberculosis During the War in Ukraine]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;4:15-24. <http://doi.org/10.30978/TB2025-4-15>. Ukrainian.



Л.А. Кузьменко, Н.М. Кобиляк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Дапагліфлозин у стратегії вторинної профілактики ішемічної хвороби серця: клінічні результати у хворих із постінфарктним кардіосклерозом

Проблема вторинної профілактики в пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом (ПІКС) залишається актуальною, адже ця категорія хворих має високий ризик повторних кардіоваскулярних подій, прогресування серцевої недостатності та смертності.

**Мета роботи** – оцінити ефективність використання дапагліфлозину в багатокомпонентній терапевтичній стратегії вторинної профілактики у хворих із постінфарктним кардіосклерозом та його вплив на ліпідний профіль, біомаркери судинного ремоделювання (матриксні металопротеїнази 2 і 9), запалення (інтерлейкін-1 $\beta$ , фактор некрозу пухлини- $\alpha$ ) та фібринолізу (інгібітор активатора плазміногену-1, тканинний активатор плазміногену).

**Матеріали та методи.** У дослідження було залучено 60 пацієнтів із ПІКС. Середній вік – (74,7  $\pm$  8,5) року. Пацієнти були розподілені на дві групи: 1-ша група (n = 29) отримувала стандартну терапію при ішемічній хворобі серця, 2-га група (n = 31) – стандартну терапію з додаванням інгібітора натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2) (дапагліфлозин). Обстеження пацієнтів передбачало проведення 24-годинного холтеровського моніторингу електрокардіограми, трансторакальної ехокардіографії, доплерографію судин ший та нижніх кінцівок, визначення показників ліпідного профілю (загальний холестерин (ЗХС), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди (ТГ)), а також лабораторну оцінку рівня матриксних металопротеїназ (ММП-2, ММП-9), інгібітор активатора плазміногену-1 (РАІ-1), тканинний активатор плазміногену (ТАП), інтерлейкін-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) і фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ). Курс лікування тривав 3 міс.

**Результати та обговорення.** Проаналізовано ефективність стандартної терапії та комбінованого лікування з додаванням дапагліфлозину в пацієнтів із ПІКС. Отримані результати продемонстрували статистично значуще зниження рівня ЗХС, ТГ і ЛПНЩ в обох групах без значущих міжгрупових відмінностей. У групі дапагліфлозину відзначено виразнішу тенденцію до зниження рівня ММП-2 та ММП-9, що може свідчити про протективний вплив на протеолітичний каскад. Також встановлено статистично значуще зменшення вмісту прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ ) з виразнішим ефектом у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин. Показники фібринолізу (ТАП та РАІ-1) поліпшувалися в обох групах без статистично значущих міжгрупових відмінностей.

**Висновки.** У пацієнтів із ПІКС додавання інгібітора НЗКТГ-2 до стандартної терапії асоціювалося з виразнішим зниженням рівня прозапальних маркерів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ ), ММП-2 і ММП-9, тоді як вплив на ліпідний профіль та систему фібринолізу (ТАП, РАІ-1) був порівняним в обох групах. Це свідчить про потенційні переваги дапагліфлозину в підсиленні протизапального захисту та зменшенні протеолітичної активності, що може мати значення для оптимізації вторинної профілактики ІХС.

### Ключові слова

Ішемічна хвороба серця, атеросклероз, постінфарктний кардіосклероз, вторинна профілактика, металопротеїнази, інгібітор НЗКТГ-2.

Серцево-судинні захворювання, зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС), є основним викликом для систем охорони здоров'я в ХХІ столітті. Незважаючи на розвиток кардіології та впровадження інноваційних терапевтичних підходів ІХС залишається головною причиною передчасної смертності та втрати працездатності. За даними Global Burden of Disease (2023), понад 9,4 млн смертей щорічно асоціюються з цим захворюванням, а поширеність ІХС перевищує 128 млн випадків [5]. Ішемічна хвороба серця виникає внаслідок дисбалансу між потребою міокарда в кисні та його доставкою через звужені атеросклеротично змінені коронарні артерії. Основною патоморфологічною основою ІХС є атеросклероз із формуванням нестабільних атероматозних бляшок, які можуть спричинити тромбоз і гострі коронарні події [8].

Розвиток атеросклерозу відбувається поступово [4, 11, 23]. Основні стадії цього процесу:

1. Активізація ендотелію із пошкодженням глікокаліксу та міжклітинних контактів, що спричинює проникнення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у субендотеліальний простір і формування ліпідних смуг.
2. Інфільтрація моноцитів й утворення пінистих клітин унаслідок захоплення окисдованих форм ЛПНЩ. Накопичення некротичного ядра підсилює локальне запалення та прогресування бляшки.
3. Фенотипова трансформація гладеньком'язових клітин із формуванням фіброзного каркаса й кальцифікацією стінки. Товста фіброзна капсула визначає стабільність бляшки, тоді як тонка (< 60 мкм) підвищує ризик її розриву та тромбозу.

З патогенетичного погляду атеросклероз слід розглядати як хронічне запальне захворювання, розвиток якого тісно пов'язаний із порушенням системного та місцевого гомеостазу, зокрема функції ендотелію, стану імунної відповіді та ліпідного метаболізму [8].

Останні дослідження розглядають атеросклероз не лише як ліпідне порушення, а як специфічну форму хронічного запалення з особливою структурою і динамікою. Як зазначають E. Gusev і A. Sagapultsev, розвиток атеросклеротичної бляшки відбувається в умовах стійкої імунної активації, за якої прозапальні цитокіни (зокрема інтерлейкін-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ )), дисбаланс резолютивних медіаторів і локальна деградація міжклітинного матриксу формують високотромбогенне середовище. Такий тип запалення має ознаки як класичного, так і «некласичного» запального процесу, що поєднує тканинне ремоделювання із

системною коагуляційною активацією, особливо виразною у хворих із перенесеним інфарктом міокарда [7].

Прогресування серцево-судинних захворювань супроводжується активацією імунної системи та залученням широкого спектра клітинних елементів, таких як макрофаги, нейтрофіли й лімфоцити. Ці клітини продукують численні цитокіни, які мають як прозапальну, так і проти-запальну дію. Із прозапальних медіаторів особливе значення має ІЛ-1 $\beta$ , який відіграє ключову роль у патогенезі серцево-судинних захворювань. Його продукують макрофаги, моноцити, ендотеліальні клітини, гладком'язові клітини судинної стінки та фібробласти. Цей цитокін бере участь у формуванні та прогресуванні атеросклеротичних змін, впливаючи на патофізіологічні процеси, зокрема на запалення, проліферацію клітин та деградацію позаклітинного матриксу через індукцію експресії металопротеїназ [6, 25]. Також ІЛ-1 $\beta$  відіграє важливу роль у дестабілізації атеросклеротичних бляшок. Одне з новітніх досліджень продемонструвало, що інгібування ІЛ-1 $\beta$  сприяє змінам у фібробластоподібних клітинах бляшок, зокрема збільшенню товщини фіброзної капсули та зменшенню деградації матриксу, що підсилює стабільність бляшок [6].

Провідну роль у прогресуванні нестабільного атеросклерозу відіграє зміщення балансу між прозапальними та регуляторними імунними механізмами, зокрема між ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ . Останній активує шлях ядерного фактора каппа-В (NF- $\kappa$ B), призводить до апоптозу ендотеліальних клітин і залучення макрофагів в ушкоджених ділянках. Спільна дія ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  створює умови для дестабілізації бляшки та підвищення ризику гострих серцево-судинних ускладнень [10, 14, 22]. Ключовим тригером таких змін є ендотеліальна дисфункція та активація прозапальних сигнальних шляхів (зокрема ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$ ), які ініціюють накопичення імунокомпетентних клітин, деградацію позаклітинного матриксу та утворення нестабільних атероматозних бляшок.

Окрім цитокінового дисбалансу, важливу роль у прогресуванні атеросклерозу та ускладненнях ІХС відіграють порушення в системі фібринолізу. Центральними її регуляторами є тканинний активатор плазміногену (ТАП) і інгібітор активатора плазміногену-1 (РАІ-1). У нормі ТАП ініціює перетворення плазміногену на плазмін, що відповідає за деградацію фібрину й запобігає надмірному тромбоутворенню. Натомість гіперекспресія РАІ-1, індукована прозапальними цитокінами (зокрема ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ ), призводить до інгібування фібринолізу, спричинює накопичення

фібрину в судинній стінці, стабілізацію тромбу та прогресування атеротромбозу. Зростання рівня PAI-1 корелює з високим ризиком гострих коронарних синдромів і негативно впливає на ремоделювання міокарда після перенесеного інфаркту. Порушення співвідношення ТАП/PAI-1 розглядають як важливий прогностичний маркер у пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом (ПКС), особливо за умов хронічного запалення та ендотеліальної дисфункції [21].

Окрім прозапальних цитокінів і факторів фібринолізу, суттєвий внесок у прогресування атеросклерозу та післяінфарктне ремоделювання міокарда роблять ферменти, відповідальні за деградацію позаклітинного матриксу — металопротеїнази (ММП), зокрема ММП-2 та ММП-9. Згідно із сучасними уявленнями, узагальненими в праці Н. Bräuningер та співавт., експресія цих ферментів значно підвищується в коронарних артеріях і міокарді після інфаркту міокарда. Їхня локальна активність зосереджується в зонах нестабільних атеросклеротичних бляшок, де вони спричинюють розщеплення структур матриксу, стоншення фіброзної оболонки та формування умов для її розриву. Найкритичнішою є їхня участь у дестабілізації фіброзної капсули атероматозної бляшки та ініціації тромбогенних подій [2].

Активність ММП тісно пов'язана з цитокіновим профілем: прозапальні медіатори (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ ) стимулюють їхню експресію та підсилюють протеолітичний каскад у судинній стінці. Порушення функції ММП-2 і ММП-9 спричинює ендотеліальну дисфункцію, мікросудинне ураження і кардіальні ускладнення в післяінфарктний період, що підсилюється за умов зниження рівня ТАП і підвищення вмісту PAI-1 [17].

Сучасні експериментальні та клінічні дані свідчать, що інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2), зокрема дапагліфлозин, можуть впливати не лише на метаболічні параметри, а й на ключові ланки патогенезу серцево-судинних захворювань. Зокрема доведено їхню здатність знижувати експресію прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ ), регуляторів клітинної адгезії (ICAM-1, VCAM-1), а також рівня PAI-1, що сприяє відновленню фібринолітичного балансу [15]. Це узгоджується з концепцією метаболічного чинника у вторинній профілактиці повторних серцево-судинних подій та свідчить про можливість системної ефективності інгібіторів НЗКТГ-2 у пацієнтів цієї групи.

**Мета роботи** — оцінити ефективність використання дапагліфлозину в багатокомпонентній терапевтичній стратегії вторинної профілактики у хворих із постінфарктним кардіосклерозом та

його вплив на ліпідний профіль, біомаркери судинного ремоделювання (матриксні металопротеїнази 2 і 9), запалення (інтерлейкін-1 $\beta$ , фактор некрозу пухлини- $\alpha$ ) та фібринолізу (інгібітор активатора плазміногену-1, тканинний активатор плазміногену).

## Матеріали та методи

Проведено проспективне, контрольоване дослідження в паралельних групах клінічного спостереження. Обстежено 60 пацієнтів із ПКС упродовж 3 міс на базі КНП «Київська міська клінічна лікарня № 12» у період із листопада 2023 р. до листопада 2024 р.

Діагноз «ІХС: ПКС» установлювали на підставі анамнестичних, клінічних, електрокардіографічних та ехокардіографічних критеріїв відповідно до рекомендацій МОЗ України та Європейського товариства кардіологів. Усі пацієнти отримували базову терапію відповідно до уніфікованого клінічного протоколу МОЗ України для лікування ІХС [1].

Залежно від схеми терапії пацієнтів було розподілено на дві клінічні групи:

- група I (контрольна) — 29 пацієнтів, які отримували стандартне лікування;
- група II (основна) — 31 пацієнт, які додатково до стандартної терапії отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг/добу.

### Критерії залучення:

- вік > 60 років;
- діагноз «ІХС: ПКС»;
- відсутність гострих коронарних подій або черезшкірних коронарних втручань упродовж останніх 12 міс;
- перенесений ІМ в анамнезі не раніше ніж за 12 міс до залучення в дослідження, що дає змогу оцінити ефективність вторинної профілактики у фазі стабілізації;
- серцева недостатність не вище II функціонального класу за NYHA (New York Heart Association Functional Classification) (що забезпечує можливість участі у функціональних тестах та обстеженнях);
- стабільний загальний соматичний стан, що не потребує невідкладної терапії або корекції супутніх захворювань;
- письмова інформована згода на участь у дослідженні, надана після отримання повної інформації про його мету, обсяг та етапи.

### Критерії вилучення:

- вік < 60 років;
- наявність хронічної серцевої недостатності III–IV стадії за NYHA;
- гострий коронарний синдром (ГКС) протягом останніх 12 міс;

Таблиця 1. Зміна ліпідограми під впливом лікування (M ± SD)

Показник	Група стандартного лікування (n = 29)	P <sub>1</sub>	Дапагліфлозин (n = 31)	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
ЗХС, ммоль/л						
• Вихідний рівень	5,18 ± 1,05		5,12 ± 1,14		0,869	
• Після лікування	4,51 ± 0,47	< 0,001	4,38 ± 0,84	< 0,001		
• Середні зміни	-0,66 ± 0,61		-0,73 ± 0,59			0,707
ТГ, ммоль/л						
• Вихідний рівень	2,54 ± 0,95		2,07 ± 0,88		0,111	
• Після лікування	1,73 ± 0,56	< 0,001	1,63 ± 0,54	0,012		
• Середні зміни	-0,81 ± 0,77		-0,43 ± 0,67			0,105
ЛПВЩ, ммоль/л						
• Вихідний рівень	1,10 ± 0,40		1,02 ± 0,45		0,556	
• Після лікування	1,32 ± 0,42	0,012	1,28 ± 0,22	0,016		
• Середні зміни	0,21 ± 0,37		0,26 ± 0,43			0,711
ЛПНЩ, ммоль/л						
• Вихідний рівень	2,91 ± 0,93		3,16 ± 0,90		0,392	
• Після лікування	2,38 ± 0,68	< 0,001	2,47 ± 0,75	< 0,001		
• Середні зміни	-0,52 ± 0,53		-0,68 ± 0,55			0,333

Примітка. p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub> — різниця між групами стандартного лікування та дапагліфлозину до та після втручання (внутрішньогруповий аналіз); p<sub>3</sub> — відмінності між вихідними характеристиками груп стандартного лікування та дапагліфлозину; p<sub>4</sub> — різниця між групами протягом дослідження (міжгруповий аналіз ANCOVA). Значущість установлена при p < 0,05. Так само в табл. 2—4.

- вроджені вади серця, наявність повної блокади лівої ніжки пучка Гіса, AV-блокади II—III ступеня, чи імплантованого кардіостимулятора, стійке тріпотіння або фібриляція передсердь;
- зловякісні та доброякісні новоутворення;
- ураження печінки (перевищення рівня АСТ і/або АЛТ у 3 рази та більше верхньої межі норми) і/або нирок (рівень креатиніну в сироватці крові > 180 мкмоль/л);
- автоімунна патологія;
- ураження ендокринної системи (зокрема цукровий діабет 2 типу);
- гостре порушення мозкового кровообігу;
- відмова від участі в дослідженні.

Усім хворим проводили комплексне лабораторно-інструментальне обстеження одразу після госпіталізації та повторно через 3 міс:

- *лабораторні дослідження*: визначення рівня показників ліпідного профілю (загальний холестерин (ЗХС), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), ЛПНЩ, тригліцериди (ТГ)), ММП-2, ММП-9, ІЛ-1β, ФНП-α, РАІ-1, ТАП.
- *інструментальні методи*: ЕхоКГ у М-, В- та доплерівському режимах, доплерографія судин шиї та нижніх кінцівок (Hitachi Ltd, Aloka, Arietta S-70 (Японія), добуве холтерівське монітування електрокардіограми з оцінкою ритму, ішемічних епізодів та варіабельності серцевого ритму.

Статистичний аналіз проводили з використанням стандартного програмного забезпечення

SPSS версії 21.0 (SPSS, Inc., США) та GraphPad Prism версії 6.0 (GraphPad Software, Inc., США). Кількісні змінні представлені у вигляді середнього арифметичного значення та стандартного відхилення (M ± SD). Для доведення гіпотези нормального розподілу використовували одновибірковий тест Колмогорова—Смирнова. Зміни результатів порівнювали за допомогою парного вибіркового t-тесту Стьюдента (внутрішньогруповий аналіз). Для виявлення будь-яких відмінностей між двома групами після втручання використовували коваріаційний аналіз (ANCOVA) з урахуванням вихідних показників і чинників, що впливають на результат (міжгруповий аналіз). Статистично значущими вважали результати при p < 0,05.

## Результати та обговорення

Основним завданням було визначити лабораторні маркери, що відображують активність протеолітичного каскаду та системну запальну відповідь.

На етапі первинного обстеження вихідний рівень показників ліпідного профілю в обох групах статистично значущо не відрізнявся (p > 0,05), що підтверджує їхню порівняльність і забезпечує коректність подальшого порівняльного аналізу (табл. 1).

Після лікування в обох групах зареєстрували статистично значуще зниження ЗХС: з (5,18 ± 1,05) до (4,51 ± 0,4) ммоль/л у групі стандартної терапії (p < 0,001) та з (5,12 ± 1,14) до

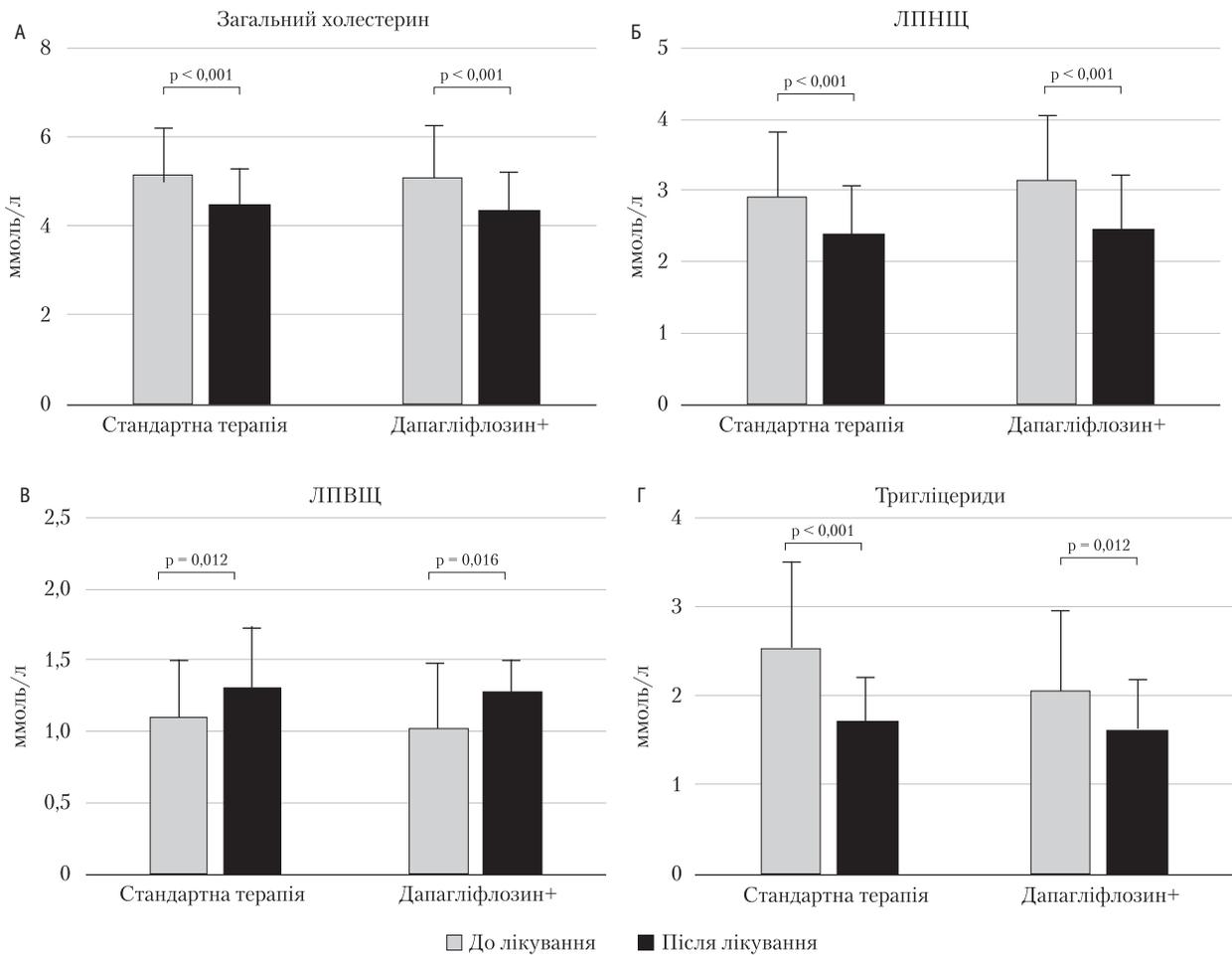


Рис. 1. Рівень показників ліпідного профілю до та після лікування

( $4,38 \pm 0,84$ ) ммоль/л у групі дапагліфлозину ( $p < 0,001$ ) (див. табл. 1, рис. 1А).

Рівень ТГ знизився в обох групах: на 31,9 % у групі стандартної терапії ( $p < 0,001$ ) та на 20,8 % у групі дапагліфлозину ( $p = 0,012$ ). Попри відсутність статистично значущої різниці між групами ( $p = 0,105$ ), відзначено тенденцію до позитивної динаміки в обох групах (див. табл. 1, рис. 1Г).

Рівень ЛПВЩ підвищився з ( $1,10 \pm 0,40$ ) до ( $1,32 \pm 0,42$ ) ммоль/л у групі стандартної терапії ( $p = 0,012$ ) та з ( $1,02 \pm 0,45$ ) до ( $1,28 \pm 0,22$ ) ммоль/л у групі дапагліфлозину ( $p = 0,016$ ). Міжгрупові відмінності були несуттєвими ( $p = 0,711$ ) (див. табл. 1, рис. 1В).

Вміст ЛПНЩ знизився як у групі стандартної терапії (на 17,9 %;  $p < 0,001$ ), так і в групі дапагліфлозину (на 21,5 %;  $p < 0,001$ ). Незважаючи на виразніше зниження в групі дапагліфлозину, міжгрупова різниця була статистично незначущою ( $p = 0,333$ ) (див. табл. 1, рис. 1Б).

Рівень ММП-2 статистично значущо знизився в обох групах: на 9,3 % у групі стандартної терапії ( $p < 0,001$ ) та на 17,7 % у групі дапагліфлозину ( $p < 0,001$ ). Міжгрупові відмінності після

лікування були статистично значущими ( $p = 0,031$ ), що вказує на виразніший вплив дапагліфлозину на зниження активності ММП-2 (табл. 2, рис. 2А).

Подібна динаміка відзначена для ММП-9: у групі стандартної терапії її рівень зменшився на 14,4 % ( $p < 0,001$ ), у групі дапагліфлозину – на 18,3 % ( $p < 0,001$ ). Попри тенденцію до виразнішого зниження вмісту ММП-9 при додаванні дапагліфлозину, міжгрупова різниця не досягла статистичної значущості ( $p = 0,191$ ) (див. табл. 2, рис. 2Б).

У пацієнтів обох груп відзначено статистично значуще зниження рівня ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  після лікування (табл. 3, рис. 3). У групі стандартної терапії вміст ФНП- $\alpha$  зменшився на 25,0 % ( $p < 0,001$ ), тоді як у групі з дапагліфлозином – на 31,1 % ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,025$  між групами). Подібна динаміка відзначена для ІЛ-1 $\beta$ : зниження на 29,2 % у групі стандартної терапії ( $p < 0,001$ ) та на 35,5 % у групі дапагліфлозину ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,015$  між групами). Таким чином, додавання дапагліфлозину супроводжувалося виразнішим пригніченням прозапальної активності.

Таблиця 2. Динаміка вмісту матриксних металопротеїназ, нг/мл ( $M \pm SD$ )

Показник	Група стандартного лікування (n = 29)	$P_1$	Дапагліфлозин (n = 31)	$P_2$	$P_3$	$P_4$
<b>ММР-2</b>						
• Вихідний рівень	5,93 ± 0,62		5,76 ± 0,50		0,345	
• Після лікування	5,37 ± 0,41	< 0,001	4,74 ± 0,51	< 0,001		
• Середні зміни	-0,55 ± 0,52		-1,02 ± 0,79			0,031
<b>ММР-9</b>						
• Вихідний рівень	5,79 ± 0,42		5,63 ± 0,29		0,193	
• Після лікування	5,01 ± 0,55	< 0,001	4,60 ± 0,34	< 0,001		
• Середні зміни	-0,78 ± 0,74		-1,03 ± 0,46			0,191

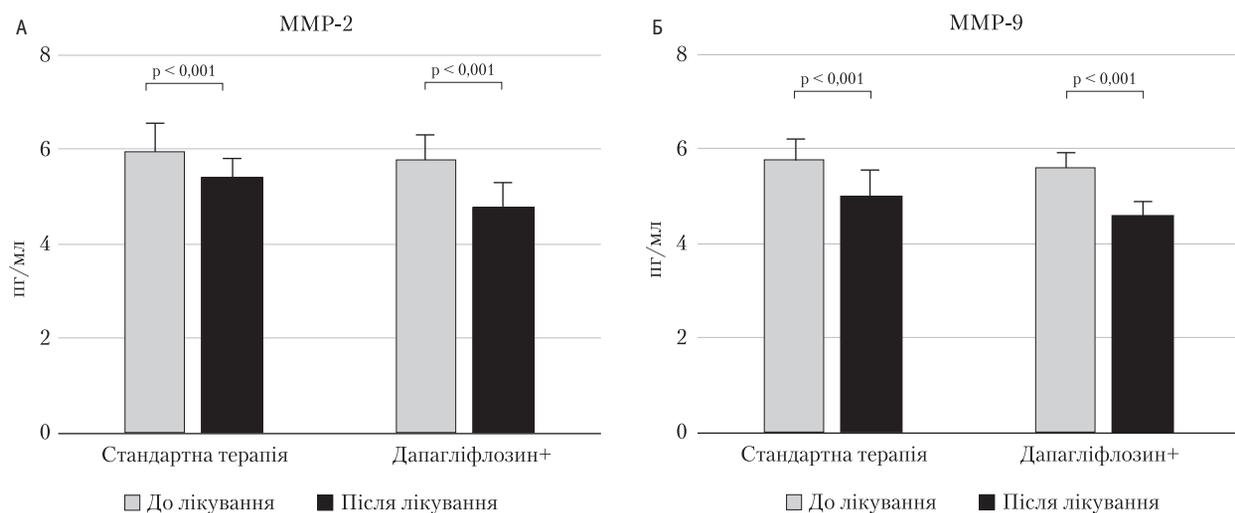


Рис. 2. Рівень матриксних протеїназ до та після лікування у відповідних групах

Таблиця 3. Динаміка вмісту прозапальних маркерів, пг/мл ( $M \pm SD$ )

Показник	Група стандартного лікування (n = 29)	$P_1$	Дапагліфлозин (n = 31)	$P_2$	$P_3$	$P_4$
<b>ФНП-α</b>						
• Вихідний рівень	6,71 ± 0,30		6,69 ± 0,36	< 0,001	0,812	
• Після лікування	5,03 ± 0,51	< 0,001	4,60 ± 0,45			
• Середні зміни	-1,68 ± 0,59		-2,08 ± 0,49			0,025
<b>ІЛ-1β</b>						
• Вихідний рівень	6,29 ± 0,49		6,39 ± 0,26	< 0,001	0,422	
• Після лікування	4,44 ± 0,56	< 0,001	4,11 ± 0,44			
• Середні зміни	-1,84 ± 0,63		-2,27 ± 0,41			0,015

Зареєстровано статистично значуще підвищення рівня ТАП в обох групах: на 61,5 % у групі стандартної терапії ( $p < 0,001$ ) та на 49,7 % у групі дапагліфлозину ( $p < 0,001$ ). Вміст PAI-1 зменшився відповідно на 34,9 % ( $p < 0,001$ ) та 33,0 % ( $p < 0,001$ ). Міжгрупові відмінності не досягли рівня статистичної значущості, що вказує на подібну динаміку активації фібринолітичної системи при використанні обох терапевтичних стратегій (табл. 4, рис. 4).

Отримані результати свідчать, що стандартна терапія в пацієнтів із ПІКС забезпечує виразне поліпшення показників ліпідного профілю, зокрема зниження рівня ЗХС, ТГ і ЛПНЩ а також підвищення вмісту ЛПВЩ. Додавання дапагліфлозину до стандартної терапії не призвело до статистично значущих додаткових відмінностей, що узгоджується з даними клінічних досліджень, згідно з якими інгібітор НЗКТГ-2 демонстрував переважно нейтральний або помірний вплив на ліпідограму [16].

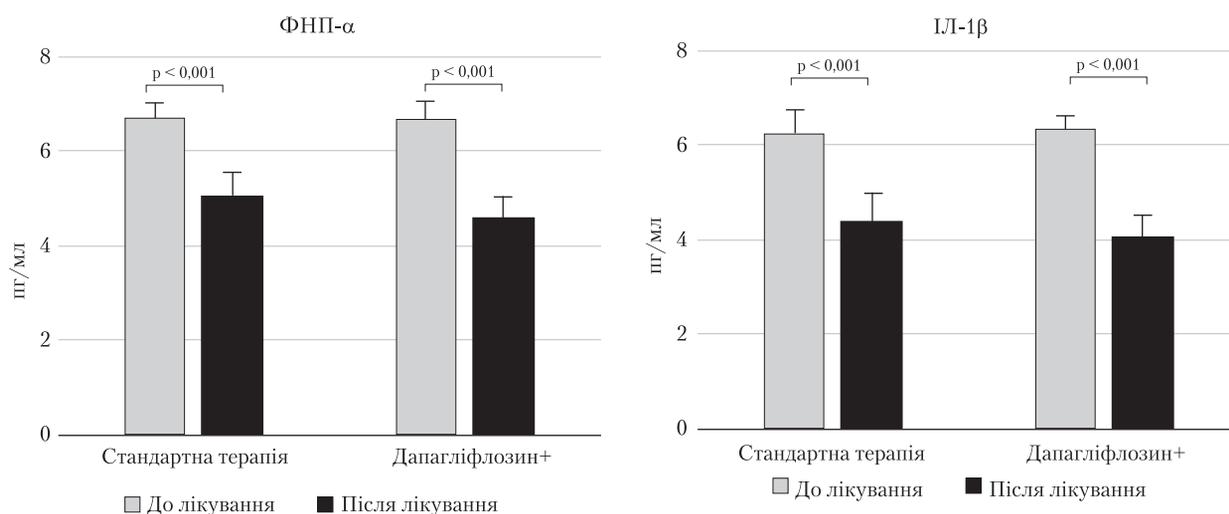


Рис. 3. Рівень прозапальних маркерів до та після лікування

Таблиця 4. Динаміка вмісту маркерів активації протеолітичного каскаду ( $M \pm SD$ )

Показник	Група стандартного лікування (n = 29)	p <sub>1</sub>	Дапагліфлозин (n = 31)	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	p <sub>4</sub>
ТАП, мкг/мл						
• Вихідний рівень	2,75 ± 0,65		3,02 ± 0,44		0,141	
• Після лікування	4,45 ± 0,58	< 0,001	4,78 ± 0,36	< 0,001		
• Середні зміни	1,69 ± 0,83		1,50 ± 0,67			0,790
РАІ-1, нг/мл						
• Вихідний рівень	5,30 ± 0,45		5,39 ± 0,49		0,745	
• Після лікування	3,45 ± 0,55	< 0,001	3,19 ± 0,72	< 0,001		
• Середні зміни	-1,85 ± 0,62		-1,78 ± 0,67			0,206

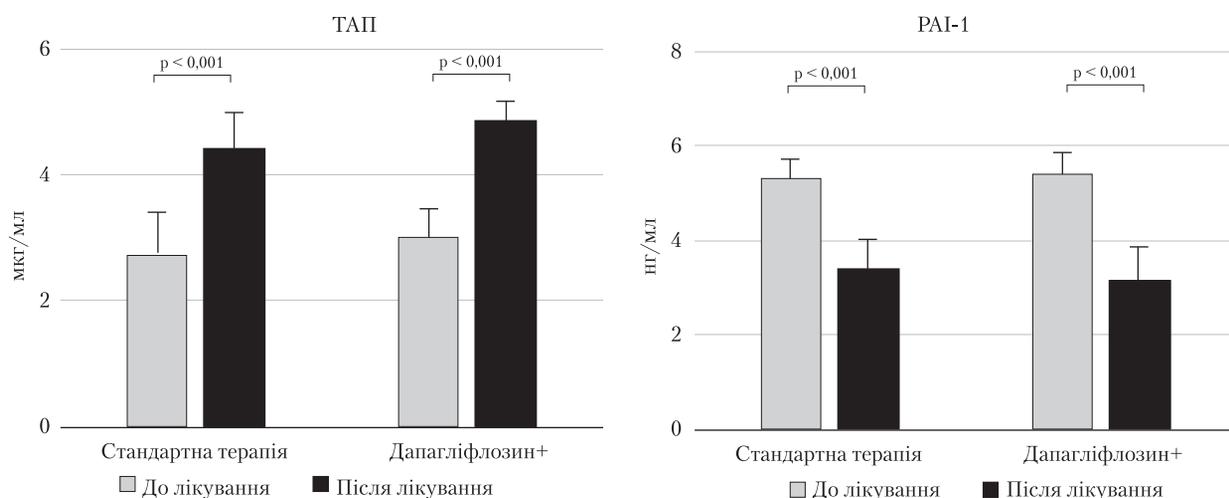


Рис. 4. Рівень ТАП та РАІ-1 до та після лікування

У нашому дослідженні спостерігалася тенденція до виразнішого зниження рівня ТГ у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин, що узгоджується з результатами метааналізів про здатність інгібітора НЗКТГ-2 зменшувати концентрацію ТГ та підвищувати рівень ЛПВЩ [13]. Цей ефект

може бути пов'язаний із впливом дапагліфлозину на масу тіла, інсулінорезистентність і метаболізм жирних кислот.

Отримані результати підтверджують, що ключовий внесок у корекцію ліпідного профілю в пацієнтів із ШКС робить базова терапія (зокре-

ма статини), тоді як потенційні переваги дапагліфлозину у цієї когорти пацієнтів очікувано реалізуються через інші механізми, зокрема протизапальний і антипротеолітичний.

Зниження рівнів ММП-2 і ММП-9 у пацієнтів із ПІКС відображує позитивну динаміку ремоделювання міокарда та зменшення деградації позаклітинного матриксу. Відомо, що підвищена активність цих ферментів асоціюється з нестабільністю атеросклеротичних бляшок та несприятливим перебігом ІХС.

Виразніше зменшення вмісту ММП-2 у групі дапагліфлозину узгоджується з даними експериментальних і клінічних досліджень, які демонструють здатність інгібітора НЗКТГ-2 модулювати запальні сигнальні шляхи та знижувати активність металопротеїназ [3]. Щодо ММП-9, хоча статистично значущої різниці між групами не виявлено, простежується тенденція до кращої динаміки при застосуванні дапагліфлозину, що також описано в клінічних спостереженнях у пацієнтів з ІХС [12].

Прозапальні цитокіни ФНП- $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$  є ключовими медіаторами хронічного запалення при постінфарктному ремоделюванні міокарда, що підвищують активність ММП-2 та ММП-9, апоптоз кардіоміоцитів і спричинюють прогресування серцевої недостатності. У нашому дослідженні виразніше зниження рівня обох маркерів у групі дапагліфлозину узгоджується з експериментальними та клінічними даними про те, що інгібітор НЗКТГ-2 пригнічує NLRP3-інфламасому, зменшує продукцію ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ , знижує активацію NF- $\kappa$ B і таким чином обмежує запальний каскад [18, 20].

Відомо, що ТАП і РАІ-1 є ключовими регуляторами фібринолізу. Зростання рівня ТАП разом зі зменшенням вмісту РАІ-1 свідчить про акти-

вацію ендogenous тромболітичного потенціалу, що має важливе значення для пацієнтів із ПІКС. У нашій когорті додавання дапагліфлозину не мало переваги над стандартною терапією, що може пояснюватися тим, що основний вплив інгібітора НЗКТГ-2 реалізується через протизапальні й антипротеолітичні механізми, тоді як фібриноліз є чутливішим до традиційних підходів лікування (антиагреганти, статинотерапія). Подібні результати отримано в інших дослідженнях, де ефекти інгібітора НЗКТГ-2 на систему фібринолізу були мінімальними чи нейтральними [24].

## Висновки

У пацієнтів із ПІКС як стандартна терапія, так і комбіноване лікування з додаванням інгібітора НЗКТГ-2 супроводжувалися статистично значущим поліпшенням біохімічних показників, що відображують стан ліпідного обміну, активність протеолітичного каскаду, цитокіновий профіль та систему фібринолізу.

Найвиразніші позитивні зміни виявлено в групі дапагліфлозину: більше зниження рівня ММП-2, ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ , що свідчить про протизапальний і антипротеолітичний потенціал препарату. Динаміка ліпідного профілю (ЗХС, ТГ, ЛПНЩ) та показників фібринолізу (ТАП, РАІ-1) була подібною в обох групах, що вказує на домінування стандартної терапії у впливі на ці параметри.

Установлено, що додавання інгібітора НЗКТГ-2 до базової терапії у пацієнтів із ПІКС асоціюється з виразнішим зниженням рівня маркерів запалення та протеолітичної активності, що можна розглядати як перспективний підхід для підвищення ефективності вторинної профілактики ІХС.

**Інформація про фінансування.** Дослідження виконано в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту — Н.М. Кобиляк; збирання й опрацювання матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту — Л.А. Кузьменко.

## Список літератури

1. Наказ МОЗ України від 23.12.2021 № 2857 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця». <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-23122021--2857-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoi-vtorinnoi-specializovanoi-ta-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-stabilnaisheimichna-hvoroba-sercja>.
2. Bräuninger H, Krüger S, Bacmeister L, et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2023;118. doi: 10.1007/s00395-023-00987-2.
3. Chen S, Coronel R, Hollmann MW, Weber NC, Zuurbier CJ. Direct cardiac effects of SGLT2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Mar 18;21(1):45. doi: 10.1186/s12933-022-01480-1.
4. Engelen SE, Robinson AJB, Zurke YX, Monaco C. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: how to proceed? *Nat Rev Cardiol.* 2022;19:522-42. doi: 10.1038/s41569-021-00668-4.
5. Ferrari AJ, Santomauro DF, Aali A, et al. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2024;403:2133-61. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00757-8.
6. González L, Rivera K, Andia ME, Martínez Rodríguez G. The IL-1 family and its role in atherosclerosis. *International Journal*

- of Molecular Sciences. 2022;24(1). doi: 10.3390/IJMS24010017.
7. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int J Mol Sci.* 2023;24. doi: 10.3390/ijms24097910.
  8. Jebari-Benslaïman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23. doi: 10.3390/ijms23063346.
  9. Joglekar AA, Vyas MK, Bhojani MK. Recent advances in diagnosis and management of ischemic heart diseases in perspective of contemporary and Ayurveda medicine – a comprehensive review. *Journal of Indian System of Medicine.* 2023;11:41-50. doi: 10.4103/jism.jism\_92\_22.
  10. Kang H, Li X, Xiong K, et al. The entry and egress of monocytes in atherosclerosis: a biochemical and biomechanical driven Process. *Cardiovasc Ther.* 2021 Jul 8;2021:6642927. doi: 10.1155/2021/6642927.
  11. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Apr 22;7(1):131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7.
  12. Leo I, Salerno N, Figliozzi S, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiac structure and function assessed by cardiac magnetic resonance: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24(1):345. doi: 10.1186/S12933-025-02904-4.
  13. Li HL, Lip GYH, Feng Q, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1). doi: 10.1186/S12933-021-01293-8.
  14. Lin P, Ji HH, Li YJ, Guo SD. Macrophage plasticity and atherosclerosis therapy. *Front Mol Biosci.* 2021;8:679797. doi: 10.3389/fmolb.2021.679797.
  15. McLean P, Bennett J, «Trey» Woods E, et al. SGLT2 inhibitors across various patient populations in the era of precision medicine: the multidisciplinary team approach. *NPJ Metab Health Dis.* 2025;3(1):1-13. doi: 10.1038/s44324-025-00068-z.
  16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
  17. Owolabi US, Amraotkar AR, Coulter AR, et al. Change in matrix metalloproteinase 2, 3, and 9 levels at the time of and after acute atherothrombotic myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Feb;49(2):235-244. doi: 10.1007/s11239-019-02004-7.
  18. Preda A, Montecucco F, Carbone F, et al. SGLT2 inhibitors: from glucose-lowering to cardiovascular benefits. *Cardiovasc Res.* 2024 Apr 30;120(5):443-460. doi: 10.1093/cvr/cvae047.
  19. Professional Performance Guidelines. [accessed 2025 Aug 26]. [https://www.svu.org/practice-resources/professional-performance-guidelines/?utm\\_source](https://www.svu.org/practice-resources/professional-performance-guidelines/?utm_source).
  20. Scisciola L, Cataldo V, Taktaz F, et al. Anti-inflammatory role of SGLT2 inhibitors as part of their anti-atherosclerotic activity: Data from basic science and clinical trials. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Sep 6;9:1008922. doi: 10.3389/fcvm.2022.1008922.
  21. Sillen M, Declerck PJ. Targeting PAI-1 in cardiovascular disease: structural insights into PAI-1 functionality and inhibition. *Front Cardiovasc Med.* 2020 Dec 22;7:622473. doi: 10.3389/fcvm.2020.622473.
  22. Susser LI, Rayner KJ. Through the layers: how macrophages drive atherosclerosis across the vessel wall. *J Clin Invest.* 2022 May 2;132(9):e157011. doi: 10.1172/JCI157011.
  23. Tabas I, Bornfeldt KE. Intracellular and intercellular aspects of macrophage immunometabolism in atherosclerosis. *Circ Res.* 2020 Apr 24;126(9):1209-1227. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315939.
  24. Tsai PC, Chuang WJ, Ko AMS, et al. Neutral effects of SGLT2 inhibitors in acute coronary syndromes, peripheral arterial occlusive disease, or ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Mar 13;22(1):57. doi: 10.1186/s12933-023-01789-5.
  25. Zhang H, Dhalla NS. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1082. doi: 10.3390/IJMS25021082.

L.A. Kuzmenko, N.M. Kobylak

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Dapagliflozin in the Strategy of Secondary Prevention of Ischaemic Heart Disease: Clinical Results in Patients with Post-Myocardial Infarction Cardiosclerosis

Secondary prevention in patients with post-myocardial infarction cardiosclerosis (PMIC) remains a major clinical challenge due to the high risk of recurrent cardiovascular events, progression of heart failure and increased mortality. Optimising treatment strategies with novel therapeutic agents is crucial to improving patient outcomes.

**Objective** – to assess the effectiveness of adding dapagliflozin to standard therapy in patients with PMIC and to evaluate its impact on lipid profile, biomarkers of vascular remodelling (MMP-2, MMP-9), inflammation (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) and fibrinolysis (PAI-1, tPA).

**Materials and methods.** A prospective study included 60 patients with PMIC (mean age (74.7  $\pm$  8.5) years). Patients were randomised into two groups: Group 1 (n = 29) received standard ischaemic heart disease therapy, while Group 2 (n = 31) received standard therapy plus an SGLT2 inhibitor (dapagliflozin). The diagnostic work-up included 24-hour Holter ECG monitoring, transthoracic echocardiography, Doppler ultrasound of carotid and lower limb arteries, lipid profile assessment (total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)), and laboratory evaluation of MMP-2, MMP-9, PAI-1, tPA, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ . The treatment course lasted 3 months.

**Results and discussion.** Both standard therapy and combined therapy with dapagliflozin significantly reduced total cholesterol, triglycerides, and LDL-C, with no significant differences between groups. However, patients receiving dapagliflozin demonstrated a more pronounced reduction in MMP-2 and

MMP-9, suggesting a beneficial effect on proteolytic activity. In addition, greater decreases in IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  were observed in the dapagliflozin group compared to standard therapy. Fibrinolysis markers (tPA, PAI-1) improved in both groups, with no significant intergroup differences.

**Conclusions.** Adding dapagliflozin to standard therapy in patients with PMIC was associated with more pronounced reductions in pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) and matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9), while its effects on lipid profile and fibrinolysis markers were comparable to standard therapy. These findings highlight the potential role of dapagliflozin as part of secondary prevention strategies in ischaemic heart disease.

**Keywords:** ischaemic heart disease, atherosclerosis, post-myocardial infarction cardiosclerosis, secondary prevention, metalloproteinases, SGLT2 inhibitor.

---

**Контактна інформація / Corresponding author**

Кузьменко Людмила Анатоліївна, асист. кафедри внутрішньої медицини № 4  
<https://orcid.org/0000-0003-1558-3723>  
E-mail: dr.ludmilavvl@gmail.com

Стаття надійшла до редакції / *Received* 08.08.2024.  
Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 12.09.2025.  
Стаття опублікована / *Published* 30.10.2025.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Кузьменко ЛА, Кобыляк НМ. Дапагліфлозін у стратегії вторинної профілактики ішемічної хвороби серця: клінічні результати у хворих із постінфарктним кардіосклерозом. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;4:25-34. doi: 10.30978/ТВ2025-4-25.
- Kuzmenko LA, Kobyliak NM. [Dapagliflozin in the Strategy of Secondary Prevention of Ischaemic Heart Disease: Clinical Results in Patients with Post-Myocardial Infarction Cardiosclerosis]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;4:25-34. <http://doi.org/10.30978/ТВ2025-4-25>. Ukrainian.



О.А. Голубовська, О.В. Безродна, Д.В. Турчак

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Напрями оптимізації антибіотикотерапії пацієнтів похилого віку з коронавірусною хворобою

Перебіг коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) в осіб похилого віку часто супроводжується розвитком пневмонії з приєднанням вторинної бактерійної інфекції, що потребує додаткового призначення антибактеріальних препаратів.

**Мета роботи** — оцінити ризики та визначити напрями оптимізації застосування антибактеріальних препаратів у пацієнтів похилого віку з COVID-19, які потребували госпіталізації через розвиток пневмонії та наявну дихальну недостатність.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз історій хвороби 29 пацієнтів віком 70–94 роки (середній вік —  $(79,7 \pm 7,5)$  року), які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційно-му відділенні з підтвердженим діагнозом COVID-19 і негоспітальною вірусно-бактеріальною пневмонією. У всіх пацієнтів була наявна коморбідна патологія серцево-судинної системи, у 8 — цукровий діабет 2 типу. Проведено оцінку ризиків використання антибактеріальних препаратів за допомогою шкали FORTA (Fit for The Aged), а також класифікації AWaRe у редакції МОЗ України.

**Результати та обговорення.** Виявлено високу частоту (41,4 %) вживання пацієнтами похилого віку фторхінолонових антибіотиків, які за шкалою FORTA належать до груп С (моксифлоксацин) або D (ципрофлоксацин), що асоціюється зі зниженням безпечності фармакотерапії особливо в умовах поліфармації. Жоден пацієнт не отримував безпечніші антибактеріальні засоби класу А. Був призначений лише один препарат групи доступу за класифікацією AWaRe — кліндаміцин. Установлено 28 призначень антибактеріальних препаратів групи спостереження; 12 — препаратів групи резерву (цефтріаксон).

**Висновки.** Половині пацієнтів похилого віку з коронавірусною хворобою та негоспітальною вірусно-бактеріальною пневмонією призначали антибактеріальні препарати з високим ризиком небажаних реакцій. Одним із напрямів оптимізації терапії є мінімізація застосування фторхінолонів, заміна цефтріаксону на цефотаксим.

### Ключові слова

COVID-19, негоспітальна пневмонія, особи похилого віку, поліфармація, антимікробні лікарські засоби.

Коронавірусна хвороба-2019 (COVID-19) досягла масштабів глобального поширення в березні 2020 р., що стало підставою для оголошення пандемії Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) [1].

Незважаючи на програми вакцинації, частку осіб, які перехворіли, кількість нових випадків захворювання продовжує зростати, що зумовлює збереження актуальності цієї проблеми у світі та її глобальний тягар для системи охорони здо-

ров'я. Це спричинено появою нових варіантів збудника, його змінами, які допомагають оминати як штучний, так і природний імунітет, а також нерівномірним рівнем охоплення населення імунізацією [2].

Перебіг COVID-19 може супроводжуватися розвитком пневмонії, як наслідок — гострої дихальної недостатності й тяжкого гострого респіраторного синдрому. Станом на вересень 2025 р. у світі зареєстровано понад 778 млн

Таблиця 1. Коморбідна патологія в пацієнтів похилого віку з діагнозом «Коронавірусна хвороба (COVID-19), позагоспітальна пневмонія»

Коморбідна нозологія	Чоловіки (n = 16)	Жінки (n = 13)	Разом (n = 29)
Цукровий діабет 2 типу	5	3	8
Артеріальна гіпертензія	15	13	28
Ішемічна хвороба серця	15	13	28
Фібриляція передсердь	3	3	6
Аортальна вада серця	1	1	2
Хронічний пієлонефрит	1	1	2
Хронічний панкреатит	1	1	2
Хронічне обструктивне захворювання легень	0	1	1
Хронічне захворювання нирок	1	0	1
Подагра	1	0	1

випадків COVID-19 і понад 7 млн. смертей [11]. Значна частина випадків захворювання припадає на осіб віком понад 65 років. Мультисистемний характер уражень, притаманний COVID-19, в осіб похилого віку спричинює нетиповий перебіг хвороби, схильність до тяжчого перебігу, особливо за наявності численних хронічних соматичних захворювань [3].

За тяжкого перебігу ураження легень у хворих на COVID-19 часто може бути асоційоване з приєднанням вторинної бактерійної інфекції, що потребує додаткового призначення, крім протівірусних, антибактеріальних препаратів. Це може бути додатковим чинником ризику небажаних реакцій через поліфармацію та взаємодію лікарських засобів за наявності коморбідних захворювань і відповідного лікування.

Поліфармація (прийом принаймні п'яти лікарських засобів), як відомо, поширена серед осіб похилого віку і часто є причиною небажаних реакцій на лікарські засоби (зокрема фатальних) через їхню взаємодію, використання потенційно невідповідних лікарських засобів [4].

Останнім часом для визначення ризиків фармакотерапії пацієнтів похилого віку використовують шкалу FORTA (Fit FOR The Aged) [5]. Система класифікації була вперше запропонована в 2008 р. Лікарські засоби за шкалою FORTA поділяють на 4 класи: А, В, С і D. До класу А (Absolutely) належать незамінні лікарські засоби, які, за даними доказової медицини, вважають найкращими для пацієнтів похилого віку за співвідношенням ефективність/безпечність. Клас В (Beneficial) — це лікарські засоби з доведеною ефективністю для осіб похилого віку, але з обмеженнями за профілем безпечності. До класу С (Careful) віднесено лікарські засоби із сумнівним

профілем ефективність/безпечність для осіб похилого віку. Ці лікарські засоби слід призначати з особливою обережністю в умовах поліфармації, за можливості — знайти їм альтернативу. Клас D (Don't) — це лікарські засоби, які не слід призначати особам похилого віку [6].

Слід також урахувувати глобальне поширення антибіотикорезистентності та рекомендації сучасних стандартів — використовувати в стаціонарних умовах у більше ніж 60 % випадків антимікробні препарати із групи доступу за класифікацією AWaRe (група доступу (A-Access), група спостереження (W — Watch), група резерву (R — Reserve)), запропонованою ВООЗ [7].

**Мета роботи** — оцінити ризики та визначити напрями оптимізації застосування антибактеріальних препаратів у пацієнтів похилого віку з COVID-19, які потребували госпіталізації через розвиток пневмонії та наявну дихальну недостатність.

### Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз історій хвороби 29 пацієнтів віком 70–94 роки (середній вік —  $(79,7 \pm 7,5)$  року), які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні Свято-Михайлівської клінічної лікарні м. Києва. Серед обстежених було 16 (54,8 %) чоловіків віком 64–94 роки (середній вік —  $(79,7 \pm 9,1)$  року) та 13 (45,2 %) жінок віком 71–86 років (середній вік —  $(79,6 \pm 5,3)$  року).

Діагноз пневмонії верифікований за даними рентгенографії або комп'ютерної томографії легень.

Практично у всіх пацієнтів (табл. 1) виявлено супутні захворювання серцево-судинної системи — артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця (у 96,5 %), цукровий діабет 2 типу — 27,6 %.

Проведено оцінку використання антибактеріальних препаратів із використанням шкали FORTA, а також класифікації ВООЗ AWaRe в інтерпретації Стандарту медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою», затвердженого наказом МОЗ України № 1513 від 23.08.2023 р., згідно з яким антибактеріальні препарати з урахуванням ризику поширення антибіотикорезистентності розподілено на 3 групи (А, В і С) [8].

### Результати та обговорення

Установлено, що 19 (65,5 %) пацієнтів отримували протівірусну терапію з використанням препарату молнупіравіру, 7 (22,6 %) — з використанням препарату нірматрелвір/ритонавір (табл. 2).

З огляду на приєднання вторинної бактерійної інфекції, усі пацієнти додатково отримували

антибактеріальні лікарські засоби. Стартову антибактеріальну терапію обирали відповідно до адаптованої клінічної настанови, яка ґрунтується на доказах, «Негоспітальна пневмонія в дорослих: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика» та протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (наказ МОЗ України від 02.04.2020 р. № 762, у редакції від 17.05.2023 р. № 913) [9].

Більшість (58,6 %) пацієнтів лікували з використанням цефалоспоринових III покоління (12 призначено цефтріаксон, 4 – цефотаксим, 1 – цефподоксим), 5 (16,1 %) пацієнтів отримували цефалоспорин II покоління цефуросим, 12 (41,2 %) – фторхінолони (9 – моксифлоксацин, 3 – ципрофлоксацин), 5 (16,1 %) – антибіотик із групи карбопенемів меропенем.

Установлено, що 9 (31,03 %) пацієнтів отримували комбінацію з двох антибактеріальних лікарських засобів: β-лактам (цефтріаксон або цефотаксим, або цефуросим, або меропенем) + фторхінолоновий антибіотик (моксифлоксацин або ципрофлоксацин) або макролідний антибіотик (азитроміцин), решта – 1 антибактеріальний препарат.

За класифікацією AWaRe лише 1 антибактеріальний засіб, призначений пацієнтам, належав до групи доступу (кліндаміцин), у 28 випадках – до групи спостереження (ципрофлоксацин, моксифлоксацин, цефуросим, цефотаксим, цефподоксим, меропенем, азитроміцин), у 14 випадках – до групи резерву (цефтріаксон).

Ураховуючи всі антимікробні лікарські засоби (протівірусні, антибактеріальні та протигрибкові) для лікування гострого інфекційного захворювання, пацієнти отримували 1 (n = 3), 2 (n = 15), 3 (n = 9) або 4 (n = 2) препарати.

#### Клінічний випадок

*Пацієнт В.*, 75 років, госпіталізований із попереднім діагнозом «COVID-19, позагоспітальна пневмонія». На підставі клініко-лабораторних даних встановлено діагноз «Коронавірусна хвороба, COVID-19 (полімеразна ланцюгова реакція – SARS-CoV-2 +), тяжкий перебіг. Позагоспітальна двобічна пневмонія, дихальна недостатність II ступеня. Ішемічна хвороба серця: гострий інфаркт міокарда лівого шлуночка, 5 балів, HAS-BLED – 2 бали, EHRA – 1 стадія. Кальцинуюча хвороба клапанів серця. Недостатність мітрального клапана II ступеня. Відносна недостатність трикуспідального клапана II ступеня. Легенева гіпертензія I ступеня. Гіпертонічна хвороба II ступеня, 1 стадія, ризик 4 (дуже високий). Серцева недостатність ІІА зі збереженою фракцією викиду лівого

Таблиця 2. Антимікробні лікарські засоби, які отримували пацієнти похилого віку з діагнозом «Коронавірусна хвороба (COVID-19), позагоспітальна пневмонія»

Лікарський засіб	Група відповідно до класифікації AWaRe	Кількість пацієнтів	
		Абс.	%
Молнупіравір	–	19	65,5
Цефтріаксон	R	12	41,2
Моксифлоксацин	W	9	31
Нірматрелвір/ ритонавір	–	7	24,1
Меропенем	W	5	17,2
Цефуросим	W	5	17,2
Цефотаксим	W	4	13,8
Ципрофлоксацин	W	3	10,3
Цефподоксим	W	1	3,4
Кліндаміцин	A	1	3,4
Азитроміцин	W	1	3,4
Флуконазол	W	1	3,4

шлуночка (фракція викиду – 57 %). Двобічний малий гідроторакс. Цукровий діабет 2 типу».

Упродовж останніх 3 років пацієнт регулярно приймав для контролю рівня глікемії метформіну гідрохлорид, як антигіпертензивну терапію – комбінацію бісопрололу фумарат/периндоприлу аргінін, інколи – індапамід/амлодипін. У стаціонарі йому було призначено нірматрелвір/ритонавір, цефотаксим, еноксапарин і дексаметазон, після консультації кардіолога – додатково ацетилсаліцилову кислоту, симвастатин, клопідогрель, торасемід, омепразол, бісопролол (табл. 3).

Таким чином, пацієнт перебував в умовах виразної поліфармації. Хоча всі лікарські засоби належать до класів А і В за шкалою FORTA й між ними відсутня виразна взаємодія, був урахований ризик помірно виразної взаємодії [12] між амлодипіном і симвастатином (пригнічується метаболізм симвастатину), між ритонавіром й амлодипіном (пригнічується метаболізм амлодипіну) з огляду на можливість розвитку небажаних реакцій (гіпотензії та рабдоміолізу). Пацієнта попередили щодо необхідності дотримання прийому лише лікарських засобів, призначених у стаціонарі, й тимчасового припинення прийому амлодипіну та симвастатину.

Еноксапарин й ацетилсаліцилова кислота належать до класу А за шкалою FORTA, але за наявності в пацієнта літнього віку фібриляції передсердь ці лікарські засоби відносять до класу С і D відповідно.

Отже, результати дослідження свідчать про те, що госпіталізовані пацієнти похилого віку з під-

Таблиця 3. Лікарські засоби, які отримували пацієнт В.

Препарат (клас за шкалою FORTA)	Група препарату
Нірматрелвір/ритонавір	Противірусний
Цефотаксим (В)	Антибактеріальний
Еноксапарин (А)	Антитромботичні засоби
Ацетилсаліцилова кислота (А)	Антитромботичні засоби
Індапамід/амлодіпін (А)	Блокатори кальцієвих каналів та діуретики
Клопідогрель (А)	Інгібітори агрегації тромбоцитів, крім гепарину
Торасемід (В)	Сечогінні препарати. Високоактивні діуретики
Бісопрололу фумарат/периндоприлу аргінін (А)	Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту
Дексаметазон (А)	Кортикостероїди для системного застосування. Глюкокортикоїди
Симвастатин (А)	Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази
Парацетамол (А)	Аналгетики й антипіретики
Омепразол (В)	Інгібітори протонної помпи
Метформіну гідрохлорид (В)	Бігуанідний цукрознижувальний засіб

твердженням діагнозом коронавірусної хвороби та позагоспітальної вірусно-бактеріальної пневмонії, часто перебували в умовах високоінтенсивної поліфармації. Зумовлено це як наявністю в пацієнтів цієї категорії коморбідних захворювань серцево-судинної системи та прийомом відповідних лікарських засобів, так і лікуванням основного інфекційного захворювання, що потребувало призначення додатково ще від 1 до 4 лікарських засобів (у середньому – 2,3 препарату).

Загалом пацієнтам був призначений лише 1 антибактеріальний засіб, що за класифікацією AwaRe належав до групи доступу – кліндаміцин, тоді як у 28 випадках призначено препарати з групи спостереження, у 12 – препарат групи резерву (цефтріаксон). Це вказує на високе антибактеріальне навантаження препаратами групи спостереження та резерву, що може спричинити поширення антибіотикорезистентності.

Майже половина пацієнтів (40,7 %) отримували препарати, які належать до класу С або D за шкалою FORTA. Так, моксифлоксацин – фторхінолоновий антибіотик, який отримували 9 пацієнтів, є представником класу С, тобто лікарських засобів, які слід використовувати в пацієнтів похилого віку з великою обережністю та уникати за наявності поліфармації. Ципрофлоксацин – фторхінолоновий антибіотик, який отримували 3 пацієнти із супутньою інфекцією сечових шляхів, належить до класу D, тобто абсолютно заборонених до вживання при лікуванні осіб похилого віку. Жоден пацієнт не отримував антибактеріальних лікарських засобів з класу А.

Відомо, що поліфармація в осіб похилого віку пов'язана з ризиком госпіталізації та смерті внаслідок COVID-19. Причому ризик летального наслідку зростає зі збільшенням кількості лікар-

ських засобів, які вживав пацієнт [10]. Фторхінолони отримували 3 пацієнти з цукровим діабетом. Оскільки ці антимікробні лікарські засоби порушують метаболізм деяких протидіабетичних препаратів, зокрема похідних сульфанілсечовини (глібенкламіду, глімепіриду, гліклазиду тощо), що стимулюють утворення інсуліну в підшлунковій залозі й інгібіторів ко-транспортера натрію та глюкози 2 типу (дапагліфлозину, емпагліфлозину тощо), це вказує на підвищений ризик взаємодії лікарських засобів і може спричинити гіпоглікемію. Нірматрелвір/ритонавір може впливати на активність похідних сульфонілсечовини (зокрема глібенкламіду), підвищуючи його концентрацію в крові, тоді як ритонавір порушує метаболізм амлодіпіну, спричиняючи зниження артеріального тиску, що небезпечно щодо порушення мозкової перфузії в осіб похилого віку, які вживають амлодіпін як антигіпертензивний лікарський засіб.

### Висновки

Нами виявлено високу частоту (41,4 %) вживання пацієнтами похилого віку фторхінолонових антибіотиків, що належать до класів С та D за шкалою FORTA, це асоціюється і зі зниженням безпечності фармакотерапії, особливо в умовах поліфармації та в пацієнтів із коморбідною патологією серцево-судинної системи та цукровим діабетом. З огляду на каскад патологічних процесів, який запускає SARS-CoV-2, зменшити обсяг медикаментозної терапії, яку необхідно призначити пацієнтам при розвитку в них пневмонії та синдрому гострої дихальної недостатності, неможливо. Саме тому головним завданням є правильний вибір як схеми антимікробної терапії, так і препаратів, які пацієнт має отримувати через наявну супутню патологію.

Доцільним є використання інструментів оцінки ризиків поліфармації в пацієнтів похилого віку та корекція схем лікування за потреби з призначенням альтернативних препаратів. Так, серед напрямів оптимізації терапії — відмова від застосування, без крайньої потреби, фторхінолонових антибіотиків, а також цефтріаксону із заміною останнього на препарати із відповідним

спектром дії (цефотаксим). Це дасть змогу зменшити ризики взаємодії лікарських засобів та поширення антибіотикорезистентності.

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідити ефективність упровадження стратегії відмови від фторхінолонових антимікробних засобів, забезпечити моніторинг антибіотикорезистентності.

**Дотримання етичних норм.** Дослідження проведене з дотриманням «Етичних принципів медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2024 рр.). Отримано інформовану згоду від кожного пацієнта на участь у клінічних спостереженнях. Конфіденційність даних учасників забезпечена шляхом анонімізації особистої інформації.

**Конфлікт інтересів відсутній.**

**Участь авторів:** концепція та дизайн дослідження — О.В. Безродна, Д.В. Турчак; збір даних, статистичне опрацювання, аналіз даних та написання статті — О.В. Безродна, Д.В. Турчак; критичний перегляд статті, редагування, остаточне затвердження — О.А. Голубовська.

## Список літератури

1. Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» [Internet]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-20/conv#Text>.
2. Стандарт медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою», затверджений наказом МОЗ України 23.08.2023 № 1513 [Internet]. <https://www.dec.gov.ua/mtd/racjonalne-zastosuvannya-antybakterialnyh-i-antifungalnyh-preparativ-z-likuvalnoyu-ta-profilaktychnoyu-metoyu/>.
3. DrugBank. Drug Interaction Checker [Internet]. <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker>.
4. Hung A, Kim YH, Pavon JM. Deprescribing in older adults with polypharmacy. *BMJ*. 2024 May 7;385:e074892. doi: 10.1136/bmj-2023-074892.
5. Kuhn-Thiel AM, Weiß C, Wehling M. Consensus validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) list: A clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging*. 2013;31:131. doi: 10.1007/S40266-013-0146-0.
6. Lauretani F, Ravazzoni G, Roberti MF, et al. Assessment and treatment of older individuals with COVID-19 multi-system disease: Clinical and ethical implications. *Acta Biomed*. 2020;91:150-68. doi: 10.23750/ABM.V91I2.9629.
7. Lucaj T, Hay I, Samarbakhsh A, Bedi M, Iyer AK, Gavande NS. An overview of the development of pharmacotherapeutics targeting SARS-CoV-2. *Drug Discov Today*. 2024;29:104126. doi: 10.1016/J.DRUDIS.2024.104126.
8. Ortega-Prieto AM, Jimenez-Guardeño JM. Interferon-stimulated genes and their antiviral activity against SARS-CoV-2. *mBio*. 2024;15:e02100-24. doi: 10.1128/MBIO.02100-24.
9. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2021: Fourth version of a validated clinical aid for improved pharmacotherapy in older adults. *Drugs Aging*. 2022;39:245-7. doi: 10.1007/S40266-022-00922-5.
10. Sirois C, Boiteau V, Chiu Y, Gilca R, Simard M. Exploring the associations between polypharmacy and COVID-19-related hospitalisations and deaths: A population-based cohort study among older adults in Quebec, Canada. *BMJ Open*. 2022 Mar 7;12(3):e060295. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060295.
11. WHO. COVID-19 Cases, World [Internet]. Geneva: World Health Organization. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n%20=%20o>.
12. Zanichelli V, Sharland M, Cappello B, et al. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book and prevention of antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ*. 2023;101:290-6. doi: 10.2471/BLT.22.288614.

O.A. Golubovska, O.V. Bezrodna, D.V. Turchak  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Directions for Optimising Antibiotic Therapy in Elderly Patients with Coronavirus Disease

The course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in elderly patients is often accompanied by the development of pneumonia with the addition of a secondary bacterial infection, which requires the additional use of antibacterial agents.

**Objective** — to evaluate risks and define approaches for optimising antibacterial therapy in elderly patients with COVID-19 who required hospitalization due to pneumonia and existing respiratory failure.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the medical records of 29 patients aged 70 to 94 years (mean age (79.7 ± 7.5) years) who were hospitalised in the department of infectious diseases with a confirmed diagnosis of COVID-19 and community-acquired viral-bacterial pneumonia was conducted. All patients had comorbid cardiovascular pathology, and 8 patients had type 2 diabetes mellitus. The risks of antibacterial use were assessed using the FORTA (Fit for The Aged) classification, as well as the AWaRe classification adapted by the Ministry of Health of Ukraine.

**Results and discussion.** A high frequency (41.4 %) of fluoroquinolone antibiotic use was revealed among elderly patients. According to the FORTA classification, these include drugs from group C (moxifloxacin) or D (ciprofloxacin), which is associated with reduced safety of pharmacotherapy, especially in the context of polypharmacy. At the same time, none of the patients received safer antibacterial agents from group A. Only one Access group drug was prescribed according to the AWaRe classification – clindamycin; 28 prescriptions involved Watch group antibacterial agents; 12 prescriptions – Reserve group agents (ceftriaxone).

**Conclusions.** Half of the elderly patients with COVID-19 and community-acquired viral-bacterial pneumonia received antibacterial drugs with a high risk of adverse reactions. Among the directions for therapy optimisation are the minimisation of fluoroquinolone use and replacement of ceftriaxone with cefotaxime.

**Keywords:** COVID-19, community-acquired pneumonia, elderly patients, polypharmacy, antimicrobial drugs.

---

**Контактна інформація / Corresponding author**

**Безродна Олександра Вікторівна**, к. мед. н., доц. кафедри інфекційних хвороб  
<https://orcid.org/0000-0002-4936-5612>  
49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9  
E-mail: [dr.bezrodna@gmail.com](mailto:dr.bezrodna@gmail.com)

Стаття надійшла до редакції / *Received* 23.04.2025.  
Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 07.07.2025.  
Стаття опублікована / *Published* 30.10.2025.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Голубовська ОА, Безродна ОВ, Турчак ДВ. Напрями оптимізації антибіотикотерапії пацієнтів похилого віку з коронавірусною хворобою. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;4:35-40. doi: 10.30978/TB2025-4-35.
- Golubovska OA, Bezrodna OV, Turchak DV. [Directions for Optimising Antibiotic Therapy in Elderly Patients with Coronavirus Disease]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;4:35-40. <http://doi.org/10.30978/TB2025-4-35>. Ukrainian.



К.Ю. Литвин, О.О. Білоконь, О.А. Кушнірова,  
І.О. Губар, О.О. Волікова

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро

## Стратифікація груп пацієнтів залежно від перебігу COVID-19 з урахуванням рівня інтерлейкінів-10 і -6 та їхнього співвідношення

**Мета роботи** — визначити групи високого ризику щодо тяжкого перебігу коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) серед госпіталізованих пацієнтів за рівнем інтерлейкінів-10 (ІЛ-10) та ІЛ-6 і величиною їхнього співвідношення.

**Матеріали та методи.** Дослідження вмісту ІЛ-10 та ІЛ-6 проведене в 77 пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих до стаціонарних відділень філії за напрямом «Інфекційні хвороби» МКЛ № 4 Дніпровської міської ради, віком від 45 до 87 років (середній вік —  $59,3 \pm 12,4$  року), серед яких було 43 (55,8 %) чоловіки та 34 (44,2 %) жінки, та в 17 відносно здорових донорів віком від 45 до 68 років (середній вік —  $55,9 \pm 17,3$  року), з них 8 (47,1 %) чоловіків і 9 (52,9 %) жінок. Обидві групи були статистично порівнянними за віком ( $p = 0,347$  за  $t$ -критерієм) і статтю пацієнтів ( $p = 0,51$  за критерієм  $\chi^2$ ). Обстеження проводили наступного дня після госпіталізації, яка переважно відбувалася на 8-му—11-ту добу від початку захворювання. Діагноз COVID-19 підтверджений визначенням РНК SARS-CoV-2 у назофарингеальному й орофарингеальному слизу методом полімеразної ланцюгової реакції. Визначення рівнів ІЛ-10 та ІЛ-6 проводили за допомогою імуноферментного аналізу кількісним методом. Пацієнтів розподілили на групи за результатами кластерного аналізу.

**Результати та обговорення.** Визначено три кластери пацієнтів, які описують усю вибірку. У 1-му кластері (12 (15,6 %) пацієнтів) на відміну від 2-го кластера виявлено низькі показники співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 — 0,41 (0,24; 0,52) за рахунок значного переважання продукції ІЛ-6 над ІЛ-10. З 1-м кластером асоціювалися: вік 70—79 років ( $r_s = +0,340$ ;  $p = 0,007$ ), наявність у пацієнтів ожиріння ( $r_s = +0,295$ ;  $p = 0,020$ ), середньотяжкий і тяжкий перебіг захворювання ( $r_s = +0,21$ ;  $p = 0,099$ ) на тлі зниженої сатурації ( $r_s = -0,365$ ;  $p = 0,004$ ), лейкоцитоз ( $r_s = +0,299$ ;  $p = 0,018$ ), підвищені рівні азоту сечовини ( $r_s = +0,295$ ;  $p = 0,020$ ), залишкового азоту ( $r_s = +0,299$ ;  $p = 0,018$ ) та креатиніну ( $r_s = +0,345$ ;  $p = 0,006$ ), а також несприятливий прогноз ( $r_s = +0,373$ ;  $p = 0,003$ ). Найсприятливіший перебіг COVID-19 зареєстровано в пацієнтів 2-го кластера, до якого було віднесено 50 (64,9 %) пацієнтів із медіанним значенням співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 — 1,82 (1,09; 3,05), який не відрізнявся від показників здорових осіб ( $p = 1,0$ ). Представниками цього кластера були переважно пацієнти молодше 60 років (56,0 %) із легким (32,0 %) і середньотяжким (46,0 %) перебігом захворювання, без детальних наслідків. Третій кластер (15 (19,5 %) пацієнтів) характеризувався високими показниками співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 за рахунок суттєвого переважання продукції ІЛ-10 над ІЛ-6 — 41,88 (21,95; 94,65), асоціацією з групою хворих віком понад 60 років ( $r_s = +0,247$ ;  $p = 0,047$ ), наявністю в них ожиріння II—III ступеня ( $r_s = +0,204$ ;  $p = 0,10$ ), тяжкого перебігу захворювання ( $r_s = +0,347$ ;  $p = 0,005$ ) на тлі зниженої сатурації ( $r_s = -0,347$ ;  $p = 0,005$ ) та ускладненого дихання ( $r_s = +0,228$ ;  $p = 0,068$ ), а також з несприятливим прогнозом ( $r_s = +0,402$ ;  $p = 0,001$ ).

**Висновки.** Співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 має прогностичні можливості щодо оцінки ризику несприятливого перебігу COVID-19. З урахуванням демографічних, клініко-анамнестичних характеристик та загальних лабораторних показників, співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 дає змогу провести стратифікацію груп пацієнтів відповідно до тяжкості хвороби та обґрунтувати вибір імуномодулювальної терапії.

### Ключові слова

Коронавірусна хвороба-2019 (COVID-19), цитокіни, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, кластерний аналіз, клінічні характеристики, вік, чинники ризику, коморбідність, прогноз.

У зв'язку з поширенням у світі коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) виявлення чинників, пов'язаних із тяжкістю захворювання, є одним із пріоритетних напрямів вивчення як медичними дослідниками, так і лікарями практичної медицини.

Станом на 5 січня 2025 р. у світі зареєстровано понад 777 млн підтверджених випадків коронавірусної хвороби-2019 і понад 7 млн смертей від COVID-19 (ВООЗ, 2025). Незважаючи на те, що в більшості пацієнтів спостерігаються легкі симптоми хвороби, які не загрожують життю, рівень смертності залишається високим через велику кількість населення.

Зниження кількості лімфоцитів, стан, який клінічно перетворюється на імунідепресію, поширене явище в пацієнтів із COVID-19. Наслідки для інфікованих пацієнтів відрізняються залежно від статусу лімфопенії, особливо кількості Т-клітин [7].

Результати спостережень свідчать, що тяжкі випадки демонструють стійке зниження частки лімфоцитів порівняно з легкими випадками. Також з'ясовано, що при тяжкому перебігу хвороби кількість CD8<sup>+</sup> Т-клітин зменшується, а вміст запальних цитокінів (інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ІЛ-10, ІЛ-2 та інтерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )) у периферичній крові стало підвищений [7, 17].

У дослідженнях встановлено, що пацієнти з COVID-19 мають більшу ймовірність одужання, якщо лімфопенія зникає. І навпаки, якщо лімфопенія зберігається, то існує ризик виникнення тяжких ускладнень, які можуть призвести до летального наслідку [8, 16]. Концентрація ІЛ-10 підвищується в тяжких випадках COVID-19 і може бути відображенням депресії, пов'язаної зі змінами кількості Т-клітин [6, 7]. Припускають, що цитокіновий шторм відіграє важливу роль у тяжких випадках COVID-19 [5, 15].

У недавно опублікованих звітах підвищений рівень ІЛ-6 був запропонований як релевантний параметр, що прогнозує небажаний перебіг захворювання та потребу в штучній вентиляції легень [7, 19]. Однак не відомий ризик розвитку тяжких імуніпатологічних реакцій при відносно збереженому рівні ІЛ-6, але зміненому вмісті інших цитокінів, зокрема ІЛ-10.

Розуміння основних механізмів імуніпатологічних змін, які спостерігаються при COVID-19, допоможе визначити чинники, які будуть корисними для своєчасного прогнозування тяжкого перебігу хвороби та розподілу пацієнтів на групи за ступенем ризику задля надання ефективної медичної допомоги.

**Мета роботи** — визначити групи високого ризику щодо тяжкого перебігу коронавірусної

хвороби-2019 серед госпіталізованих пацієнтів за рівнем інтерлейкінів-10 та -6 і величиною їхнього співвідношення.

## Матеріали та методи

Дослідження вмісту ІЛ-10 та ІЛ-6 проведене в 77 пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих до стаціонарних відділень філії за напрямом «Інфекційні хвороби» МКЛ № 4 Дніпровської міської ради, віком від 45 до 87 років (середній вік —  $(59,3 \pm 12,4)$  року), серед яких було 43 (55,8 %) чоловіки та 34 (44,2 %) жінки, та в 17 відносно здорових донорів віком від 45 до 68 років (середній вік —  $(55,9 \pm 17,3)$  року), з них 8 (47,1 %) чоловіків і 9 (52,9 %) жінок. Обидві групи були статистично порівнянними за віком ( $p = 0,347$  за  $t$ -критерієм) і статтю пацієнтів ( $p = 0,51$  за критерієм  $\chi^2$ ). Обстеження проводили наступного дня після госпіталізації, яка переважно відбувалася на 8-му—11-ту добу від початку захворювання (у середньому — на  $(9,2 \pm 3,5)$  добу). Діагноз COVID-19 було підтверджено виявленням РНК SARS-CoV-2 у назофарингеальному та орофарингеальному слизу методом полімеразної ланцюгової реакції.

Визначення рівнів ІЛ-10 та ІЛ-6 проводили за допомогою серологічної реакції (імуноферментного аналізу) кількісним методом на апараті «Фотометр для мікропланшетів HiPo-96» із використанням набору реактивів Human IL-6 (Interleukin-6) ELISA Fine Test та Human IL-10 (Interleukin-6) ELISA Fine Test (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, м. Ухань, КНР).

Дослідження проведене відповідно до етичних норм та стандартів, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» 1964 р. із поправками, та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» 2005 р.

Статистичне опрацювання результатів дослідження здійснювали з використанням пакетів прикладних програм Statistica v. 6.1 (StatSoft, США) (серійний номер AGAR909E415822FA) і MedCalc (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) v. 20.218 (free trial — безкоштовна пробна версія; режим доступу: <https://www.medcalc.org>, 2023). Кількісні ознаки, які не мали нормального розподілу, описано медіаною (Me) та квантилями (Q1; Q3). Для порівняння категоріальних змінних між групами використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона, для кількісних змінних — критерій Манна—Вітні. Статистично значущими вважали відмінності при рівні значущості  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

За результатами дослідження встановлено, що рівень ІЛ-6 серед госпіталізованих пацієнтів із

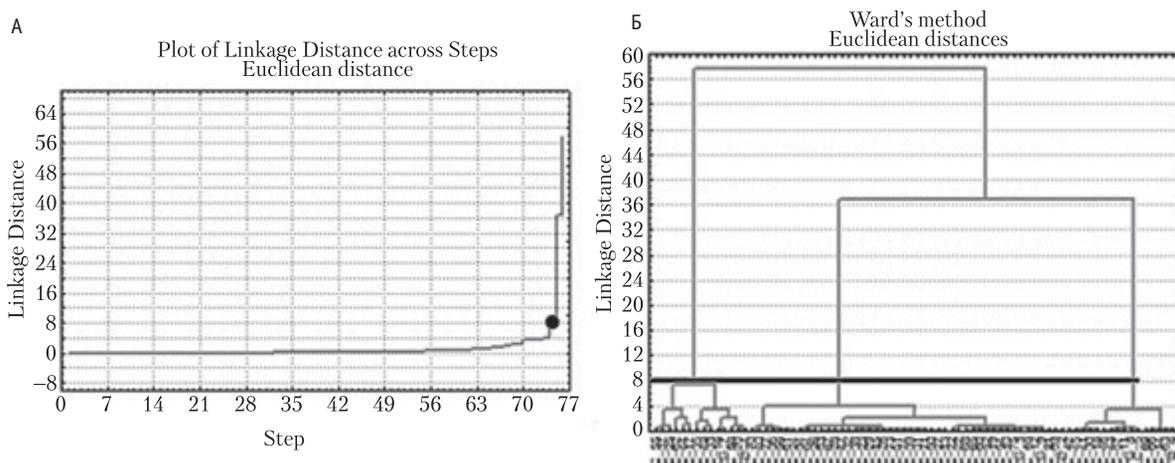


Рис. 1. Графіки ієрархічної кластеризації вибірки госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 ( $n = 77$ ) за стандартизованими показниками рівнів ІЛ-6, ІЛ-10 і величини співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6

А — відзначена точка вказує на початок значного збільшення відстані між об'єктами; Б — чорна лінія відповідає цій пороговій відстані.

COVID-19 становив від 2,27 до 52,16 пг/мл (5,30 (3,57; 11,32)) пг/мл. Цей показник вдвічі перевищував вміст ІЛ-6 у відносно здорових осіб — від 1,13 до 6,09 пг/мл (2,68 (2,22; 2,97) пг/мл;  $p < 0,001$ ). Рівень ІЛ-10 у пацієнтів із COVID-19 становив від 2,1 до 889,7 пг/мл ( $p < 0,01$  за критерієм Левена) і в середньому в 2,5 разу перевищував аналогічний показник у відносно здорових осіб (10,68 (6,16; 50,45) і 4,28 (3,84; 4,68) пг/мл,  $p < 0,001$  за критерієм Манна—Вітні). Виявлено суттєве підвищення вмісту обох цитокінів у гостру фазу COVID-19 і наявність прямої кореляції між ними ( $r_s = 0,308$ ;  $p = 0,008$ ) та з тяжкістю захворювання, що може пояснити негативні наслідки хвороби.

Для стратифікації госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 на групи використовували метод ієрархічної кластеризації Варда. З огляду на різну розмірність показників ІЛ-6, ІЛ-10 та величини співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 попередньо була виконана їхня стандартизація. Як міру схожості між досліджуваними об'єктами обрано евклідову відстань (Euclidean distances). На основі візуального аналізу графіків процесу покрокового об'єднання пацієнтів у кластери визначено три кластери, що описують усю вибірку пацієнтів (рис. 1).

До кластера 1 увійшли 12 (15,6 %) пацієнтів, які мали високі показники ІЛ-6 (28,82 (23,42; 41,23) пг/мл) та ІЛ-10 (10,68 (6,64; 17,34) пг/мл) порівняно з контрольною групою (2,68 (2,22; 2,97) пг/мл;  $p_{ik} < 0,001$ , і 4,31 (3,55; 4,68) пг/мл,  $p_{ik} = 0,003$ ). Середній рівень ІЛ-6 у хворих на COVID-19 у 2,7 разу перевищував вміст ІЛ-10, тоді як в осіб контрольної групи відзначено переважання концентрації ІЛ-10. Величина співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 становила 0,41 (0,24; 0,52) у пацієнтів 1 кластера та 1,75 (1,32; 2,17) в осіб

контрольної групи ( $p_{2k} = 0,006$ ). Таким чином, в імунній відповіді на інфекцію SARS-CoV-2 у гостру фазу захворювання в пацієнтів 1-го кластера провідну роль відігравав ІЛ-6.

Третій кластер утворили 15 (19,5 %) пацієнтів із підвищеним у 2,6 разу порівняно з групою здорових осіб вмістом ІЛ-6 (6,95 (5,35; 10,92) пг/мл;  $p_{3k} < 0,001$ ) і надвисокими показниками ІЛ-10 (308,97 (119,84; 612,3) пг/мл;  $p_{3k} < 0,001$ ). Величина співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 становила 41,88 (21,95; 94,65);  $p_{3k} < 0,001$ ).

Порівняльна характеристика демографічних та клініко-анамнестичних даних хворих на COVID-19 у кластерах, виділених за показниками імунної відповіді у гострій фазі захворювання, наведена в табл. 1.

Аналіз даних табл. 1 показав, що в 1-му кластері переважали чоловіки (66,7 %;  $p = 0,102$ ) та пацієнти старше 60 років (66,7 %), переважно у віковому інтервалі 70–79 років (41,7 %). Середній вік пацієнтів становив  $(64,0 \pm 13,3)$  року.

Коморбідна патологія мала місце в 9 (75,0 %) пацієнтів і переважно була представлена ішемічною хворобою серця (ІХС) (41,7 %), гіпертонічною хворобою (ГХ) (41,7 %, зокрема II–III стадії (33,3 %)) та ожирінням (50,0 %). Цукровий діабет (ЦД) й інша патологія виявлені в 3 (25,0 %) і 2 (16,7 %) пацієнтів відповідно.

Із клінічних ознак в усіх випадках спостерігався сухий кашель, підвищення температури (83,3 %), ускладнене дихання (41,7 %), зниження сатурації (41,7 %). Середні рівні зазначених показників становили  $(37,9 \pm 0,9) ^\circ\text{C}$ ,  $(20,8 \pm 3,4)$  на 1 хв, 93,0 (91,0; 94,0) %. Аносмія, як один із «типових» симптомів легкого перебігу COVID-19, не зареєстрована в жодному випадку. За ступенем тяжкості в цьому кластері переважали серед-

Таблиця 1. Демографічні та клініко-анамнестичні показники хворих на COVID-19, n (%)

Показник		Кластер 1 (n = 12)	Кластер 2 (n = 50)	Кластер 3 (n = 15)	Відмінності між кластерами*	
					$p_{z2}$	$p$
Стать	Чоловіча	8 (66,7)	26 (52,0)	9 (60,0)	0,614	—
	Жіноча	4 (33,3)	24 (48,0)	6 (40,0)		
Вік пацієнтів, роки	Старше 60, з них:	8 (66,7)	22 (44,0)	11 (73,3)	0,081	$p_{2-3} = 0,046$
	60–69	2 (16,7)	16 (32,0)	7 (46,7)	0,253	$p_{1-2} < 0,10$
	70–79	5 (41,7)	5 (10,0)	2 (13,3)	0,024	$p_{1-2} = 0,007$ $p_{1-3} = 0,095$
	> 80	1 (8,3)	1 (2,0)	2 (13,3)	0,193	$p_{2-3} = 0,067$
Тяжкість перебігу	Легкий	1 (8,3)	16 (32,0)	1 (6,7)	0,051	$p_{1-2} = 0,099$ $p_{2-3} = 0,050$
	Середньотяжкий	6 (50,0)	23 (46,0)	5 (33,3)	0,623	—
	Тяжкий	5 (41,7)	11 (22,0)	9 (60,0)	0,017	$p_{2-3} = 0,005$
<i>Супутні захворювання</i>						
	Гіпертонічна хвороба	5 (41,7)	25 (50,0)	8 (53,3)	0,824	—
	Цукровий діабет	3 (25,0)	9 (18,0)	4 (26,7)	0,712	—
	Ожиріння	6 (50,0)	9 (18,0)	4 (26,7)	0,068	$p_{1-2} = 0,020$
Ступінь ожиріння	I	4 (33,3)	6 (12,0)	1 (6,7)	0,106	$p_{1-2} = 0,071$ $p_{1-3} = 0,076$
	II–III	2 (16,7)	3 (6,0)	3 (20,0)	0,220	$p_{2-3} < 0,10$
	Ішемічна хвороба серця	5 (41,7)	12 (24,0)	3 (20,0)	0,384	—
	Аритмії, ЛАГ	2 (16,7)	2 (4,0)	1 (6,7)	0,278	—
	Хронічна ниркова недостатність	1 (8,3)	2 (4,0)	1 (6,7)	0,798	—
	ХОЗЛ	0 (0)	1 (2,0)	0 (0)	0,761	—
	Онкопатологія	0 (0)	3 (6,0)	2 (13,3)	0,366	—
	Автоімунні хвороби	1 (8,3)	3 (6,0)	1 (6,7)	0,957	—
<i>Клінічні ознаки</i>						
	Кашель	12 (100,0)	48 (96,0)	15 (100,0)	0,574	—
	Аносмія	0 (0)	8 (16,0)	1 (6,7)	0,240	—
Температура	Нормальна	2 (16,7)	12 (24,0)	3 (20,0)	0,840	—
	Субфебрильна	5 (41,7)	27 (54,0)	11 (73,3)	0,234	$p_{1-3} = 0,096$
	Фебрильна	5 (41,7)	11 (22,0)	1 (6,7)	0,093	$p_{1-3} = 0,030$
	Зниження $SpO_2 (\leq 92)$	5 (41,7)	11 (22,0)	10 (66,7)	0,005	$p_{2-3} = 0,001$
	Тахіпноє (частота дихальних рухів > 20 /хв)	5 (41,7)	18 (36,0)	10 (66,7)	0,109	$p_{2-3} = 0,035$
	Летальний наслідок	2 (16,7)	0 (0)	3 (20,0)	0,007	$p_{1-2} = 0,034$ $p_{2-3} = 0,01$

Примітка. \*Рівень статистичної значущості відмінностей між кластерами загалом ( $p_{z2}$ ) та між парами кластерів ( $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-3}$ ) при  $p < 0,05$  та  $p < 0,10$  за критерієм  $\chi^2$  або FET.

ньотяжкий (50,0 %) і тяжкий (41,7 %) перебіг захворювання, тоді як легкий перебіг зафіксований лише в одного пацієнта віком 66 років із наявністю супутніх захворювань (ГХ II стадії, ЦД, ожиріння I ступеня), але без патологічних змін у легенях за даними рентгенографії. Зареєстровано 2 (16,7 %) летальних наслідки.

До 2-го кластера було віднесено 50 пацієнтів, серед яких 26 (52,0 %) чоловіків і 24 (48,0 %) жінки (див. табл. 1). Більше половини пацієнтів були молодше 60 років (56,0 %), середній вік становив  $(56,8 \pm 12,0)$  років. У 36 (72,0 %) пацієнтів діагностовано коморбідну патологію, зокрема ГХ у половині випадків, ІХС — у 24,0 %, ЦД та ожиріння — по 9 (18,0 %) випадків, переважно ожиріння I ступеня (12,0 %). З однаковою частотою — по 3 (6,0 %) випадки зареєстровано автоімунні захворювання та онкологічну патологію разом із гемобластозами. Легенева гіпертензія та порушення ритму серця (зокрема фібриляцію передсердь) діагностовано в 2 (4,0 %) пацієнтів, хронічна ниркова недостатність — ще в 2 (4,0 %). Із клінічних симптомів домінував кашель (96,0 %) та субфебрильна температура (54,0 %), тоді як фебрильну температуру реєстрували значно рідше (22,0 %), майже з такою самою частотою (24,0 %) визначали нормотермію, що відповідає значній кількості випадків захворю-

вання. З клінічних симптомів домінував кашель (96,0 %) та субфебрильна температура (54,0 %), тоді як фебрильну температуру реєстрували значно рідше (22,0 %), майже з такою самою частотою (24,0 %) визначали нормотермію, що відповідає значній кількості випадків захворю-

вання з легким перебігом у цьому кластері (32,0 %). На відміну від 1-го кластера у 8 (16,0 %) пацієнтів 2-го кластера спостерігалась аносмія, яка, за даними літератури [7], характерніша для легкого перебігу хвороби та вважається одним із чинників сприятливого прогнозу. Зниження сатурації, яке відповідає тяжкості хвороби, зареєстровано лише в 11 (22,0 %) випадках, задишка – в 18 (36,0 %). Середні рівні зазначених показників становили: ЧДР –  $(20,3 \pm 1,8)$  на 1 хв,  $SpO_2$  – 95,0 (94,0; 97,0) %. Отже, у 2-му кластері домінували пацієнти із середньотяжким (46,0 %) і легким (32,0 %) перебігом захворювання, тоді як тяжкий перебіг спостерігався в 11 (22,0 %) хворих. Летальних наслідків хвороби в цьому кластері хворих на COVID-19 не зафіксовано.

До 3-го кластера (зі значним переважанням у сироватці крові ІЛ-10 над ІЛ-6) увійшли 15 пацієнтів, серед яких переважали чоловіки – 60,0 % ( $p = 0,273$ ). Більшість пацієнтів мали вік понад 60 років (73,3 %), здебільшого у віковому діапазоні 60–69 років (46,7 %) (див. табл. 1). Середній вік пацієнтів становив  $(63,6 \pm 11,5)$  року. У більшості пацієнтів цього кластера (86,7 %) мала місце коморбідна патологія: серцево-судинні захворювання, такі як ГХ та ІХС – відповідно у 8 (53,3 %) та 3 (20,0 %) пацієнтів, метаболічні порушення у вигляді цукрового діабету та ожиріння – по 4 (26,7 %) випадки. Серед пацієнтів з ожирінням домінувало морбідне ожиріння (у 3 випадках із 4 (20,0 %)). У 2 (13,3 %) пацієнтів зареєстровано онкологічні захворювання. З клінічних симптомів домінували кашель (100,0 %) та субфебрильна температура (73,3 %), тоді як фебрильна температура зареєстрована лише в 1 (6,7 %) випадку. Аносмія також мала місце лише в 1 (6,7 %) випадку при середньотяжкому перебігу захворювання. Ускладнене дихання та зниження сатурації, одні з основних показників тяжкості хвороби, зареєстровано в 10 випадках, тобто більше ніж у половини хворих (66,7 %). Середні рівні зазначених показників становили: ЧДР –  $(21,7 \pm 3,2)$  на хвилину,  $SpO_2$  – 92,0 (90,0; 95,0) %. У цьому кластері (на відміну від кластерів 1 та 2) переважав тяжкий перебіг захворювання (60,0 %), тоді як середньотяжкий перебіг мав місце в 5 (33,3 %) випадках. Легкий перебіг COVID-19 зафіксований лише в одного пацієнта віком 41 рік. Зафіксовано 3 (20,0 %) летальних наслідки.

Дані щодо радіографічних змін у легенях та основні показники загальних клініко-лабораторних досліджень у виділених кластерах наведено в табл. 2.

У більшості хворих усіх кластерів (86,0–93,3 %) зареєстрована двобічна пневмонія ( $p > 0,05$ ).

Із лабораторних показників крові суттєві відмінності виявлено для 1-го кластера (зі значним переважанням вмісту сироваткового ІЛ-6 над ІЛ-10), особливо щодо 2-го кластера (див. табл. 2). Зокрема, у хворих 1-го кластера статистично значущо частіше спостерігався лейкоцитоз (33,3 і 8,0 %;  $p = 0,019$ ), підвищені рівні азоту сечовини (2,25 та 1,80 ммоль/л;  $p = 0,048$ ), залишкового азоту (17,5 і 13,9 ммоль/л;  $p = 0,05$ ) та креатиніну (96,5 і 87,9 ммоль/л;  $p = 0,022$ ).

Таким чином, найсприятливіший перебіг COVID-19 спостерігався в пацієнтів 2-го кластера зі значенням співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 – 1,82 (1,09; 3,05), що не відрізнялося від показників здорових осіб ( $p_{2к} = 1,0$ ). Цей кластер переважно представлений особами, молодшими за 60 років (56,0 %), із легким (32,0 %) і середньотяжким (46,0 %) перебігом захворювання, без летальних наслідків.

На відміну від 2-го кластера низькі значення співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 за рахунок значного переважання продукції ІЛ-6 над ІЛ-10 (1-й кластер) асоціювалися з групою хворих віком 70–79 років ( $r_s = 0,340$ ;  $p = 0,007$ ), наявністю ожиріння ( $r_s = 0,295$ ;  $p = 0,020$ ), середньотяжким і тяжким перебігом захворювання ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,099$ ) на тлі зниженої сатурації ( $r_s = -0,365$ ;  $p = 0,004$ ), лейкоцитозу ( $r_s = 0,299$ ;  $p = 0,018$ ), підвищених рівнів азоту сечовини ( $r_s = 0,295$ ;  $p = 0,020$ ), залишкового азоту ( $r_s = 0,299$ ;  $p = 0,018$ ) і креатиніну ( $r_s = 0,345$ ;  $p = 0,006$ ), а також з несприятливим прогнозом ( $r_s = 0,373$ ;  $p = 0,003$ ). Високі значення співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 за рахунок значного переважання продукції ІЛ-10 над ІЛ-6 (3-й кластер) асоціювалися з групою хворих віком понад 60 років ( $r_s = 0,247$ ;  $p = 0,047$ ), наявністю ожиріння II–III ступеня ( $r_s = 0,204$ ;  $p = 0,10$ ), тяжким перебігом захворювання ( $r_s = 0,347$ ;  $p = 0,005$ ) на тлі зниженої сатурації ( $r_s = -0,347$ ;  $p = 0,005$ ) та ускладненого дихання ( $r_s = 0,228$ ;  $p = 0,068$ ), а також із несприятливим прогнозом ( $r_s = 0,402$ ;  $p = 0,001$ ).

Отже, величину співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 можна вважати прогностичним маркером гострої фази COVID-19.

Для визначення критичних рівнів цього коефіцієнта для віднесення хворих на COVID-19 до кластерів 1 і 3 проведено ROC-аналіз. Ураховано абсолютні значення ІЛ-6 для зарахування пацієнта до кластера 1 та значення ІЛ-10 – для зарахування до кластера 3. Установлено, що критерієм зарахування пацієнта до кластера 1 (рис. 2) може бути значення співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6  $< 0,9$  (площа під ROC-кривою (AUC) – 0,964 (95 % ДІ: 0,895–0,993);  $p < 0,001$ , чутливість – 91,7 %, специфічність – 92,3 %).

Таблиця 2. Показники загальноклінічних та радіографічних досліджень у хворих на COVID-19, n (%)

Ознака	Кластер 1 (n = 12)	Кластер 2 (n = 50)	Кластер 3 (n = 15)	Відмінності між кластерами*		
				$P_{\chi^2}$	P	
<i>Рентгенологічні зміни в легенях</i>						
Відсутність патологічних змін	1 (8,3)	5 (10,0)	0 (0)	0,444	—	
Ознаки бронхіту	0 (0)	2 (4,0)	1 (6,7)	0,672	—	
Двобічна пневмонія	11 (91,7)	43 (86,0)	14 (93,3)	0,685	—	
<i>Зміни показників гемограми, біохімічного дослідження крові та коагулограми</i>						
Лейкоцити, Г/л	6,7 (4,8; 11,2)	5,2 (4,0; 9,0)	5,6 (4,8; 9,5)	0,386	—	
Лейкопенія	1 (8,3)	13 (26,0)	2 (13,3)	0,292	—	
Лейкоцитоз	4 (33,3)	4 (8,0)	2 (13,3)	0,064	$p_{1-2} = 0,019$	
Зсув лейкоцитарної формули ліворуч	3 (25,0)	6 (12,0)	1 (6,7)	0,349	—	
Лімфоцитоз	0 (0)	4 (8,0)	2 (13,3)	0,436	—	
Лімфопенія	7 (58,3)	22 (44,0)	6 (40,0)	0,599	—	
Тромбоцити, Г/л	271,5 (246,5; 371,5)	357,0 (282,0; 460,0)	312,0 (275,0; 382,5)	0,083	—	
Тромбоцитоз	4 (33,3)	31 (62,0)	6 (40,0)	0,105	$p_{1-2} = 0,072$	
Тромбоцитопенія	1 (8,3)	1 (2,0)	1 (6,7)	0,492	—	
Азот сечовини, ммоль/л	2,25 (1,85; 3,70)	1,80 (1,20; 2,30)	2,0 (1,30; 3,10)	0,058	$p_{1-2} = 0,048$	
Залишковий азот, ммоль/л	17,5 (14,9; 23,5)	13,9 (8,2; 17,1)	16,1 (11,1; 21,8)	0,046	$p_{1-2} = 0,05$	
Підвищення рівня креатиніну	3 (25,0)	6 (12,0)	1 (6,7)	0,349	—	
Гіперглікемія	3 (25,0)	16 (32,0)	6 (40,0)	0,705	—	
С-реактивний білок	Норма (до 6 мг/л)	8 (66,7)	31 (62,0)	9 (60,0)	0,936	—
	7–50 мг/л	4 (33,3)	18 (36,0)	6 (40,0)	0,934	—
	51–100 мг/л	0 (0)	1 (2,0)	0 (0)	0,761	—
Підвищення рівня фібриногену	9 (75,0)	36 (72,0)	13 (86,7)	0,513	—	
Підвищення МНВ	8 (66,7)	38 (76,0)	13 (86,7)	0,468	—	
Зниження ПТІ (< 80 %)	3 (25,0)	7 (14,0)	6 (40,0)	0,087	$p_{2-3} = 0,027$	

Примітка. \*Рівень статистичної значущості відмінностей між кластерами загалом ( $p_{\chi^2}$  — за критерієм  $\chi^2$ ; pN — за критерієм Краскела—Воліса) та між парами кластерів ( $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-3}$ ) при  $p < 0,05$  та  $p < 0,10$  за критерієм  $\chi^2$  або Данна. МНВ — міжнародне нормалізоване відношення; ПТІ — протромбінний індекс.

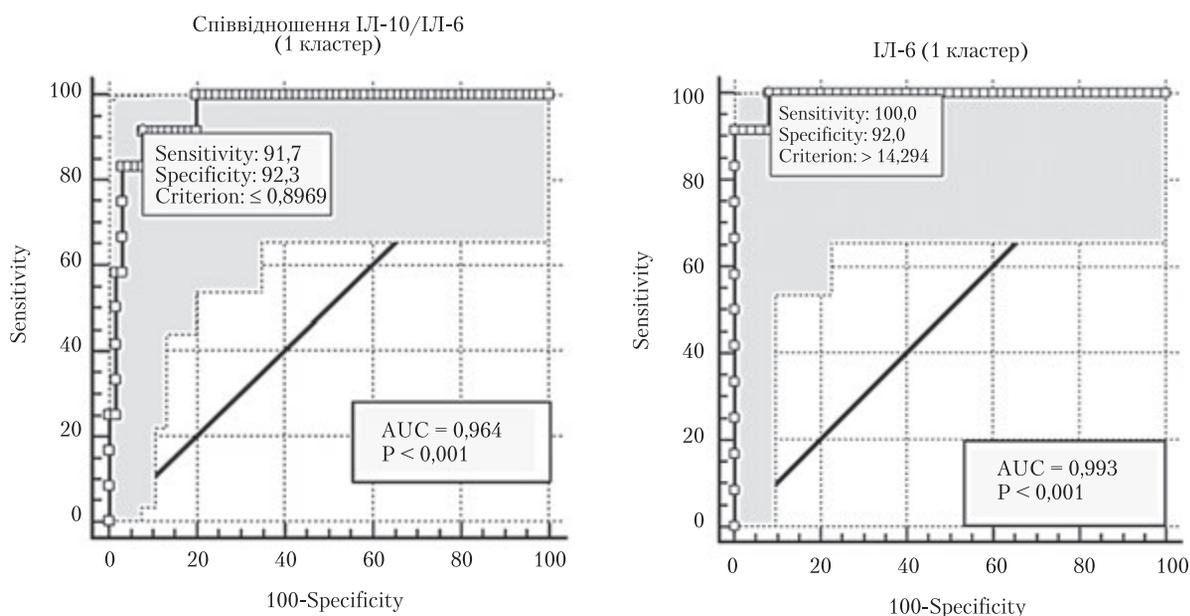


Рис. 2. ROC-криві для визначення оптимальної величини співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 і вмісту ІЛ-6 у сироватці крові для зарахування пацієнта з COVID-19 до 1-го кластера

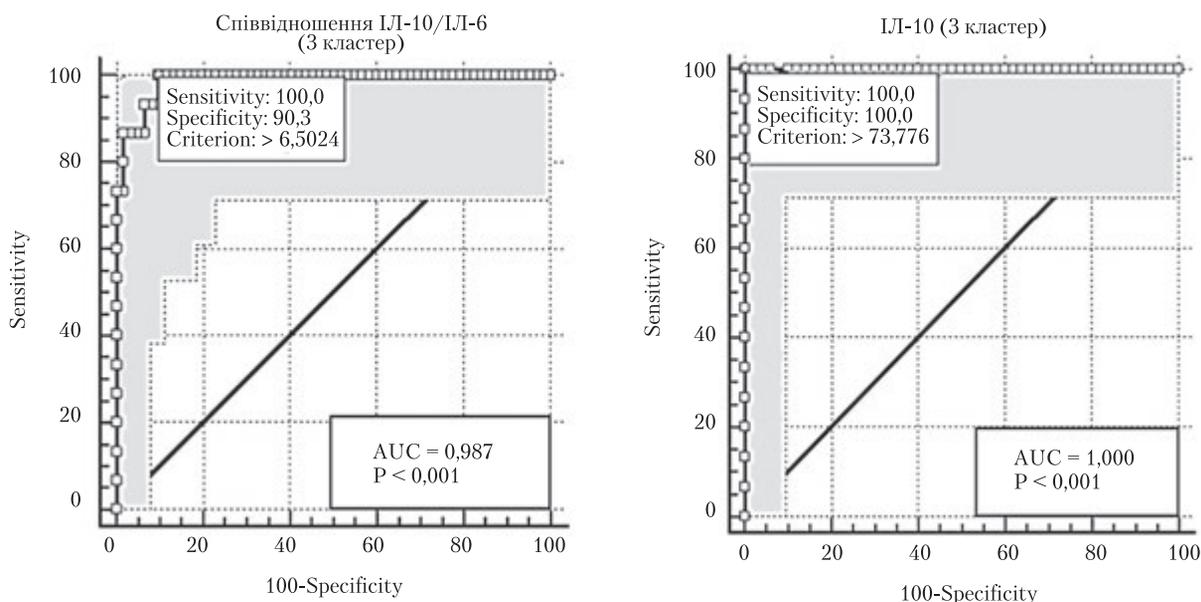


Рис. 3. ROC-криві для визначення оптимальної величини співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 і вмісту ІЛ-10 у сироватці крові для зарахування пацієнта з COVID-19 до 3-го кластера

Дискримінаційним критерієм для вмісту ІЛ-6 у сироватці крові, характерним для 1-го кластера, визначено рівень ІЛ-6  $> 14,3$  пг/мл (AUC – 0,993 (95 % ДІ: 0,930–1,0);  $p < 0,001$ , чутливість – 100,0 %, специфічність – 92,0 %).

Критерієм зарахування пацієнта до кластера 3 (рис. 3) може бути значення співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6  $> 6,5$  (AUC – 0,987 (95 % ДІ: 0,930–1,0);  $p < 0,001$ , чутливість – 100,0 %, специфічність – 90,3 %). При цьому критичною точкою для рівня ІЛ-10 визначено значення  $> 73,8$  пг/мл (AUC – 1,0 (95 % ДІ: 0,945–1,0);  $p < 0,001$ , чутливість – 100,0 %, специфічність – 100,0 %).

Кластеризація хворих у гостру фазу COVID-19 дала змогу диференціювати відмінності між кластерами за змінами вмісту цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-10, але максимальні відмінності між ними виявлено за значенням співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6. Так, за результатами проведеного аналізу до кластера 1 зараховано 12 (15,6 %) пацієнтів зі значним підвищенням рівня ІЛ-6 (28,82 (23,42; 41,23) пг/мл) та ІЛ-10 (10,68 (6,64; 17,34) пг/мл) порівняно з групою відносно здорових осіб (2,68 (2,22; 2,97) пг/мл ( $p_{\text{ік}} < 0,001$ ) і 4,31 (3,55; 4,68) пг/мл ( $p_{\text{ік}} = 0,003$ )). Проте середній показник вмісту ІЛ-6 у сироватці крові хворих на COVID-19 у 2,7 рази перевищував рівень ІЛ-10, тоді як в осіб контрольної групи відзначено переважання концентрації ІЛ-10. Величина співвідношення рівнів ІЛ-10/ІЛ-6 у пацієнтів 1-го кластера становила 0,41 (0,24; 0,52), що значно нижче, ніж в осіб контрольної групи (1,75 (1,32; 2,17),  $p_{2\text{к}} = 0,006$ ). Таким чином, продемонстровано, що імунна відповідь на інфекцію SARS-CoV-2

у пацієнтів 1-го кластера в гострий період хвороби відбувається за переважання ролі запального цитокіну ІЛ-6. Серед пацієнтів, зарахованих до кластера з такою імунною відповіддю, переважали чоловіки (66,7 %;  $p = 0,102$ ) та пацієнти віком понад 60 років (66,7 %), зокрема у віковому інтервалі 70–79 років (41,7 %), що відповідає даним про наявність кореляції між цим віковим інтервалом і рівнем ІЛ-6. Автори пов'язують це з такими характерними для осіб похилого віку змінами, як зниження м'язової маси, остеопенія, зменшення вмісту сироваткового альбуміну та збільшення рівня запальних білків (С-реактивний білок і сироватковий амілоїд А) [2]. Більшість пацієнтів (75,0 %), яких зараховано в нашому дослідженні до 1-го кластера, мали супутні соматичні захворювання, зокрема ІХС (41,7 %), ГХ (41,7 %, ІІ–ІІІ стадії – 33,3 %) та ожиріння (50,0 %), що підтвердило дані [8, 16, 17] про потенційний вплив зазначеної патології на динаміку рівня ІЛ-6.

Із клінічних ознак у всіх пацієнтів цього кластера спостерігався сухий кашель, у 41,7 % хворих температура перевищувала  $38,0^{\circ}\text{C}$ , що відповідає патогенетичним механізмам запалення за участю ІЛ-6 [15], ускладнене дихання та зниження сатурації мали по 41,7 % пацієнтів, що відповідало тяжкому перебігу захворювання в такій кількості пацієнтів. Зафіксовано два летальних випадки у хворих, які мали тяжку супутню патологію, вік понад 80 років та високий рівень ІЛ-6. З огляду на великі показники ІЛ-6 в обох випадках (14,42 та 22,32 пг/мл відповідно) слід розглядати причину смерті хворих як наслідок можливого «цитокінового шторму» [5, 19]. З лабораторних

ознак у 33 % пацієнтів виявлено лейкоцитоз, що також відповідає патогенезу гострої фази запалення та, відповідно, підвищенню рівня ІЛ-6 [9], у 25 % — підвищений рівень креатиніну, що могло свідчити про наявність мультисистемної запальної відповіді у хворих із тяжким перебігом хвороби [11].

З урахуванням того, що високий рівень ІЛ-6 є чинником для зараження до 1-го кластера, пацієнтам із тяжким перебігом захворювання патогенетично обґрунтоване призначення препарату імуносупресивної дії, що вибірково зв'язується та пригнічує як розчинні, так і мембранні рецептори ІЛ-6 [18].

Аносмія, яку вважають предиктором легшого перебігу COVID-19 [12], не зареєстрована в жодного пацієнта 1-го кластера.

До 2-го кластера за результатами аналізу зараховано найбільшу кількість пацієнтів — 50 (64,9 %) із рівнем ІЛ-6 — 4,14 (3,04; 5,41) пг/мл та ІЛ-10 — 8,18 (4,92; 18,0) пг/мл. Хоча ці показники були статистично значущо вищими за показники контрольної групи ( $p_{2к} = 0,003$ ), але за величиною співвідношення їхніх рівнів не виявлено різниці від групи здорових осіб ( $p_{2к} = 1,0$ ). Більше половини пацієнтів цього кластера були молодше 60 років (56,0 %), домінували пацієнти (78 %) із середньотяжким і легким перебігом захворювання без тяжких респіраторних порушень. Не зафіксовано летальних наслідків. Отримані дані відповідають результатам епідеміологічних спостережень, які свідчать про значне переважання легкої та середньотяжкої форми COVID-19 у структурі загальної захворюваності [20]. У 72 % пацієнтів діагностовано коморбідну патологію, серед якої домінували ГХ (50,0 %) і ІХС (24,0 %), а також ЦД та ожиріння (по 18,0 %). Коморбідність могла бути в більшості випадків основним показанням для госпіталізації пацієнтів у цій групі. З клінічних симптомів домінували кашель (96,0 %) та субфебрильна температура (54,0 %), тоді як фебрильна температура реєструвалась значно рідше (22,0 %), майже з такою самою частотою (24,0 %) — нормальна температура, що відповідає значній кількості випадків захворювання з легким перебігом у цьому кластері (32,0 %) та відображує характер цитокінової реакції з незначним підвищенням рівня ІЛ-6 та ІЛ-10. На відміну від кластера 1 у 16,0 % пацієнтів 2-го кластера спостерігали аносмію, що закономірно через більшу кількість нетяжких випадків хвороби серед пацієнтів кластера. Це узгоджується з даними інших авторів [13].

З огляду на зв'язок між незмінним порівнянням з показником здорових осіб значенням співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 та суттєвим переважан-

ням нетяжких форм хвороби у більшості пацієнтів 2-го кластера може бути недоцільним призначення імуносупресивних препаратів будь-яких груп.

До 3-го кластера зараховано 15 (19,5 %) пацієнтів із помірно підвищеним щодо показника групи здорових осіб рівнем ІЛ-6 (6,95 (5,35; 10,92) пг/мл,  $p_{3к} < 0,001$ ), але надвисоким середнім вмістом ІЛ-10 (308,97 (119,84; 612,3) пг/мл;  $p_{3к} < 0,001$ ). Величина співвідношення рівнів сироваткових ІЛ-10/ІЛ-6 у цьому кластері була максимальною (41,88 (21,95; 94,65);  $p_{3к} < 0,001$ ). Більшість (73,3 %) пацієнтів були віком понад 60 років. Осіб цієї вікової групи було більше порівняно з 2-м кластером ( $p = 0,046$ ) і, відповідно, більше пацієнтів із тяжким перебігом хвороби (60 та 22 %;  $p = 0,005$ ). Також у цьому кластері зареєстровано 3 летальних наслідки. Високі показники ІЛ-10 підтверджують запальну роль цього інтерлейкіну в розвитку «цитокінового шторму» [10] та дають підставу розглядати високий рівень ІЛ-10 як предиктор тяжкого перебігу хвороби та летального наслідку [1, 9].

Коморбідна соматична патологія в пацієнтів 3-го кластера мала місце в 86,7 % випадків із переважанням ГХ та ІХС (відповідно у 53,3 та 20,0 % пацієнтів), які типовіші для старшої вікової групи [3, 6], представників якої в цьому кластері було найбільше. У понад половини пацієнтів прогресування COVID-19 відбувалося на тлі ЦД та ожиріння (по 4 (26,7 %) випадки). У 2 хворих цієї групи зареєстровано онкологічні захворювання. Як і в 1-му кластері, в усіх хворих зареєстровано кашель, але на відміну від пацієнтів 1-го кластера хворі 3-го кластера частіше мали субфебрильну температуру (73,3 %;  $p_{1-3} = 0,096$ ), можливо, за рахунок особливості цитокінової реакції з домінуванням високого рівня ІЛ-10. Суттєвих відмінностей за лабораторними показниками в пацієнтів 3-го кластера порівняно з іншими кластерами не виявлено, але в 40 % пацієнтів зафіксовано високий рівень глюкози, що значно більше, ніж кількість хворих на цукровий діабет (26,7 %). Це потребує ретельного спостереження за такими пацієнтами, оскільки вірус SARS-CoV-2 може бути тригерним чинником розвитку цукрового діабету 2 типу [4]. Значне підвищення рівня ІЛ-10 та переважання цього цитокіну в імунній відповіді в пацієнтів 3-го кластера обґрунтовує призначення препаратів з інгібувальною дією на ІЛ-10.

Таким чином, відзначити найбільшу інформативність має величина співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6, від якої з урахуванням демографічних та клініко-анамнестичних характеристик пацієнта (вік, наявність і тяжкість коморбідної патології, ступінь

ураження легень на момент госпіталізації) залежить тяжкість перебігу й наслідки захворювання.

Ми пропонуємо вважати значення співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 маркером гострої фази COVID-19 і прогностичним маркером тяжкого перебігу цього захворювання. Так, критеріями зарахування пацієнта з COVID-19 до 1-го кластера є рівень ІЛ-6 > 14,3 пг/мл (чутливість — 100,0 %, специфічність — 92,0 %;  $p < 0,001$ ) і значення співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 < 0,9 (чутливість — 91,7 %, специфічність — 92,3 %;  $p < 0,001$ ), до кластера 3 — рівень ІЛ-10 > 73,8 пг/мл (чутливість — 100,0 %, специфічність — 100,0 %;  $p < 0,001$ ) і величина співвідношення ІЛ-10/

ІЛ-6 > 6,5 (чутливість — 100,0 %, специфічність — 90,3 %;  $p < 0,001$ ).

## Висновки

Установлено, що співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 має прогностичні можливості щодо оцінки ризику тяжкого перебігу COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів. Оцінка величини співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 разом із демографічними, анамнестичними та клініко-лабораторними характеристиками дала змогу провести стратифікацію пацієнтів залежно від ступеня тяжкості COVID-19 та обґрунтувати вибір імуномодулювальної терапії.

### Конфлікту інтересів немає.

**Участь авторів:** ідея, дизайн, написання тексту, редагування — К.Ю. Литвин; збір та опрацювання даних, написання тексту, редагування — О.О. Білоконь; написання тексту, концептуалізація — О.А. Кушнерова; опрацювання даних, редагування — І.О. Губар; редагування — О.О. Воликова.

## Список літератури

1. Білоконь ОО, Литвин КЮ. Оцінка рівня сироваткового інтерлейкіну-10 залежно від демографічних та загальних клініко-лабораторних характеристик коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:21-27. doi: 10.30978/TB2024-1-21.
2. Білоконь ОО, Литвин КЮ. Чинники ризику госпітальної летальності пацієнтів з COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;1:44-50. doi: 10.30978/TB2023-1-44.
3. Alshammery AF, Alsughayyir JM, Alharbi KK, Al-Sulaiman AM, Alshammery HF, Alshammery HF. T-Cell Subsets and Interleukin-10 Levels Are PredictorS of Severity and Mortality in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Apr 28;9:852749. doi: 10.3389/fmed.2022.852749.
4. Aslanbeigi F, Rahimi H, Malekipour A, et al. Association between hypertension and clinical outcomes in COVID-19 patients: a case-controlled study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 Jun 17;85(7):3258-3263. doi: 10.1097/MS9.0000000000000391.
5. Barnes TC, Anderson ME, Moots RJ. The many faces of interleukin-6: the role of IL-6 in inflammation, vasculopathy, and fibrosis in systemic sclerosis. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:721608. doi: 10.1155/2011/721608.
6. Dayaramani C, De Leon J, Reiss AB. Cardiovascular Disease Complicating COVID-19 in the Elderly. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Aug 17;57(8):833. doi: 10.3390/medicina57080833.
7. Gong J, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameterS in patients with COVID-19: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2020 Dec 21;20(1):963. doi: 10.1186/s12879-020-05681-5.
8. Gubernatorova EO, GorShkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Jun;53:13-24. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.009.
9. Hasanvand A. COVID-19 and the role of cytokines in this disease. *Inflammopharmacology*. 2022 Jun;30(3):789-798. doi: 10.1007/s10787-022-00992-2.
10. Kaye AD, Cornett EM, Brondeel KC, et al. Biology of COVID-19 and related viruses: Epidemiology, signs, symptoms, diagnosis, and treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021 Oct;35(3):269-292. doi: 10.1016/j.bpa.2020.12.003.
11. Nikkhou B, Mohammadi M, Hasani S, et al. Elevated interleukin (IL)-6 as a predictor of disease severity among Covid-19 patients: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2023 May 9;23(1):311. doi: 10.1186/s12879-023-08294-w.
12. Rota S, Boura I, Wan YM, et al. Spotlight on non-motor symptoms and Covid-19. *Int Rev Neurobiol*. 2022;165:103-133. doi: 10.1016/bs.irm.2022.04.001. Epub 2022 Jul 9.
13. Shamsundara M, Jayalakshmi, L. Anosmia-An Effect of COVID-19 Infection-Review. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Apr;75(Suppl 1):815-821. doi: 10.1007/s12070-022-03401-w.
14. Story MJ. Essential sufficiency of zinc,  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids, cardiovascular diseases, lung diseases and cancer. *Biochimie*. 2021 Aug;187:94-109. doi: 10.1016/j.biochi.2021.05.013.
15. Sudhakar M, Winfred SB, Meiyazhagan G, Venkatachalam DP. Mechanisms contributing to adverse outcomes of COVID-19 in obesity. *Mol Cell Biochem*. 2022 Apr;477(4):1155-1193. doi: 10.1007/s11010-022-04356-w.
16. Van Ancum JM, Tuttle CS L, Koopman R, et al. Albumin and C-reactive protein relate to functional and body composition parameterS in patients admitted to geriatric rehabilitation after acute hospitalization: findings from the RESORT cohort. *Eur Geriatr Med*. 2022 Jun;13(3):623-632. doi: 10.1007/s41999-022-00625-5.
17. Vatansever HS, Becer, E. Relationship between IL-6 and COVID-19: to be considered during treatment. *Future Virology*. 2020;15(12):817-822. doi: 10.2217/fvl-2020-0168.
18. Zahornacky O, Porubčín Š, Rovnakova A, Jarcuska, P. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with Recent Infection with COVID-19. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 4;13(5):983. doi: 10.3390/diagnostics13050983.
19. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jan 18;58(2):144. doi: 10.3390/medicina58020144.
20. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May;55(5):105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.

K.Yu. Lytvyn, O.O. Bilokon, O.A. Kushnierova, I.O. Gubar, O.O. Volicova  
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

## Stratification of Patient Groups Depending on the Course of COVID-19 Taking into Account the Levels of Interleukins-10 and -6 and their Ratio

**Objective** – to identify high-risk groups for severe course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) among hospitalised patients based on the levels of interleukins-10 and -6 and their ratio.

**Materials and methods.** The study of interleukin-10 and -6 levels was conducted among 77 patients with COVID-19, who were hospitalised in the branch of Regional Hospital No. 4 specialising in Infectious Diseases, aged 45 to 87 years, mean age ( $59.3 \pm 12.4$ ) years, of whom 43 were men (55.8 %) 34 were women (44.2 %). Examination was performed the day after hospitalisation, which mostly occurred on days 8–11 from disease onset. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by the determination of SARS-CoV-2 RNA in nasopharyngeal and oropharyngeal mucus by PCR. Interleukin-10 and -6 levels were determined using quantitative ELISA. Patients were grouped based on cluster analysis results.

**Results and discussion.** Three clusters of patients were identified that describe the entire sample. In the 1<sup>st</sup> cluster, which included 12 patients (15.6 %), unlike the 2<sup>nd</sup> cluster, low IL-10/IL-6 ratio values were noted due to the significant predominance of IL-6 production over IL-10 – 0.41 (0.24; 0.52). Cluster 1 was associated with: age 70–79 years ( $r_s = 0.340$ ,  $p = 0.007$ ), obesity in patients ( $r_s = 0.295$ ,  $p = 0.020$ ), moderate-to-severe course of the disease ( $r_s = 0.21$ ,  $p = 0.099$ ) with reduced oxygen saturation ( $r_s = -0.365$ ,  $p = 0.004$ ), leukocytosis ( $r_s = 0.299$ ,  $p = 0.018$ ), increased levels of urea nitrogen ( $r_s = 0.295$ ,  $p = 0.020$ ), residual nitrogen ( $r_s = 0.299$ ,  $p = 0.018$ ) and creatinine ( $r_s = 0.345$ ,  $p = 0.006$ ), as well as with an unfavourable prognosis ( $r_s = 0.373$ ,  $p = 0.003$ ). The most favourable course of COVID-19 was recorded in patients of the 2<sup>nd</sup> cluster, which included 50 patients (64.9 %) with a median IL-10/IL-6 ratio of 1.82 (1.09; 3.05), which did not differ from the indicators of healthy individuals ( $p = 1.0$ ). Representatives of this cluster were mainly patients younger than 60 years old (56.0 %) with mild (32.0%) and moderate (46.0 %) course of the disease, without fatal consequences. The 3<sup>rd</sup> cluster (15 patients – 19.5 %) was characterised by a high IL-10/IL-6 ratio due to the significant predominance of IL-10 production over IL-6 – 41.88 (21.95; 94.65), direct association with patients older than 60 years ( $r_s = 0.247$ ,  $p = 0.047$ ), the presence of obesity of grade II–III ( $r_s = 0.204$ ,  $p = 0.10$ ), severe course of the disease ( $r_s = 0.347$ ,  $p = 0.005$ ) with reduced oxygen saturation ( $r_s = -0.347$ ,  $p = 0.005$ ) and respiratory difficulty ( $r_s = 0.228$ ,  $p = 0.068$ ), as well as with an unfavourable prognosis ( $r_s = 0.402$ ,  $p = 0.001$ ).

**Conclusions.** The IL-10/IL-6 ratio has prognostic potential for assessing the risk of severe COVID-19 in hospitalised patients. A comprehensive assessment of the IL-10/IL-6 ratio, together with demographic, medical history, clinical and laboratory characteristics, allowed stratifying patients according to the severity of COVID-19 and justifying the choice of immunomodulatory therapy.

**Keywords:** coronavirus disease-2019 (COVID-19), cytokines, interleukin-6, interleukin-10, cluster analysis, clinical characteristics, age, risk factors, comorbidity, prognosis.

---

### Контактна інформація / Corresponding author

Литвин Катерина Юрївна, д. мед. н., професор  
<https://orcid.org/0000-0002-4936-5612>  
49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9  
E-mail: k-lytvyn@ukr.net

Стаття надійшла до редакції / Received 21.07.2025.  
Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 05.09.2025.  
Стаття опублікована / Published 30.10.2025.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Литвин КЮ, Білоконь ОО, Кушнієрова ОА, Губар ІО, Волікова ОО. Стратифікація груп пацієнтів залежно від перебігу COVID-19 з урахуванням рівня інтерлейкінів-10 і -6 та їхнього співвідношення. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;4:41-50. doi: 10.30978/TB2025-4-41.
- Lytvyn KYu, Bilokon OO, Kushnierova OA, Gubar IO, Volicova OO. Stratification of Patient Groups Depending on the Course of COVID-19 Taking into Account the Levels of Interleukins-10 and -6 and their Ratio. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;4:41-50. <http://doi.org/10.30978/TB2025-4-41>. Ukrainian.



В.-С.М. Галіч, Н.М. Кобиляк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

# Системна модуляція запалення та судинного ремоделювання у стабільній постінфарктній когорті під впливом лозартану

**Мета роботи** — оцінити ефективність додавання лозартану до стандартної терапії в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та полівазкуляричним атеросклерозом після інфаркту міокарда в межах багатокомпонентної стратегії вторинної профілактики під час 4-місячного курсу лікування.

**Матеріали та методи.** У проспективне контрольоване дослідження було залучено 59 пацієнтів із підтвердженим діагнозом інфаркту міокарда, яких розподілили на дві групи: перша група — стандартна терапія (антитромбоцитарні засоби, статини, антигіпертензивні препарати, контроль чинників ризику), друга група — стандартна терапія + лозартан. Усім пацієнтам проводили визначення ліпідограми, рівня матриксних металопротеїназ (ММП-2, ММП-9), інтерлейкіну-1 $\beta$ , інгібітора активатора плазміногену-1 (РАІ-1), інгібітора фібринолізу, що активується тромбінами (ТАФІ), і фактора некрозу пухлин- $\alpha$  на початку та через 4 міс терапії.

**Результати та обговорення.** Додавання лозартану до стандартної терапії в стабільних постінфарктних пацієнтів супроводжується багаторівневою модуляцією запальних, протеолітичних і фібринолітичних каскадів, що формує фенотип зниженої залишкової вразливості судинної стінки. Зареєстровано статистично значуще зниження рівня фактора некрозу пухлин- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ), інтерлейкіну-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) і ММП-9 ( $p < 0,001$ ), що свідчить про виразне пригнічення прозапальної та протеолітичної активності. Вміст ММП-2 продемонстрував лише трендову динаміку ( $p = 0,09$ ), що узгоджується з її повільнішими ремоделювальними властивостями. Показники РАІ-1 зменшувалися ( $p < 0,05$ ), тоді як ТАФІ — статистично значущо підвищувалися ( $p < 0,05$ ), що свідчить про нормалізацію фібринолітичного балансу. Сукупність зазначених змін підкреслює потенціал ренін-ангіотензин-альдостеронової системної (РААС) модуляції як ключового елементу персоналізованої стратегії вторинної профілактики кардіocerebrovasкулярних подій.

**Висновки.** Додавання лозартану до стандартної терапії забезпечує багаторівневу корекцію запальних, протеолітичних та фібринолітичних механізмів, сприяє стабілізації атеросклеротичних бляшок і формує фенотип зниженої залишкової судинної вразливості, що потенційно зменшує ризик повторних кардіocerebrovasкулярних подій.

## Ключові слова

Ішемічна хвороба серця, генералізований атеросклероз, інфаркт міокарда, лозартан, вторинна профілактика, ММП-2, ММП-9, ІЛ-1 $\beta$ , РАІ-1, ТАФІ, ФНП- $\alpha$ .

Незважаючи на значний прогрес у фармакотерапії та інтервенційній кардіології, пацієнти, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ), залишаються в групі високого ризику повторних кардіocerebrovasкулярних подій (повторний інфаркт,

ішемічний інсульт, декомпенсація серцевої недостатності та серцево-судинна смерть). За даними міжнародних реєстрів, протягом першого року після ІМ комбінований ризик несприятливих подій перевищує 10 %, а протягом наступних п'яти

років становить 20–25 % навіть за суворого дотримання стандартної терапії [7, 12].

Постінфарктне ремоделювання є системним процесом, що виходить за межі перебудови міокарда й супроводжується активацією прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ )), що персистує, дисфункцією ендотелію, змінами в системі фібринолізу (підвищення рівня інгібітора активатора плазміногену-1 (РАІ-1), зменшення вмісту інгібітора фібринолізу, що активується тромбінами (ТАФІ)) та дисбалансом матриксних металопротеїназ (ММП-2, ММП-9) [11]. Підвищена активність ММП-2 і ММП-9 асоціюється з деградацією позаклітинного матриксу, ремоделюванням лівого шлуночка та підвищеною вразливістю атеросклеротичних бляшок, що збільшує ризик повторних подій [20]. З огляду на це актуальним є пошук терапевтичних стратегій, здатних модифікувати зазначені патофізіологічні каскади. Антагоністи рецепторів ангіотензину II (ARB), зокрема лозартан, завдяки блокаді АТ1-рецепторів пригнічують активацію NF- $\kappa$ B, зменшують продукцію прозапальних цитокінів, знижують оксидативний стрес і можуть регулювати експресію ММП. Експериментальні дослідження показали, що лозартан значно пригнічує активність ММП-9, тоді як вплив на ММП-2 є менш виразним і менш вивченим [10, 13].

Модуляція ММП-2/ММП-2 потенційно сприяє стабілізації атеросклеротичних бляшок, обмеженню дилатації лівого шлуночка та зменшенню ризику повторних подій. Таким чином, вивчення впливу лозартану на динаміку цих біомаркерів у пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС), генералізованим атеросклерозом та давнім ІМ сприятиме оптимізації стратегії вторинної профілактики і може мати важливе прогностичне значення для персоналізованого підходу до лікування.

**Мета роботи** — оцінити ефективність додавання лозартану до стандартної терапії у пацієнтів після перенесеного інфаркту міокарда з ІХС та полівазкулярним атеросклерозом у межах багатокомпонентної стратегії вторинної профілактики протягом 4-місячного курсу лікування.

## Матеріали та методи

Проспективне відкрите порівняльне паралельне клінічне дослідження проведено в Комунальному некомерційному підприємстві «Київська міська клінічна лікарня № 12» у період із листопада 2023 р. до листопада 2024 р. При проведенні дослідження дотримувалися принципів Гельсінської декларації (Всесвітня медична асоціація, 2013) та вимог етичного комітету Національного

медичного університету імені О.О. Богомольця. Протокол дослідження був розглянутий та затверджений місцевим етичним комітетом. Письмова інформована згода отримана від усіх учасників дослідження.

У дослідження було залучено 59 пацієнтів із підтвердженим діагнозом ІМ. Усі пацієнти перебували в хронічній фазі захворювання (від 1 до 7 років після ІМ). Період спостереження становив 4 міс і передбачав два візити: первинне обстеження — у перші години після госпіталізації та по завершенні курсу терапії.

Пацієнтів розподілили на дві порівнянні за основними характеристиками групи: контрольна група отримувала стандартну терапію відповідно до чинних національних клінічних протоколів, пацієнти експериментальної групи — додатково лозартан у дозі 50 мг, яку індивідуально титрували.

*Критерії залучення:*

- вік  $\geq$  60 років;
- стабільна ІХС (зокрема постінфарктний кардіосклероз);
- перенесений ІМ у період від 12 міс до 7 років до залучення в дослідження;
- підтвердження ІМ за даними виписки;
- генералізований атеросклероз (товщина інтима-медіа  $\geq$  1,2 мм, наявність атеросклеротичних бляшок або стеноз  $\geq$  30 % у 2 судинних басейнах або більше);
- хронічна серцева недостатність не вище II функціонального класу за NYHA (New York Heart Association Functional Classification);
- стабільний клінічний стан;
- можливість дотримання протоколу дослідження;
- підписана інформована згода.

*Критерії вилучення:*

- гостре порушення мозкового кровообігу;
- вроджені або набуті вади серця;
- кардіоміопатії;
- неішемічні ураження міокарда;
- фібриляція/тріпотіння передсердь, що персистує;
- серцева недостатність III–IV функціонального класу за NYHA;
- гематологічні захворювання, коагулопатії, анемія, тромбофілія;
- тяжка венозна недостатність;
- цукровий діабет 1 або 2 типу;
- недавні травми, хірургічні втручання або кровотечі;
- хронічні захворювання печінки з порушенням її функції;
- хронічна ниркова недостатність;
- активні інфекційні захворювання;
- зловживання психоактивними речовинами;

- імуносупресивна терапія протягом останніх 3 міс;
- вік < 60 років.

Дослідження проводили за чітко структурованим планом, що передбачав етап скринінгу пацієнтів на відповідність критеріям залучення/вилучення, рандомізацію з урахуванням клініко-демографічного балансу, первинне обстеження учасника (клінічна оцінка, ехокардіографія, доплерографія судин, холтерівський моніторинг, лабораторне визначення запальних, гемостатичних і ремодельовальних біомаркерів).

Протягом наступних 4 міс пацієнти отримували стандартну терапію (з лозартаном або без нього). Потім здійснювали повторну оцінку за аналогічним протоколом.

*Інструментальні методи дослідження:* доплерографію та ехокардіографічні дослідження проводили з використанням системи Hitachi Ltd, Aloka, Arietta S-70 (Японія). Методика відповідає рекомендаціям Society for Vascular Ultrasound (SVU) Professional Performance Guidelines [19]. Добове холтерівське моніторування виконували на апараті SDM3 («ІКС-Техно», Україна) з використанням стандартизованих методів аналізу даних.

*Лабораторні дослідження* передбачали забір венозної крові одразу після госпіталізації та повторно через 4 міс. Отриману плазму центрифугували при 900 g протягом 40 хв і зберігали за температури  $-20^{\circ}\text{C}$ . Концентрації TAFI, PAI-1, ММР-2, ММР-9, ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  у плазмі визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням комерційних тест-систем виробництва Santa Cruz Biotechnology (США) відповідно до методики, описаної S. Audin [1]. Ліпідний профіль (загальний холестерин (ЗХС), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди (ТГ)) оцінювали стандартним ензиматичним методом.

*Статистичний аналіз* проводили за допомогою стандартного програмного забезпечення SPSS версії 21.0 (SPSS, Inc., США) та GraphPad Prism версії 6.0 (GraphPad Software, Inc., США). Кількісні змінні представлені у вигляді середнього арифметичного значення та стандартного відхилення ( $M \pm SD$ ). Для доведення гіпотези нормального розподілу використовували одновибірковий тест Колмогорова—Смирнова. Зміни результатів порівнювали за допомогою парного вибіркового t-тесту Стьюдента (внутрішньогруповий аналіз). Для виявлення будь-яких відмінностей між двома групами після втручання використовували коваріаційний аналіз (ANCOVA) з урахуванням вихідних показників і чинників, що впливають на

результат (міжгруповий аналіз). Статистично значущими вважали результати при  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

Середній вік пацієнтів становив ( $74,6 \pm 6,4$ ) року в групі стандартної терапії та ( $75,1 \pm 6,2$ ) року в групі лозартану. У загальній вибірці переважали чоловіки (53,3 %). Не виявлено клінічно чи статистично значущих відмінностей між групами за віком, співвідношенням статей, тривалістю післяінфарктного періоду, поширеністю артеріальної гіпертензії та вихідними показниками ліпідного профілю, що підтверджує порівнянність груп і коректність подальшого аналізу.

Протягом 4-місячного періоду спостереження в обох групах лікування відзначалася узгоджена позитивна динаміка ліпідного спектра, що підтверджує ефективність використаної стратегії вторинної профілактики. Рівень ЗХС знизився суттєво та майже однаково в обох групах: на 18,9 % у пацієнтів, які отримували стандартну терапію, та на 20,5 % у групі з додаванням лозартану, що свідчить про виразний гіполіпідемічний ефект (табл. 1, рис. 1). Також відзначено зменшення вмісту тригліцеридів на 23,6 і 18,6 % відповідно, що відображує поліпшення метаболічного контролю. Аналіз ліпопротеїнів виявив, що рівень ЛПВГ зріс на 23,1 % у групі стандартної терапії ( $p = 0,185$ ), що узгоджується з потенційним підсиленням зворотного транспорту холестерину, тоді як у групі лозартану спостерігалось помірне зниження на 9,8 % ( $p = 0,199$ ). Також зареєстровано зменшення вмісту ЛПНГ в обох групах, більш виразне при стандартній терапії (26,6 та 6,9 %,  $p = 0,327$ ). Отримані результати свідчать про поліпшення ліпідного профілю, з домінуючим зниженням ЛПНГ у пацієнтів, які отримували стандартну терапію.

Для з'ясування того, чи сприяє додавання лозартану додатковій модуляції запального каскаду, було проаналізовано динаміку ключових прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ ) в обох групах. Результати продемонстрували значуще зменшення рівнів цитокінів, що свідчить про пригнічення хронічного судинного запалення (табл. 2, рис. 2).

У групі стандартної терапії концентрація ФНП- $\alpha$  знизилася з ( $6,97 \pm 0,39$ ) до ( $5,23 \pm 0,41$ ) пг/мл, тоді як у пацієнтів, які отримували лозартан, — з ( $6,92 \pm 0,41$ ) до ( $4,62 \pm 0,47$ ) пг/мл. Додавання лозартану до стандартної терапії асоціювалося зі статистично значущо більшим зниженням рівня цього цитокіну ( $p = 0,031$ ). Це свідчить про підсилений ефект комбінації, що можна пояснити блокадою АТ<sub>1</sub>-рецепторів і зниженням активації NF- $\kappa$ B, які відіграють ключову роль у регуляції синтезу ФНП- $\alpha$ .

Таблиця 1. Зміна ліпідограми під впливом лікування (M ± SD)

Показник	Група стандартного лікування (n = 29)	P <sub>1</sub>	Лозартан (n = 30)	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
ЗХС, ммоль/л						
• Вихідний рівень	5,02 ± 1,25		4,82 ± 1,21		0,599	
• Після лікування	4,07 ± 0,84	< 0,001	3,83 ± 0,73	< 0,001		
• Середні зміни	-0,95 ± 0,95		-0,98 ± 0,92			0,913
ТГ, ммоль/л						
• Вихідний рівень	2,25 ± 0,91		2,1 ± 1,1		0,630	
• Після лікування	1,72 ± 0,47	< 0,001	1,71 ± 0,74	0,075		
• Середні зміни	-0,53 ± 0,63		-0,39 ± 0,92			0,571
ЛПВГ, ммоль/л						
• Вихідний рівень	1,08 ± 0,29		1,02 ± 0,52		0,170	
• Після лікування	1,33 ± 0,81	0,185	0,9 ± 0,39	0,199		
• Середні зміни	0,24 ± 0,8		0,12 ± 0,42			0,556
ЛПНГ, ммоль/л						
• Вихідний рівень	2,71 ± 1,02		2,9 ± 1,6		0,664	
• Після лікування	1,99 ± 1,43	0,035	2,7 ± 1,21	0,646		
• Середні зміни	-0,72 ± 1,42		-0,19 ± 0,95			0,327

Примітка. p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub> — різниця між групами стандартного лікування та лозартану до та після втручання (внутрішньогруповий аналіз); p<sub>3</sub> — відмінності між вихідними характеристиками груп стандартного лікування та лозартану; p<sub>4</sub> — різниця між групами протягом дослідження (міжгруповий аналіз ANCOVA). Значущість установлена при p < 0,05. Так само в табл. 2—4.

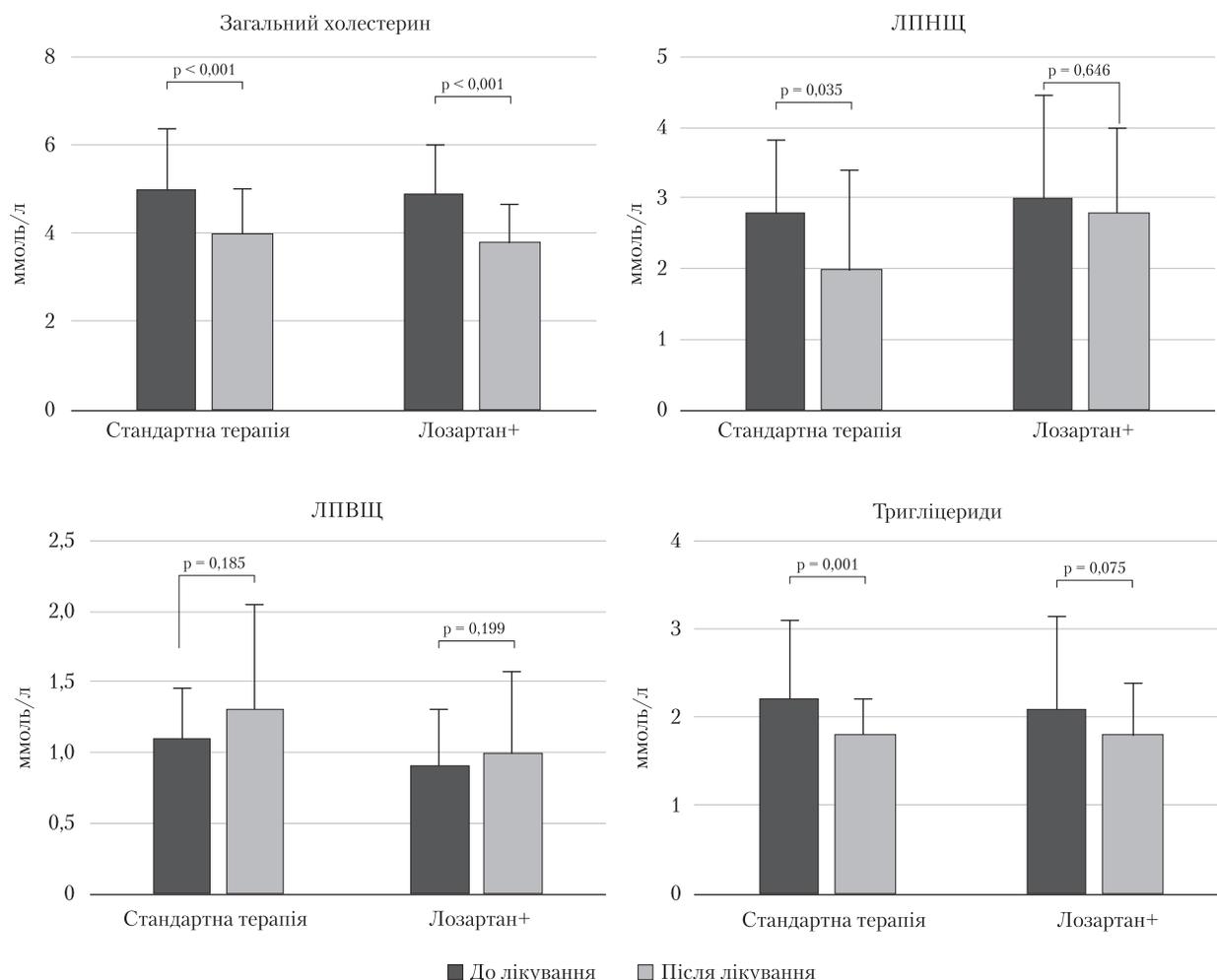


Рис. 1. Рівень показників ліпідного профілю до та після лікування

Таблиця 2. Динаміка вмісту прозапальних маркерів, пг/мл ( $M \pm SD$ )

Показники	Група стандартного лікування (n = 29)	p <sub>1</sub>	Лозартан (n = 30)	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	p <sub>4</sub>
<b>ФНП-α</b>						
• Вихідний рівень	6,97 ± 0,39		6,92 ± 0,41		0,722	
• Після лікування	5,23 ± 0,14	< 0,001	4,38 ± 0,87	< 0,001		
• Середні зміни	-1,74 ± 1,15		-2,54 ± 1,12			0,031
<b>ІЛ-1β</b>						
• Вихідний рівень	6,32 ± 0,48		6,21 ± 0,36		0,417	
• Після лікування	5,0 ± 1,07	< 0,001	4,27 ± 0,78	< 0,001		
• Середні зміни	-1,31 ± 1,18		-1,93 ± 0,95			0,077

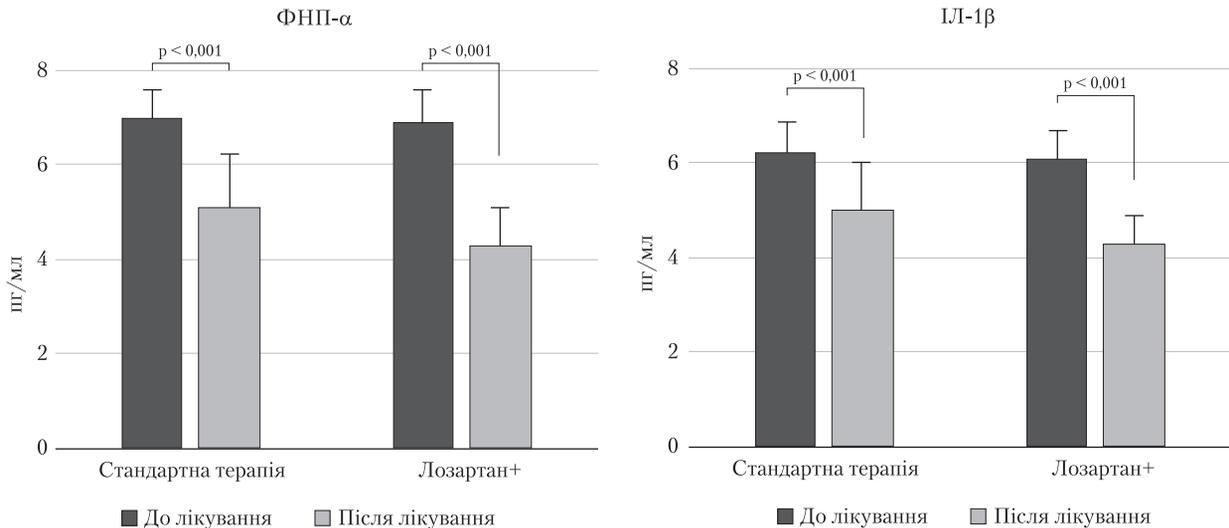


Рис. 2. Рівень прозапальних маркерів до та після лікування

Щодо ІЛ-1β виявлено аналогічну динаміку: у групі стандартної терапії його рівень зменшився з (6,32 ± 0,48) до (5,01 ± 0,57) пг/мл, тоді як у групі лозартану — з (6,28 ± 0,36) до (4,21 ± 0,55) пг/мл. Така різниця може свідчити про вплив лозартану на механізми активації інфламасоми та глибшу модуляцію прозапальної відповіді.

Варто уваги, що зниження рівня прозапальних маркерів відбувалося одночасно зі зменшенням вмісту атерогенних фракцій ліпідів, що підсилює концепцію єдиного патофізіологічного ланцюга «ліпідне навантаження — запальна активація — судинне ремоделювання».

Повна динаміка показників, що наведена у табл. 2 та візуалізована на рис. 2, чітко показує більш виражене зниження ФНП-α та ІЛ-1β у пацієнтів, які отримували лозартан у складі комбінованої терапії.

Також було досліджено, як лікування впливає на систему фібринолізу, адже саме дисбаланс у ній часто підтримує резидуальний тромбогенний ризик у пацієнтів після ІМ.

Установлено зростання вмісту TAFI в обох групах: із (2,75 ± 0,58) до (4,53 ± 0,61) мкг/мл

у групі стандартної терапії ( $p < 0,001$ ) та з (3,05 ± 0,52) до (4,70 ± 0,38) мкг/мл у групі лозартану ( $p < 0,001$ ). Це свідчить про відновлення антифібринолітичного резерву, що важливо для стабілізації системи гемостазу. Цікаво, що показники після лікування були дещо вищими в пацієнтів, які отримували лозартан, що можна розцінювати як потенційну перевагу комбінованої терапії, навіть якщо статистично відмінності не досягли рівня значущості в міжгруповому аналізі ( $p = 0,582$ ). Концентрація PAI-1 закономірно зменшувалася в обох групах: з (5,33 ± 0,46) до (3,24 ± 0,53) нг/мл ( $p < 0,001$ ) у групі стандартної терапії та з (5,30 ± 0,49) до (3,41 ± 0,71) нг/мл ( $p < 0,001$ ) у групі лозартану. Проте, як і у випадку TAFI, зміни цього показника в міжгруповому аналізі були статистично незначущі ( $p = 0,454$ ). Така динаміка вказує на зниження протромботичного потенціалу та фізіологічнішу роботу фібринолітичної системи (рис. 3).

Загалом отримані результати демонструють, що обидві стратегії лікування ефективно коригують дисбаланс фібринолізу, а додавання лозартану формує тенденцію до повнішого відновлен-

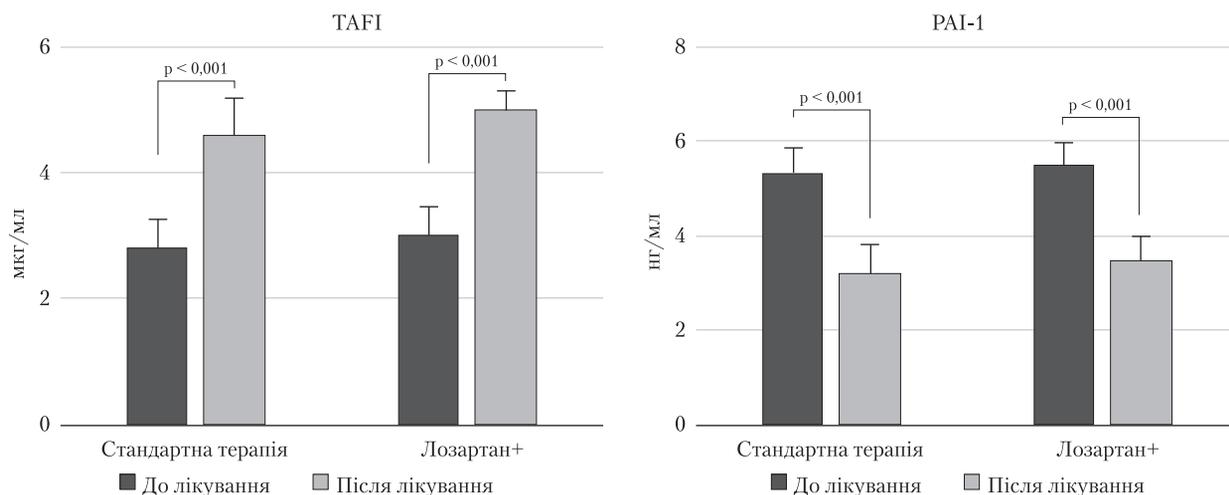


Рис. 3. Рівень TAFI та PAI-1 до та після лікування

Таблиця 3. Динаміка вмісту маркерів активації протеолітичного каскаду (M ± SD)

Показник	Група стандартного лікування (n = 29)	p <sub>1</sub>	Лозартан (n = 30)	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	p <sub>4</sub>
TAFI, мкг/мл						
• Вихідний рівень	2,75 ± 0,58	< 0,001	3,05 ± 0,52	< 0,001	0,104	
• Після лікування	4,53 ± 0,61		4,7 ± 0,38			
• Середні зміни	1,77 ± 0,85		1,65 ± 0,57			0,582
PAI-1, нг/мл						
• Вихідний рівень	5,33 ± 0,46	< 0,001	5,3 ± 0,49	< 0,001	0,922	
• Після лікування	3,24 ± 0,53		3,41 ± 0,7			
• Середні зміни	-2,08 ± 0,61		-1,9 ± 0,93			0,454

ня цього механізму. Синхронна нормалізація вмісту TAFI та зниження рівня PAI-1 може мати довгострокове клінічне значення, зокрема щодо профілактики повторних тромботичних подій (табл. 3).

У пацієнтів, які отримували лише стандартну терапію, рівень ММП-2 знижувався незначно ( $p = 0,354$ ). У групі комбінованої терапії з додаванням лозартану також спостерігалася тенденція до зменшення вмісту цього маркера ( $p = 0,099$ ), але міжгрупові відмінності не були статистично значущими. Такий результат узгоджується з відомими даними про повільніший характер змін рівня ММП-2, що бере участь у ремоделюванні інтими й медії та зазвичай потребує тривалішого періоду спостереження для фіксації клінічно значущих зрушень.

Щодо рівня ММП-9 виявлено статистично значуще зниження в обох групах ( $p < 0,001$  для внутрішньогрупового аналізу), причому в пацієнтів, які отримували лозартан, воно було виразнішим. Міжгруповий аналіз із використанням ANCOVA підтвердив статистично значущу різницю на користь комбінованої терапії ( $p = 0,030$ ). Більш різке зниження рівня ММП-9 у групі

лозартану (рис. 4) свідчить про виразний вплив РААС-блокади на зменшення протеолітичної активності.

Таким чином, з усіх досліджуваних маркерів протеолітичної активності найінформативнішим була ММП-9, зниження рівня якої може відображувати зменшення деградації позаклітинного матриксу й потенційну стабілізацію атеросклеротичних бляшок. Тенденція до зниження ММП-2, попри відсутність статистичної значущості, вказує на можливий позитивний вплив комбінованої терапії на тривалі процеси ремоделювання судинної стінки. Отримані результати свідчать про те, що додавання лозартану до стандартного лікування може сприяти зниженню протеолітичного навантаження, уповільненню прогресування атеросклерозу та зменшенню ризику дестабілізації бляшок у пацієнтів після ІМ (табл. 4).

Отримані результати свідчать про узгоджені зміни відразу кількох ключових патофізіологічних ланок у стабільних пацієнтів із ІХС, генералізованим атеросклерозом та перенесеним понад 12 міс тому ІМ. Відзначено значуще поліпшення ліпідного профілю, зменшення концентрацій прозапальних цитокінів, нормалізацію системи

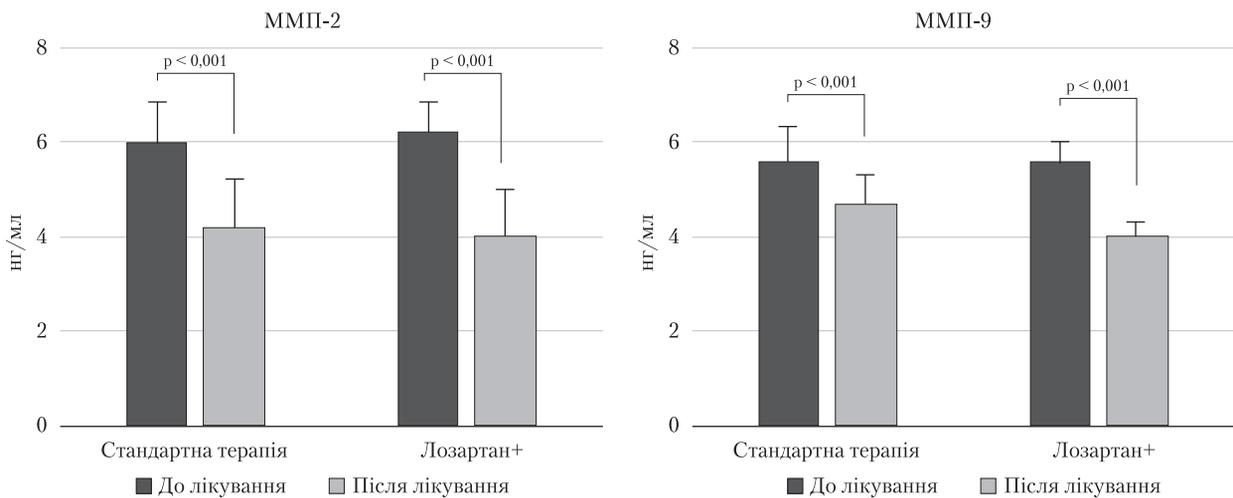


Рис. 4. Рівень ММП-2 та ММП-9 до та після лікування

Таблиця 4. Динаміка вмісту матричних металопротеїназ, нг/мл ( $M \pm SD$ )

Показник	Група стандартного лікування (n = 29)	p <sub>1</sub>	Лозартан (n = 30)	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	p <sub>4</sub>
<b>ММП-2</b>						
• Вихідний рівень	6,06 ± 0,72	< 0,001	6,24 ± 0,46	< 0,001	0,354	
• Після лікування	4,44 ± 0,77		4,13 ± 0,83			
• Середні зміни	-1,62 ± 0,77		-2,1 ± 1,01			0,099
<b>ММП-9</b>						
• Вихідний рівень	5,66 ± 0,76	< 0,001	5,65 ± 0,39	< 0,001	0,990	
• Після лікування	4,69 ± 0,54		4,12 ± 0,44			
• Середні зміни	-0,96 ± 0,88		-1,53 ± 0,70			0,030

фібринолізу та зниження рівня маркерів протеолітичної активності. Усі ці зміни вказують на зменшення залишкового ризику за межами ліпідного контролю, що є основною проблемою сучасної вторинної профілактики.

Поліпшення ліпідного профілю (зниження рівня ЗХС, ЛПНЩ і ТГ та збільшення вмісту ЛПВЩ) створює сприятливе метаболічне тло, що знижує стимуляцію ендотелію та макрофагів окисдованими ліпопротеїнами, зменшуючи активацію прозапальних каскадів. Відзначено статистично значуще зниження рівнів ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ , більш виразне при додаванні лозартану, що узгоджується з механізмом блокади АТ1-рецепторів. Ангіотензин ІІ, активуючи АТ1-рецептори, стимулює продукцію прозапальних цитокінів через NF- $\kappa$ B і ROS-залежні шляхи. Інгибування цього процесу лозартаном пригнічує транскрипцію ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  і модифікує прозапальне мікросередовище. Цей ефект підтверджений у клінічних й експериментальних роботах, зокрема в дослідженні В. Schieffer та співавторів [17], де продемонстровано, що блокада АТ1-рецепторів знижує вміст ММП-9 і прозапальних

цитокінів у пацієнтів з ішемічною дисфункцією міокарда.

Показовими також є зміни в системі фібринолізу. Установлено значуще зростання вмісту ТАІІ та зниження рівня РАІ-1, що відображує відновлення рівноваги між профібринолітичними та антифібринолітичними механізмами. Відомо, що висока концентрація РАІ-1 асоціюється з підвищеним ризиком повторних подій після ІМ, тому її зниження можна розглядати як зменшення тромбогенного потенціалу. Підвищення вмісту ТАІІ у поєднанні зі зменшенням рівня РАІ-1, імовірно, відображує регуляцію фібринолізу в бік фізіологічного рівня, а не патологічну антифібринолітичну активацію, що відповідає даним сучасних досліджень у пацієнтів із хронічною ІХС [14]. Вартий уваги той факт, що саме лозартан продемонстрував виразнішу тенденцію до відновлення цього балансу порівняно з іншими блокаторами АТ1-рецепторів. Лозартан утворює активний метаболіт EXP3174, який має високу афінність до АТ1-рецепторів і триваліший біологічний ефект [2, 21]. Крім того, він є єдиним блокатором рецепторів ангіотензину ІІ (БРА) з доведеним

урикозуричним ефектом, який асоціюється зі зменшенням оксидативного стресу й прозапальної активації, що додатково пом'якшує вплив ангіотензину II на судини. Ці фармакодинамічні особливості можуть пояснювати дещо глибшу модуляцію фібринолітичних показників і прозапальних маркерів саме при застосуванні лозартану, а не інших БРА, що підтверджено в порівняльних клінічних спостереженнях.

Найпоказовішими в нашому дослідженні є дані щодо ММП-9 та ММП-2, оскільки вони відображують ключові процеси ремоделювання судинної стінки та залишкового запального ризику. Дедалі частіше ММП-9 (gelatinase B) розглядають як центральний маркер активного запалення й вразливості атеросклеротичної бляшки. Її підвищений рівень у плазмі асоціюється з прогресуванням «несприятливих» (adverse) бляшок і резидуальною запальною активністю в стабільних пацієнтів з ІХС [4]. Узагальнення клінічних даних підтверджує, що ММП-9 є незалежним предиктором повторних подій і може розглядатись як сурогатний маркер активного атеросклеротичного процесу [3]. Підтвердження каузальної ролі ММП-9 надали сучасні генетичні підходи: менделівська рандомізація показала, що підвищений рівень циркулюючої ММП-9 має прямий причинний зв'язок із розвитком коронарного атеросклерозу [9]. Сучасні просторові транскриптомні підходи доповнили цю картину: ММП-9 експресується в «гарячих зонах» запалення бляшки, зокрема в плечових ділянках, що корелює з нестабільністю і ризиком розриву [5, 6]. Клінічні спостереження показали, що підвищення вмісту ММП-9 як у плазмі, так і локально в бляшках асоціюється з наявністю симптоматичних уражень та майбутніми подіями [15, 18]. Таким чином, накопичені дані свідчать про те, що ММП-9 може бути не лише біомаркером запалення, а й потенційною терапевтичною мішенню.

На відміну від ММП-9 ММП-2 (gelatinase A) має «повільнішу» динаміку. Вона задіяна в процесах ремоделювання інтими й медії та перебуває міокарда після ішемічного ушкодження. Залежно від контексту підвищення рівня ММП-2 може мати як негативне прогностичне значення (підсилення ремоделювання та прогресування атеросклерозу), так і бути частиною адаптивної репарації, спрямованої на відновлення тканини [16]. Тому в стабільних пацієнтів після ІМ плазмовий рівень ММП-2 змінюється поступово. Це пояснює, чому в нашій когорті виявлено виразне зниження вмісту ММП-9 і лише тенденцію до зменшення для ММП-2.

Механістично такі результати узгоджуються з біологією ангіотензину II—AT1—NF-κB-каскаду.

Ангіотензину II активує AT1-рецептор, стимулює NF-κB-залежну транскрипцію ММП-9, підсилює NADPH-оксидазозалежний оксидативний стрес і збільшує продукцію реактивних форм кисню (ROS), що сприяє секреції ММП-9 макрофагами та нейтрофілами [8]. Блокада AT1-рецептора лозартаном гальмує ці сигнальні шляхи, знижуючи транскрипцію ММП-9 і нормалізуючи рівень оксидативного стресу. Активний метаболіт лозартану EXP3179 специфічно інгібує протеїнкіназу C (PKC)-залежну активацію NADPH-оксидази та пригнічує секрецію ММП-9 у фагоцитарних клітинах, створюючи прямий зв'язок між антиоксидантним ефектом і зменшенням протеолітичної агресії [8].

Таким чином, зниження ММП-9 у нашій когорті є не лише логічним із погляду біології, а й клінічно значущим, оскільки може бути сурогатним маркером стабілізації бляшки та зниження ризику повторних подій. Водночас тенденцію до зміни вмісту ММП-2 можна розглядати як відображення повільних структурних процесів, для об'єктивізації яких слід використовувати довші періоди спостереження.

Сумарна відповідь, яку ми спостерігаємо, — поліпшення ліпідного профілю, зниження рівня прозапальних цитокінів, пригнічення ММП-9 (з наміченою динамікою ММП-2) та відновлення фібринолітичного балансу чинить багаторівневу протективну дію на судинну стінку й потенційно знижує залишковий ризик у постінфарктних пацієнтів.

Отримані дані слід інтерпретувати з урахуванням певних обмежень: обмежений розмір вибірки, короткий (4-місячний) період спостереження, відсутність візуалізаційних показників стабілізації бляшок і даних про тканинні інгібітори ММП (TIMP). Проте вони відкривають перспективу для подальших досліджень — багатопланових рандомізованих контрольованих досліджень із довшим наглядом, візуалізацією судинної стінки, оцінкою активності ММП/TIMP і стратифікацією пацієнтів за вихідним рівнем запалення.

## Висновки

У стабільній постінфарктній когорті додавання лозартану до стандартної терапії супроводжується системною багаторівневою модуляцією патофізіологічних каскадів, що визначають залишковий ризик. Зниження рівнів ФНП-α та ІЛ-1β ( $p < 0,001$ ) вказує на гальмування NF-κB-опосередкованої активації та зменшення ендотеліальної дисфункції, що відображує зниження прозапального тла. Виразне зменшення вмісту ММП-9 ( $p < 0,001$ ) і тенденція до зниження рівня ММП-2

( $p = 0,09$ ) свідчать про зменшення протеолітичного тиску на позаклітинний матрикс та можуть бути маркером стабілізації фіброзної капсули атеросклеротичних бляшок. Паралельне зниження рівня PAI-1 ( $p < 0,05$ ) і підвищення вмісту TAFI ( $p < 0,05$ ) узгоджується з нормалізацією фібринолітичного балансу та потенційним зменшенням тромботичної готовності судинного русла. Сукупність цих змін відображує інтегрований ефект комбінованої терапії: поліпшення ліпідного профілю, пригнічення запальної активації, коригування протеолітичних і фібринолітичних процесів. Таку відповідь можна розглядати як сурогатну ознаку стабілізації судинної стінки та зниження ризику повторних кардіocerebrovаскулярних подій. Ефект лозартану доповнює плейотропні властивості статинів, підтверджуючи доцільність багатокомпонентних стратегій вторинної профілактики у цієї категорії пацієнтів.

Отримані нами результати узгоджуються з клінічними та експериментальними даними про

роль РААС-модуляції в корекції запальних та протеолітичних каскадів і розширюють їх, оскільки отримані в стабільній когорті пацієнтів після ІМ.

Незважаючи на обмеження, зокрема відносно невелику вибірку та відсутність візуалізаційних кінцевих точок, отримані дані можуть слугувати підґрунтям для майбутніх багатоцентрових досліджень із довшим періодом спостереження та розширеним набором біомаркерів, зокрема з оцінкою співвідношення MMP-9/TIMP-1, та інструментальними методами оцінки стабільності атеросклеротичних бляшок.

**Перспективи подальших досліджень:** проведення тривалих клінічних досліджень для підсилення доказової бази ефективності лозартану, визначення оптимальних схем лікування, розширення панелі біомаркерів та розробки комбінованих терапевтичних підходів для підвищення ефективності вторинної профілактики кардіocerebrovаскулярних та цереброваскулярних подій.

**Фінансування.** Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри.

**Етичні аспекти.** Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації (Всесвітня медична асоціація, 2013) та з дотриманням вимог Комісії з питань етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Протокол дослідження було розглянуто та схвалено локальним комітетом з питань етики. Письмова інформована згода була отримана від усіх учасників до їхнього включення в дослідження.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** усі автори здійснили суттєвий внесок у формування концепції та дизайну дослідження, виконали аналіз літератури, інтерпретацію отриманих даних та підготовку рукопису. Усі автори провели критичне наукове рецензування тексту з огляду на його змістовну значущість та надали остаточне схвалення версії, поданої до публікації.

## Список літератури

- Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*. 2015 Oct;72:4-15. doi: 10.1016/j.peptides.2015.04.012. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25908411.
- Bradstreet DC, Berman RS, Jallard N, Saenz A, Weidler DJ. Pharmacodynamic activity of intravenous E-3174, an angiotensin II antagonist, in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1994 Dec;7(12):1035-40. doi: 10.1093/ajh/7.12.1035. PMID: 7702795.
- Bräuninger H, Krüger S, Bacmeister L, et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2023 May 9;118(1):18. doi: 10.1007/s00395-023-00987-2. PMID: 37160529.
- Caselli C, Di Giorgi N, Ragusa R, et al. Association of MMP9 with adverse features of plaque progression and residual inflammatory risk in patients with chronic coronary syndrome (CCS). *Vascul Pharmacol*. 2022 Oct;146:107098. doi: 10.1016/j.vph.2022.107098. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36100166.
- Chen R, Zhang H, Tang B, et al. Macrophages in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 May 31;9(1):130. doi: 10.1038/s41392-024-01840-1. PMID: 38816371; PMID: PMC11139930.
- Cole JE, Monaco C. Spatial transcriptomics: a new frontier in atherosclerosis research? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024 Nov;44(11):2291-3. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.321652. Epub 2024 Oct 23. PMID: 39441914.
- Del Monte-Nieto G, Fischer JW, Gorski DJ, Harvey RP, Kovacic JC. Basic biology of extracellular matrix in the cardiovascular system. Part 1/4: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 5;75(17):2169-88. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.024. PMID: 32354384; PMID: PMC7324287.
- Fortuño A, Bidegain J, Robador PA, et al. Losartan metabolite EXP3179 blocks NADPH oxidase-mediated superoxide production by inhibiting protein kinase C: potential clinical implications in hypertension. *Hypertension*. 2009 Oct;54(4):744-50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129353. Epub 2009 Aug 17. Erratum in: *Hypertension*. 2010 Jul;56(1):e17. PMID: 19687351.
- Giannarelli C. Single-point vulnerabilities in atherosclerotic plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Jun 13;81(23):2228-30. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.001. PMID: 37286251.
- Guo YS, Wu ZG, Yang JK, Chen XJ. Impact of losartan and angiotensin II on the expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in rat vascular smooth muscle cells. *Mol Med Rep*. 2015 Mar;11(3):1587-94. doi: 10.3892/mmr.2014.2952. Epub 2014 Nov 14. PMID: 25405958; PMID: PMC4270314.
- He W, Chen P, Chen Q, Cai Z, Zhang P. Cytokine storm: behind the scenes of the collateral circulation after acute myocardial infarction. *Inflamm Res*. 2022 Nov;71(10-11):1143-58. doi: 10.1007/s00011-022-01611-0. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35876879; PMID: PMC9309601.
- Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail*. 2021 Feb;8(1):222-37. doi: 10.1002/ehf2.13144. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33319509; PMID: PMC7835562.
- Liang C, Wu ZG, Ding J, et al. Losartan inhibited expression of matrix metalloproteinases in rat atherosclerotic lesions and angiotensin II-stimulated macrophages. *Acta Pharmacol Sin*. 2004 Nov;25(11):1426-32. PMID: 15525463.
- Marinšek M, Sinkovič A. Ramipril and losartan exert a similar long-term effect upon markers of heart failure, endogenous fibrinolysis, and platelet aggregation in survivors of ST-elevation myocardial infarction: a single centre randomized trial. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9040457. doi: 10.1155/2016/9040457. Epub 2016 Mar 15. PMID: 27064499; PMID: PMC4811062.
- Nishiguchi T, Tanaka A, Taruya A, et al. Local matrix

- metalloproteinase 9 level determines early clinical presentation of ST-segment-elevation myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016 Dec;36(12):2460-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308099. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27687605.
16. Samah N, Ugusman A, Hamid AA, Sulaiman N, Aminuddin A. Role of matrix metalloproteinase-2 in the development of atherosclerosis among patients with coronary artery disease. *Mediators Inflamm.* 2023 Jul 7;2023:9715114. doi: 10.1155/2023/9715114. PMID: 37457745.
  17. Schieffer B, Bünte C, Witte J, et al. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jul 21;44(2):362-8. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.065. PMID: 15261932.
  18. Sundström J, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004 Jun 15;109(23):2850-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000129318.79570.84. Epub 2004 Jun 1. PMID: 15173025.
  19. SVU Professional Performance Guidelines – Society for Vascular Ultrasound [Internet]. [cited 2025 Aug 25]. Available from: [https://www.svu.org/practice-resources/professional-performance-guidelines/?utm\\_source](https://www.svu.org/practice-resources/professional-performance-guidelines/?utm_source).
  20. Taherkhani S, Sheibani M, Mohammadkhanizadeh A, et al. Metalloproteinases (MMPs) in hypertensive disorders: role, function, pharmacology, and potential strategies to mitigate pathophysiological changes. *Front Pharmacol.* 2025 May 26;16:1559288. doi: 10.3389/fphar.2025.1559288. PMID: 40492135; PMCID: PMC12146787.
  21. Wani TU, Mir KB, Raina A, et al. Simultaneous quantification of losartan potassium and its active metabolite, EXP3174, in rabbit plasma by validated HPLC-PDA. *Biomed Chromatogr.* 2023 Aug;37(8):e5645. doi: 10.1002/bmc.5645. Epub 2023 Apr 22.

V.-S.M. Halich, N.M. Kobyljak

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Systemic Modulation of Inflammation and Vascular Remodelling in a Stable Post-Infarction Cohort under the Influence of Losartan

**Objective** – to assess the effectiveness of adding losartan to standard therapy in patients after myocardial infarction with ischaemic heart disease (IHD) and polyvascular atherosclerosis as part of a multi-component secondary prevention strategy over a 4-month treatment course.

**Materials and methods.** A prospective controlled study enrolled 59 patients, divided into two groups: (1) standard therapy (antiplatelet agents, statins, antihypertensive drugs and risk factor management); (2) standard therapy plus losartan. All participants underwent assessment of lipid profile, matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) at baseline and after a 4-month course of therapy.

**Results and discussion.** The addition of losartan to standard therapy in stable post-infarction patients is accompanied by multilevel modulation of inflammatory, proteolytic and fibrinolytic cascades, forming a phenotype of reduced residual vulnerability of the vascular wall. A significant decrease in TNF- $\alpha$  ( $p < 0.001$ ), IL-1 $\beta$  ( $p < 0.001$ ) and MMP-9 levels ( $p < 0.001$ ) was observed, indicating pronounced suppression of pro-inflammatory and proteolytic activity. MMP-2 demonstrated only a trend ( $p = 0.09$ ), which is consistent with its slower remodelling properties. PAI-1 levels decreased ( $p < 0.05$ ), whereas TAFI significantly increased ( $p < 0.05$ ), together reflecting normalisation of the fibrinolytic balance. The totality of these changes underscores the potential of RAAS modulation as a key element of a personalised strategy for secondary prevention of cardiocerebrovascular events.

**Conclusions.** The addition of losartan to standard therapy provides multilevel correction of inflammatory, proteolytic, and fibrinolytic mechanisms, promotes stabilisation of atherosclerotic plaques and forms a phenotype of reduced residual vascular vulnerability, which potentially decreases the risk of recurrent cardiocerebrovascular events.

**Keywords:** ischaemic heart disease, polyvascular atherosclerosis, myocardial infarction, losartan, secondary prevention, MMP-2, MMP-9, IL-1 $\beta$ , PAI-1, TAFI, TNF- $\alpha$ .

### Контактна інформація / Corresponding author

Галіч Вікторія-Світлана Миколаївна, асист. кафедри внутрішньої медицини № 4  
<https://orcid.org/0009-0006-6242-4097>  
 Scopus ID: 59168312500  
 E-mail: hvika00@gmail.com

Стаття надійшла до редакції / Received 04.08.2025.  
 Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 18.09.2025.  
 Стаття опублікована / Published 30.10.2025.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Галіч В-СМ, Кобыляк НМ. Системна модуляція запалення та судинного ремоделювання у стабільній постінфарктній когорті під впливом лозартану. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2025;4:51-60. doi: 10.30978/TB2025-4-51.
- Halich V-SM, Kobyljak NM. [Systemic Modulation of Inflammation and Vascular Remodelling in a Stable Post-Infarction Cohort under the Influence of Losartan]. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine).* 2025;4:51-60. <http://doi.org/10.30978/TB2025-4-51>. Ukrainian.



О.К. Яковенко<sup>1</sup>, О.Я. Дзюблик<sup>2</sup>, Я.О. Дзюблик<sup>2</sup>, Е.М. Ходош<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк

<sup>2</sup> ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

<sup>3</sup> Харківський національний медичний університет

## Шкала радіологічного скринінгу легеневого фіброзу як структурований діагностичний інструмент аналізу радіологічних патернів комп'ютерної томографії при пост-COVID-19 інтерстиційних захворюваннях легень

**Мета роботи** — розробити шкалу радіологічного скринінгу легеневого фіброзу для оцінки радіологічних патернів легеневого фіброзу у пацієнтів з пост-COVID-19 інтерстиційним захворюванням легень та на основі розробленої шкали покращити діагностику легеневого фіброзу.

**Матеріали та методи.** В дослідження увійшли пацієнти ( $n = 257$ ), які перенесли тяжкий COVID-19 в 2020 та 2021 р. та яким був виставлений діагноз постковідного синдрому з проявом пост-COVID-19 інтерстиційного захворювання легень (ПК-ІЗЛ).

**Результати та обговорення.** В 40,8 % випадків ( $n = 105$ , жінок 58 %, чоловіків 42 %, середній вік —  $(62,45 \pm 2,01)$  року) пацієнтам був виставлений діагноз ПК-ІЗЛ з легеним фіброзом за даними комп'ютерної томографії легень високої роздільної здатності в технічному режимі інспіраторної КТ із використанням тонкої колімації (0,6–1,5 мм) без уведення контрастної речовини. Пацієнтам з цієї досліджуваної групи ( $n = 105$ ) на основі розробленої шкали радіологічного скринінгу легеневого фіброзу по локалізації та ідентифікації радіологічних патернів була проведена інтерпретація радіологічних патернів комп'ютерної томографії легень.

Згідно зі структурованим та послідовним аналізом комп'ютерних томограм пацієнтів з ПК-ІЗЛ із установленням легеним фіброзом ( $n = 105$ ), за шкалою радіологічного скринінгу легеневого фіброзу, діагноз був підтверджений лише в 11,43 % випадків на підставі виявлених радіологічних патернів, що може свідчити про гіпердіагностику легеневого фіброзу при цій патології.

**Висновки.** Дана шкала потенційно може бути використана як додатковий діагностичний інструмент пульмонологами та радіологами для встановлення радіологічного діагнозу легеневого фіброзу при ПК-ІЗЛ та інших інтерстиційних захворюваннях легень з проявом легеневого фіброзу, а також як алгоритм дій для програм штучного інтелекту з інтерпретації радіологічних патернів інтерстиційних захворювань легень, проте отримані результати є попередніми та остаточно не підтвердженими.

### Ключові слова

Шкала радіологічного скринінгу легеневого фіброзу, комп'ютерна томографія, пост-COVID-19 інтерстиційні захворювання легень, звичайна інтерстиційна пневмонія, легеним фіброз, ідіопатичний легеним фіброз, штучний інтелект.

Після асоційованої з коронавірусною хворобою-2019 (COVID-19) пневмонії описані стійкі аномалії паренхіми легень, такі як пост-COVID-19-інтерстиційні захворювання легень (ПК-ІЗЛ), при яких на комп'ютерній томограмі спостерігають ознаки, що відповідають легеним фіброзу (ЛФ). Проте виникають труднощі

в розрізненні дійсно незворотного фіброзу, фіброзоподібних і нефіброзних змін, а також у тому, що це може означати в прогнозуванні природного перебігу захворювання [13]. Чинники ризику розвитку фіброзоподібних рентгенологічних аномалій після тяжкого COVID-19 описані не повністю, а ступінь кореляції результатів комп'ю-

терної томографії (КТ) із симптомами та результатами оцінки функції після госпіталізації не з'ясовано. Однак вже через 4 міс після госпіталізації фіброзоподібні зміни спостерігали в 72 % пацієнтів, які перебували на респіраторній підтримці за допомогою штучної вентиляції легень, і в 20 % осіб, яким її не проводили [11].

Ушкодження епітелію та ендотелію відбувається у фазу гострого респіраторного дистрес-синдрому через порушення регуляції вивільнення матричних металопротеїназ, фактора роста ендотелію судин і цитокінів (інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлини- $\alpha$ ), що призводить до гіперплазії пневмоцитів II типу та накопичення фібробластів і міофібробластів із надмірним відкладенням колагену [9]. Легеневий фіброз є визнаним наслідком гострого респіраторного дистрес-синдрому, але його клінічна значущість обговорюється [17]. Під час раннього відновлення після COVID-19 візуально переважає радіологічний патерн (РП) «матового скла», що може свідчити про наявність запального ексудату в альвеолах. З часом спостерігають зменшення виявів за типом «матового скла», підсилення ретикуляції та потовщення міжчасточкових перетинок із розрешенням фіброзних змін до 49-го дня [8]. Загалом «матове скло» та консолідація з двобічним і периферичним поширенням є найтипівішими РП гострої пневмонії, асоційованої з COVID-19. Вони візуалізуються за допомогою КТ або рентгенологічного дослідження грудної клітки [5], що дає змогу пульмонологам припустити наявність інших інтерстиційних захворювань легень (ІЗЛ), які характеризуються запаленням або ЛФ в інтерстиційному просторі, основним наслідком чого є порушення газообміну, що призводить до задишки, зниження толерантності до фізичного навантаження та погіршення якості життя [15].

Пандемія COVID-19 несприятливо вплинула на всі етапи діагностики та лікування ІЗЛ, насамперед це стосується менеджменту пацієнтів з ІЗЛ і COVID-19, оскільки вони сприйнятливіші до інфікування і мають підвищений ризик тяжкого перебігу захворювання та летального наслідку. У тих, хто переніс SARS-CoV-2-інфекцію, залишаються радіологічні аномалії, хоча триває дискусія щодо того, чи справді це ІЗЛ. У деяких пацієнтів COVID-19 виявляє раніше не діагностоване ІЗЛ [13], у деяких випадках після COVID-19 спостерігають прогресування стійкого запального процесу у вигляді ПК-ІЗЛ, що персистує, із переважанням організуючої пневмонії [14] або змінами у вигляді пост-COVID-19-ЛФ [7]. Так, за даними вітчизняного дослідження, у 9,4 % випадків був установлений діагноз ПК-ІЗЛ, з них у 76 %

ПК-ІЗЛ була представлена як окрема респіраторна патологія у вигляді постковідного синдрому після тяжкого перебігу COVID-19, у 16 % — як дебют системного захворювання сполучної тканини після COVID-19, у 8 % — як інші хронічні ІЗЛ, які не були вчасно діагностовані до пандемії COVID-19. При ПК-ІЗЛ РП фіброзоподібних змін установлений у 64 % пацієнтів, формування РП ЛФ, який у деяких випадках був пов'язаний із системним захворюванням сполучної тканини та іншим хронічними ІЗЛ, — у 36 % [1].

Легеневий фіброз має радіологічні КТ-ознаки (ретикуляція, бронхоектази/бронхіолоектази, стільникова легень, РП «матового скла», який менш екстенсивний за ретикуляцію) та характерний для таких ІЗЛ, як ідіопатичний ЛФ (ІЛФ) із РП звичайної інтерстиційної пневмонії (ЗІП), неспецифічна інтерстиційна пневмонія, хронічний гіперсенситивний пневмоніт (ГП), ІЗЛ при автоімунних захворюваннях тощо. Ще до пандемії COVID-19 РП фіброзоподібних змін був описаний при криптогенній організуючій пневмонії у вигляді базальної ретикуляції та порушення архітекτονіки з накладеними альвеолярними помутніннями, які є ознакою того, що в пацієнта може виникнути ЛФ [11]. Поширеність ПК-ЛФ точно не відома, але ранній аналіз даних пацієнтів із COVID-19 після виписки з лікарні свідчить про високий рівень фіброзних порушень. З огляду на те, що масштаби пандемії COVID-19 і кількість осіб у світі, які потребували штучної вентиляції легень, ці зміни в легенях, імовірно, будуть серйозною проблемою [9].

Складність КТ-діагностики ПК-ІЗЛ та інших ІЗЛ полягає у тому, що КТ-зміни дуже схожі при різних інтерстиційних пневмоніях на РП ЛФ, зокрема таких ІЗЛ, як ЗІП при ІЛФ та неспецифічна інтерстиційна пневмонія, що призводить до помилкового встановлення первинного діагнозу ІЗЛ із ЛФ. Наприклад, ІЛФ плутають з гіперсенситивним пневмонітом або навпаки, незважаючи на наявність КТ-відмінностей [12].

Пандемія COVID-19 призвела до дилеми в діагностиці ЛФ при ПК-ІЗЛ. Незважаючи на те, що ЛФ має чіткий РП, має місце гіпердіагностика ЛФ у пацієнтів з ІЗЛ після COVID-19. Виникнення таких помилок зумовлено складністю радіологічної діагностики, а також відсутністю тривалого та комплексного моніторингу за цією групою пацієнтів з ІЗЛ.

**Мета роботи** — розробити шкалу радіологічного скринінгу легеневого фіброзу для оцінки радіологічних патернів звичайної інтерстиційної пневмонії та інших інтерстиційних захворювань легень із патерном легеневого фіброзу, зокрема в пацієнтів з постковідними інтерстиційними захворюван-

нями легень, яким за даними комп'ютерної томографії попередньо був встановлений діагноз легеневого фіброзу; за допомогою розробленої шкали об'єктивізувати радіологічний патерн легеневого фіброзу та поліпшити його діагностику.

### Матеріали та методи

У дослідження було залучено 257 пацієнтів, які перенесли тяжкий COVID-19 у 2020 та 2021 р. та яким був встановлений діагноз постковідного синдрому з виявом ІЗЛ. У 40,8 % випадків ( $n = 105$ , із них 58 % жінок та 42 % чоловіків, середній вік —  $(62,45 \pm 2,01)$  року) діагностовано ПК-ІЗЛ із ЛФ за даними КТ легень високої роздільної здатності в технічному режимі інспіраторної КТ із використанням тонкої колімації ( $0,6\text{--}1,5$  мм) без уведення контрастної речовини.

У ретроспективному аналізі з анамнезу було з'ясовано, що 48 % пацієнтів із ПК-ІЗЛ у гострий період тяжкого COVID-19 перебували на неінвазивній респіраторній підтримці (СРАР), яка, за даними біноміального тесту на рівні значущості 5 %, значуще не вплинула на наявність РП ЛФ та прогресування ПК-ІЗЛ. Наявність радіологічного патерну ЛФ відзначена як у випадках використання СРАР, так і без неї, тому для остаточного висновку про вплив респіраторної підтримки на перебіг цієї патології використано асимптоматичний Т-тест Бернуллі для порівняння ймовірностей успіху в двох незалежних схемах випробувань. Отримане спостережене значення критерію становило 0,55, натомість 5 %-критичне значення розподілу Стьюдента — 2,07, що дало підставу для висновку про відсутність значущого зв'язку між СРАР і наявністю РП ЛФ при ПК-ІЗЛ.

Також у досліджуваній групі пацієнтів із ПК-ІЗЛ не виявлено значущого зв'язку між наявністю РП ЛФ і статтю пацієнтів ( $p = 1,000$ ;  $p = 0,146$  за біноміальним критерієм) та віком ( $p = 0,881$  або  $p = 0,885$  за біноміальним критерієм). Клінічний перебіг ПК-ІЗЛ, окрім радіологічних змін, виявлених при КТ у динаміці, оцінювали за допомогою опитування пацієнтів, показників спірометрії, тесту з 6-хвилинною ходьбою (6МВТ), сатурації. У всіх випадках виявлено рестриктивні зміни при дослідженні спірометрії та зниження толерантності до фізичного навантаження з виникненням задишки, а також зменшення сатурації різного ступеня. Розрахунок коефіцієнта кореляції між показниками форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) та прогресуванням хвороби, між ФЖЄЛ і 6МВТ, між об'ємом форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) та прогресуванням хвороби, між ОФВ<sub>1</sub> і 6МВТ виявив наявність значущих (на рівні 5 %) кореляцій середнього рівня. За до-

помогою тесту Колмогорова—Смирнова встановлено, що показники ФЖЄЛ ( $p = 0,200$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $p = 0,200$ ) і 6МВТ розподілені за нормальним законом, тому для аналізу залежності цих показників від прогресування хвороби використано Т-тест для незалежних нормально розподілених вибірок, який показав, що прогресування хвороби й показники ФЖЄЛ та ОФВ<sub>1</sub> є значуще взаємозалежними на рівні 5 %, тоді як значущої залежності між 6МВТ і прогресуванням хвороби не встановлено. Виявлено, що за відсутності радіологічного патерну ЛФ ймовірність прогресування ПК-ІЗЛ (вибіркова частка 0,13) значуще менша за ймовірність поліпшення клінічного перебігу ПК-ІЗЛ (вибіркова частка 0,87).

Пацієнтам із досліджуваної групи ( $n = 105$ ) на основі розробленої шкали радіологічного скринінгу легеневого фіброзу (ШРСЛФ) за локалізацією (А) та ідентифікацією РП ЛФ (Б) була проведена інтерпретація РП за бальною шкалою (В):

- А. Білатеральне ураження базального інтерстицію (+20 балів), білатеральне, субплевральне ураження периферичного інтерстицію (+20 балів), переважають ураження верхніх відділів інтерстицію (верхівки) (−10 балів), наявне лише одностороннє ураження та/або ураження верхніх відділів інтерстицію (−10 балів);
- Б. Білатеральний патерн ретикуляції (сітчасті зміни) (+20 балів), білатеральні зміни, які нагадують патерн стільникової легені (+10 балів), білатеральний патерн стільникової легені (+20 балів), білатеральний малюнок, подібний до бронхоектаз (+10 балів), білатеральний патерн бронхоектаз (+20 балів), білатеральний патерн консолидації (−10 балів), переважає патерну «матового скла» (−10 балів), наявність патерну емфіземи/емфізематозних кіст/циліндричних бронхоектаз (−10 балів);
- В. Згідно зі структурованим та послідовним аналізом РП із визначенням балів за ШРСЛФ за наявності 60–80 балів може бути діагностований ЛФ, > 80 балів — ЛФ із патерном ЗІП (ІЛФ), 30–60 балів — можливі фіброзоподібні зміни, ЛФ малоімовірний, < 30 балів — ЛФ відсутній.

Оцінку DICOM-файлів КТ легень пацієнтів із ПК-ІЗЛ ( $n = 105$ ) проводили за допомогою програми K-PACS Workstation із пошаровим вивченням зображень у легеневому вікні, послідовним аналізом виявлених РП і визначенням кількості балів за ШРСЛФ (рис. 1).

### Результати та обговорення

Розбіжність між раніше встановленим діагнозом ЛФ та його діагностикою за допомогою ШРСЛФ при ПК-ІЗЛ становила 88,57 % уна-

Радіологічні патерни	Бали	ІЗЛ без легеневого фіброзу < 30 Б
Білатеральне ураження базального інтерстицію	+20	+20
Білатеральне, субплевральне ураження периферичного інтерстицію	+20	+20
Переважають ураження верхніх відділів інтерстицію (верхівки)	-10	-10
Білатеральний патерн ретикуляції	+20	.....
Білатеральні зміни, які нагадують патерн стільникової легені	+10	.....
Білатеральний патерн стільникової легені	+20	.....
Білатеральний малюнок, подібний на бронхоектази	+10	.....
Білатеральний патерн бронхоектазів	+20	.....
Білатеральний патерн консолидації	-10	-10
Переважання патерну матового скла	-10	-10
Наявність патерну емфіземи/емфізематозних кіст/циліндричних бронхоектазів	-10	.....

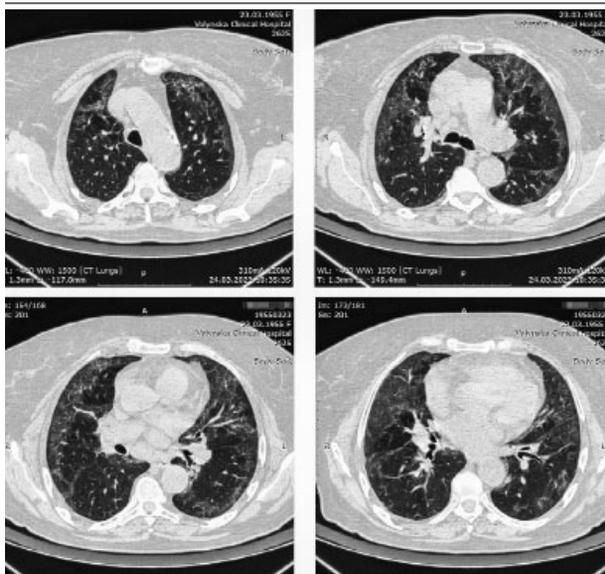


Рис. 1. Пост-COVID-19 ІЗЛ без ЛФ (10 балів)

Радіологічні патерни	Бали	ІЗЛ із фіброзоподібними змінами 30–60 Б
Білатеральне ураження базального інтерстицію	+20	+20
Білатеральне, субплевральне ураження периферичного інтерстицію	+20	+20
Переважають ураження верхніх відділів інтерстицію (верхівки)	-10	-10
Білатеральний патерн ретикуляції	+20	+20
Білатеральні зміни, які нагадують патерн стільникової легені	+10	.....
Білатеральний патерн стільникової легені	+20	.....
Білатеральний малюнок, подібний на бронхоектази	+10	.....
Білатеральний патерн бронхоектазів	+20	.....
Білатеральний патерн консолидації	-10	.....
Переважання патерну матового скла	-10	-10
Наявність патерну емфіземи/емфізематозних кіст/циліндричних бронхоектазів	-10	.....

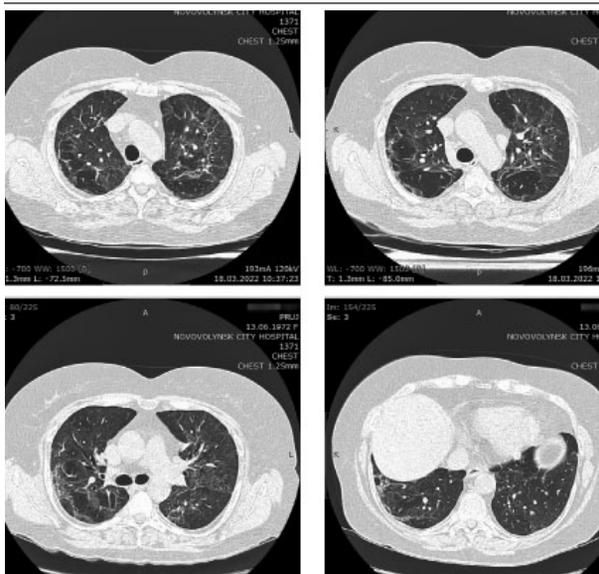


Рис. 2. Пост-COVID-19 ІЗЛ із фіброзоподібними змінами (40 балів)

слідок не підтвердженого ЛФ (рис. 1, 2). Діагноз ЛФ за результатами аналізу з використанням ШРСЛФ був підтверджений лише в 11,43 % (n = 12) випадків на підставі виявлених РП по шкалі від 60 Б до 80 Б (рис. 3–4) та більше, що свідчить про наявність виявленої гіпердіагностики ЛФ при ПК-ІЗЛ. Отримані результати доводять, що ШРСЛФ потенційно можна використовувати як додатковий діагностичний інструмент для пульмонологів та радіологів, а також для розробки алгоритмів штучного інтелекту (ШІ) для встановлення радіологічного діагнозу ЛФ при ПК-ІЗЛ, ЗІП (ІЛФ) та інших

ІЗЛ із виявом ЛФ, але це попередні результати, тому необхідно провести спільні наукові дослідження пульмонологами та радіологами для оцінки позитивної прогностичної цінності розробленої ШРСЛФ для діагностики ЛФ при ПК-ІЗЛ.

Виявлено понад 200 ІЗЛ — від надзвичайно рідкісних до відносно поширених. Більшість ІЗЛ характеризуються запаленням або ЛФ в інтерстиційному просторі, основним наслідком чого є порушення газообміну, що призводить до задишки, зниження толерантності до фізичного навантаження та погіршення якості життя. Наслідки значно відрізняються залежно від ІЗЛ.

Радіологічні патерни	Бали	ІЗЛ із легневим фіброзом
		60–80 Б
Білатеральне ураження базального інтерстицію	+20	+20
Білатеральне, субплевральне ураження периферичного інтерстицію	+20	+20
Переважають ураження верхніх відділів інтерстицію (верхівки)	-10	-10
Білатеральний патерн ретикуляції	+20	+20
Білатеральні зміни, які нагадують патерн стільникової легені	+10	+10
Білатеральний патерн стільникової легені	+20	.....
Білатеральний малюнок, подібний на бронхоектази	+10	.....
Білатеральний патерн бронхоектазів	+20	+20
Білатеральний патерн консолидації	-10	-10
Переважання патерну матового скла	-10	-10
Наявність патерну емфіземи/емфізематозних кіст/циліндричних бронхоектазів	-10	.....

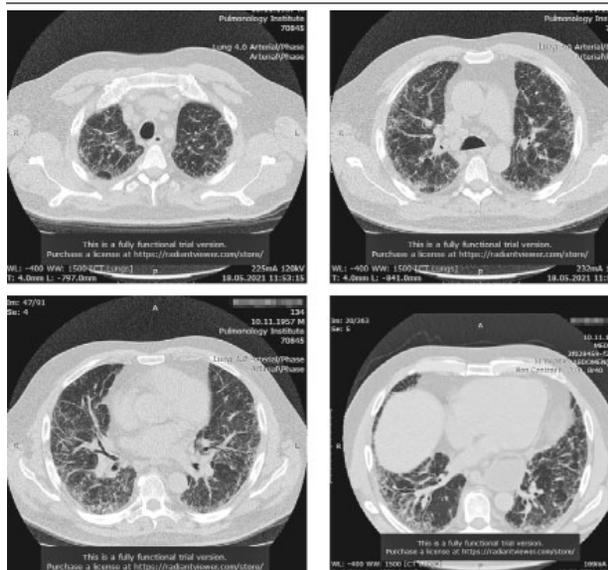


Рис. 3. Пост-COVID-19 ІЗЛ із прогресуючим ЛФ (ANA+) та виникненням раку легень (Adenocarcinoma, EGFR+) (60 балів)

За деяких станів може відбуватися спонтанна зворотність або стабілізація, але в багатьох осіб з ІЗЛ, особливо у тих, у кого має місце прогресування ЛФ і дихальна недостатність, є високий ризик летального наслідку [15].

Для якісної діагностики ІЗЛ радіолог має ідентифікувати та схарактеризувати знахідки на КТ відповідно до сучасної номенклатури термінів (аномалії у вигляді таких РП, як вузлики, мікрівузлики, кісти, псевдокісти, стільникові зміни, ретикуляція, мозаїчне згасання, лінійне помутніння, помутніння за типом «матового скла», потовщення міжчасточкової перегородки,

Радіологічні патерни	Бали	ЗІП або ІЛФ
		80–100 Б
Білатеральне ураження базального інтерстицію	+20	+20
Білатеральне, субплевральне ураження периферичного інтерстицію	+20	+20
Переважають ураження верхніх відділів інтерстицію (верхівки)	-10	.....
Білатеральний патерн ретикуляції	+20	+20
Білатеральні зміни, які нагадують патерн стільникової легені	+10	.....
Білатеральний патерн стільникової легені	+20	+20
Білатеральний малюнок, подібний на бронхоектази	+10	.....
Білатеральний патерн бронхоектазів	+20	+20
Білатеральний патерн консолидації	-10	-10
Переважання патерну матового скла	-10	-10
Наявність патерну емфіземи/емфізематозних кіст/циліндричних бронхоектазів	-10	.....

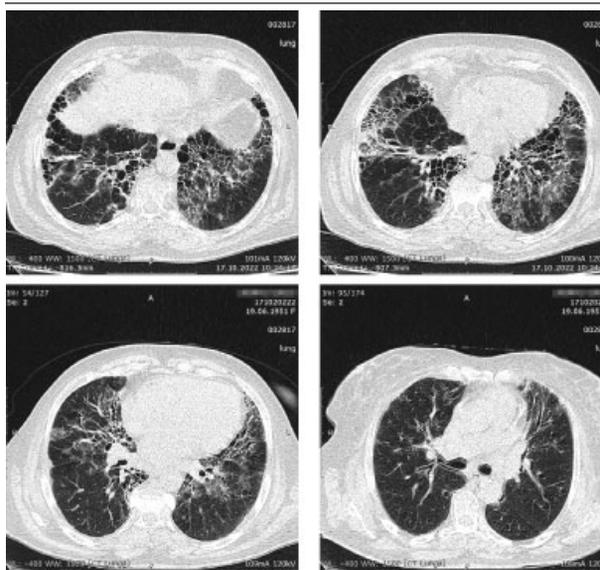


Рис. 4. Пост-COVID-19 із супутнім ІЛФ (80 балів)

бронхоектази та консолидація) [3], а знання та розуміння анатомії легень дає змогу визначити анатомічний розподіл цих аномалій, що також важливо для диференційного діагнозу.

У 2024 р. члени товариства Флейшнера оновили глосарій термінів для торакальної візуалізації, мета якого сприяти ще суворому використанню термінології, яка потрібна для структурованої звітності й точного пошуку у великих базах даних [4]. Незважаючи на стандартизацію термінології для торакальної радіології в пацієнтів з ІЗЛ та виявом ЛФ використання базових даних КТ залишається складним завданням. Упродовж

останніх п'яти років спостерігається експоненціальне збільшення кількості пристроїв для радіології, схвалених FDA, переважно завдяки багатообіцяючим результатам, які дає штучний інтелект (ШІ). Компанія Siemens вже інтегрувала ШІ у своє програмне забезпечення для автоматичної ідентифікації та кількісної оцінки ділянок інтесу в легенях. Функції програмного забезпечення спочатку пропонують сегментацію легеневої тканини, а потім надають результати сегментації часток легень, виявлення та вимірювання уражень. У пацієнтів, які страждають на COVID-19, програмне забезпечення може аналізувати консолідацію та помутніння за типом «матового скла», виявляючи інші аномалії, і цю функціональність слід використовувати для діагностики ІЗЛ [6]. Недоступну для неозброєного ока додаткову інформацію з комп'ютерних томограм можна отримати за допомогою їхнього математичного опрацювання та створення сегментованих гістограм, що дає змогу порівнювати й аналізувати як ізольовані, так і поширені зміни з урахуванням динаміки патологічних характеристик органів та тканин при різних захворюваннях людини.

Уже не один рік фахівці ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» для аналізу КТ-зображень грудної клітки використовують ліцензовану програму Dragonfly від Object Research Systems (Монреаль, Канада), яка виконує мікрорентгенівський структурний аналіз досліджуваних тканин, що дало змогу виявити особливості змін паренхіми легень при пневмонії, асоційованої з COVID-19, та її наслідками [2]. Сучасні діагностичні підходи використовують комп'ютерні діагностичні інструменти для поліпшення виявлення захворювань, моніторингу й точного прогнозування захворювання, які ґрунтуються на ШІ, можуть бути використані в комп'ютерній медицині [6]. Інтерстиційні захворювання легень має діагностувати комісія, до складу якої входять пульмонолог, радіолог і

патоморфолог, із залученням інших необхідних спеціалістів, які обговорюють комбінацію зображень на комп'ютерній томограмі, гістології, результати тестування легеневої функції та інші обстеження. Саме тому була розроблена ШРСЛФ за локалізацією та ідентифікацією РП ЛФ, яка потенційно може бути використана як додатковий діагностичний інструмент для лікарів пульмонологів і радіологів, а також як алгоритм для програм ШІ з інтерпретації РП ЛФ для кращої диференційної діагностики ПК-ІЗЛ та інших ІЗЛ з виявом ЛФ, але розроблена ШРСЛФ потребує проведення спільних наукових досліджень пульмологами, радіологами та патоморфологами для оцінки позитивної прогностичної цінності шкали для діагностики ЛФ при ПК-ІЗЛ.

## Висновки

Попередньо встановлений діагноз ЛФ за результатами аналізу з використанням ШРСЛФ при ПК-ІЗЛ не був підтверджений у 88,57 % випадків, що може свідчити про його гіпердіагностику при цій патології.

Згідно зі структурованим та послідовним аналізом РП за ШРСЛФ за наявності 60–80 балів може бути діагностований ЛФ, > 80 балів – ЛФ із патерном ЗІП (ІЛФ), 30–60 балів – можливі фіброзоподібні зміни, ЛФ малоімовірний, 30 балів – ЛФ відсутній.

Розроблена ШРСЛФ потенційно може бути використана як додатковий діагностичний інструмент пульмологами та радіологами для встановлення радіологічного діагнозу ЛФ при ПК-ІЗЛ, ЗІП (ІЛФ) та інших ІЗЛ із виявом ЛФ, а також як алгоритм дій для програм ШІ з інтерпретації РП та для кращої диференційної діагностики ІЗЛ із виявом ЛФ, але отримані результати є попередніми та остаточно не підтвердженими, тому потребують подальшого вивчення клініцистами, радіологами та патоморфологами для оцінки позитивної прогностичної цінності розробленої ШРСЛФ для діагностики ЛФ при ПК-ІЗЛ.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз та інтерпретація даних, написання статті – О.К. Яковенко; редагування та остаточно затвердження статті – О.Я. Дзюблик, Я.О. Дзюблик, Е.М. Ходош.

## Список літератури

1. Яковенко ОК, Дзюблик ЯО, Ханін ОГ та ін. Пост-COVID-19 інтерстиційні захворювання легень як прояв постковідного синдрому. Укр пульмонолог журн. 2023;31(2):39-43. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/23/pdf23-2/39.pdf>.
2. Яковенко ОК, Линник МІ, Ліскіна ІВ та ін. Рентгенологічні та морфологічні особливості розвитку синдрому легень, що зникають, у хворих на негоспітальну вірусну пневмонію (COVID-19). Infusion & Chemotherapy. 2024;7(1):24-30. doi: 10.32902/2663-0338-2024-1-24-30.
3. Althobiani MA, et al. Interstitial lung disease: a review of classification, etiology, epidemiology, clinical diagnosis, pharmacological and non-pharmacological treatment. Front Med (Lausanne). 2024 Apr 18;11:1296890. doi: 10.3389/fmed.2024.1296890.
4. Bankier A, et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. Radiology. 2024;310(2):232558. doi: 10.1148/radiol.232558.
5. Churrua M, et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical radiological characteristics. World J Radiol. 2021 Oct 28;13(10):327-343. doi: 10.4329/wjr.v13.i10.327.
6. Dack E, et al. Artificial Intelligence and Interstitial Lung Disease. Diagnosis and Prognosis. Investigative Radiology. 2023;58(8):602-9. doi: 10.1097/RLI.0000000000000974.

7. Deependra Kumar Rai, et al. Post COVID 19 pulmonary fibrosis. Is it real threat? Indian J Tuberc. 2021 Jul;68(3):330-3. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.11.003.
8. Fang Y, et al. Pulmonary fibrosis in critical ill patients recovered from COVID-19 pneumonia: preliminary experience. Am J Emerg Med. 2020;38:2134-8. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.120.
9. George PM, et al. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. Lancet Respir Med. 2020 Aug;8(8):807-15. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3.
10. Martinez-Jimenez S, et al. Specialty Imaging: HRCT of the Lung, 2nd Edition. Elsevier Health Sciences, 2017. 600 p. Print ISBN: 9780323524773.
11. McGroder CF, et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length. Thorax. 2021;76:1242-5. doi:10.1136/thoraxjnl-2021-217031.
12. Morell F, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. Lancet Respir Med. 2013 Nov;1(9):685-94. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70191-7.
13. Myall KJ, et al. How COVID-19 interacts with interstitial lung disease. Breathe (Sheff). 2022 Mar;18(1):210158. doi: 10.1183/20734735.0158-2021.
14. Myall KJ, et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment. Ann Am Thorac Soc. 2021 May;18(5):799-806. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC.
15. Wijsenbeek M, et al. Interstitial lung diseases. Lancet. 2022 Sep 3;400(10354):769-86. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01052-2.
16. Wilcox ME, et al. Radiologic outcomes at 5 years after severe ARDS. Chest. 2013;143:920-6. doi: 10.1378/chest.12-0685.

O.K. Yakovenko<sup>1</sup>, O.Ya. Dziublyk<sup>2</sup>, Ya.O. Dziublyk<sup>2</sup>, E.M. Khodosh<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

<sup>2</sup>SO «National Scientific Center of Phthisiology, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

## Radiological Screening Scale for Pulmonary Fibrosis as a Structured Diagnostic Tool for the Analysis of Radiological Patterns of Computed Tomography in Post-COVID-19 Interstitial Lung Diseases

**Objective** – to develop a radiological screening scale for pulmonary fibrosis to evaluate radiological patterns of pulmonary fibrosis in patients with post-COVID-19 interstitial lung disease and, based on this scale, to improve the diagnosis of pulmonary fibrosis.

**Materials and methods.** The study included patients (n = 257) who had had severe COVID-19 in 2020 and 2021 and who were diagnosed with post-COVID syndrome with post-COVID-19 interstitial lung disease (PC-ILD).

**Results and discussion.** In 40.8 % of cases (n = 105; women 58 %, men 42 %; mean age (62.45 ± 2.01) years), patients were diagnosed with PC-ILD with pulmonary fibrosis according to high-resolution computed tomography (CT) of the lungs performed in inspiratory mode using fine collimation (0.6–1.5 mm) without administration of contrast medium. Patients from this study group (n = 105) underwent interpretation of CT radiological patterns of the lungs based on the developed Radiological Pulmonary Fibrosis Screening Scale for the localisation and identification of radiological patterns.

According to a structured and sequential analysis of CT scans of patients with PC-ILD and diagnosed pulmonary fibrosis (n = 105), using the Radiological Screening Scale for Pulmonary Fibrosis, the diagnosis was confirmed only in 11.43 % of cases based on the identified radiological patterns, which may indicate overdiagnosis of pulmonary fibrosis in this pathology.

**Conclusions.** This scale can potentially be used as an additional diagnostic tool by pulmonologists and radiologists to establish a radiological diagnosis of pulmonary fibrosis in PC-ILD and other interstitial lung diseases with pulmonary fibrosis, as well as an algorithm for artificial intelligence programmes for interpreting radiological patterns in interstitial lung diseases; however, the results obtained are preliminary and not yet confirmed.

**Keywords:** radiological screening scale of pulmonary fibrosis, computed tomography, post-COVID-19 interstitial lung disease, usual interstitial pneumonia, pulmonary fibrosis, idiopathic pulmonary fibrosis, artificial intelligence.

### Контактна інформація / Corresponding author

Яковенко Олег Костянтинович, д. мед. н., зав. кафедри внутрішньої та сімейної медицини медичного факультету  
<https://orcid.org/0000-0002-9865-4314>. E-mail: volyn\_pulmo@ukr.net

Стаття надійшла до редакції / Received 04.07.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 26.08.2025.

Стаття опублікована / Published 30.10.2025.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Яковенко ОК, Дзюблык ОЯ, Дзюблык ЯО, Ходош ЕМ. Шкала радіологічного скринінгу легеневого фіброзу як структурований діагностичний інструмент аналізу радіологічних патернів комп'ютерної томографії при пост-COVID-19 інтерстиційних захворюваннях легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;4:61-67. doi: 10.30978/TB2025-4-61.
- Yakovenko OK, Dziublyk OYa, Dziublyk YaO, Khodosh EM. [Radiological Screening Scale for Pulmonary Fibrosis as a Structured Diagnostic Tool for the Analysis of Radiological Patterns of Computed Tomography in Post-COVID-19 Interstitial Lung Diseases]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;4:61-67. <http://doi.org/10.30978/TB2025-4-61>. Ukrainian.



Л.І. Пилипів

ДНП «Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького»

## Психоемоційний стан пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень з різною масою тіла

Мультидисциплінарний підхід є актуальним при веденні пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Виділення груп ризику розвитку тривожно-депресивних розладів серед пацієнтів із різною масою тіла допоможе забезпечити комплексний підхід до діагностики й лікування.

**Мета роботи** – визначити рівні тривоги й депресії в пацієнтів із загостренням ХОЗЛ із різною масою тіла.

**Матеріали та методи.** Обстежено 40 пацієнтів із загостренням ХОЗЛ (19 жінок та 21 чоловік, медіана віку – 60 років), яких розподілили на групи з нормальною масою тіла ( $n = 15$ ), надмірною масою тіла ( $n = 10$ ) та ожирінням ( $n = 15$ ). Виразність тривоги та депресії визначали за Госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS). Результати опрацьовано статистично.

**Результати та обговорення.** Установлено, що рівень депресії в пацієнтів із ХОЗЛ перевищував рівень тривоги (11,0 (9,0; 13,0) і 9,5 (6,5; 11,0) бала;  $p < 0,05$ ). Симптоми тривоги відзначали (67,5 ± 9,0) % пацієнтів із ХОЗЛ, симптоми депресії – (90,0 ± 4,7) % ( $p < 0,05$ ). Виразність депресії в пацієнтів з ожирінням була істотно вищою, ніж в осіб з нормальною масою тіла (12,0 (10,0; 14,0) і 9,0 (8,0; 11,0) балів;  $p = 0,003$ ). Субклінічно виразні тривогу й депресію зафіксували в (30,0 ± 7,2) та (35,0 ± 7,5) % обстежених, клінічно виразні – у (37,5 ± 7,6) і (55,0 ± 7,9) %. Клінічно виразна тривога спостерігалась істотно частіше в пацієнтів із надмірною масою тіла порівняно з особами з нормальною масою тіла, а клінічно виразна депресія – у пацієнтів з ожирінням (60,0 ± 15,5) і (20,0 ± 10,3) % та (73,3 ± 11,4) і (33,3 ± 12,2) %; обидва  $p < 0,05$ . Індекс маси тіла обстежених пацієнтів прямо корелював із виразністю депресії ( $\tau = 0,3$ ;  $p = 0,005$ ).

**Висновки.** Симптоми тривоги та депресії виявлено в більшості пацієнтів із ХОЗЛ (67,5 і 90,0 %), а їхній клінічно виразний варіант – у 37,5 та 55,0 %. Пацієнти з ХОЗЛ та ожирінням належать до групи ризику виникнення депресії, що вказує на потребу проведення діагностичних заходів для її виявлення в цієї категорії пацієнтів і вчасної корекції.

### Ключові слова

Хронічне обструктивне захворювання легень, тривога, депресія, ожиріння.

Мультидисциплінарний підхід є актуальним при поширених хворобах, таких як хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). При ХОЗЛ, як і при інших хворобах, коморбідність може погіршувати якість життя пацієнтів, впливати на перебіг і прогноз [12, 13]. Симптоми тривоги й депресії трапляються в більше ніж половини пацієнтів із ХОЗЛ [6, 8] і асоційовані з вищим ризиком повторних госпіталізацій з

приводу загострення хвороби [8] та смерті, а також з нижчою якістю життя [11]. Пацієнти з ХОЗЛ і тривожно-депресивними розладами втричі частіше не дотримуються призначеного плану лікування, а негативний вплив цих порушень залишається незмінним упродовж усього періоду легеневої реабілітації (підсилення задишки, зниження функціональної продуктивності) [11]. Проте механізми та взаємодія тривоги

й депресії при ХОЗЛ недостатньо вивчені, а ці стани часто залишаються не діагностованими.

До чинників ризику виникнення тривожно-депресивних розладів при ХОЗЛ відносять жіночу стать, статус курця, низький соціально-економічний статус, сімейний стан (вдівець/вдова, розлучений/-а або ніколи не був/-ла в шлюбі), самотнє проживання, фізичні обмеження, залежність від кисню, виразні респіраторні симптоми (задишка), поліморбідність та низьку якість життя [9]. Тривожно-депресивні розлади в пацієнтів із ХОЗЛ можуть впливати на появу/підтримання такої шкідливої звички, як куріння тютюну, при цьому переважаючий вплив має стан депресії [6].

У низці досліджень виявлено взаємозв'язок між масою тіла й психоемоційним станом [5]. Пряму кореляцію між наявністю ожиріння та тривожністю серед студентів коледжу встановлено в дослідженні J. Wang та співавт. [15]. За даними F.H. Almarhoon та співавт., близько 40 % осіб з ожирінням мають помірну або тяжку депресію [1]. У метааналізі виявлено, що в осіб з надмірною масою тіла та ожирінням частіше виникає тривога, ніж в осіб із нормальною масою тіла [2].

Симптоми депресії та тривоги в осіб з ожирінням часто поєднуються з когнітивною дисфункцією, зниженням фізичної активності [13]. Останнє також може бути чинником для подальшого збільшення маси тіла й появи серцево-судинних захворювань. Малорухливий спосіб життя робить значний внесок у розвиток судинної патології, що спричинює зниження мозкового кровотоку, сповільнення поглинання поживних речовин і проліферацію клітин, відповідно, виникає когнітивний дефіцит.

Таким чином, виділення груп ризику розвитку тривожно-депресивних розладів серед пацієнтів із ХОЗЛ допоможе вчасно діагностувати проблеми ментального здоров'я і персоналізувати підхід до лікування.

**Мета роботи** — визначити рівні тривоги й депресії в пацієнтів із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень із різною масою тіла.

### Матеріали та методи

Обстежено 40 пацієнтів із загостренням ХОЗЛ (19 жінок та 21 чоловік, медіана віку — 60 років). Усім пацієнтам проведено стандартне обстеження згідно з протоколом, яке передбачало проведення комп'ютерної спірометрії з визначенням показників функції зовнішнього дихання (ФЗД).

У дослідження залучали пацієнтів з уже встановленим діагнозом ХОЗЛ, який підтверджувався наявністю клінічної симптоматики (хронічний

кашель, задишка, виділення харкотиння) та зменшенням співвідношення об'єму форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ) при комп'ютерній спірометрії після прийому бронхолітика < 0,7.

Індекс маси тіла (ІМТ) оцінювали за формулою Кетле. За показником ІМТ розподілили пацієнтів на три групи — з нормальною масою тіла (15 осіб; ІМТ 22,9 (20,7; 23,8) кг/м<sup>2</sup>), надмірною масою тіла (10 осіб; ІМТ 27,6 (27,0; 28,3) кг/м<sup>2</sup>) та ожирінням (15 осіб; ІМТ 35,1 (32,9; 42,6) кг/м<sup>2</sup>).

За віком групи істотно не відрізнялися.

Виразність тривоги й депресії в пацієнтів із ХОЗЛ визначали методом анкетування. Результат обчислювали в балах за Госпітальною шкалою тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)). Анкета містила по 7 запитань для виявлення симптомів тривоги та депресії, кожне з яких мало 4 варіанти відповіді, які відображують градацію виразності ознаки та кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 (відсутність) до 4 балів (максимальна виразність). Інтерпретація результатів: 0–7 балів — відсутність виразних симптомів тривоги/депресії; 8–10 балів — субклінічно виразна тривога/депресія; > 11 балів — клінічно виразна тривога/депресія. Для порівняння з основною групою анкетування провели також у контрольній групі з 20 здорових осіб, порівнянних за віком та ІМТ.

Статистичне опрацювання цифрового матеріалу проводили за допомогою програми Statistica for Windows 10.0 (Statsoft, USA) методами варіаційної статистики. Показники в групах порівнювали за допомогою U-критерію Манна–Вітні. Результати наведено у вигляді медіани (нижнього і верхнього квартиля). Силу та напрям взаємозв'язків між кількісними показниками визначали за допомогою критерію (τ) Кендалла. За рівень істотності прийнято  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

Аналіз результатів анкетування за шкалою HADS показав, що рівень депресії в пацієнтів із ХОЗЛ перевищував рівень тривоги (11,0 (9,0; 13,0) і 9,5 (6,5; 11,0) бала;  $p < 0,05$ ). Важливо, що отримані показники значно перевищували отримані в контрольній групі (7,5 (3,0; 8,0) бала;  $p = 0,02$  і 4,5 (1,0; 6,0) бала;  $p = 0,000002$ ; рис. 1). Медіана співвідношення тривога/депресія в пацієнтів із ХОЗЛ була нижчою, ніж у здорових осіб (0,7 та 1,1;  $p > 0,05$ ), що свідчить про переважання в пацієнтів із ХОЗЛ депресивного компонента над тривожним. Кореляційний аналіз виявив, що рівень тривоги прямо корелював із рівнем

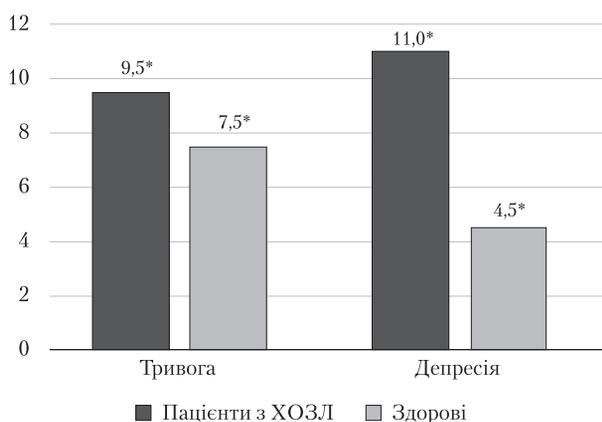


Рис. 1. Показники тривоги й депресії в пацієнтів із ХОЗЛ та контрольній групі за шкалою HADS, бали

Примітка. \*  $p < 0,05$ .

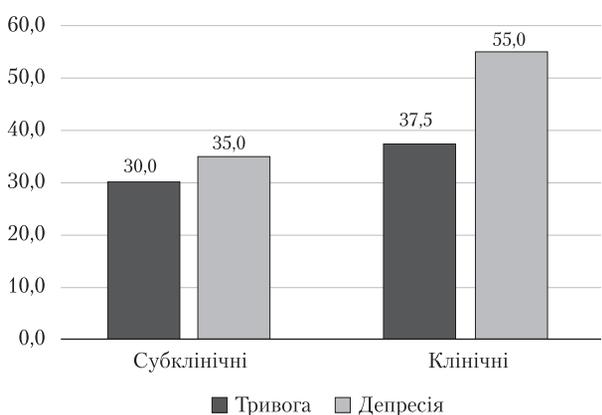


Рис. 3. Частота виявлення симптомів тривоги та депресії в пацієнтів із ХОЗЛ, %

депресії в пацієнтів із ХОЗЛ ( $\tau = 0,4$ ;  $p = 0,0002$ ), що не встановлено в контрольній групі.

Аналіз показників тривоги та депресії в пацієнтів із ХОЗЛ з урахуванням статі показав, що виразність тривоги та депресії була дещо вищою в жінок (10,0 (7,0; 12,0) та 11,0 (10,0; 14,0) балів) порівняно з чоловіками (9,0 (5,0; 11,0) і 10,0 (9,0; 13,0) балів), але різниця не досягла рівня статистичної значущості ( $p > 0,05$ ). Медіана співвідношення тривоги/депресія була дещо вищою в жінок (0,8 і 0,7;  $p > 0,05$ ).

Симптоми тривоги за результатами анкетування відзначали (67,5 ± 9,0) % пацієнтів із ХОЗЛ, тоді як симптоми депресії траплялися істотно частіше — у (90,0 ± 4,7) % опитаних ( $p < 0,05$ ; рис. 2). Таким чином, симптоми тривоги в пацієнтів із ХОЗЛ мали місце майже в 7 пацієнтів із 10, а симптоми депресії — у 9 із 10.

Субклінічно виразні тривогу й депресію зафіксували в (30,0 ± 7,2) і (35,0 ± 7,5) % обстежених. Важливим є те, що клінічно виразні тривогу та депресію діагностували в більшій кількості обсте-

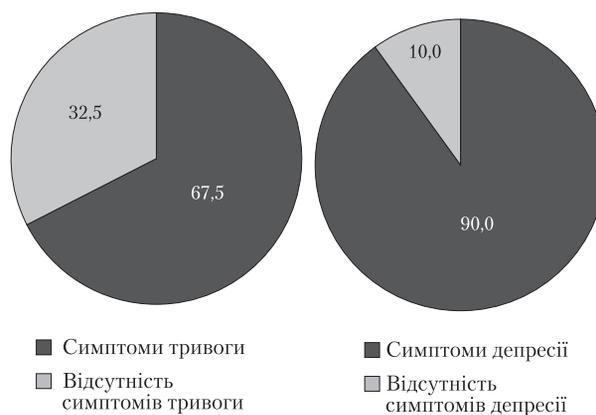


Рис. 2. Частота виявлення симптомів тривоги й депресії в пацієнтів із ХОЗЛ, %

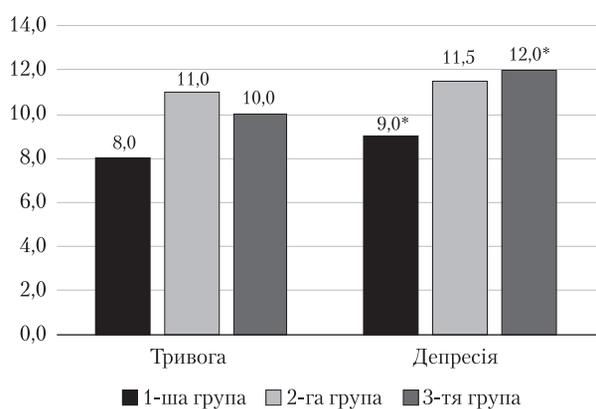


Рис. 4. Рівні тривоги та депресії в пацієнтів із ХОЗЛ із різною масою тіла, бали

Примітка. \*  $p = 0,003$ .

жених ((37,5 ± 7,6) та (55,0 ± 7,9) %; рис. 3). Таким чином, серед пацієнтів із симптомами тривоги й депресії переважали пацієнти з клінічно виразними тривожно-депресивними розладами.

Рівень тривоги був найвищим у пацієнтів із надмірною масою тіла (11,0 (10,0; 11,0) балів), а рівень депресії — у пацієнтів з ожирінням (12,0 (10,0; 14,0) балів), в яких він був істотно вищим, ніж в осіб із нормальною масою тіла (9,0 (8,0; 11,0) балів;  $p = 0,003$ ; рис. 4). Важливо, що медіана рівня депресії зростала в міру збільшення маси тіла — від 9,0 за нормальної маси тіла до 11,5 у разі надмірної маси тіла та 12,0 у разі ожиріння.

Виразність тривоги відрізнялась у пацієнтів залежно від маси тіла. Відсутність симптомів тривоги найчастіше відзначали в осіб із ХОЗЛ та нормальною масою тіла ((46,7 ± 12,9) %, (20,0 ± 12,6) % в осіб із надмірною масою тіла та (27,0 ± 11,5) % в осіб з ожирінням, обидва  $p > 0,05$ ). Клінічно виразні симптоми тривоги найчастіше діагностували у хворих із надмірною масою тіла порівняно з пацієнтами з нормальною

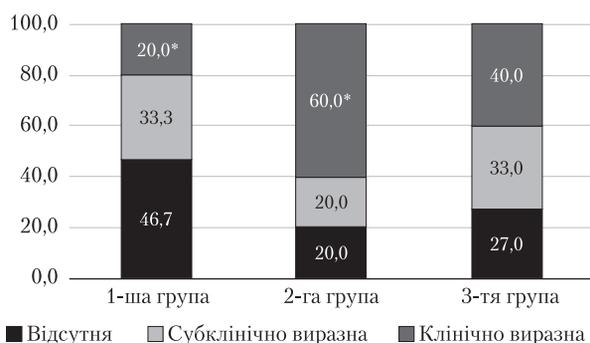


Рис. 5. Розподіл пацієнтів із ХОЗЛ із різною масою тіла за частотою виявлення симптомів тривоги різної виразності

Примітка. \*  $p < 0,05$ .

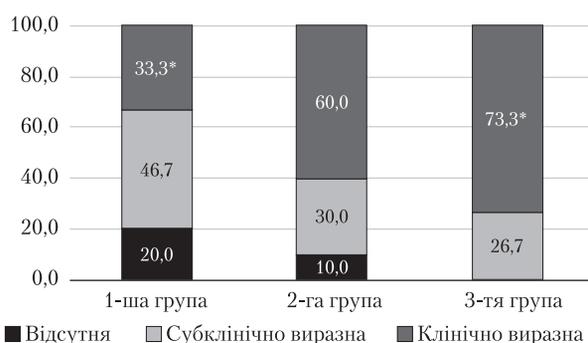


Рис. 6. Розподіл пацієнтів із ХОЗЛ із різною масою тіла за частотою виявлення симптомів депресії різної виразності

Примітка. \*  $p < 0,05$ .

Таблиця. Рівні тривоги та депресії в чоловіків та жінок із ХОЗЛ з різною масою тіла

Маса тіла	Стать	Тривога, бал	Депресія, бал
Нормальна	Чоловіча	7,5 (4,0; 11,0)	9,5 (9,0; 11,0)
	Жіноча	8,0 (5,0; 9,0)	7,0 (7,0; 10,0)*
Надмірна	Чоловіча	11,0 (10,0; 11,0)	9,0 (9,0; 14,0)
	Жіноча	11,0 (10,0; 11,0)	12,0 (11,0; 14,0)
Ожиріння	Чоловіча	9,5 (5,0; 10,0)	12,5 (9,0; 14,0)
	Жіноча	11,0 (8,0; 13,0)	12,0 (11,0; 15,0)*

Примітка. \* різниця статистично значуща ( $p = 0,02$ ).

масою тіла ( $(60,0 \pm 15,5)$  і  $(20,0 \pm 10,3)$  %;  $p < 0,05$ ; рис. 5).

Аналіз частоти та виразності ознак депресії в пацієнтів із ХОЗЛ та різною масою тіла показав, що частота відсутності ознак депресії зменшувалася в міру наростання маси тіла (від  $(20,0 \pm 10,3)$  до  $(10,0 \pm 9,5)$  % і 0; усі  $p > 0,05$ ), тоді як частота клінічно виразної депресії — зростала ( $(33,3 \pm 12,2)$ ,  $(60,0 \pm 15,5)$  і  $(73,3 \pm 11,4)$  %;  $p_{1-3} < 0,05$ ; рис. 6). Отримані дані підтвердив кореляційний аналіз, який виявив, що ІМТ прямо корелював із виразністю депресії в пацієнтів із ХОЗЛ ( $\tau = 0,3$ ;  $p = 0,005$ ).

Проаналізовано відмінності порушень психоемоційного стану пацієнтів із ХОЗЛ з урахуванням маси тіла залежно від статі. Установлено, що рівні тривоги та депресії в жінок та чоловіків істотно не відрізнялись. У жінок спостерігалася тенденція до збільшення медіани рівня тривоги й депресії зі збільшенням ІМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> (від 8,0 та 7,0 при ІМТ  $< 29,9$  кг/м<sup>2</sup> до 11,0 і 12,0 при ІМТ  $> 30,0$  кг/м<sup>2</sup>). Крім того, виявлено, що в жінок з ожирінням депресія була виразнішою, ніж у жінок із нормальною масою тіла (12,0 (11,0; 15,0) і 7,0 (7,0; 10,0) балів;  $p = 0,02$ ; таблиця). Таким чином, жінки з ХОЗЛ та ожирінням схильніші до розвитку депресії, ніж пацієнтки з нормальною масою тіла.

Аналіз бази даних National Health and Nutrition Examination Survey (2024) показав, що

поширеність депресії серед пацієнтів із ХОЗЛ є вищою, ніж серед осіб без ХОЗЛ (21,1 та 8,5 %) [14]. Загалом наукові дані демонструють, що поширеність депресії в пацієнтів із ХОЗЛ відрізняється в різних країнах і навіть у різних географічних регіонах у межах однієї країни. У нашому дослідженні виявлено, що в  $(67,5 \pm 9,0)$  % пацієнтів із ХОЗЛ були симптоми тривоги, у  $(90,0 \pm 4,7)$  % — симптоми депресії. В іспанському дослідженні, проведеному S. Martínez-Gestoso та співавт., у 60,4 % пацієнтів виявлено тривожно-депресивні симптоми (за опитувальником HADS), з них у 67,7 % діагностовано субклінічно виразну депресію, у 41,7 % — клінічно виразну. Тривога була субклінічно виразною в 68,2 % пацієнтів, клінічно виразною — у 35,4 % [8]. Серед іранських пацієнтів із ХОЗЛ частота виникнення депресії становила 75,0 % [10].

Згідно з даними наукової літератури, розвиток депресії в пацієнтів із ХОЗЛ пов'язаний зі зростанням у крові маркерів системного запалення (С-реактивний білок, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ ), статусом курця, гіпоксемією, перивентрикулярним ураженням білої речовини, а розвиток тривоги — зі стійкою гіперкапнією та виразною задишкою [11]. Симптоми тривоги в пацієнтів із ХОЗЛ можуть бути пов'язані з дезадаптивною поведінкою, такою як уникнення діяльності, яка може в них спровокувати задишку, що призводить

до ізоляції, зниження якості життя та розвитку тривожного розладу [11]. Крім цього, хронічний стрес ослаблює імунну систему, підвищуючи сприйнятливості до респіраторних інфекцій, що призводить до розвитку загострень у пацієнтів із ХОЗЛ. Незважаючи на те, що і тривога, і депресія іноді співіснують, виявлено, що депресія є сильнішим предиктором повторної госпіталізації [8].

За нашими даними, рівень тривоги був найвищим у пацієнтів із надмірною масою тіла (11,0 балів), а рівень депресії — у пацієнтів з ожирінням (12,0 балів). Збільшується кількість доказів того, що психіатричні наслідки ожиріння виникають через нераціональне харчування, гіподинамію та накопичення вісцерального жиру. Метаболічні й судинні дисфункції (запалення, резистентність до інсуліну та лептину, артеріальна гіпертензія) розглядають як ключові для розвитку депресії та тривоги [4]. Установлено, що чоловіки та жінки, які страждають на ожиріння, мають на 55 % вищий ризик розвитку депресії, тоді як ті, хто страждає від депресії, — на 58 % вищий ризик розвитку ожиріння [7]. У нашому дослідженні встановлено, що частота клінічно виразної депресії зростала зі збільшенням ІМТ (від  $(33,3 \pm 12,2)$  до  $(60,0 \pm 15,5)$  і  $(73,3 \pm 11,4)$  %;  $p_{1-3} < 0,05$ ), відповідно пацієнти з ХОЗЛ та ожирінням належать до групи ризику виникнення депресії.

За даними дослідження, проведеного С.Ф. Christiansen та співавт., пацієнти з ХОЗЛ приховують інформацію про психічне здоров'я, вважаючи, що медичні працівники не можуть зрозуміти їхні проблеми, і тому утримуються від звернення по медичну допомогу. Уникання та соціальне дистанціювання пацієнтів призводить до збереження та/або погіршення симптомів, оскільки вони залишаються переважно невиявленими в клінічних умовах [3]. Тому, на нашу думку, важливо привернути уваги як медичних працівників, так і пацієнтів до проблем психічного здоров'я, оскільки їхнє вирішення сприятиме, імовірно,

кращому контролю перебігу основної хвороби, поліпшенню прихильності до лікування та якості життя пацієнтів.

Таким чином, поширеність тривожно-депресивних розладів при ХОЗЛ є досить високою, що потребує вчасного виявлення в клінічних умовах, особливо в групах ризику (пацієнти з ожирінням). Віддалені наслідки такої коморбідності необхідно вивчити у великих дослідженнях.

## Висновки

1. Симптоми тривоги виявлено в  $(67,5 \pm 9,0)$  % пацієнтів із ХОЗЛ, симптоми депресії — у  $(90,0 \pm 4,7)$  % ( $p < 0,05$ ). Клінічно виразну тривогу діагностували в  $(37,5 \pm 7,6)$  % обстежених, тоді як клінічно виразну депресію частіше — у  $(55,0 \pm 7,9)$  %. Виразність депресії в пацієнтів із ХОЗЛ перевищувала виразність тривоги ( $11,0$  і  $9,5$  бала;  $p < 0,05$ ).

2. Рівень тривоги був найвищим у пацієнтів із надмірною масою тіла (11,0 балів), а рівень депресії — у пацієнтів з ожирінням (12,0 балів).

3. Клінічно виразні симптоми тривоги частіше діагностували в пацієнтів із надмірною масою тіла ( $(60,0 \pm 15,5)$  %), що істотно частіше, ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла ( $(20,0 \pm 10,3)$  %;  $p < 0,05$ ).

4. Частота клінічно виразної депресії зростала в міру збільшення маси тіла ( $33,3$  % у пацієнтів із нормальною масою тіла,  $60,0$  % у пацієнтів із надмірною масою тіла та  $73,3$  % у пацієнтів з ожирінням;  $p_{1-3} < 0,05$ ). У жінок з ожирінням депресія була виразнішою, ніж у жінок із нормальною масою тіла ( $12,0$  та  $7,0$  балів;  $p = 0,02$ ).

5. Пацієнти з ХОЗЛ та ожирінням належать до групи ризику виникнення депресії, тому мають бути обстежені для її вчасного виявлення. Корекція симптомів тривоги та депресії має бути в основі мультидисциплінарного підходу для забезпечення оптимальної персоналізованої терапії в пацієнтів із ХОЗЛ.

Конфлікту інтересів немає.

## Список літератури

- Almarhoon FH, Almubarak KA, Alramdhan ZA, Albagshi RS, Alotayriz JK, Alqahtani AH. The association between depression and obesity among adults in the Eastern Province, Saudi Arabia. *Cureus*. 2021 Oct 14;13(10):e18794. doi: 10.7759/cureus.18794.
- Amiri S, Behnezhad S. Obesity and anxiety symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr*. 2019;33:72-89. doi: 10.1007/s40211-019-0302-9.
- Christiansen CF, Lokke A, Bregnballe V, Prior TS, Farver-Vestergaard I. COPD-related anxiety: a systematic review of patient perspectives. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023 Jun 6;18:1031-46. doi: 10.2147/COPD.S404701. PMID: 37304765; PMCID: PMC10257401.
- Fulton S, Décarie-Spain L, Fioramonti X, Guiard B, Nakajima S. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends Endocrinol Metab*. 2022 Jan;33(1):18-35. doi: 10.1016/j.tem.2021.10.005.
- Herhaus B, Kersting A, Brähler E, Petrowski K. Depression, anxiety and health status across different BMI classes: A representative study in Germany. *J Affect Disord*. 2020;276:45-52. doi: 10.1016/j.jad.2020.07.020.
- Kamini B, Gopinath T, Balamurugan S, Arun JU, Narayanan H. Prevalence of depression and anxiety among chronic obstructive pulmonary disorder patients and its impact on the severity of the disease. *Asian Journal of Medical Sciences*. 2022;13(1):82-7. doi: 10.3126/ajms.v13i1.40563.
- Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry*. 2019 Jul;24(7):965-86. doi: 10.1038/s41380-018-0237-8.
- Martínez-Gestoso S, García-Sanz MT, Carreira JM, et al. Impact

- of anxiety and depression on the prognosis of copd exacerbations. BMC Pulm Med. 2022 Apr 29;22(1):169. doi: 10.1186/s12890-022-01934-y.
9. Mathews AM. The functional and psychosocial consequences of COPD. Respir Care. 2023;68(7):914-26. doi: 10.4187/respcare.10542.
  10. Mohammadali Zohal, Leili Mohammadi, Farhad Shamloo, et al. Prevalence and associated depression risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Qazvin, Iran (2014). Eur J Ther. 2023 Apr. 11 [cited 2025 Mar. 27];25(3):159-63. doi: 10.5152/EurJTher.2018.287.
  11. Rahi MS, Thilagar B, Balaji S, et al. The impact of anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease. Adv Respir Med. 2023;91(2):123-34. doi: 10.3390/arm91020011.
  12. Sridhara VSHK, Acharya V. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease and their affect on hospitalization of patients in a tertiary care hospital. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives. 2021;11(1):120-3. doi: 10.1080/20009666.2020.1843823.
  13. Sundh J, Johansson G, Larsson K, Lindén A, Löfdahl CG, Janson C, Sandström T. Comorbidity and health-related quality of life in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease attending Swedish secondary care units. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Jan 22;10:173-83. doi: 10.2147/COPD.S74645. PMID: 25653516; PMCID: PMC4310343.
  14. Wang F, Jia L. BMI moderates the relationship between depression and chronic obstructive pulmonary disease: A cross-sectional survey. Heart Lung. 2024 Nov-Dec;68:68-73. doi: 10.1016/j.hrtlng.2024.06.013. Epub 2024 Jun 26. PMID: 38936063.
  15. Wang J, Ran X, Ye J, et al. Obesity-associated anxiety is prevalent among college students and alleviated by calorie restriction. Nutrients. 2022; 14:3518. doi: 10.3390/nu14173518.

L.I. Pylypiv

State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University», Lviv, Ukraine

## Psycho-Emotional State of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Different Body Weight

A multidisciplinary approach is relevant in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Identification of risk groups for the development of anxiety and depressive disorders among patients with different body weight will help to ensure an integrated approach to diagnosis and treatment.

**Objective** – to determine the levels of anxiety and depression in patients with COPD exacerbation with different body weight.

**Materials and methods.** We examined 40 patients with exacerbation of COPD (19 women and 21 men, the median age was 60 years), who were divided into groups: with normal weight ( $n = 15$ ), overweight ( $n = 10$ ) and obese ( $n = 15$ ). The severity of anxiety and depression was determined by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The results were analysed statistically.

**Results and discussion.** It was found that the level of depression in patients with COPD exceeded the level of anxiety (11.0 [9.0; 13.0] vs. 9.5 [6.5; 11.0] points;  $p < 0.05$ ). Symptoms of anxiety were noted in (67.5 ± 9.0) % of patients with COPD, symptoms of depression – in (90.0 ± 4.7) % patients ( $p < 0.05$ ). The severity of depression in obese patients was significantly higher than in patients with normal body weight (12.0 [10.0; 14.0] vs. 9.0 [8.0; 11.0] points;  $p = 0.003$ ). Subclinically expressed anxiety and depression were recorded in (30.0 ± 7.2) % and (35.0 ± 7.5) % of the subjects, clinically expressed – in (37.5 ± 7.6) % and (55.0 ± 7.9) %. Clinically manifested anxiety was observed significantly more often in overweight patients and clinically manifested depression – in obese patients ((60.0 ± 15.5) vs. (20.0 ± 10.3) % in normal weight; (73.3 ± 11.4) vs. (33.3 ± 12.2) % in normal weight; both  $p < 0.05$ ). The body mass index of the examined patients directly correlated with the severity of depression ( $\tau = 0.3$ ;  $p = 0.005$ ).

**Conclusions.** Symptoms of anxiety and depression were detected in the majority of patients with COPD (67.5 and 90.0 %) and their clinically expressed forms – in 37.5 and 55.0 %. Patients with COPD and obesity are at risk of depression, which indicates the need for diagnostic measures to detect it in this category of patients and ensure timely correction.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, anxiety, depression, obesity.

Контактна інформація / Corresponding author

Пилипів Леся Ігорівна, к. мед. н., доц. кафедри внутрішньої медицини № 2  
<https://orcid.org/0000-0003-1143-1626>. E-mail: dr\_pylypivlesja@ukr.net

Стаття надійшла до редакції / Received 23.04.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 07.07.2025.

Стаття опублікована / Published 30.10.2025.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Пилипів ЛІ. Психоемоційний стан пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень із різною масою тіла. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;4:68-73. doi: 10.30978/TB2025-4-68.
- Pylypiv LI. [Psycho-Emotional State of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Different Body Weight]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;4:68-73. <http://doi.org/10.30978/TB2025-4-68>. Ukrainian.



В.М. Ратчик, Т.Г. Останіна

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, Дніпро

## Аналіз епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Дніпровському регіоні за 2018—2023 роки

Дослідження ґрунтується на оцінці та інтерпретації епідеміологічних показників захворюваності на туберкульоз у Дніпровському регіоні в 2018—2023 рр.

**Мета роботи** — оцінити динаміку захворюваності на туберкульоз у Дніпропетровській області в 2018—2023 рр.

**Матеріали та методи.** За даними, отриманими з електронного реєстру хворих на туберкульоз, у медичних закладах Дніпропетровської області під наглядом у 2018—2023 рр. перебувало 12 382 хворих. Для подальшого аналізу хворих розподілили на дві групи: 1-ша група — 5622 осіб, які перебували під наглядом у 2018—2020 рр., 2-га група — 6760 осіб, які перебували під наглядом у 2021—2023 рр. У м. Дніпро в 1-шу групу потрапили 1597 осіб, у 2-гу групу — 3004 осіб.

**Результати та обговорення.** Аналіз даних виявив, що найбільша захворюваність на туберкульоз у м. Дніпро та Дніпропетровській області була зареєстрована в 2022 р. — відповідно 156,2 та 92,6 випадку на 100 тис. населення, що можна пояснити значним збільшенням міграції населення на тлі військової агресії росії. З 2021 до 2023 р. кількість хворих на туберкульоз у м. Дніпро зросла на 30,6 %, у Дніпропетровській області — на 9,2 %. У віковій структурі хворих у м. Дніпро переважала частка дорослого населення (96,5 %). Позалеженевий туберкульоз виявлено в 7,3 % хворих. Летальність від усіх форм туберкульозу в м. Дніпро у 2018—2023 рр. становила 9,4 %, у Дніпропетровській області — 16,1 %.

**Висновки.** В останні (2021—2023) роки спостерігається тенденція до збільшення кількості хворих із деструктивними формами туберкульозу легень на 18,4 %, але в 1,4 разу зменшилася кількість хворих із відкритими формами туберкульозу легень порівняно з попереднім 3-річним періодом. Виявлено збільшення кількості випадків туберкульозу в 1,7 разу та захворюваності на туберкульоз у 1,8 разу серед дітей віком 0—14 років, тоді як серед підлітків (15—17 років) відзначено зменшення кількості випадків у 1,5 разу та захворюваності на туберкульоз у 1,8 разу в 2021—2023 рр. Вірогідно зменшилася летальність від туберкульозу в м. Дніпро в 2,2 разу, у Дніпропетровській області — у 1,6 разу порівняно з попереднім 3-річним періодом, незважаючи на суттєве збільшення кількості хворих на туберкульоз у Дніпровському регіоні.

### Ключові слова

Туберкульоз, захворюваність, смертність, епідеміологічні показники, Дніпровський регіон.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), туберкульоз (ТБ) залишається однією з десяти провідних причин смертності в усьому світі, а *Mycobacterium tuberculosis* — одним зі збудників, здатних існувати впродовж десятиліть в організмі господаря, не спричинюючи жодних ознак чи симптомів захворювання

[14]. Поліпшена, своєчасна та економічно ефективна діагностика активної форми ТБ є основною стратегією припинення епідемії ТБ. ВООЗ реалізовувала стратегії з ліквідації ТБ з 1995 р. [15, 16], зосередивши увагу на проблемах сталого розвитку, основна мета якого полягає в тому, щоб покласти край пандеміям, зокрема ТБ, до

2030 р. За оцінками ВООЗ, глобальний спалах ТБ припав на період між 2003 і 2019 р., а потім почав повільно зменшуватися. У 2019 р. 1,6 млн осіб померли від ТБ, що було оголошено надзвичайною ситуацією у світі [9, 13]. У 2021 р. близько 10,6 млн осіб захворіли на ТБ, тоді як у 2020 р. — 10,1 млн, тобто рівень захворюваності зріс на 3,6 %. Серед смертей, пов'язаних із ТБ, 57 % припадало на чоловіків, 33 % — на жінок та 11 % — на дітей (ВООЗ, 2022) [6]. Згідно з Global Tuberculosis Report (2023), у 2022 р. у світі було вперше діагностовано ТБ у 7,5 млн осіб, що перевищило рівень до початку епідемії (7,1 млн у 2019 р.) і показник 2021 р. на 16 %, показник 2020 р. — на 28 % і стало найвищим показником уперше виявлених випадків ТБ на рік від початку глобального моніторингу ВООЗ за цим захворюванням у середині 1990-х років [1].

Дані про поширеність ТБ суперечливі. За оцінками одних авторів, рівень захворюваності зростає з кожним роком і серйозно загрожує здоров'ю людини та безпеці суспільної охорони здоров'я [7, 12], за оцінками інших — захворюваність на туберкульоз знижується в усьому світі, хоча й повільно, а сукупне зниження прогнозованої глобальної захворюваності на ТБ становить близько 9 % [17]. Більшість випадків ТБ виявляють пасивно серед осіб із симптомами, які звертаються по медичну допомогу [10]. Активний ТБ легень нині є основною причиною смертності від одного інфекційного збудника [11]: за даними ВООЗ, у 2022 р. у світі померло 1,3 млн осіб [6, 13].

Згідно зі звітом ВООЗ «Епідемічний нагляд і моніторинг за ТБ в Європі» (2019), Україна належить до п'ятірки країн із найвищим рівнем захворюваності на ТБ [3]. Окрім рецидивних процесів, у країні щорічно фіксують близько 27 тис. нових випадків ТБ [5]. За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, близько 3700 осіб щорічно помирають від цієї хвороби, щодня — до 10 осіб, щогодини в Україні захворюють на ТБ 4 людини й помирає від нього 1 особа [5]. Переважно на ТБ захворюють особи працездатного віку. Щороку від ТБ помирає близько 7 тис. українців, що більше, ніж від інших інфекційних та паразитарних захворювань разом: кожен третій уперше виявлений хворий помирає протягом перших 3 міс лікування, а кожен шостий — протягом року [2]. Епідеміологічно найнебезпечнішими є хворі на ТБ легень із наявністю бактеріовиділення та деструктивними процесами в легенях.

**Мета роботи** — оцінити динаміку захворюваності на туберкульоз у Дніпропетровській області в 2018–2023 рр.

## Матеріали та методи

Проаналізовано епідеміологічні показники захворюваності на ТБ головного закладу «Криворізький протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради за 2018–2023 рр. і дані Центру громадського здоров'я МОЗ України [5]. Дані щодо випадків ТБ відбирали з електронного реєстру з обліком захворюваності на 100 тис населення, розраховували показники поширеності ТБ з обліком загальної чисельності населення.

За даними, отриманими з електронного реєстру хворих на ТБ, у медичних закладах Дніпропетровської області під наглядом у 2018–2023 рр. перебувало 12382 хворих. Для оцінки динаміки епідеміологічної ситуації хворих розподілили на дві групи: 1-ша група (2018–2020) — 5622 хворих (з них у м. Дніпро — 1597), 2-га група (2021–2023) — 6760 хворих (з них у м. Дніпро — 3004).

## Результати та обговорення

На частку дорослих, які перебували під наглядом у 2018–2023 рр., припадало 96,5 % від загальної кількості хворих на ТБ. Кількість випадків і захворюваність (на 100 тис. населення) на ТБ у м. Дніпро в 2018–2023 рр. представлені на діаграмі (рис. 1). Кількість зареєстрованих випадків ТБ у м. Дніпро збільшилася до 3004 хворих у 2021–2023 рр., тоді як у 2018–2020 рр. — 1597, тобто у 1,9 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з попередніми роками, і була найвищою в 2022 р. (1520 осіб). Аналіз динаміки кількості випадків ТБ на 100 тис. населення в м. Дніпро виявив, у досліджуваній період (2018–2023) захворюваність на ТБ зростає в середньому на 30,6 % і також була найбільшою в 2022 р. — 156,2 випадку ( $p < 0,05$ ). У 2018–2020 рр. захворюваність на ТБ міського населення становила в середньому 53,9 випадку, в 2021–2023 рр. — 103,3 випадку на 100 тис. населення, що в 1,9 разу більше ( $p < 0,05$ ). Виявлену відмінність можна насамперед пояснити збільшенням міграції населення з прифронтових регіонів.

Схожа динаміка відзначена в Дніпровському регіоні (рис. 2): кількість зареєстрованих випадків усіх форм ТБ у 2021–2023 рр. збільшилася в 1,2 разу порівняно з 2018–2020 рр., а захворюваність за цей період — на 9,2 %, але статистично значущої різниці між двома періодами не виявлено. Зберігалася тенденція до найвищих значень обласних показників захворюваності на ТБ і кількості випадків ТБ у 2022 р., що можна пояснити суттєвим збільшенням міграційних потоків у перший рік війни.

У структурі ТБ переважає ТБ легень, який є найбільш епідемічним через наявність бактеріо-



Рис. 1. Захворюваність на туберкульоз у м. Дніпро в 2018—2023 рр.



Рис. 2. Захворюваність на туберкульоз у Дніпропетровській області в 2018—2023 рр.

Таблиця 1. Активні форми туберкульозу легень у м. Дніпро в 2018—2023 рр., п (%)

Форми ТБ/ Епідеміологічні показники	Рік											
	2018		2019		2020		2021		2022		2023	
	Разом	На 100 тис.										
Туберкульоз легень	360	36,3	538	54,3	514	52,3	657	67,2	1462	150,2	715	74,6
Деструктивні форми	127 (35,3)	12,8	194 (36,1)	19,6	191 (37,2)	19,4	151 (22,9)	15,5	294 (20,1)	30,2	298 (41,7)	31,3
Бактеріовиділювачі	240 (66,7)	24,2	331 (61,5)	33,4	290 (56,4)	29,5	218 (33,2)	22,4	595 (40,7)	61,1	394 (65,1)	41,1

виділення або деструктивних процесів у легенях. Проведено аналіз поширення легеневого ТБ, деструктивних форм ТБ легень і форм, що супроводжуються бактеріовиділенням (табл. 1). Останні дві форми зазвичай вважають виявами занедбаної хвороби, оскільки деструкція та виділення мікобактерій відбуваються найактивніше,

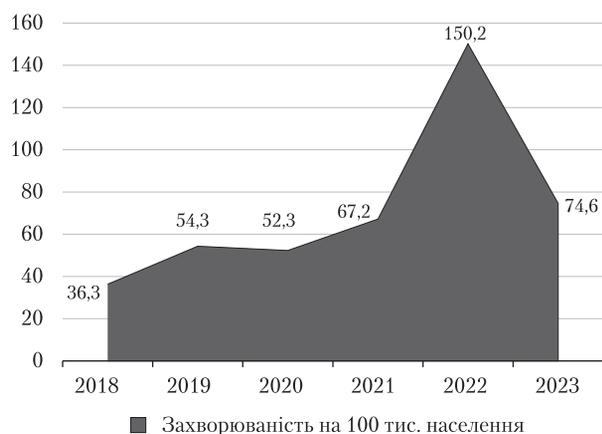


Рис. 3. Захворюваність на туберкульоз легень у м. Дніпро (на 100 тис. населення)

коли в пацієнта з ТБ починається розпад легеневої тканини.

Починаючи з 2019 р., кількість хворих на ТБ легень у м. Дніпро прогресивно збільшувалася, досягнувши максимуму в 2022 р. (1462 хворих), що було в 4,1 разу більше, ніж у 2018 р. Аналіз кількості хворих, які перебували під наглядом, виявив, що в 2021—2023 рр. кількість хворих із легневим ТБ у м. Дніпро збільшилася в 2,0 рази порівняно з 2018—2020 рр. ( $p < 0,05$ ) і становила відповідно 2834 та 1421 осіб. Щорічну захворюваність на ТБ легень у досліджуваний період відображено на діаграмі (рис. 3).

Найменша захворюваність на ТБ легень зареєстрована в 2018 р. (36,3 хворих на 100 тис. населення), а найбільша (150,2 хворих на 100 тис. населення) — у 2022 р., на який припадає найбільша кількість хворих із ТБ легень і в 2,0—4,1 разу більше, ніж в інші роки ( $p < 0,05$ ). Середній показник захворюваності на ТБ легень у 1-й групі становив 47,6, у 2-й групі — 97,3 на 100 тис. населення, тобто збільшився у 2,0 рази. Виявлену динаміку можна пояснити різким збільшенням міграційних потоків населення з початку 2022 р.

При аналізі даних щодо кількості хворих із деструктивними формами ТБ легень у м. Дніпро було відзначено аналогічну тенденцію до збільшення цих показників у 2021–2023 рр.: кількість хворих збільшилася в 1,45 разу (743 і 512 у 2018–2020 рр.). Схожу динаміку спостерігали щодо захворюваності на деструктивні форми ТБ легень: у 2021–2023 рр. цей показник збільшився майже в 1,5 разу (25,7 осіб на 100 тис. населення) порівняно з 2018–2020 рр. (17,3 осіб на 100 тис. населення;  $p < 0,05$ ). Максимальна кількість хворих і захворюваність на деструктивні форми ТБ легень зареєстровані в 2022 р. (294 хворих, або 30,2 особи на 100 тис. населення) і 2023 р. (298 хворих, або 31,3 особи на 100 тис. населення), що в 1,5–2,3 разу перевищувало показники попередніх років. Частка деструктивних форм ТБ легень у м. Дніпро була найбільшою в 2023 р. – 41,7 % від загальної кількості випадків ТБ легень, що вдвічі більше, ніж у 2021 р. (22,9 %) і 2022 р. (20,1 %), та дещо перевищувало показники попередніх 3 роки (35,3–37,2 %).

Найбільшу небезпеку для оточуючих становлять хворі на легеневий ТБ з активним бактеріовиділенням. У 2018–2020 рр. у м. Дніпро зареєстровано 861 хворого з бактеріовиділенням, тоді як у наступних 3 роки кількість бактеріовиділювачів збільшилася до 1207 осіб (у 1,4 разу). Незважаючи на збільшення абсолютної кількості бактеріовиділювачів, їхня частка серед всіх хворих на ТБ легень зменшилася з 61 % (2018–2020) до 42,6 % (2021–2023), тобто в 1,43 разу.

Максимальна кількість хворих із бактеріовиділенням у м. Дніпро зареєстрована в 2022 р. (рис. 4) – 595 осіб, що становило 40,7 % від загальної кількості хворих на ТБ легень. У 2023 р. цей показник зменшився в 1,5 разу (до 394 осіб), а частка бактеріовиділювачів збільшилася до 65,1 %, що відповідає рівню 2018 р. (66,7 %) і 2019 р. (61,5 %).

При аналізі даних щодо кількості бактеріовиділювачів серед хворих на ТБ легень у Дніпропетровській області виявлено тенденцію до незначного збільшення їхньої частки (у 1,1 разу)

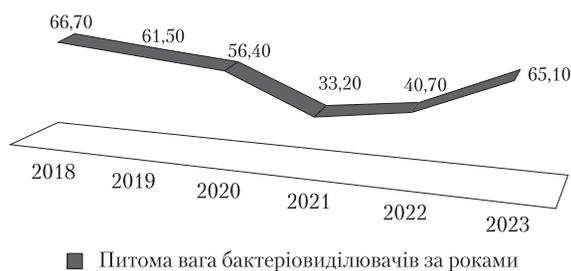


Рис. 4. Частка бактеріовиділювачів при легеневому туберкульозі в м. Дніпро в 2018–2023 рр.

у 2021–2023 рр., тоді як протягом останніх 6 років (2018–2023) цей показник суттєво не відрізнявся та становив у середньому близько 62,7 %.

У 2018–2022 рр. в Україні захворюваність на ТБ серед дітей віком до 14 років (табл. 2) зменшилася на 16,9 %, серед підлітків (15–17 років) – практично вдвічі (на 45,8 %) [1]. Частка дітей із ТБ від загальної кількості випадків цього захворювання в 2023 р. становила 3,2 % [4].

Щорічна кількість зареєстрованих випадків ТБ у дитячого населення (0–17 років) у 2018–2022 рр. у м. Дніпро суттєво не відрізнялась, тоді як у 2023 р. відзначено збільшення випадків захворювання в 1,5 разу. Подібна тенденція виявлена при аналізі кількості випадків ТБ за трирічні періоди: у 2018–2020 рр. – 66, у 2021–2023 рр. – 98. Підвищення кількості випадків у 1,5 разу в 2021–2023 рр. ( $p < 0,05$ ) свідчить про погіршення епідеміологічної ситуації, зокрема про поширення ТБ серед осіб дитячого віку в Дніпровському регіоні. Отримані результати переважно зумовлені збільшенням кількості випадків ТБ у дітей віком 0–14 років із 51 у 2018–2020 рр. до 88 у 2021–2023 рр. (у 1,7 разу;  $p < 0,05$ ), тоді як серед підлітків, навпаки, зареєстровано тенденцію до зменшення випадків ТБ із 15 до 10.

Захворюваність на ТБ у дітей віком 0–14 років у 2018–2020 рр. становила в середньому 11,7 випадку на 100 тис. дитячого населення, у 2021–2023 рр. – 21,1 випадку, що свідчить про збільшення поширення ТБ у 1,8 разу. Найвищий рівень захворюваності на ТБ у м. Дніпро в дітей віком 0–14 років зареєстровано в 2023 р. –

Таблиця 2. Захворюваність на туберкульоз дитячого населення (0–17 років) у м. Дніпро в 2018–2023 рр.

Показник	Рік					
	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Загальна кількість хворих	23	26	17	28	28	42
Діти (0–14 років), кількість/на 100 тис. дитячого населення	17/11,7	21/14,4	13/9,0	26/18,4	25/17,7	37/26,9
Підлітки (15–17 років), кількість/на 100 тис. дитячого населення	6/27,2	5/22,7	4/15,8	2/7,6	3/11,3	5/18,0

Таблиця 3. Захворюваність на позалегеневий туберкульоз і ВІЛ-інфекцію в м. Дніпро в 2018—2023 рр.

Показник	Рік					
	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Позалегеневий ТБ, разом	62	68	44	54	51	55
Кількість випадків на 100 тис. населення	6,2	6,9	4,5	5,5	5,2	5,7
ТБ/ВІЛ-інфекція, разом	117	111	76	67	103	91
Кількість випадків на 100 тис. населення	11,8	11,2	7,7	6,9	10,6	9,5

26,9 випадку на 100 тис. дитячого населення. Захворюваність на ТБ серед підлітків (15—17 років) зменшилася з 21,9 випадку на 100 тис. дитячого населення в 2018—2020 рр. до 12,3 випадку в 2021—2023 рр., тобто в 1,8 разу ( $p < 0,05$ ), що узгоджується з аналітичними даними по Україні.

У нашому дослідженні також проведено аналіз захворюваності на позалегеневий ТБ у дорослого населення м. Дніпро. Під позалегеневим ТБ розуміють усі локалізації специфічного туберкульозного процесу, при якому легені не ушкоджуються. Незалежно від вхідних воріт мікобактерії із током лімфи досить швидко потрапляють у регіонарні лімфовузли, звідки лімфогематогенним шляхом поширюються по всьому організму. Розвиток позалегеневого ТБ виявляють найчастіше в осіб із ослабленою імунною системою. У світі він залишається основною причиною смерті осіб із інфекцією, спричиненою вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) [8]. Туберкульоз може розвинути на будь-якій стадії ВІЛ-інфекції, що ускладнює перебіг обох інфекцій та їхнє лікування.

У 2018—2023 рр. у м. Дніпро під наглядом перебувало 334 хворих на позалегеневий ТБ, що становило 7,3 % від загальної кількості хворих на ТБ у цей період (у Дніпропетровській області — 7,6 %). Кількість випадків позалегеневого ТБ у 2018—2020 рр. становила 174, у 2021—2023 рр. — 160, що свідчить про наявність тенденції до зменшення цієї категорії пацієнтів у загальній структурі ТБ (табл. 3).

Найменшу кількість випадків позалегеневого ТБ (44), як і рівень захворюваності (4,5 на 100 тис. населення), виявлено в 2020 р., починаючи з

2021 р., ці показники мали помірну тенденцію до збільшення, не досягаючи рівня 2018—2019 рр.

ВІЛ-інфекція вносить радикальні зміни в епідеміологію ТБ. Так, за прогнозами ВООЗ, захворюваність на ТБ може збільшитися майже втричі, якщо 10 % дорослого населення країни буде інфіковано ВІЛ [11]. У м. Дніпро частка ТБ, який розвинувся на тлі ВІЛ-інфекції, становила 12,3 % (565 осіб) від загальної кількості хворих на ТБ у 2018—2023 рр. (у Дніпропетровській області — 21,2 %). У 2021—2023 рр. кількість хворих на ТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією зменшилася в 1,17 разу порівняно з попереднім трирічним періодом, хоча найменша кількість хворих зареєстрована в 2021 р. (67). Подібна тенденція до зменшення у 2021—2023 рр. виявлена при аналізі динаміки захворюваності на ТБ/ВІЛ-інфекцію: середній показник захворюваності за цей період (9,0 на 100 тис. населення) був у 1,14 разу меншим, ніж у 2018—2020 рр. (10,2 на 100 тис. населення). Найменший рівень захворюваності на ТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією зареєстровано в 2020 і 2021 р. (7,7 та 6,9 на 100 тис. населення відповідно) із помірною тенденцією до збільшення в 2022—2023 рр., що, ймовірно, можна пояснити збільшенням міграції населення з прифронтових регіонів.

Туберкульоз уражає переважно дорослих осіб у найпродуктивніші роки життя. У світі ТБ є другою за значущістю причиною смерті від інфекційних хвороб після COVID-19 [5]. Понад 80 % випадків захворювання та смерті припадають на країни з низьким або середнім рівнем доходу [6].

За аналізований 6-річний період від усіх форм ТБ у м. Дніпро померло 433 хворих (табл. 4): у

Таблиця 4. Смертність від усіх форм туберкульозу в м. Дніпро та Дніпропетровській області в 2018—2023 рр.

Показник	Рік					
	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Кількість випадків, м. Дніпро	72	87	73	80	40	81
Смертність (на 100 тис. населення)	7,4	8,8	7,4	8,2	4,1	8,3
Кількість випадків, Дніпропетровська обл.	426	396	319	340	252	256
Смертність (на 100 тис. населення)	13,2	12,4	10,1	10,8	8,0	8,3

2018–2020 рр. – 232, у 2021–2023 рр. – 201, тобто кількість померлих зменшилася на 13,4 % (у Дніпропетровській області – на 25,7 %). Найменша кількість померлих від усіх форм ТБ у м. Дніпро зареєстрована в 2022 р. (40), що в 1,8–2,2 разу менше, ніж в інші роки. Подібну тенденцію виявлено щодо показників смертності від усіх форм ТБ у м. Дніпро: у 2021–2023 рр. смертність зменшилась на 12,7 % (у Дніпропетровській області – на 24,4 %). Найнижчий рівень смертності зафіксовано в 2022 р. – 4,1 випадку на 100 тис. населення (рис. 5).

Показник летальності від усіх форм ТБ у м. Дніпро за 2018–2023 рр. становив 9,4 % (у Дніпропетровській області – 16,1 %): у 2018–2020 рр. – 14,5 %, у 2021–2023 рр. – 6,7 %, тобто статистично значущо ( $p < 0,05$ ) зменшився в 2,2 разу в останніх 3 роки (у Дніпропетровській області – у 1,6 разу). Таким чином, прослідковується чітка тенденція як у м. Дніпро, так і в Дніпропетровській області щодо зменшення летальності від ТБ у 2021–2023 рр.

Аналіз епідеміологічної ситуації щодо поширення ТБ у м. Дніпро та Дніпропетровській області виявив суттєве збільшення (в 1,9 разу,  $p < 0,05$ ) кількості хворих у 2021–2023 рр. порівняно з 2018–2020 рр., що може бути зумовлено значною міграцією населення із зони активних бойових дій. Спостерігається також збільшення захворюваності на ТБ у 2018–2023 рр. у м. Дніпро (на 30,6 %) та Дніпропетровській області (на 9,2 %), що узгоджується з даними інших авторів щодо наявності чіткої тенденції до збільшення захворюваності на ТБ в Україні, починаючи з 2020 р. [1]. У 2021–2023 рр. у м. Дніпро вдвічі збільшилася кількість хворих, а також середній показник захворюваності на ТБ легень ( $p < 0,05$ ), який мав найвище значення в 2022 р. (150,2 на 100 тис. населення). Спостерігається тенденція до збільшення деструктивних форм ТБ легень (на 18,4 %) порівняно з 2018–2020 рр. Для 2021–2023 рр. характерне зменшення кількості хворих із відкритими формами ТБ легень і частки осіб із бактеріовиділенням у 1,4 разу порівняно з 2018–2020 рр.

Аналіз поширення ТБ серед дитячого населення м. Дніпро виявив деякі вікові особливості. Так, у 2021–2023 рр. відзначено збільшення кількості випадків ТБ у дітей віком 0–14 років у 1,7 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з попереднім 3-річним періодом, тоді як серед підлітків (15–17 років) існує тенденція до зменшення в 1,5 разу кількості випадків ТБ у цей період. Такі самі відмінності виявлено і щодо показника захворюваності на 100 тис. населення: у дітей віком 0–14 років у 2021–2023 рр. зареєстровано збільшення захво-



Рис. 5. Смертність від усіх форм туберкульозу в м. Дніпро в 2018–2023 рр.

рюваності на ТБ у 1,8 разу, тоді як у підлітків – зменшення в 1,8 разу ( $p < 0,05$ ), що узгоджується з аналітичними даними по Україні [4].

У м. Дніпро частка ТБ, який розвивається на тлі ВІЛ-інфекції, становила 12,3 % від загальної кількості випадків ТБ у 2018–2023 рр. (у Дніпропетровській області – 21,2 %). У 2021–2023 рр. виявлено тенденцію до зменшення як кількості випадків (у 1,17 разу), так і показника захворюваності на 100 тис. населення (у 1,14 разу). Подібна тенденція в 2021–2023 рр. у м. Дніпро зафіксована також щодо показників смертності та летальності від усіх форм ТБ. Так, порівняно з попереднім 3-річним періодом у 2021–2023 рр. смертність від ТБ у м. Дніпро зменшилася на 12,7 %, у Дніпропетровській області – на 24,4 %, а летальність – відповідно в 2,2 і 1,6 разу ( $p < 0,05$ ), незважаючи на суттєве збільшення кількості хворих.

## Висновки

Епідеміологічна ситуація в 2021–2023 рр. характеризується збільшенням загальної кількості хворих на ТБ у м. Дніпро на 30,6 %, у Дніпропетровській області – на 9,2 %, що зумовлено суттєвим (удвічі) збільшенням кількості хворих із легеневою локалізацією ТБ ( $p < 0,05$ ) порівняно з 2018–2020 рр.

Негативними тенденціями в епідеміологічній ситуації в Дніпропетровській області в 2021–2023 рр. порівняно з попереднім 3-річним періодом було збільшення кількості хворих із деструктивними формами ТБ легень на 18,4 % (у м. Дніпро – у 1,45 разу), кількості бактеріовиділювачів (у м. Дніпро – у 1,4 разу), кількості випадків ТБ у 1,7 разу та захворюваності на ТБ у 1,8 разу серед дітей віком 0–14 років у м. Дніпро.

Позитивними особливостями епідеміологічної ситуації в 2021–2023 рр. у Дніпровському регіоні було зменшення кількості хворих із відкритими формами ТБ легень і частки хворих із

бактеріовиділенням у 1,4 разу, кількості зареєстрованих випадків ТБ у 1,5 разу та захворюваності на ТБ у 1,8 разу ( $p < 0,05$ ) серед підлітків (15–17 років), тенденція до зменшення інфекції ВІЛ/ТБ у 1,2 разу, статистично значуще ( $p < 0,05$ )

зменшення летальності від ТБ у м. Дніпро в 2,2 разу та в Дніпропетровській області в 1,6 разу порівняно з попереднім 3-річним періодом, незважаючи на суттєве збільшення кількості хворих на ТБ у регіоні.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження – В.М. Ратчик; написання статті, аналіз та узагальнення даних – В.М. Ратчик, Т.Г. Останіна; оформлення графічного матеріалу – В.М. Ратчик; остаточне редагування тексту – Т.Г. Останіна.

## Список літератури

1. Валецький ЮМ, Ничипорук ВО, Валецька РО. Сучасні особливості епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні (огляд). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:103-8. doi: 10.30978/TB2024-1-103.
2. Дужий ІД, Олещенко ПП. Захворюваність на туберкульоз медичних працівників Сумської області за останнє десятиріччя. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;4:64-9. doi: 10.30978/TB2020-4-64.
3. Звіт України «Про досягнутий прогрес у досягненні цілей політичної декларації, прийнятої під час наради високого рівня Генеральної Асамблеї ООН з туберкульозу 26 вересня 2018 року. Звітний період: 2019–2020 роки». ЦГЗ МОЗ України; 2020. 94 с. [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB\\_zvit-UA\\_2019\\_2020.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_zvit-UA_2019_2020.pdf).
4. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник за 2023 рік. Київ: ЦГЗ МОЗ України; 2024. 89 с. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb>.
5. Чепурко Г, Клименко О, Привалов Ю, Трофименко О; за наук. ред. Г. Чепурко. Поведінкові стратегії населення в умовах поширення соціально небезпечних хвороб. Київ: Інститут соціології НАН України; 2023. 223 с.
6. Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, et al. Global Tuberculosis Report 2020 – Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. Int J Infect Dis. 2021 Dec;113(1):7-12. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.107.
7. Glaziou P, Floyd K, Raviglione MC. Global epidemiology of tuberculosis. Semin Respir Crit Care Med. 2018 Jun;39(3):271-85. doi: 10.1055/s-0038-1651492. PMID: 30071543.
8. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. 297 p. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>.
9. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. 68 p. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/353743/WHO-UCN-TB-2022.2-eng.pdf?sequence=1>.
10. Golub JE, Mohan CI, Comstock GW, Chaisson RE. Active case finding of tuberculosis: historical perspective and future prospects. Int J Tuberc Lung Dis. 2005 Nov;9(11):1183-1203. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4472641/>. PMID: 16333924; PMCID: PMC4472641.
11. Luies L, Du Preez I. The echo of pulmonary tuberculosis: mechanisms of clinical symptoms and other disease-induced systemic complications. CMR. 2020 Jul 1;33(4):e00036-20. doi: 10.1128/CMR.00036-20.
12. MacNeil A, Glaziou P, Sismanidis C, et al. Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets – Worldwide, 2018. Morb Mortal Wkly Rep. 2020 March 20;69(11):281-5. doi: 10.15585/mmwr.mm6911a2.
13. Rapid Communication: Key Changes to the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2022. 6 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-TB-2022-2>.
14. Stewart GR, Robertson BD, Young DB. Tuberculosis: a problem with persistence. Nat Rev Microbiol. 2003 Nov;1(2):97-105. doi: 10.1038/nrmicro749. PMID: 15035039.
15. The end TB strategy. Geneva: World Health Organization; 2015. 20 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19>.
16. The STOP TB Strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2006. 24 p. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69241/WHO-HTM-STB\\_2006.368\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69241/WHO-HTM-STB_2006.368_eng.pdf?sequence=1).
17. Van't Hoog A, Viney K, Biermann O, Yang B, Leeflang MMG, Langendam MW. Symptom- and chest-radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative adults and adults with unknown HIV status. Cochrane Database Syst Rev. 2022;3:CD010890. doi: 10.1002/14651858.CD010890.pub2. PMCID: PMC9109771; PMID: 35320584.

V.M. Ratchyk, T.H. Ostanina

Oles Honchar Dnipro National University, Dnipro, Ukraine

## Analysis of the Epidemiological Situation of Tuberculosis in the Dnipro Region for 2018—2023

The study is based on the assessment and interpretation of epidemiological indicators of tuberculosis incidence in the Dnipropetrovsk region for 2018—2023.

**Objective** – to assess the dynamics of tuberculosis incidence in the Dnipropetrovsk region in 2018—2023.

**Materials and methods.** According to the data obtained from the electronic registry of tuberculosis patients in the Dnipropetrovsk region, a total of 12 382 patients were under surveillance in 2018—2023. For further analysis, the patients were divided into 2 groups: group 1 – 5622 people who were under surveillance in medical institutions of the Dnipropetrovsk region in 2018—2020; group 2 – 6760 people in 2021—2023. Among the indicated patients in the city of Dnipro, 1597 people were included in the 1<sup>st</sup> group of the study and 3004 people in the 2<sup>nd</sup> group.

**Results and discussion.** Analysis of data obtained from the electronic registry indicates that the highest incidence of tuberculosis in Dnipro city and the Dnipropetrovsk region was registered in 2022 and amounted to 156.2 and 92.6 cases per 100 000 population, respectively, which can be explained by a significant increase in population migration flows against the backdrop of Russian military aggression. During the period 2021–2023, the number of TB patients in the Dnipro city increased by 30.6 %, in the Dnipropetrovsk region — by 9.2 %. In the age structure of patients in Dnipro city, the proportion of the adult population prevailed (96.5 %); extrapulmonary TB was detected in 7.3 % of patients. The mortality rate from all forms of TB in the Dnipro city in the period 2018–2023 was 9.4 %, in the Dnipropetrovsk region — 16.1 %.

**Conclusions.** In recent years (2021–2023) there has been a negative trend of 18.4 % in the number of patients with destructive forms of pulmonary TB, but the positive aspect is that the number of patients with overt forms of pulmonary TB has decreased 1.4-fold compared to the previous 3-year period. An increase in the number of tuberculosis cases 1.7-fold and TB incidence 1.8-fold among children aged 0–14 was also observed, while among adolescents aged 15–17 a decrease in the number of cases 1.5-fold and TB incidence 1.8-fold was observed in the period 2021–2023. TB mortality in Dnipro city has significantly decreased 2.2-fold and in the Dnipropetrovsk region 1.6-fold compared to the previous 3-year period, despite the significant increase in the number of TB patients in the Dnipro region.

**Keywords:** tuberculosis, morbidity, mortality, epidemiological indicators, Dnipro region.

---

**Контактна інформація / Corresponding author**

**Останіна Тетяна Георгіївна**, к. мед. н., доц. кафедри загальної медицини з курсом фізичної терапії  
<https://orcid.org/0000-0002-1880-5857>  
E-mail: [tg.ostanina@gmail.com](mailto:tg.ostanina@gmail.com)

Стаття надійшла до редакції / *Received* 30.04.2025.  
Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 23.07.2025.  
Стаття опублікована / *Published* 30.10.2025.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Ратчик ВМ, Останіна ТГ. Аналіз епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Дніпровському регіоні за 2018–2023 роки. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;4:74-81. doi: 10.30978/TB2025-4-74.
- Ratchyk VM, Ostanina TH. [Analysis of the Epidemiological Situation of Tuberculosis in the Dnipro Region for 2018–2023]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;4:74-81. <http://doi.org/10.30978/TB2025-4-74>. Ukrainian.



N.S. Harbi

Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq

# Evaluation of Adipokine Levels (Betatrophin, Endotrophin and Meteorin-Like Protein) and their Relationship with Reproductive and Metabolic Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome According to Body Mass Index

**Objective** – to show the disruptions in the reproductive, metabolic and adipokine (betatrophin, endotrophin and meteorin-like protein) levels in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) according to their body mass index.

**Materials and methods.** This study was conducted on 160 women at the Chemistry Department, College of Science, Mustansiriyah University. The women were subdivided into 40 obese PCOS, 40 overweight PCOS, 40 normal-weight PCOS and 40 healthy women. The routine anthropometric, reproductive and metabolic characteristics, as well as the adipokines characteristics, were determined for all participants.

**Results and discussion.** Although betatrophin and endotrophin levels were increased statistically in PCOS compared with healthy women, meteorin-like protein levels significantly decreased. At the same time, betatrophin and endotrophin levels increased statistically as the degree of adiposity increased among PCOS subgroups. Meanwhile, meteorin-like protein levels statistically reduced as the degree of adiposity increased among PCOS subgroups. There were direct associations between betatrophin and endotrophin and body mass index, insulin, and homeostatic model assessment-insulin resistance in obese and overweight subgroups of PCOS. In contrast, inverse associations were noted between meteorin-like protein and body mass index, insulin, and homeostatic model assessment-insulin resistance in obese and overweight subgroups of PCOS.

**Conclusions.** The results from this study suggest that weight management significantly impacts the abnormalities in adipokines related to adiposity and its complications in PCOS.

## Keywords

Adipokines, obesity, polycystic ovary syndrome.

Chronic endocrine condition among women throughout their reproductive age is polycystic ovary syndrome (PCOS), with a prevalence ranging from 8 to 13 % [30]. The recent clinically recognised criteria for PCOS diagnosis are the presence of at least two out of the following three characteristics after ruling out other possible causes: oligo-ovulation or anovulation, hyperandrogenism and the

presence of multiple cysts in the ovaries as determined by ultrasound examination [18]. The precise identification of the aetiology of PCOS remains unclear. Nevertheless, some prior research has indicated a potential association between PCOS and a multitude of factors, such as family history, an improper lifestyle, the use of personal care products containing carcinogenic preservatives and obesity

[35]. About fifty percent of women diagnosed with PCOS have a body weight above the healthy range or even fall into the category of obesity [5]. Obesity increases the detrimental effects on both the reproductive and metabolic variables of PCOS due to an elevation of adaptive hyperinsulinaemia (HI), which in turn causes insulin resistance (IR). Furthermore, obesity leads to various complications related to PCOS, including glucose intolerance, dyslipidaemia and type 2 diabetes mellitus (T2DM) [32].

Recently, adipose tissue (AT) has been recognised to function as an endocrine organ because it releases a diverse range of signalling peptides that control many homeostatic processes, including nutrient intake, energy usage and insulin secretion and function [11]. The main peptides released from AT are adipokines, including betatrophin ( $\beta$ -Trophin), endotrophin (E-Trophin), and meteorin-like protein (Metrl). Recent evidence suggests that the adipokine profile levels change in terms of the quantity and condition of AT due to obesity [10]. Therefore, in obesity, changes in the secretion of adipokines can cause reproductive and metabolic disruptions, which may be a significant factor in the onset of IR and related disorders, particularly PCOS [40]. Betatrophin, also called angiopoietin-like protein 8, is a novel adipokine that belongs to the angiopoietin-like protein family. It is mainly secreted by the liver and fatty tissues [17]. Betatrophin participates in many biological processes within the human body, particularly glucose tolerance during IR [1]. Moreover, previous studies have reported that  $\beta$ -Trophin has a role in regulating lipid metabolism [37]. Endotrophin is a soluble product from the breakdown of the A3 chain of collagen type IV by proteolysis, also called collagen type VI [23]. Endotrophin participates actively in diverse biological processes within the human body, such as inflammation, angiogenesis and fibrosis [36]. Endotrophin is a significant contributing factor to play a pivotal function in response to a metabolic problem [22]. Meteorin-like protein, also called Subfatin or Metrl protein, is a novel adipokine mainly secreted by AT and during the exercise of skeletal muscles. Metrl participates in diverse biological processes within the human body, including anti-inflammatory and insulin-sensitising activity [25]. Furthermore, increased Metrl levels can stimulate energy expenditure and improve glucose tolerance [29]. The levels of these adipokines in women with PCOS were inconsistent compared with health women [15, 16, 19].

Few studies have examined the metabolic adipokine ( $\beta$ -Trophin, E-Trophin and Metrl) levels among women with PCOS and healthy women. However, no research has investigated the linkage between these adipokines ( $\beta$ -Trophin, E-Trophin

and Metrl) and the severity of obesity in PCOS. Therefore, our paper attempts to show the levels of  $\beta$ -Trophin, E-Trophin and Metrl in women with PCOS and their relationship with reproductive and metabolic disorders according to body mass index.

## Materials and methods

To establish whether there is a linkage between  $\beta$ -Trophin, E-Trophin, and Metrl levels and the severity of obesity in PCOS, the present cross-sectional work was conducted from 10 May 2024 to 10 October 2024 at the Chemistry Department, College of Science, Mustansiriyah University. A random sample of 160 women was recruited from private clinics in Baghdad City, aged 18 to 30, and subdivided into four groups: 40 obese (body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), 40 overweight (BMI 25.1–29.9 kg/m<sup>2</sup>), 40 normal weight women with PCOS (BMI 18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>), and 40 healthy women with normal weight as a control group for comparative purposes. The revised Rotterdam criteria were used to diagnose PCOS in this study [8], which require the presence of at least two of three symptoms: oligo/or amenorrhea, clinical/biochemical hypersecretion of androgens and polycystic ovary morphology observed through ultrasonography. Women with possible causes other than PCOS, such as tumours that secrete androgens, Cushing's syndrome, hypertension, diabetes mellitus and congenital adrenal hyperplasia, were ruled out. Furthermore, healthy women with irregular menstrual cycles, malignant or benign tumors, ovarian association diseases, and also autoimmune diseases were ruled out.

Five millilitres of each woman's venous blood were withdrawn during the first phase of the menstrual cycle, precisely on day 2, 3 or 4 of the menstrual cycle, after overnight fasting of at least 10 hours using a 5 mL disposable syringe. 5 mL were drawn and transferred into tubes with gel and left to clot at room temperature (25 °C) for 10 minutes. The tubes with gel were centrifuged for at least 7 minutes at 3000 round per minute to separate serum. The obtained serum was subdivided into two portions and stored until the hormonal, metabolic and adipokine markers were measured.

An electronic scale to the nearest 0.1 kg was used to measure the body weight of each woman. By dividing a woman's weight (measured in kg) by her square height (measured in m<sup>2</sup>), BMI was determined. The ECLIA technique (Electrochemiluminescence Immunoassay) by Roche Cobas e-411 autoanalyser system (Roche-Hitachi Diagnostics, Japan) was employed to measure fasting serum of hormonal tests, including luteinising hormone (LH, mIU/mL), follicle-stimulating hormone

Table 1. The statistical analysis of anthropometric, reproductive and metabolic parameters in the polycystic ovary syndrome subgroups and the healthy group

	Obese-PCOS (n = 40)	Overweight-PCOS (n = 40)	Normal Weight- PCOS (n = 40)	Healthy Women (n = 40)	P-value
<i>Anthropometric Parameters</i>					
Age, years	22.8 ± 2.3 <sup>a</sup>	21.6 ± 3.7 <sup>a</sup>	20.6 ± 2.5 <sup>a</sup>	19.1 ± 2.1 <sup>a</sup>	0.5971
Weight, kg	89.8 ± 10.7 <sup>a</sup>	76.4 ± 16.3 <sup>b</sup>	60.4 ± 14.9 <sup>c</sup>	58.6 ± 14.2 <sup>c</sup>	0.0001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	32.6 ± 3.9 <sup>a</sup>	28.5 ± 2.3 <sup>b</sup>	24.5 ± 2.1 <sup>c</sup>	23.1 ± 1.8 <sup>c</sup>	0.0001
<i>Reproductive Parameters</i>					
LH, mIU/mL	18.8 ± 4.5 <sup>a</sup>	15.3 ± 2.6 <sup>b</sup>	12.7 ± 2.1 <sup>c</sup>	9.9 ± 1.7 <sup>d</sup>	0.0001
FSH, mIU/mL	5.5 ± 1.7 <sup>a</sup>	7.8 ± 1.9 <sup>b</sup>	9.9 ± 1.5 <sup>c</sup>	10.1 ± 1.1 <sup>c</sup>	0.0311
LH/FSH ratio	3.4 ± 1.7 <sup>a</sup>	1.9 ± 0.4 <sup>b</sup>	1.3 ± 0.6 <sup>c</sup>	0.98 ± 0.5 <sup>d</sup>	0.0011
TT, ng/mL	1.89 ± 0.41 <sup>a</sup>	1.41 ± 0.11 <sup>b</sup>	1.11 ± 0.14 <sup>c</sup>	0.53 ± 0.2 <sup>d</sup>	0.0001
SHBG, nmol/L	35.6 ± 12.6 <sup>a</sup>	46.2 ± 19.5 <sup>b</sup>	54.4 ± 21.2 <sup>c</sup>	58.2 ± 25.5 <sup>c</sup>	0.0011
<i>Metabolic Parameters</i>					
Insulin, μIU/mL	16.9 ± 7.2 <sup>a</sup>	14.6 ± 4.6 <sup>b</sup>	9.1 ± 6.6 <sup>c</sup>	8.3 ± 5.2 <sup>c</sup>	0.0001
FBG, mg/dL	109.6 ± 7.9 <sup>a</sup>	99.8 ± 6.5 <sup>b</sup>	82.1 ± 10.9 <sup>c</sup>	80.4 ± 6.4 <sup>c</sup>	0.0158
HOMA-IR	4.6 ± 1.9 <sup>a</sup>	3.6 ± 1.4 <sup>b</sup>	1.8 ± 0.7 <sup>c</sup>	1.6 ± 0.5 <sup>c</sup>	0.0001
TC, mg/dL	192.2 ± 42.9 <sup>a</sup>	171.1 ± 28.4 <sup>b</sup>	158.8 ± 33.5 <sup>c</sup>	156.2 ± 25.4 <sup>c</sup>	0.0001
TG, mg/dL	154.5 ± 72.7 <sup>a</sup>	139.9 ± 40.2 <sup>b</sup>	127.8 ± 38.1 <sup>c</sup>	124.1 ± 44.6 <sup>c</sup>	0.0002
HDL-C, mg/dL	39.2 ± 12.8 <sup>a</sup>	53.3 ± 11.2 <sup>b</sup>	66.8 ± 10.8 <sup>c</sup>	65.4 ± 13.2 <sup>c</sup>	0.0365

(FSH, mIU/mL), total testosterone (TT, ng/mL), sex hormone-binding globulin (SHBG, nmol/L), insulin (μIU/mL) and metabolic tests, including blood glucose (FBG, mg/dL), total cholesterol (TC, mg/dL), triglycerides (TG, mg/dL) and high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C, mg/dL). To compute HOMA-IR (homeostatic model assessment-insulin resistance), the following standard formula was used: fasting glucose (mg/dL) X fasting insulin (μIU/L)/405. The ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) technique was employed to measure β-Trophin (0.5–100 ng/mL), E-Trophin (0.31–20 ng/mL) and Metrnl (31.2–2000 pg/mL) using commercial kits (MyBioSource, USA).

The computer program Prism, version 8.01 (GraphPad Software, Boston, New York, USA) was used to compute a one-way ANOVA (analysis of variance) at a 0.05 level of significance. Tukey's test was subsequently applied to indicate the probability of differences (P-value) among subgroups of PCOS and healthy group. The results are presented in terms of mean ± standard deviation (SD). To evaluate whether the studied parameters followed a Gaussian (normal) distribution, the Shapiro–Wilk normality test was utilised. A P-value of < 0.05 was considered statistically significant. The Pearson correlation coefficient was utilised to investigate the associations between adipokines and anthropometric, reproductive and metabolic parameters among subgroups of PCOS and the healthy group. The distinct letters (a, b, c and d) found in the same row in the table indicate that the three groups differ sig-

nificantly. Significant differences between the three groups within a single parameter are indicated when all distinct letters are found in the same row. In contrast, when the same distinct letter is found in the same row for two or three groups, it indicates no significant difference within a single parameter.

The ethics committee of Mustansiriyah University/College of Science (BCSMU/0524/1116C on 03 May 2024) approved the study. Additionally, ethical consent was obtained from all subjects, and they were provided with comprehensive information about our study, including the purpose, procedures, benefits and confidentiality of the research. All the information listed above was clearly and understandably presented in a written consent form, and the researcher was present when the subjects completed the questionnaire.

## Results and discussion

Table 1 illustrates the summary statistical analysis for anthropometric, reproductive and metabolic parameters in PCOS subgroups and the healthy group. The ANOVA revealed statistically significant differences in weight, BMI, LH, FSH, LH/FSH ratio, TT, SHBG, insulin, FBS, HOMA-IR, TC, TG and HDL-C between women with PCOS compared with healthy women, as well as among PCOS subgroups. On the other hand, no statistically significant differences in weight, BMI, FSH, SHBG, insulin, FBG, HOMA-IR, TC, TG and HDL-C were observed between women with and without PCOS in the normal-weight groups.

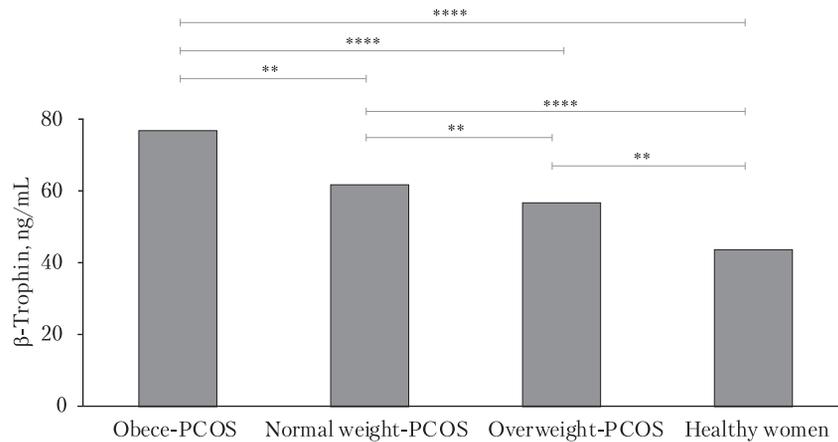


Fig. 1. **Betatrophin levels in polycystic ovary syndrome subgroups and the healthy group**

Note. \*\*\*\* indicates that the difference among means is highly statistically significant ( $p < 0.0001$ ); \*\* indicates that the difference among means is statistically significant ( $p < 0.001$ ).

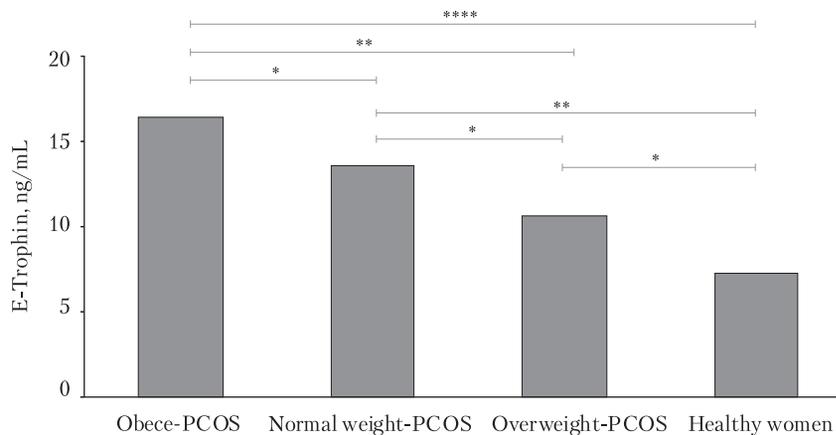


Fig. 2. **Endotrophin levels in polycystic ovary syndrome subgroups and the healthy group**

Note. \*\*\*\* indicates that the difference among means is highly statistically significant ( $p < 0.0001$ ); \*\* indicates that the difference among means is statistically significant ( $p < 0.001$ ); \* indicates that the difference among means is statistically significant ( $p < 0.05$ ).

Figs. 1, 2 and 3 compare the serum levels of adipokines ( $\beta$ -Trophin, E-Trophin and Metrnl) in PCOS subgroups with those of the healthy group. The statistical analysis indicated that the  $\beta$ -Trophin level was statistically higher in PCOS subgroups than in the healthy group ( $75.1 \pm 9.6$  ng/mL *vs*  $63.6 \pm 9.8$  ng/mL *vs*  $54.7 \pm 12.3$  ng/mL *vs*  $41.4 \pm 11.8$  ng/mL;  $p = 0.0001$ ), as shown in Fig. 1. In the same way, the level of E-Trophin was statistically higher in PCOS subgroups than in the healthy group ( $17.1 \pm 1.4$  ng/mL *vs* ( $13.8 \pm 1.1$ ) ng/mL *vs*  $11.2 \pm 1.6$  ng/mL *vs*  $7.7 \pm 1.9$  ng/mL;  $p = 0.001$ ), as shown in Fig. 2. Conversely, the level of Metrnl was statistically lower in PCOS subgroups than in the healthy group ( $1485.5 \pm 188.3$  pg/mL *vs*  $1641.1 \pm 197.9$  pg/mL *vs*  $1749.2 \pm 156.6$  pg/mL *vs*  $1803.7 \pm 137.4$  pg/mL;  $p = 0.0001$ ), as shown in Fig. 3.

Tables 2, 3 and 4 display the linear regression analysis between adipokines ( $\beta$ -Trophin, E-Trophin

and Metrnl) and anthropometric, reproductive and metabolic characteristics in PCOS subgroups and the healthy group. Although the Pearson correlation coefficient from this study showed a significant direct association between  $\beta$ -Trophin and BMI, insulin, HOMA-IR, TC and TG in the obese and overweight subgroups of PCOS,  $\beta$ -Trophin was statistically inversely correlated with SHBG in the obese PCOS group (Table 2). Likewise, E-Trophin showed a significant direct association with BMI, LH/FSH ratio, insulin and HOMA-IR in the obese and overweight PCOS subgroups (Table 3). Metrnl showed an inverse association with BMI, insulin and HOMA-IR in the obese and overweight PCOS subgroups. Also, Metrnl showed an inverse relationship with TC and TG only in the obese PCOS group (Table 4).

On the other hand, simple linear regression did not indicate any statistically significant correlation

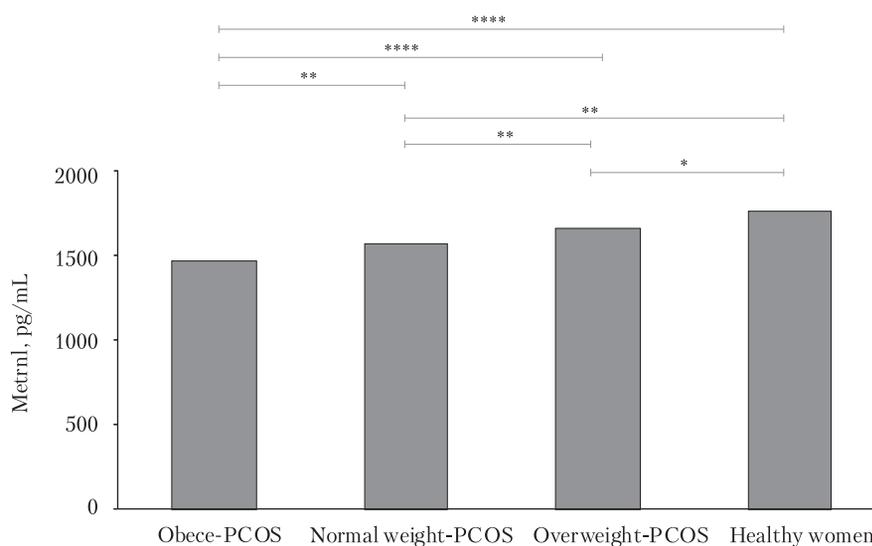


Fig. 3. Meteorin-like protein levels in polycystic ovary syndrome subgroups and the healthy group

Note. \*\*\*\* indicates that the difference among means is highly statistically significant ( $p < 0.0001$ ); \*\* indicates that the difference among means is statistically significant ( $p < 0.001$ ); \* indicates that the difference among means is statistically significant ( $p < 0.05$ ).

Table 2. Correlations between  $\beta$ -Trophin and anthropometric, reproductive and metabolic characteristics in PCOS subgroups and the healthy group

	$\beta$ -Trophin							
	Obese-PCOS		Overweight-PCOS		Normal Weight-PCOS		Healthy Women	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<i>Anthropometric Parameters</i>								
Weight	0.823	0.202	0.544	0.182	0.362	0.546	0.202	0.279
BMI	0.482	0.003**	0.477	0.012*	0.523	0.202	0.456	0.621
<i>Reproductive Parameters</i>								
LH	0.279	0.089	0.329	0.166	0.815	0.097	0.321	0.062
FSH	-0.112	0.654	-0.014	0.881	-0.111	0.885	-0.279	0.089
LH/FSH ratio	0.081	0.852	0.023	0.919	0.347	0.091	-0.271	0.272
TT, ng/mL	0.273	0.109	0.442	0.394	0.528	0.340	0.597	0.825
SHBG	-0.310	0.017*	-0.238	0.086	-0.014	0.942	-0.030	0.874
<i>Metabolic Parameters</i>								
Insulin	0.535	0.001**	0.499	0.004**	0.552	0.201	0.335	0.062
FBG	0.276	0.205	0.111	0.885	0.089	0.961	0.318	0.226
HOMA-IR	0.616	0.001**	0.711	0.001**	0.545	0.111	0.646	0.110
TC	0.352	0.031*	0.509	0.033*	0.422	0.211	0.179	0.494
TG	0.227	0.041*	0.301	0.046*	0.387	0.425	0.111	0.732
HDL-C	-0.416	0.211	-0.07	0.696	-0.361	0.761	-0.106	0.781

Note. r — linear correlation coefficient; \* indicates a significant association between the two variables; \*\* indicates a highly significant association between the two variables.

between  $\beta$ -Trophin and E-Trophin in PCOS subgroups or the healthy group. Instead, Metnrl has a significant inverse association with  $\beta$ -Trophin ( $r = -0.385$ ;  $p = 0.021$ ) and E-Trophin ( $r = -0.428$ ;  $p = 0.001$ ) in the PCOS subgroup only.

There is a large volume of published studies describing the detrimental effects of varying degrees

of adiposity on both metabolic and reproductive indicators of PCOS due to elevated adaptive insulin levels, which in turn cause IR. Furthermore, recent evidence suggests that the adipokine profile levels change according to the quantity and condition of AT due to obesity in PCOS [40]. The findings from the current investigation demonstrated that the

Table 3. Correlations between endotrophin and anthropometric, reproductive and metabolic characteristics in PCOS subgroups and the healthy group

	E-Trophin							
	Obese-PCOS		Overweight-PCOS		Normal Weight-PCOS		Healthy Women	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<i>Anthropometric Parameters</i>								
Weight	0.383	0.090	0.315	0.767	0.247	0.188	0.293	0.129
BMI	0.535	0.005**	0.482	0.006**	0.053	0.911	0.107	0.053
<i>Reproductive Parameters</i>								
LH	0.014	0.972	0.299	0.667	0.121	0.630	0.972	0.097
FSH	-0.338	0.517	-0.358	0.514	0.097	0.815	0.071	0.921
LH/FSH ratio	0.399	0.019**	0.373	0.026*	0.181	0.862	0.023	0.919
TT, ng/mL	0.138	0.271	0.269	0.328	0.197	0.432	0.635	0.199
SHBG	-0.113	0.799	-0.028	0.552	-0.388	0.341	-0.341	0.142
<i>Metabolic Parameters</i>								
Insulin	0.785	0.001**	0.733	0.002**	0.541	0.221	0.059	0.798
FBG	0.532	0.444	0.156	0.660	0.525	0.433	0.523	0.444
HOMA-IR	0.811	0.001**	0.721	0.003**	0.441	0.424	0.044	0.716
TC	0.166	0.173	0.603	0.505	0.188	0.595	0.180	0.213
TG	0.191	0.217	0.111	0.885	0.772	0.199	0.128	0.123
HDL-C	-0.863	0.448	-0.245	0.332	0.952	0.169	0.263	0.438

Note. r — linear correlation coefficient; \* indicates a statistically significant association between the two variables; \*\* indicates a highly statistically significant association between the two variables.

Table 4. Correlations between meteorin-like protein and anthropometric, reproductive and metabolic characteristics in PCOS subgroups and the healthy group

	Metrln							
	Obese-PCOS		Overweight-PCOS		Normal Weight-PCOS		Healthy Women	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<i>Anthropometric Parameters</i>								
Weight	-0.351	0.129	-0.288	0.334	-0.175	0.461	-0.100	0.676
BMI	-0.535	0.005**	-0.482	0.002**	-0.352	0.212	-0.645	0.216
<i>Reproductive Parameters</i>								
LH	0.311	0.245	0.014	0.972	0.097	0.815	0.222	0.206
FSH	0.211	0.362	0.414	0.181	0.162	0.581	0.497	0.089
LH/FSH ratio	0.108	0.258	0.302	0.199	0.473	0.901	0.712	0.227
TT, ng/mL	-0.266	0.382	-0.377	0.159	-0.099	0.931	-0.356	0.322
SHBG	0.603	0.505	0.313	0.059	0.361	0.118	0.285	0.223
<i>Metabolic Parameters</i>								
Insulin	-0.752	0.001**	-0.535	0.004**	0.552	0.801	0.533	0.620
FBG	0.266	0.251	0.122	0.483	0.197	0.691	0.183	0.262
HOMA-IR	-0.811	0.001**	-0.666	0.001**	0.645	0.315	0.466	0.353
TC	-0.553	0.012*	0.905	0.333	0.318	0.318	0.197	0.494
TG	-0.371	0.011*	0.251	0.646	0.106	0.160	0.372	0.273
HDL-C	0.641	0.112	0.297	0.391	-0.631	0.553	0.351	0.372

Note. r — linear correlation coefficient; \* indicates a significant association between the two variables; \*\* indicates a highly significant association between the two variables.

$\beta$ -Trophin levels were significantly higher in PCOS than in the healthy group. These results are broadly consistent with those observed by M. Calan et al. [7]. Additionally, the post hoc analysis in the

current study showed statistical differences in the  $\beta$ -Trophin levels among PCOS subgroups. Simple linear regression analysis in the current investigation predicted that  $\beta$ -Trophin was directly associ-

ated with BMI, insulin and HOMA-IR in obese and overweight PCOS subgroups. These significant correlations are very similar to the previous reports [20, 33]. The findings from the present study indicate that  $\beta$ -Trophin participates in the progression of IR markers, including BMI, fasting insulin and HOMA-IR.  $\beta$ -Trophin plays a significant role in regulating the pancreas  $\beta$ -cells and production of fats [14].  $\beta$ -Trophin was recently recognised as a considerable stimulator for replicating  $\beta$ -cells and promoting glucose tolerance [27]. PCOS is mainly characterised by the development of IR, which causes pancreatic  $\beta$ -cells to respond by increasing their proliferation and insulin production in order to meet the rising demand for insulin. However, insulin secretion decreases as  $\beta$ -cell activity declines over time [38]. Therefore, the present study hypothesised that compensatory hypersecretion of  $\beta$ -Trophin from AT resulted from a response to the severity of IR in women with PCOS based on their BMI. On the other hand,  $\beta$ -Trophin was directly associated with TC and TG in obese and overweight subgroups of PCOS. Recent investigations in animal trials have shown a correlation between  $\beta$ -Trophin and lipid metabolism [4]. Also, there is strong evidence indicating that the expression of  $\beta$ -Trophin could be enhanced by obesity and HI, which result in elevated levels of TG and IR rather than improving glucose metabolism [24]. A previous study by Erbag et al. contrasted with the present study, noting that  $\beta$ -Trophin levels statistically decreased in PCOS compared with the healthy group. Also, the associations between  $\beta$ -Trophin and BMI, fasting insulin, and HOMA-IR were inverse in women with PCOS [13]. The contradictory results between the current study and the previous one could be attributed to variations in sample size, ethnicities, ages or even the laboratory kits utilised [19].

Another significant finding in this study was that E-Trophin levels statistically increased women with PCOS compared to healthy women. Equally important, in the current study, linear regression revealed that E-Trophin was directly correlated with BMI, LH/FSH ratio, fasting insulin and HOMA-IR in obese and overweight PCOS subgroups. These results are consistent with those observed by G. Guney et al. [16]. The post hoc analysis in the current study showed statistical differences in E-Trophin levels among PCOS subgroups. This study is the first to report on E-Trophin levels in women with PCOS based on their BMI. The correlation between E-Trophin with fasting insulin and HOMA-IR in the current investigation further supports the idea of the influence of E-Trophin on the balance of energy and insulin sensitivity regula-

tion [21, 36]. Besides that, a recent investigation on animals noted that chronic exposure to E-Trophin in mice caused impaired glucose and insulin tolerance [21]. A significant correlation between E-Trophin and LH/FSH ratio in the present investigation confirms the association between E-Trophin and androgens. Not only does the unusual signalling pathway for expression of transforming growth factor beta-1 (TGF- $\beta$ 1) have a substantial role in the progression of fibrosis, but also increased TGF- $\beta$ 1 expression enhances the activation of theca-interstitial cells and results in elevated androgen levels observed in PCOS [6]. Researchers have demonstrated a reciprocal association between ovarian theca and AT cells with androgen levels [3]. A recent study conducted by Ostinelli et al. has noted that androgens could be substantially produced due to abnormalities of AT, and its abnormalities are more prevalent in PCOS, which could affect the structure of AT [31].

Unlike  $\beta$ -Trophin and E-Trophin, the Metrnl level was statistically decreased in PCOS compared with the healthy group. Moreover, the current post hoc analysis showed significant differences in the Metrnl levels among PCOS subgroups. Correspondingly, in the current study, linear regression analysis revealed that Metrnl has an inverse statistical association with BMI, fasting insulin, and HOMA-IR in PCOS subgroups who were obese and overweight. These results match those observed in an earlier study by A.A. Majeed et al. [28]. Metrnl is a novel adipokine identified in the last decade that exhibits remarkable expression in subcutaneous fat for humans and rodents. Moreover, Metrnl is present in the bloodstream, exercising skeletal muscles and AT during exposure to cold [25]. Metrnl increased insulin sensitivity by activating the pathway of peroxisome proliferation-activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) [12]. Metrnl was elevated in obese/diabetic mice, resulting in enhanced energy expenditure and genes related to anti-inflammatory cytokine production and increased glucose tolerance [34]. The associations between the level of Metrnl and metabolic markers such as BMI, insulin and HOMA-IR in prior research results are conflicting. The findings of T2DM and obesity involving IR, such as PCOS, indicated an inverse statistical correlation between Metrnl and both BMI and HOMA-IR [2, 9]. In contrast to the findings of the present study, previous work by D. Löffler et al. showed a direct statistical association between Metrnl and both BMI and HOMA-IR [26]. The inconsistency between the findings of the present study and the literature indicated above may be due to the associations with the severity of metabolic abnormalities that may not be noticed in less severe disruptions of carbohydrate

metabolism. The duration of metabolic disease and the concurrent condition or related health concern may also have effects.

Many essential limitations need to be considered. For instance, the numbers of patients and controls were relatively small, and the present study was explicitly created to assess the levels of adipokines ( $\beta$ -Trophin, E-Trophin and Metrnl) in women with PCOS based on their BMI and show the relationship between adipokines and anthropometric, reproductive and metabolic parameters. Notwithstanding these limitations, further experimental parameters are needed to examine the correlations between these adipokines and anthropometric, reproductive and metabolic parameters more closely in larger sample sizes.

**The author declares no conflict of interest.**

**Funding.** This research was self-funded by the researcher and did not receive any funding from any source.

## References

- Alenad A, Alenezi MM, Alokail MS, et al. Association of ANGPLT8 (betatrophin) gene variants with components of metabolic syndrome in Arab adults. *Sci Rep.* 2020;10(1):6764. doi: 10.1038/s41598-020-63850-7.
- AlKhairi I, Cherian P, Abu-Farha M, et al. Increased expression of meteorin-like hormone in type 2 diabetes and obesity and its association with irisin. *Cells.* 2019;8(10):1283. doi: 10.3390/cells8101283.
- Amer SA, Alzanati NG, Warren A, Tarbox R, Khan R. Excess androgen production in subcutaneous adipose tissue of women with polycystic ovarian syndrome is not related to insulin or LH. *J Endocrinol.* 2019;241(1):99-109. doi: 10.1530/JOE-18-0674.
- Arikan FB, Ulas M, Ustundag Y, Boyunaga H, Badem ND. Investigation of the relationship between betatrophin and certain key enzymes involved in carbohydrate and lipid metabolism in insulin-resistant mice. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2023;44(3):311-20. doi: 10.1515/hmbci-2022-0104.
- Barber TM, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 2021;95(4):531-41. doi: 10.1111/cen.14421.
- Bu D, Crewe C, Kusminski CM, et al. Human endotrophin as a driver of malignant tumor growth. *JCI Insight.* 2019;5(9):125094. doi: 10.1172/jci.insight.125094.
- Calan M, Yilmaz O, Kume T, et al. Elevated circulating levels of betatrophin are associated with polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2016;53(1):271-9. doi: 10.1007/s12020-016-0875-z.
- Christ JP, Cedars MI. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics.* 2023;13(6):1113. doi: 10.3390/diagnostics13061113.
- Chung HS, Hwang SY, Choi JH, et al. Implications of circulating Meteorin-like (Metrnl) level in human subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;136:100-7. doi: 10.1016/j.diabres.2017.11.031.
- Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, et al. The role of adipokines in health and disease. *Biomedicines.* 2023;11(5):1290. doi: 10.3390/biomedicines11051290.
- Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013;9(2):191-200. doi: 10.5114/aoms.2013.33181.
- Dong WS, Hu C, Hu M, et al. Metrnl: a promising biomarker and therapeutic target for cardiovascular and metabolic diseases. *Cell Commun Signal.* 2024;22(1):389. doi: 10.1186/s12964-024-01767-8.
- Erbag G, Eroglu M, Turkon H, et al. Relationship between betatrophin levels and metabolic parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2016;62(5):20-44. PMID: 27188865.
- Ersahin AA, Acet M, Ersahin SS, et al. Follicular fluid cerebellin and betatrophin regulate the metabolic functions of growing follicles in polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med.* 2017;44(1):33-9. doi: 10.5653/cerm.2017.44.1.33.
- Fouani FZ, Fadaei R, Moradi N, et al. Circulating levels of Meteorin-like protein in polycystic ovary syndrome: A case-control study. *PLoS One.* 2020;15(4):0231943. doi: 10.1371/journal.pone.0231943.
- Guney G, Taskin MI, Baykan O, et al. Endotrophin as a novel marker in PCOS and its relation with other adipokines and metabolic parameters: a pilot study. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021;12:20420188211049607. doi: 10.1177/20420188211049607.
- Guo Q, Cao S, Wang X. Betatrophin and insulin resistance. *Metabolites.* 2022;12(10):925. doi: 10.3390/metabo12100925.
- Joham AE, Piltonen T, Lujan ME, Kiconco S, Tay CT. Challenges in diagnosis and understanding of natural history of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 2022;97(2):165-73. doi: 10.1111/cen.14757.
- Keikha F, Shahrokh Tehraninejad E, et al. The association of the betatrophin level with metabolic and inflammatory parameters in infertile women with polycystic ovary syndrome: A case-control study. *Int J Reprod Biomed.* 2022;20(1):29-36. doi: 10.18502/ijrm.v20i1.10406.
- Keyif B, Goksever Celik H, et al. Serum betatrophin levels are significantly increased in obese patients compared to lean patients regardless to the presence of PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(8):678-81. doi: 10.1080/09513590.2020.1725964.
- Kim M, Lee C, Seo DY, et al. The impact of endotrophin on the progression of chronic liver disease. *Exp Mol Med.* 2020;52(10):1766-76. doi: 10.1038/s12276-020-00520-8.
- Lee YS. The mechanism for adipose endotrophin production. *Diabetes.* 2022;71(8):1617-9. doi: 10.2337/dbi22-0008.
- Leeming DJ, Nielsen SH, Vongsuvan R, et al. Endotrophin, a pro-peptide of Type VI collagen, is a biomarker of survival in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Hepat Oncol.* 2021;8(2):HEP32. doi: 10.2217/hep-2020-0030.
- Li E, Nakata M, Shinozaki A, Yang Y, Zhang B, Yada T. Betatrophin expression is promoted in obese hyperinsulinemic type 2 but not type 1 diabetic mice. *Endocr J.* 2016;63(7):611-9. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0164.
- Li Z, Gao Z, Sun T, et al. Meteorin-like/Metrnl, a novel secreted protein implicated in inflammation, immunology, and

- metabolism: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Fron Immunol.* 2023;14:1098570. doi: 10.3389/fimmu.2023.1098570.
26. Löffler D, Landgraf K, Rockstroh D, et al. METRNL decreases during adipogenesis and inhibits adipocyte differentiation leading to adipocyte hypertrophy in humans. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(1):112-9. doi: 10.1038/ijo.2016.180.
  27. Maciulewski R, Zielińska-Maciulewska A, Siewko K, et al. Elevated levels of betatrophin in patients with newly diagnosed diabetes. *Clin Diabetol.* 2019;8(2):110-5. [https://www.researchgate.net/publication/336607652\\_Elevated\\_levels\\_of\\_betatrophin\\_in\\_patients\\_with\\_newly\\_diagnosed\\_diabetes](https://www.researchgate.net/publication/336607652_Elevated_levels_of_betatrophin_in_patients_with_newly_diagnosed_diabetes).
  28. Majeed AA, Al-Qaisi AHJ, Ahmed WA. The comparison of irisin, subfatin, and adropin in normal-weight and obese polycystic ovary syndrome patients. *Iranian J Med Sci.* 2024;49(6):350-8. doi: 10.30476/ijms.2023.99130.3117.
  29. Miao ZW, Hu WJ, Li ZY, Miao CY. Involvement of the secreted protein Metrn1 in human diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;41(12):1525-30. doi: 10.1038/s41401-020-00529-9.
  30. Nawar AS, Obaid ZH, Sheikh QI. Oxidant and antioxidant status of erythrocytes and plasma samples in polycystic ovary syndrome patients. *Journal of Advanced Biotechnology and Experimental Therapeutics.* 2023;6(1):17-24. doi: 10.5455/jabet.2023.d102.
  31. Ostinelli G, Laforest S, Denham SG, et al. Increased adipose tissue indices of androgen catabolism and aromatization in women with metabolic dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(8):3330-42. doi: 10.1210/clinem/dgac261.
  32. Peeva M, Badeghiesh A, Baghlah H, Dahan MH. Association between obesity in women with polycystic ovary syndrome and adverse obstetric outcomes. *Reprod Biomed Online.* 2022;45(1):159-67. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.02.007.
  33. Qu Q, Zhao D, Zhang F, Bao H, Yang Q. Serum betatrophin levels are increased and associated with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res.* 2017;45(1):193-202. doi: 10.1177/0300060516680441.
  34. Rao RR, Long JZ, White JP, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell.* 2014;157(6):1279-91. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.065.
  35. Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F, Kumar M. Polycystic ovary syndrome: etiology, current management, and future therapeutics. *J Clin Med.* 2023;12(4):1454. doi: 10.3390/jcm12041454.
  36. Sun K, Park J, Kim M, Scherer PE. Endotrophin, a multifaceted player in metabolic dysregulation and cancer progression, is a predictive biomarker for the response to PPAR $\gamma$  agonist treatment. *Diabetologia.* 2017;60(1):24-9. doi: 10.1007/s00125-016-4130-1.
  37. Takebayashi K, Hara K, Terasawa T, et al. Serum betatrophin levels and clinical features in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *J Clin Med Res.* 2017;9(9):782-7. doi: 10.14740/jocmr3114w.
  38. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, Mo ZC. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020;502:214-21. doi: 10.1016/j.cca.2019.11.003.
  39. Zhang Q, Lu C, Lu F, Liao Y, Cai J, Gao J. Challenges and opportunities in obesity: the role of adipocytes during tissue fibrosis. *Front Endocrinol.* 2024;15:1365156. doi: 10.3389/fendo.2024.1365156.
  40. Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Ślęzak D, Robakowska M, Mrugacz M. Adipokines and obesity. Potential link to metabolic disorders and chronic complications. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3570. doi: 10.3390/ijms21103570.

Н.С. Харбі

Університет Аль-Мустансірія, Багдад, Ірак

## Оцінка рівня адипокінів (бетатрофіну, ендотрофіну та білка, подібного до метеорину) та їхній взаємозв'язок із репродуктивними й метаболічними порушеннями в жінок із синдромом полікістозних яєчників залежно від індексу маси тіла

**Мета роботи** — вивчити порушення репродуктивної та метаболічної функції, а також рівні адипокінів (бетатрофіну, ендотрофіну та білка, подібного до метеорину) у жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) залежно від їхнього індексу маси тіла (ІМТ).

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 160 жінок, обстежених на кафедрі хімії Наукового коледжу Університету Аль-Мустансірія, яких розподілили на чотири групи: 40 жінок із ожирінням і СПКЯ, 40 жінок із надмірною масою тіла та СПКЯ, 40 жінок із нормальною масою тіла та СПКЯ, а також 40 здорових жінок без СПКЯ. Усім жінкам проведено обстеження, яке передбачало визначення антропометричних, репродуктивних і метаболічних показників та рівня адипокінів.

**Результати та обговорення.** Рівні бетатрофіну й ендотрофіну були статистично значуще підвищені в жінок із СПКЯ порівняно зі здоровими жінками, тоді як рівень білка, подібного до метеорину, був значуще зниженим. Із підвищенням ступеня ожиріння в підгрупах СПКЯ рівень бетатрофіну та ендотрофіну зростав, а білка, подібного до метеорину, — знижувався. Установлено прямий зв'язок між бетатрофіном і ендотрофіном та індексом маси тіла, інсуліном і моделлю оцінки гомеостазу—

інсулінорезистентності у жінок із надмірною масою тіла й ожирінням і СПКЯ. Натомість білок, подібний до метеорину, мав зворотний зв'язок із зазначеними показниками в підгрупах.

**Висновки.** Отримані результати свідчать про те, що контроль маси тіла суттєво впливає на порушення системи адипокінів, пов'язані з ожирінням і його ускладненнями при СПКЯ.

**Ключові слова:** адипокіни, ожиріння, синдром полікістозних яєчників.

---

**Контактна інформація / Corresponding author**

**Nazar Sattar Harbi**, Dr. of Biochemistry Sci., PhD, Lecturer of Chemistry Department, College of Science, Mustansiriyah University  
<https://orcid.org/0009-0009-1358-861X>  
E-mail: [nazarharbi7890@uomustansiriyah.edu.iq](mailto:nazarharbi7890@uomustansiriyah.edu.iq)

Стаття надійшла до редакції / *Received* 18.04.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 06.05.2025.

Стаття опублікована / *Published* 30.10.2025.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Harbi NS. Evaluation of Adipokines Level (Betatrophin, Endotrophin, and Meteorin-Like Protein) and their Relationship with Reproductive and Metabolic Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome Accordance to Body Mass Index. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2025;4:82-91. doi: 10.30978/TB2025-4-82.
- Harbi NS. Evaluation of Adipokines Level (Betatrophin, Endotrophin, and Meteorin-Like Protein) and their Relationship with Reproductive and Metabolic Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome Accordance to Body Mass Index. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2025;4:82-91. <http://doi.org/10.30978/TB2025-4-82>.



І.В. Ліскіна

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

## Сучасні підходи до класифікації туберкульозу легень — чи варто недооцінювати традиційну клініко-морфологічну класифікацію? (Огляд літератури)

**Мета роботи** — провести аналіз класифікацій туберкульозу (ТБ), які застосовували в останні десятиліття в різних країнах, з урахуванням оцінки патологічних змін легеневої паренхіми у випадках легеневого ТБ.

**Матеріали та методи.** Для аналізу наукових даних використано пошукові системи PubMed, Google Scholar, Web of Science та вітчизняні розробки класифікації ТБ. Проаналізовано статистичні дані, отримані в останні роки, щодо світової ситуації боротьби з ТБ, які слугують базисом для розробки класифікаційних підходів до різних випадків захворювання, а також запропоновані національними товариствами різних країн класифікації ТБ, зокрема ТБ легень.

**Результати та обговорення.** Згідно із сучасною анатомічною класифікацією ВООЗ виділяють легеневий і позалегеновий ТБ. З урахуванням результатів досліджень застосування цієї класифікації проведено її порівняння із запропонованими робочими вдосконаленими клініко-рентгенологічною й анатомічною класифікаціями ТБ і вітчизняним проектом розширеної класифікації ТБ легень, які різною мірою враховують локалізацію та поширення специфічного запалення в легенях, тип і фазу процесу тощо. Продемонстровано переваги й недоліки окремих класифікацій. Особливу увагу приділено особливостям гістологічної перебудови легень у перебігу ТБ, що безпосередньо впливає на особливості розвитку хвороби, можливості лікування, ризику ускладнень і прогноз щодо відновлення функціональних характеристик легень.

**Висновки.** Особливості анатомо-гістологічної перебудови легень у перебігу ТБ, аналіз їхньої локалізації та поширення дають змогу об'єктивніше оцінити стан легень, що дає можливість визначити показання для подальшого ведення пацієнтів і надання найбільш оптимальних та раціональних медичних послуг.

Недооцінка або нехтування патоморфологічними змінами легень при застосуванні лише класифікації ВООЗ призводить до відсутності або втрати даних щодо об'єктивного стану легень при перебігу ТБ або в результаті його медикаментозного лікування, що утруднює визначення подальших лікувальних дій, прогнозування ризику рецидиву ТБ, розвитку респіраторних порушень і неспецифічних захворювань легень, а також якості життя пацієнтів загалом.

### Ключові слова

Клінічна, клініко-рентгенологічна, анатомічна класифікації туберкульозу, легені.

За даними щорічних звітів ВООЗ щодо ситуації з туберкульозом (ТБ) (2012–2017), опублікованих до пандемії коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19), третина населення світу інфікована *Mycobacterium tuberculosis*, щорічно реєстрували понад 9 млн нових випадків ТБ [40].

Лікування лікарсько-чутливого туберкульозу легень є вискоєфективним. Близько 85 % (66 млн) зареєстрованих випадків були успішно вилікувані в період із 1995 до 2015 р. [40].

Пандемія COVID-19 українською негативно вплинула на можливості діагностики та лікування ТБ,

а також на загальний тягар захворюваності ТБ. Прогрес щодо подолання ТБ, досягнутий до 2019 р., уповільнився або навіть набув зворотного характеру, порушено графік досягнення глобальних цілей щодо ТБ [41].

Зменшення кількості зареєстрованих випадків діагнозу «туберкульоз» у 2020 та 2021 р. дало підставу припустити, що кількість осіб із недіагностованим і нелікованим ТБ зростає. Це призвело спочатку до збільшення кількості смертей від ТБ та випадків передачі інфекції в суспільстві, пізніше кількість осіб із діагностованим ТБ почала зростати.

За різними оцінками, близько 10,6 млн осіб захворіли на ТБ у 2021 р., що на 4,5 % більше порівняно з 2020 р. (10,1 млн), а рівень захворюваності (кількість нових випадків на 100 тис. населення на рік) зріс на 3,6 %.

У 2021 р. зареєстровано 450 тис. нових випадків рифампіцин-резистентного ТБ [41]. Отже ситуація з боротьбою з ТБ погіршилася, що змушує переглядати підходи до діагностики та лікування захворювання з урахуванням нових викликів.

У низці досліджень виявлено, що близько половини пацієнтів, які перехворіли на ТБ, мають певну форму стійкої легеневої дисфункції, незважаючи на негативні результати мікробіологічного дослідження [11, 22, 24]. Легеневі функціональні порушення (від незначних відхилень до тяжкої задишки) можуть підвищувати ризик смерті з респіраторних причин [25, 30]. Окрім того, проліковані пацієнти з ТБ, імовірно, роблять значний внесок у групу з тягарем хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) в усьому світі [3, 19], що потребує розробки стратегій для вирішення проблеми легеневої недостатності після вилікуваного туберкульозу.

Згідно з останнім переглядом анатомічної класифікації ТБ ВООЗ розрізняють ТБ легень і позалегеновий ТБ [39].

Характерною особливістю туберкульозного ураження легень є неоднорідність патологічних змін. Зокрема це спостерігається за формального тестування функції легень щодо рівня її спроможності (від відсутності порушень до тяжкої дисфункції) [18, 24, 25] і типу вентиляційних порушень [3, 37]. Це зумовлено насамперед анатомо-морфологічними змінами тканини легень під час перебігу хвороби (залишкові порожнини (каверни), значний пневмофіброз, вузликові інфільтрати різної гістологічної будови або різні поєднання патологічних змін) [12, 17]. Одне із сучасних можливих пояснень великої мінливості патологічних виявів є те, що вони є результатом взаємодії організму господаря та патогену, наслідками якої є різноманітні імунологічні події. Також

припускають, що неоднорідність ушкодження легень може бути частково пов'язана з варіацією генів, що кодують або регулюють імунні реакції господаря. З'ясування імунних шляхів і генетичних чинників ризику ураження легень, пов'язаного з ТБ, може надати інформацію про методи лікування, які спрямовані на імунологічні чинники, відповідальні за пошкодження легень [28].

Для пояснення процесів, які відбуваються під час перебігу ТБ легень, спричиняють їхню значну перебудову та, відповідно, порушення функціональної активності легень у більшості випадків після вилікування від ТБ, автори наводять перелік широко вживаних термінів, які пояснюються саме патологічними змінами будови легень [28].

**Кавітація легені.** Патологічний процес, при якому нормальна тканина легені облітерується та формуються порожнини й простори, виповнені газами або масами детриту. Такий процес розпочинається з казеозного некрозу ліпідних пневмонічних вогнищ, тобто з розвитку казеозної пневмонії різного обсягу. Унаслідок формування казеозу альвеоцити й альвеолярні перетинки руйнуються разом із сусідніми судинами та бронхами. Порожнини формуються, коли такі ділянки казеозних мас розм'якшуються, фрагментуються та починають вивільнятися крізь бронхіальне дерево, зазвичай при кашлі.

**Легеневий фіброз.** Виникає в результаті тривалого пошкодження тканини легені, яке характеризується надмірним накопиченням позаклітинного матриксу в інтерстиції легеневої паренхіми. Заміщення нормальної паренхіми легень волокнистою сполучною тканиною призводить до зміни архітектоніки легень, зокрема до потовщення та жорсткості альвеолярних перетинок і структур сполучнотканинного каркасу.

**Бронхоектази** є виявом незворотного розширення бронхів із потовщенням їхніх стінок. У таких структурах еластичні та м'язові компоненти стінки бронхів зруйновані. Дилатація бронхів, яка асоціюється з бронхоектазами при ТБ, може бути зумовлена низкою чинників (тяжіння від розростань фіброзної тканини, що оточують бронхи, казеозний некроз, в який можуть залучатися бронхи, підвищений тиск у просвіті бронхів при кашлі). Бронхоектази також можуть спричинити повторне загострення з виділенням гнійного мокротиння і розвитком бактеріальної пневмонії в майбутньому.

**Легенева недостатність після лікування ТБ.** У широкому розумінні так визначають дисфункцію легень (обструкція руху повітря в дихальних шляхах, рестриктивні вентиляційні дефекти та загалом порушення газообміну). Легенева недостатність після ТБ, імовірно, є наслідком широ-

кого спектра подій, пов'язаних із ремодельованням будови легень, як зазначено вище. З урахуванням значних фізіологічних резервних можливостей легень такі структурні зміни можуть виявлятися як симптоми та вентиляційні порушення протягом певного часу.

Таким чином, очевидно, що без розуміння та урахування низки анатомо-морфологічних змін у будові легень неможливо встановити причини виникнення функціональних порушень легень і прогнозувати якість подальшого життя пацієнтів, які перехворіли на ТБ легень.

Існує величезна кількість наукових праць, в яких описано ушкодження тканини легень і розвиток їхньої дисфункції при туберкульозній інфекції. Більшість досліджень присвячена вивченню різних аспектів клітинних і гуморальних реакцій імунної системи на появу мікобактерій у тканинах легень, а також формуванню та функціонуванню туберкульозної гранульоми, як вияву клітинної захисної імунологічної реакції на наявність і життєдіяльність бактерій, що має сприяти їхньому знешкодженню та запобігати подальшому поширенню збудника [7, 10, 26]. Такі дослідження здебільшого виконують на експериментальних моделях ТБ. Мало проведено досліджень на матеріалі легень людей, уражених ТБ, які доводять, що макроскопічні структурні зміни тканини, зокрема каверни, є наслідком ліпоїдної пневмонії, яка є виявом однієї з перших патологічних подій у розвитку вторинного ТБ легень людини [10, 12, 13].

Поява та зміни казеозного некрозу, його розм'якшення повністю не вивчені, хоча встановлено, що вони є результатом дії складного механізму гуморального імунітету.

Незалежно від способу формування гранулом і каверн вони можуть прогресувати або загоюватися різними шляхами під час перебігу хвороби або на тлі лікування та часто піддаються патологічному загоєнню, результатом якого є вогнищевий або масивний дифузно-вогнищевий пневмофіброз [2, 12]. Отже, індивідуальна імунна реакція організму господаря, яка спричинює запалення, кавітацію та фіброзні розростання, робить відповідний суттєвий внесок у розвиток різноманітних варіантів (типів) загоєння легень, що клінічно виявляється обструктивно-рестриктивними порушеннями дихання. Окрім того, відмінності імунних ефекторних реакцій можуть спричинити варіабельність легеневої недостатності після вилікуваного ТБ [28].

Згідно з однією із сучасних клініко-рентгенологічних класифікацій легеневого ТБ [20] виділяють шість класів (категорій) легеневого ТБ:

1) відсутність тубконтакту та інфекції;

2) наявність тубконтакту та відсутність інфекції. У таких випадках відсутні рентгенологічні ознаки ТБ-інфекції;

3) латентна туберкульозна інфекція, клінічно відсутній ТБ легень, при рентгенологічному дослідженні не визначаються ознаки активного специфічного запалення;

4) активний ТБ легень і відповідні рентгенологічні ознаки ТБ;

5) неактивний ТБ (раніше перенесений ТБ легень, залишкові зміни) — рентгенологічні ознаки стабільних патологічних змін за відсутності виявів активного туберкульозного процесу;

6) підозра на ТБ легень за клініко-лабораторними та/або рентгенологічними змінами, стадія діагностики.

Отже, класифікація ґрунтується на активності патологічного процесу. Наведена класифікація дуже опосередковано пов'язана з патологічними змінами тканини легень, які «маскуються» в рентгенологічних ознаках патологічних змін легень. Характер, ступінь тяжкості та поширеність таких змін зумовлені морфологічною перебудовою легень у перебігу ТБ.

Якщо розглядати вторинний ТБ, клінічним виявом якого найчастіше є ТБ легень, то описані такі клініко-рентгенологічні його ознаки. Переважне ураження апікальної або верхньої зони легень у поєднанні з типовими скаргами пацієнтів на епізоди підвищеної температури тіла, кашель, втрату маси тіла та нічну пітливість. Рентгенологічне дослідження легень зазвичай корисне для виявлення ознак активного процесу, але може бути неінформативним, у таких випадках слід провести комп'ютерну томографію.

Така ознака як вогнищева, нечітко контурована консолідація, є раннім і постійним виявом вторинного ТБ. Вияви консолідації та кавітації найтипівіші в апікальних і задніх сегментах верхніх часток, також часто спостерігаються у верхніх сегментах нижніх часток легень. Іноді трапляється ізольоване ураження інших ділянок легень [16]. У 3–6 % випадків основною рентгенологічною ознакою вторинного ТБ є некальцинований або з частковим звапненням вузол — туберкулома (5–40 мм у найбільшому вимірі), частіше трапляються солітарні вузли, іноді — дрібні сателітні вузлики [16].

Досить частою ознакою ТБ легень є кавітація, тобто виявлення каверн на рентгенограмах (20–45 %) [5]. Каверни можуть сягати кількох сантиметрів у найбільшому вимірі. З часом формуються товсті неправильної форми стінки, які обмежують патологічну порожнину. Вони часто спостерігаються в зонах консолідації та можуть

бути мультифокальними. Залишкові порожнини або каверни залишаються здебільшого після лікування, причому такі утворення є резервуаром суперінфекції в подальшому, а також чинником ризику формування міцетоми, ерозії сусідніх судин, що може призводити до появи кровохаркання [5]. Наявність рідини всередині каверни може бути виявом як перебігу ТБ, так і бактеріальної суперінфекції [4, 5].

Активний ТБ легень практично завжди пов'язаний із бронхіальним деревом, що призводить до ендобронхіального поширення інфекції [16]. За даними гістологічних досліджень, казеозний некроз і гранульоматозна тканинна реакція поширені в респіраторних бронхіолах і альвеолярних ходах. Такі явища маніфестують у вигляді централобулярних вузликів і картини «дерево з бруньками» як радіологічними ознаками. На комп'ютерних томограмах централобулярні вузлики спостерігаються в близько 95 % випадків активного ТБ [16]. На відміну від уражень у вигляді каверн та тонкостінних порожнин, явищ консолідації централобулярні вузлики можуть виявлятися у нижніх частках легень на відстані від каверн [5]. Вважають, що залучення дихальних шляхів та плеври виникає при вторинному ТБ не так часто, як у випадках первинного ТБ, але рентгенологічні ознаки таких уражень при обох типах перебігу хвороби подібні.

Таким чином, рентгенологічними ознаками легеневого ТБ є патоморфологічні зміни тканини легені, що підтверджено мікрофотографіями гістологічних змін тканини легені, наведеними в цій публікації [20].

Передумовою для створення наведеної класифікації була рання публікація Американського торакального товариства (АТТ), яку визначено як офіційний документ АТТ, узгоджений з Центром контролю та профілактики захворювань і Радою Американського товариства інфекційних хвороб, щодо діагностичних стандартів та класифікації ТБ у дорослих і дітей [6]. За клінічним перебігом ТБ виділено легеневий і позалегеневий, а також представлено класифікацію з шести категорій, яка ґрунтується на взаємодії хазяїна та мікроорганізму в широкому сенсі цього поняття з урахуванням можливого контакту з мікобактерією ТБ (МБТ), інфікування, хвороби, а також статусу пацієнтів щодо вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

Було виділено такі класи:

0 — відсутність контакту та інфікування (за умови проведення туберкулінового тесту з негативним результатом);

1 — туберкульозний контакт зареєстровано, відсутність інфікування. У таких пацієнтів нега-

тивний результат туберкулінового тесту. Додатково враховується тривалість контакту та, відповідно, можливі медичні заходи;

2 — латентна туберкульозна інфекція, хвороба відсутня. У таких пацієнтів є позитивним результатом туберкулінового шкірного тесту й негативними результати бактеріологічних досліджень (якщо проводили), відсутні клінічні, бактеріологічні або рентгенологічні ознаки активного ТБ. Деяким пацієнтам цієї групи можливе призначення лікування;

3 — клінічно активний ТБ. Усі пацієнти з клінічно активним ТБ за даними діагностичних процедур. У разі діагностичного процесу, який триває, пацієнта слід віднести до класу 5 (із підозрою на ТБ). У таких пацієнтів наявні клінічні, бактеріологічні та/або рентгенологічні ознаки. Основний доказ — виявлення МБТ із біологічного матеріалу хворого. Пацієнтів відносять до цієї групи до завершення лікування епізоду захворювання. Серед головних додаткових характеристик — локалізація хвороби, при поліорганному ураженні слід зазначати найураженішу зону. Анатомічні структури рекомендувалося вказувати точніше.

Також обов'язково враховують бактеріологічний статус (негативний, позитивний, культуральна діагностика з профілем медикаментозної чутливості, її деталі), результати радіологічної діагностики (варіант норми, патологічні зміни, наявність каверн), зміни (стабільні, поліпшення, прогресування) і результати туберкулінового тесту;

4 — клінічно неактивний ТБ. Цей клас охоплює випадки з наявністю задокументованого епізоду хвороби в минулому або радіологічно виявленої патології зі стабільними виявами в пацієнта з позитивною реакцією туберкулінового тесту (наводять розміри папули), негативними результатами бактеріологічних досліджень (якщо проводили) та відсутністю клінічних і рентгенологічних ознак активної хвороби на момент дослідження. Пацієнти цієї групи могли ніколи до часу встановлення діагнозу не отримувати медикаментозного лікування, отримували лікування з приводу латентної інфекції або повний курс хіміотерапії щодо ТБ раніше.

За неможливості заперечити клінічно активний ТБ на момент звернення (обстеження), особливо в осіб, які не отримували адекватного лікування в минулому, такі випадки слід класифікувати як підозру на ТБ (клас 5), доки діагностичний процес не дасть змоги перекласифікувати їх у клас 3 або 4;

5 — підозра на ТБ (діагноз уточнюють). До цієї групи слід віднести осіб, у яких розглядається діагноз ТБ, незалежно від того, почато або ні

Таблиця. Порівняння клінічних класифікацій активного туберкульозу [28]

Уражені органи та/або системи організму	Класифікація 1	Класифікація 2
Легені (легенева паренхіма)	Легеневий ТБ	Легеневий ТБ
Легені та будь-які супутні позалегенові локалізації	Легеневий ТБ	Легеневий та позалегеновий ТБ
Міліарний	Легеневий ТБ	Міліарний/дисемінований ТБ
ТБ гортані	Легеневий ТБ	Позалегеновий ТБ
Один уражений орган позалегеново	Позалегеновий ТБ	Позалегеновий ТБ
Два або більше уражених несусідніх органів позалегеново	Позалегеновий ТБ	Міліарний/дисемінований ТБ

спеціальне лікування, доки діагностичний процес не буде завершено. Особи не можуть бути віднесені до цього класу більше ніж 3 міс. За результатом завершеної діагностики пацієнта слід віднести до іншого класу.

Зрозуміло, що наведена класифікація не враховує патоморфологічних змін будь-якого ураженого ТБ органа або системи організму.

Окрім сучасної анатомічної класифікації ВООЗ [39], міжнародні товариства та національні організації запропонували розширену анатомічну класифікацію ТБ. Часто виділяють третю категорію ТБ – дисемінований (тобто міліарний, уражені два або більше несуміжних позалегенових органи або позитивний результат посіву зразка крові) [21, 29, 33]. Непослідовність в анатомічній класифікації ТБ впливає як на інтерпретацію епідеміології ТБ та оцінювання програм із подолання хвороби [9, 29, 31], так і на розробку алгоритму лікування, а також на результати лікування [14, 21].

У 2017 р. опубліковані принципово важливі результати застосування на практиці двох класифікацій активного туберкульозу – ВООЗ (класифікація 1) та робочої класифікації, запропонованої національними товариствами (класифікація 2) [27]. Остання детальніше враховувала анатомічні структури людського організму з туберкульозним ураженням (таблиця).

Класифікації застосували у дорослих хворих із вперше діагностованим ТБ в одному з регіонів Бразилії у 2010–2013 рр. (понад 67 тис. осіб).

Отримано три важливих висновки щодо впливу класифікацій на нові випадки ТБ. З'ясовано, що клінічна класифікація пов'язана з результатами лікування пацієнта. Показник ефективності лікування на рівні країни легеневого ТБ несуттєво відрізняється за обома класифікаціями. Однак ефективність лікування обох форм ТБ (легеневого та позалегенового) згідно із класифікацією ВООЗ не дає змоги виявити будь-яку різницю в прогресуванні окремої форми ТБ. Це має прямі наслідки для національних програм, оскільки саме легеневий ТБ є головним джерелом поширення інфекції, у деяких країнах рівень

успішного лікування саме легеневого ТБ нижчий, ніж загальний показник успішного лікування ТБ.

Результати лікування позалегенового ТБ в літературі наведено значно рідше, аніж легеневого ТБ. Основну увагу приділено чинникам ризику та методам діагностики [9, 23, 32], лише поодинокі дослідження фокусувалися на результатах лікування [34]. Однією з головних перешкод для інтерпретації результатів попередніх досліджень є відсутність узгодженості між клінічними класифікаціями, що раніше використовувалися та використовуються. Із деяких звітів вилучено випадки з легеневим і супутнім позалегеновим ТБ, в інших дослідженнях вивчали кожен форму окремо або відносили дисеміновані форми до легеневої або позалегенової класифікації [23, 31–36].

Застосування робочої класифікації 2 показало, що у хворих лише з легеневим ТБ і пацієнтів із поєднанням уражень легень та позалегенових вогнищ була близькою частота невдалого лікування та летальних наслідків. Такий результат був неочікуваним, що потребує виконання таких досліджень з позицій доказовості, але він продемонстрував важливість окремого вивчення випадків поєднання уражень в обсерваційних дослідженнях. Пацієнти лише з позалегеновим ТБ (переважно з ТБ плеври або лімфатичних вузлів) мали кращі результати лікування. Сучасні керівництва та настанови з лікування ТБ містять мало вказівок, що ґрунтуються на доказах, щодо індивідуального лікування різних форм ТБ. Імовірно, підхід до лікування ТБ з урахуванням його клінічної картини впливатиме на вибір терапії та результати лікування [8, 21, 41].

На думку авторів, розширена анатомічна класифікація прийнятна для застосування в клінічній практиці, оскільки вона проста та зрозуміла, ґрунтується на рутинних даних, які зазвичай зібрані в національних програмах з ТБ [27].

Однак запропонована класифікація має обмеження. Так, вона не враховує інших важливих особливостей, наявних при складній взаємодії патогену та організму господаря під час перебігу захворювання [15], зокрема маркерів імунної від-

повіді та додаткових характеристик (бактеріальне навантаження та рентгенологічні зміни в легенях у пацієнта) [15, 35]. Також ВІЛ-позитивні пацієнти потребують особливої уваги внаслідок очікуваних гірших результатів лікування та особливостей клінічних виявів ТБ, які можуть бути незвичними. Отже, запропонована розширена анатомічна класифікація має багато суттєвих обмежень.

Загальний висновок дослідження — робоча анатомічна класифікація ТБ тісно пов'язана з результатами лікування. Це має спонукати громадські органи та структури охорони здоров'я, міжнародні співтовариства, які відповідальні за політику і рекомендації щодо стандартів, клінічні настанови, дослідження та моніторинг показників ТБ, до обговорення та внесення раціональних змін у класифікації ТБ.

Ще в 2012 р. була запропонована робоча класифікація ТБ у дітей [38], оскільки загальноприйнята класифікація ВООЗ не давала змоги оцінити спектр ураження та тяжкість перебігу ТБ у дітей. Принциповою особливістю класифікації було врахування тяжкості перебігу. Автори виділили тяжкий і нетяжкий перебіг хвороби залежно від поширення специфічного запалення та наявності ускладнень. За результатами дослідження встановлено, що ця робоча класифікація адекватніше відображує ТБ у дітей, а тяжкість захворювання корелює з результатами діагностики, відповідного лікування та може бути застосована в сучасних і новітніх схемах лікування ТБ.

Таким чином, наведені дані свідчать, що мало уваги приділяється анатомо-гістологічним змінам паренхіми легень і бронхіальних структур у перебігу ТБ легень. Опосередковано вони наведені в різних класифікаціях переважно при описі та поясненні рентгенологічних особливостей ТБ легень або змін на томограмах. Лише в поодиноких дослідженнях запропоновано раціональні вдосконалення загальноприйнятих класифікацій.

Найраціональнішим щодо врахування патологічної анатомії був вітчизняний проєкт «**Інструкції про клінічну класифікацію туберкульозу та її застосування**» Національного інституту фізіатрії та пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України (2016) [1], але його не впроваджено в клінічну практику. Це спричинене введенням медичних стандартів України у відповідність до стандартів ВООЗ щодо ТБ.

Клінічна класифікація ТБ, згідно з проєктом інструкції, мала низку розділів: «*Тип туберкульозного процесу*» (уперше діагностований ТБ, рецидив, хронічний ТБ), «*Клінічні форми ТБ*», виділені за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду: А15-А16. Туберкульоз легень (із факультативним зазначенням форми уражен-

ня) та А15-А18. Позалегеновий туберкульоз (із зазначенням локалізації). А19. Міліарний ТБ.

Третій розділ класифікації присвячений *характеристиці туберкульозного процесу*. Пропонувалося зазначати локалізацію ураження: у легенях — за сегментами та частками, в інших органах і системах — за анатомічними назвами локалізації місця ураження; наявність або відсутність деструкції, факультативно — фази туберкульозного процесу: інфільтрація, розпад (що відповідає деструкції), обсіменіння, розсмоктування, ущільнення, рубцювання, звапнення, а також метод підтвердження туберкульозу (бактеріологічно, культурально із зазначенням хіміорезистентності МБТ за її наявності) і результати гістологічного дослідження, якщо його проводили.

Четвертий розділ мав назву «*Ускладнення*», в ньому пропонувалося зазначити ускладнення та дату їхнього виявлення. Щодо ТБ легень: кровохаркання, легенева кровотеча, спонтанний пневмоторакс, легенева недостатність, хронічне легеневе серце, ателектаз, амілоїдоз тощо. Щодо позалегенового ТБ: стеноз бронха, емпієма плеври, нориці (бронхіальні, торакальні), ниркова (надниркова) недостатність, безпліддя, спайки, анкілози, амілоїдоз тощо.

П'ятий розділ «*Категорія та диспансерна категорія обліку хворого*» із зазначенням когорти.

Шостий розділ «*Ефективність лікування*»: ефективне лікування; завершене лікування; невдача лікування; відрив від лікування, продовжує лікування; вибув/переведений і помер.

«Ефективне лікування» і «Завершене лікування» відносять до «Успішного лікування».

Від суми хворих, в яких було «Ефективне лікування», «Завершене лікування», «Невдача лікування», «Відрив від лікування», «Продовжує лікування», пропонувалося аналізувати такі результати лікування: «Клініко-рентгенологічне погіршення», «Клініко-рентгенологічна стабілізація», «Клініко-рентгенологічне благополуччя». До «Неефективного лікування» відносили невдачу лікування, відрив від лікування, продовжує лікування більше стандартного терміну, смерть хворого, а також, якщо хворий вибув чи переведений в інший медичний заклад.

Сьомий розділ «*Наслідки туберкульозу*» (В90).

Залишкові зміни після вилікуваного ТБ:

- легень: фіброзні, фіброзно-вогнищеві, бульозно-дистрофічні, кальцинати в легенях і лімфатичних вузлах, плевропневмосклероз, цирроз, наслідки хірургічного втручання (із зазначенням виду та дати операції) тощо;
- позалегенової локалізації: рубцеві зміни в різних органах та їхні наслідки, звапнення,

наслідки хірургічного втручання (із зазначенням виду та дати операції).

Безумовною перевагою наведеного проєкту клінічної класифікації ТБ можна вважати значну увагу, приділену анатомо-морфологічним особливостям легеневого ТБ, оскільки робоча класифікація враховувала локалізацію та поширеність ураження, орієнтувалася на Міжнародну класифікацію хвороб 10-го перегляду із зазначенням фаз туберкульозного процесу. Важливою була оцінка наявності ускладнень, які пов'язували з останнім визначенням форми-фази ТБ легень та ефективністю лікування. У розділі «Наслідки ТБ» представлена оцінка незворотних патолого-анатомічних змін уражених ТБ органів. Такий класифікаційний підхід надавав повноцінну інформацію щодо випадку ТБ.

Недоліком проєкту клінічної класифікації ТБ можна вважати складність його організації (багато розділів та підрозділів) і необхідність аналізу

**Конфлікту інтересів немає.**

## Список літератури

1. ІНСТРУКЦІЯ про клінічну класифікацію туберкульозу та її застосування. [http://www.ifp.kiev.ua/doc/news/temp/instrTBCproect\\_ukr.htm](http://www.ifp.kiev.ua/doc/news/temp/instrTBCproect_ukr.htm).
2. Barry CE 3rd, Boshoff HI, Dartois V, et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2009 Dec;7(12):845-55. doi: 10.1038/nrmicro2236. Epub 2009 Oct 26. PMID: 19855401; PMCID: PMC4144869.
3. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2015 Mar;32:138-46. doi: 10.1016/j.ijid.2014.12.016. PMID: 25809770.
4. Cohen JR, Amorosa JK, Smith PR. The air-fluid level in cavitary pulmonary tuberculosis. *Radiology.* 1978 May;127(2):315-6. doi: 10.1148/127.2.315. PMID: 644050.
5. Curvo-Semedo L, Teixeira L, Caseiro-Alves F. Tuberculosis of the chest. *Eur J Radiol.* 2005 Aug;55(2):158-72. doi: 10.1016/j.ejrad.2005.04.014. PMID: 15905057.
6. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Apr;161(4 Pt 1):1376-95. doi: 10.1164/ajrccm.161.4.16141. PMID: 10764337.
7. Dorhoi A, Kaufmann SH. Pathology and immune reactivity: understanding multidimensionality in pulmonary tuberculosis. *Semin Immunopathol.* 2016 Mar;38(2):153-66. doi: 10.1007/s00281-015-0531-3. Epub 2015 Oct 5. PMID: 26438324.
8. Fuentes ZM, Caminero JA. Controversias en el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar [Controversies in the treatment of extrapulmonary tuberculosis]. *Arch Bronconeumol.* 2006 Apr;42(4):94-201. Spanish. doi: 10.1016/s1579-2129(06)60442-4.
9. Gomes T, Reis-Santos B, Bertolde A, Johnson JL, Riley LW, Maciel EL. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: a hierarchical model. *BMC Infect Dis.* 2014 Jan 8;14:9. doi: 10.1186/1471-2334-14-9. PMID: 24400848; PMCID: PMC3893400.
10. Grosset J. Mycobacterium tuberculosis in the extracellular compartment: an underestimated adversary. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Mar;47(3):833-6. doi: 10.1128/AAC.47.3.833-836.2003. PMID: 12604509; PMCID: PMC149338.
11. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax.* 2000 Jan;55(1):32-8. doi: 10.1136/thorax.55.1.32. PMID: 10607799.
12. Hunter RL. Pathology of post primary tuberculosis of the lung: an illustrated critical review. *Tuberculosis (Edinb).* 2011 Nov;91(6):497-509. doi: 10.1016/j.tube.2011.03.007. Epub 2011 Jul 6. PMID: 21733755; PMCID: PMC3215852.
13. Hunter RL, Jagannath C, Actor JK. Pathology of postprimary tuberculosis in humans and mice: contradiction of long-held beliefs. *Tuberculosis (Edinb).* 2007 Jul;87(4):267-78. doi: 10.1016/j.tube.2006.11.003. PMID: 17369095.
14. Kulchavenya E. Extrapulmonary tuberculosis: are statistical reports accurate? *Ther Adv Infect Dis.* 2014 Apr;2(2):61-70. doi: 10.1177/2049936114528173. PMID: 25165556.
15. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet.* 2011 Jul 2;378(9785):57-72. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62173-3. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21420161.
16. Leung AN. Pulmonary tuberculosis: the essentials. *Radiology.* 1999 Feb;210(2):307-22. doi: 10.1148/radiology.210.2.r99ja34307. PMID: 10207408.
17. Long R, Maycher B, Dhar A, Manfreda J, Hershfield E, Anthonisen N. Pulmonary tuberculosis treated with directly observed therapy: serial changes in lung structure and function. *Chest.* 1998 Apr;113(4):933-43. doi: 10.1378/chest.113.4.933.
18. Maguire GP, Anstey NM, Ardian M, et al. Pulmonary tuberculosis, impaired lung function, disability and quality of life in a high-burden setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 Dec;13(12):1500-6. PMID: 19919767.
19. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al. Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO) Team. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J.* 2007 Dec;30(6):1180-5. doi: 10.1183/09031936.00083507. PMID: 17804445.
20. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X, et al. Pulmonary tuberculosis: role of radiology in diagnosis and management. *Radiographics.* 2017 Jan-Feb;37(1):52-72. doi: 10.1148/rg.2017160032.
21. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL,

- Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016 Oct 1; 63(7):e147-e195. doi: 10.1093/cid/ciw376. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27516382; PMCID: PMC6590850.
22. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest*. 2007 Jun;131(6):1817-24. doi: 10.1378/chest.06-2949. PMID: 17400690.
  23. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis*. 2009 Nov 1;49(9):1350-7. doi: 10.1086/605559. PMID: 19793000.
  24. Plit ML, Anderson R, van Rensburg CE, et al. Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and pro-inflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 1998;12(2):351-6. doi: 10.1183/09031936.98.12020351.
  25. Ralph AP, Kenangalem E, Waramori G, et al. High morbidity during treatment and residual pulmonary disability in pulmonary tuberculosis: under-recognised phenomena. *PLoS One*. 2013 Nov 29;8(11):e80302. doi: 10.1371/journal.pone.0080302. PMID: 24312209; PMCID: PMC3843655.
  26. Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nat Rev Immunol*. 2012 Apr 20;12(5):352-66. doi: 10.1038/nri3211. PMID: 22517424.
  27. Ranzani OT, Rodrigues LC, Waldman EA, Carvalho CRR. Estimating the impact of tuberculosis anatomical classification on treatment outcomes: A patient and surveillance perspective analysis. *PLoS One*. 2017 Nov 22;12(11):e0187585. doi: 10.1371/journal.pone.0187585. PMID: 29166408.
  28. Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147):170077. doi: 10.1183/16000617.0077-2017. PMID: 29491034; PMCID: PMC6019552.
  29. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Euro Surveill*. 2013 Mar 21;18(12):20431.
  30. Schünemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W Jr, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000 Sep;118(3):656-64. doi: 10.1378/chest.118.3.656. PMID: 10988186.
  31. Shandera WX, Merchant O. The inconsistent definitions used for tuberculosis in the medical literature. *Int J Mycobacteriol*. 2015 Jun;4(2):158-60. Epub 2015 Apr 3. PMID: 26972886.
  32. Solovic I, Jonsson J, Korzeniewska-Koseła M, et al. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. *Euro Surveill*. 2013 Mar 21;18(12):20432. PMID: 23557946.
  33. U.S. Department of Health and Human Services — Centers for Disease Control and Prevention—CDC. Reported tuberculosis in the United States, 2014. Atlanta, GA: Division of Tuberculosis Elimination; 2015. <https://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2014/pdfs/tb-surveillance-2014-report.pdf>.
  34. Vasankari T, Holmström P, Ollgren J, Liippo K, Ruutu P. Treatment outcome of extra-pulmonary tuberculosis in Finland: a cohort study. *BMC Public Health*. 2010 Jul 6;10:399. doi: 10.1186/1471-2458-10-399. PMID: 20604926.
  35. Waitt CJ, Squire SB. A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Jul;15(7):871-85. doi: 10.5588/ijtld.10.0352. Epub 2011 Apr 12. PMID: 21496360.
  36. Webster AS, Shandera WX. The extrapulmonary dissemination of tuberculosis: A meta-analysis. *Int J Mycobacteriol*. 2014 Mar;3(1):9-16. doi: 10.1016/j.ijmyco.2014.01.003. Epub 2014 Feb 20. PMID: 26786217.
  37. Willcox PA, Ferguson AD. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir Med*. 1989 May;83(3):195-8. doi: 10.1016/s0954-6111(89)80031-9. PMID: 2595036.
  38. Wiseman CA, Gie RP, Starke JR, et al. A proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Apr;31(4):347-52. doi: 10.1097/INF.0b013e318243e27b. PMID: 22315002.
  39. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020. WHO, 2013. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241505345>.
  40. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. 20th edition. Geneva, WHO, 2015. <https://iris.who.int/handle/10665/191102>.
  41. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: WHO; 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>.
  42. Yone EW, Kengne AP, Moifo B, Kuaban C. Prevalence and determinants of extrapulmonary involvement in patients with pulmonary tuberculosis in a Sub-Saharan African country: a cross-sectional study. *Scand J Infect Dis*. 2013 Feb;45(2):104-11. doi: 10.3109/00365548.2012.714905. Epub 2012 Sep 19. PMID: 22992019.

I.V. Liskina

SO «National Scientific Center of Phthysiology, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

## Modern Approaches to the Classification of Pulmonary Tuberculosis — Is It Worth Underestimating the Traditional Clinical-Morphological Classification? (Review)

**Objective** — to analyse the classifications of tuberculosis (TB) that have been used in recent decades in different countries and are currently in effect, taking into account the assessment of pathological changes in the lung parenchyma in cases of pulmonary TB.

**Materials and methods.** To analyse scientific data, the search engines PubMed, Google Scholar, Web of Science and Ukrainian developments in the classification of TB were used.

We used statistical data from recent years on the global situation in the fight against TB, which serve as the basis for developing classification approaches for various cases of the disease. We analysed the current and working classifications of TB, in particular pulmonary TB, proposed by national societies of different countries.

**Results and discussion.** According to the modern anatomical classification of WHO, pulmonary and extrapulmonary TB are distinguished. Taking into account the results of studies on the application of this classification, its comparison was carried out with the proposed working improved clinical-radiological and anatomical classifications of TB and the domestic project of an expanded classification of pulmonary TB, which in varying degrees take into account the localisation and spread of specific inflammation in the lungs, the type and phase of the process etc. The advantages and disadvantages of different classifications were demonstrated. Special attention was paid to the features of the histological lung remodelling in the course of TB, which directly affects the features of the development of disease, treatment options, risks of complications and the prognosis for the restoration of functional characteristics of the lungs.

**Conclusions.** The features of the anatomical and histological lung remodelling during TB, the analysis of their localisation and spread make it possible to more objectively assess the condition of the lungs, which helps to determine indications for further management of patients and the provision of the most optimal and rational medical services.

Underestimation or neglect of the pulmonary pathological changes when using only the WHO classification leads to the absence or loss of data on the objective condition of the lungs during the course of TB or as a result of its drug treatment. Application only of this classification makes it difficult to determine further treatment actions, predict the risks of TB relapse, the development of respiratory disorders and nonspecific lung diseases as well as the quality of life of patients in general.

**Keywords:** clinical, clinical-radiological, anatomical classification of tuberculosis, lungs.

---

**Контактна інформація / Corresponding author**

Ліскіна Ірина Валентинівна, д. мед. н., ст. наук співр., зав. лабораторії патоморфології  
<https://orcid.org/0000-0001-8879-2345>  
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10  
E-mail: [liskina@ifp.kiev.ua](mailto:liskina@ifp.kiev.ua)

Стаття надійшла до редакції / *Received* 05.02.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 18.06.2025.

Стаття опублікована / *Published* 30.10.2025.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Ліскіна ІВ. Сучасні підходи до класифікації туберкульозу легень — чи варто недооцінювати традиційну клініко-морфологічну класифікацію? (Огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;4:92-100. doi: 10.30978/TB2025-4-92.
- Liskina IV. [Modern Approaches to the Classification of Pulmonary Tuberculosis — Is It Worth Underestimating the Traditional Clinical-Morphological Classification? (Review)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;4:92-100. <http://doi.org/10.30978/TB2025-4-92>. Ukrainian.



О.С. Шевченко<sup>1</sup>, Л.Д. Тодоріко<sup>2</sup>, В.І. Петренко<sup>3</sup>, Р.С. Шевченко<sup>1</sup>,  
І.А. Овчаренко<sup>1</sup>, О.О. Погорєлова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет

<sup>2</sup> Буковинський державний медичний університет, Чернівці

<sup>3</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>4</sup> Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради  
«Обласна клінічна психіатрична лікарня № 3»

## Вибухове ураження легень (огляд літератури)

Сучасні моделі терористичної діяльності та воєнних дій у всьому світі збільшили потенційні втрати, пов'язані з вибухами, але лише деякі цивільні лікарі мають досвід лікування пацієнтів із травмами, спричиненими вибухом, що зумовлює актуальність поширення знань про фізику й патогенез вибухової травми та супутніх типів травм, які можуть виникнути.

**Мета роботи** — описати основні механізми розвитку вибухових уражень легень й алгоритми діагностики та клінічного ведення таких пацієнтів.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано 528 літературних джерел із бази даних PubMed за запитом «Blast lung injury», із них 35 відібрано для детальнішого аналізу.

**Результати та обговорення.** Вибухове ураження легень є основною причиною захворюваності та смертності жертв вибуху як на місці події, так і пізніше. Вплив вибухової хвилі на легені призводить до розриву, крововиливу, контузії та набряку, що спричиняє невідповідність вентиляції та перфузії. Вибухове ураження легень — це клінічний діагноз, який характеризується утрудненням дихання та гіпоксією, що можуть виникнути без явного зовнішнього пошкодження грудної клітки.

**Висновки.** Вибухове ураження легень є однією з найпоширеніших причин смертності постраждалих від вибуху. Лікування вибухових травм слід здійснювати мультидисциплінарною командою, до складу якої входять хірург-травматолог, загальний хірург, ЛОР-спеціаліст, офтальмолог, пластичний хірург, анестезіолог, реаніматолог, лікар відділення невідкладної допомоги та інші спеціалісти за потреби. Також цим пацієнтам рекомендована консультація щодо психічного здоров'я, оскільки в них можуть виникнути гострий стресовий розлад, порушення адаптації та посттравматичний стресовий розлад. Якщо травма незначна, то пацієнта можна спостерігати 6–8 год і виписати. Усіх осіб із серйозними вибуховими травмами слід госпіталізувати та контролювати. Для них передбачена подовжена фаза реабілітації.

### Ключові слова

Вибухове ураження легень, травма, пов'язана з бойовими діями, торакальна травма.

Вибухове ураження легень є основною причиною захворюваності та смертності жертв вибуху як на місці події, так і пізніше. Вплив вибухової хвилі на легені призводить до розриву, крововиливу, контузії та набряку, що спричиняє невідповідність вентиляції та перфузії. Вибухове ураження легень — це клінічний діагноз, який характеризується утрудненням дихання та гіпоксією, що можуть виникнути без явного зовнішнього пошкодження грудної клітки.

Сучасні моделі терористичної діяльності та воєнних дій у всьому світі збільшили потенційні втрати, пов'язані з вибухами, але лише деякі

цивільні лікарі мають досвід лікування пацієнтів із травмами, спричиненими вибухом, що зумовлює актуальність поширення знань про фізику й патогенез вибухової травми та супутніх типів травм, які можуть виникнути.

**Мета роботи** — описати основні механізми розвитку вибухових уражень легень й алгоритми діагностики та клінічного ведення таких пацієнтів.

### Матеріали та методи

Проаналізовано 528 літературних джерел із бази даних PubMed за запитом «Blast lung injury», із них 35 відібрано для детальнішого аналізу.

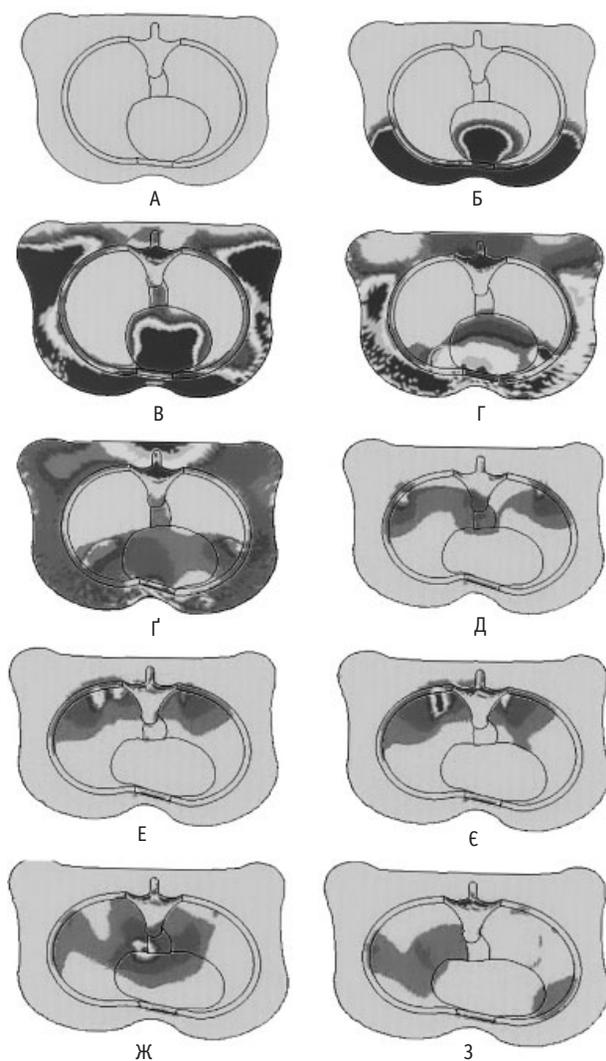


Рис. 1. Вплив вибухової хвилі на грудну клітку [22]

A — грудна клітка до впливу вибухової хвилі; Б — первинний вплив вибухової хвилі; В — поширення хвилі через грудну клітку; Г — формування хвиль напруги на передній поверхні легень; Д — проходження хвиль через легені; Е — поширення хвиль спереду дозаду; Ж — вплив на хребці; З — вплив відбитої хвилі на легені; И — злиття хвиль біля серця; К — подальше поширення хвиль меншої потужності.

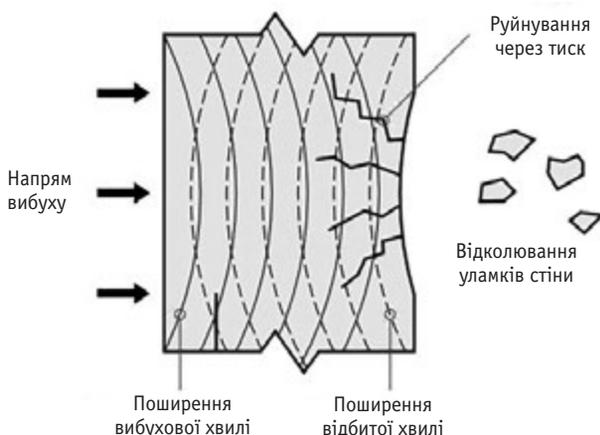


Рис. 2. Поширення ударних хвиль через середовище бетонної стіни та їхнє відображення у вигляді хвиль напруги [14]

## Результати та обговорення

Вибух створює вибухову хвилю, яка характеризується майже миттєвим підвищенням тиску від атмосферного до максимального надлишкового. Коли фронт удару розширюється, тиск зменшується до тиску довкілля, виникає фаза негативного тиску, яка зазвичай довшіа [15].

Таким чином, вибухова хвиля має три компоненти:

1. Одноразове стрімке підвищення тиску. Передній фронт вибухової хвилі — фронт вибуху є найважливішим чинником патології первинного вибухового ураження.
2. Експоненціальне спадання з часом.
3. Набагато довшіа хвиля негативного тиску, який нижчий за початковий тиск довкілля.

Важливу роль відіграє те, де саме перебувала людина під час вибуху — на відкритому просторі чи в приміщенні [14, 31].

Обсяг та серйозність пошкоджень і травм під час вибуху неможливо точно передбачити, але можна припустити загальний рівень ушкоджень, які очікуються при вибуху, залежно від розміру вибуху, відстані від події та припущень щодо конструкції будівлі.

Вибухова хвиля впливає на тіло людини, передаючи хвилі високого тиску, які проходять крізь м'які тканини та м'язи дуже швидко. Розглянемо вплив вибухової хвилі на грудну клітку. Сила вибухової хвилі, взаємодіючи з грудною кліткою, спричиняє невелике її стиснення. Хвилі напруги генеруються в легенях і рухаються дещо паралельно вибуховій хвилі вздовж ребер, де вони є найвищими. Зрештою вони відбиваються в ділянках із гострими радіусами або від хребців. Внутрішнє відбиття хвиль збільшує їхню величину та створює місце найбільшої травми. Незважаючи на те, що величина тиску всередині легень повертається до тиску довкілля, легені залишаються пошкодженими, оскільки високий тиск, що розвинувся, був достатнім, щоб спричинити надмірне пошкодження (рис. 1) [22].

Важливе значення має також положення людини щодо стін під час вибуху, оскільки дія вибухової хвилі на стіну призводить до її руйнування, утворення уламків і вторинного ураження людини, якщо вона перебуває біля стіни (рис. 2). Що ближче людина перебуває до стіни під час вибуху, то тяжчими можуть бути травми. На відкритому просторі ураження легень більш виражене на боці, який повернутий у бік вибуху [16].

Вибухове ураження можна представити у вигляді чотирьох стадій. Первинне вибухове ураження спричинене безпосередньо дією ударної хвилі (табл. 1). Вторинне вибухове ураження виникає внаслідок дії снарядів, які активуються

Таблиця 1. Класифікація уражень унаслідок вибухової травми

Категорія	Характеристика	Частина тіла, що уражується	Тип ураження
Первинне	Виникає при високоенергетичних вибухах унаслідок дії вибухової хвилі та надлишкового тиску на тіло Поверхня тіла та внутрішні органи швидко деформуються, оскільки органи, що містять повітря, стискаються	Найбільше страждають органи, що містять повітря, — верхні дихальні шляхи, шлунково-кишковий тракт, середнє вухо Внутрішні деформації органів, що містять повітря, спричинюють деформацію сусідніх органів — серця, печінки, селезінки, нирок	Легенева баротравма Розрив барабанної перетинки і ураження середнього вуха Розриви шлунково-кишкового тракту (черевна кровотеча та перфорація) Струс мозку Розрив печінки, селезінки та нирок Забій серця Зміщення та розрив великих судин Повітряна емболія Пошкодження тканин мозку внаслідок порушення кровотоку
Вторинне	Ураження снарядами	Будь-яка Ураження залежить від швидкості, маси і форми снаряда	Проникні поранення
Третинне	Ураження, що виникає внаслідок швидкого переміщення тіла вибуховою хвилею	Будь-яка Насамперед страждають голова та шия	Типові травми, які зазвичай виникають під час падіння або автомобільної аварії Травматична ампутація Розриви м'язів
Четвертинне	Ураження, не пов'язані безпосередньо з вибуховою дією, а саме: – дія високої температури – токсичні гази	Будь-яка Частіше страждають шкіряні покриви, очі, дихальна система	Опіки Асфіксія Ураження внаслідок вдихання токсичних газів
Побічне	Вторинна відповідь на травму Загострення та ускладнення інших станів	Системна відповідь на масивну травму	Стенокардія Гіперглікемія Гіпертензія Загострення астми, хронічне обструктивне захворювання легень, інші порушення дихання

та починають рухатися. Після детонації шрапнель зі снаряда розсіюється з високою швидкістю та великою кінетичною енергією, що спричиняє проникні поранення або тупі контузійні травми. Третинна травма зумовлена тим, що людину підкидає в повітря сила вибуху. Травма виникає внаслідок контакту з твердими поверхнями (забої, переломи кінцівок і хребта або додаткові проникні поранення). Четвертинні травми охоплюють різноманітну групу наслідків (опіки від запаленого одягу, спалахові опіки від впливу гарячого повітря під час вибуху та вдихання гарячого повітря або токсичних залишків вибухової реакції). Супутні ефекти, такі як інфекція або радіаційна токсичність, також віднесено до цієї категорії. Можуть виникати побічні ураження, зокрема загострення та ускладнення інших станів на тлі травми [6, 12, 32].

Людина, яка потрапила під вплив вибуху, отримує первинні, вторинні, третинні, а також четвертинні ушкодження залежно від типу вибухової речовини [33].

Механізм легеневого вибухового ураження вивчено недостатньо, але існують загальноприйняті уявлення про патогенез ураження. Раніше вважалося, що вибухове ураження спричиняє травму через утворення патологічного доступу до внутрішніх органів крізь отвори тіла, але це припущення було спростовано. Внутрішнє пошкодження легень важко побачити ззовні, а воно може бути смертельним. Ударна хвиля спричинює фізичний вплив на тіло, що призводить до внутрішніх механічних пошкоджень.

Найімовірніший механізм пов'язаний з тим, що легені є порожнистими органами. Оскільки легені виповнені повітрям, коли на них діє зовнішній тиск, такий як ударна хвиля, вони зазнають швидкого стиснення та декомпресії через вплив хвилі тиску на грудну стінку. Ця швидка зміна спричинює розрив тонких тканин і клітинних стінок під дією стискальних та декомпресійних сил. Об'ємні зміни в легенях спотворюють і пошкоджують альвеоли. Крім того, різниця в міцності тканини на розрив та

швидкості проходження вибухової хвилі крізь різні тканини спричиняє травми різного ступеня. Пошкодження, яке виникає, коли вибухова хвиля стискає тканину, зсуває судинне русло та призводить до легеневої кровотечі, коли тканина стискається та розширюється. Також припускають, що вибухове ушкодження є наслідком взаємодії хвилі тиску на межі тканина—повітря. Хвиля позитивного тиску також передаватиметься на грудну стінку шляхом підвищення внутрішньочеревного тиску, що спричиняє швидке підняття діафрагми. Ефект імплузії призводить до накопичення бульбашок газу. Вода не повністю стискається під час передачі вибухової хвилі на відміну від газів. Після того, як пройшла вибухова хвиля, бульбашки накопичуються та спричиняють подальші хвилі тиску, а альвеоли, що містять повітря, ушкоджуються, коли бульбашки утворюються через повторне розширення, що пошкоджує легені. Повітряна емболія створюється внаслідок проштовхування газу крізь альвеоларно-капілярний бар'єр легень, що створює велику різницю тиску в судинній системі організму [9, 12, 18, 32, 33, 37].

Іншим запропонованим механізмом є інерційний ефект, зумовлений різною щільністю тканини. Швидкість поширення вибухової хвилі залежить від щільності середовища або тканини. Коли вибухова хвиля потрапляє в тканину, яка є пухкшою, її швидкість збільшується, що призводить до відокремлення різних тканин. Сили прискорення та уповільнення від вибухової хвилі спричиняють розрив легень. Ефект диференційного тиску зумовлений різницею тиску між тканиною та виповненою повітрям частиною легень. Травма спричинена нерівномірним розподілом тиску вибухової хвилі, що призводить до того, що клітини стискаються та лопаються. Крім того, при примусовому натисканні із судин витісняється рідина в менш стисливі сусідні структури, що призводить до внутрішніх пошкоджень. Стисливість тканини подібна до води, відносно нестисливої, тому місце пошкодження розташоване там, де різниця в стисливості є найбільшою, наприклад, на межі повітря—тканина. Органи, що містять повітря, розчавлюються під дією великого зовнішнього навантаження, оскільки вони порожнисті та стискаються. Вони спотворюються і створюють локальні високі напруги [9, 10, 33, 37].

Запропоновано механізм, за якого негативний тиск також спричиняє травму, подібну до такої при позитивному тиску. В обох випадках, як при дії позитивного, так і негативного тиску, виникає надмірне напруження через стискання та розширення тканини. Також припускають наявність

гемодинамічних чинників травми, пов'язаних з миттєвим підвищенням артеріального тиску. У нормі артеріальний тиск становить від 0,4 до 0,8 кПа, при миттєвому підвищенні він може зрости в 100 разів, що пошкодить дрібні кровоносні судини. Один із механізмів полягає в тому, що внутрішнє механічне пошкодження спричиняє біохімічні зміни, зокрема окисний стрес, опосередкований вільними радикалами, що призводить до пошкодження. Травми від вибухів у повітрі пов'язані з альвеоларним крововиливом, інтерстиціальним набряком і розривом альвеол, що порушує здатність до газообміну на межі альвеол. Унаслідок легеневої кровотечі та альвеоларного набряку відбувається затоплення альвеол, що знижує здатність до газообміну. Оскільки зменшується обмін кисню та вуглекислого газу, парціальний тиск кисню ( $P_{aO_2}$ ) також зменшується, а парціальний тиск вуглекислого газу ( $P_{aCO_2}$ ) не змінюється. Зменшення кисню спричиняє гіпоксемію, ступінь якої залежить від тяжкості вибухової речовини. Зі збільшенням тяжкості пошкодження легень  $P_{aO_2}$  знижується. Установлено, що при зниженні  $P_{aO_2}$  підсилюється перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) і асоціація гемоглобіну. Крім того, ПОЛ пов'язане з антиоксидантним виснаженням і порушенням АТФ-залежного транспорту кальцію крізь клітинну мембрану. Цей ефект ПОЛ триває протягом годин після впливу вибухової хвилі. Окиснення ліпідів триває годинами, можливо, завдяки взаємодії гемоглобіну, продуктів його окиснення, таких як metHb або оксоферилHb, або продуктів його розпаду, гема або вільного заліза, які взаємодіють з окиснювачами або антиоксидантами. Коли продукти, отримані з гемоглобіну, взаємодіють із окиснювачами або антиоксидантами, відбуваються вільнорадикальні реакції, які, як вважають, спричиняють поширення ушкодження протягом тривалого періоду часу. Оксид азоту взаємодіє з опосередкованими гемоглобіном вільними радикальними реакціями та вступає в реакцію з ними [12, 37].

Фізіологічні ефекти, спричинені первинним вибуховим ураженням легень, наведені в табл. 2.

На рис. 3 представлений морфологічний препарат наслідків вибухового ураження легень [8].

Усі можливі патології, що виникають у результаті розриву альвеол (рис. 4), пов'язані з наявністю газу в міжальвеоларному просторі (у нормі він відсутній), грудній клітці, перикарді, заочеревинному просторі чи черевній порожнині [32].

Вибухове ураження зазвичай призводить до тріади подій у легенях [12]: пошкодження структур, які включають альвеоларний або капілярний бар'єр, спричиняє крововилив і набряк, утворен-

Таблиця 2. Механізми первинного вибухового ураження легень та пов'язані з цим фізіологічні ефекти

Механізм	Ефект
Зміна об'єму	Надмірні навантаження на тканини
Імплозія (доцентровий вибух)	Повітряна емболія
Ефект розколювання	Перехід рідини зі щільніших тканин у менш щільні
Інерційний ефект	Ураження внаслідок різниці в щільності тканин
Перепад тиску	Ураження, спричинене різницею тиску між паренхімою легені та повітрям, що міститься в альвеолах
Негативний тиск	Ураження, спричинене негативною фазою вибухової хвилі
Гемодинамічний ефект	Миттєве підвищення артеріального тиску переповнює кровоносні судини
Окисний стрес	Зниження парціального тиску кисню призводить до вивільнення вільних радикалів, які спричиняють ураження клітин

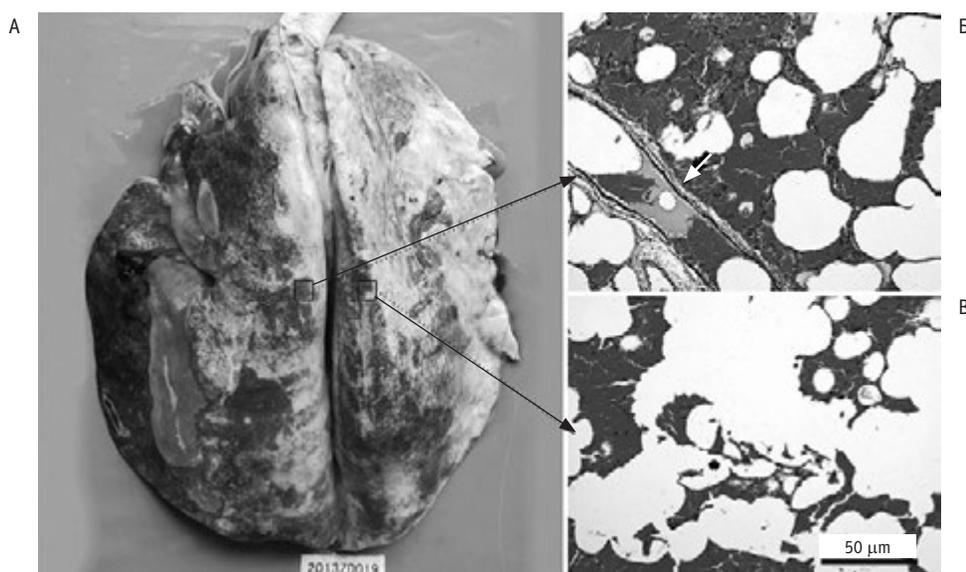


Рис. 3. Вибухове ураження легень надлишковим тиском 702,8 кПа

A — ділянки крововиливів в обох легенях, формування трьох бул у лівій легені; Б — бронхи й альвеоли заповнені кров'ю; В — зруйновані альвеолярні перетинки, сформовані злиті альвеолярні порожнини [8].



Рис. 4. Можливі наслідки при розриві альвеол [6]

ня повітряної емболії, що призводить до порушення кровообігу та ішемії, і запалення. Окисний стрес виникає внаслідок дисбалансу між окси-

дантами й антиоксидантами та зазвичай розвивається як наслідок утворення реактивних форм, що перевищує потужність антиоксидантних

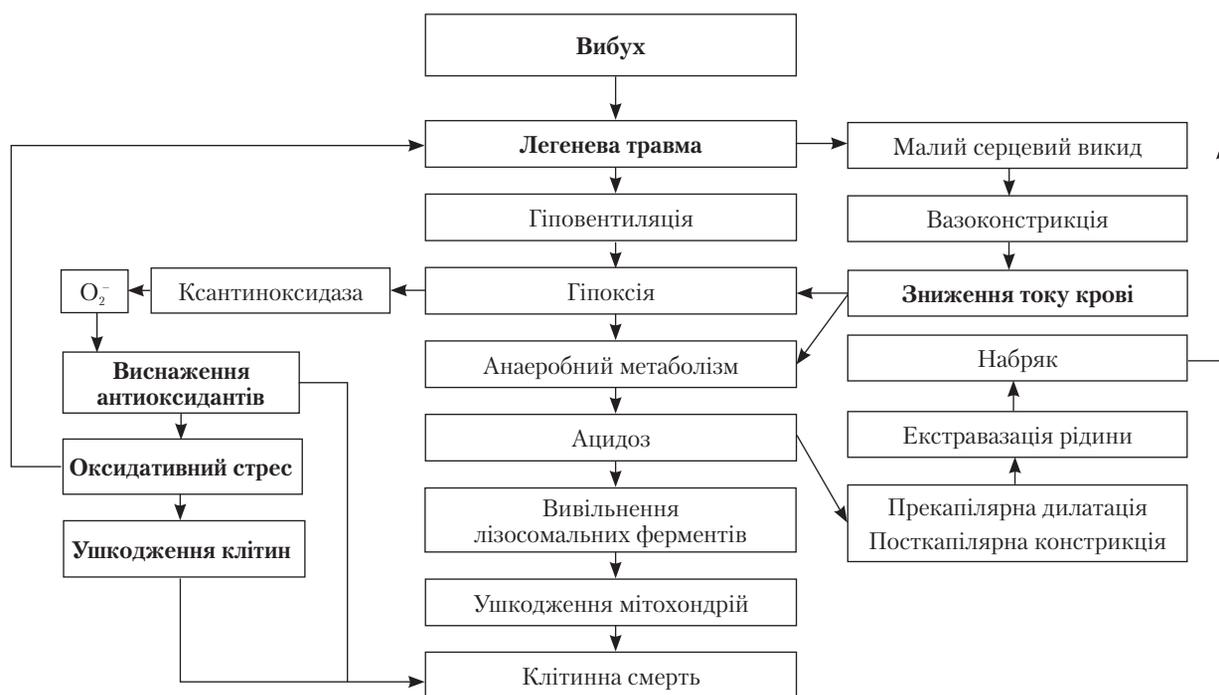


Рис. 5. Вторинний патогенез вибухового ураження легень [36]

систем (рис. 5). Він може розвиватися як наслідок кожного з компонентів тріади. Легенева кровотеча та накопичення в результаті цього вільного гемоглобіну спричиняють реакції вільних радикалів, що призводить до окисного пошкодження та підтримки прозапального стану [26]. Окисний стрес може спричинити окисне пошкодження клітинних компонентів (ліпідів, білків та ДНК). Низка чинників можуть призвести до окисного стресу й пошкодження легень, зокрема гемоглобін, який може генерувати активні форми кисню [27], і клітини запалення (лейкоцити та макрофаги), які є основним джерелом активних форм кисню [7]. До прооксидантів належать як вільні радикали (супероксид-аніон-радикал, гідроксильний радикал, діоксид азоту, оксиди азоту, етил-радикали), так і нерадикальні реагентні сполуки (перекис водню, гідропероксид ліпідів, гіпохлоринова кислота та залізо-кисневі комплекси). Вільні радикали мають здатність взаємодіяти один з одним з утворенням потужніших сполук, наприклад, пероксинітритного радикалу в результаті реакції супероксид-аніон-радикалу з оксидом азоту. Залучення радикалів і нерадикальних реактивних форм ускладнюється тим, що деякі з них є токсичними, наприклад, комплекси оксиду заліза, інші можуть бути корисними, захищаючи від інфекцій або в певних ситуаціях можуть діяти як антиоксиданти.

Велику роль у вибуховому ураженні легень відіграє і четвертинне ураження. Після вибуху утворюється велика кількість газів, як нетоксич-

них, так і токсичних. До основних нетоксичних газів належать пара ( $\text{H}_2\text{O}$ ), вуглекислий газ ( $\text{CO}_2$ ) і азот ( $\text{N}_2$ ). Основними токсичними газами, що утворюються під час вибуху, є чадний газ ( $\text{CO}$ ),  $\text{NO}$  та діоксид азоту ( $\text{NO}_2$ ). Основні характеристики токсичних газів наведено в табл. 3.

Клінічно виділяють 7 ступенів тяжкості вибухової травми легень. Також для оцінки можна використовувати скорочену шкалу уражень (Abbreviated Injury Scale (AIS)) [23, 34] (табл. 4).

Отже, вибухове ураження легень — це найпоширеніша смертельна травма в тих, хто спочатку вижив після вибухів. Вибухова хвиля спричиняє виникнення сили прискорення, яка діє на грудну клітку і поширюється по легеневій паренхімі. Відбуваються складні взаємодії з передачею кінетичної енергії, які призводять до руйнування тканини на межі капілярно-альвеолярного поділу. Це може спричинити незначний або масивний паренхіматозний крововилив (рис. 6) [13], набряк легень, пневмоторакс або повітряну емболію через альвеоло-венозні фістули. Відбиття вибухової хвилі від структур середостіння призводить до появи характерних інфільтратів типу «крила летючої миші» або «метелика» на рентгенограмі грудної клітки або комп'ютерній томограмі в пацієнтів із вибуховою травмою легень [2] (рис. 7 і 8) [11, 13]. Як і інші первинні вибухові травми, вибухова травма легень трапляється в постраждалих, які перебували в безпосередній близькості від сильних вибухів у закритих приміщеннях [24]. Пацієнти з опіками

Таблиця 3. Характеристика основних токсичних газів, що виділяються після вибуху, та симптоми отруєння ними

Газ	Характеристики	Симптоми отруєння
Чадний газ	Безбарвний Без запаху	Головний біль Запаморочення Слабкість Почервоніння шкіри Тахікардія Зниження артеріального тиску Порушення концентрації уваги Нудота, блювання Порушення координації Втрата свідомості Кома Судоми Смерть
Оксид азоту	Безбарвний	Почервоніння очей Біль у животі Кашель Головний біль Запаморочення Ціаноз Задишка Судоми
Діоксид азоту	Коричневий З різким запахом	Опіки шкіри, очей, дихальних шляхів Кашель Запаморочення Головний біль Пітливість Утруднене дихання Нудота, блювання

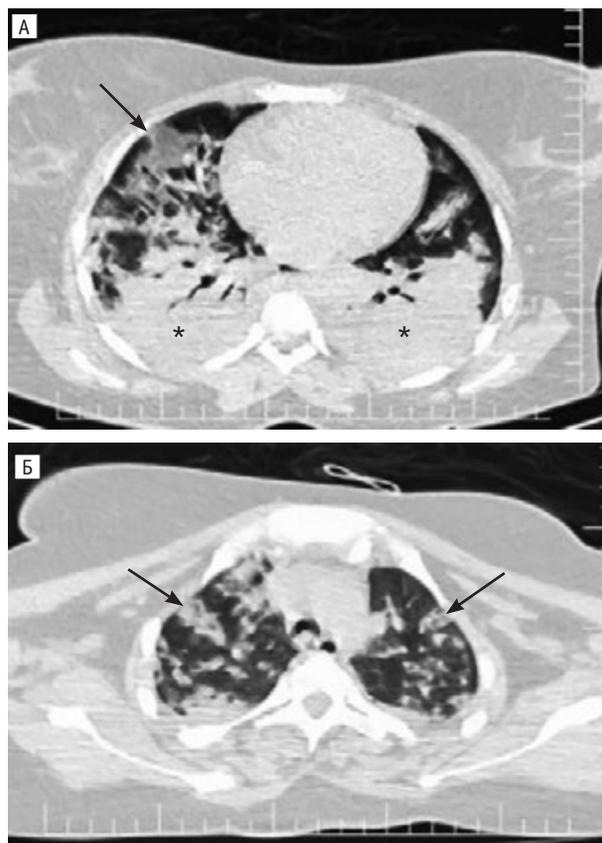


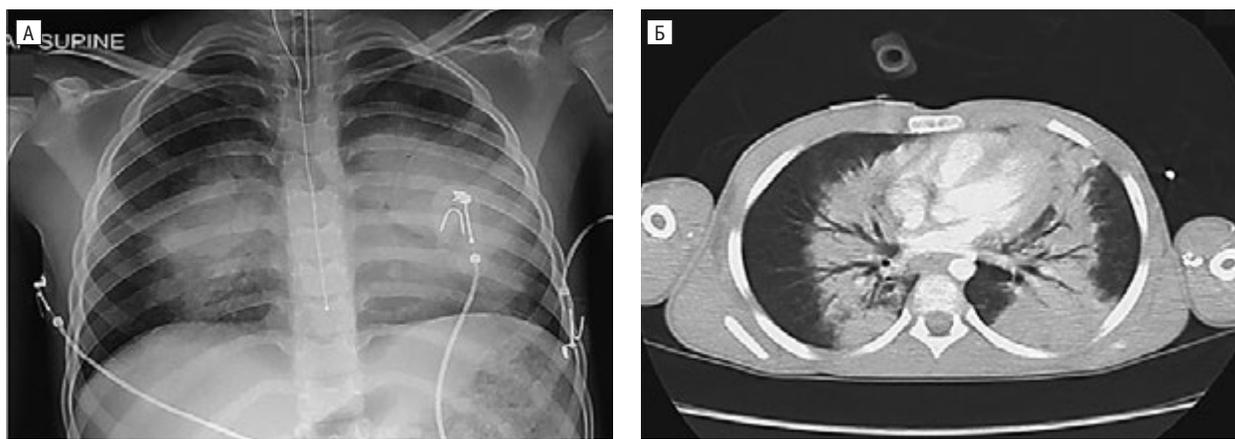
Рис. 6. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки жінки віком 26 років із первинним вибуховим ураженням легень

На аксіальному зрізі (А) затемнення зі щільністю матового скла (стрілки) і симетричні зони консолидації (зірочки), що відповідає двобічному альвеолярному крововиливу в паренхіму легень. Ознак вторинних або третинних ушкоджень грудної стінки немає (Б) [13].

також мають вищу частоту легеневої вибухової травми, ніж пацієнти з травмами внаслідок вибуху без опіків [1]. Частота виникнення легеневої вибухової травми, за даними літератури, становить від 3 до 14 % [24, 25].

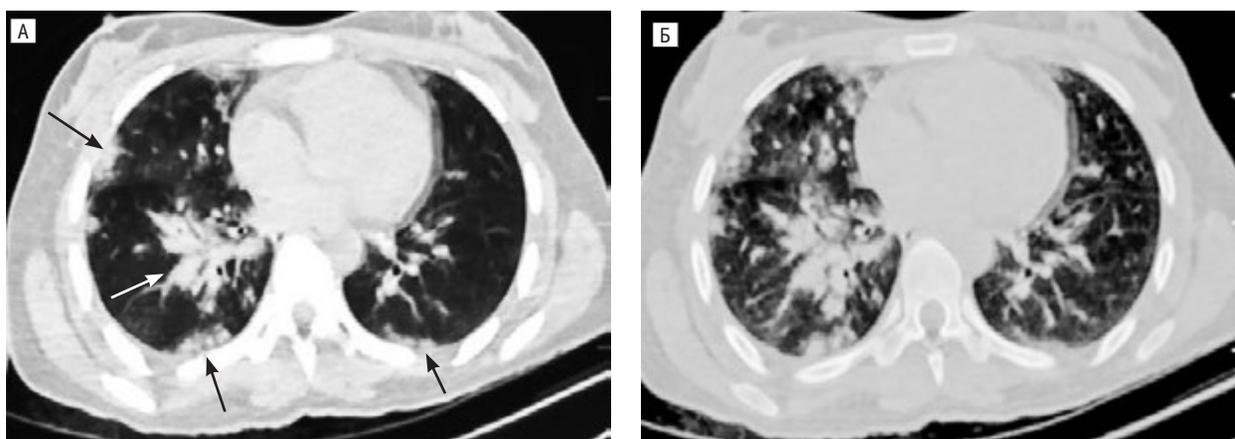
Таблиця 4. Шкала тяжкості легеневих уражень

Бал	Тяжкість	Симптоми	Шкала AIS
0	Немає		
1	Легка	Безсимптомний перебіг Деякі рентгенологічні зміни	Контузія (однобічна < 1 частки)
2	Помірна	Кашель, поверхнєве дихання	Контузія (однобічна, ціла частка) або розрив легені (пневмоторакс)
3	Тяжка	Незначне кровохаркання	Контузія (однобічна > 1 частки) або розрив легені (персистує > 72 год) або гематома
4	Тяжка	Тяжкі симптоми. Можливе одужання або смерть пацієнта	Великий розрив легені або гематома
5	Критична	Ціаноз, легенева кровотеча, зазвичай пацієнт помирає	Розриви судин коренів легень або багаточастковий розрив легень із напруженим пневмотораксом
6	Максимальна	Пацієнт помирає впродовж 30 хв	Максимальне ураження



**Рис. 7. Хлопчик віком 8 років отримав поранення внаслідок детонації саморобного вибухового пристрою неподалік від нього**

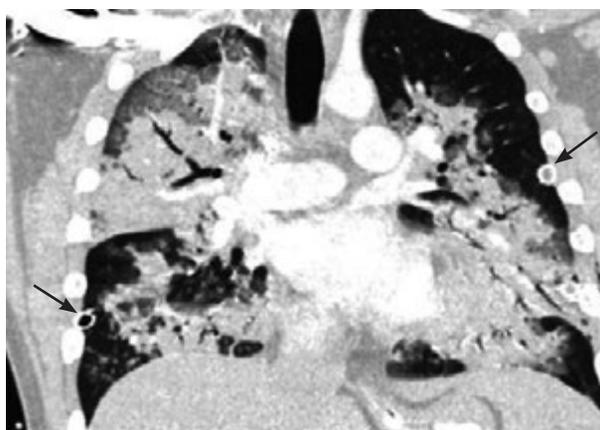
У нього численні поранення обличчя, грудей, живота, ніг і правої руки осколками. Дорогою до лікарні його інтубували через обструкцію дихальних шляхів та серцево-судинну нестабільність. Рентгенографія органів грудної клітки (А) і комп'ютерна томографія (Б) виявили типові вияви вибухової травми легень з інтерстиціальними й альвеолярними дефектами наповнення та помітними повітряними бронхограмами у вигляді «метелика» [11].



**Рис. 8. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки жінки віком 25 років із первинними вибуховими ушкодженнями**

Аксіальне зображення (А) демонструє вогнищеві контузії (наконечники стрілок) у паренхімі легень і консолідацію (стрілка) правої перигілярної центральної ділянки. Немає доказів вторинних або третинних ушкоджень грудної стінки (Б) [13].

Клінічна діагностика вибухового ураження легень ґрунтується на наявності респіраторного дистресу, гіпоксії та інфільтратів типу «метелика» або «крила летючої миші» (рис. 9) [29]. Рентгенологічні зміни розвиваються в середньому через 2 год і прогресують протягом 24–28 год. Симптоми та ознаки: тахіпное, задишка, ціаноз і кровохаркання. Під час фізичного обстеження в пацієнта може спостерігатися ослаблення дихальних шумів і крепітація внаслідок підшкірного повітря. Наявна гіпоксія (сатурація кисню < 90 % при диханні кімнатним повітрям), яка досягає найнижчого рівня протягом перших 24 год. Центральне розташування інфільтратів може допомогти відрізнити вибухове ураження легень від контузії легень унаслідок удару об тупі предмети, яка зазвичай спричиняє периферичні ураження. Крім того, рентгенографія може



**Рис. 9. Вибухове ураження легень**

Комп'ютерна томографія органів грудної клітки з коронарним контрастуванням демонструє двобічне помутніння повітряного простору за типом «крила летючої миші» в потерпілого, який перебував у безпосередній близькості від детонованого саморобного вибухового пристрою [29].

виявити пневмоторакс (рис. 10 та 11) [13], пневмомедіастинум, гемоторакс, переломи ребер, сторонні тіла (не всі сторонні тіла є рентгенконтрастними) [2].

Важливим етапом в оцінці клінічного стану пацієнта є стратифікація ризику на підставі анамнезу, активного опитування про симптоматику та ретельного фізикального обстеження з рентгенографією органів грудної клітки, якщо симптоми або результати фізикального обстеження відповідають вибуховій травмі легень. Вибухове ураження легень слід діагностувати за наявності у хворого задишки або кровохаркання, гіпоксії, легневих інфільтратів, пневмотораксу чи пневмомедіастинуму без проникного чи тупого поранення грудної клітки.

Якщо дозволяє ситуація, цілеспрямований анамнез допомагає лікарю зі стратифікацією ризику щодо первинної вибухової травми (рис. 12). Ідеальна (хоча рідко доступна) історія має містити такі дані:

1. Особливості вибухового пристрою: тип і вага вибухівки, саморобна чи комерційно доступна, час детонації тощо.
2. Географія: розташування пристрою, детонація на відкритому чи в закритому просторі, навколишні структури.
3. Потерпілий: віддаленість потерпілого від вогнища детонації, конкретне розташування потерпілого з орієнтацією тіла щодо вибухівки та навколишніх конструкцій, чи застосовував засоби індивідуального захисту.
4. Статус інших постраждалих: причини будь-яких смертей на місці події, первинні вибухові травми інших постраждалих, що вижили.

Ці дані в порядку важливості в анамнезі пацієнта можуть визначити ймовірність первинної вибухової травми. Подробиці про вибуховий пристрій, наприклад, тип і вага, можуть бути корисними. Більша потужніша вибухівка з більшою ймовірністю створить тривалий надлишковий тиск, що може спричинити первинне пошкодження вибухом на відстані від центру детонації. Можна очікувати, що комерційно доступні вибухові речовини спричинять передбачуваніші моделі травм на відміну від саморобних вибухових пристроїв, які сильно відрізняються за корпусами, типами та кількістю вибухівки. Час детонації дає змогу визначити час травми та поточний гемодинамічний статус пацієнта.

Підсилення вибухової хвилі відбувається, коли вона відбивається від фіксованих структур і всередині закритої конструкції. Ці складні взаємодії вибухової хвилі та довкілля збільшують ймовірність первинного вибухового ураження в

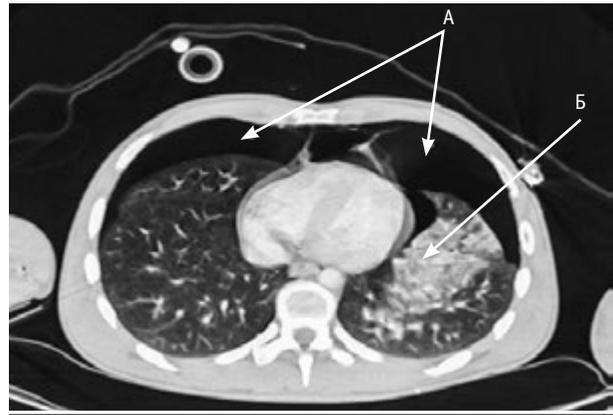


Рис. 10. Комп'ютерна томографія, проведена приблизно через 1 год після травми

Зріз грудної клітки молодого чоловіка, який зазнав дії вибухового пристрою, установленого в автомобілі. Візуалізуються двобічний пневмоторакс (А) і первинне вибухове ураження лівої легені (Б) [13].

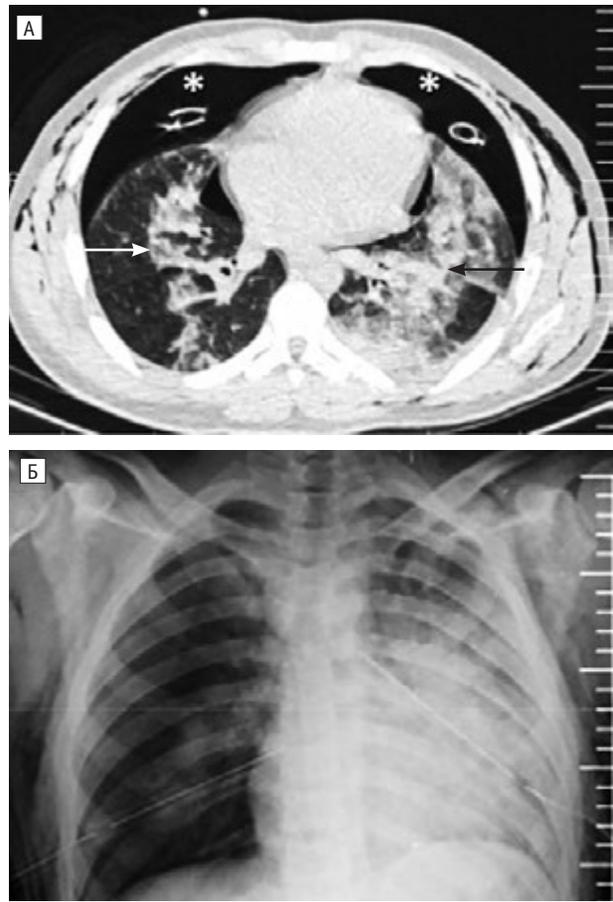


Рис. 11. Комп'ютерна томографія пацієнта віком 28 років із первинними вибуховими ушкодженнями

Аксіальне зображення (А) демонструє розташовані в центрі забої легень, схожі на метелика (стрілки), двобічний пневмоторакс (зірочки) і підшкірну емфізему. Рентгенограма грудної клітки (Б): сильні забої обох легень [13].

закритих просторах. З цієї причини може бути корисним визначення місця вибуху (закритий чи відкритий простір). Жертви, які перебували ближче до місця вибуху, мають більше шансів

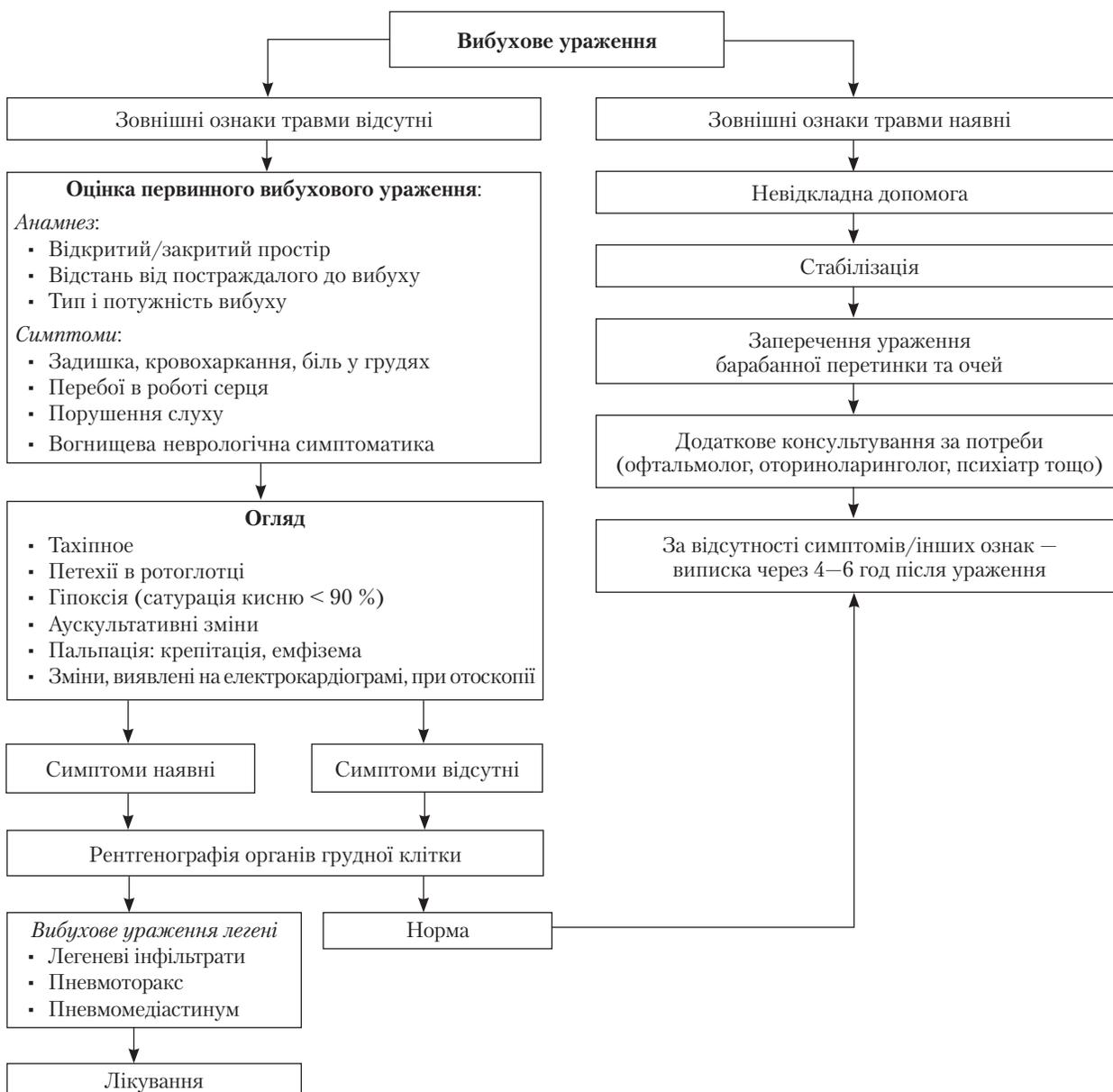


Рис. 12. Алгоритм ведення пацієнтів із вибуховим ураженням [37]

отримати первинну вибухову травму, оскільки вони зазнали більшого надмірного тиску, ніж ті, хто перебував далі. Орієнтація тіла потерпілого щодо вибухівки та навколишніх конструкцій може допомогти визначити схему травм. Наприклад, очікується, що вухо або легеня, розташовані ближче до місця вибуху, будуть пошкоджені раніше за контралатеральні. Однак це може не стосуватися пацієнта, який стоїть біля стіни або в закритому просторі.

Якщо немає детального анамнезу, то опіки пов'язують із підвищеною частотою первинної вибухової травми. Термічне ураження внаслідок вибуху може виникнути в результаті впливу вибухової вогняної кулі або внаслідок пожежі. Пацієнти зі спалаховими опіками від впливу вогняної кулі, ймовірно, перебували достатньо

близько, щоб отримати травму від впливу надмірного тиску. Тому клініцисти мають запідозрити первинне вибухове ушкодження в пацієнтів, які отримали опіки.

Насамперед постраждалому в зоні вибуху слід поставити такі запитання:

1. *Ви мене чуєте? У вас болить вухо?*

Розрив барабанної перетинки й тимчасова втрата слуху є поширеним явищем при вибуховій травмі.

2. *Ви задихаетесь? Ви відчуваєте задишку під час ходьби?*

Забій легень перешкоджає дифузії кисню та спричиняє задишку. Пневмоторакс і гемоторакс можуть зменшувати об'єм вдихуваного повітря, що призводить до суб'єктивної задишки. Шок з інших причин може спричинити відчуття задиш-

ки внаслідок лактоацидозу через погану перфузію тканин.

### 3. У вас болить грудна клітка?

Біль у грудній клітці може виникати внаслідок проникної або тупої травми, пневмотораксу, пневмомедіастинуму, ішемії чи інфаркту міокарда через повітряну емболію коронарних судин.

### 4. У вас є нудота, біль у животі, позиви до дефекації, кров у калі?

Проникна або тупа травма живота може спричинити біль, або у пацієнта може бути первинне вибухове поранення виповнених газом органів черевної порожнини, розрив товстої або тонкої кишки.

### 5. У вас болять очі або є проблеми із зором?

Якщо пацієнт був одягнений у бронезилет, це необхідно зазначити в протоколі. Хоча бронезилет гарантує значний захист від осколкових поранень, він також збільшує ймовірність і тяжкість первинного вибухового ушкодження.

Початкова допомога пацієнтам із підозрюваним вибуховим ураженням легень подібна до допомоги при травмах:

- негайно визначте та усуньте небезпечний для життя зовнішній крововилив. Це найпоширеніша причина смерті на полі бою, якій можна запобігти наклавши турнікет або джгут;
- поранення вуха та шлунково-кишкового тракту не потребують особливого догляду в польових умовах;
- швидка евакуація підвищує шанс на виживання;
- не намагайтеся забезпечити остаточну допомогу під час сортування;
- не намагайтеся проводити масштабну реанімацію в польових умовах (серцево-легенева реанімація на місці масової катастрофи не показана);
- зменшити до мінімуму фізичну активність постраждалих від вибуху. Навантаження може збільшити тяжкість первинної вибухової травми та призвести до смерті;
- ранні (тобто польові) нормальні показники життєдіяльності можуть бути неточним орієнтиром щодо тяжкості травми в пацієнтів із вибуховим ураженням легень, баротравмою та/або крововиливом і розривом виповнених газом порожнистих органів;
- аритмії (особливо брадикардія), артеріальна гіпотензія, апное часто спостерігаються після вибухової травми грудної клітки та пов'язані з первинним впливом вибухової хвилі на міокард і вагусною стимуляцією.

Часто у постраждалих від вибухової травми може спостерігатися артеріальна гіпотензія, яка є наслідком:

- крововтрати через зовнішні поранення;

- втрати крові внаслідок шлунково-кишкової кровотечі;
- крововтрати внаслідок внутрішньочеревного розриву органа;
- гіпотензії від здавлення судин і серця пневмотораксом;
- гіпотонії внаслідок серцево-судинних наслідків повітряної емболії;
- артеріальної гіпотензії внаслідок вагусних рефлексів.

Вибухове ураження легень лікують шляхом корекції наслідків баротравми, якщо такі виявлені. За можливості додаткову оксигенотерапію слід розпочинати будь-якому пацієнту, який не має нормальної сатурації кисню або не може її підтримувати, а також тим, хто має будь-які зовнішні пошкодження.

Класичні принципи лікування вибухової травми легень на стаціонарному етапі полягають у тому, щоб уникати вентиляції з позитивним тиском, якщо можливо, звести до мінімуму вентиляцію з позитивним тиском у кінці видиху та використовувати розумні стратегії інфузійної терапії. Вентиляція з обмеженим тиском, контрольованим об'ємом із дозволеною гіперкапнією рекомендована пацієнтам із ураженням легень, щоб мінімізувати середній тиск у дихальних шляхах, ймовірність повітряної емболії та зменшити ризик подальшої легеневої травми [30]. Також успішно застосовувати високочастотну вентиляцію та інгаляції оксиду азоту [2]. Інші складні режими, такі як вентиляція зі зниженим тиском у дихальних шляхах, струменева вентиляція, коливальна вентиляція та незалежна вентиляція легень, можуть бути корисними. Коли все інше не допомагає, лікар може вдаватися до методів порятунку, таких як екстракорпоральна мембранна оксигенація.

## Висновки

Вибухове ураження легень є однією з найпоширеніших причин смертності постраждалих від вибуху. Лікування вибухових травм слід здійснювати мультидисциплінарною командою, до складу якої входять хірург-травматолог, загальний хірург, ЛОР-спеціаліст, офтальмолог, пластичний хірург, анестезіолог, реаніматолог, лікар відділення невідкладної допомоги та інші спеціалісти за потреби. Також цим пацієнтам рекомендована консультація щодо психічного здоров'я, оскільки в них можуть виникнути гострий стресовий розлад, порушення адаптації та посттравматичний стресовий розлад. Якщо травма незначна, то пацієнта можна спостерігати 6–8 год і виписати. Усіх осіб із серйозними вибуховими травмами слід госпіталізувати та контролювати. Для них передбачена подовжена фаза реабілітації.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — О.С. Шевченко; збір матеріалу — І.А. Овчаренко; опрацювання матеріалу — В.І. Петренко; написання тексту — О.О. Погорелова; опрацювання даних — Р.С. Шевченко; редагування тексту — Л.Д. Тодоріко.

**Список літератури**

- Almogly G, Luria T, Richter E, et al. Can external signs of trauma guide management? *Arch Surg.* 2005;140:390-3. doi: 10.1001/archsurg.140.4.390.
- Avidan V, Hersch M, Armon Y, et al. Blast lung injury: Clinical manifestations, treatment and outcome. *Am J Surg.* 2005;90:927-31. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.08.022.
- Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma.* 1974;14(3):187-96. doi: 10.1097/00005373-197403000-00001.
- Bieler D, Franke A, Kollig E, Gusgen C, Mauser M, Friemer B, Achatz G. Terrorist attacks: common injuries and initial surgical management. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020;46:683-94. doi: 10.1007/s00068-020-01342-z.
- Brevard SB, Champion H, Katz D. Chapter 2: Weapon Effects. In Savitsky, Eric et al. *Combat Casualty Care: Lessons Learned from OEF and OIF.* Fort Detrick, Md: Office of the Surgeon General, Department of the Army, U.S.; 2012. Print. <https://archive.org/details/CombatCasualtyCare/page/n35/mode/2up>.
- Cernak I, Noble-Haesslein LJ. Traumatic brain injury: an overview of pathobiology with emphasis on military populations. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010 Feb;30(2):255-66. doi: 10.1038/jcbfm.2009.203.
- Chavko M, Adeeb S, Ahlers ST, McCarron RM. Attenuation of pulmonary inflammation after exposure to blast overpressure by n-acetylcysteine amide. *Shock.* 2009;32(3):325-31. doi: 10.1097/SHK.0b013e31819c38f1.
- Chen H-J, Xu C, Li Y, et al. An open air research study of blast-induced traumatic brain injury to goats. *Chinese J Traumatol.* 2015;18:267-74. doi: 10.1016/j.cjtee.2015.11.006.
- Covey DC, Born CT. Blast injuries: mechanics and wounding patterns. *J Surg Orthop Adv.* 2010 Spring;19(1):8-12. PMID: 20371000.
- Cudhay E. The effects of underwater blast on divers. *Naval Submarine Medical Research Laboratory, Groton;* 2001. <https://apps.dtic.mil/sti/tr/pdf/ADA404719.pdf>.
- Edirisinghe A, Kitulwatte I. Injury, fatal and nonfatal: explosive injuries. *Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine.* 2016:335-67. doi: 10.1016/B978-0-443-21441-7.00287-9.
- Elsayed NM. Toxicology of blast overpressure. *Toxicology.* 1997;121:1-15. doi: 10.1016/S0300-483X(97)03651-2.
- Er S, Tahtabasi M. Thoracoabdominal injuries after a bomb explosion: blast injuries and their clinical effects. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2022;48(1):1-10. doi: 10.1007/s00068-020-01539-2.
- Explosive weapon effects. Final report. GICHD: Geneva; February 2017. [https://www.gichd.org/fileadmin/uploads/gichd/Publications/Explosive\\_weapon\\_effects\\_web.pdf](https://www.gichd.org/fileadmin/uploads/gichd/Publications/Explosive_weapon_effects_web.pdf).
- Federal Emergency Management Agency. *Primer for Design of Commercial Buildings to Mitigate Terrorist Attacks. Providing Protection to People and Buildings.* 2003. 108 p. <https://www.humanitarianlibrary.org/sites/default/files/2018/10/FEMA%20Primer%20for%20Design%20of%20Commercial%20Buildings%20to%20Mitigate%20Terrorist%20Attacks.pdf>.
- Greer AD. Numerical modeling for the prediction of primary blast injury to the lung. Ontario, Canada: University of Waterloo; 2006. <http://hdl.handle.net/10012/2642>.
- Guzzi LM, Argyros G. The management of blast injury. *European J Emerg Med.* 1996;3:252-5. doi: 10.1097/00063110-199612000-00007.
- Hirsch M, Bazini J. Blast injury of the chest. *Clin Radiol.* 1969;20(4):362-70. doi: 10.1016/s0009-9260(69)80087-5.
- Ho AM. A simple conceptual model of primary pulmonary blast injury. *Med Hypotheses.* 2002;59:611-3. doi: 10.1016/S0306-9877(02)00153-6.
- Ho AM, Ling E. Systemic air embolism after lung trauma. *Anesthesiol.* 1999;90:564-75. doi: 10.1097/0000542-199902000-00033.
- Institute of Medicine (US) Committee on Gulf War and Health: *Health Effects of Serving in the Gulf War, Update 2009.* Gulf War and Health: Vol. 8: Update of Health Effects of Serving in the Gulf War. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. doi: 10.17226/12835.
- Josey T. Investigation of blast load characteristics on lung injury. Ontario, Canada: University of Waterloo; 2010. 219 p. <http://hdl.handle.net/10012/5053>.
- Lance RM. Human injury criteria for underwater blasts. San Diego: University of California; 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0143485.
- Leibovici D, Gofrit ON, Stein M, et al. Blast injuries: Bus versus open-air bombings — a comparative study of injuries in survivors of open-air versus confined-space explosions. *J Trauma.* 1996;41:1030-5. doi: 10.1097/00005373-199612000-00015.
- Mellor SG, Cooper GJ. Analysis of 828 servicemen killed or injured by explosion in Northern Ireland 1970–1984: The Hostile Action Casualty System. *Br J Surg.* 1989;76(10):1006-10. doi: 10.1002/bjs.1800761006.
- Ohnishi Kirkman ME, Guy RJ, Watkins PE. Reflex nature of the cardiorespiratory response to primary thoracic blast injury in the anaesthetised rat. *Exp Physiol.* 2001;86(3):357-64. doi: 10.1113/eph8602145.
- Regan RF, Panter SS. Neurotoxicity of hemoglobin in cortical cell culture. *Neurosci Lett.* 1993 Apr 30;153(2):219-22. doi: 10.1016/0304-3940(93)90326-g.
- Schardin H. *The Physical Principles of the Effects of a Detonation; German Aviation Medicine, World War II.* Department of the US Air Force, Office of the Surgeon General: Washington, DC, USA; 1950. P. 1207-1224.
- Singh AK, Ditkofsky NG, York JD, et al. Blast injuries: from improvised explosive device blasts to the Boston Marathon bombing. *Radiographics.* 2016;36(1):295-307. doi: 10.1148/rg.2016150114.
- Sorkine P, Szold O, Kluger Y, et al. Permissive hypercapnea ventilation in patients with severe pulmonary blast injury. *J Trauma.* 1998; 45:35-8. doi: 10.1097/00005373-199807000-00006.
- Stevenson M, Segui-Gomez M, Lescoghier I, Di S, McDonald-Smith G. An overview of the injury severity score and the new injury severity score. *Injury Prevention. Inj Prev.* 2001 Mar;7(1):10-3. doi: 10.1136/ip.7.1.10.
- Stewart C. Blast injuries: true weapons of mass destruction. University of Oklahoma, Tulsa; 2010.
- Stuhmiller JJ. Blast injury: translating research into operational medicine. United States Army Medical Research and Materiel Command. Fort Detrick, Maryland. 2008. 42 p. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/ADA506843.pdf>.
- The Association for the Advancement of Automotive Medicine. *Abbreviated Injury Scale (AIS) 2015.* Chicago, IL: The Association for the Advancement of Automotive Medicine; 2016. <https://www.aaam.org/abbreviated-injury-scale-ais/>.
- Wolf SJ, Bebartha VS, Bonnett CJ, Pons PT, Cantrill SV. Blast injuries. *Lancet* 2009;374:405-15. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60257-9.
- Yeh DD, Schecter WP. Primary blast injuries - an updated concise review. *World J Surg.* 2012;36:966-72. doi: 10.1007/s00268-012-1500-9.
- Zhao Y, Zhou Y-G. The past and present of blast injury research in China. *Chinese J Traumatol.* 2015;18(4):194-200. doi: 10.1016/j.cjtee.2015.11.001.

O.S. Shevchenko<sup>1</sup>, L.D. Todoriko<sup>2</sup>, V.I. Petrenko<sup>3</sup>, R.S. Shevchenko<sup>1</sup>, I.A. Ovcharenko<sup>1</sup>, O.O. Pohorielova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

<sup>3</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>4</sup>Municipal Non-Profit Enterprise of the Kharkiv Regional Council «Regional Clinical Psychiatric Hospital No. 3», Kharkiv, Ukraine

## Explosive Lung Injury (Review)

Modern patterns of terrorist activity and military operations worldwide have increased the potential casualties associated with explosions. However, few civilian doctors have experience in the treatment of patients with blast injuries, which highlights the need to improve knowledge about the physics, pathogenesis of blast injury and other associated types of injuries that may occur.

**Objective** – to describe the main mechanisms of blast lung injury development and algorithms for the diagnosis and clinical management of such patients.

**Materials and methods.** A total of 528 literature sources in the PubMed database were analysed for the key words «Blast lung injury» and 35 of them were selected for detailed further analysis.

**Results and discussion.** Blast lung injury is a major cause of morbidity and mortality in explosion victims both at the scene and among the first survivors. Blast impact on the lungs results in rupture, haemorrhage, contusion and oedema, with subsequent ventilation-perfusion disorders. Blast lung injury is a clinical diagnosis characterised by respiratory distress and hypoxia, which may occur without apparent external chest injury.

**Conclusions.** Blast lung injury is one of the most common causes of death in blast victims. Blast injuries should be managed by a multidisciplinary team that includes a trauma surgeon, general surgeon, ENT specialist, ophthalmologist, plastic surgeon, anaesthesiologist, intensive care physician and emergency department physician, and other specialists as needed. Mental health counselling is also recommended for these patients, as the development of acute stress disorder, adjustment disorders and post-traumatic stress disorder cannot be ruled out. If the injury is minor, the patient can be observed for 6–8 hours and discharged. However, all serious blast injuries require hospitalisation and monitoring; in addition, they have an extended rehabilitation phase.

**Keywords:** blast lung injury, combat-related injury, thoracic injury.

---

### Контактна інформація / Corresponding author

Шевченко Ольга Станіславна, д. мед. н., проф. кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб та фізіатрії

<https://orcid.org/0000-0002-5476-3981>

61062, м. Харків, просп. Науки, 4

E-mail: os.shevchenko@knmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції / Received 01.04.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 06.06.2025.

Стаття опублікована / Published 30.10.2025.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Шевченко ОС, Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Шевченко РС, Овчаренко ІА, Погорелова ОО. Вибухове ураження легень (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;4:101-113. doi: 10.30978/TB2025-4-101.
- Shevchenko OS, Todoriko LD, Petrenko VI, Shevchenko RS, Ovcharenko IA, Pohorielova OO. Explosive Lung Injury (Review). Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;4:101-113. <http://doi.org/10.30978/TB2025-4-101>. Ukrainian.



A.Ye. Bogomolov<sup>1</sup>, O.B. Bondarchuk<sup>1</sup>, L.M. Kyrychenko<sup>1</sup>,  
I.V. Korytska<sup>1</sup>, S.V. Zaikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

<sup>2</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

# Artificial Intelligence-Based Chatbots May Influence Decision-Making in Patients with Respiratory and Non-Respiratory Allergic Diseases

**Objective** – to assess the potential influence of artificial intelligence-generated responses on decision-making and care pathways in patients with respiratory and non-respiratory allergic conditions.

**Materials and methods.** Twelve questions were submitted to two of the most widely used artificial intelligence-based chatbots: ChatGPT-4o and Gemini 2.0 Flash. Half of these questions were developed through an analysis of Google Trends data from the past year in Ukraine (October 2023–September 2024). Another half were compiled from an online survey of practising physicians, who identified the most frequently asked questions by patients during clinical consultations. Five experts independently assessed each chatbot's responses based on three parameters: accuracy, correctness, and comprehensiveness, using a 0–3 scale (0 = completely inaccurate/incorrect/non-comprehensive, 3 = fully accurate/correct/comprehensive). Later, all these topics were categorised into two blocks: Decision-Making block and Awareness block.

**Results and discussion.** The mean scores were as follows: ChatGPT achieved  $2.08 \pm 0.46$  (accuracy),  $2.07 \pm 0.52$  (correctness) and  $2.10 \pm 0.57$  (comprehensiveness) points, while Gemini scored  $1.97 \pm 0.71$  (accuracy),  $2.00 \pm 0.69$  (correctness) and  $2.05 \pm 0.67$  (comprehensiveness) points. These results indicate a slight overall advantage for ChatGPT, with the largest difference observed in accuracy (0.11 points). Statistical analysis indicated moderate to strong agreement between experts, which is generally sufficient to validate the results.

The analysis revealed that Decision-Making block questions were answered by ChatGPT with accuracy =  $2.20 \pm 0.52$ , correctness =  $2.17 \pm 0.50$ , comprehensiveness =  $2.26 \pm 0.48$  points, and by Gemini with accuracy =  $2.00 \pm 0.58$ , correctness =  $1.91 \pm 0.60$ , comprehensiveness =  $2.06 \pm 0.55$  points. Awareness block questions were answered by ChatGPT with accuracy =  $1.92 \pm 0.60$ , correctness =  $1.92 \pm 0.58$  and comprehensiveness =  $1.88 \pm 0.62$  points, and by Gemini with accuracy =  $1.88 \pm 0.65$ , correctness =  $2.12 \pm 0.57$  and comprehensiveness =  $2.04 \pm 0.59$  points.

**Conclusions.** The experts in our study evaluated the answers on a four-point scale (from 0 to 3 points), and both chatbots answered on average 2 points out of 3 possible for all parameters – accuracy, correctness and completeness, which is a reasonable indicator. However, the analysis clearly showed (and this is noticeable in the average deviation) that the range of Gemini's answer scores was higher than ChatGPT's, that is, the chatbot gave both more high-quality and low-quality answers. This increases the chance for the questioner to receive both a bad and a good answer, which is an indicator of the chatbot's lower predictability.

In the Decision-Making block, ChatGPT was statistically significantly better, but in the Awareness block, ChatGPT was better only in the accuracy of answers, while Gemini statistically significantly answered questions more completely and correctly according to expert assessments. ChatGPT consistently outperformed Gemini in the Decision-Making block, indicating its suitability for tasks requiring structured decision-making. In contrast, Gemini outperformed in the Awareness block, especially in correctness and completeness, indicating its effectiveness for information queries.

## Keywords

Respiratory and non-respiratory allergic diseases, artificial intelligence, chatbot.

Since the public release of the ChatGPT language model nearly 2.5 years ago, there has been an unprecedented pace of technology development and engagement and integration of artificial intelligence (AI) technologies into everyday life. Being the fastest-growing consumer software application in history having gained over 100 million users in just the first two months by January 2023, ChatGPT has reached over 400 million weekly active users globally in February 2025 [4, 5].

One of the most prominent shifts has been the widespread incorporation of conversational AI systems — such as virtual assistants and chatbots — into websites, applications and online services. These systems are increasingly used to streamline user interactions, answer questions and provide recommendations. Medical websites are no exception to this trend. Many now offer AI-powered support tools to help users interpret symptoms, suggest possible diagnoses or direct them to the appropriate healthcare professionals.

As a result, when individuals seek medical advice or try to understand their condition — for example, by asking which specialist to consult or how to manage certain symptoms — they are increasingly likely to receive a response generated by an AI chatbot rather than a human expert. This growing reliance on AI for preliminary medical information raises important concerns about the accuracy, completeness and clinical reliability of such responses, particularly in domains like allergy care, where misinformation can have significant consequences.

**Objective** — to assess the potential influence of AI-generated responses on decision-making and care pathways in patients with respiratory and non-respiratory allergic conditions.

Specifically, we evaluated the quality of responses provided by two of the most popular publicly available AI models (as of October 2024), ChatGPT-4o and Gemini 2.0 Flash, to determine how effectively they address common allergy-related questions and to explore the implications of their use in patient-facing digital environments.

## Materials and methods

Twelve questions were submitted to two of the most widely used AI-based chatbots: ChatGPT-4o and Gemini 2.0 Flash. Half of these questions were developed through an analysis of Google Trends data from the past year in Ukraine (October 2023–September 2024), focusing on three key topics — «allergies», «allergens» and «allergy tests». The corresponding data with popularity trends are shown in Fig. 1.

The remaining six questions were compiled from an online survey of practising physicians, who iden-

tified the most frequently asked questions by patients during clinical consultations. Later all these topics were categorised into two blocks: Decision-Making block (questions 2, 5, 6, 9, 10, 11, 12) and Awareness block (questions 1, 3, 4, 7, 8). Five experts independently assessed each chatbot's responses based on three parameters: accuracy, correctness, and comprehensiveness, using a 0–3 scale (0 = completely inaccurate/incorrect/non-comprehensive 3 = fully accurate/correct/comprehensive). Each answer was evaluated according to three parameters:

- Accuracy — a measure of how accurately the answer to the formulated request/question is given — is there «water», unnecessary information etc.;
- Correctness — a measure of whether the information provided, in the opinion of the expert, is correct;
- Comprehensiveness — a measure of how comprehensive the answer to the question is, whether something important needs to be added, what is missing etc.

This resulted in a total of 60 evaluations per parameter (5 experts — 12 questions). Each of the five experts was a practising allergist (with a minimum of 10 years of clinical experience), ensuring expertise in understanding responses to questions and a university faculty member (with a minimum of 15 years of teaching experience), ensuring expertise in assessing responses from an educational perspective.

Descriptive statistics, including mean scores, were calculated for each parameter and block. The Mann–Whitney U test was employed to compare the performance of ChatGPT and Gemini, with a significance level of  $p < 0.05$ . Inter-rater agreement was initially assessed using Kendall's W-coefficient, though subsequent analysis utilised the Intraclass Correlation Coefficient (ICC) due to the numerical nature of the ratings. Visualisations, including bar charts, radar charts and bubble charts (heatmaps), were generated to illustrate the results.

## Results and discussion

The mean scores across all 12 questions were calculated as follows: ChatGPT achieved  $2.08 \pm 0.46$  (accuracy),  $2.07 \pm 0.52$  (correctness) and  $2.10 \pm 0.57$  (comprehensiveness) points, while Gemini scored  $1.97 \pm 0.71$  (accuracy),  $2.00 \pm 0.69$  (correctness) and  $2.05 \pm 0.67$  (comprehensiveness) points. These results indicate a slight overall advantage for ChatGPT, with the largest difference observed in accuracy (0.11 points) (Fig. 2).

The analysis shows that the intervals for ChatGPT are more consistent and have higher lower bounds,

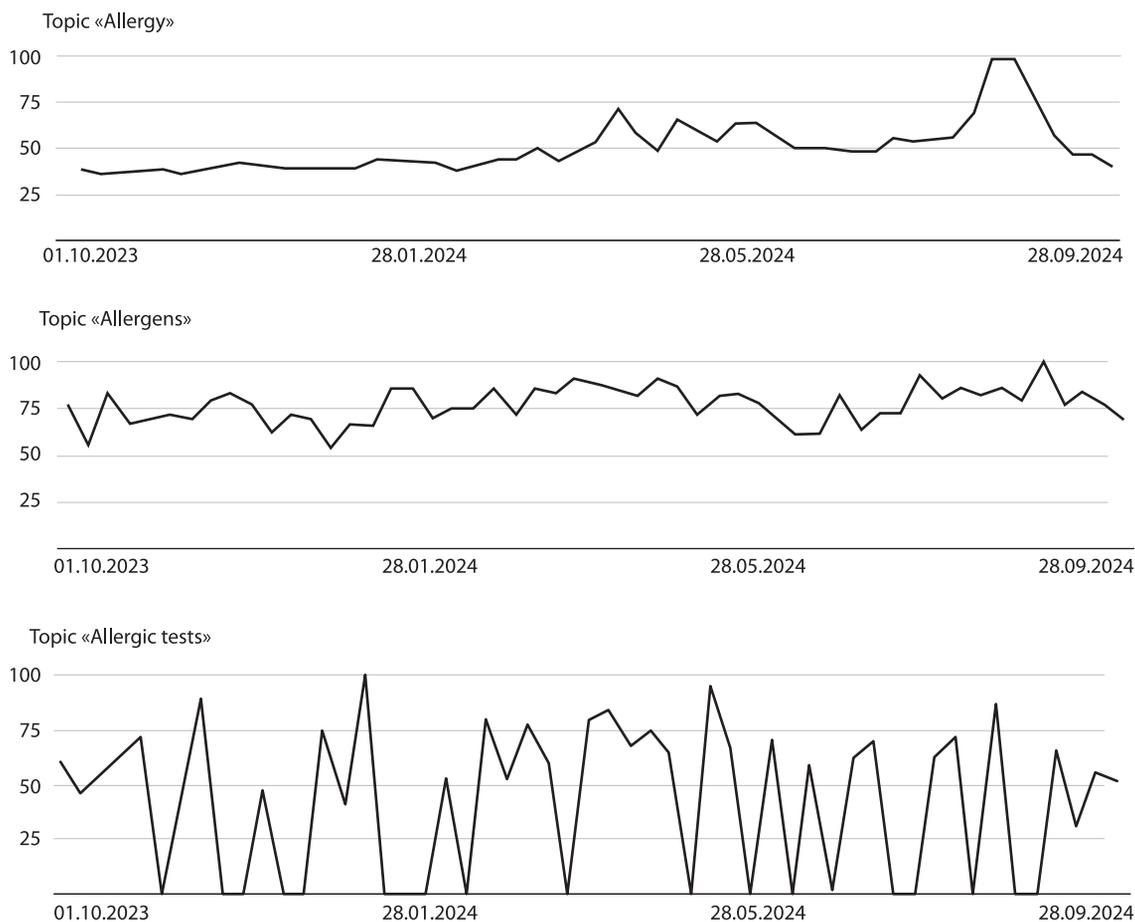


Fig. 1. Google trends on requests from Oct 2023—Sep 2024

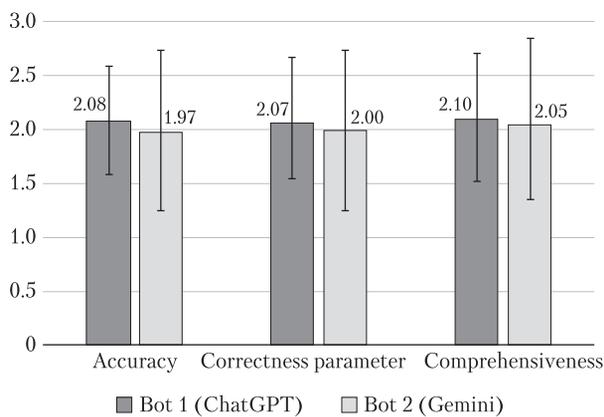


Fig. 2. Average scores of the chatbots with standard deviation

while the Gemini responses were estimated with wider intervals and lower mean values, indicating greater variability in expert assessments.

The Mann–Whitney U test was conducted to compare the performance of ChatGPT and Gemini across all parameters. Significant differences were observed: accuracy ( $p \approx 0.03$ ,  $p < 0.05$ ), correctness ( $p \approx 0.04$ ,  $p < 0.05$ ) and comprehensiveness ( $p \approx 0.02$ ,

Table. Results of the calculation of Kendall’s W coefficient for assessing expert agreement

Parameter	Model	Kendall’s W
Accuracy	ChatGPT	0.6627
	Gemini	0.6901
Correctness	ChatGPT	0.5368
	Gemini	0.6386
Comprehensiveness	ChatGPT	0.4920
	Gemini	0.6151

$p < 0.05$ ). These results indicate that ChatGPT outperforms Gemini across all parameters.

To check the consistency of the experts’ assessment of the answers to the questions, we calculated the Kendall’s W coefficient. The results are shown in Table.

As can be seen from Table, Kendall’s W values between 0.5 and 0.7 indicate moderate to strong agreement between experts, which is generally sufficient to validate the results. The highest agreement was observed for accuracy, especially with the Gemini chatbot.

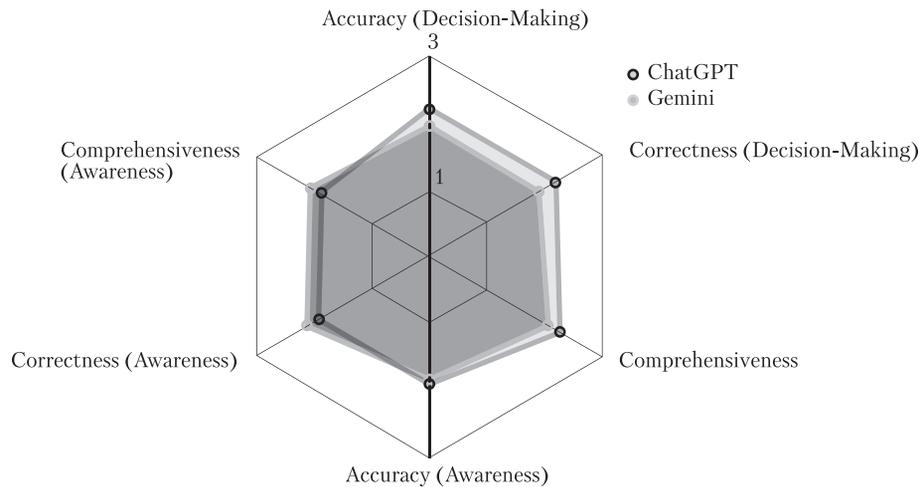


Fig. 3. Comparison of chatbots' response scores by question blocks

As already indicated in the research methodology, for the analysis of questions we classified them as a Decision-Making block (questions the answers to which can potentially affect the patient's decision-making) and an Awareness block (questions the answers to which can potentially affect the patient's awareness) (Fig. 3). The analysis revealed that Decision-Making block questions were answered by ChatGPT with accuracy =  $2.20 \pm 0.52$ , correctness =  $2.17 \pm 0.50$ , comprehensiveness =  $2.26 \pm 0.48$  points, and by Gemini with accuracy =  $2.00 \pm 0.58$ , correctness =  $1.91 \pm 0.60$ , comprehensiveness =  $2.06 \pm 0.55$  points. The Mann–Whitney test revealed significant differences in accuracy ( $p \approx 0.02$ ), correctness ( $p \approx 0.01$ ) and comprehensiveness ( $p \approx 0.03$ ), all with  $p < 0.05$ , confirming the superiority of ChatGPT in this block. Awareness block questions were answered by ChatGPT with accuracy =  $1.92 \pm 0.60$ , correctness =  $1.92 \pm 0.58$ , comprehensiveness =  $1.88 \pm 0.62$  points, and by Gemini with accuracy =  $1.88 \pm 0.65$ , correctness =  $2.12 \pm 0.57$ , comprehensiveness =  $2.04 \pm 0.59$  points. The Mann–Whitney test revealed non-significant differences for accuracy ( $p \approx 0.07$ ,  $p > 0.05$ ), but significant differences for correctness ( $p \approx 0.04$ ) and comprehensiveness ( $p \approx 0.03$ ), both with  $p < 0.05$ , where Gemini outperforms ChatGPT.

The radar chart shows ChatGPT's larger area in the Decision-Making block, indicating its superiority, while Gemini's larger area in the Awareness block (e.g., correctness 2.12) reflects its strengths.

Artificial intelligence language models are becoming increasingly popular, actively integrating into various areas of human life. Medicine is no exception, and there is a lot of research on the use of AI in student education [1, 3], medical programming [6] and even contributing to clinical decision-making [2].

All of these studies look at AI from the perspective of medical professionals, and the focus is primarily on improving the training of specialists or the provision of medical care. However, we were interested in the application of chatbots from the patient's perspective, because an increasing number of search engines and Internet services integrate their own or well-known language models to answer questions (for example, the Google search service already displays the results its own language model, Gemini, in response to a search query above the search results).

### Conclusions

The experts in our study evaluated the answers on a four-point scale (from 0 to 3 points), and both chatbots answered on average 2 points out of 3 possible for all parameters – accuracy, correctness and completeness, which is a good indicator. This suggests that, in general, such answers were well formulated and argued. However, the analysis clearly showed (and this is noticeable in the average deviation) that the range of Gemini's answer scores was higher than ChatGPT's, that is, the chatbot produced both more high-quality and low-quality answers. This increases the likelihood that the questioner may receive either a poor or a good answer, indicating the chatbot's lower predictability.

The results of the analysis of answers by blocks proved to be more interesting. In the Decision-Making block, ChatGPT was answered questions significantly more completely and correctly according to expert assessments. ChatGPT consistently outperforms Gemini in the Decision-Making block, indicating its suitability for tasks requiring structured decision-making. In contrast, Gemini outperforms in the Awareness block, especially in correctness and completeness, indicating its effectiveness for information queries.

The authors acknowledge the limitations of the study. Chatbots are constantly improving, learning from machine learning and billions of user queries, and new versions of the language models we used are likely to perform better. Competing products are also actively developing, and their number is increasing daily. Expert ratings also contain an element of subjectivity, although the rating was blind (the experts did not know which chatbots

they were evaluation) and statistical analysis showed a moderate level of agreement between the ratings.

Generative AI models hold promise for widespread use. However, our research has shown that their answers to user questions are still far from ideal, and the lack of predictive quality in the response can potentially influence both patient decision-making and awareness of various issues.

**There is no conflict of interest.**

**Participation of authors:** concept and design of the study – A.Ye. Bogomolov; collection of material – O.B. Bondarchuk, I.V. Korytska, L.M. Kyrychenko, S.V. Zaikov; processing of material, statistical data, writing of the text – A.Ye. Bogomolov; editing of the text – S.V. Zaikov, A.Ye. Bogomolov.

## References

- Burisch C, Bellary A, Breuckmann F, et al. ChatGPT-4 Performance on German continuing medical education – friend or foe (trick or treat)? Protocol for a randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc.* 2023 Feb 6;14:e63887. doi: 10.2196/63887. PMID: 39913914; PMCID: PMC11843049.
- Kanjee Z, Crowe B, Rodman A. Accuracy of a generative artificial intelligence model in a complex diagnostic challenge. *JAMA.* 2023 Jul 3;330(1):78-80. doi: 10.1001/jama.2023.8288. PMID: 37318797; PMCID: PMC10273128.
- Kim TW. Application of artificial intelligence chatbots, including ChatGPT, in education, scholarly work, programming, and content generation and its prospects: a narrative review. *J Educ Eval Health Prof.* 2023;20:38. doi: 10.3352/jehp.2023.20.38. Epub 2023 Dec 27. PMID: 38148495; PMCID: PMC11893184.
- Liang C. ChatGPT sets record for fastest-growing user base - analyst note. Reuters [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Jul 3]. Available from: <https://www.reuters.com/technology/chatgpt-sets-record-fastest-growing-user-base-analyst-note-2023-02-01/>.
- Liang C. OpenAI's weekly active users surpass 400 million in 2025. Reuters [Internet]. 2025 Feb 20 [cited 2024 Jul 3]. Available from: <https://www.reuters.com/technology/artificial-intelligence/openais-weekly-active-users-surpass-400-million-2025-02-20/>.
- Tam W, Huynh T, Tang A, Luong S, Khatri Y, Zhou W. Nursing education in the age of artificial intelligence powered Chatbots (AI-Chatbots): Are we ready yet? *Nurse Educ Today.* 2023 Oct;129:105917. doi: 10.1016/j.nedt.2023.105917. Epub 2023 Jul 18. PMID: 37506622.

А.Є. Богомолів<sup>1</sup>, О.Б. Бондарчук<sup>1</sup>, Л.М. Кириченко<sup>1</sup>, І.В. Корицька<sup>1</sup>, С.В. Зайков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

## Чат-боти на основі штучного інтелекту можуть впливати на прийняття рішень у пацієнтів із респіраторними та нереспіраторними алергійними захворюваннями

**Мета роботи** — оцінити потенційний вплив відповідей, згенерованих штучним інтелектом, на прийняття рішень і шляхи медичного догляду в пацієнтів із респіраторними та нереспіраторними алергійними станами.

**Матеріали та методи.** Дванадцять запитань було надано двом із найпоширеніших чат-ботів на основі штучного інтелекту: ChatGPT-4o та Gemini 2.0 Flash. Половина цих запитань була розроблена на основі аналізу даних Google Trends за останній рік в Україні (жовтень 2023 р. — вересень 2024 р.), інша половина була складена на основі онлайн-опитування практикуючих лікарів, які визначили найчастіші запитання, які ставлять пацієнти під час клінічних консультацій. П'ять експертів незалежно оцінювали відповіді кожного чат-бота за трьома параметрами: точність, правильність і вичерпність, використовуючи шкалу від 0 до 3 (0 = повністю неточно/неправильно/невичерпно, 3 = повністю точно/правильно/вичерпно). Пізніше всі теми були розподілені на два блоки: Прийняття рішень і Обізнаності.

**Результати та обговорення.** Середні оцінки були такими: ChatGPT отримав (2,08 ± 0,46) бала (точність), (2,07 ± 0,52) бала (правильність) і (2,10 ± 0,57) бала (вичерпність), тоді як Gemini — відповідно (1,97 ± 0,71), (2,00 ± 0,69) та (2,05 ± 0,67) бала. Ці результати вказують на незначну загальну перевагу ChatGPT із найбільшою різницею за точністю (0,11). Статистичний аналіз виявив помірну до високої узгодженість між експертами, що загалом є достатнім для підтвердження результатів.

Аналіз показав, що запитання блоку Прийняття рішень були оцінені для ChatGPT з такими показниками: точність –  $(2,20 \pm 0,52)$  бала, правильність –  $(2,17 \pm 0,50)$  бала, вичерпність –  $(2,26 \pm 0,48)$  бала, для Gemini: точність –  $(2,00 \pm 0,58)$  бала, правильність –  $(1,91 \pm 0,60)$  бала, вичерпність –  $(2,06 \pm 0,55)$  бала. Запитання блоку Обізнаності отримали оцінки для ChatGPT: точність –  $(1,92 \pm 0,60)$  бала, правильність –  $(1,92 \pm 0,58)$  бала, вичерпність –  $(1,88 \pm 0,62)$  бала, для Gemini: точність –  $(1,88 \pm 0,65)$  бала, правильність –  $(2,12 \pm 0,57)$  бала, вичерпність –  $(2,04 \pm 0,59)$  бала.

**Висновки.** Експерти в нашому дослідженні оцінювали відповіді за 4-бальною шкалою (від 0 до 3 балів). Обидва чат-боти в середньому отримали 2 бали з 3 можливих за всіма параметрами (точність, правильність і вичерпність), що є добрим показником. Проте аналіз чітко показав (що помітно за середнім відхиленням), що діапазон оцінок відповідей Gemini був вищим, ніж у ChatGPT, тобто цей чат-бот давав як більш якісні, так і менш якісні відповіді. Це підвищує ймовірність для того, хто запитує, отримати як погану, так і хорошу відповідь, що є показником гіршої передбачуваності чат-бота.

У блоці Прийняття рішень ChatGPT виявився статистично значущо кращим, але в блоці Обізнаності ChatGPT перевершував лише за точністю відповідей, тоді як, за оцінками експертів, Gemini статистично значущо відповідав повніше та правильніше. ChatGPT стабільно перевершував Gemini в блоці Прийняття рішень, що свідчить про його придатність для завдань, які потребують структурованого прийняття рішень. Натомість Gemini перевершував у блоці Обізнаності, особливо за правильністю та вичерпністю, що вказує на його ефективність для інформаційних запитів.

**Ключові слова:** респіраторні та нереспіраторні алергійні захворювання, штучний інтелект, чат-бот.

---

#### Контактна інформація / Corresponding author

Богомолів Артемій Євгенійович, д. мед. н., проф. кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології  
<https://orcid.org/0000-0002-5336-4858>  
E-mail: bogomolov@vnmnu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції / Received 02.06.2024.  
Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 23.07.2025.  
Стаття опублікована / Published 30.10.2025.

#### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Bogomolov AYе, Bondarchuk OB, Kyrychenko LM, Korytska IV, Zaikov SV. Artificial Intelligence-Based Chatbots May Influence Decision-Making in Patients with Respiratory and Non-Respiratory Allergic Diseases. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2025;4:114-119. doi: 10.30978/ТВ2025-4-114.
- Bogomolov AYе, Bondarchuk OB, Kyrychenko LM, Korytska IV, Zaikov SV. Artificial Intelligence-Based Chatbots May Influence Decision-Making in Patients with Respiratory and Non-Respiratory Allergic Diseases. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2025;4:114-119. <http://doi.org/10.30978/ТВ2025-4-114>.



Л.Д. Тодоріко<sup>1</sup>, І.О. Сем'янів<sup>1</sup>, В.І. Петренко<sup>2</sup>,  
Я.І. Виклюк<sup>3</sup>, В.І. Степаненко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Буковинський державний медичний університет, Чернівці

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>3</sup> Національний університет «Львівська політехніка», Львів

## Штучний інтелект у медичній освіті: застосування методів моделювання поширення туберкульозу при викладанні фтизіатрії

Сучасна медична освіта перебуває на етапі трансформації завдяки впровадженню технологій штучного інтелекту (ШІ), які дають змогу персоналізувати навчальний процес, створити віртуальні клінічні сценарії та симуляції, допомагають формувати критичне мислення майбутніх лікарів. При викладанні дисципліни «Фтизіатрія» застосування ШІ, зокрема моделювання поширення туберкульозу, є актуальним, оскільки забезпечує практико-орієнтований підхід, інтеграцію клінічних та епідеміологічних знань і розвиток міждисциплінарних навичок.

**Мета роботи** — обґрунтувати доцільність та ефективність використання технологій ШІ при викладанні дисципліни «Фтизіатрія» з акцентом на застосування моделей поширення туберкульозу як навчального інструменту.

**Матеріали та методи.** У статті використано методологію аналізу сучасних наукових публікацій (Scopus, PubMed, Web of Science, 2018–2025), а також розглянуто практичні можливості застосування мультиагентних симуляцій, SEIR-моделей і генеративних моделей ШІ в навчальному процесі. Методичні підходи передбачають інтеграцію в лекційний курс, використання віртуальних пацієнтів на практичних заняттях, залучення студентів до самостійної роботи, а також формативне та сумативне оцінювання результатів.

**Результати та обговорення.** Запропоновано структуру методики впровадження ШІ у викладання фтизіатрії, зокрема лекційний, практичний, самостійний та оціночний компоненти. Розроблено приклади кейсів: симуляція спалаху туберкульозу в умовах міграції, робота з віртуальними пацієнтами, аналіз епідеміологічних даних, моделювання наслідків відмови від вакцинації. Використання таких підходів сприяє формуванню клінічного мислення, розвитку навичок роботи з даними, підвищенню цифрової грамотності студентів та їхньої мотивації до проведення наукових досліджень.

**Висновки.** Використання ШІ при викладанні дисципліни «Фтизіатрія» є перспективним напрямом розвитку медичної освіти. Інтеграція моделей поширення туберкульозу в навчальний процес сприяє глибшому засвоєнню матеріалу, міждисциплінарній інтеграції та підготовці студентів до роботи в сучасних умовах доказової медицини. Перспективи подальшого розвитку полягають у створенні спеціалізованих освітніх платформ, застосуванні мультиагентних моделей ШІ та розробці етичних стандартів їхнього використання.

### Ключові слова

Штучний інтелект, фтизіатрія, моделювання, клінічні сценарії, віртуальний пацієнт.

Сучасні технології штучного інтелекту (ШІ) дедалі частіше використовують у медичній освіті, створюючи ефективні освітні інструменти й можливості для навчання. Так, огляд, опублікований у 2023 р., показав, що ШІ забезпечує персоналізацію навчального процесу, підвищує діагностичні можливості студентів і полегшує створення навчальних програм [25].

У 2025 році результати досліджень засвідчили, що ШІ уже активно застосовується для: автоматизованого створення тестових завдань і екзаменаційних матеріалів; розроблення клінічних сценаріїв і віртуальних пацієнтів; підвищення рівня діагностичних і практичних навичок студентів та лікарів; а також для автоматизованої обробки та оцінки заявок на вступ до резидентури [23].

Низький рівень впровадження технологій ШІ у робочі навчальні програми медичних факультетів виявлено в недавньому огляді, в якому проаналізовано виклики та потенціал інтеграції ШІ в навчальну структуру: від підвищення цифрової компетентності студентів до етичних аспектів їхньої підготовки [5, 7, 16]. В іншому аналітичному огляді зазначено напрями, в яких застосовують ШІ — оцінка хірургічних навичок, радіологічна підготовка, інтерактивне навчання та робота з текстами. Окремо виділено потенціал персоналізованого навчання та подолання освітньої нерівності [5, 7, 16].

Окремої дискусії потребує підсилення уваги до етичних аспектів застосування ШІ в освіті, зокрема до стандартів відповідального застосування в медичній освіті, особливо в спеціалізованих клінічних настановах [3, 5, 16, 27]. Підтверджено, що інструменти ШІ ефективно поліпшують практичні навички, діагностику та оцінювання студентів, хоча потребують подальших систематичних оцінок [9, 17, 29].

Хоча наявні дані обмежені (більшість досліджень — одноцентрові, невеликі за обсягом), вони демонструють значний потенціал ШІ-інтервенцій, особливо в поєднанні з ретельним інструкційним дизайном і навчальними теоріями [1, 4, 22].

У 2025 р. медичні заклади активно інтегрують ШІ в навчальні програми. До прикладу: Harvard Medical School включив генеративний ШІ в навчальний план для підготовки майбутніх лікарів Harvard Medicine. Представники American Medical Association (АМА) зазначають, що ШІ здатен трансформувати навчальний досвід, локалізуючи «прецизійне навчання» й перетворюючи догляд за пацієнтом на частину прецизійного здоров'я.

В Європі проєкт Susa, що стартував у 2025 р., створює навчальні модулі для цифрової освіти

(включаючи тематику ШІ) лікарів та медичних сестер. Заплановано підготувати понад 6500 випускників і 660 діючих професіоналів, зокрема з етичними, регуляторними аспектами ШІ [10, 23].

Аналіз прогнозу на середньострокову перспективу (до 2040 р.), реконструйованого за допомогою великих мовних моделей, засвідчив глибоку трансформацію медичної освіти за допомогою ШІ: від персоналізованого навчання до нових ролей викладача та симуляційних платформ [6, 13, 20].

Нові підходи на основі платформних рішень демонструють добрі результати [14, 28, 30]. Наприклад, MedSimAI — чат із рольовими симуляціями пацієнтів із негайним формативним зворотним зв'язком допомагає студентам розвинути клінічні навички, водночас забезпечуючи доступність і масштабність тренінгів [7, 11, 24]. Інша розробка — MediTools використовує LLM (Large Language Models) для симуляції клінічних сценаріїв, доступу до медичної літератури й актуальних новин, допомагаючи практиці та освіті інтегруватися в щоденну діяльність студентів і викладачів [8, 15, 19].

Щодо базових компетенцій, то великий системний огляд показав, що обізнаність студентів щодо технологій ШІ має передбачати чотири ключові напрями: фундаментальні знання, практичні навички, експериментальні підходи й етичне мислення, адаптовані до етапів навчання — доклінічного, клінічного, перспективного та дослідницького [2, 18, 26].

**Мета роботи** — обґрунтувати доцільність та ефективність використання технологій ШІ у викладанні дисципліни «Фтизіатрія» з акцентом на застосування моделей поширення туберкульозу як навчального інструменту.

## Матеріали та методи

Під час дослідження застосовано комплексний підхід, що поєднує аналіз сучасних наукових публікацій, огляд освітніх платформ і тестування запропонованої геопросторової моделі.

1. *Аналіз літератури та освітніх ресурсів.* Проведено системний огляд наукових джерел у базах даних PubMed, Scopus, Web of Science щодо застосування технологій ШІ в медичній освіті, зокрема при викладанні дисципліни «Фтизіатрія». Окрему увагу приділено дослідженням використання віртуальних симуляцій, адаптивних навчальних систем і моделей поширення інфекційних захворювань як інструментів розвитку клінічного мислення. Додатково проаналізовано відкриті освітні платформи (Coursera, EdX, FutureLearn), що інтегрують ШІ у викладання клінічних дисциплін.

2. *Математичне та програмне забезпечення.* Для розробки та візуалізації навчальних сценаріїв використано мови програмування Python і R із відповідними бібліотеками для математичного моделювання та геоінформаційного аналізу (NumPy, Pandas, Matplotlib, GeoPandas). Моделювання проводили із застосуванням алгоритмів багатоагентного аналізу, що дають змогу врахувати поведінкові характеристики населення, мобільність, соціально-демографічні параметри та регіональні особливості епідемічного процесу.

3. *Геопросторова модель поширення туберкульозу.* Як навчальний інструмент апробовано авторську математичну геопросторову модель передачі туберкульозу, яка ґрунтується на поєднанні агентно-орієнтованого підходу та медико-статистичних даних щодо захворюваності, наведених у відкритих джерелах (дані Всесвітньої організації охорони здоров'я, Європейського центру профілактики та контролю захворювань, МОЗ України). Модель відтворює можливі сценарії динаміки поширення інфекції за різного рівня міграції, щільності населення та доступності протитуберкульозної допомоги.

4. *Упровадження в освіту.* Отримані результати моделювання інтегровані в навчальний процес у вигляді симуляційних завдань, кейсів та інтерактивних візуалізацій, що дають змогу студентам відпрацьовувати прийняття клінічних й епідеміологічних рішень. Застосування моделі оцінено з використанням пілотного тестування серед студентів старших курсів та аналізом зрозумілості, практичності та ефективності запропонованого інструменту.

Поєднання системного аналізу наукової літератури, огляду освітніх платформ і апробації геопросторової моделі дало змогу отримати комплексне уявлення про потенціал застосування технологій ШІ при викладанні фтизіатрії.

## Результати та обговорення

Застосування ШІ при викладанні дисципліни «Фтизіатрія» може ґрунтуватися на кількох рівнях:

- *освітній рівень:* використання генеративних моделей ШІ (ChatGPT, Claude, MedPaLM тощо) для створення клінічних завдань, автоматизованого формування тестових завдань, віртуальних пацієнтів;
- *моделювання поширення туберкульозу:* застосування епідеміологічних моделей (SEIR, багатофакторні регресійні моделі, мультиагентні симуляції), які можуть бути адаптовані під навчальний процес. Такі моделі дають змогу студентам досліджувати вплив соціальних, біологічних і поведінкових чинників на динаміку поширення інфекції;

- *інтерактивні платформи:* використання симуляційних середовищ (наприклад, NetLogo, AnyLogic) для створення сценаріїв, за якими студенти можуть керувати параметрами моделі (рівень вакцинації, міграція населення, доступність лікування) і спостерігати за зміною епідеміологічної ситуації;
- *клінічна аналітика:* використання алгоритмів машинного навчання для аналізу клінічних даних хворих на туберкульоз та оцінки ефективності різних стратегій лікування. Це не лише сприяє формуванню навичок аналізу даних, а й забезпечує інтеграцію з біостатистикою та епідеміологією;

Упровадження ШІ та моделей поширення туберкульозу в навчальний процес має низку переваг:

1. *Формування клінічного мислення:* студенти вчаться аналізувати складні взаємозв'язки між біологічними, соціальними та екологічними чинниками.
2. *Міждисциплінарність:* інтеграція знань із фтизіатрії, біостатистики, математичного моделювання та інформатики.
3. *Активне навчання:* симуляційні сценарії дають змогу студентам брати участь у «віртуальних експериментах», що сприяє глибшому розумінню матеріалу.
4. *Підготовка до впровадження доказової медицини:* студенти отримують навички роботи з реальними даними та сучасними інструментами аналізу (підготовка до науково-дослідницької діяльності).
5. *Мотиваційний ефект:* використання сучасних технологій робить дисципліну привабливішою, стимулює інтерес до наукової роботи та підвищує якість навчального процесу.

## Структура методичного впровадження

1. Лекційний компонент:

- *інтеграція теоретичних знань із цифровими симуляціями.* Лекції можуть супроводжуватися демонстрацією моделей поширення туберкульозу, побудованих на основі мультиагентного моделювання;
  - *використання ШІ для візуалізації даних.* Застосування алгоритмів машинного навчання для створення графіків і карт поширення хвороби, які наочно демонструють регіональні та глобальні тенденції;
  - *елементи гейміфікації.* Показ сценаріїв «що буде, якщо» (наприклад, зниження рівня вакцинації, збільшення міграції, недотримання лікування), що формує клінічне мислення у студентів.
2. Практичні заняття:
- *віртуальні пацієнти.* Використання генеративних моделей ШІ (LLM-чатів) для створення

ня клінічних випадків. Студенти самостійно збирають анамнез, призначають обстеження, аналізують результати;

- *моделювання сценаріїв*. Студенти в малих групах працюють із мультиагентною системою, змінюють параметри (щільність населення, рівень діагностики, тривалість лікування), аналізують, як це впливає на поширення туберкульозу;
- *розбір клінічних даних*. Практичні заняття можуть передбачати роботу з анонімізованими даними пацієнтів, в якій застосування методів ШІ допомагає прогнозувати ризик рецидиву чи невдачі лікування.

### 3. Самостійна робота студентів:

- *онлайн-платформи для симуляцій*. Надання студентам доступу до інтерактивних моделей. Вони можуть самостійно експериментувати з параметрами та готувати короткі аналітичні звіти;
- *індивідуальні дослідницькі проекти*. Наприклад, робота з поліпшення функціонування мультиагентної моделі поширення туберкульозу в умовах певного регіону України;
- *академічне письмо англійською мовою*. Використання ШІ-інструментів для вдосконалення мовних навичок і підготовки міністатей чи постерів за результатами моделювання.

### 4. Оцінювання результатів:

- *формативне оцінювання*. Використання систем ШІ для автоматичного зворотного зв'язку під час розв'язання клінічних кейсів;
- *сумативне оцінювання*. Включення завдань із моделювання поширення туберкульозу в модульний контроль, коли оцінюється не лише кінцевий результат, а й логіка мислення студента;
- *рефлексія*. Викладач може застосовувати ШІ для аналізу письмових відповідей студентів і визначення найпоширеніших помилок.

### 5. Підготовка викладачів:

- *підвищення цифрової компетентності*. Організація тренінгів із використання освітніх ШІ-інструментів;
- *методичні рекомендації*. Розробка єдиного методичного пакета з прикладами моделей, клінічних сценаріїв та інструкціями для їхнього впровадження;
- *етичні аспекти*. Ознайомлення викладачів і студентів із принципами безпечного та відповідального використання ШІ.

## Висновки

1. Використання технологій ШІ при викладанні дисципліни «Фтизіатрія» відкриває нові можливості для підготовки майбутніх лікарів.

2. Інтеграція моделей поширення туберкульозу в навчальний процес сприяє формуванню клінічного мислення, міждисциплінарних навичок і здатності аналізувати великі масиви даних.

3. Упровадження технологій ШІ в освітній процес має важливе мотиваційне та практичне значення: воно робить навчальний процес динамічнішим, підвищує інтерес студентів до наукових досліджень, готує їх до клінічної та академічної діяльності. Завдяки симуляційним інструментам ШІ та генеративним моделям студенти отримують змогу:

- взаємодіяти з віртуальними пацієнтами та сценаріями поширення хвороби;
- оцінювати вплив соціальних, епідеміологічних і клінічних чинників на перебіг туберкульозу;
- інтегрувати знання з фтизіатрії, біостатистики, інформатики та доказової медицини;
- підвищувати цифрову й академічну компетентність.

## Перспективи розвитку

У найближчі роки очікується:

1. Розширення симуляційних платформ — створення спеціалізованих модулів для викладання інфекційних хвороб, зокрема туберкульозу.
2. Використання мультимодальних моделей ШІ (поєднання тексту, зображень, медичних знімків) для інтегрованого навчання.
3. Міжнародна співпраця — спільні освітні проекти та курси з використанням ШІ для підготовки лікарів-фтизіатрів у різних країнах.
4. Етичні стандарти — розробка рекомендацій щодо безпечного й відповідального застосування ШІ в освіті, що набуватиме дедалі більшого значення.

Таким чином, впровадження ШІ в методику викладання фтизіатрії є не лише актуальним, а й стратегічно важливим напрямом розвитку сучасної медичної освіти.

## Приклади реалізації (кейси для занять)

### Кейс 1. Сценарій «Спалах туберкульозу в умовах міграції»

- *Завдання*: студенти отримують симуляційну модель поширення туберкульозу в регіоні, де відбувається масова міграція населення.
- *Діяльність*: групи змінюють параметри (щільність населення, доступність діагностики, рівень лікування) та аналізують динаміку поширення.
- *Очікуваний результат*: формування навичок прогнозування ризиків і розробки профілактичних заходів.

## Кейс 2. Віртуальний пацієнт із резистентним туберкульозом

- **Завдання:** студенти працюють із клінічним випадком, згенерованим за допомогою ШІ. Пацієнт має резистентну форму туберкульозу.
- **Діяльність:** необхідно зібрати анамнез, призначити обстеження, обрати оптимальну схему лікування.
- **Очікуваний результат:** розвиток клінічного мислення, умінь застосовувати міжнародні протоколи лікування.

## Кейс 3. Аналіз епідеміологічних даних

- **Завдання:** студентам надається анонімізований набір даних (поширення туберкульозу в регіоні за останніх 10 років).
- **Діяльність:** за допомогою ШІ-інструментів студенти визначають тренди, роблять прогноз на найближчих 5 років.
- **Очікуваний результат:** навички статистичного аналізу, критичне ставлення до інтерпретації даних.

## Кейс 4. Етичні аспекти застосування ШІ

- **Завдання:** обговорення ситуацій, коли алгоритми ШІ використовують для прогнозування ризику захворюваності чи відбору пацієнтів на лікування.
- **Діяльність:** студенти аналізують сильні та слабкі сторони рішень, ухвалених системою, та дискутують щодо відповідальності лікаря.
- **Очікуваний результат:** формування етичної відповідальності, розуміння обмежень ШІ в медицині.

## Кейс 5. Моделювання наслідків відмови від вакцинації

- **Завдання:** змодельовати динаміку захворюваності на туберкульоз у регіоні за умов різкого зниження рівня охоплення вакцинацією БЦЖ.
- **Діяльність:** студенти змінюють параметри моделі (охоплення вакцинацією, вікові групи, доступність лікування) і прогнозують епідеміологічну ситуацію.
- **Очікуваний результат:** усвідомлення значення профілактики та колективного імунітету.

### Конфлікту інтересів немає.

**Участь авторів:** концепція та дизайн дослідження — Л.Д. Тодоріко, І.О. Сем'янів; збір матеріалу — І.О. Сем'янів, Я.І. Виклюк; опрацювання матеріалу та написання тексту — Л.Д. Тодоріко, І.О. Сем'янів, В.І. Петренко, Я.І. Виклюк, В.І. Степаненко; статистичне опрацювання даних — І.О. Сем'янів, Я.І. Виклюк; редагування тексту — Л.Д. Тодоріко, В.І. Петренко.

## Список літератури

1. Господарчук Д, Невінський Д, Мартянов Д, Виклюк Я, Сем'янів І. Оптимізація моделей машинного навчання для оцінки ризику поширення туберкульозу. Управління розвитком складних систем. 2025;(61):160-9. doi: 10.32347/2412-9933.2025.61.160-169.
2. Сем'янів ІО та ін. Застосування геопросторової мульти-агентної системи для моделювання різних аспектів передачі туберкульозу. Infusion & chemotherapy. 2024;7(1):9-17. doi: 10.32902/2663-0338-2024-1-9-17.
3. Abraham S, Mamatha G, Airbail H, et al. Diagnosing Patient Health Conditions and Improving the Patient Experience: An Application of AI and ML. In: Healthcare and Knowledge Management for Society 5.0. doi: 10.1201/9781003168638-2.
4. Al Meslamani AZ, Sobrino I, de la Fuente J. Machine learning in infectious diseases: potential applications and limitations. Ann Med. 2024 Dec;56(1):2362869. doi: 10.1080/07853890.2024.2362869. Epub 2024 Jun 10. PMID: 38853633.
5. Bleas C, Kaptchuk TJ, Bernstein MH, Mandl KD, Halamka JD, DesRoches CM. Artificial Intelligence and the Future of Primary Care: Exploratory Qualitative Study of UK General Practitioners' Views. J Med Internet Res. 2019 Mar 20;21(3):e12802. doi: 10.2196/12802. PMID: 30892270.
6. Boscardin CK, Abdounour RE, Gin BC. Macy Foundation Innovation Report. Part I: Current Landscape of Artificial Intelligence in Medical Education. Acad Med. 2025 Sep 1;100(9S Suppl 1):S15-S21. doi: 10.1097/ACM.00000000000006107. Epub 2025 Jun 2. PMID: 40456178.
7. Chan KS, Zary N. Applications and Challenges of Implementing Artificial Intelligence in Medical Education: Integrative Review. JMIR Med Educ. 2019 Jun 15;5(1):e13930. doi: 10.2196/13930.
8. Coiera E. The fate of medicine in the time of AI. Lancet. 2018 Dec 1;392(10162):2331-2332. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31925-1. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30318263.
9. Davenport T, Kalakota R. The potential for artificial intelligence in healthcare. Future Healthc J. 2019 Jun;6(2):94-98. doi: 10.7861/futurehosp.6-2-94.
10. Dolma KG, Paul AK, Rahmatullah M, et al. AI and TB: A New Insight in Digital Chest Radiography. Lecture Notes in Computational Vision and Biomechanics. 2023;37:439-450. doi: 10.1007/978-981-19-0151-5\_37.
11. Konia M, Yao A. Simulation-a new educational paradigm? J Biomed Res. 2013 Mar;27(2):75-80. doi: 10.7555/JBR.27.20120107. Epub 2013 Feb 10. PMID: 23554798.
12. Kumari S, Bhatia M. Machine Learning Techniques For Public Health System: A Scientometric Review. 2022. Second International Conference on Computer Science, Engineering and Applications (ICCSEA). Gunupur, India; 2022:1-6. doi: 10.1109/ICCSEA54677.2022.9936149.
13. Lin SY, Mahoney MR, Sinsky CA. Ten Ways Artificial Intelligence Will Transform Primary Care. J Gen Intern Med. 2019 Aug;34(8):1626-1630. doi: 10.1007/s11606-019-05035-1.
14. McCoy LG, Nagaraj S, Morgado F, Harish V, Das S, Celi LA. What do medical students actually need to know about artificial intelligence? NPJ Digit Med. 2020 Jun 19;3:86. doi: 10.1038/s41746-020-0294-7. PMID: 32577533; PMCID: PMC7305136.
15. Mir MM, Mir GM, Raina NT, et al. Application of Artificial Intelligence in Medical Education: Current Scenario and Future Perspectives. J Adv Med Educ Prof. 2023 Jul;11(3):133-140. doi: 10.30476/JAMP.2023.98655.1803. PMID: 37469385.
16. Park SH, Do KH, Kim S, Park JH, Lim YS. What should medical students know about artificial intelligence in medicine? J Educ Eval Health Prof. 2019;16:18. doi: 10.3352/jeehp.2019.16.18. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31319450.
17. Preiksaitis C, Rose C. Opportunities, Challenges, and Future Directions of Generative Artificial Intelligence in Medical Education: Scoping Review. JMIR Med Educ. 2023 Oct 20;9:e48785. doi: 10.2196/48785. PMID: 37862079.
18. Qureshi H, Shah Z, Raja MAZ, et al. Machine learning investigation of tuberculosis with medicine immunity impact.

- Diagn Microbiol Infect Dis. 2024 Nov;110(3):116472. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2024.116472.
19. Rabie, AH, Saleh AI. Diseases diagnosis based on artificial intelligence and ensemble classification. *Artif Intell Med*. 2024 Feb;148:102753. doi: 10.1016/j.artmed.2023.102753.
  20. Reddy S, Allan S, Coghlan S, Cooper P. A governance model for the application of AI in health care. *J Am Med Inform Assoc*. 2020 Mar 1;27(3):491-497. doi: 10.1093/jamia/ocz192.
  21. Sarantopoulos A, Mastori Kourmpanti C, Yokarasa AL, et al. Artificial Intelligence in Infectious Disease Clinical Practice: An Overview of Gaps, Opportunities, and Limitations. *Trop Med Infect Dis*. 2024;9:228. doi: 10.3390/tropicalmed9100228.
  22. Sarkar M, Gāman M-A, Puyana JC, Bonilla-Escobar FJ. Artificial Intelligence in Medicine and Medical Education: Current Applications, Challenges, and Future Directions. *Int J Med Stud*. 2024 Jul. 25;12(1):9-13 doi: 10.5195/ijms.2024.2626.
  23. Saroha S. Artificial Intelligence in Medical Education: Promise, Pitfalls, and Practical Pathways. *Adv Med Educ Pract*. 2025 Jun 14;16:1039-1046. doi: 10.2147/AMEPS523255.
  24. Sharma M, Singh P. (2021). Use of Artificial Intelligence in Research and Clinical Decision Making for Combating Mycobacterial Diseases. In: Saxena A, Chandra S. (eds). *Artificial Intelligence and Machine Learning in Healthcare*. Springer, Singapore. doi: 10.1007/978-981-16-0811-7\_9.
  25. Todoriko L D, et al. Prospects for the use of artificial intelligence to predict the spread of tuberculosis infection in the WHO European Region. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2023;53(2):86-92. doi: 10.30978/ТВ2023-2-86.
  26. Vyklyuk Y, et al. Applying geospatial multi-agent system to model various aspects of tuberculosis transmission. *New Microbes New Infect*. 2024 Apr 27;59:101417. doi: 10.1016/j.nmni.2024.101417.
  27. Vyklyuk Y, Nevinskyi D, Chopyak V, Golubovska O, Hazdiuk K, Škoda M. A Managerial Approach towards Modeling the Different Strains of the COVID-19 Virus Based on the Spatial GeoCity Model. *Viruses*. 2023 Nov 23;15(12):2299. doi:10.3390/v15122299.
  28. Vyklyuk Ya, Nevinskyi D, Boyko N. Geocity-a new dynamic-spatial model of urban ecosystem. *J Geogr Inst*. 2023;73(2):187-203. doi: 10.2298/IJGI2302187V.
  29. Wartman SA, Combs CD. Medical Education Must Move From the Information Age to the Age of Artificial Intelligence. *Acad Med*. 2018 Aug;93(8):1107-1109. doi: 10.1097/ACM.0000000000002044. PMID: 29095704.

L.D. Todoriko<sup>1</sup>, I.O. Semianiv<sup>1</sup>, V.I. Petrenko<sup>2</sup>, Ya.I. Vyklyuk<sup>3</sup>, V.I. Stepanenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine

## Artificial Intelligence in Medical Education: Modelling Tuberculosis Transmission as a Teaching Tool in Phthisiology

Modern medical education is undergoing a stage of transformation through the integration of artificial intelligence (AI) technologies. They enable personalisation of the learning process, creation of virtual clinical scenarios and simulations, and the development of critical thinking in future physicians. In teaching the discipline *Phthisiology*, the application of AI – particularly modelling the spread of tuberculosis—is highly relevant, as it ensures a practice-oriented approach, integration of clinical and epidemiological knowledge, and the development of interdisciplinary skills.

**Objective** – to substantiate the feasibility and effectiveness of using AI technologies in teaching *Phthisiology*, with an emphasis on the application of tuberculosis transmission models as an educational tool.

**Materials and methods.** This article is based on an analysis of contemporary scientific publications (Scopus, PubMed, Web of Science, 2018–2025) and considers the practical possibilities of applying multi-agent simulations, SEIR models, and generative AI models in the educational process. The methodological approaches include integration into lecture courses, use of virtual patients in practical classes, student involvement in independent work with simulation platforms, as well as formative and summative assessment of results.

**Results and discussion.** A structured model for the methodological implementation of AI in teaching phthisiology is proposed, including lecture, practical, independent and assessment components. Practical case examples have been developed: simulation of tuberculosis outbreaks under migration conditions, working with virtual patients, analysis of epidemiological data and modelling the consequences of declining BCG vaccination coverage. These approaches contribute to the development of clinical reasoning, data analysis skills, digital literacy and motivation for scientific research among students.

**Conclusions.** The use of AI in teaching *Phthisiology* represents a promising direction for the development of medical education. The integration of tuberculosis transmission models into the learning process promotes deeper comprehension of material, interdisciplinary integration and preparation of students for work in the context of modern evidence-based medicine. Future prospects include the creation of specialised educational platforms, the application of multimodal AI models and the development of ethical standards for their use.

**Keyword:** artificial intelligence, phthisiology, modelling, clinical scenarios, virtual patient.

---

**Контактна інформація / Corresponding author**

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., професор  
<https://orcid.org/0000-0002-0117-6513>  
E-mail: [pulmonology@bsmu.edu.ua](mailto:pulmonology@bsmu.edu.ua)

Стаття надійшла до редакції / *Received* 11.08.2025.  
Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 08.09.2025.  
Стаття опублікована / *Published* 30.10.2025.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Тодоріко ЛД, Сем'янів ІО, Петренко ВІ, Вуклюк ЯІ, Степаненко ВІ. Штучний інтелект у медичній освіті: застосування методів моделювання поширення туберкульозу при викладанні фізіатрії. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;4:120-126. doi: 10.30978/TB2025-4-120.
- Todoriko LD, Semianiv IO, Petrenko VI, Vyklyuk YaI, Stepanenko VI. [Artificial Intelligence in Medical Education: Modelling Tuberculosis Transmission as a Teaching Tool in Phthisiology]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;4:120-126. <http://doi.org/10.30978/TB2025-4-120>. Ukrainian.

# Умови публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»

Авторські рукописи мають відповідати умовам публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція». Умови, наведені нижче, враховують вимоги МОН України до наукових фахових видань, у яких публікуються результати дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук та ступеня доктора філософії (накази МОН України № 32 від 15.01.2018 р., № 1437 від 18.11.2020 р.), а також вимоги Міжнародного комітету редакторів медичних журналів щодо авторських робіт, поданих до біомедичних видань (International Committee of Medical Journal Editors). Статті у журналі розміщуються на умовах ліцензії Creative Commons Attribution-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-ND 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/>).

Статті публікуються українською або англійською мовами.

Авторські оригінали надсилаються в електронній формі на електронну пошту редакції (E-mail: [vitalopol3@gmail.com](mailto:vitalopol3@gmail.com)) або через сайт журналу.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори (якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно цифрами 1, 2, 3 тощо персоніфікувати їх), міста, країни (для іноземців);
- ілюстративний матеріал;
- список цитованої літератури;
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 3 до 7 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті) двома мовами: українською та англійською (переклад має бути точним);
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути розміром не менше ніж 3 × 4 см та роздільною здатністю 300 dpi;
- поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (можна завантажити на сайті <http://tubvil.com.ua> → Про нас → Про журнал → 13. Авторські права, ліцензійні умови);
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково двома мовами надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, ідентифікатори ORCID, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції.** Просимо перевірити правильність написання. Транслітерація виконується згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

СТАТТЯ надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

РИСУНКИ, ТАБЛИЦІ, ДІАГРАМИ та формули мають бути включені в текст.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнок, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування в статті.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подаються в оригінальному або електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше ніж 300 dpi і збережені у форматах tiff чи jpg. Надписи та позначення на рисунках мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної

колонки. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити (Бланк інформованої згоди пацієнта на публікацію його фотографії можна завантажити на сайті <http://http://tubvil.com.ua> → Про нас → Про журнал → 12. Політика щодо захисту учасників дослідження).

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, які містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

ІНШІ СТАТТІ (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Кожна публікація не англійською мовою супроводжується анотацією англійською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Кожна публікація не українською мовою супроводжується анотацією українською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.care-statement.org>), а до оформлення рандомізованих досліджень — стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equator-network.org>.

У кінці статті необхідно додати таку інформацію:

- 1. Подяка (за потреби).** Подяки висловлюються співробітникам, які брали участь у зборі інформації, виконанні деяких частин дослідження тощо, але не є співавторами статті. Журнал дотримується принципів авторства, викладених у COPE та ICMJE.
- 2. Джерела фінансування.** Вкажіть джерела фінансування дослідження. Чи було дослідження проведено за кошти державного бюджету в рамках теми НДР закладу (з номером держреєстрації) чи за кошти гранту (вказати номер гранту). Напишіть, якщо ви одержували гонорар за написання рукопису від комерційних організацій чи інших зацікавлених сторін.
- 3. Конфлікт інтересів.** Конфлікт інтересів включає зв'язки із будь-якою не зазначеною в статті організацією чи юридичною особою, наприклад, гонорари, освітні гранти, участь у якості спікерів, членство, робота, консультації, акціонерна власність, експертні висновки чи патентно-ліцензійні угоди, особисті або професійні відносини. Бланк заяви щодо конфлікту інтересів можна завантажити на сайті <http://tubvil.com.ua> → Про нас → Про журнал → 10. Конфлікт інтересів.

*Будь ласка, вкажіть характер конфлікту інтересів для кожного автора.*

4. **Внесок кожного автора.** Якщо авторів кілька, вкажіть внесок кожного співавтора до рукопису, наприклад, пошук літератури, дизайн дослідження, збір, статистичне опрацювання, аналіз, інтерпретація даних, написання, редагування статті тощо.

5. **Етичні аспекти.** Вкажіть, чи всі процедури, які виконуються в дослідженнях із залученням пацієнтів, були у відповідності з етичними стандартами закладу щодо клінічної практики і з Гельсінською декларацією 1964 р. з поправками. Зазначте, чи пройшло дослідження розглядом Комітетом з етики, вкажіть номер схвалення. Вкажіть, чи батьки або опікуни пацієнтів підписували форми інформованої згоди, в яких вони погодилися на лікування та всі необхідні діагностичні процедури, згоди на публікування фотографій та результатів дослідження в спеціалізованих виданнях.

*Підписані форми Інформованої згоди пацієнта повинні бути збережені авторами. Направляти їх у редакцію не потрібно.*

СПИСКІ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці кирилицею, а потім латиницею. Оформлення має відповідати стандарту NLM (National Library of Medicine; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>). Неангломовні бібліографічні посилання дублюють англійською мовою (назву беруть з англійського резюме) і позначають мову статті, наприклад, Ukrainian. Якщо в першоджерелі немає англомовного резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви — згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрошений) за посиланням <https://www.slovnuk.ua/translit.php>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Усі статті, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження» та «Огляди», підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в

журналі. Решта — оцінюються головним редактором чи членами редколегії.

Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що визначає рівень унікальності статті (Unicheck: <https://unicheck.com>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповіді на запитання.

**Редакція журналу всебічно підтримує принцип прозорості у використанні штучного інтелекту в науковій діяльності та відповідності прийнятих до опублікування рукописів сучасним юридичним та етичним нормам.**

Автори рукописів у разі застосування систем штучного інтелекту зобов'язані:

- позначати (маркувати) використання технологій штучного інтелекту при підготовці матеріалів. До прикладу, «Матеріал (стаття, рукопис) підготовлено з використанням технологій штучного інтелекту»;
- перевіряти інформацію, згенеровану штучним інтелектом, на достовірність;
- дотримуватися прав інтелектуальної власності та немайнових прав третіх осіб;
- дотримуватися чинного законодавства України про захист персональних даних і прав людини;
- не використовувати технології штучного інтелекту, створених державою-агресором.

Водночас автори-дослідники несуть відповідальність за наслідки використання технологій штучного інтелекту у науковій, правовій та етичній площині.

**Детальніше з редакційною політикою та умовами публікації в журналі можна ознайомитися на сайті <http://tubvil.com.ua/about> в розділі «Про журнал».**

**Рукописи надсилати на адресу:**

03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3  
E-mail: [vitapol3@gmail.com](mailto:vitapol3@gmail.com); <http://tubvil.com.ua>

Передплату на періодичне друковане видання «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» можна оформити в редакції.

**Контакти:** 096-702-11-52. E-mail: [vitapol3@gmail.com](mailto:vitapol3@gmail.com).

## Зразки оформлення літератури

### Стаття

Clement A, Delage R, Chollier M, Josse L, Gaudry S, Zahar JR, Baubet T, Degos B. Prospective study on a fast-track training in psychiatry for medical students: the psychiatric hat game. BMC Med Educ. 2020 Oct 19;20(1):373. doi: 10.1186/s12909-020-02304-0. PMID: 33076891; PMCID: PMC7574431.

### Стаття з Інтернету

Structure and Dynamics: ejournal of Anthropological and Related Sciences [Internet]. Irvine (CA): University of California. Vol. 1, No. 1, 2005 [cited 2007 Jan 25]. Available from: <http://repositories.cdlib.org/imbs/socdyn/sdeas/>.

### Матеріали конференції

Von Auer C, Oldenburg J, Krause M, Miesbach W, Scharrer I; PTP-Study Group. In: Scharrer I, Schramm W, editors. 35th Hemophilia Symposium; 2004; Hamburg, Germany. Berlin: Springer; 2006. p. 201-4.

### Дисертація

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pili glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

### Книжка

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2002. 768 p.